

บทที่ 2

การใช้ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะ หมายถึง สารที่สร้างขึ้นและแยกได้จากเชื้อจุลชีพชนิดหนึ่งและออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโต หรือทำลายเชื้อจุลชีพอีกกลุ่มหนึ่ง⁽²⁷⁾ ในปัจจุบันความหมายของยาปฏิชีวนะรวมถึง สารกึ่งสังเคราะห์ซึ่งไม่ได้เกิดขึ้นตามธรรมชาติ เช่น แอมพิซิลลิน (ampicillin) คล็อกซาซิลลิน (cloxacillin) เป็นต้น⁽²⁸⁾

ยาด้านจุลชีพ หมายถึง กลุ่มของสารหรือยาที่แยกได้จากเชื้อจุลชีพหรือกึ่งสังเคราะห์เหมือนสารที่แยกได้จากเชื้อจุลชีพ และที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมีโดยตรงมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตหรือทำลายเชื้อจุลชีพ ดังนั้นยาด้านจุลชีพจึงมีความหมายรวมถึงยาปฏิชีวนะ⁽²⁷⁾

ขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาด้านจุลชีพ^(27,29)

1. ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง (Broad spectrum) หมายถึง ยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ เช่น แอมพิซิลลิน หรือออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียที่ไม่ใช่เชื้อออกซิเจนด้วย ได้แก่ คลอแรมเฟนิคอล (chloramphenicol) นอกจากนี้ยังอาจครอบคลุมทั้งโปรโตซัว (protozoa) และริกเกตเซีย (rickettsiae) ได้แก่ เตตราไซคลิน (tetracycline) และเมโทรนิดาโซล (metronidazole)

2. ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์ปานกลาง (Medium spectrum) หมายถึง ยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบบางชนิดเท่านั้น ได้แก่ ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamides)

3. ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบ (Narrow spectrum) หมายถึง ยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียบางชนิด มีฤทธิ์ส่วนใหญ่ต่อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ ยากลุ่มเพนิซิลลินที่ทนต่อเพนิซิลลิเนส (penicillinase-resistant penicillins) เช่น ออกซาซิลลิน (oxacillin) และ คล็อกซาซิลลิน หรือมีฤทธิ์ส่วนใหญ่ต่อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (aminoglycosides)

ฤทธิ์ของยาด้านจุลชีพต่อจุลชีพ^(27,29)

1. ยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Bactericidal) หมายถึง ยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าหรือทำลายเชื้อจุลชีพ โดยทั่วไปมักมีกลไกการออกฤทธิ์ต่อผนังเซลล์และต่อเซลล์เมมเบรนของแบคทีเรีย

2. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (Bacteriostatic) หมายถึง ยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ มักมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน ดังนั้นจึงต้องการระบบภูมิคุ้มกันเซลล์เม็ดเลือดขาวเพื่อเก็บกินเชื้อจุลชีพ ถ้าเพิ่มขนาดยามากขึ้นยาเหล่านี้สามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย⁽²⁷⁾

ยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย	ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย
กลุ่มเพนิซิลลิน (Penicillins)	กลุ่มมาโครไลด์ (Macrolides)
กลุ่มเซฟาโลสปอริน (Cephalosporins)	กลุ่มเตตราซัยคลิน
แอสทรีโอแนม (Aztreonam)	คลอแรมเฟนิคอล
อิมิเพเนม (Imipenem)	ลินโคมัยซิน (Lincomycin)
แวนโคมัยซิน (Vancomycin)	คลินดามัยซิน (Clindamycin)
โคลิสติน (Colistin)	ซัลโฟนาไมด์
ทีโคพลาโนนิน (Teicoplanin)	
กลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์	
กลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (Fluoroquinolones)	
เมโทรนิดาโซล	

กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านจุลชีพ^(27,29)

1. ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบตาแลคแทม (β -lactam antibiotics) แวนโคมัยซิน ทีโคพลาโนนิน ฟอสโฟมัยซิน (fosfomycin) บาซิทราซิน (bacitracin) ริสโทเซทิน (ristocetin) ซัยโคลเซรีน (cycloserine)
2. ออกฤทธิ์ต่อเซลล์เมมเบรนได้แก่ กลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ เช่น โพลีมัยซิน บี (polymyxin B) เจนตาไมซิน (gentamicin)
3. ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน ได้แก่ ยากลุ่มเตตราซัยคลิน กลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ คลอแรมเฟนิคอล กลุ่มมาโครไลด์
4. ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกรดนิวเคลอิก(nucleic acid) ได้แก่ กลุ่มควิโนโลน (quinolone) เมโทรนิดาโซล
5. รบกวนการสังเคราะห์เมตาบอไลต์ที่จำเป็นในการดำรงชีพของเชื้อจุลชีพ ได้แก่ ซัลโฟนาไมด์ ไตรเมโทพริม (trimethoprim)

ยาปฏิชีวนะที่ดีควรออกฤทธิ์ต่อเชื้อจุลชีพเท่านั้นไม่ควรมีผลต่อเซลล์ร่างกายของผู้ป่วย ยาปฏิชีวนะที่มีการออกฤทธิ์อย่างเลือกเฟ้น (selective) เฉพาะต่อเชื้อจุลชีพ ได้แก่ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบตาแลคแทม ยาปฏิชีวนะกลุ่มนี้จึงใช้ได้ค่อนข้างปลอดภัย

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ^(27,29-31)

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี ต้องพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง 3 ประการด้วยกัน ได้แก่

1. เชื้อจุลชีพ
2. ยาปฏิชีวนะ
3. สภาวะร่างกายของผู้ป่วย

1. เชื้อจุลชีพ การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะจำเป็นต้องค้นหาเชื้อที่เป็นต้นเหตุของโรคเพื่อประกอบการตัดสินใจว่าจะเลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดใด ตามทฤษฎีจะต้องเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ แต่ในความเป็นจริงไม่อาจสามารถปฏิบัติได้ทุกรายไป อาจเนื่องจากข้อจำกัดของงบประมาณ ทำให้ขาดบุคลากรและวัสดุอุปกรณ์ทางห้องปฏิบัติการ เช่นในโรงพยาบาลชุมชน หรือบางโรคที่พบบ่อยและอาการไม่รุนแรง เช่น เจ็บคอ หนองใน แพทย์มักให้การรักษาโดยอาศัยการคาดคะเนชนิดของเชื้อตามสถิติที่พบบ่อยหรือจากประสบการณ์ในการรักษา การเพาะเชื้อจะทำเฉพาะการติดเชื้อที่รุนแรง โดยแพทย์มักให้การรักษาไปก่อนที่จะทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้การซักประวัติอาการผู้ป่วย ประวัติครอบครัว ประวัติทางระบาดวิทยา ก็มีส่วนช่วยในการตัดสินใจในการรักษาโรคติดเชื้อให้เป็นไปอย่างถูกต้อง

