

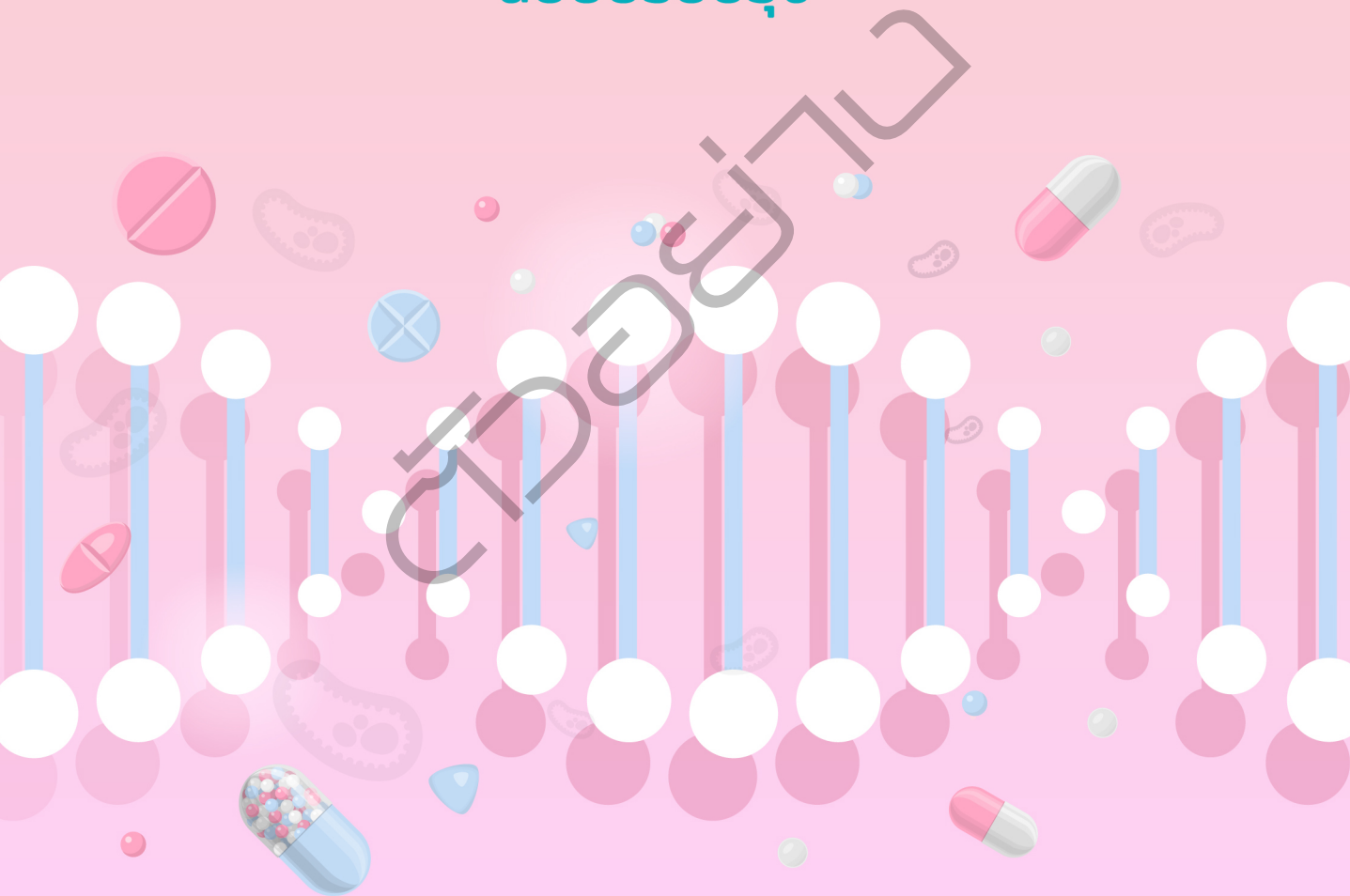


สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร
Naresuan University Publishing House

พิมพ์ครั้งที่ 2

แบคทีเรียดื้อยา

ฉบับปรับปรุง



พรรณนิกา ฤตวิรุฬห์

แบบที่เรียดื้อยา

ฉบับปรับปรุง

พิมพ์ครั้งที่ 2

พรรณนิกา ฤตวิรุฬห์



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

Naresuan University Publishing House

www.nupress.grad.nu.ac.th



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. แบบที่เรีย. 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.กรองกาญจน์ ซูทิพย์ คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์ ดร.สุชาติ แยมแมน • รองศาสตราจารย์สุทัศน์ เขียมวัฒนา • รองศาสตราจารย์ ดร.ศักดิ์ สมกุล •
รองศาสตราจารย์ ดร.เกตุจันทร์ จำปาไชยศรี • ศาสตราจารย์ ดร. พญ.สุราทิพย์ พงษ์เจริญ •
ศาสตราจารย์ ดร. ภญ.กรรณก อังคินันท์ • รองศาสตราจารย์ ดร.นิทรา กิจธิระวุฒิมัง • ศาสตราจารย์ ดร.สุพิสา ถาน้อย •
รองศาสตราจารย์ ดร.กิตติมา ขาววิชัย • รองศาสตราจารย์ ดร.รุจโรจน์ แก้วอุไร • รองศาสตราจารย์ นาวาโท ดร.วัฒนชัย หมั่นยัง •
รองศาสตราจารย์ ดร.วัชรพล พุทธิรักษา • รองศาสตราจารย์ ดร.พงศ์พันธ์ กิจสนาโยธิน • ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ยุวรงค์ จันทรวิจิตร •
ผู้ช่วยศาสตราจารย์จรรยาภรณ์ สุวพันธ์ • พัชรีย์ ท่วมใจดี • นวพรรณ ดันติผลาผล • 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
กระดาษชอนใยสาหร่ายวันรีด



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 เนื่องจากจะส่งผลกระทบโดยตรงถึงคุณภาพชีวิตของประชาชน 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 เป็นเรื่องของการดื้อยาในแบคทีเรียก่อโรคที่พบบ่อย 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 “แบบที่เรียดื้อยา” อย่างไรก็ตาม คำว่าดื้อยาในที่นี้ หมายถึงการดื้อยาด้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน

เนื่องจากหนังสือเล่มนี้เป็นหนังสือทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่มีการรวบรวมเนื้อหาเรื่องยาด้านจุลชีพ การดื้อยา กลไกการดื้อยาในระดับโมเลกุล รวมทั้งงานวิจัยทางด้านเชื้อแบคทีเรียดื้อยาจากหลายประเทศ จึงทำให้มีศัพท์วิชาการทางด้านวิทยาศาสตร์อยู่เป็นจำนวนมาก ผู้เขียนได้พยายามใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ศัพท์วิชาการที่ใช้ทั่วไปจะใช้ภาษาไทยตามศัพท์บัญญัติสำนักงานราชบัณฑิตยสภา และมีการอ้างอิงภาษาอังกฤษไว้ อย่างไรก็ตาม ในกรณีของศัพท์เฉพาะ ตัวอย่างเช่น ชื่อยา ชื่อวิทยาศาสตร์ โครงสร้างทางเคมี ยีน เอนไซม์ กรดอะมิโน และโปรตีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา รวมทั้งศัพท์เฉพาะอื่น ๆ ในด้านของสารพันธุกรรม ผู้เขียนได้ใช้คำศัพท์ภาษาอังกฤษ เพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจ และผู้อ่านจะได้มีความเข้าใจในเนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ตรงกัน

รูปประกอบทุกรูปในหนังสือเล่มนี้ ถูกวาดขึ้นใหม่ โดยนายคณิต อัครเทพทวี ด้วยโปรแกรม Photoshop โดยใช้ข้อมูลจากหนังสือ เว็บไซต์ บทความวิจัยและบทความวิชาการที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการต่าง ๆ ซึ่งผู้เขียนได้อ้างอิงไว้ในแต่ละรูป

