Archive of SID

● مقالات مروری (۲)

نکاتی در مورد مقاومت میکروبها در برابر داروهای ضدمیکروبی

دکتر علیرضا یلدا
استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش عفونی

دکتر مهرناز رسولی‌نژاد
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش عفونی

گاهی فقط یک جهش ژنتیکی بدون اینکه تغییری در بیماریزایی میکروب بوجود آورد سبب مقاوم شدن میکروارگانیسم در برابر آنتی بیوتیک میشود.به عنوان مثال میکوباکتریوم سلی این وضع را در برابر استرپتومایسین پیدا کرده است.برای جلوگیری از پیدایش این نوع مقاومت باید از توأم نمودن چند دارو استفاده کرده و با مقدار کافی و مدت طولانی بکار برد تا میکروب از بین برود و از سرایت آن از فرد بیمار به سالم (سرایت میکروب مقاوم) جلوگیری شود. ولی متأسفانه با پیدایش میکوباکتریوم‌های مقاوم به چند داروی ضد سل متوجه میشویم که مسئله به این سادگی و راحتی نیست. مثال دیگری درباره جهش که منجر به مقاومت میکروارگانیسم میشود عبارتست از مقاوم شدن استافیلوکک و پسودوموناآئروژینوزا به فلورو کینولون.

تغییرات جهشی ممکن است سبب فعالتر شدن میکروب شده و نیز طیف فعالیت را وسیع‌تر کند. بعضی از میکروبها با گرفتن مواد ژنتیکی خارجی در برابر داروهای ضد میکروبی مقاوم میشوند از جمله انواعی از پنوموککها و منینگوکک‌ها که DNA خارجی راگرفته و با کروموزوم‌های خود ترکیب می‌کنند. بسیاری از ژنهایی که واسطه مقاومت میکروبها میشوند روی پلاسمیدهای قابل انتقال قرار دارند و میتوانند بوسیله کونژوگاسیون بین میکروبهای مختلف پخش و منتشر شوند.بعضی از پلاسمیدها دارای عوامل ژنتیکی هستند که موسوم به اینتگرون[1] بوده و قادرند ژنهای اگزوژن را شکار نمایند. تعدادی از ژنهای شکار شده بوسیله اینتگرون که وارد میکروارگانیسم شده‌اند سبب مقاومت میکروب در برابر تعداد زیادی از داروهای ضدمیکروبی میشوند. اینحالت در مقاومت آنتروکک‌ها به وانکومایسین وجود دارد. به نظر می‌رسد که بسیاری از ژنهای مقاومت،قبل از زمان مصرف بالینی داروهای ضد میکروبی در طبیعت وجود داشته‌اند. بعضی از این ژنها شبیه ژنهایی هستند که با مصرف داروهای ضدمیکروبی توسط خود میکروب ساخته نشده‌است[۱،۲].

کاربرد داروهای ضدمیکروبی به منظور

۱- Integron

www.SID.ir

Archive of SID

درمان و پیش‌گیری درانسان و در دامپزشکی و کشاورزی منجر به ایجاد میکروارگانیسم‌های مقاوم شده‌است.

از عوامل مهم مقاوم شدن میکروارگانیسم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع و گرانقیمت تجویز این مواد بوسیله پزشکان در مطب‌ها برای درمان اوتیت و سینوزیت و دیگر عفونتهای شایع است و همچنین کاربرد زیاد آنتی بیوتیکها برای افراد با نقص ایمنی و نیز کاربرد این مواد در ICU[1] سبب پیدایش انواع مقاوم شده است.

این میکروارگانیسم‌ها که معمولاً به چندین آنتی بیوتیک مقاومند از علل عفونتهای شدید بیمارستانی [2] هستند.

پزشکان در برابر دو موضوع یادو حالت مخالف هم قرارگرفته‌اند. یکی مقاوم شدن میکروبها به آنتی بیوتیکها و دیگری کشف و تهیه آنتی بیوتیکهای جدیدی که روی میکروبهای مقاوم مؤثرند.

در سال‌های اخیر کشف و تهیه آنتی بیوتیک‌های جدید کم شده‌است که بعلت هزینه زیاد آن میباشد. این هزینه از ابتدای مطالعه تا زمانیکه یک دارو وارد بازار میشود،یکصد تا سیصدو پنجاه میلیون دلار آمریکا میباشد و به علاوه چون بسیاری از قسمت‌های حساس میکروارگانیسم که باید مورد هدف داروها قرارگیرند کشف شده و مورد استفاده قرار گرفته‌اند، بدینجهت باید از روشهای جدید (با تلاش فراوان) برای کشف مواد جدید استفاده شود.

