



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร Naresuan University Publishing House

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร 99 หมู่ 9 อาคารมหาธรรมราชา ชั้น 1 มหาวิทยาลัยนเรศวร
ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0 5596 8833-8836 E-mail : nuph@nu.ac.th

www.nupress.grad.nu.ac.th สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร @nupress

สงวนลิขสิทธิ์ ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537 โดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร ห้ามทำซ้ำ ดัดแปลง เผยแพร่ต่อสาธารณชนไม่ว่าส่วนใดส่วนหนึ่งของหนังสือเล่มนี้ ไม่ว่าในรูปแบบใด ๆ นอกจากจะได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร เท่านั้น

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

พรรณนิภา ฤตวิรุฬห์.

แบบที่เรียกด้อยา (ฉบับปรับปรุง).-- พิมพ์ครั้งที่ 2.-- พิษณุโลก : สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2567.
230 หน้า.

1. การด้อยา. 2. การด้อยาในจุลินทรีย์. 3. แบคทีเรีย. I. ชื่อเรื่อง.

616.9041

ISBN 978-616-426-355-0

ISBN (e-book) 978-616-426-356-7

สพ. 76

ราคา 390 บาท

พิมพ์ครั้งแรก พฤศจิกายน พ.ศ. 2563 จำนวน 500 เล่ม | พิมพ์ครั้งที่ 2 กันยายน พ.ศ. 2567 (ฉบับปรับปรุง) จำนวน 200 เล่ม

จัดพิมพ์โดย สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

วางจำหน่ายที่

1. ศูนย์หนังสือแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0 2218 9812
2. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
ถนนงามวงศ์วาน แขวงลาดยาว เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900 โทร. 0 2579 0113
3. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ถนนพระจันทร์ แขวงพระบรมมหาราชวัง เขตพระนคร กรุงเทพฯ 10200 โทร. 0 2613 3899
4. สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร อาคารมหาธรรมราชา จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0 5596 8833-8836

ประธานกองบรรณาธิการ รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณกาญจน์ ชูทิพย์ คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์ ดร.สุชาติ แย้มเม่น • รองศาสตราจารย์สุทัศน์ เขียมวัฒนา • รองศาสตราจารย์ ดร.ศักดิ์ สมกุล •
รองศาสตราจารย์ ดร.เกตุจันทร์ จำปาไชยศรี • ศาสตราจารย์ ดร. พญ.สุรชาติ พงษ์เจริญ •
ศาสตราจารย์ ดร. ภญ.กรรณก อังคินันท์ • รองศาสตราจารย์ ดร.นิทรา กิจธิระวุฒิมังษ์ • ศาสตราจารย์ ดร.สุพิสา ถาน้อย •
รองศาสตราจารย์ ดร.กิตติมา ขาววิชัย • รองศาสตราจารย์ ดร.รุจโรจน์ แก้วอุไร • รองศาสตราจารย์ นาวาโท ดร.วัฒนชัย หมั่นยิ่ง •
รองศาสตราจารย์ ดร.วัชรพล พุทธิรักษา • รองศาสตราจารย์ ดร.พงศ์พันธ์ กิจสนาโยธิน • ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ยุวรงค์ จันทรวิจิตร •
ผู้ช่วยศาสตราจารย์จรรยาภรณ์ สุวพันธ์ • พัชรีย์ ท่วมใจดี • นวิพรรณ ดันติผลผล • สรญา แสงเย็นพันธ์

ประสานงาน

ภัคศิณี เทิดสิทธิกุล

ฝ่ายขาย/การเงิน

มลชา โพธิ์เงิน • วสันต์ มาสวัสดิ์

ออกแบบปก

สรญา แสงเย็นพันธ์

ออกแบบรูปเล่ม

สัญญา จันทา

พิมพ์ที่

สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330



สำนักพิมพ์นี้เป็นสมาชิกสมาคมผู้จัดพิมพ์
และผู้จำหน่ายหนังสือแห่งประเทศไทย
<https://pubat.or.th>



พิมพ์บน
กระดาษคุณภาพ เพื่อผลงานคุณภาพ
กระดาษรีไซเคิล 100%



กรณีต้องการสั่งซื้อหนังสือปริมาณมาก หรือเข้าชั้นเรียนติดต่อได้ที่ฝ่ายจัดจำหน่ายสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