นอกจากความรู้พื้นฐานด้านการดื้อยาในเชื้อแบคทีเรีย ที่ได้เรียบเรียงไว้แล้ว ผู้เขียนยังได้รวบรวมข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยและประสบการณ์การทำงานในด้านแบคทีเรียดื้อยาของผู้เขียนเอง 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
SCCmec	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

Copyright

แบคทีเรียดื้อยา



ยาต้านจุลชีพคือ สารที่มีฤทธิ์ในการทำลาย หรือยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย ยาต้านจุลชีพหลายชนิดสร้างมาจากเชื้อแบคทีเรียในดิน (โดยเฉพาะแบคทีเรียในجنัส *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

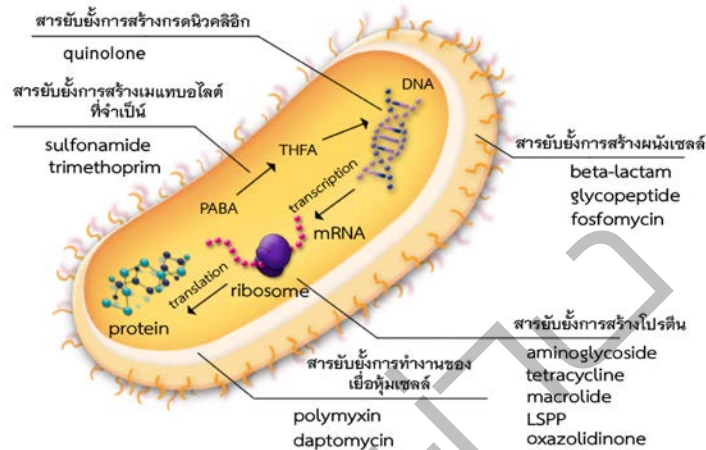
ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย

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)



4. ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างเมแทบอลิต์ที่จำเป็น (Inhibitor of essential metabolite synthesis)
5. ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์ (Inhibitor of cell membrane function)



รูปที่ 1.1 ตัวอย่างยาต้านจุลชีพในกลุ่มต่าง ๆ

ยาต้านจุลชีพแบ่งได้เป็น 5 กลุ่ม ตามกลไกในการออกฤทธิ์ ได้แก่ ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างโปรตีน ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างกรดนิวคลีอิก ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างเมแทบอลิต์ที่จำเป็น และยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์

DNA: deoxyribonucleic acid; mRNA: messenger ribonucleic acid

PABA: para-aminobenzoic acid; THFA: tetrahydrofolic acid

LSPP: lincosamide, streptogramin, phenicol, pleuromutilin

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [1])

ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์

แบคทีเรียจะมีชั้นของผนังเซลล์ (cell wall) หรือเปปติโดไกลแคน (peptidoglycan) ล้อมรอบ เป็นโครงสร้างที่พบเฉพาะในแบคทีเรียเท่านั้น ไม่พบในเซลล์ยูแคริโอต ดังนั้น ผนังเซลล์จึงเป็นตำแหน่งเป้าหมาย (target site) ของยาต้านจุลชีพหลายชนิด ยาต้านจุลชีพ



ที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์จัดว่ามี selective toxicity ที่ดี คือสามารถทำลายแบคทีเรียโดยไม่เกิดอันตรายกับเซลล์คนและสัตว์

โครงสร้างของเปปติโดไกลแคน ประกอบด้วยโพลิเมอร์ของน้ำตาล 2 ชนิด คือ N-acetylglucosamine (NAG) และ N-acetylmuramic acid (NAM) บริเวณ NAM จะมีสายโพลีเปปไทด์สั้น ๆ ต่ออยู่ ซึ่งที่ปลายจะเป็นกรดอะมิโน D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala) การสร้างเปปติโดไกลแคนแบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอนใหญ่ ๆ และมีเอนไซม์มาเกี่ยวข้องหลายชนิด^{2, 3} (รูปที่ 1.2) ดังนี้

1. ขั้นตอนแรก เกิดในไซโทพลาซึม เริ่มจาก phosphoenolpyruvate เข้าไปรวมกับ UDP-N-acetylglucosamine (UDP-NAG) โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ MurA หรือ UDP-NAG-enolpyruvyltransferase ได้เป็น UDP-NAG-enolpyruvate ซึ่งจะถูกละลายเป็น UDP-N-acetylmuramic acid (UDP-NAM) โดยเอนไซม์ MurB ต่อมาเกิดการเติมกรดอะมิโนเข้าไปทีละชนิด โดยเอนไซม์ MurC (เติม L-alanine), MurD (เติม D-glutamic acid), MurE (เติม meso-diaminopimelic acid หรือ L-lysine) และ MurF (เติม D-Ala-D-Ala) จนได้เป็น UDP-NAM-pentapeptide โดยที่ปลายจะเป็นกรดอะมิโน D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala) ซึ่งเป็นบริเวณที่ทำให้เกิดการเชื่อมกัน (transpeptidation หรือ cross-linking) ระหว่างเปปติโดไกลแคนแต่ละเส้น

2. ขั้นตอนที่สอง เกิดที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อ โดย NAG จะเข้าไปรวมกับ UDP-NAM-pentapeptide ได้เป็น UDP-NAG-NAM-pentapeptide และถูกขนส่งผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ออกมาภายนอกเซลล์

3. ขั้นตอนที่สาม เกิดบริเวณด้านนอกของเซลล์ (แบคทีเรียแกรมบวก) หรือใน periplasm (แบคทีเรียแกรมลบ) เป็นการเชื่อมต่อกันของสายเปปติโดไกลแคน เพื่อให้ผนังเซลล์มีความแข็งแรง ซึ่งมี 3 ปฏิกริยา ดังนี้

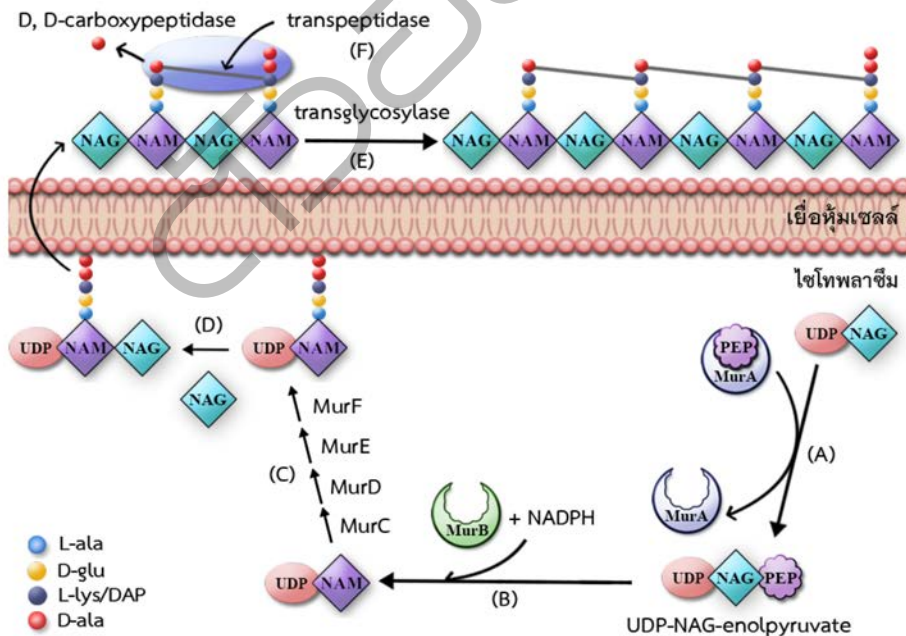
3.1 ปฏิกริยาการเชื่อมต่อกันโดย glycosidic bond ของน้ำตาล NAM ในสายเปปติโดไกลแคนที่สร้างขึ้นใหม่ (nascent peptidoglycan) กับน้ำตาล NAG ในสายเปปติโดไกลแคนเดิม (pre-existing peptidoglycan) ในกระบวนการ transglycosylation โดยเอนไซม์ transglycosylase



