

## การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย

วีรวรรณ ลูวีระ<sup>1</sup>

Overview of antibiotic resistance

Luvira V.

Department of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine,  
Mahidol University, Phayathai, Bangkok, 10400, Thailand

Songkla Med J 2006;24(5):453-459

### Abstract:

*Antibiotic resistance is one of the most important worldwide problems in clinical practice. The prevalence varies from place to place.*

*The risk factors vary as the method of study and the bacteria being studied; however, common, risk factors include long-term use of broad-spectrum antibiotics, under/sub-therapeutic dosage of the antibiotic, prolonged stay in hospital or long-term care facilities, host underlying disease, catheter indwelling and contamination by health-care personnel.*

*Mechanisms of resistance can be categorized as drug inactivation/modification (the most common mechanism), alteration in target site, bypass pathways and decreased uptake.*

*Infection control and optimization of antibiotic usage are the best ways for prevention and control of antibiotic resistance.*

**Key words:** antibiotic, mechanisms of resistance

---

<sup>1</sup>MD. (DTM&H) ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400  
รับต้นฉบับวันที่ 16 มิถุนายน 2548 รับลงตีพิมพ์วันที่ 26 มิถุนายน 2549

**บทคัดย่อ:**

การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียเป็นปัญหาใหญ่ที่ส่งผลกระทบต่อทั่วโลกในขณะนี้ โดยความรุนแรงและความชุก ในแต่ละพื้นที่จะต่างกันไป

ปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียจะแตกต่างกันไปแล้วแต่การศึกษา และเชื้อที่ศึกษา แต่โดยรวมแล้วที่สำคัญได้แก่ การดื้อยาปฏิชีวนะมาก่อน การดื้อยาปฏิชีวนะในขนาดที่ไม่เพียงพอ การอยู่ในโรงพยาบาล หรือ long term care facilities มาก่อน โรคประจำตัวของผู้ป่วย การใส่สายสวนต่างๆ และการปนเปื้อน

กลไกในการดื้อยาแบ่งได้เป็น 4 กลไกใหญ่ๆ กล่าวคือ drug inactivation/modification (พบได้บ่อยที่สุด), alteration in target site, bypass pathways และ decrease uptake

เนื่องจากยาปฏิชีวนะแต่ละขนานใช้เวลาในการคิดค้นนาน และการที่เชื้อดื้อยาจะสามารถเปลี่ยนกลับมาเป็นเชื้อที่ไวต่อยานั้นใช้เวลานานมาก ดังนั้นการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา และการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างมีแบบแผน จึงเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการควบคุม และป้องกันการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย

**คำสำคัญ:** การดื้อยาปฏิชีวนะ

**บทนำ**

การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียเป็นปัญหาที่ใหญ่ขึ้น และซับซ้อนมากขึ้นทุกขณะ ส่งผลกระทบต่อทั้งสุขภาพ และเศรษฐกิจ

บทความนี้มีจุดประสงค์จะทบทวนการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียในมุมมองกว้าง เกี่ยวกับความสำคัญ ระบาดวิทยา กลไกการดื้อยา และการควบคุมป้องกัน

**1. ความสำคัญของการดื้อยาปฏิชีวนะ**

การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียเกิดจากการที่เชื้อแบคทีเรียมีการปรับตัวต่อยาโดยวิธีการต่างๆ เพื่อที่จะขจัด หรือลดประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะ โดยการดื้อยาอาจเกิดขึ้นเองตามธรรมชาติของเชื่อนั้นๆ หรืออาจเกิดภายใต้ความกดดันของยาปฏิชีวนะ ทฤษฎีสำคัญที่อธิบายที่มาของการเกิดการเชื้อดื้อยา<sup>1</sup>

1) เชื้อแบคทีเรียได้รับ resistant gene มาจาก antibiotic-producing organisms เช่น *Streptomycies spp.* ที่ใช้ผลิตยา penicillin

2) Resistant gene เกิดจาก mutation ของ house keeping gene ของ clinical bacteria เองโดย resistant gene จะสามารถกระจายต่อไปได้อย่างรวดเร็วด้วยกลไกที่จะกล่าวต่อไป

