



ยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 2

ศ.เกียรติคุณ พญ.นลินี อัครโภคี

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร

พ.อ.ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ

Essential Antimicrobial Agents



หนังสือยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 2 (Essential Antimicrobial Agents)

ศ.เกียรติคุณ พญ.นลินี อัสวโกศล

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวิเชียร

พ.อ.ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ



หนังสือยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 2 (Essential Antimicrobial Agents)

บรรณาธิการ :	พินเอก ธนะพันธ์	พิบูลย์บรรณกิจ
	นายแพทย์ ชุมน	สวนกระต่าย
	นายแพทย์ ธวัชชัย	จริยะเศรษฐพงศ์
	เภสัชกร ดร.ปรีชา	มนทกานติกุล
	นาวาอากาศโท พัทธยา	เรียงจันทร์
	นายแพทย์ พิสุทธิ	ศิริไพฑูรย์
	แพทย์หญิง ยุพาพร	วัฒนกุล
	แพทย์หญิง รมณีย์	ชัยวาฤทธิ์
	นายแพทย์ วรพจน์	ตันติศิริวัฒน์
	แพทย์หญิง ศิริลักษณ์	อนันต์ณัฐศิริ
	แพทย์หญิง สิริอร	วัชรานันท์
	อาจารย์ สุรกี	เทียนกริม
	นายแพทย์ อนุชา	อภิสารธนรักษ์
	แพทย์หญิง เลธานี	ไพฑูรย์พงษ์
	แพทย์หญิง พรพรรณ	กู่มานะชัย

ISBN 978-616-91625-4-4

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2558

จำนวน 2,000 เล่ม

ราคาเล่มละ 800 บาท

จัดทำโดย สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย
อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย
ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
Website : www.idthai.org
เบอร์โทรศัพท์ 02-7166874 โทรสาร 02-7166807

พิมพ์ที่ ตริเทพบุ๊คโปรดักส์
26 ซอยสุขสวัสดิ์ 26 แขวง 6-1 ถนนสุขสวัสดิ์
บางปะกอก ราษฎร์บูรณะ กรุงเทพฯ
โทร. 02-4273928, 087-5886069

โรคติดเชื้อยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย แพทย์จำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจในการให้การวินิจฉัยโรค การให้การป้องกันร่วมทั้งการดูแลรักษาอย่างถูกต้อง สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยมีแนวคิดการเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับโรคติดเชื้อให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ร่วมทั้งในระดับประชาชน การให้ยาต้านจุลชีพในการรักษาการติดเชื้อในเวชปฏิบัติอย่างถูกต้องและเหมาะสมมีความสำคัญในการให้การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อเพราะสามารถลดการสูญเสียจากการเจ็บป่วย ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลและยังช่วยลดปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคในประเทศไทยหนังสือยาต้านจุลชีพที่สำคัญของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยเล่มนี้ จึงนับได้ว่าเป็นหนังสือยาต้านจุลชีพที่สำคัญที่สมบูรณ์แบบอย่างยิ่ง เพราะได้บรรจุเนื้อหาการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีความสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อทั้งเด็กและผู้ใหญ่ โดยผู้นิพนธ์ผู้ทรงคุณวุฒิช่วยกันเรียบเรียงตำราเล่มนี้ขึ้นมา ทั้งยังได้ครอบคลุมวิทยาการด้านระบาดวิทยา และจุลชีพวิทยาทางคลินิกอันจะช่วยแนะแนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคได้ถูกต้องและมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

ในฐานะนายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ข้าพเจ้าขอขอบคุณอนุกรรมการฝ่ายวิชาการของสมาคมฯ และผู้นิพนธ์ทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือและเสียสละเวลารวบรวมความรู้และนำมาเรียบเรียง และจัดพิมพ์หนังสือยาต้านจุลชีพที่สำคัญเล่มนี้ขึ้นมา ซึ่งจะช่วยเหลือประโยชน์ในการดูแลรักษาให้แก่บุคลากรทางการแพทย์อย่างมาก

ข้าพเจ้าเชื่อว่าหนังสือยาต้านจุลชีพที่สำคัญชุดนี้ จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นอายุรแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติ หรือแพทย์สาขาอื่น ๆ รวมไปถึงบุคลากรทางการแพทย์ทุกสาขา

ศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร

นายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

พ.ศ. 2557-2558

ยาปฏิชีวนะ/ยาต้านจุลชีพนับเป็นกลุ่มยาที่สำคัญกลุ่มหนึ่งในทางการแพทย์ ดังที่ Stuart B Levy (2002) กล่าวไว้ว่า “Antibiotics are medical treasures, perhaps the most important therapeutic discovery in the history of medicine” และครั้งหนึ่งเคยได้รับการขนานนามว่า “miracle drugs” เนื่องจากยาสามารถลดอัตราตายจากการติดเชื้อลงได้อย่างมากมายมหาศาล

ยาปฏิชีวนะ/ยาต้านจุลชีพมีความแตกต่างจากยากลุ่มอื่นในประการสำคัญประการหนึ่ง คือ การมีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาที่ไม่ใช่ส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายมนุษย์ (หรือสัตว์) แต่เป็นการออกฤทธิ์ต่อจุลชีพที่บุกรุกเข้าไปในร่างกาย และจุลชีพเป็นสิ่งมีชีวิตที่สามารถมีวิวัฒนาการของมันเองที่จะป้องกันตัวจนเกิดเป็นการดื้อยาขึ้น ทำให้ยาปฏิชีวนะ/ยาต้านจุลชีพหมดฤทธิ์ไป ดังที่ผู้เชี่ยวชาญบางท่านใช้คำว่า “antibiotic paradox” ซึ่งมีความหมายว่ายากลุ่มนี้มีสองมิติ หนึ่งคือยาสามารถฆ่าเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพในมิติหนึ่งและอีกมิติหนึ่งยาต้านจุลชีพจะทำหน้าที่คัดเลือกการดื้อยาอันเป็นการตอบสนองทางธรรมชาติของจุลชีพ

ดังนั้น การจะใช้อย่างมีประสิทธิภาพให้ได้ผลสัมฤทธิ์สูงสุด จึงควรมีการร่วมมือกันของแพทย์ผู้รักษาซึ่งมีความรู้ทั้งกว้างและลึกในด้านผู้ป่วย เกสัชกรผู้มีความรู้ลึกซึ้งด้านยา และนักจุลชีววิทยาผู้มีความรู้เท่าทันจุลชีพ สามารถวินิจฉัยชนิดของจุลชีพ ความไวต่อยา และช่วยป้องกันการดื้อยาร่วมกับแพทย์และเภสัชกร

