

روش های درمانی جدید عفونت های اسهالی ناشی از آنتی بیوتیک ها در بیماران بستری

تا ۵۰٪ افزایش یافت. با افزایش های بعدی به نقطه ای رسیدیم که تعداد موارد عفونت های سخت ناشی از دیفیسیل که گزارش شده بود، در سال ۲۰۰۵ (۸۴ مورد در هر ۱۰۰،۰۰۰) نزدیک به سه برابر نرخ سال ۱۹۹۶ (۳۱ در هر ۱۰۰،۰۰۰) بود نگرانی ها را بیشتر افزایش داد.

این عفونت های شدید و یا کشنده در انگلستان، به عنوان علت اصلی مرگ ۴۹۹ مورد ذکر شده بود میزان مورتالیتی در بیماران در سال ۱۹۹۹، یک عدد بود که در سال ۲۰۰۵-۳۳۹۳ در ۲۰۰۶/۶ افزایش یافت و علاوه بر عفونت سخت شایع تر، در کانادا طغیان های تک در بسیاری از بیمارستان ها گزارش شده است. از ویژگی های استثنایی شیوع این بود که تمام بیماران بخش مراقبت های حاد بیمارستان ها در منطقه به طور همزمان تحت تاثیر قرار گرفتند که باعث نگرانی قابل توجهی در میان جمعیت عمومی شد. همان طور عفونت سخت ناشی از دیفیسیل، در سالمندان (۸۶۷ در هر ۱۰۰،۰۰۰ بیش از سن ۶۴ سال) دیده شد. افزایش عمده در بروز عفونت دیفیسیل در سال ۲۰۰۳ افزایش قابل توجهی در شدت بیماری و مرگ و میر بیماران بود. در یک مطالعه از ۱۷۰۳ بیمار، ۱۱۷ نفر دچار اسهال های ناشی از دیفیسیل شدند که مورتالیتی بالایی محسوب می شود.

نقش ایمنی میزبان

در حال حاضر خطر ابتلا به عفونت عود کننده و سخت دیفیسیل در بیمارانی، حدود ۲۰٪ حدود است که ۴۰٪ بعد از عود اولیه رو به افزایش است و به بیش از ۶۰٪ بعد از دو یا چند عود اولیه می رسد. این افزایش چشمگیر خطر عود عفونت سخت ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل احتمالا در بخشی از بیماران بدون محافظ ایمنی است که آن ها را به حملات مکرر دیفیسیل آسیب پذیر می کند. عفونت سخت تنها نیمی از بیماران بستری در بیمارستان ها که تبدیل به سم کلوستریدیوم دیفیسیل

باکتری کلوستریدیوم دیفیسیل در حال حاضر در بیماران، بیمارستان ها و خانه های سالمندان شایع تر است. جهش ها افزایش قابل ملاحظه ای در مقاومت آنتی بیوتیکی، افزایش تولید سم و یا تسهیل اسپورزایی، شیوع و حدت در پاتوژن های فرصت طلب را موجب شده است. تلاش برای توسعه روش های درمانی جدید، از جمله داروهای nonantibiotic در حال حاضر ضروری است. با این حال، از آنجا که بسیاری از موارد عفونت های ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل، هر دو ایتروزونیک و بیمارستانی اند، انتخاب دقیق آنتی بیوتیک ها و در صورت امکان، اجتناب از استفاده از آن ها تکیه گاه اصلی پیشگیری اولیه، باقی مانده است. به عنوان مثال، با تمیز کردن عوامل حاوی حداقل ۵۰۰۰ گرم کلر (و به حداقل رساندن فرصت برای انتقال عفونت توسط بهداشت دست و اقدامات احتیاطی در کنترل موثر است). در نهایت، این احتمال وجود دارد که یک رویکرد گسترده استفاده از آنتی بیوتیک ها، کنترل عفونت، استفاده از nonantibiotic جدید از جمله عوامل مورد نیاز خواهد بود که به نوبه خود تاثیرات متفاوت آنتی بیوتیکی را موجب می شود.