นับตั้งแต่การค้นพบยาปฏิชีวนะขนานแรกคือ penicillin อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากการติดเชื้อมากขึ้น แต่การดื้อยาปฏิชีวนะก็เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เร็วยิ่งกว่าอัตราที่เราสามารถพัฒนา ยาใหม่ๆ ขึ้นมาได้ทัน (ตารางที่ 1) และแพร่กระจายไปทุกส่วนของโลก ความสำคัญของการดื้อยาปฏิชีวนะ ในเวชปฏิบัติของนั้น มากพอๆ กับความสำคัญของคุณภาพของยาปฏิชีวนะเลยทีเดียว ปัจจุบันพบ multidrug resistance มากมายรวมถึง panresistance ในแบคทีเรียบางตัวทำให้เกิดโรคติดเชื้อที่รักษา

ไม่ได้ ซึ่งจะเพิ่มทั้งอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตาย ล้นเปลี่ยนทั้งยาและบุคลากรทางการแพทย์ หากไม่สามารถที่จะคุม หรือชะลอการดื้อยาได้ ก็เหมือนจะย้อนไปสู่ยุคก่อนที่พบยาปฏิชีวนะ (pre-antibiotic era) อีกครั้ง<sup>2</sup>

**ตารางที่ 1 การค้นพบยาปฏิชีวนะ และการดื้อยาปฏิชีวนะ (ข้อมูลจาก CIBA Foundation)**

ยาปฏิชีวนะ	ปีที่ค้นพบ	ปีที่นำมาใช้ทางคลินิก	ตรวจพบการดื้อยาครั้งแรก
Penicillin	1940	1943	1940 (methicillin 1956)
Streptomycin	1944	1947	1947
Tetracycline	1948	1952	1956
Erythromycin	1952	1955	1956
Vancomycin	1956	1972	1987
Gentamicin	1963	1967	1970

**2. ระบาดวิทยาของการดื้อยาปฏิชีวนะ**

**2.1 ความชุก (prevalence)**

การดื้อยาปฏิชีวนะพบได้ในทุกส่วนของโลกในประเภท และอัตราที่ต่างกันไปตามแ่ง เป็น 3 ระดับ<sup>3</sup> คือ

2.1.1 ระดับท้องถิ่น (local level) อัตราการดื้อยาในแต่ละชุมชนจะไม่เท่ากันโดยในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ หรือโรงพยาบาลศูนย์จะมากกว่าโรงพยาบาลชุมชน นอกจากโรงพยาบาลแล้ว long-term care facility ต่างๆ ยังเป็นแหล่งรวมของเชื้อดื้อยาชนิดต่างๆ อีกด้วย<sup>4</sup>

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ของการดื้อยาปฏิชีวนะต่างๆ ของเชื้อ *S. pneumoniae* ในโรคปอดอักเสบในชุมชนในประเทศไทย (ดัดแปลงจากการศึกษาของ Sangthawan และคณะ)

ยาปฏิชีวนะ	อุบัติการณ์ (ร้อยละของ isolate ที่ดื้อยา)
Penicillin	41.3
- high resistance	4.3
- intermediate resistance	37
Ceftriaxone	13
- high resistance	4.3
- intermediate resistance	8.7
Erythromycin	34.8
Tetracycline	39.1
Chloramphenicol	26.1
Trimetoprim-sulfamethoxazole	43.5

ตารางที่ 3 ความชุกของเชื้อ MRSA ในประเทศไทย (พ.ศ. 2541-2544)

ปี พ.ศ.	ร้อยละของเชื้อ MRSA			
	รวม	OPD	IPD	ICU
2541	24	11	28	44
2542	25	11	31	49
2543	35	16	32	54
2544	36	12	30	47

ข้อมูลจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปี พ.ศ. 2544

2.1.2 ระดับประเทศ (national level) ความชุกของการดื้อยาในแต่ละประเทศแตกต่างกัน (ขึ้นกับวิธีการในการสำรวจและความสามารถของห้องปฏิบัติการในการแยกเชื้ออีกด้วย) ในยุโรป และ อเมริกา การกระจายเป็นไปในทิศทางไปทางใต้คือ จะมากที่สุดที่แถบเมดิเตอร์เรเนียน และ ละตินอเมริกา ตามลำดับ ในเอเชียจะพบมากในจีน และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

2.1.3 ระดับนานาชาติ (international level) การกระจายของเชื้อดื้อยา ที่ปรากฏขึ้นใหม่ (newly emerging resistant strains) ไปทั่วโลก เกิดจากการเดินทางของคนที่เป็นพาหะของเชื้อดื้อยานั้น

