

اثربخشی درمان ترکیبی کلیستین و ریفامپین در بیماران مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از آسیتوباکتر بائومانی مقاوم به ایمی پنم: گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۷/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۲/۲۸

زمینه و هدف: درمان عفونت‌های ناشی از آسیتوباکتر بائومانی به‌علت مقاومت‌های دارویی چندگانه مشکل است. هدف این مطالعه تعیین اثربخشی درمان ترکیبی کلیستین و ریفامپین در درمان پنومونی وابسته به ونتیلاتور به‌علت آسیتوباکتر بائومانی مقاوم به ایمی پنم می‌باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه تحلیلی از آبان ۱۳۹۳ تا خرداد ۱۳۹۴ تعداد ۵۰ بیمار در مرکز آموزشی درمانی ولیعصر (عج) اراک تحت درمان استاندارد با کلیستین و ریفامپین قرار گرفتند و متغیرهای بالینی آنالیز گردیدند.

یافته‌ها: ۳۱ بیمار (۶۲٪) بیمار پس از درمان ترکیبی بهبود یافتند، چهار بیمار (۸٪) در اثر عفونت و ۱۵ بیمار (۳۰٪) به‌دلیل دیگر فوت کردند. میانگین میزان نیتروژن اوره خون و کراتینین به‌طرز معناداری افزایش داشت و تب، فشارخون، شمارش گلبول‌های سفید، شمارش افتراقی و مورتالیتی کاهش پیدا کردند.

نتیجه‌گیری: کلیستین و ریفامپین یک ترکیب ایمن و موثر در درمان پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از ایزوله‌های آسیتوباکتر بائومانی مقاوم به ایمی پنم است.

کلمات کلیدی: آسیتوباکتر بائومانی، درمان ترکیبی، کلیستین، ریفامپین.

معصومه صوفیان^۱، سعید فولادوند^۲، فرشیده دیدگر^۱، علیرضا ژاپونی‌نژاد^۱، علیرضا آموزنده نوباوه^۱، احسان‌اله غزنوی راد^{۳*}

۱- گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: اراک، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی.

کد پستی: ۳۸۴۱۷۶۹۴

تلفن: ۰۸۶۳-۴۱۷۳۵۲۶

E-mail: e.ghaznavirad@arakmu.ac.ir

مقدمه

ونتیلاتور (Ventilator-associated pneumonia) از علل شایع و مهم مرگ‌ومیر در عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی می‌باشد. آسیتوباکتر بائومانی به‌عنوان شایعترین پاتوژن ایجاد کننده VAP (۴۰٪) در میان بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مطرح می‌باشد.^۱ درمان عفونت‌های ناشی از آسیتوباکتر بائومانی به‌طور معمول شامل استفاده از بتالاکتام‌ها و فلوروکینولون‌ها می‌باشد که در سال‌های گذشته افزایش استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به پیدایش سویه‌های مقاوم شده است.^۲ هدف از این مطالعه تعیین تاثیر درمان ترکیبی کلیستین و ریفامپین بر روی بیماران مبتلا به عفونت پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از آسیتوباکتر بائومانی‌های مقاوم به ایمی پنم به‌صورت تحلیلی می‌باشد.

بسیل‌های گرم منفی غیر تخمیری جزو مهمترین عوامل عفونت‌های میکروبی به‌ویژه عفونت‌های بیمارستانی به‌شمار می‌روند و بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در آن‌ها می‌تواند نشان‌دهنده وضعیت مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی پاتوژن‌های بیمارستانی باشد.^{۱،۲} آسیتوباکتر بائومانی یک پاتوژن مهم بیمارستانی است که کنترل عفونت‌های حاصل از آن، به‌علت مقاومت‌های دارویی چندگانه مشکل است. این مسئله درمان دارویی بیماران در وضعیت بحرانی را به‌ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه جایی که بیشترین شیوع این باکتری گزارش شده است را با دشواری روبه‌رو می‌کند. پنومونی وابسته به

