

درمان آنتی‌بیوتیکی بیماری که به علت پنومونی در بیمارستان بستری شده است

ترجمه: دکتر محمود برادران

معاونت دارویی و غذایی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دفتر تحقیق و توسعه - مرکز اطلاع رسانی دارو و سموم

پذیرش می‌شوند از ۱۶ تا ۲۲٪ متغیر است که بر اساس نیاز یا عدم نیاز به ونتیلاسیون می‌باشد. پنومونی ناشی از ونتیلاسیون در صورتی که آلودگی به میکروب پسودومونا یا آسینوباکتر باشد حدود ۸۰٪ است و مورتالیتی ناشی از آن حدود ۲۰٪ می‌باشد. درمان نامناسب اولیه HAP باعث افزایش خطر مرگ می‌شود. تعدادی از تکنیک‌های شناسایی در حال حاضر از حساسیت و اختصاصی بودن برخوردار نبوده و استفاده از روش‌های تهاجمی شناختی هم تا بحال بحث‌های متناقض دارد. تصمیم به درمان بر اساس فاکتورهایی چون میزبان، پاتوژن، عوامل ضد باکتری استوار است.

درمان اولیه بر اساس تجربیات پزشک است که اغلب استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشد اگر چه بعضی از متخصصین به علت گسترش سوشهای مقاوم میکروب‌ها این روش

پنومونی اکتسابی از جامعه (C.A.P) community acquired Pneumonia به صورت یک مشکل جدی است بطوری که در آمریکا سه میلیون نفر مبتلا داشته که ۰/۵ میلیون نفر از آنها نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند. بیماران بر اساس ریسک فاکتورهایی که بیان‌کننده مرگ و میر یا پیچیده‌تر شدن بیماری می‌باشد نیاز به بستری شدن پیدا می‌کنند. همچنین پنومونی ناشی از بیمارستان Hospital Acquired Pneumonia (H.A.B) که در عرض ۴۸ ساعت یا بیشتر از پذیرش بیمار در بیمارستان رخ می‌دهد و رتبه دوم از عفونت بیمارستانی را دارا می‌باشد.

موربیدیتی و مورتالیتی CAP و HAP دارای اهمیت می‌باشد.

مورتالیتی CAP از ۲۵ تا ۴۰٪ در بیمارانی که در منزل پرستاری می‌شوند، متغیر است. میزان مورتالیتی در بیماران با سن بالا که در I.C.U

را توصیه نمی‌کنند. به علاوه بعضی تجویزها بر اساس تست‌های تشخیصی تهاجمی اولیه استوار است. در حالی که این روش برای بیمارانی که ونتیلاسیون مکانیکی دارند، اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد و در خیلی جاها ممکنست مورد بهره‌برداری قرار نگیرد. (به عنوان مثال در مراکز آمریکای شمالی)

عواملی که نقش مهمی در درمان پنومونی ایفا می‌کنند و در میزبان دخیلند عبارتند از ریسک فاکتورها و شدت بیماری.

یکی از روش‌های کلینیکی یا رادیولوژی زیر بایستی برای مشخص نمودن پنومونی بیمار انجام شود:

۱- پذیرش بیمار در I.C.U

۲- وقفه تنفسی یا عدم کارایی تنفسی که نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی دارد یا نیاز به بیش از ۲۵٪ اکسیژن جهت این که میزان اکسیژن شریانی اشباع (O2 sat) را به بیش از ۹۰٪ برساند.

۳- تشخیص سریع رادیولوژیک multilobar Pneumonia یا تشکیل حفره در یک ریه انفیلتره

۴- ظهور sepsis شدید با هیپوتانسیون و یا عدم کارایی نهایی عضو، نیاز به تنگ کننده عروق برای مدت بیش از ۴ ساعت، کاهش میزان ادرار به کمتر از ۸۰ میلی لیتر در ۴ ساعت، نارسایی حاد کلیه که نیاز به دیالیز داشته باشد.

فاکتورهایی چند از بیمار می‌تواند تعیین کننده پاتوژن احتمالی باشد:

سن، ضعف سیستم ایمنی، شدت بیماری، فرصت برای در معرض قرار گرفتن با پاتوژن‌ها. عوامل دیگری چون نارسایی کبدی - کلیوی بایستی در تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها مورد توجه قرار بگیرد. عوامل دیگری چون حالات آلرژی،

همراهی بیمار، تبدیل دارو از شکل وریدی به خوراکی، ترخیص بیمار از بیمارستان هم از عوامل فوق هستند.

بیشترین پاتوژن‌های احتمالی که باعث عفونت شده و حساسیت آنها به آنتی‌بیوتیکها در درجه بالایی می‌باشد، بستگی به محل اکتساب عفونت (بیمارستان یا جامعه) دارد. شناخت الگوهای مقاومت موضعی میکروبی کمک خواهد کرد که مستقیماً رژیم تجربی اولیه انتخابی را دچار تغییر نمائیم.

