



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

แบคทีเรียดื้อยา เชื้อสแตฟฟิโลคอคคัส ออเรียส ที่ดื้อยาเมริซิลลิน และเชื้อเอนเทอโรแบคทีเรียเลส ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดทุกريبาย



Antibiotic resistant bacteria
Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus
&
Extended spectrum
Beta-lactamase-producing *Enterobacterales*

รองศาสตราจารย์ ดร.สุมาลี คอนโด

สารบัญ

	หน้า
สารบัญตาราง	(7)
สารบัญภาพ	(8)
คำนิยม	(9)
คำนำ	(11)
กิตติกรรมประกาศ	(13)
ประวัติผู้พิมพ์	(15)
บทที่ 1 เชื้อแบคทีเรียดื้อยา: ปัญหาและแนวทางแก้ไข	1
1.1 เชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่รักษาได้ยากและเป็นปัญหาสาธารณสุข	4
1.2 โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียดื้อยา	6
1.3 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อและการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยา	9
1.4 การเฝ้าระวังป้องกันการดื้อยาและการแพร่ระบาดของเชื้อแบคทีเรีย	15
บทสรุป	23
เอกสารอ้างอิง	25
บทที่ 2 เชื้อดื้อยากลุ่ม <i>Enterobacteriales</i> ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย	33
2.1 เชื้อในออร์เดอร์ <i>Enterobacteriales</i> ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย	33
2.2 ยีนดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย	40
2.3 การถ่ายทอดยีนดื้อยาของเชื้อ ESBL-PE	56
2.4 ปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อและการแพร่ระบาดของเชื้อ ESBL-PE	58
บทสรุป	64
เอกสารอ้างอิง	66

บทที่ 3 เชื้อ <i>Staphylococcus aureus</i> ที่ดื้อยา methicillin	76
3.1 เชื้อ <i>Staphylococcus aureus</i> ที่ดื้อยา methicillin	77
3.2 ยีนดื้อยา	83
3.3 การถ่ายทอดยีนดื้อยาและยีนที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของสายพันธุ์	87
3.4 ปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อดื้อยา <i>S. aureus</i>	92
บทสรุป	94
เอกสารอ้างอิง	96
บทที่ 4 กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย <i>S. aureus</i>	105
4.1 กลไกการดื้อยาด้านจุลชีพ	107
4.2 กลไกการดื้อยาแวนโคมาซินและการถ่ายทอดยีนดื้อยา	109
บทสรุป	113
เอกสารอ้างอิง	114
บทที่ 5 เทคนิคทางอนุชีววิทยาในการศึกษาลักษณะทางจีโนไทป์	116
5.1 การศึกษาลักษณะทางจีโนไทป์	116
5.2 การวิเคราะห์ลำดับเบสจีโนม	121
5.3 การศึกษาการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยา	127
บทสรุป	135
เอกสารอ้างอิง	136
ดัชนี	139

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.1 เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 3 ลำดับ	5
ตารางที่ 2.1 Sequence types (ST) ของ ESBL-producing <i>Enterobacteriales</i> และสายพันธุ์ดื้อยาที่แยกจากผู้ป่วยก่อนและหลังการผ่าตัดช่องท้อง	49
ตารางที่ 2.2 ยีนดื้อยาที่พบในเชื้อแบคทีเรียที่แยกจากตัวอย่างอุจจาระ (rectal swab) ของผู้ป่วยก่อนและหลังผ่าตัดช่องท้อง	51
ตารางที่ 2.3 เชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBL-PE และเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายชนิด จากตัวอย่างอุจจาระ (rectal swab) และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่เป็นพาหะเชื้อ ESBL-PE	61
ตารางที่ 3.1 ลักษณะทางคลินิกและทางจุลชีววิทยาของผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA และผลการรักษา	80
ตารางที่ 3.2 เผ่าพันธุ์ (lineages) ของเชื้อ MRSA ที่ก่อโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบได้ทั่วไป	84
ตารางที่ 3.3 ยีนดื้อยาที่อยู่บน mobile genetic elements (MGE) และกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ	90
ตารางที่ 4.1 กลไกการต้านเชื้อจุลชีพ	108
ตารางที่ 5.1 ข้อดีและข้อจำกัดของแต่ละวิธีทดสอบในการศึกษาเชื้อ <i>S. aureus</i>	119
ตารางที่ 5.2 Multilocus sequence types (STs) และ SCCmec type ที่พบบ่อยในสายพันธุ์ HA-MRSA และ CA-MRSA ในแต่ละประเทศ	120
ตารางที่ 5.3 ยีนที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงในการก่อโรคของเชื้อ <i>S. aureus</i> ที่อยู่บน mobile genetic elements	124
ตารางที่ 5.4 จำนวน sequence nucleotide variant (SNV) ที่แตกต่างระหว่างแต่ละคู่สายพันธุ์	135