روش بررسی

افتراقی گلبول‌ها، سرعت رسوب گلبول‌های قرمز، میزان نیتروژن اوره خون و کراتینین پیش و پس از مداخله در فرم پرسشنامه ثبت گردیده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Paired samples t-test و $P \leq 0/05$ به‌عنوان سطح معناداری در تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در فاصله زمانی یاد شده، ۵۵ بیمار مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور شناسایی شدند که از این تعداد ۵۰ بیمار (۹۱٪) مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از آسیتوباکتر بائومانی بودند. ۳۶ نفر (۷۲٪) مرد و ۱۴ (۲۸٪) آن‌ها زن بودند. میانگین سنی آن‌ها $29 \pm 20/54$ سال بود که در دامنه سنی ۲۱ تا ۸۹ سال قرار داشتند. از تمامی این بیماران کلنی خالص آسیتوباکتر بائومانی به‌عنوان عامل ایجاد پنومونی وابسته به ونتیلاتور ایزوله گردید و تمامی بیماران از نظر وجود ژن OX51 هم در نمونه کلینیکی و هم از کلنی باکتری مثبت شدند. تمامی ایزوله‌ها نسبت به ایمی پنم دارای $MIC > 256 \mu g/ml$ بوده و نسبت به کلیستین و ریفامپین به روش E-test حساس بودند ($MIC < 2 \mu g/ml$). جالب‌ترین یافته این پژوهش توزیع فراوانی سرانجام بیماران بود که پس از درمان ترکیبی با کلیستین و ریفامپین ۳۱ بهبود یافته (۶۲٪)، چهار نفر (۸٪) در اثر عفونت فوت شدند و ۱۵ نفر (۳۰٪) نیز به علل دیگر فوت گردیدند. میانگین تب ($P = 0/0001$)، گلبول‌های سفید ($P = 0/0001$)، سرعت رسوب گلبول‌های قرمز ($P = 0/003$) و درصد نوتروفیل‌ها در شمارش افتراقی گلبول‌های سفید ($P = 0/001$) به‌طرز معناداری کاهش پیدا کرد. افزون‌براین میانگین میزان نیتروژن اوره خون ($P = 0/05$) و کراتینین ($P = 0/02$) به‌طرز معناداری افزایش داشت. هیچکدام از بیماران پس از درمان ترکیبی دچار نارسایی کلیه‌ها نشدند.

بحث

در این مطالعه تمامی ایزوله‌ها نسبت به کلیستین و ریفامپین حساس بودند ($MIC < 2 \mu g/ml$). در مطالعات گذشته به‌ترتیب ۲ و

در یک مطالعه مقطعی-تحلیلی از آبان ۱۳۹۳ تا خرداد ۱۳۹۴ پس از دریافت مجوز شماره (ARAKMU-91-131-9) از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک، تعداد پنجاه بیمار مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از آسیتوباکتر بائومانی که در بخش‌های مراقبت ویژه (جراحی، نورولوژی و جراحی اعصاب) بزرگترین مرکز آموزشی درمانی دانشگاه علوم پزشکی اراک بستری بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که لوله‌گذاری شده بودند با استفاده از ابزار معیار بالینی (Clinical pulmonary infection scale, CPIS) بعنوان معیار تشخیصی وارد مطالعه گردیدند. این بیماران دارای تب بیشتر از $38/5^{\circ}C$ بوده و نسبت $PaO_2/FiO_2 \geq 240$ داشته و براساس گزارشات پرستاری افزایش ترشحات تنفسی در آن‌ها مشهود بود. در پرتونگاری این بیماران انفیلتراسیون منتشر در ریه‌ها، تراکم و کاویتی مشاهده شد. بیمارانی که بی‌درنگ پس از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه تشخیص پنومونی برای آن‌ها مسجل گردید، در این زمان کشت خون مثبت داشتند یا در عرض ۲۴ ساعت پس از بستری فوت نمودند نیز از مطالعه خارج شدند. همچنین از تمام بیماران نمونه ترشحات تنفسی برای بررسی میکروبیولوژیک به آزمایشگاه ارسال شد. افزون‌بر آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن با آنتی‌بیوتیک‌های متداول، تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی (Minimum inhibitory concentration, MIC) برای آنتی‌بیوتیک‌های ایمی پنم، کلیستین و ریفامپین با روش E-test (Liofilchem, Abruzzo, Italy) صورت پذیرفت. بیماران کلیستین را به فرم Colomycin (Forest, England) به‌صورت سه بار در روز و هر بار سه میلیون واحد در ۱۰۰ ml نرمال‌سالین استریل در مدت ۳۰ دقیقه دریافت می‌نمودند (CMS 3 million IU TDS). همچنین ریفامپین (Hakim Pharmaceutical Co., Iran) نیز با دوز روزانه 600 mg/d تجویز گردید. در مدت درمان، بیماران تا بیشترین دوز مجاز تحت هیدروتراپی درون رگی قرار داشته و شاخص‌های عملکرد کلیه آن‌ها شامل اوره و کراتینین هر ۱۲ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت. معیارهای خروج شامل بارداری، شیردهی، شاخص توده بدنی بالاتر از 35 kg/m^2 و دریافت کلیستین کمتر از سه روز بود. گونه تغییر در تب، فشارخون، میزان گلبول‌های سفیدخون، درصد