นับตั้งแต่การค้นพบ ยาปฏิชีวนะ/ยาต้านจุลชีพได้ผ่านยุคต่าง ๆ มา และยุคทอง (golden age) ซึ่งมาถึงเมื่อประมาณช่วง ค.ศ. 1950s ก็กำลังจะผ่านไป และเรากำลังจะเห็นยุคหลังยาปฏิชีวนะ (post-antibiotic era) ได้รางๆ การที่สมาคมโรคติดเชื้อในยุคที่ศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระพงษ์ ตันทวีเชียรเป็นนายกสมาคม และพันเอกนายแพทย์ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ ประธานฝ่ายวิชาการ ได้จัดพิมพ์ตำราเกี่ยวกับยาปฏิชีวนะ/ยาต้านจุลชีพ เพื่อให้แพทย์ เกสัชกร นักจุลชีววิทยา ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ที่สนใจและ/หรือที่เกี่ยวข้อง ได้ศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับยา ซึ่งนิพนธ์โดยอาจารย์แพทย์ด้านโรคติดเชื้อและอาจารย์เภสัชศาสตร์ด้านยาต้านจุลชีพ นับเป็นเรื่องที่น่ายินดีอย่างยิ่ง หวังว่าตำราทั้งสองเล่มนี้จะนำมาซึ่งการบรรลุวัตถุประสงค์ของการจัดทำ ซึ่งคือการรักษาโรคติดเชื้อให้ได้ประสิทธิผลสูงที่สุด และในขณะเดียวกันก็สามารถชะลอการดื้อยาได้นานที่สุด

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงนลินี อัสวโกตี

ผู้พิมพ์

กิตติยศ ภู่วรรณ

อาจารย์นายแพทย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

เกศินี โชติวานิช

รองศาสตราจารย์ ดร.

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

จักรพงษ์ บรมินเพนทร์

นายแพทย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

จันทนา ห่วงสายทอง

เภสัชกรหญิง

ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

จันทิมา ตรีพัฒน์กุล

พันธุ์หญิง

กองอายุรกรรม

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นัทรพร กิตติตระกูล

อาจารย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ณัฐธิดา ศรีบุญวรกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร วัฒนกุลพานิชย์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ธวัชชัย จริยะเศรษฐพงศ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

นลินี อัสวโกลี

ศาสตราจารย์ เกียรติคุณ แพทย์หญิง

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บริมาส หาญบุญคุณูปการ

อาจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ประกายแก้ว จรูญวรรณะ

อาจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ปรีชา มณฑานติกุล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกร

ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พจนีย์ จิตตะมาลา

อาจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาสูติวิทยาเขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

พอล ไรนสัน

อาจารย์ นายแพทย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

เพ็ญจันทร์ แซ่จิว

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภิญญ มุสิกพันธุ์

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มาเรีย นิมา จิตสมบัติ

อาจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

เมธี ชยะกุลศิริ

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

ยงยุทธ เลิศศรีสถิต

เภสัชกร

วิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย

วิชัย สันติมาลีวรกุล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษักร ดร.

ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วีระพงษ์ ภูมิรัตนประพิณ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ

ศาสตราจารย์ ดร.

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

สัทพ์ ม่วงน้อยเจริญ

อาจารย์ หน่วยเภสัชวิทยาคลินิก

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

สิริอร วัชรานันท์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

แสง อุษยาพร

เภสัชกร

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อรนิช นาวานุเคราะห์

อาจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อริรัฐ บุญญาศิริ

อาจารย์ นายแพทย์

หน่วยระบาดวิทยาคลินิก

สถานส่งเสริมการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

อังสนา ภูเฝ้ากรัตน์

อาจารย์ แพทย์หญิง

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

อภิชาติ โช่เงิน

เภสัชกร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

โอภาส พุทธเจริญ

อาจารย์ นายแพทย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	หน้า
Antibiotics: the miracle Drugs นลินี อัสวโกศล	1
Antibacterial agents ปรีชา มณฑาทิกุล	15
Cephalosporins ธวัชชัย จริยะเศรษฐพงศ์	19
Rifamycins โอภาส พุทธเจริญ	54
Sulfonamide and trimethoprim: antibacterial and antipneumocystis ยงยุทธ เลิศศรีสถิต, วิชัย สันติมาลีวรกุล	68
Linezolid and other oxazolidinones จันทิมา ตริยพัฒน์กุล	92
Antibiotics in the pipeline จันทนา ห่วงสายทอง, แสง อุษาพร, อภิชาติ โช้เงิน	120
Antihelminthic drugs ดร วัฒนกุลพานิชย์	139
Antimalarial agents สัณห์ ม่วงน้อยเจริญ	141
Quinine ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ, ณัฐธิดา ศรีบุญวรกุล	144
Mefloquine พจนีย์ จิตตะมาลา, ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ	147
Chloroquine ประกายแก้ว จรูญวรรณนะ, ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ	149
Primaquine เกศินี โชติวานิช, ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ	152
Artemisinin บริมาส หาญบุญคุณูปการ, ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ	156

	หน้า
Artemether	160
สัณท์ ม่วงน้อยเจริญ	
Dihydroartemisinin	166
สัณท์ ม่วงน้อยเจริญ	
Atovaquone-proguanil: Malarone®	171
ประกายแก้ว จรุงวรรณะ	
Pyronaridine-artesunate	175
บริมาส หาญบุญคุณูปการ	
Cotrimoxazole: antiprotozoa	180
ฉัตรพร กิตติตระกูล	
Amphotericin B: antiprotozoa	193
วีระพงษ์ ภูมิรัตนประพิณ	
Nitazoxanide	201
กิตติยศ ภู่วรรณ	
Praziquantel	206
ดร วัฒนกุลพานิชย์	
Antiviral drugs	209
สิริอร วัชรานันท์	
Interferon, pegylated interferon, lamivudine, entecavir,	
telbivudine, tenofovir	213
อังสนา ภู่อกรัตน์, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล	
Adefovir	249
อังสนา ภู่อกรัตน์, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล	
Ribavirin	257
อรนิช นาวานุเคราะห์	
Anti-herpesvirus drugs	264
จักรพงษ์ บรมินเทนท์	

