مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

مقایسه درمان برپایه کلستین با درمان بر پایه آمپی سیلین سولباکتام در آسینتوباکتر مقاوم به کاربـاپنم در پنومونی ناشی از ونتیلاتور

معصومه صوفیان: گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی‌اراک، اراک، ایران
رضا جعفری: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی‌اراک، اراک، ایران
احسان الله غزنوی راد: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک ، ایران
آمیتیس رمضانی: گروه تحقیقات بالینی، انستیتو پاستور ،تهران، ایران
نادر زرین فر: گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی‌اراک، اراک، ایران
پگاه محقق: گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه‌علوم پزشکی‌اراک، اراک، ایران (* نویسنده مسئول) pmohaghegh@arakmu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: گونه‌های آسینتوباکتر پاتوژن‌های مهم بیمارستانی هستند و افزایش شیوع مقاومت چند دارویی به خصوص نسبت به کاربانپم‌ها در گونه‌های آسینتوباکتر رو به افزایش است. هدف از مطالعه فوق مقایسه درمان برپایه کلستین با درمان بر پایه آمپی سیلین سولباکتام در آسینتوباکتر مقاوم به کاربانپم‌ها در پنومونی ناشی از ونتیلاتور است.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۴۳ بیمار مبتلا به پنومونی ناشی از ونتیلاتور با آسینتوباکتر تولید کننده کاربانپم در ۲ گروه درمانی آمپی سیلین سولباکتام+ کاربانپم و کلستین + کاربانپم بررسی شدند. بیماران در ابتدا و انتهای درمان از نظر تعداد گلبول سفید و ESR و کشت خلط و مرگ و میر بررسی شدند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS 20 آنالیز گردید.

یافته‌ها: تعداد گلبول‌های سفید و میزان سدیمانتاسیون خون در گروه کلستین به همراه کاربانپم به میزان بیشتری کاهش یافته بود و اختلاف آماری معنی داری در دو گروه مشاهده شد ($p< ۰/۰۵$). در گروه کلستین + کاربانپم در انتهای مطالعه ۲۳ مورد کشت خلط از نظر آسینتوباکتر منفی بود. بیمارانی که بر پایه آمپی سولباکتام درمان شدند، تنها یک مورد کشت خلط از نظر آسینتوباکتر منفی بود.

نتیجه‌گیری: استفاده از کلستین +کاربانپم سبب بهبود پاسخ بالینی و آزمایشگاهی بیماران می‌گردد و لذا در بیماران با پنومونی ناشی از ونتیلاتور با آسینتوباکتر مقاوم به کاربانپم به عنوان درمان ارجح توصیه می‌شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها
آسینتوباکتر بومانی،
کلستین،
آمپی_سولباکتام،
پنومونی ناشی از ونتیلاتور،
آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربانپم

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۲۱
تاریخ چاپ: ۹۹/۰۵/۲۵

شیوه استناد به این مقاله:
Sofian M, Jafari R, Ghaznavi-Rad E, Ramezani A, Zarinfar N, Mohaghegh P. Colistin based vs. Ampicillin-Sulbactam based therapy for the treatment of Carbapenem- resistant *Acintobacter baumanni* ventilator-associated pneumonia. Razi J Med Sci. 2020;27(5):188-196.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(5):188-196. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Colistin based vs. Ampicillin-Sulbactam based therapy for the treatment of Carbapenem- resistant *Acintobacter baumanni* ventilator-associated pneumonia

Masoomeh Sofian, Department of Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Reza Jafari, Department of Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Ehsanollah Ghaznavi-Rad, Department of medical laboratory sciences, Arak School of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Amitis Ramezani, Clinical Research Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
Nader Zarinfar, Department of Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Pegah Mohaghegh, Department of community medicine, school of medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran (*Corresponding author) pmohaghegh@arakmu.ac.iran

Abstract

Background: *Acinetobacter baumannii* (*A. baumanni*) is one of the most important pathogens of Ventilator- associated Pneumonia in hospitals. Ventilator-associated pneumonia usually develops after more than 48 hours of tracheal intubation and mechanical ventilation. Prevalence of Multidrug-resistant (MDR) in Acinetobacter baumannii species is increasing. This organism can cause severe infections in hospital settings, especially in the ICU. In the past, carbapenems such as meropenem and imipenem have been used as the drug of choice in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter infections. Carbapenem resistance is currently increasing. Despite numerous studies to treat ventilator-associated pneumonia caused by Carbapenem-resistant *A. baumanni*, the best drug choice for the treatment of this pneumonia remains unclear. Although some studies suggest Colistin as a first-line drug choice for critically ill patients with ventilator-associated pneumonia, the results of a systematic review study in 2017 showed that monotherapy with sulbactam in the treatment of pneumonia caused by drug-resistant Acinetobacter is preferable to treatment with intravenous colistin. Researchers have recommended clinical trials to confirm the findings in this pneumonia. Therefore, the purpose of this study was to compare colistin based vs. Ampicillin-Sulbactam based therapy in carbapenem-resistant *A. baumanni* ventilator-associated pneumonia.