با افزایش بروز مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به متی سیلین (MRSA)، تولید بتا لاکتامازهای وسیع‌الطیف در باسیل‌های گرم منفی (ESBL)، مقاومت به بتالاکتاماز در استرپتوکوک پنومونیه و مقاومت چندگانه گونه‌های آسینوباکتر و گونه‌های پسودومونا (Spp) ادامه مصرف آنتی‌بیوتیکها به صورت تجربی بایستی از نظر اپیدمیولوژی محلی ارزیابی و منعکس گردد. اگر یک پاتوژن مجزا گردیده است، درمان مستقیم بر اساس آزمایشات حساسیت میکروب به آنتی‌بیوتیک، صورت گیرد.

زمانی که از یک روش تهاجمی شناختی جهت میکروب استفاده می‌گردد. در کمتر از ۵۰٪ بیماران میکروب مشخص می‌شود و زمانی که تست‌های سرولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد نتایج زمانی که نیاز به تصمیم‌گیری درمانی است در دسترس نیست. خصوصیات بیمار و پاتوژن در زمان آنتی‌بیوتیک درمانی بایستی مورد توجه قرار گیرد. که این امر می‌تواند به ادراک بیشتر خصوصیات ذاتی دارو و ارزش آن منتهی شود. رسیدن دارو به غلظت

سرمی و به جایگاه عفونت در یک حد مناسب دارای اهمیت می باشد. به عنوان مثال آمینوگلیکوزیدها در بافت ریه غلظت کافی ایجاد نمی کنند و توسط محیط اسیدی ایجاد شده توسط عفونت غیر فعال می شوند. ثانیاً این داروها به عنوان یک رژیم دارویی به تنهایی در درمان عفونت پنومونیه استفاده نمی شوند. همچنین Azithromycin جهت عفونت های باکتری می به دلیل این که غلظت سرمی خونی مناسبی ایجاد نمی کند توصیه نمی گردد.

فارماکوکینتیک دارو دقیق بایستی مورد توجه باشد برای مثال اثر باکتریوسیدی بتالاکتامها روی میکروارگانسیمها بستگی به این دارد که چه زمانی MIC (Minimal Inhibitory concentration) دارو برای کشتن میکروارگانسیم ایجاد شده است در حالی که در خصوص فلوروکینولون ها و آمینوگلیکوزیدها اثر باکتریوسیدی به غلظت دارو بستگی دارد.

پنومونی اکتسابی از جامعه (C.A.P) میکروبیولوژی

به طور شایع پاتوژن های H. Influenza، S. Pneumoniae عفونت های چند میکروبی شامل بیهوازیها، باسیل گرم منفی هوازی، S. Aureus، Legionella Sp، میکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیا پنومونیه در ایجاد CAP دخالت دارند. که بعضاً باعث بستری شدن بیمار در بیمارستان می شوند. کلامیدیا پنومونیه یک عامل پاتوژن عفونت زا در بیماران تنفسی که در منزل نگهداری می شوند می باشد که دارای موربیدیته

و مورتالیتی با اهمیتی است. مایکوپلاسما پنومونیه یک عامل نادر می باشد که در یکسری مطالعات آینده گر که از اسپانیا گزارش شده سومین پاتوژنی است که مجزا گردیده است. وقتی که عفونت با M. Pneumoniae در سالخوردگان اتفاق می افتد. اغلب بیماری شدید بوده بنابراین همراهی این پاتوژن با Legioella sp بایستی در CAP شدید مورد توجه باشد.

Legionella sp عامل بیش از ۲۲٪ رویدادهای شدید CAP می باشد. ویروس تنفسی شامل آنفلوآنزا، پارآنفلوآنزا، به طور معمول در بیماران مسن و در بیمارانی که در منزل نگهداری می شوند، وجود دارد که در CAP شدید این عوامل شایع نیستند.

بروز عفونت پسودومونایی در CAP نادر است و در ۹۸ بیمار که میکروارگانسیم را مجزا نمودند فقط ۳ نفر (۸٪) مبتلا به عفونت پسودومونایی بودند. در یک مطالعه آینده نگر از بین ۲۵۹ نفر دچار CAP فقط ۲٪ (۷ نفر) مبتلا به پسودومونا بوده اند.

ریسک فاکتور برای ابتلا به پسودومونا وجود بیماریهای ساختمانی ریه (برونشکتازی) و مصرف اخیر آنتی بیوتیک می باشد، اگر چه شیوع این باکتری کم است اما ایجاد بیماری شدید نموده و مرگ و میر زیادی هم دارد. بنابراین درمان تجربی با آنتی بیوتیک در افرادی که در خطر هستند بایستی انجام گیرد.

تحت پوشش قرار دادن S. Pneumoniae هرگز نبایستی قربانی تحت پوشش قرار دادن درمان ضد پسودومونایی قرار گیرد.