3.2 ปฏิกริยาการเชื่อมต่อกันระหว่างสายเปปติโดไกลแคน 2 เส้นให้เป็นร่างแหเรียกว่า transpeptidation หรือ cross-linking โดยเอนไซม์ transpeptidase ซึ่งในแบคทีเรียแกรมบวกจะเป็นการเชื่อมต่อกันระหว่าง D-alanine (กรดอะมิโนตัวที่ 4) ของเปปติโดไกลแคนเส้นหนึ่งกับ lysine (กรดอะมิโนตัวที่ 3) ของเปปติโดไกลแคนอีกเส้นหนึ่ง โดยมี pentaglycine bridge เป็นตัวเชื่อม แต่ในแบคทีเรียแกรมลบจะเป็นการเชื่อมต่อกันโดยตรงระหว่าง D-alanine (กรดอะมิโนตัวที่ 4) กับ diaminopimelic acid (กรดอะมิโนตัวที่ 3) โดยการสร้างพันธะเปปไทด์ (peptide bond formation)

3.3 การเชื่อมต่อกันระหว่างสายเปปติโดไกลแคน 2 เส้น จะทำให้ D-alanine ตัวสุดท้ายในสายเปปติโดไกลแคนถูกตัดออกโดยเอนไซม์ D, D-carboxypeptidase

เอนไซม์ทั้ง 3 ชนิด คือ transglycosylase, transpeptidase และ D, D-carboxypeptidase จัดเป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่มของ penicillin-binding protein หรือ PBP ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายของยา beta-lactam



รูปที่ 1.2 การสร้างเปปติโดไกลแคน

(A). ในไซโทพลาซึม UDP-NAG เข้าไปรวมกับ PEP โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ MurA ได้เป็น UDP-NAG-enolpyruvate



(B). UDP-NAG-enolpyruvate ถูกเปลี่ยนเป็น UDP-NAM โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ MurB

(C). มีการเติมกรดอะมิโนเข้าไปที่ละชนิดโดยเอนไซม์ MurC, MurD, MurE และ MurF ได้เป็น UDP-NAM-pentapeptide โดยที่ปลายจะเป็น D-ala-D-ala

(D). NAG จะเข้าไปต่อกับ UDP-NAM-pentapeptide และถูกขนส่งออกมาภายนอกเซลล์

(E). เกิดปฏิกิริยา transglycosylation ระหว่าง UDP-NAM-pentapeptide ในสายเปปติโดไกลแคนที่สร้างขึ้นใหม่ กับน้ำตาล NAG ในสายเปปติโดไกลแคนเดิม

(F). เกิดปฏิกิริยา transpeptidation (cross-linking) ระหว่างกรดอะมิโนตัวที่ 4 ในสายเปปติโดไกลแคนที่สร้างขึ้นใหม่ กับกรดอะมิโนตัวที่ 3 ในสายเปปติโดไกลแคนเดิม

UDP: uridine diphosphate; PEP: phosphoenolpyruvate; NAG: N-acetylglucosamine; NAM: N-acetylmuramic acid; L-ala: L-alanine; D-glu: D-glutamic acid; L-lys: L-lysine; DAP: diaminopimelic acid; D-ala: D-alanine NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

MurA คือ เอนไซม์ UDP-NAG-enolpyruvyltransferase

MurB คือ เอนไซม์ UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase

MurC, MurD, MurE และ MurF คือ เอนไซม์ ligase ที่เร่งปฏิกิริยาการเติม L-alanine, D-glutamic acid, DAP หรือ L-lysine และ D-ala-D-ala ที่ UDP-NAM ตามลำดับ (ที่มา: ดัดแปลงโดยได้รับอนุญาตจากวารสาร EcoSal Plus [2])

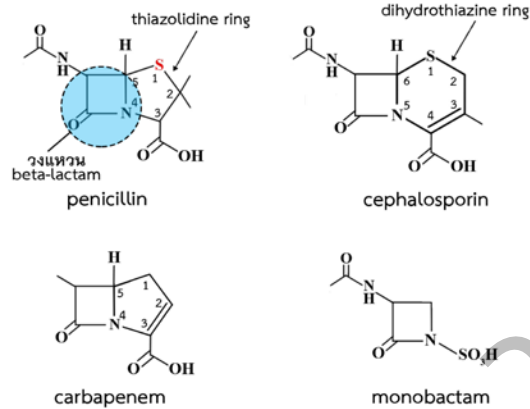
ตัวอย่างของยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ มีดังนี้

1. Beta-lactam

เป็นยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพสูง ออกฤทธิ์กว้าง สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียได้หลายสปีชีส์ ยา beta-lactam มีหลายชนิด แต่ทุกชนิดจะมีโครงสร้างส่วนหนึ่งที่เหมือนกัน คือวงแหวน beta-lactam (beta-lactam ring) (รูปที่ 1.3)⁴ ซึ่งวงแหวน beta-lactam นี้มีโครงสร้างคล้ายกับ D-ala-D-ala ในสายเปปติโดไกลแคน³ (รูปที่ 1.4) ทำให้ beta-lactam เข้าไปแย่งจับกับเอนไซม์ transpeptidase หรือ PBP ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในกระบวนการเชื่อมต่อกัน (transpeptidation หรือ cross-linking) (รูปที่ 1.5) ระหว่างสายเปปไทด์ของแกน

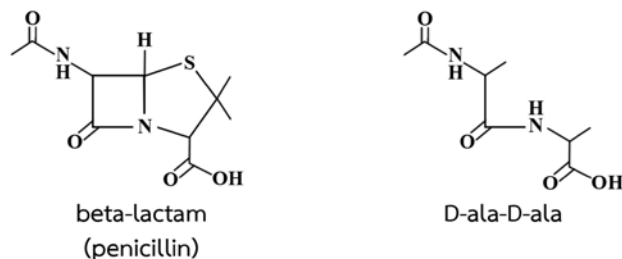


โพลีแซคคาไรด์ (NAG-NAM) (รูปที่ 1.2) ส่งผลให้ผนังเซลล์ไม่แข็งแรง และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด^{3, 5}



รูปที่ 1.3 โครงสร้างของยา beta-lactam กลุ่มต่าง ๆ

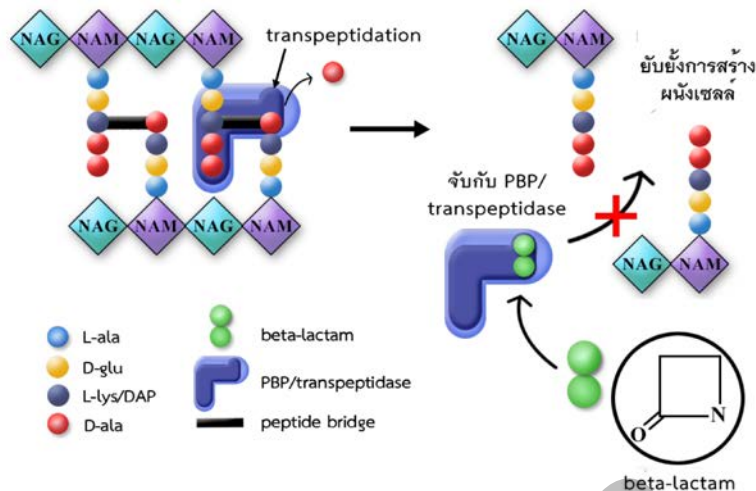
ยา beta-lactam ทุกกลุ่มจะมีโครงสร้างส่วนหนึ่งที่เหมือนกัน คือวงแหวน beta-lactam (beta-lactam ring) โดยโครงสร้างหลักของยา penicillin และ cephalosporin ประกอบด้วย วงแหวน beta-lactam เชื่อมต่อกับ thiazolidine ring และ dihydrothiazine ring ตามลำดับ ส่วนยา carbapenem นั้นมีโครงสร้างคล้าย penicillin แต่ตำแหน่งที่ 1 จะมีคาร์บอน (C) ในขณะที่ penicillin จะเป็นซัลเฟอร์ (S) ส่วน monobactam เป็น ยา beta-lactam ที่มี วงแหวน beta-lactam เพียง 1 วง (ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [4])