โทร. 0 5596 8836 Email : nuph@nu.ac.th



กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ เป็นอย่างสูง ที่เห็นความสำคัญของการศึกษา ได้ให้โอกาส สนับสนุน และส่งเสริมในทุก ๆ ด้าน เพื่อให้ผู้เขียนได้มีความก้าวหน้าทางการศึกษาอย่างเต็มที่ ให้ผู้เขียนได้มาถ่ายทอดความรู้ให้กับลูกศิษย์ และผู้ที่สนใจในทุกวันนี้

ขอขอบพระคุณ ครู อาจารย์ ทุกคนที่ได้ให้ความรู้ อบรม สั่งสอน มาโดยตลอด ขอขอบคุณเป็นพิเศษสำหรับ Prof. Timothy R. Walsh บุคคลที่นำผู้เขียนเข้าสู่หัวข้อ “แบคทีเรียดีดอยา” ในช่วงที่ผู้เขียนเริ่มต้นชีวิตนักเรียนปริญญาเอก ได้ให้คำปรึกษาทั้งด้านองค์ความรู้ และการวิจัย และยังคงช่วยเหลือ รวมทั้งให้คำปรึกษาต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน

ขอขอบคุณ ภาควิชาจุลชีววิทยาและปรสิตวิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์ผู้เขียนในการทำงาน สร้างสรรค์ผลงานวิชาการ ขอคุณ รศ.ดร.ดลฤดี สงวนเสริมศรี สำหรับกำลังใจในช่วงที่กำลังเขียนหนังสือ และขอบคุณ นายคณิต อัครเทพทวี สำหรับรูปประกอบทุกรูปในหนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณแหล่งทุนวิจัยต่าง ๆ (มหาวิทยาลัยนเรศวร, สกว., สวทช.) ที่ให้ทุนวิจัยกับผู้เขียน ขอคุณ collaborators ทั้งในและต่างประเทศ ขอคุณนิสิตสาขาวิชาจุลชีววิทยา ในที่ปรึกษา ทั้งระดับปริญญาตรีและบัณฑิตศึกษา (PNMDR319) ที่ได้มีโอกาสทำงานร่วมกัน ขอคุณหน่วยงานต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นโรงพยาบาล เจ้าของฟาร์ม ภาคเอกชนทุกหน่วยงาน ขอคุณแพทย์ พยาบาล อสม.และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกคน ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการทำงานวิจัย และที่จะลืมไม่ได้เลยคือ ขอขอบคุณคนทุกคน รวมทั้งสัตว์ทุกตัว ที่ให้ตัวอย่างกับผู้เขียนในการศึกษาวิจัยเรื่องแบคทีเรียดีดอยา ทำให้ได้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์ ได้นำมาใช้เขียนประกอบในหนังสือเล่มนี้

สุดท้ายนี้ ผู้เขียนขอขอบคุณทุกคนในครอบครัว สำหรับกำลังใจและความเข้าใจ ที่มีให้มาตลอด และให้ผู้เขียนได้ใช้เวลาอย่างเต็มที่ในการเขียนหนังสือเล่มนี้

พรรณนิภา ฤตวิรุฬห์

คำนำ

“แบคทีเรียดื้อยา” จัดเป็นปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์ และสาธารณสุขทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากจะส่งผลกระทบต่อตรงถึงคุณภาพชีวิตของประชาชน หนังสือเล่มนี้ ผู้เขียนได้เขียนขึ้นมาโดยรวบรวมเนื้อหาจากหลายแหล่ง ไม่ว่าจะเป็น ตำรา หนังสือ บทความทางวิชาการ หรือบทความวิจัยต่างๆ นอกจากนี้ ผู้เขียนยังได้นำองค์ความรู้ที่ได้รับจากการทำงานวิจัยมาเรียบเรียงอย่างเป็นลำดับขั้นตอน เพื่อใช้ประกอบในการเรียนการสอน ในรายวิชา หรือการทำวิทยานิพนธ์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