باید از سه مکانیسم مقاومت میکروبی که ایجاد مشکلات درمانی در زمان حال وآینده می‌کنند اطلاع داشته باشیم که عبارتند از :

۱- پیدایش بتالاکتاماز در باسیلهای گرم منفی

۲- انتشار پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین که غالباً به چند دارو مقاومند

۳- پیدایش آنتروکک‌های مقاوم به وانکومایسین که قابل انتقال و سرایت هستند.

۱- مقاومت میکروارگانیسم به علت داشتن بتالاکتاماز

گرچه مکانیسم‌های مقاومت در برابر بتالاکتام چند نوع است ولی مهمترین آن بعلت بتالاکتامازها میباشد. این آنزیم‌ها، قادر به هیدرولیز حلقه بتالاکتام پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها و داروهای منتسب به آنها میباشند و سبب غیرفعال شدن آنها می‌گردند. کشف و کاربرد بتالاکتام‌های جدید منجر به پیدایش بتالاکتامازهای متعدد توسط میکروارگانیسم‌ها شده‌است. سفالوسپورین‌های اولیه مانند سفالوتین،حساس به اثر انواعی از بتالاکتامازهایی هستند که در باسیلهای گرم منفی بطور معمول وجود دارند مانند سفالوسپورینازهای کروموزومی پسودومنا و آنتروباکتر وانواع دیگر و همچنین حساس به اثرآنزیم‌های ساخته شده بوسیله پلاسمیدهای آنتروباکتریاسه‌ها میباشند. این آنزیم‌های پلاسمیدی به عکس آنزیم‌های کروموزومی معمولاً بوسیله مهارکننده‌های بتالاکتاماز مانند اسید کلاولانیک غیرفعال می‌شوند.

تغییر در ساختمان سفالوسپورین‌ها، منجر به ایجاد سفامایسین‌ها شده (سفوتتان و سفوکسیتین) که نسبت به بسیاری از بتالاکتامازهای پلاسمیدی مقاومند، سفالوسپورین‌های جدیدتر مانند سفتازیدیم و سفوتاکسیم و سفتریاکسون و همچنین آزترونام (مونوباکتام) در برابر بتالاکتامازها مقاومت بهتری دارند و بخاطر طیف وسیع و کمی عارضه، امروزه زیاد بکاربرده میشوند. متأسفانه از سال ۱۹۸۰ مقاومت در برابر ایندارو در باسیل‌های گرم منفی با مکانیسم ایجاد بتالاکتامازهای کروموزومی پیدا شد که اکثراً در نتیجه جهش می‌باشند و منجر به تشکیل و درست شدن این آنزیم‌ها می‌گردد. این میکروارگانیسم‌های مقاوم در بیمارستانها به ویژه در بخشهای مربوط به بیماران سرطانی وجود داشته و سبب عفونت‌های بیمارستانی شدید می‌شوند. با مطالعات همه‌گیری شناختی مولکولی معلوم شده است که این میکروبها از یک بیمارستان یا از بخشی به بیمارستانها وبخش‌های دیگر منتشر می‌شوند و همچنین مقاومت توسط پلاسمیدهای قابل انتقال بین میکروبهاپخش می‌شود.

متأسفانه گزارش‌هایی مبنی بر مقاوم شدن آنتروباکتریاسه‌هابه مهارکننده‌های بتالاکتامازها وجوددارد که علت آنرا زیاد ساخته شدن یا جهش بتالاکتامازها توسط این میکروارگانیسم‌ها میدانند[۳].

۲- پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین

درسال ۱۹۴۰ پنوموکک‌ها نسبت به پنی‌سیلین بسیار حساس بودند و غلظت کمتراز ۰/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر نه تنهااز رشد آنها جلوگیری می‌کرد بلکه به سرعت سبب لیز آنها می‌شد. در سال ۱۹۶۰ گزارش‌هایی از مقاومت پنوموکک به غلظت‌های ۰/۱ تا ۰/۶ میکروگرم داده‌شد و سپس مقاومت به غلظت‌های خیلی بالا یعنی ۴ تا ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر در اواسط سال ۱۹۷۰ از جنوب آفریقا گزارش داده شد.این انواع مقاوم به پنی‌سیلین غالباً نسبت به آنتی‌بیوتیکهای دیگر هم مقاومند. در زمان حال پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین در تمام نقاط دنیا وجود دارند. در مطالعه‌ای که در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ در آمریکا روی ۱۵۰۰ مورد پنوموکک بعمل‌آمده ۲۳/۶ درصد آنها مقاوم به پنی‌سیلین