Methods: In this double-blind clinical trial study, 43 patients with ventilator-associated pneumonia who were admitted to the ICU of Valiasr Hospital in Arak, Iran, were included in the study and were assessed in two groups: colistin based vs. Ampicillin-Sulbactam based. Patients were evaluated at baseline and at the end of treatment for white blood cell count, ESR, and sputum culture and mortality. Inclusion criteria included age over 16 years and ventilator-induced pneumonia with carbapenem-resistant *A. baumanni*. Exclusion criteria included discontinuation of treatment and patient dissatisfaction to continue the study. Lower Respiratory Secretion was collected from these patients and sent to the laboratory. Isolation of bacteria was performed according to the standard bacteriological method and then using isolated biochemical methods, the isolated bacteria were identified up to the species. E-test was used to determine the lowest growth inhibitory concentration (MIC) to colistin and ampicillin

Keywords
Acinetobacter baumanii, Colestin, Ampicilin-Sulbactam, Ventilator-associated Pneumonia , Carbapenem Resistant *A. baumanii*

Received: 10/06/2020
Published: 15/08/2020

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

sulbactam. The sample size was 33 patients in each group. There were 33 patients in the Colistin group. In the ampicillin-sulbactam group, 10 patients and 20 laboratory samples with ampicillin-sulbactam discs were also performed by antibiogram method. Laboratory sputum culture was used because antibiotic resistance was observed in the first 10 patients in the ampicillin-sulbactam group and there was no complete recovery and therefore due to concern for the lives of patients; The rest of the samples were performed in vitro. Patients were evaluated at the beginning and end of treatment on day 14. It should be noted that in order to double-blinded study, the patient and the data analyzer did not know about grouping. Data were analyzed by SPSS 20 software using descriptive statistics, t-test and chi-square. The normality of quantitative data distribution was checked by Kolmogorov-Smirnov test. The code of ethics of this dissertation was IR.ARAKMU.REC.1397.89. The registration code in Iran Clinical Trial Center for the above dissertation was IRCT20141209020258N126.

Results: In this double-blind clinical trial study, 33 patients in the colistin group and 10 patients and 20 sputum culture samples in the ampicillin-sulbactam group were studied. The mean ± standard deviation of age of 43 patients was 48.23±16.85 years. The minimum age was 19 years and the maximum age was 85 years. In the cholistin + carbapenem group, out of 33 patients who were initially admitted to the study, 3 died before the end of the study and in the ampicillin-sulbactam group, out of 10 patients admitted to the study, 2 died before the end of the study.

The number of WBC and the rate of ESR in the colistin + carbapenem group were decreased significantly ($p<0.05$) and 23 cases of sputum culture were negative for acinetobacter at the end of the study. in the colistin based group on day 14 of treatment, only 2 patients had higher than normal WBC counts and 24 cases had normalized chest X-rays. In the ampi-sulbactam+carbapenem group, at the end of treatment, 3 patients had normal WBC counts. Only one sputum culture was negative and 1 case had normal chest x-ray at the end of study. In 20 sputum culture samples that were examined in vitro, only two samples were sensitive to ampicillin-sulbactam and 18 cases were resistant to ampicillin-sulbactam.

Conclusion: The use of colistin+carbapenem improves clinical and laboratory response of patients. Therefore colistin-based therapy for the treatment of Carbapenem- resistant *A. baumanni* ventilator-associated pneumonia is recommended..

