



وضعیت پاسخ‌دهی عفونت‌های ریوی داروهای ضدباکتری

دکتر مرتضی ثمینی

واحد تحقیقات شرکت داروسازی جابران حیان

■ مقدمه

واحد مراقبت‌های خاص عصبی یا NICU (Neurological Intensive Care Unit) بخشی است که در آن بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی شدید و خطرناک (Neurocritical) پذیرفته می‌شوند. شانس ابتلا به عفونت در این بخش بیشتر از بخش‌های عمومی دیگر است زیرا در این بخش عمل‌هایی مثل لوله‌گذاری داخل نای، ایجاد برش یا شکاف (incision)، ساکشن خلط (sputum suction) و کانول‌گذاری انجام می‌شوند. عفونت ریوی نوع اصلی عفونت کسب شده از بیمارستان (nosocomial infection) است و ابتلا به این نوع عفونت باعث افزایش

زمان بستری شدن در بخش‌های ICU و مرگ و میر می‌شود. با کشف انواع جدید آنتی‌بیوتیک‌ها که وسیعاً در کلینیک مصرف می‌شوند ظهور باکتری‌های بیماری‌زا زیاد شده و مقاومت به چند دارو و بروز سویه‌های مقاوم به دارو تأثیر منفی در پیش‌آگهی بیماران بستری گذاشته است. برای روشن شدن میزان انتشار و تغییرات مربوط به باکتری‌های پاتوژن در NICU، در یک بررسی در دپارتمان نورولوژی بیمارستان دانشکده پزشکی chongqing در چین، تست‌های حساسیت به داروهای ضدباکتری روی نمونه‌های خلط بیماران بستری در NICU این بیمارستان در طول ۱۲ ماه انجام شده است. در

طول این بررسی از ۴۲۸ (۲۲۵ زن و ۲۰۳ زن) بیمار مبتلا به عفونت ریوی پس از پذیرش در NICU، ۹۴۷ نمونه خلط جمع‌آوری شده است. معیار قضاوت برای عفونت‌های ریوی در این بررسی شامل تب، سرفه، افزایش تعداد لوکوسیت (کمتر از 10×10^9 لیتر)، افزایش درصد نوتروفیل (کمتر از ۸۰ درصد) و صداهای تنفسی خشن با رال‌های خشک یا خس‌خس بوده و نشانه‌های عفونت ریوی توسط عکس‌برداری با اشعه X مشاهده شده است. برای تعیین هویت باکتری‌ها تست‌های حساسیت به آنتی‌بیوتیک روی نمونه‌ها از سیستم UITEK2 (biomerieux) در دپارتمان میکروبیولوژی بیمارستان استفاده شده است.

■ نتایج بررسی

در جدول (۱) اطلاعات دموگرافیک، نوع بیماری که منجر به پذیرش شده و نتایج درمان آورده شده است.

به طوری که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود سن متوسط بیماران $61/2$ و متوسط اقامت آن‌ها در بیمارستان $7/4$ روز بوده، ۹۳ درصد پس از درمان مرخص شده و ۷ درصد آن‌ها در طول مدت اقامت در بیمارستان فوت کرده‌اند.

در ۹۴۷ نمونه خلط ۴۰۰ سویه بیماری‌زایی شناسایی شده که نشان‌دهنده positive rate $42/2$ درصد می‌باشد. از این سویه‌ها ۲۷۶ نوع باکتری‌های گرم منفی (۶۹ درصد) بوده و شامل کلبسیلا پنومونیه

جدول ۱ - اطلاعات دموگرافیک، نوع بیماری منجر به پذیرش و نتایج درمان

Variable	Values
Median age	61.2 years (16-89)
Gender	
Male	225 (52.6%)
Female	203 (47.4%)
Admission diagnosis	
Cerebral infarction	140 (32.7%)
Intracerebral hemorrhage	69 (16.1%)
Subarachnoid hemorrhage	38 (8.9%)
Encephalitis	48 (11.2%)
Tuberculous meningitis	15 (3.5%)
Multiple sclerosis	27 (6.3%)
Guillain-Barre syndrome	20 (4.7%)
Acute myelitis	12 (2.8%)
Status epilepticus	35 (8.2%)
Encephalopathy	24 (5.6%)
Median length of NICU stay	7.4 days (2-30)
Outcome	
Discharged	398 (93.0%)
Mortality	30 (7.0%)