درمان تجربی در CAP

در بیماران CAP که نیاز به بستری در بیمارستان در جایی غیر از I.C.U دارند، می‌توان درمانی تجربی را با یک سفالوسپورین غیر پسودومونایی از نسل دوم یا سوم شروع نمود. (سفری‌اکسون یا سفوتاکسیم) یا مصرف یک بتالاکتام به همراه یک مهارکننده بتالاکتاماز مناسب می‌باشد. اضافه کردن یک ماکرولید جهت تحت پوشش قراردادن ارگانیسیم‌های چون *Legionella spp* و *C.pneumoniae* مفید خواهد بود. و بایستی درمان بر اساس تنوع در بیماران و فاکتورهای اپیدمیولوژیک استوار گردد.

تفاوت قائل شدن بین پنومونی تیپیک و غیر تیپیک حساس نبوده و اختصاصی هم نمی‌باشد. بنابراین تعداد بسیار زیادی از پزشکان به طور روتین یک ماکرولید هم اضافه می‌کنند. به دلیل مشکلات تزریق ماکرولیدها، درمان خوراکی در بیماران با شدت بیماری متوسط توصیه می‌گردد.

در بیماران که شدت بیماری بالاست و نیاز به بستری در I.C.U دارند، توصیه می‌شود از آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به‌طور تجربی استفاده گردد. که بتواند بر علیه *S.pneumoniae*، پنومونی آتیبیکال و باسیل‌های گرم منفی هوازی شامل پسودومونا آئروژینوزا خصوصاً در کسانی که در خطر ابتلا به این میکروب قرار دارند، مؤثر باشد.

درمان مناسب شامل یک ماکرولید به همراه یک سفالوسپورین ضد پسودومونایی (سفتازیدیم) یا ایمپنم (Imipenem) به همراه سیپروفلوکزاسین یا یک آمینوگلیکوزید

می‌باشد.

مصرف دو دارو خصوصاً در ابتدای درمان عفونت پسودومونا آئروژینوزا بر مصرف یک دارو ارجحیت دارد.

اگر بیمار آنتی بیوتیک دیگری را دریافت نمی‌کند و نمونه‌های برونکوسکوپ و آسپیره شده از اندوتراکال وجود *P. Aeruginosa* را تایید نمی‌کنند مصرف دو آنتی بیوتیک بایستی قطع گردد.

پنومونی اکتسابی در بیمارستان (HAP)
میکروبیولوژی میکروبهایی که عامل HAP می‌باشند متفاوت از پاتوژنهایی هستند که سبب CAP می‌شوند.

از ارگانیسیم‌های شایع که باعث ایجاد HAP خفیف تا متوسط در بیماران که بدون ریسک فاکتور دیگری می‌باشند، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای هستند.

E coli Entrobacter spp, *H. Influenza*,
S. Aureus, *S. Pneumoniae*, *Kelebsiella spp*,
serratia Marcescens

می‌باشند در ۱۹۹۶ (NNIS) گزارش داد که *S. Aureus* شایعترین علت پنومونی *nosocomial* بوده در حالی که *Entrobacter Spp* شایعترین انتروباکتریاسه می‌باشد. در پنومونی شدید *Acintobacter. spp* , *P. Aeruginosa* هم وجود دارند.

درمان آنتی بیوتیکی تجربی بر اساس وجود ریسک فاکتورهای اختصاصی، شدت ظهور بیماری، زمان شروع پنومونی استوار می‌گردد. برای مثال: ارگانیسیم بیهوازی در جراحی شکمی - سینه‌ای، و حالاتی که بیمار آسپیره

می‌کند به‌طور شایع اتفاق می‌افتد.

ریسک فاکتورها برای بروز عفونت پنومونی Legionella مصرف کورتیکواستروئید یا استفاده از عوامل شیمی درمانی است و همچنین نوتروپنی، بدخیمی، هم می‌توانند ریسک فاکتور باشند. عفونت بالژیونلا یکی از علل HAP در ۱۴٪ - موارد می‌باشند. و میزان مورتالیتی آن حدود ۴۷٪ می‌باشد.

S. Pneumoniae , H. Influenzae در VAP در کسانی که قبلاً آنتی بیوتیک نگرفته‌اند در کمتر از ۵ روز ظاهر می‌شود.

دریافت قبلی آنتی بیوتیک مهمترین ریسک فاکتور برای هم P. aeruginosa و Acinetobacter spp می‌باشند. که شیوع عفونت را با این میکرو ارگانیسمها چیزی حدود ۶۵٪ - ۱۹ بیان می‌کنند. عفونت چند میکروبی (Mix) در بیش از ۴۰٪ بیماران VAP تظاهر پیدا می‌کند. ویروس‌های تنفسی علل ناشایع پنومونی بیمارستانی هستند. اپیدمی آنفوانزا در بیمارستان بروز کرده و معمولاً همسنگ یا هم اندازه بروز عفونت (اجتماعی) جامعه می‌باشد. تشخیص دقیق توسط متدردیابی فلورسانسی آنتی ژن یا کشت Swabs نازوفارنکس یا اسپیراسیون می‌باشد.