در سال ۱۹۳۵، هال و اوتول برای اولین بار از مدفوع انسان سالم باسیلی را تحت عنوان باسیلوس *difficilis* جدا کردند که جز باکتری غیر هوازی گرم مثبت با خاصیت سایتو توکسیتی بود که در واقعه منعکس کننده مشکلات در افراد به خصوص سالمندان و نوزادان تازه متولد شده با سطح فلور نرمال پایین بودند. ما در حال حاضر با مشکل مقابله با مهار رشد و گسترش باکتریایی مواجه هستیم که در حال حاضر به نام کلوستریدیوم دیفیسیل خوانده می شود. علت کولیت عفونی یا همان کولیت با غشا کاذب (پسودوممبرانو) و همچنین از عوارض درمان های آنتی بیوتیکی در سالمندان کم تحرک و بیماران بستری در بخش ها است. ما به بررسی تغییرات اخیر در اپیدمیولوژی عفونت های سخت ناشی از دیفیسیل و بحث در مورد تغییرات در شدت و واکنش به بیماری و و بررسی روش های جدید درمانی برای کنترل این اسهال عفونی مشکل سازی می پردازیم. در طول اواسط و اواخر دهه ۱۹۹۰، حوادث ناشی از عفونت سخت دیفیسیل در بیمارستان بخش مراقبت های ویژه در ایالات متحده در ۳۰ تا ۴۰ مورد گزارش شد که این تعداد در سال ۲۰۰۱

می شود، به عنوان یک عارضه درمان ضد میکروبی، باقی مانده است. در افراد با علائم بعد از ابتلا، حاملان بدون علامت افزایش آشکار در میزان آنتی بادی IgG سرم در برابرسم A، در حالی که بیمارانی که در آنها عفونت سخت با دیفیسیل توسعه یافته است چنین افزایش سطحی ندارد.

در یک قسمت اولیه عفونت، برخی از بیماران اولیه پاسخی را با افزایش اولیه در سطح IgM در سرم افراد ضد سم A، به دنبال افزایش دفع سم های IgG و بیماران با بالاترین تیترا ضد سم IgG سرم در پایان درمان های ضد میکروبی خطر ابتلا پس از عود را کاهش خواهد داد.

ملاحظات عمومی

هدف نهایی از درمان در گام اول قطع همه آنتی بیوتیک های مصرفی و اجازه دادن به مزاج است که فلور طبیعی را به خود بازگرداند. مطالعات اولیه آنتی بیوتیک، کولیت مرتبط (منتشر شده قبل از کلستریدیوم دیفیسیل به عنوان عامل شناسایی شد) گزارش بهبودی کامل در بسیاری از بیماران پس از قطع clindamycin، تمام بیمارانی که درگیر اسهال عودکننده بودند، هنگامی که مصرف مترونیدازول یا وانکومایسین را قطع کردند عود عفونت های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل را نداشتند. از دیگر شرایط، مانند سندروم روده تحریک پذیر postinfectious، کولیت میکروسکوپی و التهابی بیماری های روده را ایجاد خواهد کرد. تولید سم در یک بیماری که با حداقل درمان همراه است، تکرار سنجش مدفوع برای بیمار توصیه نمی شود. به جز در بیماران مبتلا به اسهال های متوسط یا شدید. در بیماران مبتلا به اسهال پایداری که مصرف چند هفته، درمان با مترونیدازول یا وانکومایسین را داشتند، موجب می شود. علت دیگری را باید به مقاومت نادر کلستریدیوم دیفیسیل به مترونیدازول یا وانکومایسین نسبت داد.