รูปที่ 1.4 โครงสร้างของยา beta-lactam และ D-ala-D-ala

ยา beta-lactam มีโครงสร้างคล้ายกับ D-ala-D-ala ในสายเปปติโดไกลแคน D-ala; D-alanine

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [3])



รูปที่ 1.5 กลไกการออกฤทธิ์ของยา beta-lactam

ยา beta-lactam ออกฤทธิ์โดยการจับกับเอนไซม์ transpeptidase หรือ PBP ยับยั้งการเชื่อมต่อกันระหว่างสายเปปติโดไกลแคน (transpeptidation หรือ cross-linking) ส่งผลให้ผนังเซลล์ไม่แข็งแรงและเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด

NAG: N-acetylglucosamine; NAM: N-acetylmuramic acid

PBP: penicillin binding protein; L-ala: L-alanine; D-glu: D-glutamic acid;

L-lys: L-lysine; DAP: diaminopimelic acid; D-ala: D-alanine

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [5], โครงสร้างของ PBP ดัดแปลงจาก [6] ภายใต้สัญญาอนุญาต CC BY)

ยา beta-lactam แบ่งได้เป็น 4 กลุ่มใหญ่ๆ ตามโครงสร้างทางเคมี และความสามารถในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ penicillin, cephalosporin, carbapenem และ monobactam^{4, 7}

1.1 Penicillin

โครงสร้างหลักของยา penicillin ประกอบด้วย วงแหวน beta-lactam เชื่อมต่อกับ 5-membered thiazolidine ring (รูปที่ 1.3) ยาชนิดแรกที่มีรายงาน คือ benzyl-penicillin หรือ penicillin G สร้างจากเชื้อรา *Penicillium chrysogenum* มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Staphylococcus* spp. และ *Streptococcus* spp. แต่ในปัจจุบันแบคทีเรียส่วนใหญ่ดื้อต่อยาโดยการสร้างเอนไซม์ beta-lactamase ดังนั้น



จึงมีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงโครงสร้างบางอย่างของยา ได้เป็นยา penicillin กิ่งสังเคราะห์ชนิดใหม่ ๆ ที่มีฤทธิ์กว้าง (extended-spectrum penicillin) ตัวอย่างเช่น oxacillin และ cloxacillin ที่สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้มากขึ้น หรือยา ampicillin และ amoxicillin ที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบ เนื่องจากสามารถแพร่ผ่านผนังชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้ดี โดยเฉพาะเชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae แต่ไม่สามารถทำลายเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้ ต่อมาเชื้อมีความต้านทานมากขึ้น⁷ จึงมีการพัฒนาเป็น piperacillin และ ticarcillin ซึ่งสามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้หลายชนิดมากขึ้น รวมทั้ง *P. aeruginosa* และแอนแอโรบัสบางชนิด ต่อมามีการพัฒนายา mecillinam และ temocillin ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น เพื่อใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียดื้อยาที่สร้างเอนไซม์ extended spectrum beta-lactamase (ESBL) เนื่องจากยาทั้งสองชนิดทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ ESBL⁸

1.2 Cephalosporin

โครงสร้างหลักของยา cephalosporin ประกอบด้วยวงแหวน beta-lactam เชื่อมต่อกับ 6-membered dihydrothiazine ring (รูปที่ 1.3) การที่มีคาร์บอน (C) เพิ่มขึ้นมาอีกหนึ่งอะตอมเมื่อเปรียบเทียบกับยา penicillin นั้น ทำให้สามารถเปลี่ยน side chain ในยา cephalosporin ได้หลายแบบ และมีการพัฒนาไปเป็นยาหลายชนิดมากขึ้น ยา cephalosporin ชนิดแรก คือยา cephalosporin C สร้างจากเชื้อรา *Acremonium cephalosporium* (เดิมชื่อ *Cephalosporium acremonium*) แต่มีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อไม่ดี จึงมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนโครงสร้าง ทำให้ยามีประสิทธิภาพมากขึ้น และทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ penicillinase ได้ ยา cephalosporin แบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ 5 กลุ่ม⁷ ดังนี้

- Cephalosporin รุ่นที่ 1 หรือ first generation cephalosporin ได้แก่ cephalexin, cefazolin และ cephalothin
- Cephalosporin รุ่นที่ 2 หรือ second generation cephalosporin ได้แก่ cefaclor และ cefuroxime
- Cephalosporin รุ่นที่ 3 หรือ third generation cephalosporin ได้แก่ ceftriaxone, cefoperazone, cefotaxime และ ceftazidime

- Cephalosporin รุ่นที่ 4 หรือ forth generation cephalosporin ได้แก่ cefepime และ ceftazidime
- Cephalosporin รุ่นที่ 5 หรือ fifth generation cephalosporin ได้แก่ ceftolozane และ ceftaroline

Cephalosporin รุ่นที่ 1 และ 2 ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบหลายชนิด ปัจจุบันการใช้ค่อนข้างจำกัด เนื่องจากแบคทีเรียหลายสปีชีส์สามารถสร้างเอนไซม์ beta-lactamase ออกมาทำลายยาได้

Cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 จัดเป็น cephalosporin ที่มีฤทธิ์กว้าง (expanded-spectrum cephalosporin) ทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ beta-lactamase ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ โดยเฉพาะเชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae และ *P. aeruginosa* ได้ดีกว่าแบคทีเรียแกรมบวก โดย cefepime จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี เนื่องจากสามารถแพร่ผ่านผนังชั้นนอกได้ดีกว่ายาอื่น ๆ⁷

Cephalosporin รุ่นที่ 5 เป็น cephalosporin ที่มีฤทธิ์กว้าง สามารถทำลายเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ได้ เนื่องจากยาสามารถจับกับ PBP2a ได้ดี (PBP2a คือโปรตีนที่ทำให้ MRSA มีคุณสมบัติเป็นเชื้อดื้อยาหลายขนาน) และยังสามารถทำลายแบคทีเรียแกรมบวกอื่น ๆ ได้ เช่น *Streptococcus* spp. และ *Enterococcus* spp. โดยยา ceftaroline จะมีประสิทธิภาพดีในการทำลายเชื้อ *Staphylococcus* spp. ส่วนยา ceftolozane มักจะใช้ร่วมกับ tazobactam ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก *P. aeruginosa* (antipseudomonal cephalosporin) และสามารถทำลายเชื้อ *P. aeruginosa* ดื้อยาหลายขนาน เช่น carbapenem, piperacillin/tazobactam และ ceftazidime ได้เช่นกัน^{9, 10}

1.3 Carbapenem

เป็นยา beta-lactam ที่มีการใช้กันมาก เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง มีขอบเขตในการออกฤทธิ์กว้างมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยา beta-lactam ชนิดอื่น ๆ โครงสร้างหลักของยาประกอบด้วย วงแหวน beta-lactam เชื่อมต่อกับ 5-membered ring ซึ่งในตำแหน่งที่ 1 ของยา carbapenem นั้น จะมีคาร์บอน (C) ในขณะที่ penicillin จะเป็นซัลเฟอร์