جدول ۲ - تعداد سویه‌ها و درصد عوامل بیماری‌زا در NICU

Bacterium	Numbers (strain)	Percentage
Gram-negative bacteria	276	69.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	82	20.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62	15.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48	12.0
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	14	3.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	2.5
<i>Flu hemophilic bacteria</i>	6	1.5
<i>Acinetobacter junii</i>	4	1.0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	1.0
Others	46	11.5
Gram-positive bacteria	40	10.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	2.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	2.5
<i>Hemolytic staphylococcus</i>	7	1.75
Others	13	3.25
Fungus	84	21.0
<i>Candida albicans</i>	49	12.25
<i>Candida tropicalis</i>	15	3.75
Others	20	5.0

تیکوپلانین، ونکومایسین و لینه‌زولید ۱۰۰ درصد حساس بوده است. میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک در کوکسی‌های گرم مثبت و باسیل‌های گرم منفی به ترتیب در جداول (۳) و (۴) نشان داده شده است. باید یادآوری کرد که این میزان مقاومت‌ها مربوط به کشور چین می‌باشد ولی در کشورهای دیگر امروزه استافیلوکوک‌های مقاوم به ونکومایسین و آنتروکوکوس‌های مقاوم به ونکومایسین نیز تولید شده‌اند.

از مجموع‌های ۳ سویه جدا شده از ۳۰ بیمار فوت کرده، ۱۴ مورد قارچ (۳۸/۹ درصد) بوده است. از مجموع ۳۶۴ سویه جدا شده از ۳۹۸ بیمار مرخص شده، ۷۰ مورد (۱۹/۲ درصد) قارچ بوده است. مقایسه اختلاف درصد عفونت‌های قارچی

سودوموناس آئروژینوزا و آسینوباکتر *baumannii* بوده است. از سویه‌های شناسایی شده ۴۰ نوع نیز باکتری‌های گرم مثبت (۱۰ درصد) بوده‌اند که شامل استافیلوکوک طلایی، استافیلوکوک اپی‌درمیدیس و استافیلوکوک همولیتیک بوده‌اند. بقیه ۸۴ سویه شامل قارچ‌ها از جمله کاندیدا آلبیکانس بوده است (جدول ۲).

ایمی‌پنم از بتالاکتام‌های گروه کارباپنم‌ها مؤثرترین آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های گرم مثبت و گرم منفی بوده است، مقاومت دارویی باکتری‌های گرم مثبت به پنی‌سیلین G (بنزیل پنی‌سیلین) ۱۰۰ درصد و به اریترومایسین ازی‌ترومایسین و کلاری‌ترومایسین بالای ۸۰ درصد بوده است. باکتری‌های گرم منفی به

جدول ۳ - میزان مقاومت کوکسی‌های گرم مثبت به آنتی‌بیوتیک‌ها (درصد)

Table 4 Resistance rates of common Gram-positive cocci to antibiotics (%)

Antibiotics	Staphylococcus aureus (N = 10)	Staphylococcus epidermidis (N = 10)	Hemolytic staphylococcus (N = 7)
Penicillin G	100	100	100
Erythromycin	100	80	100
Azithromycin	100	80	100
Clarithromycin	100	80	100
Ciprofloxacin	100	70	100
Tetracycline	100	20	14.29
Amoxicillin	90	90	100
Ampicillin/sulbactam	90	90	100
Cefaclor	90	90	100
Oxacillin	90	90	85.71
Gentamicin	90	50	100
Imipenem	88.89	90	100
Ceftriaxone	88.89	90	100
Cefuroxime	88.89	90	100
Cefotaxime	88.89	90	100
Rifampicin	70	40	14.29
Fosfomycin	44.44	10	100
Trimethoprim/sulfamethoxazole	42.86	90	60
Moxifloxacin	33.33	10	0
Fusidate	22.22	10	0
Dalipristin	0	0	0
Linezolid	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0
Vancomycin	0	0	0

جدول ۴ - میزان مقاومت به باسیل‌های گرم منفی به آنتی‌بیوتیک‌ها (درصد)

Antibiotics	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N = 82)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N = 62)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (N = 48)
Ampicillin	100	100	100
Co-trimoxazole	100	100	100
Amoxicillin	100	-	100
Cephalothin	100	-	100
Cefotaxime	100	-	100
Netilmicin	100	-	100
Cefuroxime	100	-	100
Ticarcillin	100	95.16	100
Piperacillin	100	61.29	100
Cefazolin	90	100	100
Ampicillin/ sulbactam	90	100	87.50
Gentamicin	82.72	75.38	72.92
Nitrofurantoin	80	100	100
Ceftriaxone	76.25	100	100
Cefepime	72.84	55.38	55.32
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	72.5	100	86.96
Aztreonam	72.5	67.21	78.26
Tetracycline	72	100	100
Ceftazidime	71.6	66.15	77.08
Ceftizoxime	62	96.55	76.67
Ticarcillin/ clavulanic acid	60.78	95.08	68.97
Tobramycin	60.49	73.85	60.42
Amikacin	56.25	37.70	34.78
Ciprofloxacin	54.34	76.92	75
Levofloxacin	51.25	59.02	17.02
Piperacillin/ tazobactam	16.25	28.13	20
Cefotetan	10	100	100
Ertapenem	10	-	-
Imipenem	1.23	35.38	2.08
Cefoxitin	0	-	100
Meropenem	0	43.10	0

خطرناکی ناخوش بوده و اکثر آن‌ها فعالیت کم و اختلال هوشیاری دارند و عفونت ریوی عادی‌ترین گرفتاری این بیماران می‌باشد. در مطالعه انجام شده در بخش NICU دانشگاه chongqing، بیشترین عامل در عفونت ریوی باسیل‌های گرم منفی (۶۹ درصد) بوده است که این آمار با آمارهای قبلی

در بیماران فوت شده (۳۸/۹ درصد) و مرخص شده (۱۹/۲ درصد) از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

بیماران بستری در NICU همیشه به طور

گزارش شده مبنی بر این که باکتری‌های گرم منفی عادی‌ترین پاتوژن در ارتباط با عفونت‌های کسب شده از بیمارستان هستند مطابقت دارد.

معمولاً اکثریت عفونت‌های ریوی توسط استرپتوکوکوس پنومونیا ایجاد می‌شود ولی در NICU بیمارستان که این بررسی انجام شده سه پاتوژن عادی در عفونت‌های ریوی کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروژینوزا و آسینوباکتر baumannii بوده است. به طوری که در جدول (۴) مشاهده می‌شود مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به پی‌پراسیلین / تازوباکتام کمتر از بقیه آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که این سه اورگانیزم به استثنای پی‌پراسیلین / تازوباکتام، مقاومت شدیدی به پنی‌سیلین‌ها دارند. پی‌پراسیلین / تازوباکتام یک فرآورده ترکیبی از یک پنی‌سیلین ضدسودوموناس (پی‌پراسیلین) و یک مهارکننده بتا - لاکتاماز (تازوباکتام) است که برای درمان پاتوژن‌های حساس به آن در عفونت‌های با شدت متوسط تا شدید از جمله عفونت‌های قسمت‌های تحتانی دستگاه تنفس (نومونیای کسب شده از اجتماع و نومونیای کسب شده از بیمارستان) و نیز عفونت‌های دستگاه ادراری، عفونت‌های ساده و کمپلکس پوست و ضمایم پوست، عفونت‌های ژینکولوژیک (اندومتریس، بیماری التهابی لگن) عفونت‌های استخوان و مفاصل، عفونت‌های داخل شکمی (آپاندیسیت با آبسه / پارگی‌ها، پریتونیت) و سپتی‌سمی تایید شده است. تازوباکتام فعالیت پی‌پراسیلین را برای تأثیر کردن بر سویه‌های استافیلوکوک طلایی (به استثنای MRSA)

هموفیلوس انفلوانزا، انواع باکترئیدها و سایر باکتری‌های گرم منفی توسعه می‌دهد ولی فعالیت ناچیز علیه ESBLs (Extended-Spectrum beta-lactamases)، AmpC و کاربامپنازها دارد. برای ریشه‌کن کردن اورگانیزم عفونت‌زا لازم است که غلظت آنتی‌بیوتیک در بدن به بالاتر از حداقل غلظت مهارتی (MIC) برای اورگانیزم برسد. مدت زمانی که اورگانیزم تحت تأثیر غلظت بالاتر از MIC قرار می‌گیرد برای آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام بسیار مهم است.