در این مطالعه درمان ترکیبی باعث کاهش معنادار متغیرهای بالینی شد که می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که درمان ترکیبی کلیستین و ریفامپین باعث بهبودی علایم بالینی در بیماران شده است. مهمترین عوارض جانبی مصرف کلیستین سمیت کلیوی و عصبی است.^{۱۱} در مطالعه انجام شده، طی درمان هیچ نشانه‌ای از عملکرد نامطلوب کلیه‌ها پس از مصرف ترکیب کلیستین و ریفامپین در بیماران دیده نشد. مطالعات گذشته نیز نتایج مشابه‌ای را در این زمینه کسب کرده‌اند که می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که ترکیب استفاده شده ترکیبی مناسب برای درمان است. در مطالعه Motaouakkil و همکاران هیچکدام از بیماران نشانه‌ای از اختلال عملکرد کلیه‌ها در طی دوران درمان نداشتند.^{۱۰}

افزون‌براین، Bassetti و همکاران گزارش کردند که هیچ موردی از نارسایی کلیوی در بین بیماران با فعالیت نرمال کلیوی مشاهده نشده است، از طرفی در میان بیماران مبتلا به اختلال پیشین کلیوی، ۱۰٪ از بیماران در طول درمان نفروتوکسیسیته ناشی از کلیستین را تجربه کرده بودند.^۹ در مطالعه‌ای که توسط Koch-Weser و همکاران انجام شده بود، اختلال در عملکرد کلیه‌ها پس از مصرف کلیستین در ۲۰٪ بیماران مشاهده شد.^{۱۳} بنابراین ترکیب آنتی‌بیوتیک کلیستین با ریفامپین در درمان پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از *آسیتوباکتر بائومانی* کارآمد و موثر است. این مطالعه باید به صورت Case-control باشد که نتیجه گرفته شود کدام داروی ترکیبی بهتر است، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی ارایه نشده است. پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای از نوع کارآزمایی بالینی طراحی گردیده و با تعداد بیشتر بیماران انجام پذیرد. در نتیجه ترکیب کلیستین و ریفامپین در درمان بیماران مبتلا به عفونت پنومونی وابسته به ونتیلاتور با کاهش چشمگیر تب، تعداد گلبول‌های سفید، درصد نوتروفیل‌ها و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز و همچنین مرگ‌ومیر بیماران گردید ولی اثر سوء بر عملکرد کلیه‌ها که با افزایش اوره و کراتینین خون همراه بود نیز باید مدنظر قرار گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "تاثیر درمان ترکیبی کلیستین در درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های اسیتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم در مرکز آموزشی درمانی ولیعصر اراک" در سال ۱۳۹۳ و کد ۷۹۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اراک اجرا شده است.

۷۲٪ ایزوله‌های *آسیتوباکتر بائومانی* مقاوم به چند دارو به کلیستین و ریفامپین مقاوم بودند و محدوده حداقل غلظت جلوگیری کننده از رشد برای ریفامپین و کلیستین به ترتیب ۶۴ تا ۰/۲۵ $\mu\text{g/ml}$ و ۱۶ تا ۰/۲۵ $\mu\text{g/ml}$ گزارش شده است.^۷ در یکی از مطالعاتی که در تایوان انجام شده بود از ۱۳۴ ایزوله *آسیتوباکتر بائومانی* مقاوم به چند دارو، ۱۴ سویه (۱۰/۴٪) مقاوم به کلیستین و ۶۴ سویه (۴۷/۸٪) مقاوم به ریفامپین بودند. همین سویه‌ها نسبت به ترکیب کلیستین و ریفامپین حساس بودند.^۸ کلون غالب هر بیمارستان و منطقه می‌تواند دلیل این اختلاف حساسیت در مناطق مختلف باشد.

نتایج کلینیکی و میکروبیولوژی این مطالعه پس از درمان ترکیبی مطلوب گزارش شد. یافته‌های مشابه‌ای در مطالعات گذشته مشاهده شده است که می‌تواند ناشی از یکسان بودن روش مطالعه و غلظت آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی باشد.

مطالعه Bassetti و همکاران بیماران عفونی با *آسیتوباکتر بائومانی* مقاوم به چند دارو را مورد بررسی قرار داد، ۱۹ بیمار مبتلا به پنومونی بیمارستانی بودند و ۱۰ بیمار باکتری می‌داشتند. همه بیماران تحت درمان کلیستین به همراه ریفامپین قرار گرفتند، ۷۶٪ بیماران پاسخ‌های کلینیکی و میکروبیولوژی مطلوبی نشان دادند و از طرفی میزان مرگ‌ومیر در اثر عفونت ۲۱٪ بود.^۹

مطالعه دیگری که توسط Motaouakkil و همکاران انجام شد، پژوهشگران به ارزیابی اثربخشی ترکیب کلیستین و ریفامپین در درمان عفونت‌های بیمارستانی ناشی از *آسیتوباکتر بائومانی* مقاوم به چند دارو در بخش ICU پرداختند. در این مطالعه ۲۶ بیمار تحت درمان قرار گرفتند، ۱۶ مورد پنومونی کسب شده از بیمارستان، ۹ مورد باکتری می، سه مورد پنومونی وابسته به ونتیلاتور و یک مورد مننژیت داشتند. نتایج بالینی تمامی بیماران پس از درمان مطلوب بود.^{۱۰}