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Sofian M, Jafari R, Ghaznavi-Rad E, Ramezani A, Zarinfar N, Mohaghegh P. Colistin based vs. Ampicillin-Sulbactam based therapy for the treatment of Carbapenem- resistant *Acintobacter Baumanni* ventilator-associated pneumonia. Razi J Med Sci. 2020;27(5):188-196.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

مقدمه

آسینتوباکتر بومانی (*Acinetobacter baumannii*) از پاتوژن‌های مهم پنومونی ناشی از ونتیلاتور می‌باشد (۱، ۲). پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator-associated Pneumonia) معمولاً پس از گذشت بیش از ۴۸ ساعت از لوله گذاری داخل نای و تهویه مکانیکی ایجاد می شودو مرگ و میر ناشی از این پنومونی بین ۳۰ تا ۷۰ درصد متغیر است. (۱, ۲) شیوع مقاومت چند دارویی (Multidrug-resistant: MDR) در سویه‌های آسینتوباکتر بومانی رو به افزایش است (۳-۵). آسینتوباکتر MDR (multi-drug resistant Acinetobacter baumannii) به بیشتر از سه کلاس از انتی بیوتیک‌ها (شامل آمینوگلیکوزیدها، پنی سیلین‌ها و کاربا‌پنم‌ها و سفالوسپورین‌ها و مهار کننده‌های بتالاکتام و کینولون‌ها و کلستین و tigecycline) مقاومت دارویی نشان می‌دهد (۶، ۷). این ارگانیسم می‌تواند در محیط های بیمارستانی بخصوص در ICU عفونت‌های شدید ایجاد کند. مقاومت بالای این باکتری نسبت به شرایط محیطی امکان حضور این باکتری را در محیط‌های بیمارستانی افزایش داده است (۸، ۹). در بررسی‌های انجام شده در بیمارستانهای ایران، حدود ۲۰٪ باکتری‌های جدا شده در ICU جراحی بیمارستان رسول اکرم تهران آسینتوباکتر بوده است (۸). در مطالعه ای در ICU بیمارستان قلب شهید رجایی تهران بیشترین حساسیت انتی بیوتیکی در آسینتوباکتر بومانی MDR به مروپنم+ کلستین بود (۴). در مطالعه جوانبخت و همکاران در بیمارستان امام رضای مشهد شایعترین پاتوژن بیمارستانی آسینتوباکتر با شیوع ۲۵،۸ درصد گزارش شد (۱۰). در مطالعه درودگر و همکاران در تهران شیوع عفونت بیمارستانی با آسینتوباکتر در بخش ICU ۶۳/۲ درصد گزارش شد (۱۱). درمان عفونت های آسینتوباکتر در مواردی که مقاومت چند دارویی وجود دارد مشکل می باشد. (۱۲، ۱۳). در گذشته کاربا‌پنم‌ها مانند مروپنم و ایمی‌پنم به عنوان داروی انتخابی در درمان عفونت‌های اسینتوباکتر مقاوم به چند دارو استفاده می‌شد (۱). در حال حاضر مقاومت به کاربا‌پنم رو به افزایش است (۱۳، ۱۴). این باکتری متالوبتالاکتامازهایی را تولید می‌کند که موجب مقاومت به اکثر بتالاکتام‌ها می‌شود (۱۵، ۱۶). در مطالعه شجاعی و همکاران، در درمان پنومونی ناشی ازآسینتوباکتر مقاوم به چند دارو ، ۴۱/۴ درصد به آمپی سیلین سولباکتام، ۵۱/۷ درصد به مروپنم+کلستین و ۹۳ درصد به مروپنم مقاومت دارویی وجود داشت (۱۷). علی رغم مطالعات متعدد صورت گرفته در داخل و خارج کشور، جهت درمان پنومونی ناشی از ونتیلاتور ناشی از آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربا‌پنم، همچنان بهترین گزینه دارویی برای درمان این پنومونی نامشخص باقی مانده است. علی رغم اینکه برخی مطالعات کلستین را به عنوان خط اول درمان دارویی برای بیماران بدحال مبتلا به این پنومونی پیشنهاد می کنند، نتایج یک مطالعه مروری سیستماتیک در سال ۲۰۱۷ نشان داد، منوتراپی با سولباکتام در درمان پنومونی ناشی از آسینتوباکتر مقاوم به دارو بر درمان با کلستین وریدی ارجح است و در این مطالعه توصیه به انجام کارازمایی‌های بالینی برای تایید یافته‌ها در این پنومونی شده است (۱۸-۲۴). لذا این مطالعه با هدف مقایسه درمان کلستین+کاربا‌پنم با درمان آمپی‌سیلین-سولباکتام+ کاربا‌پنم در درمان پنومونی ناشی از ونتیلاتور با سوش‌های آسینتوباکتر مقاوم به کاربا‌پنم انجام شد.