درمان تجربی

درمان با یک سفالوسپورین نسل دوم، یک سفالوسپورین نسل سوم غیر پسودومونایی یا یک بتالاکتام همراه با یک مهارکننده بتالاکتاماز در اکثر موارد ارگانیسم‌های مهاجم را تحت پوشش قرار می‌دهد. اگر ریسک فاکتور برای حضور عفونت بسی‌هوایی وجود دارد.

مترونیدازول یا کلیندامایسین، به رژیم اصلی اضافه شود و یا این‌که منوترابی با یک بتالاکتام به همراه مهارگر بتالاکتاماز ممکنست استفاده شود. اگر ریسک فاکتوری دال بر Legionella Spp وجود دارد. به‌صورت تجربی یک ترکیب ماکرولیدی هم اضافه گردد.

اگر MRSA به‌طور اندومیک وجود دارد و بیمار دارای ریسک فاکتورهای برای S. Aureu می‌باشد Vancomycin اضافه گردد. در حالاتی که P. Aeruginosa یک پاتوژن اصلی است، به‌طور تجربی بایستی درمان دو دارو انجام شود. یک پنی سیلین ضد پسودومونایی یا سفالوسپورین، یک Carbapenem یا بتالاکتام به همراه مهارگر بتالاکتاماز با یک آمینوگلی کوزید یا Ciprofloxacin توصیه می‌گردد.

نشان داده شده است که ترکیب درمانی نسبت به درمان یک دارویی میزان مورتالیتی را کاهش داده است. در S. Aureuginosa از نظر کلینیکی اکثراً با شکست مواجه می‌شود و مقاومت باکتریایی و افزایش مقاومت به سیپروفلوگزاسین یا Imipenem در ۶۷٪، ۲۲٪، ۵۹٪ و ۵۲٪ به ترتیب دیده می‌شود. درمان عفونت‌های با عامل Acinetobacter Spp خصوصاً در I.C.U، با مشکل مواجه شده چرا که سریعاً مقاومت دارویی اتفاق افتاده و گاهگاهی هم مقاومت به چند دارو (multidrug resistance) در این ارگانیسم دیده می‌شود. داروی فعال اغلب Imipenem می‌باشد اگر چه مقاومت به این دارو هم گزارش شده است. در حال حاضر مطالعه‌ای بالینی که مقایسه تک دارویی در مقابل درمان با چند دارو را نشان دهد وجود ندارد. بهر صورت یک ترکیب شامل Imipenem و پنی سیلین

وسیع‌الطیف یا سفالوسپورین با یک آمینوگلیکوزید توصیه می‌گردد.

درمان مستقیم

درمان مستقیم بر اساس نوع میکروب از نظر رنگ آمیزی گرم در خلط، تکنیک‌های مستقیم تشخیصی خلط، و کشت خلط انجام می‌پذیرد.

اگر نوع گرم میکروب تعیین شود می‌تواند در ارزیابی اولیه بیمار با CAP مفید باشد. اگر چه ارتباط همیشگی بین نتیجه کشت و تعیین گرم میکروب وجود ندارد و همچنین مطالعه‌ای که بیانگر ارتباط بین نوع (گرم) میکروب و پاتوژنهای آلولار (در بیماران CAP) وجود ندارد. متدهای مستقیم رنگ آمیزی برای پاتوژنهای غیر معمول خیلی مفید می‌باشند. به عنوان مثال رنگ آمیزی Mycobacterium spp از حساسیت اختصاصی بودن بالایی برخوردار بوده که در حدود ۲۰-۸۰٪ می‌باشد.

رنگ آمیزی ایمنوفلورسانت جهت تعیین Pneumocystis Carini هم اختصاصی و هم حساس است. کشت خلط نه حساس است و نه اختصاصی، به طور ایده‌آل نتایج حاصل از کشت خلط بایستی با نتایج حاصل از کشت مکانهای استریل مانند خون و مایع Pleural مرتبط شود.

بیمارانی که پاسخ مناسب نمی‌دهند

این مسأله بر اساس پاسخ‌های کلینیکی و میکروبیولوژی تعیین می‌شود. در صورتی که بیمار نسبت به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ ندهد بایستی یکی از احتمالات زیر را بررسی کرد: تشخیص مشکل دیگری غیر از پنومونی، خصوصیات پاتوژن، نیاز به یک دارویی که به

محل عفونت قابلیت نفوذ داشته باشد، طیف اثر آنتی بیوتیک، خصوصیات میزبان (ضعف سیستم ایمنی) عفونت‌های پیچیده ریوی (آمفیزم، محل‌های خارج ریوی عفونت وجود داشته باشد). در بیمارانی که به درمان پاسخی نداده‌اند شاید در تشخیص پنومونی اشتباهی صورت گرفته است.