۱- ICU: Intensive Care Unit

۲- Nosocomial

www.SID.ir

Archive of SID

بوده‌اند.۱۴/۱ درصد مقاومت میانه داشته‌اند (MIC= 0.1 -1 μg/ml[1]) در ۹/۵ درصد آنها درجه مقاومت بالا بوده‌است (MIC≥ 2 μg). از نظر جغرافیایی درصد مقاومت متفاوت میباشد (از ۲/۱ تا ۵۳ درصد) متأسفانه درصد مقاومت پیوسته در حال افزایش است به ویژه از نوع خیلی مقاوم.بسیاری از این پنوموکک‌های مقاوم به پنی‌سیلین به آنتی بیوتیک‌های دیگر نیز مقاومند،از جمله به اریترومایسین و تتراسیکلین وکلرامفنیکل و کوتری‌موکسازول.

مکانیسم ایجاد مقاومت در پنوموکک نسبت به پنی سیلین عبارتست از تغییرات پروتئینهای اتصالی پنی سیلین [2] که در سنتز دیواره باکتری مهم است. این تغییر سبب کاهش میزان پیوستن و اتصال پنی سیلین و داروهای نظیر به میکروارگانیسم میشود.این مقاومت ممکن‌است به سایر انواع استرپتوکک‌ها و همچنین تعدادی از میکروبهای دیگر هم منتقل شود. مقاومت مذکور در سروتیپ‌های مختلف پنوموکک بویژه در سروتیپ هایی که برای بچه‌ها بیماریزا هستند پیدامی‌شود و علت آن مصرف زیاد پنی‌سیلین در بچه‌هاست. این سروتیپ‌های مقاوم شده،ازبچه‌ها به بالغین سرایت می‌کند.چون پنوموکک خیلی سریع و راحت از شخصی به شخص دیگر میرسد بدینجهت میکروبهای مقاوم از بیماران به افراد سالم و از جمله به پزشکان و پرستاران رسیده و سبب عفونت بیمارستانی مزاحم میشوند و چون در اکثر موارد بزودی و در همه جا حساسیت پنوموکک را تعیین نمی‌کنند بدینجهت اکثر مواقع در مقابل بسط و انتشار انواع مقاوم قرار میگیریم. بزرگترین مشکل از پنوموکک‌های مقاوم در مورد درمان منتژیت پنوموککی است. دستور اینست که بویژه در نقاطی که درصد مقاومت بالاست و MIC بیش از ۱μg در میلی‌لیتر است حتی از سفتریاکسون هم به تنهایی در درمان منتژیت پنوموککی استفاده نشود و لازمست وانکومایسین هم به درمان اضافه شود. اضافه نمودن استروئیدبه رژیم درمانی باعث کاهش نفوذ وانکومایسین در منتژ و مایع نخاع میشود.این اثر در مورد نفوذ سفتریاکسون کمتراست. در مورد ریفامپین،استروئید سبب کاهش نفوذ نمیشود[۴].

علاوه براین حساسیت پنوموکک به پنی‌سیلین،لازم است که حساسیت پنوموکک بدست آمده از مایع نخاع را نسبت به سفوتاکسیم یا سفتریاکسون تعیین کنیم.چنانچه MIC برابر ۰/۵ μg در میلی لیتر یا کمتر باشد، نشان دهنده این است که میکروارگانیسم حساس بوده و با درمان ریشه‌کن میشود. ولی چنانچه MIC بیش از ۰/۵ μg در میلی لیترباشد باید میکروب را مقاوم تلقی نموده و داروی دیگری مانند وانکومایسین بکاربرده شود.

به نظرنمی‌رسد که با کشف و ساختن داروهای فعالتر و مؤثرتر بر پنوموکک مقاوم، مشکل درمان این عفونت حل شود. از این رو باید از طرق ایمن سازی افراد از ایجاد بیماری توسط این میکروبهای مقاوم جلوگیری نمود.

۳- آنتروککهای مقاوم به وانکومایسین[۵،۶].