	หน้า
Anti-cytomegalovirus (CMV) agents	286
ลิริออร์ วัชรานานันท์	
Influenza antiviral drug	314
อริรัฐ บุญญาศิริ	
Antifungal drugs	331
ภิญญ มุตสิกพันธุ์	
Ketoconazole	334
ภิญญ มุตสิกพันธุ์	
Fluconazole	344
พอพล โรจนพันธุ์	
Itraconazole	357
พอพล โรจนพันธุ์	
Newer triazoles: voriconazole, posaconazole	373
มาเรีย นิน่า จิตะสมบัติ	
Amphotericin B: antifungus	390
ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ	
Flucytosine	419
เพลินจันทร์ เชษฐโชติศักดิ์	
Terbinafine	428
เพลินจันทร์ เชษฐโชติศักดิ์	
Echinocandins	438
เมธี ชยะกุลศิริ	
Index	459

Antibiotics: the Miracle Drugs

นลินี อัสวโกศล

Antibiotics are a medical treasure, perhaps the most important therapeutic discovery in the history of medicine.

Levy SB, 2002

บทนำ

ความสามารถของยาปฏิชีวนะที่สามารถเปลี่ยนแปลงธรรมชาติของโรคติดเชื้อที่รุนแรงถึงตายได้ให้หายขาดทำให้ยาเหล่านี้ได้ชื่อว่า ‘miracle drugs’ หรือ ‘magic bullet’ ยาปฏิชีวนะมีดีอันยาวนานและมีพัฒนาการที่น่าเรียนรู้ นับตั้งแต่การค้นพบเริ่มแรกจากธรรมชาติมาจนถึงการสังเคราะห์ที่ซับซ้อน การสะกดของวิวัฒนาการจากการดื้อยาโดยจุลชีพและการขาดแคลนยาซึ่งเกิดในช่วงวิกฤตของการดื้อยา ในอนาคตยาปฏิชีวนะหรือยาด้านจุลชีพจะยังคงเป็น miracle drug หรือ magic bullet ต่อไปได้หรือไม่ จะมีมาตรการใดที่จะสงวนคุณสมบัติเหล่านี้ไว้ได้หรือไม่ บทความนี้จะกล่าวถึงการค้นพบยาปฏิชีวนะจนกระทั่งถึงมาตรการที่จะสงวนความเป็น miracle drug ของยาไว้

ทฤษฎี Germ (germ theory): ปฐมเหตุแห่งการค้นหายาปฏิชีวนะ¹

ก่อนที่จะมีความรู้เรื่องจุลชีพ ผู้ป่วยที่มีอาการไข้ หนาวสั่นและอาการตามระบบอย่างอื่น ๆ เช่น เจ็บคอ ปัสสาวะแสบขัด ฯลฯ จะได้รับการรักษาตามอาการแต่ละอาการไป บุคคลที่มีอิทธิพลต่อทฤษฎี germ มี 3 คน คือ Anton van Leeuwenhoeck ซึ่งเป็นพ่อค้าขายอาหารแห่งชาวดัตช์ ผู้ค้นพบ homemade microscope เป็นบุคคลแรก แต่กว่าจะมีการยอมรับทฤษฎี germ ก็ล่วงมาอีก 200 ปี โดยบุคคลที่ 2 คือ Louis Pasteur นักเคมีชาวปารีสเป็นผู้ค้นพบสาเหตุของการเน่าเปื่อย (decompose) ของวัตถุดิบที่เรียกว่าเกิดจากจุลชีพ บุคคลที่ 3 คือ Robert Koch นักฟิสิกส์ชาวเยอรมัน ผู้ค้นพบการเพาะเชื้อด้วยอาหารแข็ง (solid media)

เมื่อทฤษฎี germ เป็นที่ยอมรับในกลางศตวรรษที่ 19 นักวิทยาศาสตร์ก็ได้ค้นพบจุลชีพที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อและสามารถเพาะเลี้ยงเชื้อที่เป็นสาเหตุได้ จากนั้นเป้าหมายของการรักษาก็เปลี่ยนไป ยุคของการค้นหาที่จะนำจุลชีพก็ได้เริ่มต้นขึ้นโดยเป็นการค้นพบที่ไม่ได้คาดหมายในระยะต้นและการค้นหาด้วยความมานะพยายามในช่วงต่อมา

การค้นพบยาปฏิชีวนะ

เมื่อมีการยอมรับทฤษฎี germ ในช่วงกลางของศตวรรษที่ 19 ก็มีการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการรักษาโรค การเริ่มค้นหาหรือสารที่สามารถฆ่าเชื้อหรือจุลชีพได้

ใน ค.ศ. 1889 Paul Vuilleman หัวหน้าภาควิชา Natural History แห่งคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแนซิงได้กล่าวถึงสมมติฐานที่ว่าสิ่งมีชีวิตสามารถสร้างสารที่มีฤทธิ์ต้านสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นและเขาเรียกกระบวนการนั้นว่า ‘antibiosis’ และ ‘antibiotic’ ก็คือสารตามธรรมชาติที่สร้างโดยจุลชีพที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพชนิดอื่น² โดยแท้จริงแล้วคำว่า ‘antibiotic’ นั้นถือว่ามีที่มาจาก Selman Waksman ซึ่งเป็นนักจุลชีววิทยาเกี่ยวกับดินชาวอเมริกันผู้ค้นพบ streptomycin และได้รับรางวัลโนเบลในเวลาต่อมา (จะกล่าวถึงต่อไป)

ในยุคโบราณมีการใช้ antibiotic ‘อย่างไม่เป็นทางการ’ ก่อนที่จะมีการค้นพบ ‘อย่างเป็นทางการ’ เช่น การรักษาแผลแบบโบราณซึ่งอาจมีการปนเปื้อนด้วยดินที่มีสาร tetracycline ปนอยู่ เนื่องจากการพบจุลชีพที่สร้างยาจากพื้นดินส่วนเดียวกับที่ฝังมัมมี่ เป็นต้น

ในปลายศตวรรษที่ 19 นักวิทยาศาสตร์ทุ่มเทความสนใจและพลังงานไปในการค้นหาแบคทีเรียที่ไม่มีพิษ ไม่มีภัยเพื่อมารักษาโรคที่เกิดจากแบคทีเรียที่เป็นอันตราย ใน ค.ศ. 1877 Louis Pasteur และผู้ร่วมงานในปารีสได้ทดลองฉีดจุลชีพในดินเข้าไปรักษาโรคแอนแทรกซ์ (anthrax) ในสัตว์ทดลองได้ และ 10 ปีต่อมา Charles Bouchard พบว่าการฉีดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* จำนวนเล็กน้อยเข้าไปในกระต่ายสามารถป้องกันโรคแอนแทรกซ์ได้