بنابراین سایر شرایطی که می‌تواند تشدیدکننده یافته‌های پنومونی باشد بایستی مدنظر قرار گیرد. بنابراین بیمارانی که به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ نداده‌اند، مورد ارزیابی و بررسی بیشتر قرار گیرند.

خصوصیت میکروبی که می‌تواند باعث عدم پاسخ شوند شامل:

ظهور مقاومت، Super Infection، بروز عفونت توسط پاتوژنهای فرصت طلب باسیل گرم منفی مانند:

Citrobacter Frenidii, Entobacter spp

Morganella morganii, Serratia spp

Providencia stuartii

تولید بتالاکتاماز بواسطه کروموزوم توسط آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام می‌تواند القاء شود.

موتاسیون ژنوم باکتریایی در پاتوژنهای القاء‌پذیر می‌تواند در موتاسیون پیش‌رونده پایدار ایجاد شود که به تولید بیش از حد بتالاکتاماز بیانجامد. و حتی تولید آنزیم زمانی که آنتی بیوتیک القایی هم وجود ندارد ادامه یابد. در هنگام درمان بیماران عفونی شده با این پاتوژنهای پر قدرت القاء‌پذیر بهترین کار اجتناب از مصرف یا تجویز آنتی بیوتیک‌های نسل سوم سفالوسپورین است.

به طور شایع فوریت‌های مقاومت با این داروها بیش از بتالاکتامها یا آمینوگلیکوزیدها می‌باشد.

از عوارض درمان آنتی بیوتیکی، ایجاد عفونت بواسطه مصرف آنتی بیوتیک است (super Infection) که اغلب مقاوم بوده و از پاتوژن اولیه هم قدرت بیماری‌زایی بیشتری دارند.

باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیری مانند:

Pseudomonas spp, MRSA,
stentrophomonas, *maltophilia*,
Acintobacter spp

انتروباکتریاسه مقاوم به چند دارو، از پاتوژن‌هایی هستند که ممکنست قدرت ایجاد Super Infection در یک بیمار را بایستی داشته باشند.

عفونت قارچی خصوصاً با *Candida Spp* از مسایل مهم درمان nosocomial می‌باشد.

در بیماران که به درمان پاسخی نداده‌اند جستجو جهت پیدا نمودن نقص در سیستم دفاعی بیمار انجام شود.

در مواقعی که بیمار نوتروپنی دارد ارگانیزم‌های گرم منفی و قارچ‌هایی مانند *Candida spp*, *Aspergillus Spp*

توجه باشد. بیماری‌هایی که دچار نقص در T cell هستند، در معرض خطر ابتلا به قارچ، پاتوژن‌های باکتریایی غیر معمول (مانند *Nocardia spp*, *Rhodococcus spp*, *Mycobacterium spp*)، ویروسها (سایتو مگالوویروس)، انگلهایی مانند (پنوموسیس کارینی و استرنزیلوئیدیس) قرار دارند.

بیماران دچار نقص در سیستم همورال مستعد عفونت‌های ریوی با ارگانیزم بدون کپسول هستند.

نکات جدید مقاومت میکروبی

برای یک پزشک حساسیت یک میکروب در جامعه و بیمارستان حائز اهمیت است. برای *S.Pneumoniae* که مهمترین علت اتیولوژیک HAP, CAP زودرس (کمتر از ۵ روز) است نشان داده شده که نسبت به پنی سیلین‌ها مقاومت آن در حال گسترش است.

این چنین مقاومتی توسط تغییرات در تعدادی از پروتئین‌های اتصال پنی سیلین (P.B.P) و ساطت می‌شود، که باعث کاهش توانایی پنی سیلین و بعضاً سایر بتالاکتام‌ها جهت اتصال به محل‌های اتصال ژن می‌شود. مطابق تست‌های *In vitro* حساسیت *S.Pneumoniae* به گونه‌های حساس ($MIC < 0.06 \mu g/ml$)، حساسیت متوسط ($MIC 0.1-1 \mu g/ml$) و مقاوم ($MIC > 2 \mu g/ml$) طبقه‌بندی می‌گردد.

در درمان بیماران با پنومونی شدید در اسپانیا با پنی سیلین یا نسل سوم سفالوسپورین نشان داده شده که تفاوت آشکاری در میزان مرگ و میر بیماران عفونی شده با گونه‌های حساس و مقاوم آشکار نشده است. ضمناً این مطالعه به دلیل این که یک مطالعه بالینی درمانی، تصادفی، کنترل نشده بوده محدودیت دارد.

مطالعه آینده‌گری بایستی جهت تعیین بیماران در معرض خطر عفونت با گونه‌های پنوموکوسی مقاوم انجام شود.