آنتروکک از جمله عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش‌است. دومین میکروارگانیسم شایع در عفونت‌های جهازاداری ایجاد شده در بیمارستانها و در عفونت‌های زخم‌های بستر میباشد و نیز سومین علت شایع باکتری‌های نوزوکومیال است. به اکثر آنتی‌بیوتیکهایی که بطور معمول و جاری در بیمارستانها مصرف میشوند مقاوم‌است. مکانیسم مقاومت، جهش یا سرایت پلاسمید میباشد. چون اکثر آنتروکک‌ها نسبت به اثر بتالاکتام‌ها و گلیکوپپتیدها تحمل دارند بدینجهت از خاصیت سینرژیستی بین این دو دسته دارو برای درمان عفونت‌های شدید حاصل از این میکروارگانیسم (منتژیت واندوکاردیت) استفاده می‌کنند (به عنوان مجموعه باکتریسیدال) ولی چنانچه مقاومت آنتروکک زیاد باشد این مجموعه متأسفانه مؤثر واقع نمیشود. مقاومت میکروارگانیسم در مقابل مقادیر زیاد آمینوگلیکوزید معمولاً بعلت آنزیم‌های تغییردهنده این دارو میباشد که این نوع مقاومت در بیش از ۵۰ درصد سوش‌های جداشده وجوددارد.همچنین بسیاری از آنتروککهای جداشده به علت کاهش قدرت پیوسته شدن پنی‌سیلین به پروتئین‌های میکروبی،مقاوم به پنی‌سیلین هستند.

تااین اواخر وانکومایسین تنها دارویی بود که به عنوان داروی مؤثر بر آنتروکک‌هایی که به چندین دارو مقاومند بکاربرده می‌شد. این دارو بمدت ۳۰ سال بدون ایجاد مقاومت بکاربرده می‌شده‌است.مصرف وانکومایسین در سالهای اخیر به ۲۰ برابر رسیده‌است که این خود منجربه مقاوم شدن بعضی از میکروارگانیسم‌ها شده‌است.

متأسفانه در عفونت‌های بیمارستانی حاصل ازآنتروکک،شیوع انواع مقاوم به وانکومایسین از کمتراز ۰/۵درصد در سال ۱۹۸۹ به بیش از ۱۰درصد در سال ۱۹۹۵ رسیده‌است.این انواع مقاوم که ابتدا از بخشهای مراقبتهای ویژه گزارش شده‌است، امروزه در تمام بیمارستانها پخش میباشد.در بیمارانی که زمینه مساعد دارند و دچار باکترمی خطرناک میشوند،آنتروکک مقاوم به وانکومایسین در حدود ۵۰درصد موارد علت مرگ میباشد. عواملی که درایجاد این عفونت در بیماران بستری در بیمارستان دخالت

۱- MIC:Minimal Inhibitory Concentration

۲- Penicillin Binding Proteins

www.SID.ir

Archive of SID

دارنـد عـبارتنداز:مدت بستری بـودن در بـیمارستان، بـیماری زمـینه‌ای،مـصرف آنتی‌بیوتیکها به ویژه انواع بـاطیف وسیع و مصرف وانکـومایسین خـوراکـی و تـزریقی. ممکن است یک سروتیپ خاص آنـتروکک مقاوم،مسئول عفونتهای بیمارستانی باشد و در تمام بخش‌ها پخش شود یا سروتیپ‌های مـختلف مـقاوم بـه وانکـومایسین مسئول بـاشند. سـرچشـمه و مـبدأاصـلی ایـن میکروارگانیسم‌های مقاوم نامعلوم‌است،ولی از حـیوانـات مـزارع و بـوقلمون و فـاضلاب جداکرده‌اند. کاربرد گلیکوپپتیدها در پرورش دام مـمکن‌است سـبب پـیدایش آنـتروکک مقاوم و پخش آن درمحیط شود. مقاومت به وانکومایسین بـه مـیکروبهای دیگـر مـانند ارگـــانیسم‌های گـــرم مـثبت از جـمله اســـترپتوکک‌هاو لیســـتریامنوسیتوژن و اســـتافیلوکک طـلایی ســرایت مـی‌کند، همانطوریکه بین انواع مختلف آنـتروکک‌ها سرایت کرده و پخش میشود.

بنظر میرسد که مکانیسم مـقاوم شـدن آنتروکک به گـلیکوپپتیدها بـرپایه تـغییرات ساختمان دیواره میکروب بـاشد کـه سـبب اخـتلال دراتـصال یـا پـیوند وانکـومایسین می‌شود.