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1.1	ยาด้านจุลชีพใหม่ที่ผลิตเพื่อใช้รักษาในช่วงเวลาต่าง ๆ และการดื้อยาด้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ รวมถึงเชื้อดื้อยาที่พบครั้งแรก	3
ภาพที่ 1.2	การดื้อยาปฏิชีวนะแพร่ระบาดทั่วโลกได้อย่างไร	12
ภาพที่ 2.1	แนวโน้มการติดเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> รวมถึงสายพันธุ์ EPE และ EKP ในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ช่วงปี พ.ศ. 2551-2556	38
ภาพที่ 3.1	กลไกการถ่ายทอดยีน <i>sasX</i> จากเชื้อ MSSA ไปยังเชื้อ MRSA	89
ภาพที่ 4.1	กลไกการดื้อยาแวนโคมาซินของเชื้อ <i>S. aureus</i>	111
ภาพที่ 5.1	Phylogenetic tree ของเชื้อ MRSA จำนวน 7 สายพันธุ์	134

คำนำ

หนังสือเรื่อง “แบคทีเรียดื้อยา: เชื้อสแตฟฟีโลค็อกคัส ออเรียสที่ดื้อยาเมธิซิลลิน และเชื้อเอนเทอโรแบคทีเรียเลสที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (Antibiotic Resistant Bacteria: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriales*)” เป็นงานเขียนที่ผู้นิพนธ์ได้ตั้งใจเรียบเรียงขึ้น โดยมีเนื้อหาเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยา และการจำแนกเชื้อด้วยเทคนิคระดับโมเลกุล พร้อมด้วยข้อมูลจากงานวิจัยที่ศึกษาโดยผู้นิพนธ์และทีมวิจัย เพื่อเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาโดยเฉพาะเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อยาเมธิซิลลิน (MRSA) และเชื้อดื้อยาในกลุ่ม *Enterobacteriales* ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย *Enterobacteriales* (Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriales*, ESBL-PE) รวมถึงการใช้เครื่องมือการทดสอบด้วยเทคนิคทางอณูชีววิทยาเพื่อจำแนกและวิเคราะห์สายพันธุ์ของเชื้อ MRSA และ ESBL-PE ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการประยุกต์ใช้ในการทำงานของบุคลากรทางการแพทย์ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ นักศึกษาในกลุ่มสุขศาสตร์ และนักวิทยาศาสตร์

ผู้นิพนธ์ได้สอດแทรกประสบการณ์จากงานวิจัยที่ได้ทำมาอย่างต่อเนื่อง โดยผลงานวิจัยของผู้นิพนธ์และคณะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติที่อยู่ฐานข้อมูลที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล และได้เผยแพร่ผลงานในรูปแบบการนำเสนอในการประชุมระดับนานาชาติ นอกจากนี้ข้อมูลที่สืบค้นจากงานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องและทันสมัยได้ร้อยเรียงให้ผู้อ่านเข้าใจ และเป็นแนวทางให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้เทคนิคที่เหมาะสมในการศึกษาลักษณะของสายพันธุ์ และการจำแนกสายพันธุ์ของแบคทีเรียก่อโรคติดเชื้อ

ผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นหนังสืออีกเล่มที่เป็นคุณประโยชน์ทางการศึกษา และการพัฒนาวิจัยที่เกี่ยวข้อง ใช้ประกอบการเรียนเพื่อผู้อ่านได้เพิ่มพูนความรู้และทำความเข้าใจในเรื่องการดื้อยาด้านจุลชีพของแบคทีเรียที่ลึกซึ้งมากขึ้น เรียนรู้เทคนิคทางอณูชีววิทยาที่มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็วเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยและการรักษาที่มีประสิทธิภาพ เสริมความรู้ความเข้าใจทางห้องปฏิบัติการและงานวิจัยระดับโมเลกุลจากข้อมูลการศึกษาและการวิเคราะห์ผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงปัญหาการดื้อยาหลายขนานของเชื้อ MRSA และ ESBL-PE เช่น เชื้อ MRSA ที่มีค่าความไวของยาแวนโคมาซินที่สูงขึ้น ซึ่งมีบทบาทสำคัญทำให้การรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อสายพันธุ์นี้

ไม่ได้ผล และเชื้อ ESBL-PE ที่โคลิโนซีในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อในโรงพยาบาลและอาจได้รับเชื้อดื้อยาที่โคลิโนซีระหว่างการทำการหัตถการทางการแพทย์ นอกจากนี้ยาต้านจุลชีพที่ใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อมีการพัฒนาการผลิตน้อยลง ส่งผลกระทบต่อการรักษาทั่วโลก จึงควรมีความร่วมมือกันในการจับตาเฝ้าระวัง ป้องกัน และควบคุมเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพอย่างเข้มงวด เพื่อไม่ให้เกิดการแพร่ระบาดมากขึ้น ช่วยลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

หนังสือที่นิพนธ์นี้ได้จัดทำด้วยความตั้งใจเพื่อให้เป็นหนังสือที่มีคุณภาพและมีประโยชน์ต่อผู้อ่าน ผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะสามารถถ่ายทอดความรู้และประสบการณ์จากงานวิจัยเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาให้กับผู้อ่าน เพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจ และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในงานที่เกี่ยวข้องต่อไป

ดร.สุมาลี คอนโด

(รองศาสตราจารย์ ดร.สุมาลี คอนโด)

ตัวอย่าง

unit 3

เชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อยา methicillin

ในประเทศไทยมีรายงานความชุกของเชื้อดื้อยา methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) ที่เป็นพาหะ โดยแยกจากโพรเจกของพนักงานที่ทำงานของบริษัทเอกชนในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า มีเพียงร้อยละ 0.59 (Sudaluck et al., 2022) รายงานอื่นที่แสดงความชุกของเชื้อดื้อยา MRSA ในนักศึกษาแพทย์ในภาคกลางและนักศึกษาเทคนิคการแพทย์ในภาคเหนือร้อยละ 1 และร้อยละ 7.36 ตามลำดับ (Imwattana et al., 2019; Kittit et al., 2011) จากรายงานของผู้นิพนธ์และทีมวิจัยพบเชื้อดื้อยา MRSA ที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ช่วงปี ค.ศ. 2012–2015 ถึงร้อยละ 46 (Phokhaphan, et al., 2017) ในขณะที่มีรายงานการศึกษาข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากตัวอย่างผู้ป่วยระหว่างช่วงปี ค.ศ. 2017 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้พบเชื้อ MRSA จำนวนร้อยละ 17 (Waitayangkoon et al., 2020)