در اکثر موارد پی‌پراسیلین / تازوباکتام برای درمان عفونت‌های شدید و بحرانی ایجاد شده توسط سودوموناس آئروژینوزا به کار می‌رود. در دو گروه از بیماران، این فرآورده به دو صورت متفاوت یعنی انفوزیون متناوب (intermittent infusion) و انفوزیون ممتد (extended infusion) تجویز و تفاوت این دو روش بررسی شده است. در گروهی از بیماران این فرآورده به صورت انفوزیون متناوب (۳/۳۷۵ گرم از راه داخل وریدی به مدت ۳۰ دقیقه هر ۴ تا ۶ ساعت) و در گروه دیگر به صورت ممتد (۳/۳۷۵ گرم از راه داخل وریدی به مدت ۴ ساعت هر ۸ ساعت) تجویز شده و نشان داده‌اند که در گروه دوم میزان مرگ و میر ناشی از عفونت ۱۲/۲ درصد و در گروه اول ۳۱/۶ درصد بوده و زمان بستری شدن در بیمارستان در گروه دوم به طور قابل توجهی کم شده است (۲۱ روز در برابر ۳۸ روز). نتیجه‌گیری این مطالعه این بوده که انفوزیون ممتد پی‌پراسیلین / تازوباکتام، روش آلترناتیو مناسبی برای انفوزیون متناوب این فرآورده است و در بیماران شدیداً آلوده با سودوموناس

میزان مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به ایمی‌پنم بیشتر از ۳۰ درصد است (جدول ۴) و این میزان (در چین) بیشتر از میزان مقاومت گزارش شده از کشورهای دیگر است. پی‌پراسیلین / تازوباکتام یک فرآورده توأم است که کمترین میزان مقاومت در برابر سودوموناس آئروژینوزا را نشان داده است (جدول ۴).

میزان شیوع عفونت با سودوموناس آئروژینوزا به تدریج در حال افزایش است و به صورت یکی از پاتوژن‌های اصلی در ICU درآمد است. بعضی از محققان به این نتیجه رسیده‌اند که P- آئروژینوزای مقاوم به کارباینم‌ها یک ریسک فاکتور برای مرگ و میر بیمار است. مکانیسم‌های مقاومت شامل تولید بتا-لاکتامازها، ایجاد پمپ‌های efflux و تغییر در target-site می‌باشد.

باکتری‌های گرم مثبت جزء پاتوژن‌هایی هستند که وقوع عفونت با آن‌ها در NICU کمتر

آئروژینوزا نتایج بهتری ایجاد می‌کند. مطالعات نشان داده که مکانیسم مقاومت به پنی‌سیلین‌ها عمدتاً از طریق تولید بتا-لاکتامازها توسط باکتری‌ها است که باعث باز شدن حلقه بتا-لاکتام آنتی‌بیوتیک شده و آن را به صورت غیرفعال درمی‌آورد. کلبسیلا پنومونیه و آسینوباکتر بومانی (*A. Baumannii*) به کارباینم‌ها بسیار حساسند به طوری که برای ایمی‌پنم میزان مقاومت به ترتیب ۱/۲۳ و ۲/۰۸ درصد و برای مروپنم ۰ درصد است و لذا کارباینم‌ها درمان‌های کارآمد برای درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری‌ها هستند (جدول ۴). کارباینم‌ها می‌توانند توسط کلینیسین‌ها به عنوان empiric antibiotics برای درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط کلبسیلا بومانی به کار روند و پس از دریافت اطلاعات مربوط به میزان حساسیت باکتری‌ها، تصمیم منطقی درباره تنظیم غلظت آنتی‌بیوتیک گرفته شود.