آنتی بیوتیک ها و پروبیوتیک

عفونت های سخت با دیفیسیل از آن جا که ارائه مقاومت ضد میکروبی را به همراه دارد، از نظر بالینی مشکل ساز نیست. عود اول عفونت می تواند با همان عامل درمان مورد استفاده در درمان اپیزود ابتدایی باشد. هیچ استاندارد یا ثابتی وجود ندارد و اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک ساده است اما با اثر بخشی در پیشگیری از عفونت کلستریدیوم دیفیسیل متناقض است. پروبیوتیک های انفرادی موثر نیست اما در درمان عفونت فعال کاربرد دارد. ترکیبی از آنتی بیوتیک ها برای درمان عفونت مکرر استفاده شده است از جمله گزارش اخیر که در آن ریفاکسیمین (دهان و دندان) با دوز ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز در دو یا سه دوز منقسم) به بیماران مبتلا به اجرا

در آمد. عفونت راجعه به مدت ۱۴ روز پس از عفونت فعال با استفاده از وانکومایسین کنترل شده است. مصرف ترکیبی از آنتی بیوتیک مانند کلیندامایسین و آمپی سیلین و سفالوسپورین می توانند عامل این اسهال های آنتی بیوتیکی باشد.

آنتی بیوتیک های جدید

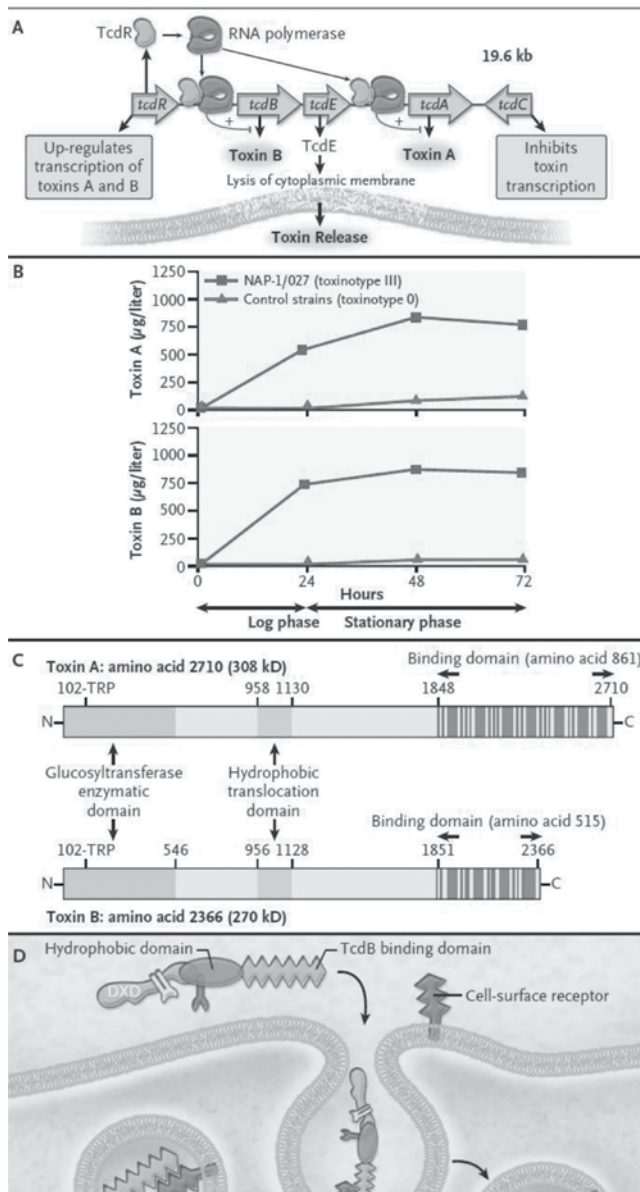
افزایش اخیر در بروز و شدت عفونت سخت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل عوامل آنتی بیوتیک بیشترین توجه را به خود جلب کرده اند. اگر چه وانکومایسین تنها باقی مانده درمان عفونت دیفیسیل است که تایید شده است. تحقیقات در حال بررسی توسط اداره غذا و دارو انواع دیگر عوامل ضد میکروبی، از جمله برخی از (به عنوان مثال، nitazoxanide و ریفاکسیمین) است که برای استفاده در ایالات متحده تایید شده است. به عنوان مثال ramoplanin و Difimicin (PAR-101/OPT-80) نیز وجود دارد که تایید نشده است. Tolevamer با وزن مولکولی بالا، پلیمری بی اثر است که به سموم A و B متصل می شود و وانکومایسین و مترونیدازولی که برای درمان اولیه توصیه می شود Tolevamer ندارد و فعالیت مستقیم ضد میکروبی دارد.