در یک مطالعه آینده‌گر با ۳۷۴ بیمار نشان داده شده که یک همراهی مهمی از: سن (کمتر از ۴

سال)، ضعف سیستم ایمنی، مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و حضور یک پنوموکوک مقاوم وجود داشته است. در یک مطالعه محدودتر گذشته نگر نشان داده شده است که در ۲۴ بیمار که استفاده قبلی از بتالاکتام، داشته‌اند. با تاریخچه مثبت بستری شدن در سه ماه گذشته و بیماران مراقبت‌های ویژه و بیمارانی که پنومونی بیمارستانی داشته‌اند به وضوح همراه با عفونت *S. Pneumoniae* بوده‌اند.

تعدادی از تجویز و توصیه‌ها بر این استوار است که پنومونی‌هایی که توسط گونه‌های با مقاومت متوسط تا بالا ایجاد می‌گردد در مان شوند.

تجویز مقادیر بالای پنی‌سیلین (200000 تا $150,000$ U/kg/day) با حداکثر مقدار $14/000/000$ u/day غلظت سرمی بالاتر از 5ug/ml ایجاد نماید، ممکنست روی گونه‌های با مقاومت متوسط مؤثر باشد.

در صورتیکه میزان MIC پنی‌سیلین بالاتر از 2ug/ml باشد، سفتریاکسون یا سفوتاکسیم ممکنست تجویز شود. بایستی توجه نمود که مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم در حال گسترش است و سوش‌های با مقاومت بالا نسبت به سفالوسپورین نسل سوم در ۴٪ بیماران ایزوله در U.S.A گزارش شده است. در بیماران که MIC پنی‌سیلین یا سفتریاکسون بیش از 4ug/ml است، بایستی به درمان وانکومايسين توجه کرد.

مقاومت ایزوله‌ها نسبت به پنی‌سیلین‌ها نشان دهنده مقاومت به سایر عوامل از جمله آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی، و کلرامفنیکل می‌باشد.

MRSA به صورت اندمیک در بیماران مراقبت‌های ویژه در USA وجود دارد.

در کانادا MRSA در ۲٪ عفونت‌های *S. Aureus* مشخص شده است و شیوع آن در حال گسترش است. اکتساب یک معضل طولانی مدت از جامعه نیست، که ندرتاً در بستری بیمار در I.C.U. دیده می‌شود. در حقیقت عفونت اکتسابی ناشی از جامعه برای بیش از ۴۱٪ عفونت‌های MRSA مشخص شده است.

مقاومت به MRSA از طریق کروموزم وساطت شده که توسط ژن *mecA* باعث تغییر PBP2a می‌گردد.

MRSA به همه آنتی‌بیوتیک‌ها بتالاکتام از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، بتالاکتام همراه مهارگر بتالاکتامان و ایمی‌پنم مقاومت نشان می‌دهد.

در بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به پنومونی *S. Aureus* هستند مانند بیمارانی که به دستگاه ونتیلاسیون متصل هستند، دیابتی، بیماران کمائی که اخیراً دچار آنفلوآنزا شده‌اند. بایستی توجه داشت که این بیماران در خطر ابتلاء به MRSA هستند.

برای بیمارانی که از طریق جامعه به ارگانسیم مبتلا می‌شوند عواملی چون: بستری اخیر در بیمارستان، مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک، مراقبت بیمار در منزل، مصرف دارو از طریق ورید باعث کلونیزاسیون MRSA می‌شوند. برای بیمارانی که در بیمارستان بستری هستند: اقامت در I.C.U.، تماس با یک حامل MRSA، مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک، افزایش سن، آسیب پوست یا درماتیتیس، طولانی شدن زمان بستری در بیمارستان از ریسک فاکتورهای MRSA

می‌باشند. در بیمارانی که بیماری وخیم دارند و دارای ریسک فاکتور برای هر دو نوع عفونت پنومونی S. Aureus و اکتساب MRSA می‌باشند، درمان با وانکومايسين ممکنست مورد نیاز باشد. عمدتاً مکانیسم ایجاد مقاومت توسط باسیل‌های گرم منفی مولد بتالاکتاماز می‌باشد.

از ۱۹۸۰ به بعد تولید بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLs) توسط انتروباکتریاسه شیوع کلینیکی پیدا نمود.

(ESBLs) توسط پلاسمید انتقال داده شده، که از طریق خانواده TEM و SHV بوده و باعث مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌هایی چون Cefotaxime, Ceftazidim و همچنین آزرئونام می‌گردد.

ایمی پنم دارای اثر باکتریوسیدال بر علیه باکتری‌هایی خواهد داشت، که تولید کننده ESBL هستند. اگر چه سفالوسپورین‌ها نیز از جمله Cefoxitin ممکنست مؤثر باشد. ترکیب یک بتالاکتام و مهارگر بتالاکتاماز غالباً مؤثر نمی‌باشد.

بروز پنومونی بیمارستانی توسط میکروب مقاوم جدا شده Klebsiella Pneumoniae و E.coli در U.S.A رخ داده است.