روش کار

دراین مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۴۳ بیمار مبتلا به پنومونی ناشی از ونتیلاتور ناشی از آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربا‌پنم که در بخش ICU بیمارستان ولیعصر اراک بستری بودند در مطالعه وارد شدند. معیار های ورود به مطالعه شامل سن بیشتر از ۱۶ سال و ابتلا به پنومونی ناشی از ونتیلاتور با آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربا‌پنم و معیارهای خروج شامل عدم تکمیل و قطع دوره درمانی و عدم رضایت بیمار جهت شرکت در مطالعه بود. حجم نمونه براساس مطالعه Kim WY و همکاران (۶) با احتساب $\alpha = ۰/۰۵$ و بهبود بالینی ۴۷٪ در گروه tigecycline و ۴۸٪ در گروه colistin با استفاده از فرمول مقایسه نسبت ها در دو گروه مستقل و ریزش نمونه ۱۰٪ معادل ۳۳ نفر در هر گروه بر آورد شد.

پس از ویزیت توسط پزشک متخصص عفونی،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

بیمارانی که دارای علایمی نظیر تب، لکوسیتوز، ترشح چرکی از تراشه، انفیلتراسیون جدید یا پیشرونده در گرافی قفسه صدری بودند و تشخیص پنومونی ناشی از ونتیلاسیون داده شد در مطالعه وارد می شدند. در همه بیماران پنومونی در عرض ۴۸ ساعت بعد از شروع ونتیلاسیون مکانیکی ایجاد شده بود. سپس از این بیماران ترشحات تنفسی تحتانی Lower Respiratory Secretion جمع آوری گردیده و به آزمایشگاه ارسال می گردید.. جداسازی باکتری‌ها طبق روش استاندارد باکتری شناسی انجام و سپس با استفاده از روشهای بیوشیمیایی باکتریهای جداشده تا سطح گونه شناسایی گردیدند.

برای بررسی تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های مورد مطالعه به روش دیسک دیفیوژن (Kirby-bauer) روی محیط مولر هینتون آگار (شرکت مرک آلمان) طبق دستورالعمل سال ۲۰۱۷، انستیتوی استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) و با استفاده از دیسک‌های: آمیکاسین (میکروگرم ۳۰)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، ایمی پنم (۱۰ میکروگرم)، سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم)، تری متو پریم-سولفامتوکسازول (۱۰ میکروگرم)، پیپیراسیلین- تازوباکتام (۱۰۰ میکروگرم) و سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم) تهیه شده از شرکت پادتن طب انجام گرفت. برای تعیین میزان کمترین غلظت بازدارندگی رشد (MIC) به کلیستین و آمپی سیلین سولباکتام از روش E-test استفاده گردید. زمانی که آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربا‌پنم مشخص گردید افراد به صورت تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. در گروه کلستین ۳۳ نفر وارد شدند و در گروه آمپی سیلین-سولباکتام ۱۰ بیمار و ۲۰ نمونه آزمایشگاهی با دیسکهای آمپی سیلین سولباکتام به روش آنتی بیوگرام نیز انجام شد. استفاده از نمونه کشت خلط آزمایشگاهی به این جهت انجام شد که در ۱۰ بیماری که در گروه آمپی سیلین-سولباکتام وارد شدند مقاومت به انتی بیوتیک مشاهده شد و بهبودی کامل ایجاد نشد و لذا به دلیل نگرانی برای جان بیماران؛ مابقی نمونه ها در شرایط آزمایشگاهی انجام شد.

در گروه کلستین + کاربا‌پنم دوز دارو براساس کلیرانس کلیوی محاسبه گردید. در GFR >90 دوز کلستین ۲,۵-۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شد. در گروه آمپی سیلین-سولباکتام+کاربا‌پنم ۹ گرم آمپی سیلین-سولباکتام سه بار در روز براساس کلیرانس کلیوی تعدیل شد. دوز کاربا‌پنم های مصرفی به صورت ایمی پنم ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت و مروپنم ۱ گرم هر ۸ ساعت بود. اطلاعات دموگرافیک شامل بیماری های زمینه ای و سن و جنس و امتیاز APACHE II در زمان پذیرش ثبت شد.

بیماران در ابتدا و انتهای درمان که روز ۱۴ بود بررسی شدند. آزمایش WBC و CXR و ESR انجام شد. در انتها نتایج حاصل از دو گروه با هم مقایسه شد. لازم به ذکر است جهت دو سوکور کردن مطالعه، بیمار و آنالیز کننده داده ها نسبت به گروه بندی اطلاع نداشتند.

