

مروری بر دستورالعمل IDSA 2020 در درمان انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده ESBL و مقاوم به کارباپنم و پseudomonas آئروژینوزا مقاوم به درمان

ترجمه: دکتر زهرا نظری تلوکی

دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

درمان سیستمیت غیر کمپلیک که توسط ESBL-E ایجاد می‌شود، گزینه‌های درمانی ارجح هستند. گرچه فلوروکینولون‌ها و کارباپنم‌ها برای سیستمیت ESBL-E مؤثر هستند ولی کاربردشان زمانی که سایر گزینه‌های مؤثر و ایمن مانند نیتروفوران‌توبین و کوتریموکسازول وجود دارند کم‌رنگ می‌شود. کوآموکسی‌کلاو، تک مقدار مصرف وریدی آمینوگلیکوزیدها و فسفومایسین خوراکی گزینه‌های جایگزین برای سیستمیت ESBL-E هستند. کوآموکسی‌کلاو احتمالاً به دلیل کلونیزاسیون مداوم باکتریایی واژن نسبت به فلوروکینولون‌ها میزان شکست درمان بالاتر دارد. آمینوگلیکوزیدها در فرم فعالشان تقریباً به‌طور انحصاری توسط کلیه دفع می‌شوند. تک مقدار مصرف وریدی آن‌ها با حداقل سمیت برای سیستمیت مؤثر است. فسفومایسین

سه گروه از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به آنتی‌میکروبیال چالش درمانی محسوب می‌شوند: انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBL-E)، انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کارباپنم (CRE) و پseudomonas آئروژینوزا مقاوم به درمان (DTR-P. aeruginosa). با وجود تأیید آنتی‌بیوتیک‌های جدید هنوز گزینه‌های درمانی برای این عفونت‌ها محدود است و نقش آنتی‌بیوتیک‌های جدید در کاربردهای بالینی غالباً نامشخص است.

■ انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBL-E)

۱- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان سیستمیت غیر کمپلیک که توسط ESBL-E ایجاد می‌شود چیست؟ توصیه: نیتروفوران‌توبین و کوتریموکسازول برای

خوراکی گزینه جایگزینی هست که منحصراً برای درمان سیستمیت ایجاد شده با E.Coli تولیدکننده ESBL به کار می‌رود و ذاتاً به کلبسیلا پنومونیه و چند ارگانیزم گرم منفی دیگر که می‌توانند دارو را هیدرولیز کنند، مقاوم هست. داکسی‌سایکلین به دلیل ترشح ادراری محدودش برای درمان سیستمیت ESBL توصیه نمی‌شود.

۲- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان پیلونفریت و عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) که توسط ESBL-E ایجاد می‌شود چیست؟

توصیه: ارتاپنم، مروپنم، ایمی‌پنم / سیلاستاتین، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین یا کوتریموکسازول گزینه‌های درمانی ارجح برای پیلونفریت و عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) که توسط ESBL-E ایجاد می‌شود، می‌باشند. چرا که می‌توانند بالاترین غلظت ادراری را ایجاد نمایند.

عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) به عفونت مجاری ادراری که در آقایان یا در بیماران که اختلال ساختاری یا عملکردی در سیستم اداری تناسلی دارند، اطلاع می‌گردد. اگر درمان با کارباپنم شروع گردد و حساسیت به سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین یا کوتریموکسازول اثبات شود تغییر درمان به این داروها نسبت به تکمیل دوره درمان با کارباپنم‌ها ارجحیت دارد. استفاده از کارباپنم به شرایط عفونت مقاوم به آنتی‌میکروبیال‌ها محدود می‌گردد. نیتروفورانتوین و فسفومایسین خوراکی به غلظت کافی در پارانشیم کلیه نمی‌رسند و باید در عفونت مجاری فوقانی ادراری اجتناب شوند. داکسی‌سایکلین به دلیل ترشح ادراری محدودش برای درمان پیلونفریت و عفونت مجاری ادراری کمپلیکه ESBL (cUTI) توصیه نمی‌شود.