میکروارگانیزم‌هایی چون Acintobacter. Spp ایجاد عفونت‌هایی نموده که مقاومت آنها نسبت به مقاومت به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، کینولونها، آمینوگلیکوزیدها، در حال افزایش بوده، حتی گونه‌های مقاوم به ایمی پنم هم اکنون گزارش شده است.

درمان ترتیبی

یا درمان مرحله به مرحله، به عبارتی عبور

سریع از آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی به سوی آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی، افزایش مراقبت‌های بهداشتی مناسب سبب کاهش هزینه‌های اقتصادی شده که نقش درمان ترتیبی تحت بررسی دقیق قرار گرفته است. مدت اقامت فرد در بیمارستان، هزینه درمان، مراقبت‌های کمکی تاثیر بسزایی در اقتصاد بهداشتی دارا می‌باشند. در تعدادی از بیماران وقتی یک راه تزریق وریدی قطع می‌شود. راحتی و جنبش فرد افزایش یافته. سریعتر به خانواده و کار خود برگشته، و خطر عفونت‌های بیمارستانی هم کاهش می‌یابد. وقتی مصرف آنتی‌بیوتیک‌های از راه تزریق به راه خوراکی تغییر می‌یابد بایستی سؤالات زیر پیگیری شود:

۱- آیا بیمار توانایی مصرف و یا جذب خوراکی آنتی‌بیوتیک را دارد؟

۲- آیا اندازه سرمی ایجاد شده توسط درمان خوراکی برابر با آنچه که در درمان تزریق انجام می‌شود می‌باشد یا حداقل جهت مقاصد بالینی کافی است؟

۳- اگر میکروارگانیزم خاصی تعیین نشده و بیمار تحت درمان دوگانه آنتی‌بیوتیکی تزریقی است. بایستی معادل خوراکی هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها را استفاده نماید.

۴- چه موقع مناسبترین زمان است برای تغییر درمان با حداقل عوارض جانبی، صرفه‌جویی بیشتر، و کاهش اقامت فرد در بیمارستان.

مطالعات کنترل شده و غیر کنترل شده نشان داده‌اند تاثیر بالینی خوبی از رژیم‌های ترتیبی برای هم پنومونی بیمارستانی و غیر بیمارستانی مشاهده شده است.

اگر چه تعدادی از این مطالعات بیمارانی را

در بر می‌گیرند که پنومونی شدید ندارند، تعدادی سریعاً نمی‌توانند به درمان ترتیبی دسترسی پیدا کنند، و تعداد بیماران شامل نشده هم کم می‌باشد.

رهنمودهای برای انتخاب بیماران با CAP مناسب جهت درمان ترتیبی هر چه سریعتر که پس از ۴ روز از بیمارستان مرخص شده‌اند به‌طور گذشته نگر مورد ارزیابی قرار گرفته نتیجه بسیار منفی در جهت گسترش عوارض بدست آمده است.

در مطالعه آینده‌نگر بعدی نشان داده شده که تفاوتی در تاثیر بالینی بین گروه‌های کنترل و گروه‌های تحت مطالعه وجود ندارد.

در تعدادی از مطالعات غیر تصادفی در بیماران CAP که نیازمند به بستری شدن در بیمارستان دارند. نشان داده که از نظر اقتصادی تغییر روش درمان مقرون به صرفه بوده است. تغییر روش درمان تزریقی باسفریاکسون به مصرف خوراکی Cefpodoxime بعد از حداقل ۴۸ ساعت در صورتی که بیمار از نظر کلینیکی پایدار باشد. و نتیجه W.B.C بیمار در چند روز درمان تزریقی نرمال شود انجام پذیرد.

این تغییر روش مصرف دارو باعث کوتاه شدن مدت اقامت در بیمارستان و نیز کاهش هزینه اقتصادی می‌شود.

در مطالعه غیر تصادفی دیگری از CAP تغییر سریع درمان از سفریاکسون یا سفتازیدیم تزریقی به Cefixime از نظر بالینی و آزمایشگاهی مفید بوده است. میزان بهبودی بالینی ۹۹٪ بوده و کاهش در متوسط مدت اقامت بیمار وقتی که با کنترل تاریخچه مقایسه

شده حاصل شده است. در مطالعه تصادفی عفونت‌های شدید شامل عفونت‌های قسمت تحتانی تنفسی بیمارانی که رژیمهای متنوع وریدی دریافت می‌کرده‌اند بعد از ۳ روز به مصرف خوراکی سیپروفلوکزاسین سوق داده شده‌اند.

نتایج کلینیکی و باکتریولوژیک به دست آمده مشابه بوده و از نظر اقتصادی برای هر فرد ۲۹۲ دلار در گروه سیپروفلوکزاسین صرفه‌جویی شده است. ضمناً بیماران با عفونت پنومونی ثانویه به پاتوژن گرم منفی از مطالعه خارج شده‌اند.