ยาปฏิชีวนะตัวแรก

สารที่สมควรจะเรียกว่า ‘ยาปฏิชีวนะ’ ตัวแรกได้แก่ pyocyanase สารนี้ได้รับการค้นพบใน ค.ศ. 1888 มีประวัติที่ยาว โดย E. de Freudenrich ในประเทศเยอรมนีได้ค้นพบสารสีน้ำเงินจาก broth culture ของ *P. aeruginosa* ซึ่งสามารถหยุดการเจริญเติบโตของแบคทีเรียชนิดอื่นได้ ต่อมา Emmerich และ Loew ในประเทศเยอรมนีเช่นกันได้ยืนยันปรากฏการณ์นี้และให้ชื่อสารนี้ว่า ‘pyocyanase’ และได้้นำสารนี้มาวิจัยทางคลินิกอย่างกว้างขวางใน ค.ศ. 1889 การศึกษาเริ่มต้นในหลอดทดลองพบว่าสารนี้สามารถยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น เชื้อไข้ทัยฟอยด์ เชื้อ *Bacillus anthracis* เชื้อคอตีบ เชื้อกาฬโรคและเชื้อที่ทำให้เกิดฝีที่ผิวหนัง แต่เมื่อนำ pyocyanase มาใช้ในผู้ป่วย ปรากฏว่าสารนี้ไม่คงทนและมีพิษมาก ผู้วิจัยจึงรู้ว่าไม่ใช่สารที่เขาค้นหากันแต่ก็ยังมีการใช้ pyocyanase เป็นยาทาต่อมาอีกถึง 30 ปี

ต่อมา Paul Ehrlich นักเคมีในกรุงเบอร์ลินตั้งสมมติฐานว่าสีเคมี (chemical dye) อาจฆ่าจุลชีพได้ และใน ค.ศ. 1910 เขาค้นพบ ‘Salvarsan’ สีเคมีชนิดหนึ่งซึ่งมีส่วนประกอบของ arsenic สามารถฆ่าเชื้อ trypanosome ได้และยังสามารถรักษาผู้ป่วยที่เป็นซิฟิลิสได้ด้วย³ ต่อมาพบว่าสารนี้มีพิษและมีประสิทธิภาพไม่สม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามยังถือว่าสารนี้เป็นสารแรกที่ใช้รักษาโรคที่พบบ่อย (ในสมัยนั้น) และการค้นพบสารนี้เป็นการเปิดประตูสู่ยุค ‘เคมีบำบัด’

ต่อมาในต้นศตวรรษที่ 20 ความล้มเหลวของ ‘pyocyanase’ และ ‘salvarsan’ หรือ magic bullet ของ Paul Ehrlich เป็นสาเหตุแห่งความท้อถอยของความพยายามที่จะค้นหายาปฏิชีวนะหรือสารต้านจุลชีพไปอีกหลายปี

การค้นพบ penicillin

ขณะที่ความล้มเหลวของ pyocyanase และ salvarsan ทำให้นักวิทยาศาสตร์คลาความกระตือรือร้นในการค้นหา antibiotic ลงไป ที่โรงพยาบาลเซนต์แมรีในกรุงลอนดอน บางคนยังไม่เลิกค้นหาสารดังกล่าว บุคคลผู้นั้นคือ Alexander Fleming

ย้อนกลับไปทศวรรษ 1920 Fleming เคยค้นพบสารฆ่าเชื้อแบคทีเรียในน้ำตาคนที่ทำให้แบคทีเรียแตกออกและตาย เขาเรียกสารนี้ว่า 'lysozyme' เป็นที่น่าเสียดายว่าเขาไม่สามารถนำสารนี้มาใช้ทางคลินิกได้ เนื่องจากไม่สามารถผลิตให้เป็นจำนวนมากได้และสารนี้ก็ยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ก่อโรค (non-pathogenic bacteria) เท่านั้น แต่ความสำคัญอยู่ที่การค้นพบสารในธรรมชาติจากร่างกายมนุษย์ที่สามารถป้องกันการรุกรานของเชื้อแบคทีเรียได้

ใน ค.ศ. 1928 Fleming ได้มีการค้นพบเป็นครั้งที่ 2 ครั้งนี้เป็น การค้นพบที่ยิ่งใหญ่⁴ เมื่อเขากลับจากการพักผ่อนวันสุดสัปดาห์ เขาพบว่ามีจานเลี้ยงเชื้อที่ยังไม่ได้ล้างหลงเหลืออยู่ เขาพบว่านิคมของเชื้อ *Staphylococcus* ในจานเหล่านี้แตกออกและพบนิคมของเชื้อราในบริเวณใกล้เคียงกัน เขาคิดว่าสิ่งนี้อาจเป็นปรากฏการณ์สำคัญ ต่อมาไม่นาน Fleming ได้พบว่าเชื้อราดังกล่าวได้ผลิตสารที่แม้จะมีจำนวนน้อยมากก็สามารถซึมผ่านวุ้นเลี้ยงเชื้อและทำให้แบคทีเรียแตกออกได้ เขาเรียกสารนี้ว่า 'penicillin' ตามชื่อเชื้อรา *Penicillium* ที่สร้างสารนี้และยังได้สกัดสารดังกล่าวนี้และแสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้ Fleming ได้ชื่อว่าเป็นผู้ค้นพบยาปฏิชีวนะที่แท้จริงเป็นคนแรก

การค้นพบ penicillin มีขึ้นใน ค.ศ. 1928 แต่กว่าจะมีการนำยานี้มาใช้รักษาโรคติดเชื้อในคนได้ก็คือ ค.ศ. 1942 มีอะไรเกิดขึ้นระหว่างนั้น Fleming เข้าใจว่าเกิดจากการขาดผู้เชี่ยวชาญในด้านชีวเคมีและจุลชีววิทยา แต่นักวิทยาศาสตร์ทั่วไปยังมีความรู้สึกผิดหวังกับความล้มเหลวของ pyocyanase และ salvarsan