داده‌ها توسط نرم افزار SPSS ۲۰ و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون تی تست و کای دو آنالیز شد. نرمال بودن توزیع داده های کمی توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی شد. در تمامی مراحل تحقیق کلیه بیانیه‌های اخلاق در پژوهش هلسینکی و کمیته‌های پژوهش در اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک لحاظ می‌شد. کد اخلاق این پایان نامه IR.ARAKMU.REC.1397.89 بود. کد ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران برای پایان نامه فوق IRCT20141209020258N126 بود.

یافته‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور ۳۳ بیمار در گروه کلستین و ۱۰ بیمار و ۲۰ نمونه کشت خلط در گروه آمپی-سولباکتام بررسی شدند. از ۴۳ بیمار کلنی خالص اسینتوباکتر بامانی با استفاده از روشهای استاندارد میکروبیولوژیک ایزوله گردید. تمامی این ایزوله‌ها به آنتی بیوتیک‌های آمیکاسین، سیپروفلوکسازین، ایمی پنم، سفتریاکسون، کوتریموکسازول، پیپیراسیلین- تازوباکتام مقاوم بودند.

در مجموع ۴۳ بیمار مورد بررسی، میانگین سنی بیماران ۱۶/۸۵±۴۸/۲۳ سال بود. کمترین میزان سن ۱۹ سال و بیشترین سن ۸۵ سال بود. ۲۷ نفر (۵۰

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

درصد) مرد و ۱۶ نفر (۲۹/۶ درصد) زن بودند. همانطور که در جدول شماره ۱ مشخص است اختلاف آماری معنی داری از نظر سن بین دو گروه مشاهده نشد (p= ۰/۵۹۴).

در گروه کلستین + کارباپنم هنگام ورود به مطالعه امتیاز آپاچی به طور میانگین ۱۰ و در گروه آمپی سیلین/سولباکتام امتیاز آپاچی به طور میانگین ۱۱ بود. مقدار ESR و WBC در ابتدای درمان در جدول شماره ۲ ذکر شده است. اختلاف آماری معنی داری از نظر تعداد گلبول سفید و میزان سدیمانتاسیون خون در ابتدا مطالعه بین ۲ گروه مشاهده نشد

در گروه کلستین + کارباپنم از ۳۳ مورد بیمار که در ابتدا وارد مطالعه شد ۳۰ مورد زنده و ۳ مورد قبل از پایان مطالعه فوت شدند و در گروه آمپی سیلین-سولباکتام از ۱۰ مورد بیمار وارد شده در مطالعه ۲ مورد قبل از پایان مطالعه فوت شدند.

همانطور که در جدول شماره ۳ بیان مشخص است، در انتهای مطالعه، تعداد گلبول های سفید در گروه کلستین + کارباپنم کاهش یافته بود و تفاوت مشاهده شده بین دو گروه از نظر آماری (p=۰/۰۰۱) و بالینی معنی دار بود.

در گروه آمپی سیلین-سولباکتام در انتهای درمان از ۸ بیمار زنده مانده، تنها ۳ مورد تعداد گلبولهای سفید نرمال داشتند و باقی موارد علیرغم کاهش نسبت به آزمایش اولیه ولی در محدوده بالاتر از نرمال قرار داشت.

در گروه کلستین از ۳۰ بیمار زنده مانده در روز ۱۴ درمان، تنها ۲ مورد علی رغم کاهش تعداد گلبولهای سفید نسبت به ابتدای درمان، همچنان تعداد گلبولهای سفید بالاتر از نرمال بود. میزان سدیمانتاسیون خون درانتها مطالعه در گروه کلستین کاهش یافته بود و تفاوت آماری معنی داری در دو گروه وجود داشت (P=۰/۰۲۲).

از نظر دمای بدن بیماران در طی درمان در گروه آمپی سیلین سولباکتام ۴ مورد در پایان درمان تب نداشتند و البته ۳ مورد با درجه حرارت در بالاترین محدوده نرمال قرار داشتند و ۴ مورد نیز همچنان تبدار بودند. در گروه دریافت کننده کلستین تمام بیماران در انتهای درمان تب نداشتند.