สำหรับผู้อ่าน การมีความรู้เรื่องโครงสร้างของเชื้อแบคทีเรียเบื้องต้น และพื้นฐานทางด้านชีวเคมี จะทำให้มีความเข้าใจในการอ่านหนังสือเล่มนี้ได้ดีขึ้น เนื้อหาของหนังสือเล่มนี้แบ่งได้เป็น 6 บท โดยใน 2 บทแรกกล่าวถึง ความรู้พื้นฐานของยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยา อีก 2 บท เป็นเรื่องของ การดื้อยาในแบคทีเรียก่อโรคที่พบบ่อย เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียดื้อยาไม่ได้พบในผู้ป่วยเพียงในโรงพยาบาลเท่านั้น แต่พบในชุมชนมากขึ้น ดังนั้น ใน 2 บทสุดท้าย ผู้เขียนจึงได้เพิ่มเติมข้อมูลเกี่ยวกับแบคทีเรียดื้อยาในแหล่งต่าง ๆ ทั้งในโรงพยาบาล ชุมชน สัตว์ และสิ่งแวดล้อม การเป็นพาหะเชื้อดื้อยาของคนในชุมชน เพื่อให้ผู้อ่านสามารถเรียนรู้ และทำความเข้าใจเกี่ยวกับแบคทีเรียดื้อยาในโลกปัจจุบันได้ดียิ่งขึ้น

สำหรับหนังสือ “แบคทีเรียดื้อยา” ฉบับปรับปรุง เล่มนี้ ผู้เขียนได้มีการปรับปรุงรูปประกอบ คำอธิบายรูป แหล่งที่มาของรูป รวมทั้งเพิ่มเติมดัชนีภาษาไทย และเนื่องจากการวิจัยด้านเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ มีข้อมูลใหม่ ๆ ออกมา อย่างต่อเนื่อง จึงได้ทำการปรับปรุงข้อมูลในส่วนของ SCCmec (บทที่ 3) ให้เป็นปัจจุบัน

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อนิสิต นักศึกษา รวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข ผู้ที่สนใจศึกษาเรื่องแบคทีเรียดื้อยา หากมีข้อผิดพลาดประการใด ผู้เขียนขออภัยไว้เพื่อจะนำไปปรับปรุงแก้ไขในโอกาสต่อไป

พรรณนิภา ฤตวิรุฬห์

คำชี้แจง

หนังสือเล่มนี้ ใช้ชื่อเป็น “แบคทีเรียดีด้อยา” อย่างไรก็ตาม คำว่าดีด้อยาในที่นี้ หมายถึงการดีด้อยาด้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน

เนื่องจากหนังสือเล่มนี้เป็นหนังสือทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่มีการรวบรวมเนื้อหาเรื่องยาด้านจุลชีพ การดีด้อยา กลไกการดีด้อยาในระดับโมเลกุล รวมทั้งงานวิจัยทางด้านเชื้อแบคทีเรียดีด้อยาจากหลายประเทศ จึงทำให้มีศัพท์วิชาการทางด้านวิทยาศาสตร์ อยู่เป็นจำนวนมาก ผู้เขียนได้พยายามใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ศัพท์วิชาการที่ใช้ทั่วไปจะใช้ภาษาไทยตามศัพท์บัญญัติสำนักงานราชบัณฑิตยสภา และมีการอ้างอิงภาษาอังกฤษไว้ อย่างไรก็ตาม ในกรณีของศัพท์เฉพาะ ตัวอย่างเช่น ชื่อยา ชื่อวิทยาศาสตร์ โครงสร้างทางเคมี ยีน เอนไซม์ กรดอะมิโน และโปรตีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดีด้อยา รวมทั้งศัพท์เฉพาะอื่น ๆ ในด้านของสารพันธุกรรม ผู้เขียนได้ใช้คำศัพท์ภาษาอังกฤษ เพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจ และผู้อ่านจะได้มีความเข้าใจในเนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ตรงกัน

รูปประกอบทุกรูปในหนังสือเล่มนี้ ถูกวาดขึ้นใหม่ โดยนายคณิต อัครเทพทวี ด้วยโปรแกรม Photoshop โดยใช้ข้อมูลจากหนังสือ เว็บไซต์ บทความวิจัยและบทความวิชาการที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการต่าง ๆ ซึ่งผู้เขียนได้อ้างอิงไว้ในแต่ละรูป