Prontosil: ต้นเหตุของการกลับคืนมาของความสนใจในการค้นหายาปฏิชีวนะ

Gerhard Domagk ผู้อำนวยการสถาบันวิจัย Farbenindustrie ในประเทศเยอรมนี ค้นหาสีเคมีที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและพบว่าสีชนิดหนึ่งสามารถฆ่าเชื้อ *Streptococcus* ที่ฉีดเข้าในสัตว์ทดลองได้ สีนี้ชื่อว่า Prontosil

Domagk และคณะพบว่าสีนี้ไม่มีฤทธิ์ในหลอดทดลองแต่มีฤทธิ์เมื่อใส่เข้าไปในหนู ต่อมาจึงมีการค้นพบว่าสีไม่ได้เป็นตัวออกฤทธิ์ต้านเชื้อแต่เป็นสารเคมีที่ติดมาด้วยนั่นคือ สาร sulfonamide ซึ่งถูกปล่อยออกมาเมื่อมีเมตาบอลิซึมเกิดขึ้น⁵ จุดนี้เป็นจุดกำเนิดของ sulfonamide ซึ่งนักวิทยาศาสตร์ในขณะนั้นคิดว่าเป็นเหตุผลที่ทำให้ความสนใจในด้านยาปฏิชีวนะกลับคืนมา

การค้นหายาปฏิชีวนะ

เมื่อมีการพบความสำเร็จเกี่ยวกับ sulfonamide ก็มีการค้นหายาปฏิชีวนะอีกต่อไป ในช่วงทศวรรษ 1940 Salman Waksman ซึ่งเป็นนักจุลชีววิทยาเกี่ยวกับดินเป็นผู้ที่มีผลงานมาก ผลงานของเขาไม่

เพียงแต่ทำให้เกิดความก้าวหน้าในวิทยาการของจุลชีววิทยาเกี่ยวกับดินเท่านั้น แต่ยังนำไปสู่ยุคทองของการค้นพบยาปฏิชีวนะ⁶

ใน ค.ศ. 1939 Rene Dubos นักศึกษาคนหนึ่งของ Waksman ซึ่งทำงานอยู่ที่สถาบันร็อกกี้เฟลเลอร์ได้ค้นพบจุลชีพจากดินที่สามารถสร้างยาปฏิชีวนะได้เป็นครั้งแรก เขาพบเชื้อ *Bacillus brevis* ซึ่งผลิตสารต้านแบคทีเรียแกรมบวก และเขาให้ชื่อสารนั้นว่า ‘gramicidin’ สารนี้เป็นสารธรรมชาติตัวแรกที่ตามหลังสารสังเคราะห์ sulfonamide มาติดๆ ต่อมาพบว่าสารนี้มีพิษเมื่อให้เข้าหลอดเลือดดำ ดังนั้นจึงมีการใช้ gramicidin ในรูปยาใช้ภายนอกและก็ยังมีการใช้อยู่จนถึงทุกวันนี้

การพัฒนา penicillin⁷

ในประเทศอังกฤษ พยาธิแพทย์ชื่อ Howard Florey มีความสนใจที่จะศึกษาค้นคว้าเรื่องยาปฏิชีวนะ และได้ร่วมงานกับนักเคมีชาวเยอรมันชื่อ Ernst Chain ซึ่งได้ทำงานร่วมกันมาตลอดเป็นเวลาหลายปี งานที่สำคัญคือการพัฒนา penicillin เขาทั้งสองและผู้ร่วมวิจัยได้ศึกษาวิธีสกัดสาร penicillin ทำให้สารมีความคงทนและสามารถผลิตออกมาในจำนวนที่พอจะนำมาใช้ทดลองในสัตว์ ผลการทดลองเป็นที่น่าพอใจ สารนี้ป้องกันไม่ให้สัตว์ตายจากการติดเชื้อ

ต่อมา Florey และคณะได้ร่วมกับแพทย์และนักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกันนำ penicillin ซึ่งมีจำนวนเพียงเล็กน้อยไปใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็นแผลไฟไหม้ติดเชื้อที่ Coconut Grove ในเมืองบอสตันเมื่อเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 1942 (จะกล่าวต่อไป) การใช้ยาครั้งนี้ถือเป็นการใช้ยาในทางสาธารณะและเป็นการใช้ครั้งใหญ่ครั้งแรกซึ่งทำให้ penicillin มีชื่อเสียงและสามารถกระตุ้นให้บริษัทอุตสาหกรรมยาขนาดใหญ่ในประเทศสหรัฐอเมริกาเริ่มผลิตยาอย่างจริงจัง

ดังนั้นใน ค.ศ. 1944 จึงมี penicillin ใช้อย่างเป็นทางการและ Fleming ได้ชื่อว่าเป็นนักวิทยาศาสตร์ผู้ยิ่งใหญ่แห่งศตวรรษที่ 20 ในระยะนี้ penicillin กลายเป็นยาวิเศษและมีการนำไปใช้อย่างไม่จำกัด ผู้คนตั้งความหวังสูงส่งไว้กับยานี้จน penicillin กลายเป็นยาที่ ‘cure-all’

ผลของ miracle drug

ในเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 1942 คือ วันที่ penicillin ปรากฏต่อสาธารณชนเป็นครั้งแรก⁸ หนังสือพิมพ์ Boston Sunday Globe รายงานไฟไหม้ที่ในดัลลัสแห่งหนึ่งใน Coconut Grove เมืองบอสตันทำให้มีคนเสียชีวิต 450 ราย และถูกไฟไหม้อีกกว่า 400 ราย ผู้ป่วยติดเชื้อจากการถูกไฟไหม้ได้รับการรักษาด้วย sulfonamide แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไปที่โรงพยาบาล Massachusetts General Hospital ได้รับ ‘ยาใหม่’ ที่เดินทางกว่า 300 ไมล์มาจาก New Jersey ยาใหม่นี้คือ penicillin ในครั้งนั้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อหลังไฟไหม้เกือบทุกรายที่ได้ penicillin รอดชีวิตและ penicillin ได้รับเครดิตในการช่วยชีวิตในครั้งนั้นในขณะที่ในอดีตผู้ป่วยติดเชื้อหลังไฟไหม้จะเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อ *Staphylococcus* เกือบทั้งหมด

ดังนั้น penicillin จึงได้ชื่อว่าเป็น ‘miracle drug’ จากคุณสมบัติของการควบคุมแบคทีเรียได้รวดเร็ว แบคทีเรียซึ่งก่อนหน้านี้สามารถฆ่าผู้ป่วยได้อย่างสม่ำเสมอและแน่นอน