สำหรับข้อมูลเชื้อดื้อยา MRSA ที่พบว่าเป็นสายพันธุ์ hVISA มีรายงานพบสายพันธุ์ hVISA ร้อยละ 3.2 ในประเทศไทย ซึ่งพบน้อยกว่าประเทศเกาหลีใต้และเวียดนาม ซึ่งพบถึงร้อยละ 7 ทั้งสองประเทศ (Chung et al., 2015) ยังมีรายงานอื่นได้แสดงข้อมูลการพบสายพันธุ์ hVISA เฉลี่ยร้อยละ 4.3 ของเชื้อ MRSA โดยพบสายพันธุ์ hVISA ในประเทศไทยร้อยละ 2.1 และร้อยละ 8.2 ในประเทศญี่ปุ่น แต่เนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานในการคัดกรองเพื่อหาเชื้อสายพันธุ์ hVISA อุบัติการณ์ของเชื้อสายพันธุ์ hVISA จึงไม่อาจเปรียบเทียบกันได้ (Chen et al., 2014)

เชื้อดื้อยา MRSA ที่เป็นสายพันธุ์ VRSA มีค่า MIC ของยาแวนโคมาซินระหว่าง 16-64 µg/ml เป็นสายพันธุ์ที่มีรายงานว่าพบในผู้ป่วยติดเชื้อน้อยมาก เคยมีรายงานการพบเชื้อ VRSA จำนวน 13 สายพันธุ์ในประเทศสหรัฐอเมริกา (Limbagio et al., 2014) และมีรายงานพบ VRSA จำนวน 4 สายพันธุ์ในประเทศอินเดียตอนเหนือในช่วงปี ค.ศ. 2002-2005 (Tiwari et al., 2006) และอีกรายงานพบ VRSA จำนวน 1 สายพันธุ์ ที่เมืองกัลกัตตาในปี ค.ศ. 2005 (Saha et al., 2008)

3.1 เชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อยา methicillin

S. aureus เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีลักษณะรูปร่างกลม เรียงตัวเป็นกลุ่มคล้ายพวงองุ่น ย้อมติดสีแกรมบวกนับได้ว่าเป็นหนึ่งในเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในคนที่มีความสำคัญอย่างมีนัยสำคัญ พบเชื่อนี้มานานและบ่อยที่สุด สามารถพบได้ในร่างกายของคนปกติตามผิวหนัง ต่อมผิวหนัง เยื่อบุผิวในช่องจมูก และลำไส้ โดยมีรายงานพบว่าคนปกติที่เป็นพาหะของเชื้อแบคทีเรียนี้ในจมูกประมาณร้อยละ 20 (persistent carriers) และคนที่เป็พาหะแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent carriers) จำนวนร้อยละ 30 ในขณะที่มีจำนวนร้อยละ 50 ที่ไม่เป็นพาหะ (Wertheim et al., 2005) เชื้อแบคทีเรียที่สามารถโคลโนไนซ์ในอวัยวะของคนปกติจึงเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ *S. aureus*

เชื้อ *S. aureus* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่ผิวหนังในระดับไม่รุนแรงได้จนถึงระดับรุนแรง เช่น การติดเชื้อในกระดูกแบบเรื้อรัง ติดเชื้อในกระแสเลือด และทำให้เยื่อหุ้มสมองอักเสบได้ เชื้อ *S. aureus* นี้ได้มีการเปลี่ยนแปลงและพัฒนาเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด ซึ่งทำให้โรคติดเชื้อที่เกิดจาก *S. aureus* มีรูปแบบที่เปลี่ยนไปจากเดิม หลังจากที่มีวิวัฒนาการการดื้อยาทำให้เป็นปัญหาทั่วโลก และได้เกิดอุบัติการณ์ สายพันธุ์ดื้อยาเมธิซิลลิน คือ MRSA ที่ก่อโรคในชุมชน ซึ่งพบว่ามีพื้นที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น เชื้อ MRSA แม้ว่าจะพบว่าการติดเชื้อน้อยกว่าหนึ่งในสามของการติดเชื้อ *S. aureus* แต่ก็เป็สายพันธุ์ที่ทำให้มีอัตราการตายสูงมากกว่าการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ และยังเป็นสาเหตุของการติดเชื้อแบบรุกราน (invasive infection) มากกว่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่สำคัญอื่น ๆ เช่น group A *Streptococcus* (Thean et al., 2021)