นอกจากความรู้พื้นฐานด้านการดีด้อยาในเชื้อแบคทีเรีย ที่ได้เรียบเรียงไว้แล้ว ผู้เขียนยังได้รวบรวมข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยและประสบการณ์การทำงานในด้านแบคทีเรียดีด้อยาของผู้เขียนเอง มาเรียบเรียงลงในหนังสือเล่มนี้ จึงหวังว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์กับผู้ที่สนใจทุกท่าน

พรรณนิกา ฤตวิรุฬห์

สารบัญ

เรื่อง

หน้า

บทที่ 1 ยาต้านจุลชีพ	1
ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์	3
ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างโปรตีน.....	15
ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างกรดนิวคลีอิก.....	28
ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างเมแทบอลิต์ที่จำเป็น	30
ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์.....	32
เอกสารอ้างอิง.....	35
 บทที่ 2 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรีย	39
การถ่ายทอดยีนในแนวนอน.....	40
หน่วยพันธุกรรมที่เคลื่อนที่ได้.....	48
กลไกในการดื้อยาต้านจุลชีพในแบคทีเรีย	52
■ การลดการนำเข้าของยา	53
■ การขับยาออกนอกเซลล์	53
■ การเปลี่ยนแปลงหรือการป้องกันตำแหน่งเป้าหมายของยา.....	56
■ การสร้างเอนไซม์มาทำลายหรือเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยา.....	60
เอกสารอ้างอิง.....	70
 บทที่ 3 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบบ่อย	73
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	74
■ การดื้อยา beta-lactam.....	75
■ การดื้อยา macrolide	76

<i>Enterococcus</i> spp.....	77
■ การดื้อยา vancomycin.....	77
■ การดื้อยา daptomycin	84
<i>Staphylococcus aureus</i>	85
■ การดื้อยา penicillin	86
■ การดื้อยา methicillin.....	88
■ การดื้อยา vancomycin.....	94
■ การดื้อยา daptomycin	97
สถานการณ์การดื้อยาด้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ที่พบบ่อยในประเทศไทย.....	97
เอกสารอ้างอิง.....	103

บทที่ 4 กลไกการดื้อยาด้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบบ่อย 113

<i>Enterobacteriaceae</i>	114
■ การดื้อยา penicillin และ cephalosporin.....	114
■ การดื้อยา carbapenem.....	122
■ การดื้อยา colistin.....	127
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	129
■ การดื้อยา cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4.....	130
■ การดื้อยา carbapenem.....	131
<i>Acinetobacter baumannii</i>	134
■ การดื้อยา carbapenem.....	135
สถานการณ์การดื้อยาด้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ที่พบบ่อยในประเทศไทย.....	138
เอกสารอ้างอิง.....	144

บทที่ 5 เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์และสิ่งแวดล้อม157

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่เลี้ยง

เพื่อเป็นอาหารมนุษย์..... 160

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยง 169

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในแหล่งน้ำ..... 170

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในแมลง 173

เอกสารอ้างอิง.....177

บทที่ 6 การเป็นพาหะของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในคน 189

ความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ MRSA 191

ความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ CR-GNB 193

ความชุกในการเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE 195

การป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล..... 198

การเป็นพาหะของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา

ในโรงพยาบาลในประเทศไทย 199

เอกสารอ้างอิง.....202

ดัชนี 211

คำย่อ

ACC	Ambler class C cephalosporinase
ACT	AmpC type beta-lactamase
AmpC	ampicillin chromosomal cephalosporinase
CC	clonal complex
CC BY	creative commons attribution license
CHDL	carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase
CA-MRSA	community-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CMY	cephamycinase
CRE	carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
CR-GNB	carbapenem-resistant Gram-negative bacteria
CTX-M	cefotaximase-Munich
D-ala	D-alanine
D-glu	D-glutamic acid
DAP	diaminopimelic acid
DNA	deoxyribonucleic acid
D-lac	D-lactate
D-ser	D-serine
ESBL	extended-spectrum beta-lactamase
ESBL-PE	extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae
FOX	cefoxitinase
HA-MRSA	hospital-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
hVISA	heterogeneous vancomycin intermediate-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
IMI	imipenem-hydrolyzing beta-lactamase
IMP	imipenemase
IS	insertion sequence
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase

L-ala	L-alanine
LA-MRSA	livestock-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
L-lys	L-lysine
MBL	metallo beta-lactamase
MCR	mobile colistin resistance
MIC	minimum inhibitory concentration
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NAG	N-acetylglucosamine
NAM	N-acetylmuramic acid
NDM	New Delhi metallo beta-lactamase
NmcA	non-metallo carbapenemase class A
Omp	outer membrane protein
OXA	oxacillinase
pAmpC	plasmid-mediated AmpC beta-lactamase
PBP	penicillin-binding protein
PMQR	plasmid-mediated quinolone resistance
QRDR	quinolone-resistant determining region
SCC _{mec}	staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>
SHV	sulphydryl variable
SME	<i>Serratia marcescens</i> enzyme
ST	sequence type
TEM	Temoneira
Tn	transposon
VIM	Verona integron-encoded metallo beta-lactamase
VISA	vancomycin intermediate-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> spp.
VRSA	vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

บทที่ 1

ยาต้านจุลชีพ



แบคทีเรียดื้อยา

ยาต้านจุลชีพคือ สารที่มีฤทธิ์ในการทำลาย หรือยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย ยาต้านจุลชีพหลายชนิดสร้างมาจากเชื้อแบคทีเรียในดิน (โดยเฉพาะแบคทีเรียในจีนัส *Streptomyces* spp., *Actinomyces* spp., *Bacillus* spp.) และเชื้อรา (*Penicillium* spp., *Cephalosporium* spp.) ยาบางชนิดได้มาจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารที่ได้จากธรรมชาติ เรียกว่ายาต้านจุลชีพกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic drug) เพื่อให้ได้คุณสมบัติตามที่ต้องการ เช่น มีความเป็นพิษต่ำ มีความเสถียรมากขึ้น หรือยาบางชนิดได้จากการสังเคราะห์ทางเคมีในห้องปฏิบัติการ (chemotherapeutic drug)

ยาต้านจุลชีพบางชนิดมีฤทธิ์ฆ่าหรือทำลายเชื้อ (bactericidal activity) ในขณะที่ยาบางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อ แต่ไม่สามารถทำลายเชื้อได้ (bacteriostatic activity) และให้ระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์ เช่น กระบวนการฟาโกไซโตซิส ทำหน้าที่ทำลายเชื้อ ขอบเขตในการออกฤทธิ์ (spectrum of activity) ของยาต้านจุลชีพ มี 2 แบบ คือ ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum activity) และยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์แคบ (narrow-spectrum activity) ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้างคือ ยาที่สามารถทำลายหรือยับยั้งแบคทีเรียได้หลายชนิด เช่น ยา tetracycline มีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ รวมทั้ง *Rickettsia* spp. และ *Mycoplasma* spp. ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์แคบ คือยาที่มีฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งแบคทีเรียได้จำกัด เช่น ยา vancomycin ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ทำลายแบคทีเรียแกรมบวกเท่านั้น เนื่องจากโมเลกุลของยามีขนาดใหญ่ ไม่สามารถแพร่ผ่านผนังชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้

ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย

ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในปัจจุบัน แบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้ (รูปที่ 1.1)¹

1. ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (Inhibitor of cell wall synthesis)
2. ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างโปรตีน (Inhibitor of protein synthesis)
3. ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างกรดนิวคลีอิก (Inhibitor of nucleic acid synthesis)