ตัวอย่างของผลของยาปฏิชีวนะที่ค้นพบในระยะแรกต่อการลดอัตราการตายของโรคติดเชื้อลงอย่างมากมานั้นมีมากและเป็นที่ทราบกันดี ขอยกตัวอย่างรายงานที่ลงตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ดังต่อไปนี้

ใน ค.ศ. 1937 Schwentker และคณะรายงานผลการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ meningococcus 10 ราย ด้วยการฉีด sulfanilamide เข้าใต้ผิวหนัง เขาพบว่าผู้ป่วย 9 รายใน 10 รายรอดชีวิต อัตราตายคือร้อยละ 10 ซึ่งลดลงจากอัตราตายร้อยละ 90 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา⁹

ส่วน Smith และ Vicker ใน ค.ศ. 1960 รายงานธรรมชาติของการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *Staphylococcus* ในผู้ป่วยที่รวบรวมได้ระหว่าง ค.ศ. 1936-1955 เขาพบว่าอัตราตายที่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดชนิดปฐมภูมิจากเชื้อดังกล่าวที่ไม่ได้รับการรักษาคือร้อยละ 87 แต่รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาผสมระหว่าง penicillin กับ sulfonamide มีอัตราตายเพียงร้อยละ 32¹⁰

ดังนั้น penicillin จึงได้รับการยกย่องว่าเป็น ‘miracle drug’ ส่วน ‘magic bullet’ เป็นคำเรียกขานของ Paul Ehrlich ต่อสารที่สามารถฆ่าแบคทีเรียที่รุกรานเข้าสู่มนุษย์โดยไม่ทำลายร่างกายของเรา และดังได้กล่าวแล้วว่า sulfonamide (จาก prontosil) เป็นสารกลุ่มแรกที่ทำให้การค้นหา ‘magic bullet’ กลับคืนมาอีกครั้งหลังจากที่สะดุดไปจากความผิดหวังที่เกิดกับ pyocyanase และ salvarsan

กำเนิดของ streptomycin และยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside¹¹

หลังการค้นพบ gramicidin โดย Dubos ใน ค.ศ. 1943 Waksman ได้ทุ่มเทความสนใจในจุลชีพจากดินอีก เขาคัดเลือกได้จุลชีพ 10 ตัวจากตัวอย่างกว่า 10,000 ชนิดและพบจุลชีพตัวหนึ่งคือ *Streptomyces griseus* ซึ่งเป็นกลุ่ม actinomycetes เขาให้ชื่อสารที่จุลชีพผลิตออกมาว่า ‘streptomycin’

Streptomycin มีฤทธิ์ทั้งในหลอดทดลองและในคน ฤทธิ์ในหลอดทดลองคือฤทธิ์ต่อเชื้อที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เยื่อหุ้มสมองอักเสบและเชื้อที่ทำให้เกิดโรค tularemia แต่ที่สำคัญที่สุดคือฤทธิ์ต่อ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งเป็นเชื้อที่เรียกว่า ‘untouchable’ ในสมัยนั้นและ streptomycin ถือเป็น ‘ความหวัง’ ครั้งแรกของเหยื่อที่ทนทุกข์จากโรคเรื้อรังและถึงเสียชีวิตได้

ต่อมาพบว่า streptomycin มีพิษต่อหูและไต และความพยายามที่จะลดพิษดังกล่าวก็ไม่ประสบความสำเร็จ นอกจากนั้นยังพบปัญหาสำคัญที่วิกฤตกว่าคือการดื้อยาระหว่างรักษาซึ่งไม่พบจาก penicillin และ gramicidin ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ระหว่างรักษา

ปรากฏการณ์นี้กระตุ้น Merck Laboratories และกลุ่มอื่นๆ ให้หาหาที่ปลอดภัยกว่าและไม่มีการดื้อยาระหว่างรักษา ผลที่เกิดขึ้นคือการค้นพบ ‘neomycin’ ซึ่งเป็น aminoglycoside ตัวที่ 2 ถึงแม้ยานี้จะไม่ทำให้เกิดการดื้อยาระหว่างการรักษาแต่ก็ยังมีพิษสูง

สำหรับ Selman Waksman ผู้ค้นพบ streptomycin ใน ค.ศ. 1943 และ neomycin ใน ค.ศ. 1949 ก็ได้รับรางวัลโนเบลในสาขา Physiology และ Medicine ใน ค.ศ. 1952

ต่อจากนั้นมีการค้นพบ aminoglycoside อย่างต่อเนื่องอีกในระยะ 40 ปีถัดมา ยาตัวแรกๆ เป็นยาที่ได้จากจุลชีพ จนกระทั่งถึง amikacin ซึ่งเป็นยาถึงสังเคราะห์

กำเนิดยาปฏิชีวนะฤทธิ์กว้าง

Chloramphenicol

ในช่วงปลายของทศวรรษ 1940 ยังมีการค้นหาจุลชีพจากดินที่ผลิตสารต้านจุลชีพอย่างต่อเนื่อง ในระยะนี้ Paul Burkholder ได้หาจุลชีพดังกล่าวนี้จากดินจากหลายส่วนของโลกและพบเชื้อชนิดหนึ่งจากพื้นนาในเมือง Caracas ประเทศเวเนซุเอลาที่ผลิตสารที่ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ เขาให้ชื่อสารนี้ว่า chlormycetin เนื่องจากสารนี้มีอะตอม chlorine อยู่และมาจากเชื้อ Actinomycete (mycin) ต่อมาสารนี้ได้ชื่อว่า chloramphenicol และเชื้อได้ชื่อว่า *Streptomyces venezuelae*¹²

Chlormycetin ได้รับความนิยมสูงขึ้นมากเมื่อพบว่ามียุทธิต่อเชื้อ rickettsia ด้วย ซึ่งในสมัยก่อนทำให้เกิดการระบาดของ epidemic typhus และ rocky mountain spotted fever ซึ่งมีอัตราการตายสูงมาก

การนำ chloramphenicol มาใช้ในครั้งแรกคือการนำมาใช้รักษา epidemic typhus ในเมือง La Paz, Bolivia พบว่าผู้ป่วย 14 ใน 15 รายที่ไม่ได้รับยานี้เสียชีวิต ในขณะที่ผู้ป่วย 22 รายที่ได้ยานี้รอดชีวิตทั้งหมด ต่อมาจึงมีการนำ chloramphenicol มาใช้รักษาไข้ทัยฟอยด์ และได้ผลดีมาก