ปัจจุบันมีเชื้อดื้อยาหลายกลุ่มที่เป็นปัญหาทางคลินิก เช่น extended-spectrum beta-lactamases ใน gram-negative

bacilli, MRSA, vancomycin resistant enterococci (VRE), quinolone-resistant *E. coli* เป็นต้น สำหรับความชุกในประเทศไทยนั้น แสดงไว้ในตารางที่ 2 และ 3

2.2 ปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ของการเกิดเชื้อดื้อยา ซึ่งผลต่างๆ กันไปขึ้นกับกลุ่มประชากร, เชื้อที่วิจัย และวิธีในการสำรวจ<sup>3-4, 6</sup> ได้แก่

2.2.1 ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ การใช้ยาปฏิชีวนะมาก่อน โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้าง, การอยู่โรงพยาบาล หรือ long-term care facilities มาก่อน, under/sub-therapeutic dosage of antibiotic

2.2.2 สภาพของผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวรุนแรงต่างๆ (เบาหวาน, หัวใจวาย, โรคหลอดเลือดสมอง), ผู้ป่วยที่มี functional status ไม่ดี

2.2.3 การติดเชื้อจากการรักษา ได้แก่ การใส่สายสวนต่างๆ, การปนเปื้อนจากการดูแลของบุคลากรทางการแพทย์, กลไกการควบคุมการติดเชื้อที่ไม่ดีพอ

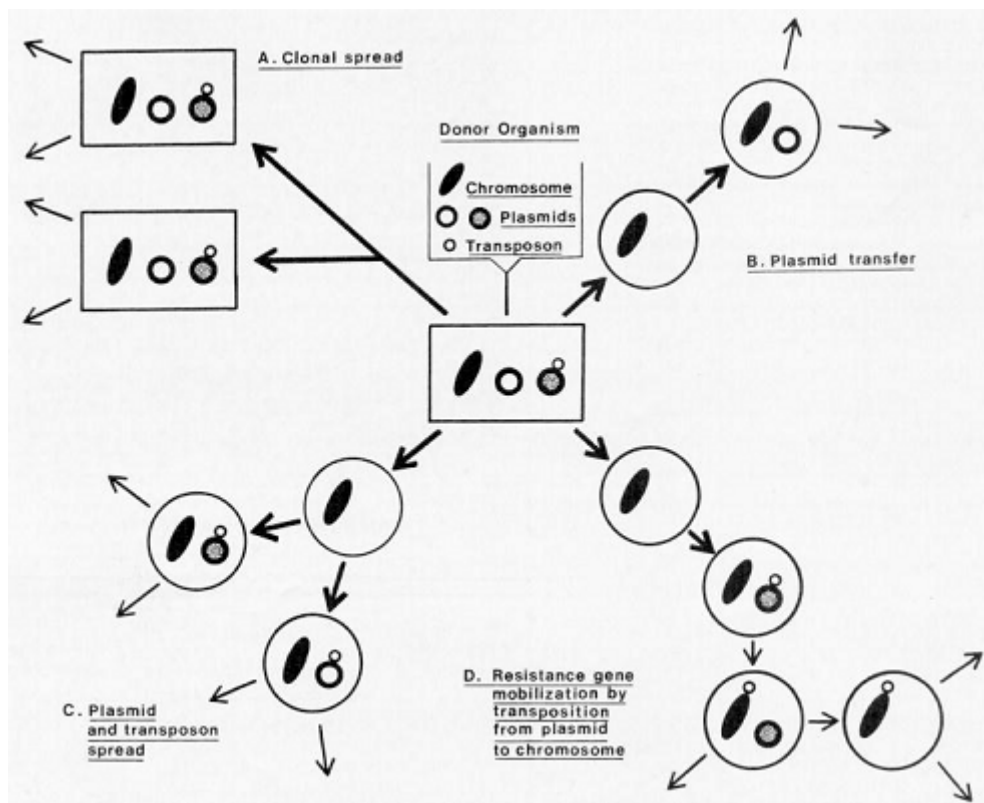
### 3. อณูพันธุศาสตร์ของการดื้อยาปฏิชีวนะ (molecular genetics of antibiotic resistance)

การเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมอันทำให้เกิดการดื้อยา อาจเกิดได้ใน 3 ระดับ<sup>7</sup>

3.1 Point mutation ซึ่งเปรียบเป็น micro evolutionary change ทางพันธุกรรม ตัวอย่างที่สำคัญทางคลินิก คือ การเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งที่สำคัญเพียงตำแหน่งเดียวของ enzyme beta-lactamase ตัวเก่าทำให้ได้ extended-spectrum beta-lactamases ตัวใหม่ที่มีฤทธิ์มากขึ้น

3.2 Whole-scale rearrangements of large segment of DNA มีการเรียงตัวใหม่ของ DNA ใน bacteria เปรียบเป็น macro evolution โดยกลไก inversions, duplications, insertions, deletions หรือ transposition ของ large sequences ของ DNA ระหว่าง chromosome หรือ plasmid ของ bacteria โดยมักเกิดการแลกเปลี่ยนผ่านทาง transposon (transposon เป็น organelle เล็กๆ ในแบคทีเรียซึ่งจะมียีนดื้อยาปฏิชีวนะอยู่และยีนเหล่านี้สามารถเคลื่อนย้ายผ่านทาง transposon ระหว่าง plasmid หรือ chromosome ซึ่งอาจเกิดภายใน bacteria ชนิดเดียวกันหรือข้ามชนิดก็ได้) (รูปที่ 1)

3.3 Acquisition of foreign DNA เชื้อแบคทีเรียได้รับ DNA ใหม่เข้าร่วมตัวกับ DNA เก่าของแบคทีเรียโดย DNA ใหม่นี้อาจจะมากับ plasmid, bacteriophages, transposon หรือเป็น sequence ของ DNA โดดๆ (naked sequence of DNA)



รูปที่ 1 แสดงตัวอย่างการแพร่กระจายของการดื้อยาปฏิชีวนะ (วงรีแทน chromosome วงกลมใหญ่แทน plasmid, วงกลมเล็กแทน transposon) Donor organisms มี 1 chromosome, 2 plasmid, และ 1 transposon [ภาพจาก Mandell ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 6 หน้าที่ 16 -เอกสารอ้างอิงหมายเลข 7]

การแพร่กระจายของการดื้อยาปฏิชีวนะเป็นไปได้อีก 4 แบบ คือ

- A. Clonal spread: คือ การที่ organism เพิ่มจำนวนขึ้นซึ่งถ้ามันสามารถอยู่ได้ในสิ่งแวดล้อมนั้นๆ ก็จะเพิ่มเติมต่อไปเรื่อยๆ
- B. Plasmid transform: เมื่อแบคทีเรีย species อื่นมาอยู่ใกล้กันก็สามารถจะถ่ายทอดยีนดื้อยาข้าม species กันได้ผ่านทาง plasmid
- C, D Transpose transfer: ยีนดื้อยาสามารถเคลื่อนย้ายผ่านทาง transposon ซึ่ง conjugate ไปกับ plasmid ซึ่งวิธีนี้สามารถถ่ายทอดข้าม species ได้ (C) นอกจากนี้ยังสามารถจะ integrat ร่วมกับ chromosome ของแบคทีเรียเป็น stable genetic element สามารถถ่ายทอดต่อไปเวลาที่ bacteria แปรตัว (D)

#### 4. กลไกในการดื้อยา<sup>1, 8</sup> แบ่งได้เป็น

4.1 Intrinsic resistance ยาปฏิชีวนะบางชนิดไม่สามารถใช้ได้เนื่องจากกลุ่มตามธรรมชาติของการออกฤทธิ์ของ antibiotic เช่น vancomycin ใน gram negative bacilli หรือ aminoglycoside ใน anaerobic bacteria

4.2 Acquired resistance เป็นกลไกที่แบคทีเรียพัฒนาขึ้นมาเพื่อจะขจัดหรือลดประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะโดยทั่วไปแบ่งได้เป็น 4 กลไกใหญ่ซึ่งในเชื้อแต่ละชนิดอาจจะใช้หลาย ๆ กลไกร่วมกันในการดื้อยา antibiotic แต่ละขนาน

4.2.1) Drug inactivation / modification เป็นกลไกที่พบมากที่สุด เกิดจากแบคทีเรียสร้าง enzyme มาทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยาปฏิชีวนะ ตัวอย่างที่เราพบได้บ่อย ได้แก่ penicillinases, beta-lactamases, cephalosporinases