در مطالعه Petrosillo و همکاران، بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از *آسیتوباکتر بائومانی* مقاوم به کارباپنم را با ترکیب کلیستین و ریفامپین تحت درمان قرار گرفتند. هفت بیمار (۵۰٪) در اثر عفونت با *آسیتوباکتر بائومانی* فوت شدند، یک بیمار در اثر پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از *سودوموناس آئروزیوزا* و یک بیمار در اثر عفونت خون ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین. کشت میکروبی *آسیتوباکتر بائومانی* برای ۹ بیمار (۶۴٪) پس از درمان منفی بود.^{۱۱}

References

1. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch III JP. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest* 2015;147(5):1413-21.
2. Japoni-Nejad A, Farshad S, van Belkum A, Ghaznavi-Rad E. Novel cassette array in a class 1 integron in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from central Iran. *Int J Med Microbiol* 2013;303(8):645-50.
3. Zarinfar N, Sharafkhan M, Bayat B, Farazi A, Soofian M. Epidemiological factors of ventilator-associated pneumonia (VAP) among ICU patients in Valiasr Hospital of Arak, 2012. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2014;19:64.
4. Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Young D, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 beta-lactamase in Korea. *J Clin Microbiol* 2005;43(5):2241-5.
5. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):826-36.
6. Abdulkadir MM, Zunita Z, Goh YM, Saleha AA, Son R, editors. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in chickens. Proceeding of 19th Veterinary Association Malaysia Congress, Malaysia; 2007.
7. Mohammadi M, Khayat H, Sayehmiri K, Soroush S, Sayehmiri F, Delfani S, et al. Synergistic effect of colistin and rifampin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Open Microbiol J* 2017;11:63-71.
8. Chang KC, Lin MF, Lin NT, Wu WJ, Kuo HY, Lin TY, et al. Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(1):37-42.
9. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari M, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):417-20.
10. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006;53(4):274-8.
11. Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF, Cecchini L, Masala M, Franchi C, et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(8):682-3.
12. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):589-601.
13. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970;72(6):857-68.

Efficacy of colistin and rifampin combination for treatment of ventilator associated pneumonia caused by carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*: brief report

Abstract

Received: 28 Sep. 2019 Revised: 05 Oct. 2019 Accepted: 10 Mar. 2020 Available online: 18 Mar. 2020

Masoomeh Sofian M.D.¹
Saeed Fooladvand M.Sc.²
Farshideh Didgar M.D.¹
Alireza Japoni-Nejad Ph.D.²
Alireza Amouzandeh-Nobavah M.D.¹
Ehsanollah Ghaznavi-Rad Ph.D.^{3*}

1- Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- Molecular Research Center, Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

* Corresponding author: Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Basij Sq., Arak, Iran. Postal code: 384817694 Tel: +98-863-4173526 E-mail: e.ghaznavirad@arakmu.ac.ir

Background: It is difficult to treat infections caused by *Acinetobacter baumannii* due to multiple drug resistance. The aim of this study was to determine the efficacy of combination therapy with two broad-spectrum antibiotics colistin and rifampin on clinical and para clinical indexes of the patients with ventilator-dependent pneumonia due to imipenem-resistant to *A. baumannii* in intensive care units of a tertiary hospital.

Methods: In a descriptive cross-sectional study, fifty patients admitted to the intensive care units in Vali-Asr Hospital, Arak, Iran, from October 2014 to May 2015, with established ventilator-associated pneumonia were subjected to this study and were treated with standard dosage of colistin and rifampin daily. Once the minimum inhibitory concentration (MIC) of the *A. baumannii* isolates were susceptible to colistin (MIC<2 µg/ml) and rifampin (MIC<2 µg/ml) they were treated with three million international units of colistin in 100 ml of normal saline three times a day and 600 mg of rifampin daily. Side effects of combination therapy and variables of patients like fever, blood pressure, white blood cell count, differential count and, mortality were documented and statistically analyzed.

Results: 31(62%) patients were improved after combined treatment with colistin and rifampin, 4(8%) patients were died due to bloodstream infection with *A. baumannii* and 15(30%) passed away in effect of other reasons. The mean of BUN (P=0.07) and creatinine significantly increased (P=0.02). Clinical variables such as fever, white blood cell count, white blood cell percentage and red blood cell sedimentation rate significantly decreased (P≤0.05).

Conclusion: Colistin and rifampicin appear to be an effective and safe combination therapy for treatment of ventilator-dependent pneumonia due to imipenem-resistant to *A. baumannii*

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, combination therapy, colistin, rifampin.