อย่างไรก็ตามความสำเร็จของ chloramphenicol หดหู่จะจกจากการค้นพบว่ายานี้มีพิษรุนแรงคือการกดไขกระดูก ในปัจจุบันการใชยานี้ในฐานะยาเลือกตัวแรกจึงหมดไป ยังมียานี้ใช้ในบางประเทศโดยเฉพาะประเทศกำลังพัฒนาเท่านั้น

Tetracycline

จากการที่ยา chloramphenicol ซึ่งถือว่าเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม ‘broad-spectrum’ ได้ถูกระงับการใช้ จึงมีการค้นคว้ายาอื่นที่มีฤทธิ์กว้างต่อไป

ในระยะเดียวกันกับที่ Paul Burkholder ศึกษา chloramphenicol อยู่ นั้น Benjamin Duggar จาก Lederle Laboratories ในนิวยอร์กได้ค้นพบจุลชีพชนิดหนึ่งที่หลังสารสีทอง เชื้อนี้คือ *Streptomyces aureofaciens* สารสีทองได้ชื่อว่า aureomycin ซึ่งปัจจุบันคือ chlortetracycline และเป็นสมาชิกตัวแรกของยากลุ่ม tetracycline¹³ สารนี้ได้รับการนำมาใช้ใน ค.ศ. 1948 โดยมีฤทธิ์ต่อทั้ง rickettsia และเชื้อไข้ทัยฟอยด์ซึ่งกำลังเป็นโรคที่มีความชุกสูงในสมัยนั้น ต่อมาพบว่ายานี้มีฤทธิ์กว้างต่อเชื้อหลายชนิดและมีพิษน้อย จึงเป็นยาที่ได้รับความนิยมสูงเป็นที่สองรองจาก penicillin

การค้นพบ cephalosporin¹⁴

กล่าวได้ว่า cephalosporin ยังเป็น ‘ยาปฏิชีวนะ’ อยู่ ใน ค.ศ. 1945 Giuseppe Brotzu ซึ่งเป็นศาสตราจารย์ทางจุลชีววิทยาและนักการเมืองท้องถิ่นใน Sardinia ประเทศอิตาลีได้ตั้งสมมุติฐานว่า ‘anti-biosis’ มีบทบาทในการทำให้มี self-purification ในท่อน้ำทิ้งและได้ศึกษา microbial flora ในน้ำทะเลใกล้ทางออกของท่อน้ำทิ้งและสามารถแยกเชื้อ *Cephalosporium acremonium* (ปัจจุบันชื่อ *Emmericellopsis minimum*) ได้ในเวลาไม่นาน เชื้อนี้ผลิตสารที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ Brotzu ได้ฉีด culture filtrate ของเชื้อนี้เข้าหนองฝีที่เกิดจากเชื้อ *Staphylococcus* และ *Streptococcus* และยังได้ฉีด ‘crude concentrate’ ของสารนี้เข้ากล้ามเนื้อผู้ป่วยที่เป็นไข้ทัยฟอยด์ ไข้พาราทัยฟอยด์และ brucellosis

ผู้ป่วยมีอาการทุเลาลงและเขาสรุปว่ายาได้ผลดี

Brotzu ไม่มีความสามารถในการผลิตสารจากเชื้อดังกล่าวให้นำมาใช้ทางคลินิกได้ จึงส่งต่อให้ Sir Howard Florey ในออกซ์ฟอร์ดซึ่งพบว่าสารที่ Brotzu พบคือ cephalosporin C

ต่อมาได้มีการนำเชื้อ *Cephalosporium* มาเพาะเชื้อให้ได้เป็นจำนวนมากและสกัดสารด้านจุลชีพได้เป็นตัวแรก ซึ่งได้รับชื่อว่า cephalosporin P ต่อมาใน ค.ศ. 1951 สารนี้ได้รับการทำให้บริสุทธิ์โดย Burton และ Abraham และพบว่ามียุทธิต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเท่านั้น ซึ่งทราบว่าไม่ใช่สารที่พบโดย Brotzu เพราะสารดังกล่าวมียุทธิกว้าง

ต่อมา Abraham ค้นพบสารที่มียุทธิต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและให้ชื่อว่า cephalosporin N สารนี้เมื่อทำให้บริสุทธิ์ก็กลับกลายเป็นกลุ่ม penicillin และเป็นต้นตอของการค้นพบที่ว่า การเปลี่ยนแปลง side chain ของ penicillin ทำให้ยุทธีครอบคลุมเชื้อเปลี่ยนแปลงไป cephalosporin N ถูกนำไปใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็นไข้ทัยฟอยด์และพบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่า chloramphenicol ไม่มีการผลิตสารนี้ออกมาเป็นจำนวนมากโดยบริษัทอุตสาหกรรมยาเพราะสารนี้ไม่คงตัวและทำให้บริสุทธิ์ยาก เหตุการณ์นี้จึงนำไปสู่การค้นพบสารที่สำคัญมากคือ cephalosporin C ซึ่งเป็นต้นตอของยาปฏิชีวนะกลุ่มที่ 3 ของโลก

ใน ค.ศ. 1959 Abraham และ Newton ได้ค้นพบสูตรโครงสร้างของ cephalosporin C อนาคตของ cephalosporin ขึ้นกับการค้นพบอนุพันธ์ตัวใหม่ๆ ที่มีฤทธิ์แรงขึ้น ญุณแจแห่งความสำเร็จนี้ขึ้นกับความสามารถที่จะแยกนิวเคลียสของสารนี้ ได้แก่ 7-aminocephalosporinic acid (7-ACA) ให้ได้เพื่อนำไปใช้ในการเปลี่ยนแปลง side chain

ใน ค.ศ. 1960 Lily Research Laboratories สามารถผลิต 7-ACA ขึ้นเป็นจำนวนมาก จากจุดนี้เป็นการเริ่มต้นของการผลิต cephalosporin กิ่งสังเคราะห์ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการรักษาทางคลินิกได้

ประวัติของยากลุ่ม quinolone¹⁵

ยากลุ่ม quinolone เป็นยาสังเคราะห์จึงไม่ใช่ ‘antibiotic’ ในความหมายเดิม quinolone ตัวแรกถือกำเนิดขึ้นในราว ค.ศ. 1962 โดยมาจากการที่เป็นสิ่งที่เหลือ (by product) จากอุตสาหกรรมการผลิต chloroquin สารนี้คือ 7-chloro-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid นี้มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและถูกดัดแปลงให้เป็นกรด nalidixic ในเวลาต่อมา

2 ปีต่อมา กรด nalidixic ถูกนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะโดยที่ยังมีการศึกษาทดลองยาทางคลินิกอย่างจำกัด แต่มีการศึกษาเพิ่มขึ้นเมื่อยาออกสู่ท้องตลาดแล้ว ในระยะแรกยานี้ได้รับความนิยมแพร่หลายควบคู่ไปกับ nitrofurantoin อีก 10 ปีถัดมาเมื่อมีการใช้ยาแพร่หลายมากขึ้นพบว่ายานี้มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์หลายอย่างดังที่ทราบกันในปัจจุบัน ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่เป็นอนุพันธ์ขึ้นมาอีกหลายตัว เช่น rosoxacin และกรด oxolinic เป็นต้น

ต่อมามีการพัฒนากรด pipemidic ซึ่งมีกลุ่ม 7-piperazine ที่ตำแหน่ง 7 และทำให้ยามีฤทธิ์สูงขึ้นต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ในระยะเวลาใกล้เคียงกันนี้มีการผลิต flumequin ซึ่งมีสาร fluorine ที่ตำแหน่งที่ 6 ทำให้ยานี้ฤทธิ์ anti-DNA gyrase สูงขึ้น

ในช่วงท้ายของทศวรรษ 1970 ได้มีการพัฒนา norfloxacin ซึ่งนำเอา 7-piperazine กับ 6-fluorine มารวมกัน ยานี้ออกสู่ท้องตลาดใน ค.ศ. 1984 นับเป็น modern fluoroquinolone ตัวแรก

หลังจากนั้นการพัฒนาของกลุ่ม fluoroquinolone ก็เป็นไปอย่างรวดเร็ว จนทำให้ยุคต้น quinolone ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มเล็ก ๆ ที่มีที่ใช้อย่างจำกัดในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะกลายเป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพซึ่งมีความสำคัญและมีที่ใช้ทางคลินิกในการรักษาโรคติดเชื้อหลายระบบและถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย

ตารางที่ 1 แสดงลำดับการค้นพบยาปฏิชีวนะ/ยาต้านจุลชีพจากอดีตถึงปัจจุบัน

ยาต้านจุลชีพกับการดื้อยา¹⁶

ยาต้านจุลชีพมีธรรมชาติเป็นสองมิติ จนมีคำกล่าวเรียกว่า ‘antibiotic paradox’ นั่นคือยาสามารถฆ่าเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพในมิติหนึ่ง ส่วนอีกมิติหนึ่งนั้นยาต้านจุลชีพจะทำหน้าที่คัดเลือกการดื้อยาซึ่งเป็นการตอบสนองตามธรรมชาติของจุลชีพ

โดยเหตุที่ยาต้านจุลชีพได้รับการกล่าวขานว่าเป็น ‘miracle drug’ ยากลุ่มนี้จึงถูกนำมาใช้อย่างไม่ถูกต้อง (misuse) และใช้มากเกินไป (overuse) เป็นอย่างมาก กระบวนการเหล่านี้นับเป็นตัวเร่งและปัจจัยสำคัญของการดื้อยานับตั้งแต่เริ่มมีการใช้ยาเป็นต้นมา

สาเหตุของการดื้อยาต้านจุลชีพ นอกจากจะเกิดจากธรรมชาติของยา การใช้ยาอย่างไม่ถูกต้องและการใช้ยามากเกินไปแล้ว ยังมีสาเหตุที่สำคัญอีกหลายประการ ประการที่สำคัญคือการสร้างแหล่งของสายพันธุ์จุลชีพที่ดื้อยา (resistance gene pool) ซึ่งเกิดจากการใช้ยาในทางเกษตรกรรม การใช้ยาในสัตว์และการใช้ยาในการปลูกพืชหรือเลี้ยงสัตว์ในน้ำ (aquaculture) เป็นต้น

การดื้อยาต้านจุลชีพเป็นอุปสรรคสำคัญต่อความสำเร็จของยา ในขณะนี้มีความจำกัดในการผลิตยา ประกอบกับการดื้อยาที่เกิดขึ้นทำให้มีทางเลือกน้อยมากในการรักษาโรคติดเชื้อที่นับวันจะรักษายากขึ้นและเกิดในผู้ป่วยซึ่งอ่อนแอลง ปัญหานี้มีหลายหน่วยงานระดับโลกที่ร่วมมือกันแก้ไขโดยถือว่าการดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอันดับหนึ่งในสามของศตวรรษที่ 21

ดังนั้นมาตรการใด ๆ ที่ทำให้มีการชะลอกระบวนการดื้อยาต้านจุลชีพที่มีอยู่แล้ว ตลอดจนการค้นคว้าและการผลิตยาต้านจุลชีพใหม่จะคงความเป็น ‘miracle’ ของยาต่อไปได้

การพัฒนาต้านจุลชีพในปัจจุบัน

ถึงแม้ว่าการดื้อยาต้านจุลชีพจะกลายเป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน แต่ในระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมา บริษัทอุตสาหกรรมยาขนาดใหญ่ได้ตัดสินใจที่จะหยุดผลิตยาต้านจุลชีพ เนื่องจากการค้นคว้าและการพัฒนาไม่คุ้มค่าอีกต่อไป¹⁷ ในขณะเดียวกันนี้บริษัทอุตสาหกรรมขนาดเล็กประเภทเทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) ยังมีความพยายามที่จะผลิตยาให้กับความต้องการทางการแพทย์ แต่ยังคงขาดการสนับสนุนในด้านที่สำคัญ เช่น ด้านการเงิน ด้านคลินิก และด้านการตลาด ดังนั้นจึงมีการชะลอการค้นคว้าและผลก็คือการขาดยาที่จะใช้

ใน ค.ศ. 2003 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยได้แต่งตั้งคณะทำงานชื่อ the Anti-microbial Availability Task Force (AATF) ขึ้นมาเพื่อดูแลปัญหาการขาดแคลนยา¹⁸ AATF ได้เตรียม policy report ชื่อว่า ‘Bad Bugs, No Drugs: As Antibiotic R & D Stagnates, a Public Health