การรักษาโรคติดเชื้อให้ได้ผลนั้นนอกจากการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะแล้ว ยังจะต้องให้ระดับยาในบริเวณที่มีการติดเชื่อนั้นสูงพอที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) ขณะเดียวกันความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเนื้อเยื่อต่างๆ จะต้องต่ำกว่าระดับที่จะเกิดอันตราย ถ้าต้องใช้ระดับความเข้มข้นของยาเกินกว่าระดับที่ปลอดภัย จึงจะยับยั้งเชื้อได้แสดงว่าเชื่อนั้นต่อยา นอกจากนี้ความเข้มข้นของยาในบริเวณที่ติดเชื้อบางแห่ง เช่นในน้ำไขสันหลังหากต่ำกว่าระดับที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ ยานั้นก็ใช้ไม่ได้ผลต่อเชื่อนั้นนั้น ทั้งๆที่ผลการทดสอบความไวของเชื้อในห้องปฏิบัติการให้ผลบวก

2. ยาปฏิชีวนะ ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะตามผลการทดสอบความไวของเชื้อทางห้องปฏิบัติการ ต้องคำนึงถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยานั้นๆ ด้วย

นอกจากนี้การเลือกวิถีทางให้ยา (route) ขนาดยา ความถี่ของการให้ยา และระยะเวลาการให้ยารักษายังขึ้นกับความรุนแรงของโรค

2.1 วิธีทางให้ยา ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไม่รุนแรง ยาถูกดูดซึมได้ดีทางลำไส้ และผู้ป่วยไม่อาเจียน มักให้ยาโดยการรับประทาน เพราะสะดวก ปลอดภัย และราคาถูกกว่ายาฉีด ผู้ป่วยไม่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามยารับประทานอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถรับประทานยานั้นต่อไปได้

ยาที่ไม่ถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร เช่น ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ไม่ควรให้โดยการรับประทาน ยกเว้นเมื่อต้องการผลเฉพาะที่ เช่น กำจัดเชื้อในลำไส้

2.2 ขนาดยา การรักษาโรคติดเชื้อจะได้ผลหรือไม่นั้น ยังขึ้นกับระดับยาปฏิชีวนะในบริเวณที่มีการติดเชื้อ ความเข้มข้นของยาต้องมีระดับสูงพอที่จะออกฤทธิ์ต่อเชือนั้น คือต้องสูงกว่าระดับต่ำสุดที่ยับยั้งเชือนั้น ดังนั้นขนาดยาที่ใช้จึงขึ้นกับระดับยาที่ให้ผลการรักษา ระดับยาสูงสุดในเลือด ความไวของเชื้อต่อยา ปริมาณเชื้อ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ การดูดซึม การกระจายตัว การขจัดยา ตลอดจนระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ยาบางชนิดมีระดับยาที่ให้ผลการรักษาที่ระดับยาที่เป็นพิษใกล้เคียงกัน ควรมีการคำนวณขนาดยาให้ถูกต้อง และวัดระดับยาในเลือดเพื่อประโยชน์ในการรักษาและป้องกันการเกิดพิษของยา เช่น ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ยาบางชนิด เช่น ยากลุ่มเบตาแลคแทม มีค่า MIC ขึ้นกับจำนวนเชื้อ ถ้ามีเชื้อมากต้องให้ขนาดยาสูง เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจึงลดขนาดยาลง แต่ยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ มีค่า MIC ไม่ขึ้นกับจำนวนเชื้อ มักจะใช้ยาในขนาดเท่าเดิมตลอด ตั้งแต่เริ่มการรักษาจนกระทั่งหยุดใช้ยา

การกระจายตัวของยาไปยังเนื้อเยื่อและของเหลวต่าง ๆ ในร่างกายที่อาจมีการติดเชื้อ เป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกชนิดของยาและวิธีทางให้ยา ตัวอย่างเช่น การติดเชื้อในสมองหรือเยื่อหุ้มสมอง ต้องเลือกใช้ยาที่สามารถผ่านเข้าไปในสมองได้ดี เช่น คลอแรมเฟนิคอล ควรเลือกใช้สำหรับการติดเชื้อในสมองที่มีสาเหตุจาก *H. influenzae* ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน และ เซฟาโลสปอริน ผ่านเข้าไปได้มากถึงระดับต่ำสุดที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (minimum bactericidal concentration, MBC) แต่การซึมผ่านจะลดลงเมื่อเชื้อถูกขจัดและการอักเสบลดลง ดังนั้นจึงไม่ต้องลดขนาดยาทั้งสองกลุ่มลงเมื่ออาการดีขึ้น เพราะอาจยังมีเชื้อเหลือและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อีก ยาปฏิชีวนะบางชนิดที่ผ่านสมองได้น้อยแม้จะมีการติดเชื้อ ได้แก่ กลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ กลุ่มเตตราซัยคลิน ลินโคมายซิน โคลิสติน หากจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้เพื่อรักษาการติดเชื้อในสมองและเยื่อหุ้มสมองต้องใช้วิธีฉีดเข้าไขสันหลัง จึงมักเลือกใช้เป็นยาอันดับรอง

การติดเชื้อในท่อน้ำดี หรือในทางเดินปัสสาวะ ควรเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ขับออกทางท่อน้ำดี หรือทางเดินปัสสาวะในรูปที่ออกฤทธิ์และมีปริมาณสูง ตัวอย่างยาที่ขับออกในรูปที่ออกฤทธิ์ทางน้ำดีและมีความเข้มข้นสูง ได้แก่ แอมพิซิลลิน กลุ่มเตตราซัยคลิน อีริโทรมัยซิน (erythromycin) ลินโคมายซิน ส่วนยาที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ออกฤทธิ์ในปริมาณสูง ได้แก่ ยากลุ่มเพนิซิลลิน กลุ่มเซฟาโลสปอริน กลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ และกลุ่มควิโนโลน

2.3 ระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะ โดยทั่วไปถ้าผู้ป่วยมีร่างกายแข็งแรง ติดเชื้อที่ไม่รุนแรง มีภูมิคุ้มกันปกติจะใช้ยาปฏิชีวนะจนกว่าอาการจะหายไปประมาณ 2-3 วันจึงจะหยุดยา ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำ หรือเป็นโรคเรื้อรัง เช่น กระดูกพรุนอักเสบ (osteomyelitis) หรือเป็นโรคที่กลับเป็นซ้ำบ่อยๆ เช่น ไข้รูห์มาติก (rheumatic fever) จำเป็นต้องให้ยานานกว่าปกติ อย่างไรก็ตามระยะเวลาของการใช้ยายังขึ้นกับ

2.3.1 เชื้อที่เป็นสาเหตุ เชื้อที่แบ่งตัวได้เร็วไม่ต้องใช้ยารักษานาน เช่น หนองใน อาจให้ยาครั้งเดียว ถ้าเชื้อแบ่งตัวช้าหรือหยุดแบ่งตัว ต้องให้ยารักษานาน เช่น วัณโรค เชื้อบางชนิดอาจไม่แบ่งตัวแต่อยู่ในร่างกายแบบสงบอยู่ (dormant) ต้องให้ยานานมิฉะนั้นอาจมีอาการกลับเป็นซ้ำได้ง่ายเมื่อหยุดยา

2.3.2 ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ การติดเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวกันในตำแหน่งต่างกันอาจใช้ยารักษานานไม่เท่ากัน เช่น ฝีที่ผิวหนังใช้ยาสั้นกว่าฝีที่อยู่ภายในร่างกาย

2.3.3 ยาปฏิชีวนะ ถ้าเลือกยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย จะใช้ยาในระยะเวลาสั้นกว่ายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย เช่น หนองใน ถ้าใช้ ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือกลุ่มควิโนโลน ใช้ยาเพียงครั้งเดียว แต่ถ้าใช้ เตตราไซคลิน ต้องให้ถึง 5 วัน จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ นอกจากนี้ยังมีปัญหาการดื้อยาเกิดขึ้น

2.3.4 สภาวะของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำควรเลือกยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ และต้องให้ยานานกว่าผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

2.4 ความถี่ของการให้ยา ขึ้นอยู่กับ

2.4.1 ค่าครึ่งชีวิตของยา

2.4.2 MIC ของเชื้อ ถ้า MIC ต่ำอาจให้ยาห่างได้

2.4.3 ถ้าฤทธิ์ยายังคงอยู่ ถึงแม้ว่าระดับยาในเลือดจะต่ำกว่าระดับยาที่ออกฤทธิ์ได้ (post antibiotic) ให้ยาห่างกว่าที่ควรจะให้ตามพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้

2.4.4 ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ และระดับยาในตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ

2.4.5 ความสามารถในการขจัดยาของผู้ป่วย

การให้ยาถี่หรือห่าง นอกจากจะอาศัยค่าครึ่งชีวิตแล้วต้องพิจารณาถึงดัชนีการให้ผลรักษาด้วย (therapeutic index) ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่จะมีดัชนีการให้ผลรักษานปานกลางหรือสูง

3. สภาวะร่างกายของผู้ป่วย สภาวะร่างกายของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสมกับผู้ป่วย

3.1 อายุ อายุของผู้ป่วยมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ในทารกแรกเกิด และทารกคลอดก่อนกำหนด การขจัดยาที่ไตและการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาที่ตัวยังไม่สมบูรณ์ ในผู้สูงอายุก็เช่นเดียวกัน กลไกดังกล่าวอาจเสื่อมประสิทธิภาพลง ดังนั้นการให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวอาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดของยาลง

ยาปฏิชีวนะที่สามารถใช้ในเด็กค่อนข้างปลอดภัยได้แก่ เพนิซิลลิน เซฟาโลสปอริน อีริโทรมัยซิน ส่วนยาปฏิชีวนะที่ไม่ควรใช้ในทารกและเด็กอายุต่ำกว่า 8 ปี ได้แก่ เตตราซัยคลิน เพราะยาจะไปยับยั้งการสร้างกระดูกและฟัน และทำให้ฟันมีสีน้ำตาล ซัลโฟนาไมด์ ไม่ใช้ในทารกแรกเกิดและทารกคลอดก่อนกำหนด เพราะทำให้เกิดภาวะเด็กตัวเหลืองและสมองถูกทำลายจากบิลิรูบิน (bilirubin) ในซีรัมที่สูงขึ้น เรียกภาวะดังกล่าวว่า เคอร์นิคเทอริส (kernicterus) คลอแรมเฟนิคอล อาจทำให้เกิด gray baby syndrome ได้ถ้าใช้ขนาดสูงเกินไป โดยเฉพาะในทารกแรกเกิด ถ้าจำเป็นต้องใช้ยานี้ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง คำนวณขนาดยาให้ถูกต้อง

3.2 สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร ขณะตั้งครรภ์ยาอาจผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ จึงต้องเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ปลอดภัยแก่ทารก ได้แก่ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน เซฟาโลสปอริน อีริโทรมัยซิน ยกเว้นในรูปเอสโทเลต (estolate) อาจเป็นพิษต่อตับของมารดา

ยาที่ไม่ควรใช้อย่างยิ่งในขณะตั้งครรภ์ คือ ซัลโฟนาไมด์ และเตตราซัยคลิน เนื่องจากยาผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ การให้ซัลโฟนาไมด์อาจทำให้ทารกที่คลอดออกมาผิดปกติ หรือการให้ในระยะใกล้คลอด อาจทำให้ทารกที่คลอดออกมาเกิดเคอร์นิคเทอริส นอกจากนี้เตตราซัยคลิน ยังเกิดพิษต่อตับของมารดาได้ง่าย เมื่อใช้ขนาดสูงหรือให้ทางหลอดเลือด ส่วนไนโตรฟูแรนโทอิน (nitrofurantoin) อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ง่าย และอาจมีผลต่อตับทำให้เกิดภาวะดีซ่าน เนื่องจากน้ำดีหยุดไหล (cholestatic jaundice)

มียาหลายชนิดที่ขับออกทางน้ำนม เช่น ยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ อาจทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตก ในทารกที่ขาดเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) ซัลโฟนาไมด์ที่ผ่านออกมาทางน้ำนมแม่ในขนาดที่น้อยก็อาจทำให้เกิดเคอร์นิคเทอริสในทารกแรกคลอดได้

3.3 พันธุกรรม ความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ เช่นผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ G6PD ถ้าใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น คลอแรมเฟนิคอล ซัลโฟนาไมด์ จะทำให้เม็ดเลือดแดงแตก ความผิดปกตินี้พบมากในคนผิวดำเพศชาย และพบบ้างในคนผิวขาว

3.4 กลไกการป้องกันตนเองของร่างกาย (Host defense mechanism) กลไกการป้องกันตนเองของร่างกาย เช่น ระบบภูมิคุ้มกัน เป็นปัจจัยสำคัญในการช่วยกำจัดเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย ถ้ากลไกการป้องกันอยู่ในสภาพสมบูรณ์เมื่อใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ร่างกายก็สามารถกำจัดแบคทีเรียได้ แต่ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือได้รับยาที่มีฤทธิ์กดระบบภูมิคุ้มกัน ต้องเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ เพื่อที่จะกำจัดแบคทีเรียให้หมดไปอย่างรวดเร็ว

3.5 ปัจจัยเฉพาะที่ (Local factors) ในบริเวณที่มีการติดเชื้ออาจมีปัจจัยบางอย่างที่มีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลงหรือเสียไป เช่น หนอง เศษของเซลล์ที่ตายแล้ว ไฟบริน (fibrin) และโปรตีน ซึ่งจะจับกับยาบางชนิด เช่น ยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ อะมิโนกลัยโคไซด์ และ แวนโคมัยซิน ทำให้ฤทธิ์ของยาเหล่านี้ลดลง ฮีโมโกลบินในก้อนเลือดบริเวณที่มีการติดเชื้อจะจับกับเพนิซิลลิน เตตราซัยคลิน ทำให้ฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะลดลงได้เช่นกัน

พีเอช (pH) บริเวณที่มีการติดเชื้อในช่องหรือโพรงต่างๆ มักมีค่าพีเอชต่ำ เช่น ช่องเยื่อหุ้มปอด น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะ หรือโพรงหนอง จะทำให้ฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะบางชนิดลดลง ได้แก่ ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ อิริโทรมัยซิน และคลินดามัยซิน ส่วนยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ได้ดีในพีเอชเป็นกรด ได้แก่ คลอโรเตตราซัยคลิน (chlortetracycline) ไนโตรฟูแรนโทอิน มีเทนามีน (methenamine)

ในโพรงหนองจะมีภาวะขาดออกซิเจนซึ่งทำให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ออกฤทธิ์ได้ไม่ดี นอกจากนี้เลือดมาเลี้ยงบริเวณโพรงหนองได้น้อย ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ จึงแทรกซึมเข้าสู่โพรงหนองได้น้อย การรักษาเพื่อให้ได้ผลดีจึงต้องระบายหนองออกด้วย

บริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอมเช่น ข้อเทียม ลิ้นหัวใจเทียม ส่วนคุมจังหวะหัวใจ (pacemaker) ถ้ามีการติดเชื้อพบว่าการรักษาไม่ค่อยได้ผลดี ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์กลืนทำลาย (phagocyte) จะปลดปล่อยแกรนูล เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอมจึงทำให้ภายในเซลล์ขาดสารที่จะทำลายแบคทีเรียและเชื้อมักหลบซ่อนในอวัยวะเทียม ดังนั้นถึงแม้จะใช้ยาปฏิชีวนะขนาดสูงเป็นเวลานานก็อาจจะไม่ได้ผล การติดเชื้อในบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอมอยู่จึงมักไม่หายขาด

เชื้อจุลชีพที่ชอบอาศัยอยู่ภายในเซลล์กลืนทำลาย มักจะดื้อต่อฤทธิ์ยา เชื้อเหล่านี้ ได้แก่ *Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium avium intracellular complex*(MAC) *Salmonella* *Brucella* *Toxoplasma* และ *Listeria* ยาส่วนใหญ่แทรกซึมผ่านผนังเซลล์ได้ไม่ดี ยากลุ่มมาโครไลด์ ชนิดใหม่ๆ เช่น คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin) อะซิโทรมัยซิน (azithromycin) แทรกซึมเข้าเซลล์ได้ดีจึงสามารถฆ่าเชื้อ MAC ได้

3.6 โรคอื่น ๆ ที่เป็นอยู่แล้ว ผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคประจำตัวก่อนแล้ว จำเป็นต้องใช้ยาชนิดอื่นร่วมด้วยอาจเกิดอันตรกิริยาของยา (drug interaction) หรือยาปฏิชีวนะที่ใช้อาจทำให้อาการของผู้ป่วยเลวลง เช่น ผู้ป่วย มัยแอสธีเนีย แกรวิส (myasthenia gravis) ไม่ควรใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต่อ Neuromuscular junction (NMJ) เช่น ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ โคลิสติน ผู้ป่วยขณะทำการผ่าตัด ต้องให้ยา neuromuscular blocking agent จะเกิดเป็นพิษได้จากยาปฏิชีวนะเหล่านี้

ผู้ป่วยโรคไต ผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลง อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา หรือให้ยาแต่ละครั้งห่างกันมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาที่ขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ เช่น ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ แวนโคมัยซิน

ผู้ป่วยโรคตับ ถ้าใช้ยาที่ขับออกทางตับ หรือเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ควรลดขนาดยาลง ได้แก่ อิริโทรมัยซิน คลอแรมเฟนิคอล เมโทรนิดาโซล และคลินดามัยซิน

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ นอกจากต้องคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวข้างต้นแล้ว ต้องคำนึงถึงเศรษฐกิจของผู้ป่วยด้วย

ความไวของเชื้อต่อยา^(29, 32,33)

ในทางทฤษฎีการรักษาโรคติดเชื้อควรทราบความไวของเชื้อต่อยาก่อน เพื่อการเลือกใช้ยาที่ถูกต้อง ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา จะรายงานผลความไวของเชื้อต่อยา ดังนี้

1. เชื้อไวต่อยา (Sensitive, +) หมายความว่า ถ้าใช้ยาในขนาดปกติจะสามารถรักษาโรคติดเชื้อในเลือด จากแบคทีเรียชนิดที่พบในการเพาะเชื้อได้ แต่ถ้าการติดเชื้อนั้นเป็นตำแหน่งที่ยาเข้าถึงยาก เช่น เยื่อหุ้มสมอง หลอดลม ระดับยาอาจจะสูงพอหรือไม่พอก็ได้

2. เชื้อไวปานกลาง (Moderate sensitive, +/-) หมายความว่า ยาจะใช้ได้ผลก็ต่อเมื่อใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าปกติหรือใช้เฉพาะที่ หรือในตำแหน่งนั้นมีระดับยาสูงกว่าในเลือดมาก เช่น ในปัสสาวะ เป็นต้น

3. เชื้อดื้อต่อยา (Resistance, -) หมายความว่า การใช้ยานั้นจะไม่ได้ผล ยกเว้นการให้ร่วมกับยาอื่นที่มีคุณสมบัติเสริมฤทธิ์กัน

การใช้ยาปฏิชีวนะหลายชนิดร่วมกัน^(27,29,31,34)

การรักษาโรคติดเชื้อมักนิยมใช้ยาปฏิชีวนะที่เฉพาะเจาะจงต่อเชื้อเพียงชนิดเดียวมากกว่าที่จะใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ทั้งนี้ยังเป็นการหลีกเลี่ยงโอกาสการแพ้ยา เกิดโรคแทรกซ้อนน้อยลง ไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย แต่ในบางกรณีก็จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะหลายชนิดร่วมกันเพื่อ

1. ลดอัตราการเกิดเชื้อดื้อยา โดยเฉพาะโรคที่ต้องใช้ยารักษาเป็นเวลานาน เช่น วัณโรค
2. รักษาโรคติดเชื้อรุนแรงที่ผู้ป่วยมีอาการหนัก หรือในกรณีที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจาก

เชื้ออะไรจำเป็นต้องให้ยาหลายชนิดครอบคลุมเชื้อ เช่น ภาวะติดเชื้อในเลือด (septicemia) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis)

3. หวังให้ยาเสริมฤทธิ์กันในกรณีที่มีการติดเชื้อที่ร้ายแรง เช่น เชื้อ *Pseudomonas* ต้องใช้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ร่วมกับ ยาในกลุ่มเพนิซิลลินที่ออกฤทธิ์ต้านเชื้อ *Pseudomonas* หรือ เซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3 (third generation cephalosporins)

4. รักษาการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อหลายชนิดและมีความไวต่อยาต่างกัน เช่น มีการติดเชื้อในช่องท้อง อาจมีการติดเชื้อทั้งชนิดแกรมลบตรงแท่งและเชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจน ต้องใช้เซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3 ร่วมกับ เมโทรนิดาโซล หรือ คลินดามัยซิน

การใช้ยาหลายชนิดร่วมกันบางครั้งอาจเกิดผลเสียได้ เช่น

1. ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนได้มากขึ้น
2. ผู้ป่วยมีโอกาสแพ้ยาหลายชนิดมากขึ้น
3. เชื้ออาจเกิดการดื้อยาหลายชนิด
4. ถ้าเลือกใช้ยาร่วมกันไม่ถูกต้อง อาจเกิดการต้านฤทธิ์กัน
5. สิ้นเปลืองเงินมากขึ้น

การติดเชื้อที่รุนแรงจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *E. cloacae* *P. aeruginosa* และ *S. marcescens* เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *Enterococcus* spp. และ *Staphylococcus* spp. มักมีการใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกันเพื่อรักษา⁽³⁴⁾

การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ⁽²⁷⁾

การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อโดยให้ยาไปก่อนที่จะมีการติดเชื้อ มีบางกรณีเท่านั้นที่ได้ผลดีและมีความจำเป็น เมื่อการให้ยาด้านจุลชีพนั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อมุ่งป้องกันเฉพาะเชื้อชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้นไม่ใช่ป้องกันเชื้อทุกชนิด การป้องกันจึงจะได้ผล อย่างไรก็ตามการป้องกันการติดเชื้อด้วยยาปฏิชีวนะก็ยังไม่เป็นที่ยอมรับทุกกรณี

การป้องกันการติดเชื้อด้วยยาปฏิชีวนะที่ได้ผลดี และยอมรับกันว่าสมเหตุสมผล ได้แก่

1. การป้องกันการติดเชื้อซ้ำ ได้แก่ การใช้ เบนซาทีนเพนิซิลลิน จี (benzathine penicillin G) ป้องกันการติดเชื้อ Group A streptococci ในผู้ป่วยที่เคยเป็นไข้รูห์มาติกมาก่อน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อที่เยื่อชั้นในของหัวใจ (endocarditis) และโดยเฉพาะลิ้นหัวใจอาจทำให้เกิดอาการหัวใจรั่ว และเกิดภาวะแทรกซ้อนที่กรวยไต เกิดไตอักเสบจากสาเหตุโกลเมอรูลัสแบบเฉียบพลัน (acute glomerulonephritis)

2. การป้องกันเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำหรือมีความผิดปกติที่หัวใจ หรืออาจเกิดลิ้นหัวใจอักเสบถ้าต้องถอนฟันจากการติดเชื้อ *S. viridans* ซึ่งเป็นเชื้อที่ทำให้เกิดลิ้นหัวใจอักเสบ

3. การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัดโดยทั่วไปไม่มีความจำเป็น เพราะการผ่าตัดต้องมีการเตรียมบริเวณที่จะผ่าตัดให้สะอาด ตลอดจนเครื่องมือและบริเวณที่ทำการผ่าตัดจะต้องทำให้ปราศจากเชื้อ แต่การผ่าตัดในบางตำแหน่ง เช่น ผ่าตัดไส้ติ่ง ลำไส้ใหญ่ซึ่งมีเชื้ออยู่มากมายภายในลำไส้ อาจจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัด ต้องให้ยาก่อนการผ่าตัดโดยการฉีดและต้องให้ยาออกฤทธิ์พอเหมาะในช่วงเวลาที่ทำการผ่าตัด อาจจำเป็นต้องให้ยาขนาดต่อไปซ้ำถ้าทำการผ่าตัดเป็นเวลานาน

ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา

ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา หมายถึง ผลหรือเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับผู้ป่วยซึ่งมีความสัมพันธ์กับการรักษาด้วยยา และเหตุการณ์นั้นมีผลต่อผลการใช้ยาที่ต้องการของผู้ป่วย⁽²⁶⁾

การจำแนกปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยามีผู้เสนอแนวความคิดไว้หลายแบบ เช่น Strand และคณะ⁽³⁵⁾ จำแนกปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาของผู้ป่วยไว้ดังนี้

1. ไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ
2. การเลือกใช้ยาไม่เหมาะสม
3. ได้รับยาที่ถูกต้องแต่ขนาดต่ำกว่าที่ควรจะได้รับ
4. ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่แพทย์สั่ง
5. ได้รับยาที่ถูกต้องแต่ขนาดสูงกว่าที่ควรจะได้รับ
6. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
7. การเกิดอันตรกิริยาของยา
8. การใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้

นอกจากนี้ Canaday และ Yarborough⁽³⁶⁾ ได้จำแนกปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาตามวิธีการติดตามปัญหาการใช้ยา ออกเป็น 5 ข้อ ดังนี้

1. ความคลาดเคลื่อนในทางเภสัชกรรม
2. ความเสี่ยงของผู้ป่วย
3. อันตรกิริยาของยา
4. การใช้ยาโดยไม่สัมพันธ์กับโรคหรือสภาวะของผู้ป่วย
5. ประสิทธิภาพของการรักษา

ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาที่มีสาเหตุมาจากกระบวนการใช้ยาไม่เหมาะสม สามารถเกิดขึ้นได้ทุกขั้นตอนของกระบวนการใช้ยา เริ่มตั้งแต่การสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม การจ่ายยาไม่เหมาะสม การบริหารยาไม่เหมาะสม การตอบสนองที่ผิดปกติของผู้ป่วย และ การติดตามผลการใช้ยาไม่เหมาะสม เป็นต้น

งานวิจัยนี้จะศึกษาปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาในกระบวนการใช้ยาตั้งแต่การสั่งใช้ยา การตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย และการสั่งใช้ยากลับบ้าน โดยรวบรวมปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาจากที่มีผู้ศึกษาไว้แล้ว^(26,35-37) (แสดงรายละเอียดใน ภาคผนวก ก) ดังนี้

1. ขั้นตอนการสั่งใช้ยา กรณีต่อไปนี้จะถือว่าเป็นปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา
 - 1) ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ
 - 2) การเลือกใช้ยาไม่เหมาะสม
 - 3) ผู้ป่วยได้รับยาถูกต้องแต่ขนาดน้อยเกินไป
 - 4) ผู้ป่วยได้รับยาถูกต้องแต่ขนาดมากเกินไป
 - 5) เกิดอันตรกิริยาของยาปฏิชีวนะกับยาที่ใช้ร่วม
 - 6) ใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ หรือโดยไม่มี ความจำเป็น
 - 7) ปัญหาจากการใช้ยาลักษณะอื่น ๆ
2. ขั้นตอนการตอบสนองต่อยา กรณีต่อไปนี้จะถือว่าเป็นปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา
 - 1) ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ
 - 2) เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
3. ขั้นตอนการสั่งใช้ยากลับบ้าน กรณีต่อไปนี้จะถือว่าเป็นปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา
 - 1) ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ
 - 2) การเลือกใช้ยาไม่เหมาะสม
 - 3) ผู้ป่วยได้รับยาถูกต้องแต่ขนาดน้อยเกินไป
 - 4) ผู้ป่วยได้รับยาถูกต้องแต่ขนาดมากเกินไป
 - 5) เกิดอันตรกิริยาของยาปฏิชีวนะกับยาที่ใช้ร่วม
 - 6) ใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ หรือโดยไม่มี ความจำเป็น
 - 7) ปัญหาจากการใช้ยาลักษณะอื่น ๆ

ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะ

มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงการใช้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม

Schecker และ Bennett⁽¹⁴⁾ ศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะ เพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล โดยศึกษาในโรงพยาบาล 7 แห่ง พบว่าร้อยละ 62 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ เป็นการสั่งใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ของโรคติดเชื้อ แต่ไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดของเกณฑ์ในการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะ

Roberts และ Visconti⁽³⁸⁾ ประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ขนาด 500 เตียง แห่งหนึ่ง พบว่าร้อยละ 33 ของผู้ป่วยได้รับยาด้านจุลชีพ 2-3 ชนิด และพบว่ามีคำสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม

Kunin และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย พบว่าผู้ป่วยมากกว่า ร้อยละ 50 ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ โดยเป็นการใช้ยาที่มีข้อบ่งใช้ไม่เฉพาะเจาะจง หรือได้รับชนิดยาหรือขนาดยาที่ไม่เหมาะสม

Castle และคณะ⁽¹¹⁾ ศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยดุค โดยการศึกษาย้อนหลังด้วยวิธีการสุ่มในผู้ป่วย 50 รายที่ได้รับยาปฏิชีวนะ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 64 ได้รับยาโดยไม่มีข้อบ่งใช้ หรือใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม ในด้านที่เกี่ยวกับชนิดยา หรือขนาดยา

การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสม ทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา^(9,39) อากาศไม่พึงประสงค์^(18,40,41) ค่าใช้จ่ายในการรักษา^(40,42-44) และอาจส่งผลให้การรักษาล้มเหลว⁽⁴⁵⁾

ผลกระทบของการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสม

การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสมจะส่งผลกระทบดังต่อไปนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางนิเวศวิทยาของการติดเชื้อ⁽⁴⁶⁾

ในยุคก่อนที่จะค้นพบยาปฏิชีวนะ มักเกิดโรคติดเชื้อจากเชื้อทรงกลมแกรมบวก โดยเฉพาะ *Streptococcus* spp. และ *Staphylococcus* spp. ซึ่งถือเป็นจุลชีพก่อโรคที่สำคัญต่อการป่วยและการตาย หลังจากมียาปฏิชีวนะ อัตราการตายของโรคติดเชื้อจากเชื้อแกรมบวกลดลง ในขณะที่การติดเชื้อทรงแท่งแกรมลบกลับเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ

2. การดื้อยาของจุลชีพก่อโรค^(7,46)

ปัญหานี้รุนแรงมากขึ้นทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ จนทำให้โรคติดเชื้อบางชนิดที่เคยรักษาได้กลายเป็นโรคที่รักษาได้ยากขึ้น ต้องเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา^(47,48)

โดยปกติจุลชีพแบ่งได้เป็น จุลชีพที่ดื้อยา และจุลชีพที่ไม่ดื้อยา (แผนภูมิที่ 1) แต่จุลชีพที่ไม่ดื้อยาก็สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงตัวเองให้ดื้อต่อยาได้ โดยการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม คุณสมบัติในการดื้อยาเหล่านี้สามารถถ่ายทอดให้แก่แบคทีเรียตัวอื่น หรือกลุ่มอื่นได้อย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปแล้วจุลชีพที่เปลี่ยนเป็นเชื้อดื้อยาจะถูกกำจัดไปได้ถ้าเชื้อมีอยู่จำนวนน้อยในร่างกายของคนที่มิภูมิคุ้มกันดี แต่ถ้ามีการใช้ยาปฏิชีวนะบ่อยครั้ง หรือใช้ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ก็จะส่งเสริมให้มีเชื้อดื้อยามากขึ้นและกำจัดได้ยากขึ้น⁽⁴⁹⁾

การเกิดจุลชีพดื้อยาที่เป็นผลจากการใช้ยาปฏิชีวนะจะเกิดในปริมาณและอัตราเร็วที่แตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของเชื้อและยาด้านจุลชีพ ถ้าได้มีการพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม ให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างแท้จริง โดยมีผลกระทบต่อจุลชีพอื่นๆ น้อยที่สุด โดยการให้ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบที่สุด และมีผลต่อจุลชีพที่ก่อโรคมากที่สุด ก็จะสร้างปัญหาจุลชีพดื้อยาลดน้อย สามารถชะลอปัญหาการเกิดจุลชีพดื้อยาได้หรือมีปัญหาน้อยที่สุด

กลไกการดื้อยา

เชื้อดื้อยาเกิดจากกลไกหลายอย่าง บางอย่างอาจเกี่ยวเนื่องกัน กลไกการดื้อยาของยาปฏิชีวนะต่าง ๆ⁽⁵⁰⁾ มีดังนี้ (ตารางที่ 2)

1. การสร้างเอนไซม์มาทำลายฤทธิ์ยา หรือดัดแปลงฤทธิ์ยา ทำให้ยาไม่สามารถผ่านเข้าไปในตัวเชื้อ หรือไม่สามารถจับกับตำแหน่งที่เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ กลไกนี้มีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นกลไกที่เชื้อแบคทีเรียใช้ในการต้านฤทธิ์ยาในกลุ่ม เพนิซิลลิน และ เซฟาโลสปอริน ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์อย่างมาก⁽⁵¹⁾

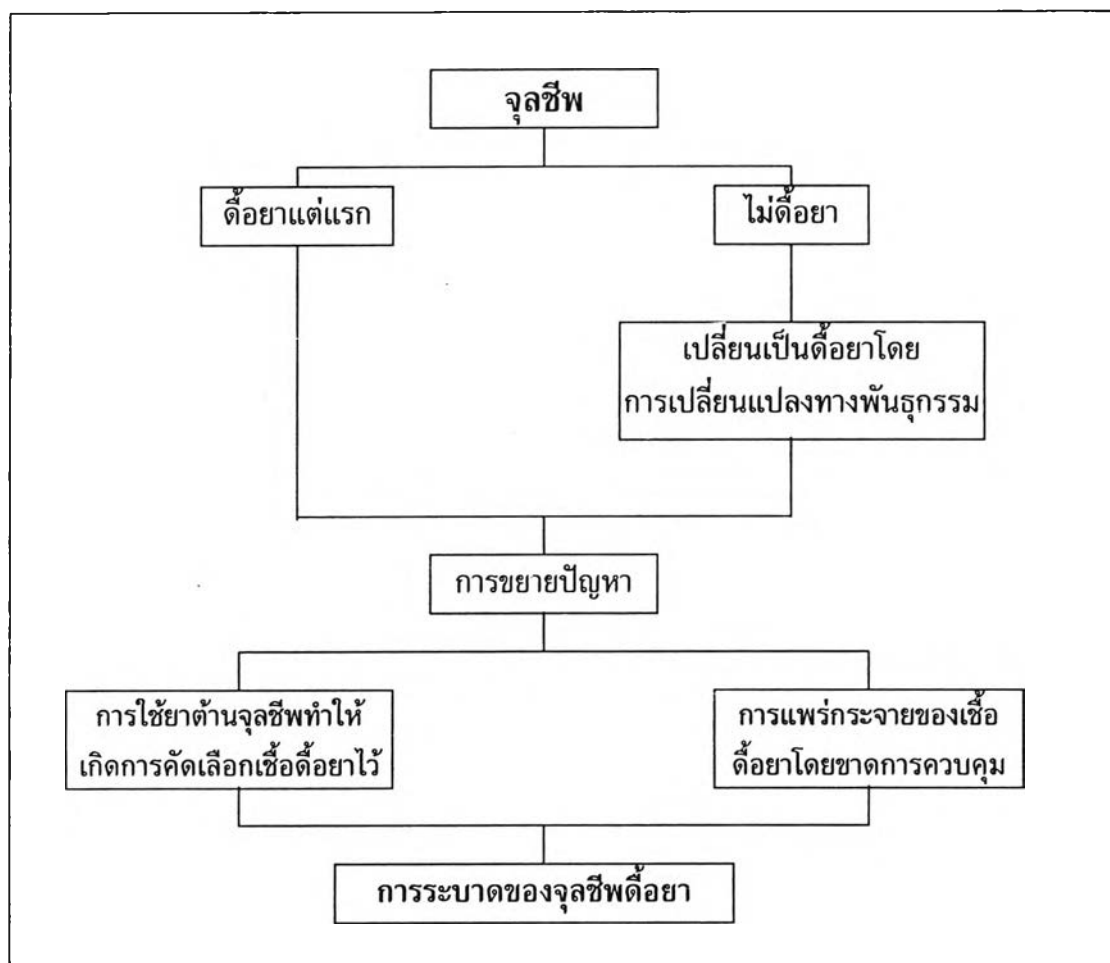
2. การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งที่จับกับยา ตำแหน่งที่ยาจับเพื่อการออกฤทธิ์ ส่วนใหญ่เป็นเอนไซม์หรือโปรตีนที่สำคัญ เชื้อมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งดังกล่าว ทำให้จับกับยาได้ลดลง การดื้อยาแบบนี้อาจเกิดจากเชื้อกลายพันธุ์ ทำให้ตำแหน่งที่ยาไปจับเกิดการเปลี่ยนแปลง หรือทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในฤทธิ์ของเอนไซม์ อาจทำให้ดื้อยาหลายชนิดที่ไม่สัมพันธ์กัน การดื้อยาแบบนี้เกิดได้เร็ว ในการรักษาจึงป้องกันการดื้อยาแบบนี้ด้วยการให้ยาร่วมกันหลายชนิด เช่น การรักษาวัณโรค⁽⁵¹⁾

3. การรบกวนการนำยาเข้าสู่ภายในเซลล์ การที่ยาปฏิชีวนะจะออกฤทธิ์ได้จะต้องผ่านผนังเซลล์และเซลล์เมมเบรน เพื่อเข้าไปยังตำแหน่งที่ว่าจะไปออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของเชื้อ การทำให้ยาผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ของเชื้อยากขึ้น จะทำให้เชื้อเกิดดื้อยาได้ ยาบางชนิดผ่านเข้าสู่ในเซลล์โดยการขนส่งแบบกัมมันต์ (active transport) แต่ยาบางชนิด ออกฤทธิ์ทำให้เซลล์เมมเบรนแตก โดยที่ยาไม่ต้องเข้าไปในเซลล์ การที่เชื้อไวต่อยาแตกต่างกัน อาจเนื่องจากมีโครงสร้างของผนังเซลล์ที่แตกต่างกัน เช่น ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมีความซับซ้อนมากกว่าของเชื้อแกรมบวก ยาต่าง ๆ เช่น เพนิซิลลิน และ มาโครไลด์ จึงผ่านได้ยากกว่า ต่างจาก โพลีมัยซิน ซึ่งออกฤทธิ์โดยที่ยาไม่ต้องเข้าไปภายในเซลล์ จึงออกฤทธิ์ต่อเชื้อแกรมลบได้^(51,52)

4. การใช้เส้นทางการเปลี่ยนแปลงยาอื่น (metabolic pathway) เชื้อบางชนิดเกิดการดื้อยาโดยใช้เส้นทางอื่นในการเปลี่ยนแปลงยา ทดแทนเส้นทางที่ถูกยับยั้ง

ตัวอย่างของจุลชีพที่ปรับตัวให้ดื้อต่อยาปฏิชีวนะได้แก่ *S. aureus* กับยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ในอดีตที่เริ่มมียาเพนิซิลลิน เชื้อ *S. aureus* เกือบทั้งหมดจะไวต่อยานี้ หลังจากนั้นเชื้อก็เริ่มดื้อต่อเพนิซิลลิน เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จนปัจจุบันมากกว่าร้อยละ 95 ของ *S. aureus* จะดื้อต่อเพนิซิลลิน ต่อมามีการคิดค้นยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ที่ทนต่อเพนิซิลลินเนส เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว หลังจากใช้ยาเหล่านี้ไม่นาน พบว่า *S. aureus* ก็เริ่มดื้อต่อยานี้ อีกตัวอย่างหนึ่งคือ การรักษาโรคบิด ที่เกิดจากเชื้อ *Shigella* ซึ่งแต่เดิม แอมพิซิลลิน สามารถรักษาโรคนี้ได้ผลดีมาก แต่เมื่อมีการใช้ยานี้เพิ่มมากขึ้น เชื้อก็ดื้อต่อยาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จนไม่สามารถนำมาใช้รักษาได้ ต้องเปลี่ยนมาใช้ โคไตรม็อกซาโซล (cotrimoxazole) ในปัจจุบันเชื้อ *Shigella* เกือบทั้งหมดดื้อต่อแอมพิซิลลิน และมากกว่าร้อยละ 50 ดื้อต่อ โคไตรม็อกซาโซล⁽⁵³⁾ ทำให้การรักษาในปัจจุบันต้องใช้ยาในกลุ่มอื่น เช่น ยาในกลุ่มควิโนโลน ซึ่งในอนาคตอาจเกิดปัญหาเดียวกันขึ้นอีกได้ ปรากฏการณ์นี้จะพบได้เสมอ แม้จะมีการค้นคิดยาปฏิชีวนะใหม่ๆ เพื่อแก้ไขปัญหานี้ก็ตาม⁽⁴⁶⁾

แผนภูมิที่ 1 กระบวนการสร้างปัญหาเชื้อดื้อยา⁽⁷⁾



ตารางที่ 2 กลไกที่เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยา⁽⁵⁴⁾

การสร้างเอนไซม์ทำลายยา	การเปลี่ยนตำแหน่งที่จับกับยา	การรบกวนการนำยาเข้าสู่ภายในเซลล์	การใช้เส้นทางเปลี่ยนแปลงยาอื่น
ยาปฏิชีวนะเบตาแลคแทม คลอแรมเฟนิคอล อะมิโนกลัยโคไซด์	ยาปฏิชีวนะเบตาแลคแทม สเตร็ปโตมัยซิน (Streptomycin) คลอแรมเฟนิคอล อีริโทรมัยซิน ควิโนโลน ไกลโคเปปไทด์	เตตราซัยคลิน ยาปฏิชีวนะเบตาแลคแทม คลอแรมเฟนิคอล ควิโนโลน	ไตรเมโพรอิม ซัลโฟนาไมด์

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลชีพก่อโรค นอกจากส่งผลเสียต่อผู้ป่วยแล้ว ยังส่งผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม และผู้ป่วยอื่นๆ ที่อาจติดเชื้อดังกล่าวซึ่งจะมีอาการรุนแรง รักษาได้ยาก และมีอัตราความพิการ หรืออัตราตายสูง

3. การป่วย พิการ และตายจากโรคติดเชื้อ⁽⁴⁶⁾

ในอดีตก่อนที่จะมียาปฏิชีวนะ หรือระยะแรกๆ ของการค้นพบยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่สามารถรักษาได้ด้วยยาปฏิชีวนะ แต่ไม่ได้รับยาดังกล่าว หรือได้รับยาที่ไม่เหมาะสม จะก่อให้เกิดความพิการหรือตายได้ ในปัจจุบันผู้ป่วยมีโอกาสดำเนินชีวิตได้มากขึ้นมากเกินความจำเป็นหรือไม่เหมาะสม ทำให้เกิดผลเสียโดยเฉพาะการติดเชื้อซ้ำเติม (superinfection) ด้วยจุลชีพที่ดื้อต่อยาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับอยู่ การศึกษาจากโรงพยาบาลทั่วประเทศ พบว่าความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลมีประมาณร้อยละ 10 และผู้ป่วยส่วนมากที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลมักมีปัจจัยเสี่ยง เช่น การใส่สายสวนปัสสาวะ การมีแผลผ่าตัด และการได้รับยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง

4. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก และเกิดกับทุกระบบของร่างกาย มีความรุนแรงตั้งแต่เกิดผื่นคันที่ผิวหนัง จนถึงแก่กรรม จากการศึกษาของเทียมจันทร์ ลิ้มธรรม⁽¹⁸⁾ พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านจุลชีพ ร้อยละ 12.7

ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยสรุปดังนี้^(18,29,46)

1. การแพ้ยา พบมากในยาากลุ่มเพนิซิลลิน

2. ผลต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย

2.1 ระบบทางเดินอาหาร พบบ่อยในยาปฏิชีวนะที่อยู่ในรูปรับประทาน อาการที่พบได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เยื่อในปากอักเสบ การระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร

2.2 ระบบโลหิตวิทยา พบไม่บ่อย อาการที่พบได้แก่ การลดการทำงานของไขกระดูก ทำให้มีผลต่อการสร้างเม็ดเลือด การเกิดโลหิตจางเฉียบพลัน เกล็ดเลือดลดลง

2.3 ตับ โดยทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ เช่น ตับอักเสบจากการใช้ อีริโทรมัยซิน ชนิดเอสโทเลต

2.4 ไต พบบ่อยในยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ โดยอาจถึงขั้นทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้

2.5 หู พบในยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ไกลโคเปปไทด์ โดยทำให้เกิดพิษต่อเซลล์รับความรู้สึกของหูและหูชั้นใน พิษต่อระบบประสาทควบคุมการทรงตัว

3. การเปลี่ยนแปลงทางนิเวศวิทยา มักเกิดกับเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ พบบ่อยจากยาที่มีระดับยาในลำไส้สูงและทำลายเชื้อแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจน ทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำเติมและการกระจายของเชื้อดื้อยา

4. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการบริหารยา ได้แก่

4.1 เจ็บปวดบริเวณที่ฉีด โดยเฉพาะการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

4.2 หลอดเลือดดำอักเสบ พบเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ ในปัจจุบัน พบน้อยลง

4.3 ปฏิกริยาที่เกิดจากการให้ยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำ เช่น กลุ่มอาการ redman

การศึกษาผื่นผิวหนัง erythema multiforme กลุ่มอาการ Stevens Johnson และ toxic epidermal necrolysis ในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราช พบว่าส่วนมากเกิดจากยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะยากลุ่มเพนิซิลลิน และผู้ป่วยร้อยละ 12 ถึงแก่กรรมจากการแพ้ยาดังกล่าว⁽⁵⁵⁾ อุบัติการณ์ของโรคโลหิตจางอะพลาสติก (aplastic anemia) ในประเทศไทยสูงกว่าประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกามาก มีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 60-70 คนต่อปี มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน ๆ โดยเฉพาะคลอแรมเฟนิคอล ซึ่งอาจเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดโรคนี้อีก⁽⁵⁶⁾

ผลเสียจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาปฏิชีวนะคือ ผู้ป่วยอาจถึงแก่กรรม พิกการอยู่โรงพยาบาลนานเกินความจำเป็น หรือสิ้นเปลืองค่ารักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น เพื่อรักษาอาการเหล่านั้น นอกจากนี้การใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น อาจเป็นการชักนำให้ผู้ป่วยเกิดการแพ้ยาเมื่อถึงเวลาจำเป็นต้องได้รับยา

5. การสูญเสียทางเศรษฐกิจ

ในประเทศไทย ยาด้านจุลชีพเป็นยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงที่สุดจากกลุ่มยาอื่นทั้งหมด โดยพบว่าโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป ในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข มีมูลค่าการใช้ยาด้านจุลชีพร้อยละ 25-47 ของมูลค่าเวชภัณฑ์ทั้งหมด⁽¹⁷⁾ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ มีมูลค่าการใช้ยาด้านจุลชีพ ในปี พ.ศ. 2541 ประมาณ 29 ล้านบาท คิดเป็นร้อยละ 38.3 ของมูลค่ายาทั้งหมด⁽⁸⁾

จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า มีการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมในอัตราที่สูงมาก เช่น การศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยของรัฐ พบรายงานการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมร้อยละ 50-90^(13,57,58) โดยส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาเกินความจำเป็น ดังนั้นถ้าค่าใช้จ่ายด้านยาด้านจุลชีพของแต่ละโรงพยาบาลอย่างน้อย 30 ล้านบาท/ปี ก็จะมีสูญเสียไปกับการใช้ยาที่เกินความจำเป็นในแต่ละโรงพยาบาลโดยประมาณมากกว่า 10 ล้านบาท/ปี⁽⁷⁾

จากปัญหาเชื้อดื้อยา ทำให้ต้องคิดค้นยาขึ้นมาใหม่เพื่อรักษาโรคติดเชื้อ ดังนั้นค่าใช้จ่ายในการรักษาจึงเพิ่มขึ้น จากค่ายาที่แพงขึ้นและการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล ทำให้เกิดผลเสียทางเศรษฐกิจต่อผู้ป่วยและประเทศ เนื่องจากยาปฏิชีวนะจำเป็นต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ทั้งในรูปแบบยาสำเร็จรูปและสารเคมี จึงนับเป็นการสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างใหญ่หลวง