4.2.2) Alteration of target site โดยวิธีการนี้ยาจะสามารถเข้าไปในผนังเซลล์ไปถึง target site ได้แต่ไม่สามารถจับกับ target site ได้เพราะมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง molecule จึงทำให้ยาออกฤทธิ์ต่อไม่ได้ เช่นใน *S. pneumoniae* PBP (penicillin binding protein) จะเปลี่ยนโครงสร้างเป็น PBPX ทำให้เกิดการดื้อยาตามมา

4.2.3) Bypass pathways เชื้อที่ดื้อยาสร้าง alternative target ขึ้นมาใหม่ แล้วยาปฏิชีวนะจะมาจับกับ target อันใหม่แทน เช่น PBP2a ในกรณี MRSA

4.2.4) Decreased uptake แบคทีเรียมีกลไกซึ่งกันไม่ให้ยาเข้าไปในเซลล์ หรือมีการใช้ energy-requiring membrane efflux pump นำยาออกไป ตัวอย่าง เช่น ยา imipenam จำเป็นจะต้องอาศัย porin เฉพาะในการที่ยาจะเข้าเซลล์ได้ เมื่อ

#### ตารางที่ 4 ยาปฏิชีวนะ กลไกการออกฤทธิ์ และกลไกการดื้อยา<sup>8-9</sup>

ยาปฏิชีวนะ	กลไกการออกฤทธิ์	กลไกการดื้อยาที่สำคัญ
$\beta$ -lactams	Inhibit cell wall synthesis, Cell division	beta - lactamases, altered penicillin binding protein, altered GNB outer-membrane porins, active efflux
Glycopeptides (Vancomycin, cycloserine)	Inhibit cell wall division	Altered target site
Aminoglycosides	Inhibit protein synthesis (bind to 30s ribosome)	Aminoglycoside-modifying enzyme, Decreased membrane permeability, active efflux
Macrolides	Inhibit protein synthesis (bind to 50s ribosome)	Altered target, enzymatic inactivation, active efflux
Tetracycline	Inhibit protein synthesis (bind to 30s ribosome)	Efflux, altered target, enzymatic inactivation, decreased permeability
Chloramphenicol	Inhibit protein synthesis(bind to 50s ribosome)	Chloramphenicol acetyltransferase, active efflux
Quinolones	Inhibit DNA synthesis by inhibit DNA gyrase)	Altered target, active efflux
Rifampin	Inhibits nucleic acid synthesis	Altered target, decreased permeability of membrane
Metronidazole	Inhibits nucleic acid synthesis	Not defined
Sulfonamides	Inhibit folic acid synthesis	Altered target
Trimethoprim	Inhibits folic acid synthesis	Altered target, decreased permeability of membrane
Polygene (nystatin, amphotericin B)	Cell membrane permeability	Ergosterol deficient mutants.

*P.aeruginosa* พัฒนาให้ไม่มี porin ชนิดนี้ก็จะสามารถดื้อต่อ imipenam ได้หรือใน *Salmonella typhi* มีการเพิ่ม expression ของยีนที่สร้าง multidrug efflux pump จึงทำให้เกิดการดื้อยาหลายชนิดตามมา<sup>10</sup> กลไกการออกฤทธิ์ของของการดื้อยาชนิดต่าง ๆ สรุปได้ดังตารางที่ 4

#### 5. การควบคุมและป้องกัน

ในสภาพที่ไม่มีมีการใช้ยาปฏิชีวนะ (คือ ไม่มีความกดดันจากการใช้ยาปฏิชีวนะ) เชื้อดื้อยาจะสามารถเปลี่ยนกลับมาเป็นเชื้อที่ไวต่อยาได้ แต่ต้องใช้เวลาานานมาก ดังนั้นการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา และการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างมีแบบแผน จึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อที่จะชะลอการดื้อยา การควบคุมยาปฏิชีวนะกระทำได้ในหลายระดับ<sup>11</sup> ดังนี้

##### 5.1 ระดับของผู้ป่วยและประชาชนทั่วไป

- การให้การศึกษารื่องการป้องกันตัวเองจากการติดเชื้อ, สุขอนามัยทั่วไป
- สนับสนุนการให้วัคซีน เช่น pneumococcal vaccine
- หลีกเลี่ยงการซื้อยาปฏิชีวนะกินเอง
- เน้นการใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์ และให้ครบตามที่กำหนด (compliance)