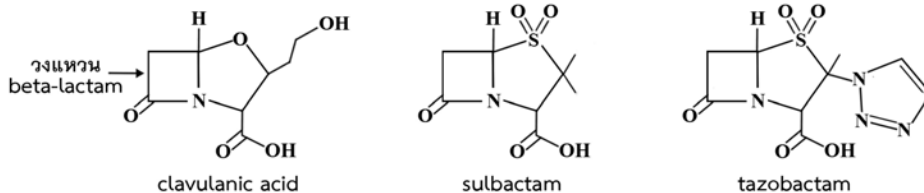
(S) (รูปที่ 1.3) ยาในกลุ่ม carbapenem ชนิดแรก คือ thienamycin สร้างจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces cattleya* แต่เนื่องจากไม่มีความเสถียร จึงไม่ได้นำมาใช้ในการรักษา ต่อมา มีการพัฒนาขึ้นมาเป็นยา imipenem แต่ยา imipenem จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ human renal dehydropeptidase (DHP) ดังนั้นการใช้ยา imipenem จึงใช้ร่วมกับ cilastatin ซึ่งเป็นสารยับยั้ง DHP (DHP inhibitor) เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น¹¹ โดยนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และแอนแอโรบิกส์ ยา imipenem สามารถจับกับ PBP ได้ดี และทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ beta-lactamase class A, C และ D¹² (รายละเอียดในบทที่ 2) ต่อมา มีการพัฒนายาในกลุ่ม carbapenem เพิ่มขึ้น ได้เป็นยา meropenem, ertapenem และ doripenem ซึ่งมีความเสถียรมากกว่ายา imipenem ใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อดื้อยาอื่น ๆ ได้ดี⁷

1.4 Monobactam

เป็นยา beta-lactam ที่มีโครงสร้างต่างจาก beta-lactam ชนิดอื่น ๆ คือประกอบด้วยวงแหวน beta-lactam 1 วง (รูปที่ 1.3) ยาในกลุ่มนี้มีเพียง 1 ชนิด ได้แก่ aztreonam จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์แคบ ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ รูปท่อน เช่น Enterobacteriaceae และ *P. aeruginosa* ยา aztreonam ทนต่อเอนไซม์ beta-lactamase ทั่วไป แต่ถูกทำลายได้โดยเอนไซม์ ESBL ข้อดีของยาชนิดนี้คือมีพิษต่ำ สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin ได้¹³

1.5 Beta-lactamase inhibitor

beta-lactamase inhibitor หรือ สารยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase ตัวอย่างเช่น clavulanic acid, tazobactam และ sulbactam มีโครงสร้างคล้ายยา beta-lactam (รูปที่ 1.6) ไม่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรีย แต่สามารถบล็อกฤทธิ์ของเอนไซม์ beta-lactamase ได้ ดังนั้นจึงนิยมนำมาใช้ร่วมกับยา beta-lactam ชนิดอื่น ๆ เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ เช่น ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam และ ceftazidime-avibactam⁷

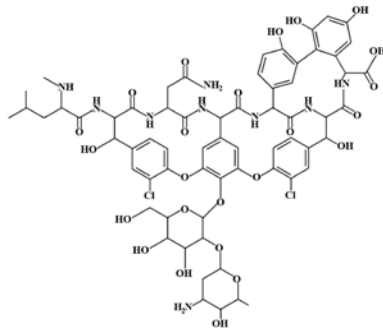


รูปที่ 1.6 โครงสร้างของสารยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase

สารยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase (beta-lactamase inhibitor) มีโครงสร้างคล้ายยา beta-lactam คือมีวงแหวน beta-lactam ไม่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรีย แต่สามารถบล้างฤทธิ์ของเอนไซม์ beta-lactamase ได้
(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [7])

2. Glycopeptide

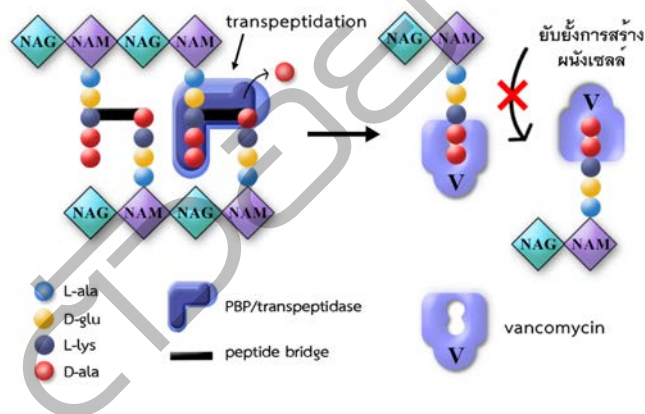
โครงสร้างของยาเป็น glycosylated cyclic หรือ polycyclic non-ribosomal peptide¹⁴ ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ vancomycin และ teicoplanin สร้างจากเชื้อแบคทีเรียในดิน *Amycolatopsis orientalis* (เดิมชื่อ *Streptomyces orientalis*) และ *Actinoplanes teichomyceticus* ตามลำดับ จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์แคบ ทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. และ *Staphylococcus* spp. (รวมทั้ง MRSA) ได้ดี แต่ไม่มีผลต่อแบคทีเรียแกรมลบ เนื่องจากมีโมเลกุลใหญ่ (รูปที่ 1.7) ทำให้ไม่สามารถแพร่ผ่านผนังชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้ ยา glycopeptide ออกฤทธิ์โดยการจับกับ D-ala-D-ala กรดอะมิโน 2 ตัวสุดท้ายบริเวณสายเปปไทด์ในโมเลกุลของเปปติโดไกลแคน ซึ่งจะไปยับยั้งปฏิกิริยา transpeptidation ของการสร้างผนังเซลล์ (รูปที่ 1.8) ส่งผลให้ไม่เกิดการเชื่อมต่อกัน (cross-linking) ของสายเปปติโดไกลแคน ทำให้ผนังเซลล์ไม่แข็งแรง และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด^{14, 15}



รูปที่ 1.7 โครงสร้างของยา glycopeptide

ยา glycopeptide โครงสร้างของยาเป็น glycosylated cyclic หรือ polycyclic non-ribosomal peptide เป็นยาต้านจุลชีพที่มีโมเลกุลใหญ่ทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ดี แต่ไม่มีผลต่อแบคทีเรียแกรมลบ

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [14])



รูปที่ 1.8 กลไกการออกฤทธิ์ของยา glycopeptide

ยา glycopeptide ออกฤทธิ์โดยการจับกับ D-ala-D-ala ในสายเปปไทด์ที่มีโมเลกุลของเปปติโดไกลแคนซึ่งจะไปยับยั้งปฏิกิริยาการเชื่อมต่อกัน (transpeptidation หรือ cross-linking) ของสายเปปติโดไกลแคน ทำให้ผนังเซลล์ไม่แข็งแรง และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด

NAG: N-acetylglucosamine; NAM: N-acetylmuramic acid

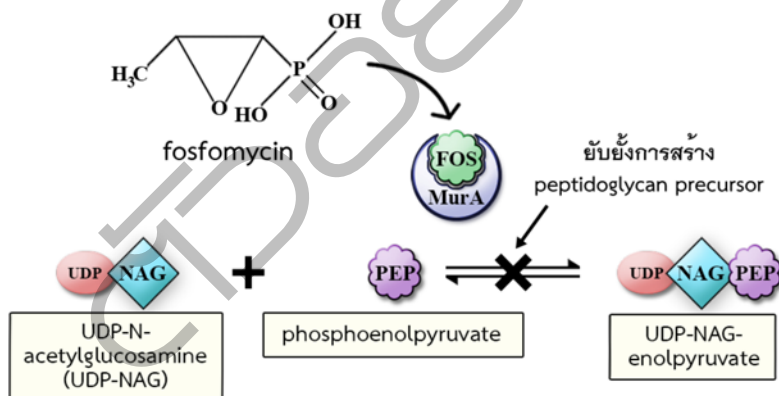
PBP: penicillin binding protein; L-ala: L-alanine; D-glu: D-glutamic acid;

L-lys: L-lysine; D-ala: D-alanine

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [15], โครงสร้างของ PBP และ vancomycin ดัดแปลงจาก [16] ภายใต้สัญญาอนุญาต CC BY)

3. Fosfomycin

ยา fosfomycin เดิมมีชื่อว่า phosphonomycin สร้างจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces* spp. หลายสปีชีส์ จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก มีฤทธิ์กว้าง ในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย โดยจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MurA (UDP-NAG-enolpyruvyltransferase) ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน UDP-NAG และ phosphoenolpyruvate (PEP) ให้เป็น UDP-NAG-enolpyruvate (รูปที่ 1.2) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาแรก ๆ ของการสร้างเปปติโดไกลแคน โดย fosfomycin มีโครงสร้างคล้ายกับ PEP (PEP analog) สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์ MurA ทำให้ไม่มีการสร้างสารตั้งต้นในการสร้างเปปติโดไกลแคน (peptidoglycan precursor) (รูปที่ 1.9) และไม่สามารถสร้างเปปติโดไกลแคนได้ เซลล์แบคทีเรียก็จะตายในที่สุด¹⁷ ส่วนใหญ่ ยา fosfomycin ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Enterococcus faecalis* และแกรมลบ เช่น *Escherichia coli*



รูปที่ 1.9 โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของยา fosfomycin

ยา fosfomycin มีโครงสร้างคล้ายกับ PEP สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์ MurA ซึ่งมีหน้าที่ในการเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน UDP-NAG และ PEP ให้เป็น UDP-NAG-enolpyruvate ทำให้ไม่สามารถสร้างเปปติโดไกลแคนได้ และแบคทีเรียตายในที่สุด
FOS: fosfomycin; UDP-NAG: uridine diphosphate N-acetylglucosamine;
PEP: phosphoenolpyruvate
MurA คือเอนไซม์ UDP-NAG-enolpyruvyltransferase
(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [17])



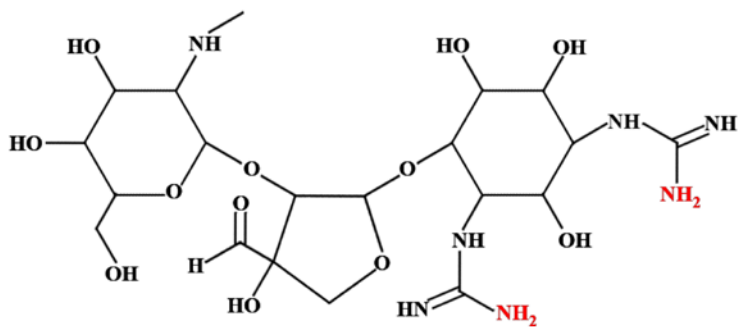
ยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างโปรตีน

การสังเคราะห์โปรตีนในเชื้อแบคทีเรียนั้น โครงสร้างส่วนสำคัญ คือ ไรโบโซม ซึ่งไรโบโซมในแบคทีเรียเป็นแบบ 70S ไรโบโซม (ประกอบด้วย 50S subunit และ 30S subunit) ดังนั้นยาต้านจุลชีพกลุ่มนี้จึงสามารถทำลายแบคทีเรียได้ โดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายกับเซลล์คนและสัตว์ซึ่งมีไรโบโซมเป็นแบบ 80S ตัวอย่างของยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการสร้างโปรตีน มีดังนี้

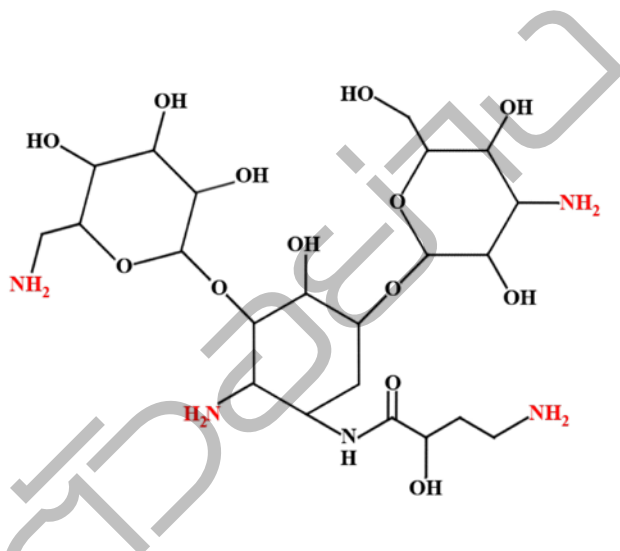
1. Aminoglycoside

เป็นยาต้านจุลชีพที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียในดิน ตัวอย่างของยา aminoglycoside ชนิดแรก ๆ ได้แก่ streptomycin, neomycin, kanamycin และ gentamicin สร้างจากเชื้อ *Streptomyces griseus*, *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces kanamyceticus* และ *Micromonospora purpurea* ตามลำดับ โครงสร้างของยาประกอบด้วยน้ำตาล 3 โมเลกุล (trisaccharide) เชื่อมต่อกับหมู่อะมิโน ($-NH_2$)¹⁸ (รูปที่ 1.10) ยาออกฤทธิ์โดยการเข้าไปจับที่บริเวณ 16S rRNA ของ 30S ไรโบโซม ทำให้โครงสร้าง 30S ไรโบโซมเปลี่ยนไป (conformational change) ส่งผลให้ของการแปลรหัสของ codon ผิดไป (codon misreading) และมีการนำกรดอะมิโนที่ไม่ถูกต้องต่อเข้าไปในสายโพลีเปปไทด์¹⁹ ได้โปรตีนที่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ทำให้เซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด (รูปที่ 1.11)

ยา aminoglycoside จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย และออกฤทธิ์กว้าง มีประสิทธิภาพในการทำลายแบคทีเรียหลายชนิดทั้งแกรมบวกและแกรมลบ แต่การใช้ยานี้ก็มีข้อจำกัด เนื่องจากมีผลข้างเคียงสูง เช่น การใช้ยาต่อเนื่องจะทำให้สูญเสียความสามารถในการได้ยิน หรือการทำงานของไตเสียไป ต่อมาได้มีการพัฒนายา aminoglycoside กึ่งสังเคราะห์ ให้มีความเป็นพิษลดลง เช่น amikacin และ tobramycin ซึ่งใช้รักษาโรคติดเชื้อโดยแบคทีเรียแกรมลบหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง tobramycin ใช้รักษาโรคที่เกิดจาก *P. aeruginosa*

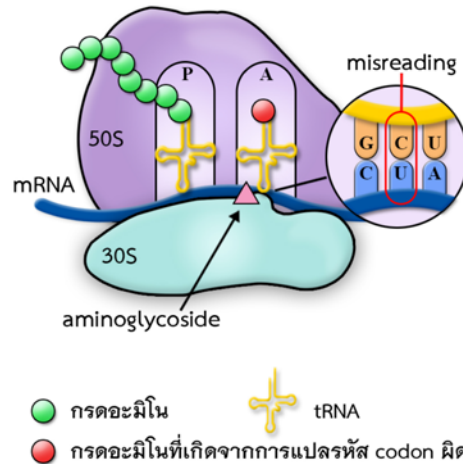


streptomycin



รูปที่ 1.10 โครงสร้างของยา aminoglycoside

โครงสร้างของยาประกอบด้วยน้ำตาล 3 โมเลกุล (trisaccharide) จับอยู่กับหมู่
อะมิโน ($-NH_2$)
(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [18])



รูปที่ 1.11 กลไกการออกฤทธิ์ของยา aminoglycoside

ยา aminoglycoside เข้าไปจับกับ 30S ไรโบโซม ทำให้โครงสร้าง 30S ไรโบโซม เปลี่ยนไป ส่งผลให้ของการแปลรหัสของ codon ผิดไป (codon misreading) และมีการนำกรดอะมิโนที่ไม่ถูกต้องต่อเข้าไปในสายโพลีเปปไทด์ ได้โปรตีนที่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ทำให้เซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด

RNA: ribonucleic acid; mRNA: messenger RNA; tRNA: transfer RNA

P: peptidyl site; A: aminoacyl site

(ที่มา: ดัดแปลงจาก [19] ภายใต้สัญญาอนุญาต CC BY)

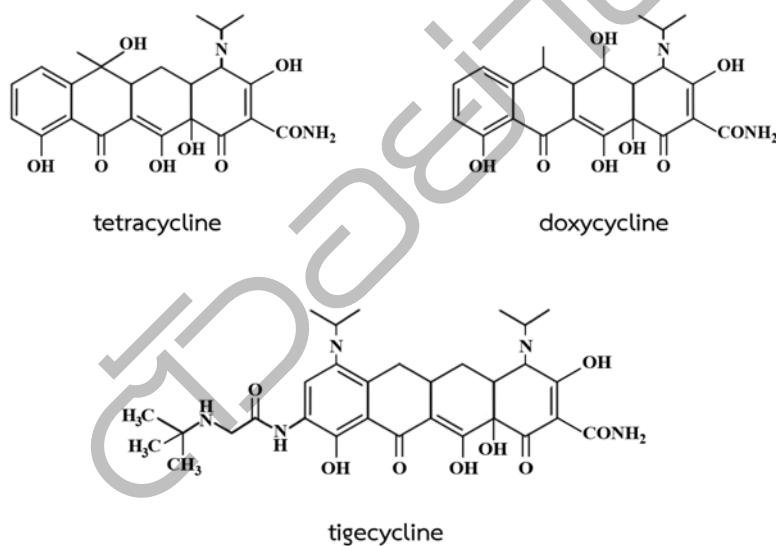
2. Tetracycline

เป็นยาต้านจุลชีพที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียในดิน ตัวอย่างของยาในกลุ่ม tetracycline ชนิดแรก ๆ ได้แก่ chlortetracycline, oxytetracycline และ tetracycline สร้างจาก *Streptomyces aureofaciens*, *Streptomyces rimosus* และ *Streptomyces viridofaciens* ตามลำดับ โครงสร้างหลักของยาประกอบด้วย 4-fused cyclic six-membered ring ซึ่งจะมีหมู่ functional group ต่าง ๆ เข้ามาจับ²⁰ (รูปที่ 1.12) ยา tetracycline เป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้างในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย ออกฤทธิ์โดยการจับที่บริเวณ 16S rRNA ของ 30S ไรโบโซม และขัดขวาง aminoacyl-tRNA ที่จะเข้ามาที่บริเวณ A site ของ 30S ribosome-mRNA ส่งผลให้การสังเคราะห์โปรตีนหยุดชะงัก¹⁹ (รูปที่ 1.13) ยา tetracycline



เป็นยาต้านจุลชีพที่มีราคาถูก และนำมาใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อหลายชนิดที่พบในชุมชน นอกจากนี้ยังมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมการเลี้ยงสัตว์ โดยใช้ผสมในอาหารสัตว์ ทำให้ปัจจุบันมีแบคทีเรียหลายชนิดที่ดื้อต่อยา tetracycline ต่อมาได้มีการพัฒนามาเป็นยา tetracycline กึ่งสังเคราะห์ เช่น doxycycline และ minocycline ซึ่งจะถูกดูดซึมได้ง่ายและมีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อดีขึ้น

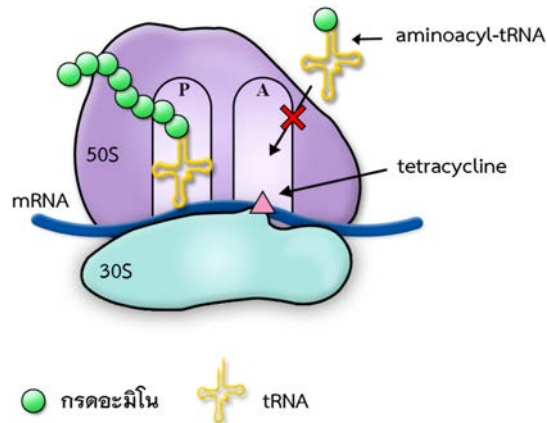
ตัวอย่างของยา tetracycline รุ่นใหม่ ๆ เช่น ยา glycylcycline ซึ่งเป็นการพัฒนามาจากยา minocycline มีโครงสร้างเป็นแบบ glycyl-glycine side-chain ขนาดใหญ่ ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ tigecycline (รูปที่ 1.12) และปัจจุบันใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และแอนแอโรบส์ รวมทั้งเชื้อดื้อยาหลายขนานได้ดี²¹



รูปที่ 1.12 โครงสร้างของยา tetracycline

โครงสร้างหลักของยาประกอบด้วย 4-fused cyclic six-membered ring เชื่อมต่อกับ functional group ต่าง ๆ

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [20])



รูปที่ 1.13 กลไกการออกฤทธิ์ของยา tetracycline

ยา tetracycline จับที่ 30S ไรโบโซม และขัดขวาง aminoacyl-tRNA ที่จะนำกรดอะมิโนเข้ามาที่บริเวณ A site ของ 30S ไรโบโซม-mRNA ส่งผลให้การสังเคราะห์โปรตีนหยุดชะงัก และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด

RNA: ribonucleic acid; mRNA: messenger RNA; tRNA: transfer RNA

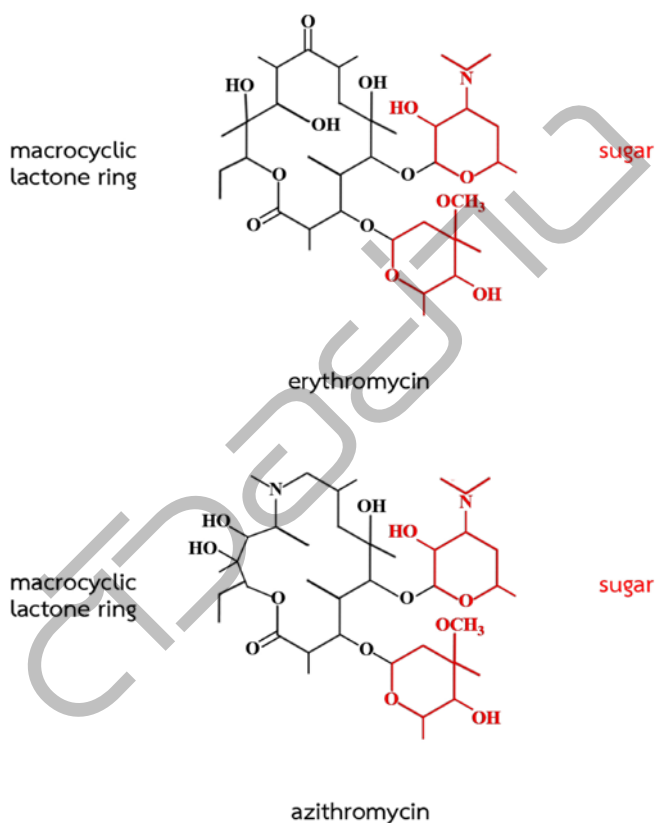
P: peptidyl site; A: aminoacyl site

(ที่มา: ดัดแปลงจาก [19] ภายใต้สัญญาอนุญาต CC BY)

3. Macrolide

เป็นยาต้านจุลชีพที่สร้างจากเชื้อจุลินทรีย์ในดิน โดยเฉพาะแบคทีเรียในجنัส *Streptomyces* spp. โดยยาชนิดแรกในกลุ่ม macrolide คือ erythromycin สร้างจาก *Saccharopolyspora erythraeus* (เดิมชื่อ *Streptomyces erythraeus*) เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polyketide โครงสร้างของยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย macrocyclic lactone ring จับกับน้ำตาล 2 โมเลกุล⁴ (รูปที่ 1.14) จัดเป็นยาที่มีฤทธิ์กว้างในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย และมีผลข้างเคียงต่ำ ยา macrolide ออกฤทธิ์โดยการจับที่บริเวณ 23S rRNA ของ 50S ไรโบโซม ซึ่งจะทำให้ขั้นตอน elongation ของการสังเคราะห์โปรตีนหยุดชะงักลง หรือไม่เกิดกระบวนการ translocation ของไรโบโซม (รูปที่ 1.15) เนื่องจากการนำยา erythromycin ไปใช้ในอุตสาหกรรมการเลี้ยงสัตว์กันอย่างแพร่หลาย ทำให้มีความชุกของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา erythromycin มาก ส่งผลให้มีการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในสิ่งแวดล้อม²²