เชื้อ MRSA ยังสามารถถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวกัน หรือข้ามสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียต่างชนิดกันได้ มีการถ่ายทอดเชื้อแบคทีเรียจากผู้ป่วยที่มีเชื้อแบคทีเรียไปยังผู้ป่วยคนอื่น ๆ ได้จากการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียที่ไปกับแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ ที่ดูแลรักษา และอุปกรณ์ที่ปนเปื้อนจากผู้ป่วยที่มีเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ทำให้เกิดการระบาดในวงกว้างทั้งในโรงพยาบาลและในชุมชนได้อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้มีอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขอย่างมาก โรงพยาบาลทุกแห่งจึงจำเป็นต้องเพิ่มมาตรการในการเฝ้าระวังและการควบคุมการระบาดให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

เชื้อ MRSA เป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่สำคัญในโรงพยาบาลทั่วโลก และยังคงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีรายงานการดื้อยาด้านจุลชีพอีกหลายชนิดเพิ่มขึ้นทั่วโลก หลังจากที่มียาด้านจุลชีพในกลุ่มยา glycopeptide คือ ยาแวนโคไมซินที่ผลิตขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1958 ยาแวนโคไมซินได้ถูกใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อชนิดรุนแรง

ที่เกิดจาก MRSA ซึ่งมีเพิ่มขึ้นทั่วโลกจากการใช้ยาแวนโคมาซิน ในช่วงเวลาหลายปีไม่มีสัญญาณของการดื้อยาแวนโคมาซินต่อเชื้อ *S. aureus* ที่มีผลต่อการรักษา หากแต่มีรายงานที่แสดงให้เห็นถึงความไวของยาแวนโคมาซินที่ลดลงต่อเชื้อที่แยกจากผู้ป่วยในประเทศญี่ปุ่นในปี 1997 จากการศึกษาพบว่าเชื้อที่ทำการทดสอบคือสายพันธุ์ heterogeneous VISA (hVISA) โดยเป็นเชื้อ *S. aureus* ที่ไวต่อยาแวนโคมาซินที่พบ subpopulation ซึ่งมีค่า MIC ของยาแวนโคมาซิน 4-6 $\mu\text{g/ml}$ และสามารถพัฒนาเป็นเชื้อที่ดื้อยาแวนโคมาซินต่อไปได้หากมีการใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อและไม่เหมาะสม นอกเหนือจากปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งรวมถึงสุขภาพของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ มีภาวะทุพโภชนาการ มีการใช้ท่อช่วยหายใจหลังการผ่าตัด หรือมีค่าเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำแล้ว การพบ hVISA จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลในประเทศญี่ปุ่นนี้สามารถอธิบายได้ว่าผลจากการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่ล้มเหลวมีความเกี่ยวข้องกับการพบเชื้อ hVISA ที่แยกได้จากผู้ป่วย (Hiramatsu et al., 1997)

มีรายงานสายพันธุ์ที่มีความไวต่อยาแวนโคมาซินลดลง (Adam et al., 2010; Pitz et al., 2011; Shindia et al., 2011) โดยเป็นเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ที่มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาแวนโคมาซินที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (minimum inhibitory concentrations: MICs) ในช่วง 4-8 $\mu\text{g/ml}$ เรียกว่า vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) และเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ vancomycin-susceptible *S. aureus* (VSSA) ที่มีค่า MIC สูงขึ้น โดยเรียกสายพันธุ์นี้ว่า “vancomycin MIC creep” (MIC $\geq$ 1.5-2 $\mu\text{g/ml}$) สำหรับ “heterogeneous VISA (hVISA)” เป็นสายพันธุ์ที่มี subpopulation ของเชื้อที่มีค่า MIC ของยาแวนโคมาซิน 4-6 $\mu\text{g/ml}$