##### 5.2 แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์

- ใช้ยาปฏิชีวนะในเฉพาะกรณีที่น่าจำเป็น และพยายามจำกัดการใช้
- ใช้ยาปฏิชีวนะในระยะเวลาสั้น ๆ เท่าที่จำเป็น และทบทวนซ้ำถึงความจำเป็นและชนิดของยาปฏิชีวนะตามภาวะของผู้ป่วยทุก ๆ 2-3 วัน
- วิธีการกำจัดเชื้อ(disinfection technique) และการแยกผู้ป่วย เนื่องจากสาเหตุที่สำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล คือ การปนเปื้อนจากมือบุคลากรทางการแพทย์และอุปกรณ์ต่าง ๆ ดังนั้น การล้างมือ, sterile technique การแยกผู้ป่วย และอุปกรณ์เครื่องใช้จึงเป็นสิ่งที่สำคัญ

##### 5.3 ในระดับโรงพยาบาล

- พัฒนaguidelineการใช้ยาปฏิชีวนะตามพื้นฐานของระบาดวิทยาและ ความไวต่อยาของบริเวณนั้น ๆ
- มีการประสานงานระหว่างหน่วยงานต่าง ๆ ของที่ปรึกษาอันได้แก่ แพทย์ พยาบาล ห้องปฏิบัติการ และเภสัชกร
- จัดระบบเฝ้าระวังการติดเชื้อ, การใช้ยาปฏิชีวนะ, disinfection technique และการดื้อยาปฏิชีวนะ หากพบข้อผิดพลาดต้องมีการแจ้งกลับไปยังทีมการรักษา

ยุทธวิธีจัดการการดื้อยาปฏิชีวนะ (strategies to overcome antibiotic resistance) มีหลายวิธีที่พัฒนาเพื่อควบคุมการดื้อยา จะขอผลตัวอย่างโดยย่อ ได้แก่

- การให้ยาขนาดสูงในระยะเวลาสั้น (short course-high dose) ตัวอย่าง เช่นในการศึกษาของ Schrage และคณะปี 2001 พบว่าการรักษาคออักเสบจากเชื้อ streptococcus ด้วย amoxycillin ขนาด 90 มก/กก/วัน นาน 5 วัน เทียบกับขนาดมาตรฐาน 40 มก/กก/วัน 10 วัน สามารถลด resistant carriage และเพิ่ม adherence ได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>12</sup>

- Antibiotic cycling คือการเปลี่ยน regimen ของยาปฏิชีวนะหมุนเวียนไปตามระยะเวลาที่กำหนด เพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้างตัวเดียวซ้ำๆ อันทำให้เกิดการดื้อยาตามมา พบว่าในการวิจัยหลายรายงานสามารถลดการใช้ยาปฏิชีวนะและลดความชุกของการดื้อยาที่ควบคุมได้อย่างชัดเจน<sup>13-14</sup> แต่ผลที่ตามมา คือ จะมีการใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นเพิ่มมากขึ้นแทนตัวเดิมและเกิดการดื้อยาใหม่ตามมา ตัวอย่างเช่นในการวิจัยของ Rahal และคณะซึ่ง cycling สามารถลดการใช้ Ceftazidime และลด *K. Pnuemoniae* ที่สร้าง ESBL ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบ *P. aeruginosa* ที่ดื้อมากขึ้นแทน ซึ่ง Burke เปรียบเทียบว่าเหมือนการบีบลูกโป่ง (squeezing the balloon effect) คือถ้าเราไปจำกัดด้านหนึ่งก็เหมือนกับไปบีบลูกโป่งไว้ มันจะไปโป่งออกที่อีกด้านแทน ซึ่งอาจจะไม่ใช่การแก้ปัญหาที่ถูกจุดนัก<sup>15-18</sup>

- การใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการกำหนด antibiotic regimen โดยคอมพิวเตอร์จะประมวลผลจากประวัติ, การวินิจฉัย, ผลทางห้องปฏิบัติการ, การใช้ยาปฏิชีวนะ และผลเพาะเชื้อของผู้ป่วยย้อนหลังซึ่งพบว่าสามารถใช้ได้ผลแล้วในบางสถาบัน<sup>19</sup>