یکی دیگر از ویژگی های آن این است موجب تسهیل در ترمیم مقاومت می شود. همگام با این نظریه، عفونت راجعه در افرادی که در پاسخ به tolevamer به مراتب کمتر معمول بودند (در مقایسه با وانکومایسین و مترونیدازول) این یافته محدودیت های درمان اسهال با آنتی بیوتیک با آنتی بیوتیک های اضافی و جستجو برای جایگزین nonantibiotic موثر برای هر دو درمان و پیشگیری تشویق می کند.

استفاده از فاز درمانی موثر تر از آنتی بیوتیک

درمانی

باکتریوفاژ بسیار خاص، احتمال عفونت های ثانویه را به حداقل می رساند، اما آنتی بیوتیک هر دو پاتوژن ها و فلور نرمال بیماران را هدف قرار می دهد که می تواند عفونت های ثانویه و با گاهی اوقات عفونت های شدیدتر شود. همچنین، باکتریوفاژها در محل عفونت متمرکزند، اما آنتی بیوتیک ها در سراسر بدن سفر و در محل عفونت متمرکز نیستند. باکتریوفاژها بدون عوارض جانبی بوده، اما باکتری های مقاوم، آلرژی (گاهی اوقات حتی واکنش های آنافیلاکتیک منجر به مرگ) و عفونت های ثانویه شایع، عوارض جانبی آنتی بیوتیک درمانی است. در نهایت، باکتریوفاژ سازگار براساس انتخاب طبیعی محیط



زیست انتخاب می شود، جداسازی و شناسایی باکتری های موجود سریع تر از کشف و توسعه آنتی بیوتیک جدید است که ممکن است چندین سال طول بکشد، و ممکن است میلیون ها دلار برای آزمایش های بالینی هزینه بردار باشد. علاوه بر این، اگر چه باکتری می تواند به آنتی بیوتیک ها مقاوم شود، فاژها می توانند جهش یابند و در نتیجه برای مقابله با باکتری های مقاوم نیز مناسب باشند. در واقع، فاژ درمانی و درمان با آنتی بیوتیک، هنگامی که با هم همکاری کنند موجب، هم افزایی هم می شوند.

درمان نوین (باکتریوفاژ درمانی)

بهترین روش درمانی که از سالهای ۲۰۰۶-۲۰۰۸ به تدریج رو به پیشرفت و در حال حاضر در مرحله عملی شدن است استفاده از روش های جدیدی است که بتوان جلوی مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک های مضر و مختل کننده فلورهای نرمال دستگاه گوارش را بگیرد و حرکتی باشد در جهت پیش رفت روش های درمانی جدید. عود عفونت دیفیسیل از اختلال از فلور کولون توسط آنتی بیوتیک درمان و تداوم مترونیدازول یا وانکومايسین آغاز شده است. در سال ۱۹۸۷، مهر و همکاران از یک سویه nontoxicogenic از کلوستریدیوم دیفیسیل با هدف پر کردن تو رفتگی در دیوار های زیست محیطی سویه های مولد سم برای عفونت استفاده کرده اند. این روش حفاظت، در مقابل عفونت در حیوانات موثر بوده و در حال حاضر در حال توسعه برای انسان است که معمولاً از مدفوع انسان به دست آمده از یک عضو خانواده نیز بوده است یا از طریق یک لوله بینی معدی تجویز می شود یا در کولونوسکوپی استفاده می شود.

منابع

- Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49:390-402.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan JB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-15.
- Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrheal in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9. [Erratum, *N Engl J Med* 2006;354:2200.]
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile* associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp*