

แบคทีเรียดื้อยา : อดีตและปัจจุบัน

Multidrug-Resistant Bacteria : the past and the present

นิภาพรรณ มะลิซ้อน

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

การค้นพบยาปฏิชีวนะ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงครั้งใหญ่ในประวัติศาสตร์การรักษาของมวลมนุษยชาติ โดยยาในกลุ่มนี้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อกันอย่างกว้างขวาง จนบางครั้งอาจเกิดการใช้อย่างไม่สมเหตุผล สิ่งก็ตามมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะโดยขาดการควบคุมที่ดี ทำให้เกิดการดื้อยาขึ้นในแบคทีเรีย คนไข้ที่ติดเชื้อดื้อยาจะมีอาการรุนแรงมาก รักษาหายได้ยากและมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูง

ปัจจุบันพบการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาอย่างรวดเร็ว พบได้ทั่วโลกและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ อาจเนื่องมาจากการคมนาคมขนส่งที่สะดวกและรวดเร็วมากขึ้น

การดื้อยาในแบคทีเรียพบทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ โดยเกิดขึ้นภายหลังการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ได้ไม่นาน ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยกลไกสำคัญของการดื้อยาคือการสร้างเอนไซม์มาทำลายยา โดยเอนไซม์ที่เชื้อสร้างขึ้นมีอันควมเฉพาะ และยีนเหล่านี้สามารถถ่ายทอดในสายพันธุ์เดียวกันหรือถ่ายทอดข้ามสายพันธุ์ได้

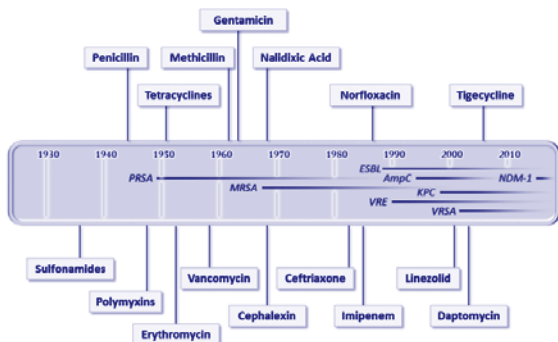
ปัจจุบัน แบคทีเรียที่เป็นปัญหาการดื้อยาที่สำคัญ ได้แก่ *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Enterobacter* spp. หรือเรียกแบคทีเรียกลุ่มนี้ว่า “ESKAPE”⁽¹⁾

Abbreviations: AmpC, AmpC-producing Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae; KPC, Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NDM-1, New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing Enterobacteriaceae; PRSA, Penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, Vancomycin-resistant Enterococcus; VRSA, Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

เมื่อปลายปี ค.ศ.1940 พบการดื้อยาของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ต่อยา penicillin (penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PRSA) เป็นครั้งแรก โดยเชื้อสามารถสร้างเอนไซม์ β -lactamase มาทำลาย β -lactam ring ของยา จากปัญหาการดื้อยา penicillin ทำให้มีการพัฒนายาใหม่ๆ ขึ้นเพื่อใช้รักษาการติดเชื้อ PRSA ได้แก่ tetracycline, erythromycin และ chloramphenical แต่ภายหลังการใช้กลับพบการดื้อยาขึ้นเช่นกัน

ในปี ค.ศ.1961 พบการดื้อต่อยา methicillin ในเชื้อ *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) ครั้งแรกที่ประเทศอังกฤษ ซึ่งพบภายหลังการนำยา methicillin มาใช้เพียง 2 ปีเท่านั้น⁽²⁾ หลังจากนั้นเป็นต้นมา MRSA ก็เป็นปัญหาทางการแพทย์มากขึ้นเรื่อยๆ โดยพบการระบาดของ MRSA ในโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วโลก จากผลการควบคุมอย่างเข้มงวดทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป เช่น การเพิ่มความรวดเร็วในการตรวจหาเชื้อดื้อยา การควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะและการจำกัดขอบเขตการติดเชื้อ ทำให้สามารถควบคุม MRSA ได้⁽³⁾ อย่างไรก็ตาม หลายประเทศในเอเชียยังคงพบ MRSA เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ



รูปที่ 1 เวลาการเริ่มใช้ยาปฏิชีวนะและเวลาที่พบการดื้อยา⁽²⁾

การติดเชื้อจาก MRSA ยังสามารถรักษาได้ด้วยยา vancomycin แต่ภายหลังกลับพบการกลายพันธุ์ของ MRSA เป็นสายพันธุ์ใหม่ คือ vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) และ vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)

VISA พบครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ.1996 โดยเชื้อสามารถลดความไวต่อยา vancomycin ได้⁽⁴⁾ ส่วน VRSA ติดต่อยา vancomycin และพบครั้งแรกในประเทศอินเดียเมื่อปี ค.ศ.2011⁽⁵⁾

Vancomycin-resistant Enterococcus

ปลาย ค.ศ.1950 ยา vancomycin ถูกนำมาใช้ในการรักษา การติดเชื้อ *Staphylococcus* spp. เป็นครั้งแรก แต่ภายหลังพบการดื้อยา vancomycin ในแบคทีเรีย *Enterococcus* spp. (vancomycin-resistant *Enterococcus*; VRE) ขึ้นเมื่อปี ค.ศ.1986 ที่ประเทศอังกฤษและฝรั่งเศส⁽⁶⁾

VRE พบทั้งในเชื้อ *Enterococcus faecium* และ *Enterococcus faecalis* แต่โดยส่วนใหญ่จะพบในเชื้อ *Enterococcus faecium* มากกว่า การดื้อยาของเชื้อ *Enterococcus faecium* ต่อ vancomycin เกิดจากการถ่ายทอดยีนดื้อยา vanA และ vanB