บทที่ 2

กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ ในเชื้อแบคทีเรีย

แบคทีเรียดื้อยา



การดื้อยาต้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรีย เกิดจากการที่เชื้อแบคทีเรียมีการปรับตัวด้วยวิธีการต่าง ๆ ทำให้เชื้ออยู่รอดได้ในสภาวะที่มียาต้านจุลชีพ แบ่งได้เป็น 2 แบบ ได้แก่ การดื้อยาโดยธรรมชาติ (intrinsic หรือ natural resistance) คือ การดื้อยาที่มีในเซลล์แบคทีเรียอยู่แล้ว และการดื้อยาที่ได้รับมาภายหลัง (acquired resistance) การดื้อยาที่ได้มาภายหลังนั้น อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ (spontaneous mutation) บนโครโมโซม ทำให้เกิดการดื้อยา ซึ่งการกลายพันธุ์เพียงตำแหน่งเดียวก็อาจทำให้เกิดการดื้อยาได้ เช่น การดื้อยา fluoroquinolone การดื้อยาบางชนิดอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ในหลายตำแหน่งบนโครโมโซม ตัวอย่างเช่นการดื้อยา penicillin หรือ tetracycline ซึ่งกระบวนการกลายพันธุ์นั้นอาจใช้เวลานาน ทำให้การดื้อยาที่เกิดจากการกลายพันธุ์บนโครโมโซมพบไม่บ่อยนัก ส่วนใหญ่แล้วการดื้อยาที่พบมากในปัจจุบัน มักเกิดจากการที่แบคทีเรียได้รับยีนดื้อยามาจากภายนอกเซลล์ (acquisition of new gene) โดยผ่านทาง การถ่ายทอดยีนในแนวนอน (horizontal gene transfer) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

การถ่ายทอดยีนในแนวนอน

มี 3 วิธี คือ transformation, transduction และ conjugation¹⁻³

1. Transformation

แบคทีเรียบางสปีชีส์มีความสามารถในการรับ free DNA ซึ่งอยู่ภายนอกเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ โดยแบคทีเรียที่เป็นผู้รับ (recipient bacteria) ต้องอยู่ในสภาวะที่เรียกว่า “competence” จึงจะสามารถรับ free DNA ที่อยู่นอกเซลล์เข้าไปได้ เมื่อ DNA เข้าไปแล้ว จะเกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของ DNA กับโครโมโซมในแบคทีเรียผู้รับ โดยกระบวนการ homologous recombination (รูปที่ 2.1)

เชื้อแบคทีเรียหลายชนิดจัดว่าเป็น “naturally transformable” หรืออยู่ในสภาวะ competence ตลอดเวลา เช่น *Neisseria spp.*, *Haemophilus influenzae* และ *Streptococcus pneumoniae* ทำให้สามารถรับ free DNA ภายนอกเซลล์เข้าไปในเซลล์ได้ง่าย ส่งผลให้เชื้อกลุ่มนี้ดื้อยาได้หลายชนิด¹

บทที่ 3

กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบบ่อย



แบคทีเรียดื้อยา



ปัจจุบัน มีรายงานของโรคติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้นทั่วโลก โดยเกิดจากการที่เชื้อมีการปรับตัวในหลาย ๆ วิธี เพื่อที่จะทำลายหรือลดประสิทธิภาพของยา การดื้อยาอาจเกิดขึ้นเองตามธรรมชาติของเชื่อนั้น ๆ หรืออาจเกิดภายใต้แรงกดดันจากการใช้ยาต้านจุลชีพ (selective pressure) เชื้อแบคทีเรียหลายสปีชีส์มีการดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance) ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุข นอกจากนี้ยังพบว่า เชื้อดื้อยามีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วทั้งในโรงพยาบาลและในชุมชน ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการรักษา อัตราการทุพพลภาพ และอัตราการตายสูงขึ้น ในบทนี้จะขอกล่าวถึงกลไกการดื้อยาในแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยาที่พบบ่อย ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. และ *Staphylococcus aureus* ดังนี้

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปกลม พบเป็นเชื้อประจำถิ่นที่คอ เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจจากชุมชน (community-acquired respiratory tract infection) เช่น หูชั้นกลางอักเสบ และปอดบวม นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด และเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้ ปัจจุบันมีรายงานของเชื้อ *S. pneumoniae* ดื้อยาหลายขนานเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายสูง การดื้อยาในเชื้อ *S. pneumoniae* มักไม่ได้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาเพียงอย่างเดียว ส่วนใหญ่จะเกิดจากกระบวนการได้รับยีนดื้อยาเข้ามาภายหลัง โดยเฉพาะกระบวนการ transformation เนื่องจากเชื้อ *S. pneumoniae* มีความสามารถในการรับ DNA จากภายนอกเข้ามาในเซลล์ได้ดี (naturally transformable) ซึ่ง DNA ที่รับเข้ามาส่วนใหญ่จะเป็น DNA จาก *Streptococcus* spp. สปีชีส์อื่น ๆ หรือบางกรณีอาจเป็น DNA จากเชื้อ *S. pneumoniae* สายพันธุ์อื่น ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของ DNA โดยกระบวนการ homologous recombination ระหว่าง DNA ที่รับเข้ามากับโครโมโซมของเชื้อได้¹