از نظر گرافی سینه در بیماران حاضر در مطالعه در گروه آمپی سیلین سولباکتام تنها ۱ مورد گرافی نرمال

جدول ۱- مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه آمپی سیلین سولباکتام + کارباپنم و کلستین + کارباپنم

متغیر	گروه	آمپی سیلین-سولباکتام	کلستین	p
سن (میانگین±انحراف معیار)		۴۵/۷۰±۱۴/۸۳	۴۹±۱۷/۵۵	۰/۵۹۴
جنسیت	مرد	۷ (۷۰)	۲۰ (۶۰/۶۰)	۰/۴۴۲
تعداد (درصد)	زن	۳ (۳۰)	۱۳ (۴۰/۴۰)	

جدول ۲- مقایسه درمان در دو گروه آمپی سیلین سولباکتام + کارباپنم و کلستین + کارباپنم در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه	آمپی سیلین-سولباکتام	کلستین	p
تعداد گلبول سفید (میانگین±انحراف معیار)		$(۱۴/۰۷ \pm ۱/۷۴۳)۱۰^{۳}$	$(۱۴/۸۶±۲/۳۶۳)۱۰^{۳}$	۰/۳۳۱
میزان سدیمانتاسیون خون (میانگین±انحراف معیار)		۲۵/۸۰±۶/۷۶	۲۸/۱۸±۷/۱۹	۰/۳۵۸

جدول ۳- مقایسه درمان در دو گروه آمپی سیلین سولباکتام + کارباپنم و کلستین + کارباپنم در انتهای درمان

متغیر	گروه	آمپی سیلین-سولباکتام	کلستین	p
تعداد گلبول سفید (میانگین±انحراف معیار)		$(۱۱/۰۵±۲/۰۵۵)۱۰^{۳}$	$(۷/۴۴±۱/۵۳۵)۱۰^{۳}$	۰/۰۰۱
میزان سدیمانتاسیون خون (میانگین±انحراف معیار)		۱۴/۳۷±۵/۴۲	۸/۷۶±۱/۴۰	۰/۰۲۲
* نمونه خلط بیماران	مثبت	۸ (۱۰۰)	۷ (۲۳)	۰/۰۴
تعداد (درصد)	منفی	۰ (۰)	۲۳ (۷۷)	

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

در انتهای درمان داشت و ۴ مورد انفیلتراسیون کمتر شده بودند و در ۳ مورد گرافی انتهای درمان در مقایسه با گرافی اولیه تغییر چندانی نداشت. در گروه کلستین ۲۴ مورد گرافی سینه نرمال شده بود و ۶ بیمار علیرغم وجود انفیلتراسیون در گرافی انتهای درمان ولی نسبت به گرافی اولیه کمتر شده بود.

در ۲۰ نمونه کشت خلط که در شرایط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند تنها دو نمونه حساس به آمپی سیلین-سولباکتام بودند و ۱۸ مورد به آمپی سیلین-سولباکتام مقاوم بودند.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه کارازمایی بالینی دوسوکور نشان داد اختلاف اماری معنی داری در پیامد بیماران در دو گروه درمانی وجود دارد. تعداد گلبول های سفید و میزان سدیمانتاسیون خون در گروه کلستین+کاباپنم کاهش معنی داری یافته بود. با توجه به نتایج به دست آمده داروی کلستین + کاباپنم می تواند تاثیر خوبی در مدیریت بیماران با پنومونی ناشی از ونتیلاتور با آسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاباپنم داشته باشد. نتایج مطالعه طالبی و همکاران جهت تعیین نمای حساسیت ضد میکروبی پنومونی ناشی از ونتیلاتور با آسینتوباکتر بومانی، تنها داروی با اثربخشی نسبی کلستین بود (۱). در مطالعه کمالی و همکاران در بیمارستان قلب شهید رجایی تهران، بیشترین حساسیت آنتی بیوتیکی آسینتوباکتر بومانی MDR به مروپنم + کلستین بود. نتایج این دو پژوهش تایید کننده مطالعه حاضر می باشد.

کلستین نوعی آنتی بیوتیک از دسته پلی میکسین است که توسط باکتری باسیلوس پلی میکسین ساخته می‌شود. این دارو جذب گوارشی اندکی دارد (۷). کنگکالا و همکاران در سال ۲۰۱۸ مطالعه ای با هدف مقایسه تاثیر داروهای مختلف در درمان عفونت آسینتوباکتر بومانی MDR و XDR انجام دادند. طبق نتایج مطالعه آنها مخلوط کلستین+ سولباکتام در مقایسه با مخلوط کلستین+tigecycline و کلستین به تنهایی از نظر میکروبیولوژیکال تاثیر بهتری داشت. درمان با tigecycline کمترین تاثیر را داشت و مخلوط کلستین+ سولباکتام نسبت به دو گروه دیگر تاثیر بهتری را اعمال کرد (۷). در مطالعه ما کلستین+کاباپنم تاثیر بهتری بر علائم کلینیکی و ازمایشگاهی بیماران نسبت به آمپی_سواباکتام+کاباپنم اعمال نمود و تعداد مرگ و میر کمتری به همراه داشت و گروه آمپی سیلین-سولباکتام در محدوده درمانی مطالعه تاثیری بر نتایج کشت خلط نداشت ولی تا حدودی علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار بهبود یافته بود.