بـرای تـعیین حساسیت آنـتروکک بـه وانکومایسین از همان آزمـایش‌های Broth Dilution و Agar Dilution استفاده می‌کنند که با وجود اینکه جواب صددرصد صحیح نیست ولی اشتباه آن کم است. علی‌رغم رژیم‌های درمانی متعدد و مـتنوعی کـه بـرای درمـان عفونت‌های آنتروککی مقاوم به گـلیکوپپتید بکـاربرده شـده ولی دسـتور قـطعی چـاپ شده‌ای که مورد قبول اکثر مؤلفین باشد وجود ندارد و انتخاب داروها براساس حساسیت و تجربیات‌است (آمپی‌سیلین + جنتامایسین و یـا تـئی کـوپلانین). مـتأسفانه بسـیاری از مؤلفین اظهار میدارند که آنتروکک‌ها نسبت به تمام داروهای ضدمیکروبی جاری مقاوم شده‌اند.

حال این سئوال مطرح میشود که «چـه باید کرد»؟

۱- واقـعیت ایـن است کـه بـرای درمـان بیماریهای عفونی باکـتریایی آنـتی‌بیوتیک بکارمیبریم.

۲- میکروب‌ها با مکـانیسم‌های حـیرت‌آور نسـبت بـه داروهـای ضـدمیکروبی مـقاوم میشوند.

۳- باید در زمینه پیش‌گیری از عفونت‌های باکتریایی اقدامات جدی‌تری انجام داد.

۴- بـــرای جـــلوگیری از مـــقاوم شـــدن میکروارگانیسم‌ها باید تـوجهی بـه انـتخاب دارو و کاربرد صحیح آن (از نظر مقدار و مدت) داشت که دراین زمینه همکاری پزشکان و بیماران ضروری است. پزشکان باید دانش خـود را روز آمـد نـمایند و بـیماران بـاید از دستورات صحیح عـلمی پـزشکان اطـاعت نمایند و به دلخواه خود داروها را شروع و قطع نکنند.

۵- بـــرای جـــلوگیری از عـــفونت‌های بـیمارستانی بـاید اقـدامات مؤثری بـه عمل‌آوریم.

۶- مسلماً محققین با صرف عمر گرانبهای خود و صرف هزینه‌های گزاف درصدد تهیه داروهای جدید خواهند بود.

۷- به نظرنمی‌رسد مبارزه با مـیکروبها بـه روشی که از بدو پـیدایش آنـتی‌بیوتیکها تـا بحال وجودداشته بتواند کارساز باشد. زیرا با این روش چنانچه ملاحظه میشود به مـرور زمـان مـیکروبها مـقاوم شـده و در واقـع از پـزشکان و مـحققین جـلوافـتاده و پـیروز شده‌اند.

۸- مواد دیگری مانند واکسن‌ها، سـرم‌هـا، گـاماگـلبولین‌ها و G.C.S.F وG.M.C.S.F و انـتروفرون گـاما و غـیره را بـرای درمـان عـفونت‌ها در مـوارد خـاص بکـارمیبرند و مطالعات در این زمینه ادامه دارد و ازجـمله تلاش می‌شود که بـا کـاربرد مـوادی بـتوان گیرنده‌های سلولهای بدن میزبان را اشغال نمود. به این منظور که دیگـر مـحلی بـرای اتـصال و چسـبیدن مـیکروارگـانیسم‌ها بـه سلولهای مختلف بدن نباشد. ■

مراجع

1. Kopecko D. Specialized genetic recombination systems in bacteria . Prog .Mol. Subcell Biol. 1980;7:135-243.
2. Collis CM, Hall RM. Expression of antibiotics resistance gene in the integrated cassetles of integrone. Antimicrob Agents chemother.1995;39:155-162.
3. Medeiros AA. Evolution and dissemintion of beta Lactamases accelerated by gonerations of beta - Lactam antibiotics. chin. Intect Dis. 1997;24(supp1) S19-245.
4. Jacoby GA,Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agent. N Engl J Med. 1991;324:601-612.
5. Quintiliani R,Evers S , courvalin p. The van B gene confers various levels of selftransferable resistance to vancomycin enterococci. J. Infect Dis. 1993;146:1220-1223
6. Opal SM, Mayer KH, Medeiro AA.Mechanisms of bacterial antibiotics resistance in Mandell GL, Bennett je , dolin R eds, principles and practice of infectious Disease , New York: churchill Livingstone 2000,236-253 ■

www.SID.ir