จากรายงานของสายพันธุ์ *S. aureus* ซึ่งมีค่า vancomycin MIC creep มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยพบในผู้ป่วยทุกรายในปี ค.ศ. 2010 หากแต่ค่าความไวต่อยาแวนโคมาซินที่สูงขึ้นพบจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อนี้ในจำนวนที่ลดลงในช่วงปี ค.ศ. 2011-2014 และยังพบสายพันธุ์ที่มีค่าความไวต่อยาแวนโคมาซินสูงขึ้นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาแวนโคมาซิน แต่กลับสัมพันธ์กับการใช้ยา Teicoplanin ทั้งนี้ในรายงานได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาแวนโคมาซินและยาต้านจุลชีพกลุ่มกลัยโคเปปไทด์มีความสัมพันธ์กับจำนวนสายพันธุ์ของเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ของยาแวนโคมาซินที่ทดสอบกับเชื้อ MRSA มากกว่า 1 $\mu\text{g/ml}$ (Ruiz et al., 2018) พบการรายงานอื่น ๆ ที่แสดงให้เห็นว่ามีการรักษาที่ไม่ได้ผลด้วยยาต้านจุลชีพกลุ่มกลัยโคเปปไทด์ (Casapao et al., 2013; Charles et al., 2004; Gould et al., 2009; Lodise et al., 2008; van Hal et al., 2012) และรายงานแสดงอัตราการรักษาที่ล้มเหลวสูงถึงร้อยละ 52 โดยเกี่ยวข้องในผู้ป่วยเด็กที่มีค่า MIC ของยาแวนโคมาซิน $\geq$ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ (Arun et al., 2018) ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ส่งผลให้ต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาเพิ่มขึ้น และอาจทำให้มีการติดเชื้อใน

โรงพยาบาลจากแบคทีเรียสายพันธุ์อื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยรุนแรงมากขึ้น และอาจทำให้เสียชีวิตได้

จากการเปลี่ยนแปลงของยีนต่าง ๆ เช่น การเกิด deletion, nucleotide substitution, frameshift และ premature stop codon (Holden et al., 2010) ที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์แตกต่างจากสายพันธุ์ vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA) ที่มีค่า MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ โดยมียีน *vanA* เป็นกลไกการดื้อยาแวนโคมาซินของสายพันธุ์ จากการพบเชื้อดังกล่าวข้างต้นที่เพิ่มขึ้นทั่วโลกทำให้เป็นปัญหาทางการแพทย์อย่างยิ่ง เนื่องจากยาแวนโคมาซินเป็นทางเลือกในการรักษาเชื้อ MRSA ที่มีประสิทธิภาพ ทั้งนี้เชื้อ MRSA ที่มีค่าความไวของเชื้อต่อยาแวนโคมาซินสูงขึ้น รวมถึง vancomycin MIC creep และ hVISA พบว่าเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญ จากหลายรายงานแสดงให้เห็นว่าเชื้อสายพันธุ์เหล่านี้พบในกระแสเลือดเป็นเวลานานและรักษาด้วยยาแวนโคมาซินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์นี้ไม่ได้ผล หากแต่ยังไม่ทราบถึงกลไกทางจีโนมที่แน่ชัด พบเพียงการรายงานที่แสดงลักษณะฟีโนไทป์ที่แสดงให้เห็นว่าเชื้อพยายามสร้างผนังเซลล์ให้หนากว่าปกติทำให้จำนวนเป้าหมาย (D-alanyl-D-alanine) ที่ยาแวนโคมาซินจับเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณของยาแวนโคมาซินไม่เพียงพอและไม่สามารถทะลุผ่านผนังเซลล์ที่หนาลงไปจับเป้าหมายได้ เรียกว่ามี sequestration หรือ clogging effect (Courvalin, 2006; Périchon et al., 2009) นอกจากนี้ยังไม่มีรายงานการศึกษา molecular marker ในการตรวจหาสายพันธุ์ที่มีความไวต่อยาแวนโคมาซินลดลง สำหรับวิธีทดสอบ population analysis profile (PAP) ซึ่งเป็น gold standard ในการตรวจหาสายพันธุ์ดังกล่าวต้องใช้ระยะเวลาจนถึง 5-7 วัน และมีขั้นตอนที่ยุ่งยาก จึงเป็นข้อจำกัดสำคัญที่ไม่สามารถทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการทั่วไปเพื่อการวินิจฉัยได้

จากผลการศึกษาของผู้ประพันธ์และทีมผู้วิจัย เรื่อง “ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ” ในปี 2012-2015 พบผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า vancomycin MICs creep (MIC ≥ 1.5 -2 $\mu\text{g/ml}$) จำนวน 31 ตัวอย่าง (ร้อยละ 30) มีอัตราการรักษาล้มเหลวร้อยละ 42.9 ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาสำเร็จ จำนวนร้อยละ 29.6 ดังแสดงในตารางที่ 3.1 ทั้งนี้สายพันธุ์ทั้งสองกลุ่มรวมถึงกลุ่มที่มี vancomycin MICs creep และ non-creep พบว่ามีสายพันธุ์ที่ดื้อยาแฝงอยู่เป็น subpopulation ของเชื้อที่มีค่า MIC ของยาแวนโคมาซินระดับ intermediate มีความเข้มข้น 4-8 $\mu\text{g/ml}$ โดยยังไม่เคยมีรายงานการพบสายพันธุ์นี้จากห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ เนื่องจากเทคนิคการทดสอบที่ใช้ในห้องปฏิบัติการไม่สามารถตรวจหาเชื้อสายพันธุ์ที่มี subpopulation ของ hVISA ได้ ทั้งนี้ในการศึกษาตรวจพบสายพันธุ์ hVISA ร้อยละ 31 และพบว่าร้อยละ 60 ของสายพันธุ์ hVISA พบในผู้ป่วยที่การรักษาล้มเหลว (Phokhaphan, 2017)

หนังสือเรื่อง “แบคทีเรียดื้อยา: เชื้อสแตฟฟิโลคอคคัส ออเรียสที่ดื้อยาเมธิซิลลิน และเชื้อเอนเทอโรแบคทีเรียเลสที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย”

(Antibiotic resistant bacteria Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Extended spectrum Beta-lactamase-producing *Enterobacterales*)

เป็นงานเขียนที่ผู้นิพนธ์ได้ตั้งใจเรียบเรียงขึ้นโดยมีเนื้อหาที่เกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยา และการจำแนกเชื้อด้วยเทคนิคระดับโมเลกุล พร้อมด้วยข้อมูลจากงานวิจัยที่ศึกษา

โดยผู้นิพนธ์และทีมวิจัย เพื่อเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยา โดยเฉพาะเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อยาเมธิซิลลิน (MRSA) และเชื้อดื้อยา *Enterobacterales* ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (ESBL-PE)

รวมถึงการใช้เครื่องมือการทดสอบด้วยเทคนิคทางอณูชีววิทยา เพื่อจำแนกและวิเคราะห์สายพันธุ์

ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการประยุกต์ใช้ในการทำงานและการศึกษาวิจัยต่อยอดของกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ และนักวิทยาศาสตร์ อีกทั้งยังใช้เป็นหนังสืออ่านประกอบการเรียนของนักศึกษาแพทย์ นักศึกษากลุ่มสุขภาพ และนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา

ISBN 978-616-602-240-7



9 786166 022407

ราคา 140 บาท

หมวดแพทยศาสตร์

<http://thammasatpress.tu.ac.th>