#### 5.4 ระดับประเทศและระหว่างประเทศ

- พัฒนา guidelines การรักษาระดับประเทศ
- มีนโยบายที่แน่ชัดในการควบคุมการซื้อ-ขาย การกระจาย (supply distribution) ของยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะในยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง หรือยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ๆ ควรมีการกำหนดข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนและควบคุมอย่างเคร่งครัด และให้มีเฉพาะในสัดส่วนเป็นที่ควบคุม
  - มีการตรวจสอบการใช้ยาและการดื้อยาเป็นระยะ
  - ควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในการเกษตรและปศุสัตว์ (ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนในอาหารและสิ่งแวดล้อม และพัฒนาของการดื้อยาตามมา)
  - ให้การสนับสนุน และประสานงานระหว่างหน่วยงานต่างๆ ทั้งภาครัฐ และองค์กรอิสระในการพัฒนา วิธีการควบคุมการดื้อยา และพัฒนาอย่างต่อเนื่องชนิดใหม่ๆ

## สรุป

การดื้อยาปฏิชีวนะเป็นปัญหาใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับบุคคลหลายระดับและความร่วมมือที่ดีสามารถป้องกันควบคุมปัญหานี้ได้ระดับหนึ่ง

## กิตติกรรมประกาศ

กราบขอบพระคุณ รศ.พรพนทิพย์ ฉายากุล สำหรับกำลังใจ และคำปรึกษาแนะนำทุกอย่าง, ศ.ศศิธร ผู้กฤตยาคามิ ที่กรุณาให้คำแนะนำ

## เอกสารอ้างอิง

1. Hawkey PM. Mechanisms of resistance to antibiotics. *Intensive Care Med* 2000;26:s9-s13.
2. นลินี อัสวโกศิ. ภาวะวิกฤตของการดื้อยาปฏิชีวนะ. ประสพการณ์โรคติดเชื้อในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: โสภิสติก พับลิชชิ่ง; 2540;63-85.
3. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1): s11-s23.
4. Toubes E, Singn K, Yin D, Lyu R, Glick N, Russeell L, et al. Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does anti-microbial choice make a difference? *Clin Infect Dis* 2003;36:724-30.
5. Sangthawan P, Chantarachada S, Chanthadisai N, Wattanatham A. Prevalence and clinical significance of community-acquired penicillin-resistant pneumococcal pneumonia in Thailand. *Respirology* 2003;8:208-12.
6. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infectious control. *J Infect* 2003; 47:273-95.
7. Opal SM, Mager KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mendell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mendell Louglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.*

- 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000;1: 236-8.
8. Gordon LA, Ronald EP. Treatment and prophylaxis of bacterial infections. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DI, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;789-806.
  9. Samaha-Kfoury JN, Araj GF. Recent developments in lactamases and extended spectrum lactamases. *Brit Med J* 2003;327:1209-13.
  10. Piddock LJV, White DG, Genserg K, Pumbwe L, Griggs DJ. Evidence for an efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3118-21.
  11. who.int [homepage on the Internet]. Switzerland: WHO Global Strategy for containment of antimicrobial resistance [Epub. 2004]. Available from: <http://www.who.int/emc>
  12. Schrage SJ, Pena C, Fernandez Z J. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: randomized trial. *JAMA* 2001;286: 49-56.
  13. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class withdrawal of cephalosporins for control of total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella* infection. *JAMA* 1998;28:1233-7.
  14. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino, R, Bebear C, Allery A, et al. Rotating and restricted use of antibiotics in medical intensive care unit impact on the incidence of gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837-843.
  15. Burke JP. Antibiotic resistance-squeezing the balloon? *JAMA* 1998;280:1270-1.
  16. Jurasel G. Managing drug resistance: duration vs cycling of antibiotics. *Pulmonary Review* 2002;7.
  17. Levin BR, Bonten MJM. Cycling antibiotic may not be good for your health. *PNAS* 2004;101:13101-2.
  18. Bergstrom CT, Lo M, Lipstick M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *PNAS* 2004;101: 13285-90.
  19. Evan RS, Pestctnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Wearer LK, Orme JF, et al. A computer assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998;338:232-8.
  20. นลินี อัสวโกตี. การดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรีย. ใน: An update on infections disease. กรุงเทพฯ: สุวีชาญการพิมพ์; 2547:463-81.