۳- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج ادراری که توسط ESBL-E ایجاد می‌شود چیست؟
توصیه: کارباپنم‌ها برای درمان عفونت خارج ادراری (عفونت خون، شکم، پوست و بافت نرم، پنومونی) که توسط ESBL-E ایجاد می‌شود، ارجح و خط اول هستند.

درمان خوراکی در بیمار غیر تب‌دار با همودینامیک پایدار و کنترل منبع عفونت و جذب گوارشی سالم به‌جهت step-down برای این باکتری‌های ESBL فلوروکینولون‌ها و کوتریموکسازول هست به شرط آن که حساسیت به این داروها اثبات شده باشد. باید از درمان خوراکی step-down با نیتروفورانتوین، فسفومایسین، داکسی‌سایکلین، یا کوآموکسی‌کلاو برای عفونت خون ESBL اجتناب گردد. چرا که غلظت سرمی ناچیز و غیر قابل اعتمادی ایجاد می‌کنند.

۴- آیا نقشی برای تازوسین در درمان عفونت ایجاد شده با ESBL وجود دارد زمانی که حساسیت به تازوسین در محیط invitro اثبات گشته است؟

توصیه: تازوسین باید در درمان عفونت ایجاد شده با ESBL اجتناب شود، هر چند حساسیت به آن اثبات شده باشد. اگر تازوسین به‌عنوان درمان تجربی برای میکروارگانیزی که بعداً مشخص گردد ESBL هست شروع شود و بهبود بالینی اتفاق افتد، نیاز به تغییر آن به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف نمی‌باشد.

اثر بخشی تازوسین در درمان عفونت‌های مهاجم ESBL-E به دلیل پتانسل ارگانیزم در افزایش بیان آنزیم ESBL یا به‌واسطه حضور مالتیل بتالاکتاماز ممکن است کم شود. علاوه بر این آزمون MIC تازوسین وقتی آنزیم ESBL حضور دارد ممکن است نادرست یا غیر قابل تکرار باشد.

و *K. oxytoca* یا *P. mirabilis* غیر حساس به سفتریاکسون در صورت آشکار نشدن ژن blaCTX-M در پلنفرم مولکولی چیست؟

توصیه: کارباپنم‌تراپی در درمان عفونت خون ایجاد شده به‌واسطه *E. coli* و *K. pneumoniae* یا *K. oxytoca* یا *P. mirabilis* غیر حساس به سفتریاکسون در صورت آشکار نشدن ژن blaCTX-M در پلنفرم مولکولی ارجح می‌باشد. غیاب ژن blaCTX-M حضور سایر ژن‌های ESBL (blaSHV- blaTEM) را رد نمی‌کند و درمان با کارباپنم حداقل در شروع توصیه می‌گردد (جدول ۱).

■ **انتروباکتریا سسه‌های مقاوم به کارباپنم (CRE)** شایع‌ترین کارباپنماز در آمریکا کلبسیلا پنومونیه کارباپنماز (KPC) هست که می‌تواند توسط انتروباکتریا سسه‌ها تولید گردد.

۱- **آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان سیستیت غیر کمپلیک که توسط CRE ایجاد می‌شود، چیست؟**
توصیه: سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، نیتروفوران‌توبین و کوتریموکسازول یا تک مقدار مصرف آمینوگلیکوزیدها برای درمان سیستیت غیر کمپلیک که توسط CRE ایجاد می‌شود، گزینه‌های درمانی ارجح هستند. مروپنم گزینه درمانی ارجح برای سیستیت ایجاد شده توسط CRE مقاوم به ارتاپنم ولی حساس به مروپنم هست وقتی نتایج آزمون کارباپنماز منفی بوده یا قابل دسترس نباشد.