اگر پاتوژنی جدا نشده و یا بیمار به درمان تجربی با دو گروه از آنتی‌بیوتیکی‌ها با طیف اثر متفاوت پاسخ داده است. تصمیم‌گیری در جهت این‌که بیمار یک آنتی‌بیوتیک یا دو آنتی‌بیوتیک دریافت دارد، مشکل خواهد بود. تا بحال گزارشی این قضیه را روشن نکرده است.

اگر چه شواهدی در حال گسترش است که درمان بیماران مبتلا به پنومونی می‌تواند به سمت درمان خوراکی در طی ۷۲-۴۸ ساعت بر اساس پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی تغییر یابد. اکثر مطالعات بیمارانی را که در حال حاضر دچار ضعف سیستم ایمنی هستند و یا مبتلا به پنومونی با عامل S. Aureus می‌باشد، را از مطالعه خارج نموده‌اند.

بهر حال از آنجایی آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند doxycycline، مترونیدازول و اغلب کینولونها (سیپروفلوکزاسین (I.V) ۴۰۰ میلی‌گرم معادل با ۷۵۰ میلی‌گرم از راه خوراکی) در صورتی که دارو از راه تزریقی یا خوراکی مصرف شود سطوح خونی قابل مقایسه‌ای ایجاد می‌کنند

درمان ترتیبی در بیمارانی که بیماری شدید دارند. ممکنست نجات دهنده باشد.

آنتی بیوتیک‌های خوراکی و تغذیه روده‌ای

مصرف آنتی بیوتیک از راه خوراکی نه تنها به توانایی بیمار در بلع دارو بلکه بستگی به جذب دارو او روده هم دارد. کاتیونهای دو ظرفیتی مانند Ca^{++} , Mg^{++} موجود در غذا می‌تواند جذب فلوروکینولونها را کاهش دهند. اگر چه مطالعه در افراد داوطلب سالم، اثرات متغیری را نشان داده است.

سطح زیر منحنی و ماکزیمم غلظت سیپروفلوکزاسین زمانی که مصرف آن متوقف شود، کاهش می‌یابد در حالی که در مورد ofloxacin این مسأله کمتر وجود دارد.

علی رغم اینها Yuk نتوانست نشان دهد که کاهش در جذب زمانیکه Ciprofloxacin همراه با محلولهای اسمولاری مصرف می‌شود وجود دارد. همچنین تفاوتی بین غلظت Temafloxacin و قتیکه همراه با محلولهای Osmolite و آب مصرف می‌شود وجود ندارد.

همراه مصرف کردن فلوروکینولونها و کاتیون موجود در آنتاسیدها منجر به شکست درمانی می‌شود.

تا زمانی که مطالعات بیشتری انجام شود. تجویز غذا از طریق روده بایستی با دقت بیشتری در همراه مصرف کردن آنتی بیوتیک اعمال شود. (که این مسأله نیاز به مطالعات بیشتری دارد) از همراه مصرف کردن تغذیه روده‌ای و آنتی اسید با فلوروکینولونها بایستی اجتناب شود.

مبحث آخر مدت درمان

متأسفانه بررسیهای بالینی تصادفی که مشخصاً تاکید بر دوره درمان پنومونی با آنتی بیوتیک بنماید وجود ندارد.

علی رغم اینها، مدت درمان بر اساس شدت بیماری، پاتوژن ایجاد کننده عفونت، ریسک فاکتورهای میزبان، و سرعت پاسخ به درمان تخمین زده می‌شود.

مدت درمان ۱۰-۷ روزه معمولاً برای درمان عفونت با پاتوژنهای چون H. Influenzae، S. Pneumoniae و استتافیلوکوک اورئوس حساس به متی سیلین مناسب به نظر می‌رسد. پنومونی آتیبیکال که توسط Mycoplasma، Chlamydia، Pneumoniae Legionella sp در بیماران با عملکرد سیستم ایمنی طبیعی ایجاد می‌شود به مدت طولانی‌تری نیاز به درمان دارد. در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی مدت درمان از ۱۴ به ۲۱ روز بایستی افزایش داده شود. در ۱۰٪ موارد عفونت با عامل M. Pneumoniae اگر قبل از ۲۱ روز درمان متوقف شود عود مجدد بیماری را خواهیم داشت. شکست درمان با اریترمایسین در عفونت با C. Pneumoniae گزارش شده و ممکنست نیاز به مصرف داروهای چون تتراسکلین یا داکسی‌سایکلین باشد. درمان پنومونی ایجاد شده توسط باسیل‌های گرم منفی تکروز دهنده و پنومونی حفره دار به درمان ۲۱-۱۴ روزه نیاز دارد.

منبع:

1. Yamamura DLR. Mandell LA. Antimicrobial therapy In the patient hospitalized with pneumonia. Sepsis. 1998; 1: 189 - 197.