جدول ۵ - هزینه درمان عفونت‌های قارچی

Antifungal agent (usual dosage)	Product cost (US\$)	Estimated daily cost*
Amphotericin B 0.5-1.0 mg/kg/IV/day	\$12/50 mg vial	\$12-24
L-Amphotericin B 1-5 mg/kg/IV/day	\$188/50 mg vial	\$263-1316
Fluconazole 400 mg/day orally or IV	\$8/200 mg tablet \$88/400 mg IV	\$16 for oral administration \$88 for IV administration
Itraconazole 200 mg/day orally or 200 mg/day IV	\$10/100 mg capsules \$158/200 mg vial	\$20 for oral administration \$158 for IV administration
Ketoconazole 400 mg/day orally	\$5/200 mg tab	\$10
Posaconazole 600-800 mg/day orally	\$576/105 mL susp (40 mg/mL)	\$82-110
Voriconazole 6 mg/kg/IV q12h first day, then 3 mg/kg/IV q12h or 400 mg orally q12h on day 1 followed by 200 mg orally q12h	\$121/200 mg vial \$39/200 mg tab	\$508 first day then \$255 for IV administration \$156 first day then \$78 for oral administration
Anidulafungin 100-200 mg/IV first day followed by 50-100 mg/IV/day	\$112/50 mg vial	\$224-448 first day then \$112-224
Caspofungin 70 mg/IV first day followed by 50 mg/day IV	\$395/70 mg vial \$395/50 mg vial	\$395
Micafungin 50-150 mg/day IV	\$112/50 mg vial	\$112-336

داروهای ضدقارچ را نشان می‌دهد. در حال حاضر مقاومت به ضدباکتری‌های مشکل جدی در NICU است. نتایج مطالعه انجام شده در دانشگاه chongqing در چین نشان داده که باکتری‌های گرم منفی عادی‌ترین پاتوژن‌ها در ارتباط با عفونت‌های ریوی کسب شده از بیمارستان هستند ولی درصد عفونت‌های قارچی در چین بیشتر از کشورهای دیگر بوده و ارتباط با مرگ و میر در NICU دانشگاه chongqing دارد. باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مورد مصرف معمول به شدت مقاوم هستند، لذا کشت باکتریایی و تست‌های حساسیت به دارو برای انتخاب منطقی آنتی‌بیوتیک ضروری می‌باشد.

است. این باکتری‌ها شامل استافیلوکوک طلایی استافیلوکوک اپی‌درمیدیس و استافیلوکوک همولیتیک می‌باشند. این سویه‌ها به تیکوپلانیس و ونکومايسين و لینه‌زولید بسیار حساس بوده‌اند. در این مطالعه مشخص شده که قارچ‌ها به عنوان پاتوژن‌های در ارتباط با عفونت ریوی در NICU دانشگاه chongqing درجه دوم هستند (۲۱ درصد) که این میزان از درصد گزارش شده در مراکز دیگر بیشتر است. کاندیدا آلبیکانس عادی‌ترین پاتوژن است و حساس به فلوکونازول می‌باشد. در یک مطالعه نشان داده شده که عفونت‌های قارچی تهاجمی (invasive fungal infections) به صورت عامل اصلی عارضه‌زایی و مرگ و میر در ICU درآمده و کاندیدایازیس تهاجمی ۱۵ تا ۳۰ درصد کل عفونت‌های نوزوکومیال در بیماران با حالت وخیم را تشکیل می‌دهد. در مطالعه انجام شده در بخش NICU دانشگاه chongqing نیز مشاهده شده که عفونت قارچی در ارتباط با مرگ و میر می‌باشد. دلایل مختلف برای بالا بودن عفونت‌های قارچی در NICU وجود دارد که از آن میان می‌توان به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های طیف گسترده اشاره نمود که با مهار کردن فلور طبیعی بدن باعث رشد غیرمتعارف قارچ‌ها می‌شود. علت دوم این است که بیماری بیماران بستری در NICU شدید بوده و نسبت به عفونت قارچی حداقل ایمنی و حداکثر آسیب‌پذیری را دارند و بالاخره بعضی از داروهای مورد مصرف برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی مثل گلوکوکورتيكوئیدها، با تضعیف سیستم ایمنی می‌توانند باعث افزایش عفونت‌های قارچی شوند. جدول (۵) هزینه درمان روزانه با

منابع

1. Cataldo MA. Economic considerations of antifungal prophylaxis in patients undergoing surgical procedures. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 13-20
2. Lodise TP Jr. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa*: clinical implications of an extended infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3): 357-363
3. Quan F. Investigation of Pulmonary infection pathogens in neurological intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 21-25
4. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of Beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care* 2008; 12(suppl 4): S 2, 1-7
5. ثمینی م. درمان عفونت‌های گرم مثبت مقاوم: تیکوپلانیس و دایپتومايسين. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۸۸ (۲): ۲۱-۱۵-۶.
6. ثمینی م. لینه‌زولید. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۸۹ (۳): ۲۱-۱۴-۷.