آمینوگلیکوزیدها در شکل فعالشان تقریباً به‌طور انحصاری توسط کلیه دفع می‌شوند. تک مقدار مصرف وریدی آن‌ها با حداقل سمیت برای سیستیت مؤثر است. درصد بالایی از باکتری‌های CRE نسبت

۵- آیا نقشی برای سفپیم در درمان عفونت ایجاد شده توسط ESBL-E وجود دارد در شرایطی که حساسیت به سفپیم در محیط *invitro* اثبات گشته است؟

توصیه: سفپیم باید در درمان عفونت ایجاد شده با ESBL اجتناب شود، هرچند حساسیت به آن اثبات شده باشد. اگر سفپیم به‌عنوان درمان تجربی برای میکروارگانیزی که بعداً مشخص گردد ESBL هست شروع شود و بهبود بالینی اتفاق افتد، نیاز به تغییر آن به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف نمی‌باشد. آزمون MIC سفپیم وقتی آنزیم ESBL حضور دارد ممکن است نادرست یا غیر قابل تکرار باشد.

۶- **آنتی‌بیوتیک ارجح در درمان عفونت ایجاد شده به‌واسطه *E. coli* و *K. pneumoniae* یا *K. oxytoca* غیر حساس به سفتریاکسون در صورت منفی بودن آزمون فنوتایپی تاییدکننده ESBL چیست؟**

توصیه: انتخاب آنتی‌بیوتیک می‌تواند براساس نتایج آزمون حساسیت باشد اگر آزمون فنوتایپ ESBL تولید آن را نشان ندهد.

در بیمارستان‌های دارای آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی بالینی که آزمون فنوتایپ ESBL انجام نمی‌شود سفتریاکسون با $MIC \geq 2 \text{mcg/ml}$ باید به‌عنوان نماینده‌ای برای تولید ESBL توسط *E. coli* و *K. pneumoniae* یا *K. oxytoca* یا *P. mirabilis* استفاده شود. آزمون‌های فنوتایپی (آزمون دابل دیسک، ET/EST) در بررسی احتمال تولید ESBL باید با احتیاط تفسیر شوند.

۷- **آنتی‌بیوتیک ارجح در درمان عفونت خون ایجاد شده به‌واسطه *E. coli* و *K. pneumoniae***

جدول ۱ - گزینه‌های آنتی‌بیوتیک‌تراپی توصیه شده برای انتروباکتریاسه‌های ESBL (حساسیت in vitro به دارو)		
منبع عفونت	درمان ارجح	درمان جایگزین اگر گزینه‌های خط اول غیر قابل تحمل بوده یا قابل دسترس نیستند
سیستیت	نیتروفوران‌توبین، کوتریموکسازول	کوآموکسی‌کلاو، آمینوگلیکوزید تک دوز، فسفوماپسین (تنها در E.coli)
پیلونفریت یا عفونت مجاری ادراری کمپلیکه	ارتاپنم، مروپنم، ایمپنم / سیلاستاتین، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین یا کوتریموکسازول	-
عفونت خارج ادراری	مروپنم، ایمپنم / سیلاستاتین، ارتاپنم درمان step-down خوراکی با سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین یا کوتریموکسازول	-

به کار می‌رود و ذاتاً به کلبسیلا پنومونیه و چند ارگانیزم گرم منفی دیگر که می‌توانند دارو را هیدرولیز کنند، مقاوم هست. فسفوماپسین خوراکی در درمان سیستیت غیر کمپلیکه نسبت به نیتروفوران‌توبین شکست بالینی بالاتر دارد. کلیستین تنها به‌عنوان جایگزین بعدی برای درمان سیستین CRE مدنظر قرار می‌گیرد. کلیستین در مجاری ادراری به شکل فعالش تبدیل می‌گردد. پلی‌میکسین بی به‌علت کلیرانس غیرکلیوی غیر غالب نباید در سیستیت CRE به کار رود.

۲- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان پیلونفریت و عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) که توسط CRE ایجاد می‌شود، چیست؟

توصیه: سفنازیدیم / آویاکتام - مروپنم /

به سایر آمینوگلیکوزیدها به آمیکاسین و پلازوماپسین حساس هستند. پلازوماپسین ممکن است علیه موارد مقاوم به آمیکاسین فعال باقی بماند. انفوزیون طولانی مروپنم گزینه ارجح علیه سیستیت CRE هست برای مواردی که حساس به مروپنم باقی ماندند و کار باپنماز تولید نمی‌کنند. مروپنم باید اجتناب شود در مواردی که آزمون کار باپنماز مثبت هست حتی اگر حساسیت به مروپنم ثابت شده باشد. اگر هیچ یک از این گزینه‌های ارجح عملی نباشد سفنازیدیم / آویاکتام - مروپنم / بوبرباکتام - ایمپنم / سیلاستاتین / رلباکتام و سفیدروکول گزینه‌های جایگزین در سیستیت CRE هستند.

فسفوماپسین خوراکی گزینه جایگزینی هست که منحصراً برای درمان سیستیت ایجادشده با E.coli

وبورباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلباکتام و سفیدروکول آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان پیلونفریت و عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (UTI) که توسط CRE مقاوم به ارتاپنم و مروپنم ایجاد می‌شود، هستند.

انفوزیون طولانی مروپنم گزینه درمانی ارجح برای سیستمیت ایجاد شده توسط CRE مقاوم به ارتاپنم ولی حساس به مروپنم هست وقتی نتایج آزمون کارباینماز منفی بوده یا قابل دسترس نباشد. در مواردی که آزمون کارباینماز مثبت هست حتی اگر حساسیت به مروپنم ثابت شده باشد، باید از مصرف آن اجتناب شود. در بیمارانی که پتانسیل برای نفروتوکسیسیته پذیرفته شده تلقی می‌گردد، آمینوگلیکوزیدهای یک بار روزانه برای دوره کامل درمان گزینه جایگزین هست. درصد بالایی از باکتری‌های CRE نسبت به سایر آمینوگلیکوزیدها به آمیکاسین و پلازومایسین حساس هستند. پلازومایسین ممکن است علیه موارد مقاوم به آمیکاسین فعال باقی بماند. فسفومایسین خوراکی به غلظت کافی در پارانشیم کلیه نمی‌رسد و باید در عفونت مجاری فوقانی ادراری اجتناب شود.

۳ - آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج ادراری که توسط CRE مقاوم به ارتاپنم ولی حساس به مروپنم وقتی نتایج آزمون کارباینماز منفی بوده یا قابل دسترس نباشد ایجاد می‌شود، چیست؟

توصیه: انفوزیون طولانی مروپنم گزینه درمانی ارجح برای سیستمیت ایجاد شده توسط CRE مقاوم به ارتاپنم ولی حساس به مروپنم هست وقتی نتایج آزمون کارباینماز منفی بوده یا قابل دسترس نباشد. در مواردی که آزمون کارباینماز مثبت هست حتی اگر حساسیت به مروپنم ثابت شده باشد، باید از مصرف آن اجتناب شود.

سفتازیدیم / آویباکتام درمان جایگزین برای عفونت خارج ادراری ایجاد شده توسط CRE مقاوم به ارتاپنم ولی حساس به مروپنم هست، با این وجود، ترجیح داده می‌شود برای عفونت‌هایی که توسط CRE مقاوم به همه کارباینماها ایجاد می‌شوند، باقی بماند.

۴ - آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج ادراری که توسط CRE مقاوم به ارتاپنم و مروپنم وقتی نتایج آزمون کارباینماز منفی بوده یا قابل دسترس نباشد ایجاد می‌شود چیست؟

توصیه: سفتازیدیم / آویباکتام - مروپنم / وبورباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلباکتام آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج ادراری که توسط CRE مقاوم به ارتاپنم و مروپنم ایجاد می‌شود، هستند.

این آنتی‌بیوتیک‌ها در مقایسه با سایر رژیم‌های شایع که در درمان CRE به کار می‌روند و بر پایه پلی‌میکسین هستند پیامدهای بهبود بالینی و کاهش سمیت را در پی دارند. سفیدروکول گزینه درمان جایگزین برای عفونت‌های CRE صرف نظر از مقاومت به کارباینماها است. در بیماران با عفونت CRE که وضعیت کارباینماز نامشخص است یا اخیراً از منطقه اندمیک بتالاکتاماز مسافرت کردند درمان با سفتازیدیم / آویباکتام + آزترئونام یا سفیدروکول منوترایی توصیه می‌شود. در بیماران با عفونت درون شکمی تیگسیکلین، ارواسیکلین گزینه‌های منوترایی قابل پذیرش هستند. در عفونت درون شکمی کمپلیکه مقدار مصرف بالای تیگسیکلین نسبت به مقدار مصرف استاندارد آن مؤثرتر خواهد بود. این داروها به دلیل توزیع بافتی سریع در پی تجویز، غلظت محدود در خون و ادرار دارند.

۵- آنتی بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج ادرازی CRE که تولید کاربپنماز دارد، چیست؟

توصیه: سفنازیدیم / آویباکتام - مروپنم / وبورباکتام - ایمی پنم / سیلاستاتین / رلباکتام آنتی بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج ادرازی CRE که تولید کاربپنماز دارد، هستند.

سفنازیدیم / آویباکتام + آزترئونام یا سفیدروکول منوترایی گزینه‌های درمانی ارجح برای NDM و سایر عفونت‌های CRE تولیدکننده متالوبتالاکتاماز می‌باشد. سفنازیدیم / آویباکتام درمان ارجح برای عفونت‌های CRE تولیدکننده OXA-48-Like می‌باشد. مروپنم / وبورباکتام - ایمی پنم / سیلاستاتین / رلباکتام محدودیت فعالیت علیه عفونت‌های CRE تولیدکننده آنزیم‌های OXA-48-Like دارند.

۶- نقش پلی میکسین‌ها در درمان عفونت‌های CRE چیست؟

توصیه: باید از کاربرد کلیستین و پلی میکسین در

درمان عفونت‌های CRE اجتناب گردد. کلیستین می‌تواند به‌عنوان گزینه آخر برای سیستمیت CRE غیرکمپلیکه در نظر گرفته شود. پلی میکسین بی به‌علت کلیرنس غیرکلوی غیر غالب نباید در سیستمیت CRE به کار رود.

۷- نقش آنتی بیوتیک درمانی ترکیبی در درمان عفونت‌های CRE چیست؟

توصیه: آنتی بیوتیک‌ترایی ترکیبی (مثل استفاده از بتالاکتام در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید، فلوروکینولون یا پلی میکسین) به‌صورت روتین برای درمان عفونت‌های CRE توصیه نمی‌شود (جدول ۲).

■ پسودوموناس آئروژینوزا مقاوم به درمان DTR-P. aeruginosa= "difficult-to- (resistance" treat)

پسودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چند دارو (MDR) یعنی غیرحساس به حداقل یک آنتی بیوتیک از

جدول ۲ - گزینه‌های آنتی بیوتیک درمانی توصیه شده برای انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربپنم (حساسیت in vitro به دارو)

منبع عفونت	درمان ارجح	درمان جایگزین اگر گزینه‌های خط اول غیرقابل تحمل بوده یا قابل دسترس نیستند
سیستیت	سپیروفلوکساسین، لووفلوکساسین، کوتریموکسازول، نیتروفورانتوین یا تک‌دوز آمینوگلیکوزید	سفنازیدیم / آویباکتام - مروپنم / وبورباکتام - ایمی پنم / سیلاستاتین / رلباکتام و سفیدروکول کلیستین (وقتی گزینه‌های جایگزین قابل دسترس نیستند)
	مروپنم (انفوزیون استاندارد): تنها اگر مقاوم به ارتاپنم، حساس به مروپنم و نتایج آزمون کاربپنماز منفی یا غیرقابل دسترس هست	