ตัวอย่างของยา macrolide กึ่งสังเคราะห์ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาใหม่ ได้แก่ clarithromycin และ azithromycin ซึ่งเป็นยาที่มีความเสถียรมากขึ้น และมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ส่วนยา telithromycin จัดเป็นยา macrolide กึ่งสังเคราะห์ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจจากชุมชน (community-acquired pneumonia) อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้มีข้อจำกัด เนื่องจากยานี้มีผลทำลายตับในผู้ป่วยบางราย²²

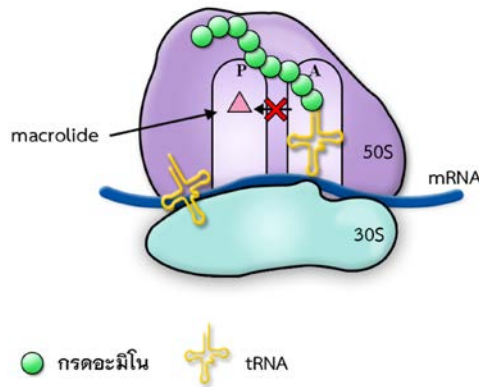


รูปที่ 1.14 โครงสร้างของยา macrolide

โครงสร้างของยาประกอบด้วย macrocyclic lactone ring จับกับน้ำตาล

2 โมเลกุล

(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [4])



รูปที่ 1.15 กลไกการออกฤทธิ์ของยา macrolide

ยา macrolide ออกฤทธิ์โดยการจับที่บริเวณ 50S ของไรโบโซม ส่งผลให้ขั้นตอน elongation ของการสังเคราะห์โปรตีนหยุดชะงักลง หรือไม่เกิดกระบวนการ translocation ของไรโบโซม และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด

RNA: ribonucleic acid; mRNA: messenger RNA; tRNA: transfer RNA

P: peptidyl site; A: aminoacyl site

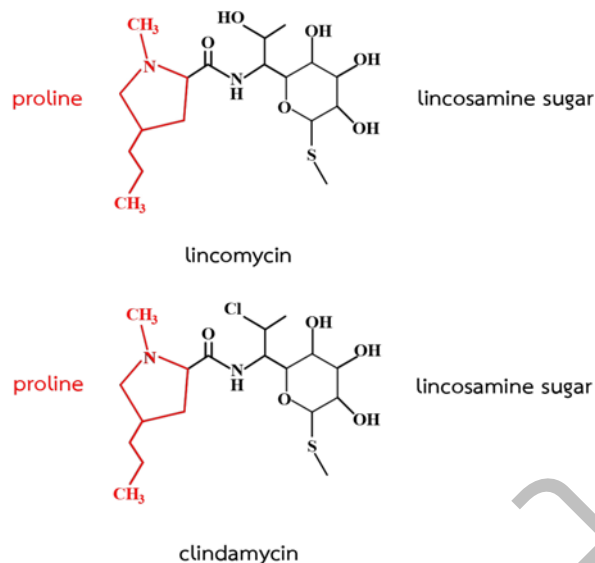
(ที่มา: ดัดแปลงจาก [19] ภายใต้สัญญาอนุญาต CC BY)

4. Lincosamide, streptogramin, phenicol, pleuromutilin (LSPP)

4.1 Lincosamide

ยา lincosamide ชนิดแรก คือ lincomycin สร้างมาจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces lincolnensis* โครงสร้างหลักของยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วยน้ำตาล lincosamine เชื่อมต่อกับกรดอะมิโน proline ที่มีหมู่ alkyl เกาะอยู่ (proline substituted by alkyl chain)²³ (รูปที่ 1.16) ปัจจุบันยา lincomycin ส่วนใหญ่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในสัตว์ที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิด แต่ไม่นำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในคน

ตัวอย่างของยา lincosamide กึ่งสังเคราะห์ ได้แก่ clindamycin ซึ่งเป็นยาที่ใช้กันมากในการรักษาโรคติดเชื้อในคนที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวก (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) เชื้อแอนแอโรบัส (*Bacteroides* spp.) และ *Chlamydia trachomatis* แต่มีประสิทธิผลในการทำลายแบคทีเรียแกรมลบต่ำ อย่างไรก็ตามผลที่เกิดจากการใช้ clindamycin ต่อเนื่อง คือ ยาจะไปรบกวนสมดุลของเชื้อประจำถิ่นในลำไส้ใหญ่ ทำให้เชื้อ *Clostridium difficile* เจริญขึ้นมามาก เกิดโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ (pseudomembrane colitis) ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้²⁴



รูปที่ 1.16 โครงสร้างของยา lincosamide

โครงสร้างของยา ประกอบด้วยน้ำตาล lincosamine เชื่อมต่อกับกรดอะมิโน proline ที่มีหมู่ alkyl เกาะอยู่ (proline substituted by alkyl chain)
(ที่มา: วาดใหม่โดยใช้ข้อมูลจาก [23])

4.2 Streptogramin

ยา streptogramin สร้างจาก *Streptomyces* spp. ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียในดิน โครงสร้างหลักของยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย 2 ส่วนใหญ่ ๆ คือ group A หรือ polyunsaturated cyclic peptolide เช่น dalfopristin และ group B หรือ cyclic hexadepsipeptide เช่น quinupristin ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวกเท่านั้น เนื่องจากมีโมเลกุลขนาดใหญ่ ไม่สามารถแพร่ผ่านผนังชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้ ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ synergicid ซึ่งประกอบด้วย streptogramin 2 ชนิด คือ dalfopristin และ quinupristin²⁴ (รูปที่ 1.17) ซึ่งเมื่อใช้แยกกันจะมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์เท่านั้น อย่างไรก็ตาม เมื่อใช้ dalfopristin รักษาพร้อมกับ quinupristin ทำให้มีฤทธิ์เสริมกันทำลายเชื้อแบคทีเรีย ยา streptogramin ใช้กันมากในการรักษาโรคติดเชื้อจาก MRSA, *Enterococcus* spp. ที่ดื้อยา vancomycin และ linezolid²⁴

เชื้อแบคทีเรียดื้อยานั้น เป็นปัญหาที่สำคัญมากปัญหาหนึ่งในทางการแพทย์ และสาธารณสุขของประเทศไทย ซึ่งส่งผลกระทบโดยตรงถึงคุณภาพชีวิต ของประชาชน หนังสือเรื่องแบคทีเรียดื้อยา นำเสนอองค์ความรู้พื้นฐานเรื่อง การดื้อยาต้านจุลชีพ พร้อมทั้งยกตัวอย่างเชื้อแบคทีเรียก่อโรคดื้อยาที่พบบ่อย ทั้งในโรงพยาบาล คนในชุมชน สัตว์ และสิ่งแวดล้อม โดยผู้เขียนได้นำความรู้ และ ประสบการณ์ในการสอน การวิจัย มาถ่ายทอดลงในหนังสือเล่มนี้เป็นอย่างเป็นลำดับ ขั้นตอน

หนังสือเล่มนี้เหมาะสำหรับนิสิต นักศึกษา อาจารย์ บุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุข สามารถนำไปใช้ในการศึกษา วิจัย รวมทั้งนำไปใช้ประกอบการควบคุม และป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา ทั้งในสถานบริการทางการแพทย์ สาธารณสุข และชุมชน ต่อไป



รองศาสตราจารย์ ดร.พรรณนิกา ฤตวิรุฬห์

การศึกษา

ปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาชีววิทยา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (เกียรตินิยมอันดับ 1)
นิติศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช
ปรัชญาดุษฎี Doctor of Philosophy (Microbiology), University of Bristol, UK

ปัจจุบัน

อาจารย์ประจำภาควิชาจุลชีววิทยาและปรสิตวิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์
มหาวิทยาลัยนเรศวร



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร
Naresuan University Publishing House