บทที่ 4

กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ ในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบบ่อย

แบคทีเรียดื้อยา



แบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพที่มีความสำคัญทางการแพทย์ และเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในคนที่พบได้บ่อย ได้แก่ Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii*

Enterobacteriaceae

เชื้อแบคทีเรียในวงศ์ Enterobacteriaceae เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปท่อน มีการดำรงชีวิตแบบใช้หรือไม่ใช้ออกซิเจนก็ได้ (facultative anaerobe) เจริญเติบโตง่าย พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม รวมทั้งเป็นเชื้อประจำถิ่นในลำไส้ของคนและสัตว์หลายชนิด ตัวอย่างของเชื้อในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในคนที่พบบ่อย ได้แก่ *E. coli* และ *Klebsiella pneumoniae* เชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อทั้งในโรงพยาบาลและชุมชน โดยพบว่าทำให้เกิดการติดเชื้อในคนและสัตว์ในหลายระบบของร่างกาย เช่น การติดเชื้อที่ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินหายใจ รวมไปถึงการติดเชื้อในช่องท้อง ระบบประสาท และในกระแสเลือด ฯลฯ ปัจจุบันมีรายงานการพบเชื้อ Enterobacteriaceae ดื้อยาหลายขนานเกิดขึ้นจำนวนมาก ทำให้การรักษาไม่ได้ผล กลไกการดื้อยาแต่ละชนิดก็จะต่างกันไป ในบทนี้จะกล่าวถึงกลไกการดื้อยา beta-lactam และ colistin

การดื้อยา penicillin และ cephalosporin

ปัจจุบัน มีการนำยา beta-lactam หลายชนิด มาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก Enterobacteriaceae ทำให้เชื้อดื้อยากลุ่มนี้มากขึ้น กลไกสำคัญที่ทำให้เชื้อดื้อยา คือการสร้างเอนไซม์ beta-lactamase ออกมาทำลายยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) ซึ่งมีคุณสมบัติสำคัญคือ สามารถทำลายยา cephalosporin รุ่นที่ 3 เช่น cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone รวมทั้ง aztreonam ได้ดี แต่จะถูกยับยั้งโดยสารยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase ที่ใช้ทั่วไปเช่น clavulanic acid¹

บทที่ 5

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ ในสัตว์และสิ่งแวดล้อม

แบคทีเรียดื้อยา



การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย จัดเป็นปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียดื้อยา ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการทุพพลภาพและอัตราการตายสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ หรือผู้ป่วยที่มีการให้เคมีบำบัด ในอดีต ปัญหาของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่มีรายงานกันมากนั้น มักเป็นเชื้อที่พบในโรงพยาบาล เพราะเห็นได้ชัดเจนจากการเกิดปัญหาในการรักษา เนื่องจากเชื้อจะไม่ถูกยับยั้งหรือทำลาย ด้วยยาต้านจุลชีพที่เคยใช้ได้ผล อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน การดื้อยาต้านจุลชีพนั้น พบมากในเชื้อแบคทีเรียจากสัตว์และสิ่งแวดล้อมเช่นกัน สาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียทั้งในคนและสัตว์ในปริมาณสูง รวมทั้งประชาชนสามารถซื้อยาต้านจุลชีพตามร้านขายยาทั่วไปโดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ ส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียก่อโรคและเชื้อประจำถิ่นเกิดการดื้อยาอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ในด้านอุตสาหกรรม การเลี้ยงสัตว์ยังมีการเติมยาต้านจุลชีพลงไปในอาหารสัตว์อีกด้วย ยาต้านจุลชีพเหล่านี้ส่วนใหญ่ก็จะมีการปนเปื้อนลงไปในสิ่งแวดล้อม ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เชื้อแบคทีเรียในสิ่งแวดล้อมปรับตัวให้ดื้อต่อยา^{1, 2} รายงานการศึกษาเชื้อดื้อยาในฟาร์มสุกรจากประเทศเดนมาร์ก ในช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2553 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2554 พบว่าในฟาร์มสุกรที่มีการใช้ยา cephalosporin รุ่นที่ 3 หรือ 4 จะพบเชื้อ *Escherichia coli* ที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) ได้ร้อยละ 20³ เชื้อแบคทีเรียดื้อยาเหล่านี้สามารถแพร่จากสิ่งแวดล้อมไปยังคนและสัตว์ได้ ทั้งการสัมผัสโดยตรง หรือผ่านทางอาหารและน้ำที่มีเชื้อดื้อยาปนเปื้อน หรือมีแมลงเป็นพาหะ^{1, 2} (รูปที่ 5.1) เนื่องจากยีนที่ควบคุมการดื้อยามักพบอยู่ด้วยกันเป็นกลุ่ม และอยู่บนหน่วยพันธุกรรมที่เคลื่อนที่ได้ (mobile genetic element) ดังนั้นการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาจึงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว

บทที่ 6

การเป็นพาหะของเชื้อแบคทีเรีย ดื้อยาต้านจุลชีพในคน

แบคทีเรียดื้อยา



การเป็นพาหะ (carrier) ของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา คือการที่บุคคลหนึ่งมีเชื้อดื้อยาอยู่ในร่างกาย แต่ไม่แสดงอาการของโรคออกมา โดยเชื้อดื้อยานั้นอาจเกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม ส่งผลให้เกิดแรงกดดัน (selective pressure) ทำให้เชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นเกิดการดื้อยาขึ้นมาได้ หรือเกิดจากการที่แบคทีเรียก่อโรคร้ายทอดยีนดื้อยาให้กับแบคทีเรียประจำถิ่น ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนว่ามีการถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ได้ทั้งสปีชีส์เดียวกันและต่างสปีชีส์ในระบบทางเดินอาหารในร่างกายคน เช่น การถ่ายทอดยีน $bla_{CTX-M-1}$ (กำหนดการสร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) ระหว่างเชื้อ *Escherichia coli* ในลำไส้ของผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศนอร์เวย์ หรือการถ่ายทอดยีน bla_{KPC} (กำหนดการสร้างเอนไซม์ carbapenemase) จากเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ไปยัง *E. coli* ในลำไส้ของผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศอิสราเอล^{1, 2}

เนื่องจากเชื้อดื้อยาหลายชนิดสามารถอยู่ในร่างกายได้เป็นเวลานาน ตัวอย่างเช่น เชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBL (ESBL-producing Enterobacteriaceae, ESBL-PE) เชื้อ *Staphylococcus aureus* ดื้อยา methicillin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) สามารถอยู่ในร่างกายได้ประมาณ 5 ปี และ 4 ปี ตามลำดับ^{3, 4} ส่วนเชื้อ Enterobacteriaceae ดื้อยา carbapenem (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) สามารถอยู่ในร่างกายได้ประมาณ 611 วัน⁵ คนที่เป็นพาหะของเชื้อดื้อยานั้น มีความเสี่ยงในการเกิดโรคจากการติดเชื้อดื้อยาภายในร่างกาย (endogenous infection) สูงกว่าคนที่ไม่ได้เป็นพาหะ ดังที่มีรายงานในเชื้อ MRSA, ESBL-PE และ CRE⁶⁻⁸ ในประเทศไทยเองก็มีรายงานพบว่า การเป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้คนที่ไม่เป็นพาหะเกิดโรคจากเชื้อ ESBL-PE ขึ้นมาได้⁹ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดช่องท้อง 360 คนที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติในปี พ.ศ. 2562 พบว่าผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อ ESBL-PE มีความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นพาหะ 2.4 เท่า¹⁰ คนที่เป็นพาหะยังสามารถแพร่กระจายเชื้อดื้อยาไปยังคนอื่น ๆ ในชุมชนและสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะในพื้นที่ที่ระบบสุขภาพยังมีประสิทธิภาพไม่ดีนัก นอกจากนี้ยังต้องเฝ้าระวังที่เดินทางไปยังบริเวณที่มีความชุกของเชื้อดื้อยาสูง (endemic area) ก็อาจได้รับ