ادامه جدول ۲ - گزینه‌های آنتی‌بیوتیک درمانی توصیه شده برای انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربامپم (حساسیت in vitro به دارو)		
منبع عفونت	درمان ارجح	درمان جایگزین اگر گزینه‌های خط اول غیرقابل تحمل بوده یا قابل دسترس نیستند
پیلونفریت یا عفونت مجاری ادراری کمپلیکته	سفتازیدیم / آویباکتام - مروپنم / وپورباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلیباکتام و سفیدروکول مروپنم (انفوزیون طولانی): تنها اگر مقاوم به ارتاپنم، حساس به مروپنم و نتایج آزمون کاربامپماز منفی یا غیرقابل دسترس هست	آمینوگلیکوزیدها یک بار روزانه
عفونت خارج ادراری	مروپنم (انفوزیون طولانی)	سفتازیدیم / آویباکتام
مقاوم به ارتاپنم، حساس به مروپنم و نتایج آزمون کاربامپماز منفی یا غیرقابل دسترس هست		
عفونت خارج ادراری	سفتازیدیم / آویباکتام - مروپنم / وپورباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلیباکتام	سفیدروکول تیگسیکلین، ارئاوسیکلین (محدود به عفونت‌های درون شکم)
مقاوم به ارتاپنم، مقاوم به مروپنم و نتایج آزمون کاربامپماز منفی یا غیرقابل دسترس هست		
کلبسیلا پنومونیه کاربامپماز	سفتازیدیم / آویباکتام - مروپنم / وپورباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلیباکتام	سفیدروکول تیگسیکلین، ارئاوسیکلین (محدود به عفونت‌های درون شکم)
متالوبتالاکتاماز (NDM-VIM-IMP) کاربامپماز	سفتازیدیم / آویباکتام + آزترئونام، سفیدروکول	تیگسیکلین، ارئاوسیکلین (محدود به عفونت‌های درون شکم)
کاربامپماز OXA-48 Like	سفتازیدیم / آویباکتام	سفیدروکول تیگسیکلین، ارئاوسیکلین (محدود به عفونت‌های درون شکم)

DTR-P. aeruginosa ایجاد می‌شود، چیست؟
توصیه: سفتولازون / تازوباکتام - سفنازیدیم /
 اوبیباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلباکتام -
 سفیدروکول گزینه‌های ارجح برای درمان پیلونفریت
 و عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) که توسط
 DTR-P. aeruginosa ایجاد می‌شود، هستند.

در بیمارانی که پتانسیل برای نفروتوکسیسیتی
 پذیرفته شده تلقی می‌گردد آمینوگلیکوزیدهای یک بار
 روزانه برای دوره کامل درمان گزینه جایگزین هست.
 اگر مقاومت به سایر آمینوگلیکوزیدها اثبات شده باشد
 غیر محتمل هست که پلازومایسین علیه DTR-P.
 aeruginosa فایده بیشتری ایجاد کند. باید از کاربرد
 فسفومایسین خوراکی در درمان پیلونفریت و عفونت
 مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) که توسط DTR-P.
 aeruginosa ایجاد می‌شود، اجتناب نمود. به دلیل
 مقاوت ذاتی پسودوموناس و چون فسفومایسین به
 غلظت کافی در پارانشیم کلیه نمی‌رسد.

**۳- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان عفونت خارج
 ادراری که توسط DTR-P. aeruginosa ایجاد
 می‌شود، چیست؟**

توصیه: سفتولازون / تازوباکتام - سفنازیدیم /
 اوبیباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلباکتام به‌عنوان
 مونوتراپی گزینه درمانی ارجح برای درمان عفونت
 خارج ادراری که توسط DTR-P. aeruginosa ایجاد
 می‌شود، هستند. سفیدروکول گزینه درمانی جایگزین
 هست. مونوتراپی با آمینوگلیکوزیدها یک گزینه درمانی
 جایگزین هست که باید به عفونت خونی غیر کمپلیکه
 زمانی که درمان ارجحی وجود ندارد، محدود شود.
 اگر مقاومت به سایر آمینوگلیکوزیدها اثبات شده
 باشد، غیر محتمل هست که پلازومایسین علیه

حداقل سه کلاس دارویی شامل پنی‌سیلین‌ها،
 سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها، آمینوگلیکوزیدها
 و کارباپنم‌ها. در سال ۲۰۱۸ مفهوم DTR تعریف
 شد به معنی پسودوموناس آئروژینوزا غیر حساس به
 همه آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند تازوسین، سفنازیدیم،
 سفپیم، آزرثونام، مروپنم، ایمپنم / سیلاستاتین،
 سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین.

**۱- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان سیستیت
 غیر کمپلیکه که توسط DTR-P. aeruginosa ایجاد
 می‌شود، چیست؟**

توصیه: سفتولازون / تازوباکتام - سفنازیدیم /
 اوبیباکتام - ایمی‌پنم / سیلاستاتین / رلباکتام -
 سفیدروکول یا یک تک مقدار مصرف آمینوگلیکوزید
 آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان سیستیت غیر کمپلیکه
 که توسط DTR-P. aeruginosa ایجاد می‌شود،
 هستند.

آمینوگلیکوزیدها در شکل فعالشان تقریباً به‌طور
 انحصاری توسط کلیه دفع می‌شوند. تک مقدار
 مصرف وریدی آن‌ها با حداقل سمیت برای سیستیت
 مؤثر است. اگر مقاومت به سایر آمینوگلیکوزیدها
 اثبات شده باشد، غیر محتمل هست که پلازومایسین
 علیه DTR-P. aeruginosa فایده بیشتری
 ایجاد کند. کلیستین و نه پلی‌میکسین چون در
 مجاری ادراری به شکل فعال تبدیل شود، به‌عنوان
 یک گزینه جایگزین در درمان سیستیت توسط
 DTR-P. aeruginosa در نظر گرفته می‌شود.
 فسفومایسین خوراکی در درمان سیستیت
 DTR-P. aeruginosa توصیه نمی‌شود.

**۲- آنتی‌بیوتیک ارجح برای درمان پیلونفریت و
 عفونت مجاری ادراری کمپلیکه (cUTI) که توسط**

جدول ۳ - گزینه‌های آنتی‌بیوتیک درمانی توصیه شده برای پسودوموناس آئروژینوزا مقاوم به درمان (حساسیت in vitro به دارو)		
منبع عفونت	درمان ارجح	درمان جایگزین اگر گزینه‌های خط اول غیر قابل تحمل بوده یا قابل دسترس نیستند
سیستیت	سفتولازون / تازوباکتام - سفتازیدیم / آویباکتام - ایمپنم / سیلاستاتین / رلباکتام - سفیدروکول یا یک تک‌دوز آمینوگلیکوزید	کلیستین
پیلونفریت یا عفونت مجاری ادراری کمپلیک	سفتولازون / تازوباکتام - سفتازیدیم / آویباکتام - ایمپنم / سیلاستاتین / رلباکتام - سفیدروکول	آمینوگلیکوزیدها یک بار روزانه
عفونت خارج ادراری	سفتولازون / تازوباکتام - سفتازیدیم / آویباکتام - ایمپنم / سیلاستاتین / رلباکتام	سفیدروکول آمینوگلیکوزید مونوترایی: محدود به عفونت خون غیر کمپلیک با کنترل کامل منبع عفونت

DTR-P. aeruginosa مؤثر نبودند، می‌تواند ترکیب یک آمینوگلیکوزید با سفتولازون / تازوباکتام - سفتازیدیم / آویباکتام - ایمپنم / سیلاستاتین / رلباکتام در نظر گرفته شود و اگر آمینوگلیکوزید در *in vitro* حساسیت نشان نداد می‌توان از ترکیب پلی‌میکسین بی با بتالاکتام / بتالاکتام‌ها استفاده نمود. پلی‌میکسین بی نسبت به کلیستین در عفونت‌های خارج ادراری ارجح هست چون به‌عنوان پیش‌دارو نبوده و به غلظت پلاسمایی قابل اعتمادتر می‌رسد و نفروتوکسیسیته کمتر دارد (جدول ۳).

DTR-P. aeruginosa فایده بیشتری ایجاد کند.
۴ - نقش آنتی‌بیوتیک درمانی ترکیبی در درمان عفونت‌های DTR-P. aeruginosa چیست؟
توصیه: آنتی‌بیوتیک‌ترایی ترکیبی به‌صورت رایج در درمان عفونت‌های DTR-P. aeruginosa اگر حساسیت *in vitro* به آنتی‌بیوتیک‌های خط اول (سفتولازون / تازوباکتام - سفتازیدیم / آویباکتام - ایمپنم / سیلاستاتین / رلباکتام) وجود داشته باشد، توصیه نمی‌شود.
 اگر آنتی‌بیوتیک‌های ارجح در درمان عفونت‌های

منبع

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum α -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant, Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa) 2020