مددی و همکاران در سال ۲۰۱۷ طی مطالعه‌ای، حساسیت لووفلوکساسین در مخلوط با امپی سیلین-سولباکتام و tigecycline را در آسینتوباکتر مقاوم به چند دارو بررسی کردند (۲۵). لووفلوکساسین+امپی‌سیلین-سولباکتام اثر سینرژیستی در ۹۰ درصد موارد داشتند در حالیکه در شرایط آزمایشگاهی مقاومت به آمپی سیلین-سولباکتام و لووفلوکساسین به تنهایی وجود داشت. بین ترکیب آمپی سیلین-سولباکتام+tigecycline و مخلوط tigecycline+ لووفلوکساسین اثر سینرژیستی دیده نشد. طبق نتایج مطالعه آنها مخلوط لووفلوکساسین با آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند آمپی‌سیلین-سولباکتام برای درمان آسینتوباکتر مقاوم به چند دارو توصیه می شود (۲۵). در مطالعه ما آمپی سیلین سولباکتام به همراه کاباپنم تاثیر مناسبی بر بهبود بیماران اعمال نکرد.

الیورا و همکاران در سال ۲۰۰۸ مطالعه ای گذشته نگر با هدف مقایسه آمپی سیلین-سولباکتام و polymyxins برای درمان عفونت‌های ناشی از آسینتوباکتر مقاوم به کاباپنم انجام دادند (۲۶). مطالعه آنان اولین مطالعه مقایسه دارویی در این زمینه بود. بیمارانی که پلی میکسین ها را دریافت کرده بودند شوک سپتیک بیشتر و نمره APACHEII بالاتر بودو بروز renal failure بیشتر بود. طبق نتایج مطالعه آنها پیشنهاد شد که مقایسه های بیشتری در این زمینه صورت گیرد که اگر آمپی سیلین -سولباکتام تاثیر بهتری دارد به صورت قطعی مشخص گردد(۲۶). نتایج مطالعه ما حاکی از برتری کلستین + کاباپنم بود و آمپی سیلین-سولباکتام نتوانست تاثیر مناسبی اعمال کند.

در تحقیقی در سال ۲۰۰۸ که توسط بتروسیان و همکاران در یونان انجام شد به ۲۸ بیمار با عفونت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

آسینتوباکتر مقاوم به چند دارو آمپی سیلین-سولباکتام در مقایسه با کلستین داده شد و پاسخ بالینی ۷۶,۸ برای آمپی سیلین-سولباکتام در مقابل ۷۳,۳ برای کلستین به دست آمد (۱۹). نکته مورد توجه این بود که در شرایط آزمایشگاهی تمام موارد به آمپی سیلین-سولباکتام مقاوم و تمام موارد به کلستین حساس بود (۱۹). در مطالعه ما پاسخ بالینی در گروه کلستین +کارباپنم بطور واضحی بهتر بود و نتایج در تناقض با مطالعه بتروسیان و همکاران بود که علت این تفاوت می‌تواند در تفاوت‌های ژنتیکی سوشهای مختلف آسینتوباکتر و شرایط جغرافیایی و محیطی متفاوت در دو مطالعه باشد. با توجه به نتایج این مطالعه مشخص شد که استفاده از کلستین و کارباپنم سبب بهبود پاسخ بالینی و آزمایشگاهی بیماران می گردد و در حال حاضر بهترین درمان جهت بیماران با پنومونی ناشی از ونتیلاتور با آسینتوباکتر مقاوم به کارباپنم می‌باشد.

طبق نتایج این مطالعه، درمان کلستین+کارباپنم در درمان پنومونی ناشی از ونتیلاتور با سوش های آسینتوباکتر مقاوم به کارباپنم توصیه می شود.

در مطالعه ما تمام بیماران در سرویس عفونی بستری نبودند و عدم وجود سوش‌های آسینتوباکتر به تعداد کافی در بیمارستان ولیعصر اراک و عدم وجود داروی آمپی سیلین سولباکتام در بیمارستان دیگر، علیرغم وجود سوشهای آسینتوباکتر در آن بیمارستانها سبب کند شدن روند مطالعه شد. پیشنهاد می گردد مطالعات گسترده تر و باحجم نمونه بیشتری به صورت چند مرکزی (multicenter) و با مدت زمان متفاوت تر درمان صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان نامه دستیاری عفونی دکتر رضا جعفری با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC. 1397.89 و کد کارآزمایی بالینی IRCT20141209020258N126 می باشد. بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک و مرکز تحقیقات عفونی تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Talebi Taher M, Minaeian S, Bahadorizadeh L, Moradians V, Moradimoghadam O, asadipanah M, et al. Ventilator Associated Pneumonia by Acinetobacter baumannii And antimicrobial susceptibility pattern. Razi J Med Sci. 2019;26(2):1-9.

2. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2010;51(11):1238-44.

3. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nat Rev Microbiol. 2007;5(12):939-51.

4. Kamali M, Manshouri S, Bagheri Y, Rostami M, Karkhaneh Mahmoudi M, Moradnezhad P, et al. Prevalence and antibiotic resistance of Acinetobacter baumannii among patients in postcardiac surgery intensive care units of Rajaei Hospital, Tehran. Med J Islam Repub Iran. 2020;34(1):28-32.

5. Evans BA, Hamouda A, Amyes SG. The rise of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Curr Pharm Des. 2013;19(2):223-38.

6. Anthony Trevor BK, Marieke Knuidering-Hall Basic & Clinical Pharmacology 14 ed United States of America: McGraw-Hill Companies; 2018.

7. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2018;73(1):22-32.

8. Saadatian farivar A, Nowroozi J, Emami M. The Prevalence of Acinetobacter in Sergical ICU in Rasoul Akram Hospital in 2004-2005. J Rafsanjan Univ Med Sci. 2005;4(4):342-7.

9. Normohamady Z, Zamanzad B, Shavarzi A , Kiani P. Evaluation antimicrobial resistance of Acinetobacter baumannii isolated from Shahrekord teaching hospitals in 2013. J Shahrekord Uuniv Med Sci. 2015;16(6):1-8.

10. Javanbakht A, Askari E, Danesh L, Moghadas N, Mostafavi I, Naderinasab M. The incidence of cross infections in Imam Reza hospital, Mashhad, Iran. Iran J Microbiol. 2012;4(4):177-9.

11. Dorodgar S, Hatami H, Yadegarynia D, Arab-Mazar Z. Nosocomial Infections: Multicenter Surveillance of Antimicrobial Resistance in Tehran During 2015 - 2017. Arch Clin Infect Dis. 2018;13(5):e64246.

12. Vahaboglu H, Coskunkan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksal I, et al. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing Acinetobacter spp. and Pseudomonas

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

aeruginosa strains. J Med Microbiol. 2001;50(7):642-5.
13. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections. Drugs. 2014;74(12):1315-33.
14. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di Popolo A, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of Acinetobacter baumannii in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. J Clin Microbiol. 2004;42(3):946-53.
15. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from Acinetobacter baumannii clinical isolates from Korea. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(11):4485-91.
16. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant acinetobacter. J Glob Infect Dis. 2010;2(3):291-304.
17. Shojaei L, Mohammadi M, Beigmohammadi M-T, Doomanlou M, Abdollahi A, Feizabadi MM, et al. Clinical response and outcome of pneumonia due to multi-drug resistant Acinetobacter baumannii in critically ill patients. Iran J Microbiol. 2016;8(5):288-97.
18. Alcántar-Curiel MD, Rosales-Reyes R, Jarillo-Quijada MD, Gayosso-Vázquez C, Fernández-Vázquez JL, Toledano-Tableros JE, et al. Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii in Three Tertiary Care Hospitals in Mexico: Virulence Profiles, Innate Immune Response and Clonal Dissemination. Front Microbiol. 2019;10(2116.(
19. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. J Infect. 2008;56(6):432-6.
20. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D. Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant Acinetobacter baumannii: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality. Medicina (Kaunas). 2019;55(2):49.
21. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(1):e01110-18.
22. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. Crit Care. 2017;21(1):319.
23. Kim WY, Moon JY, Huh JW, Choi SH, Lim CM, Koh Y, et al. Comparable Efficacy of Tigecycline versus Colistin Therapy for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Pneumonia in Critically Ill Patients. PloS One. 2016;11(3):e0150642-e.
24. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant Acinetobacter baumannii Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. Indian J Critic Care Med. 2018;22(2):67-77.
25. Madadi-Goli N, Moniri R, Bagheri-Josheghani S, Dasteh-Goli N. Sensitivity of levofloxacin in combination with ampicillin-sulbactam and tigecycline against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Iran J Microbiol. 2017;9(1):19-25.
26. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter spp. J Antimicrob Chemother. 2008;61(6):1369-75.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]