เชื้อ *Enterococcus faecium* ที่มียีน vanA พบการระบาดในยุโรป สหรัฐอเมริกาและเกาหลี ส่วนเชื้อ *Enterococcus faecium* ที่มียีน vanB พบการระบาดในออสเตรเลียและสิงคโปร์ ซึ่ง VRE ชนิดอื่น vanB จะยังมีความไวต่อยา teicoplanin อยู่ซึ่งแตกต่างจากชนิดอื่น vanA⁽²⁾

Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

เอนไซม์ extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) เป็นเอนไซม์ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นมาเพื่อทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแทม ได้แก่ penicillins, cephalosporins และ aztreonam การติดเชื้อด้วย extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae จะรักษายากและเสี่ยงเสียชีวิตสูง

ปลายปี ค.ศ.1980 มีรายงานพบเอนไซม์ extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) ในเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* เป็นครั้งแรก โดยเอนไซม์นี้สามารถทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม third-generation cephalosporins ได้แก่ ceftriaxone และ ceftazidime ได้ ประเทศที่มีอัตราการพบ ESBLs ใน *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* สูงที่สุด คือประเทศจีนและอินเดีย ที่พบรองลงมาคือเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ลาตินอเมริกาและยุโรปตอนใต้ และพบน้อยที่ออสเตรเลีย ยุโรปตอนเหนือและอเมริกาเหนือ⁽⁷⁾

AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

ในปลายปี ค.ศ.1980 นอกจากพบแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum β -lactamases แล้ว ยังพบว่าทั้ง *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* สามารถสร้างเอนไซม์ AmpC β -lactamase อีกด้วย โดยเอนไซม์นี้มีฤทธิ์ทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins ทั้ง broad-spectrum และ narrow-spectrum^(8,9)

ปัจจุบัน ทั้งแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs และ AmpC เป็นปัญหาการดื้อยาทั่วโลก

Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

ในปี ค.ศ.1996 พบการดื้อยาปฏิชีวนะ carbapenems ใน *Klebsiella pneumoniae* เป็นครั้งแรก ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากเชื้อสร้างเอนไซม์ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)⁽¹⁰⁾ มาทำลายยา จากนั้นก็พบการระบาดของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ KPC ในหลายประเทศทั่วยุโรป⁽¹¹⁾

ในเอเชีย พบการระบาดของ KPC ครั้งแรกที่ประเทศจีนในปี ค.ศ.2004 หลังจากนั้นก็พบการระบาดตามมาที่เกาหลีใต้และไต้หวัน

New Delhi metallo-beta-lactamase 1 producing Enterobacteriaceae

เมื่อปี ค.ศ.2008 พบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* ที่สามารถผลิตเอนไซม์ New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1) ได้ ซึ่งแยกเชื้อเหล่านี้ได้จากผู้ป่วยชาวสวีเดนที่ถูกย้ายการรักษามาจากโรงพยาบาลกรุงนิวเดลี ประเทศอินเดีย⁽¹²⁾

เอนไซม์ NDM-1 เกิดจากการถ่ายทอดผ่านยีน bla_{NMD-1} ซึ่งสามารถทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแทมได้ทุกตัวยกเว้นยา aztreonam รวมทั้งสามารถทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ได้ด้วย

ปัจจุบัน Enterobacteriaceae ที่มียีน bla_{NMD-1} เป็นปัญหาระบาดไปทั่วโลกและพบแบคทีเรียหลายตัวที่มียีน bla_{NMD-1} ได้แก่ *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus* spp. และ *Providencia* spp.⁽¹³⁾

บทสรุป

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน แบคทีเรียที่เป็นปัญหาการดื้อยา มีทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียแกรมลบซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ถึงแม้จะมีการพัฒนายาปฏิชีวนะใหม่ๆ ขึ้นมาเพื่อใช้ในการรักษา แต่ภายหลังการนำยามาใช้กลับพบว่าแบคทีเรียเหล่านี้ก็สามารถพัฒนาตัวเองเพื่อให้เกิดการดื้อยาปฏิชีวนะเหล่านั้นได้ โดยกลไกที่สำคัญคือการสร้างเอนไซม์มาทำลายยา โดยการควบคุมของยีนเฉพาะ ซึ่งยีนเหล่านี้สามารถถ่ายทอดระหว่างแบคทีเรียสายพันธุ์เดียวกันหรือสามารถถ่ายทอดข้ามสายพันธุ์ได้ การตรวจหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาอย่างรวดเร็วสามารถช่วยควบคุมการระบาดของเชื้อดื้อยาได้ทันทั่วทั้ง และที่สำคัญการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างถูกต้องและสมเหตุผลในแต่ละบุคคลจะช่วยลดอัตราการดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008;197:1079-81.
- Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis* 2013;56:1310-18.
- Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:273-82.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
- Thati V, Shivannavar CT, Gaddad SM. Vancomycin resistant among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from intensive care units of tertiary care hospitals in Hyderabad. *Indian J Med Res* 2011; 134:704-8.
- Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003;53:159-71.
- Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diag Microbiol Infect Dis* 2011;70: 507-11.
- Etienne R, Bidet P, Verdet C, Arlet G, Bingen E. First detection of the Ambler class C1 AmpC β -lactamase in *Citrobacter freundii* by a new, simple double-disk synergy test. *Clin Microbiol* 2006;44(11): 4204-7.
- Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC disk test for detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* lacking chromosomal AmpC β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2005;43(7) : 3110-3.
- Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jonew RN, Trends in carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. From Europe and the Americas: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007-09). *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1409-1400.
- Livermore DM, Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012;27:28-42.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(12):5046-54.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(9):597-602.

