

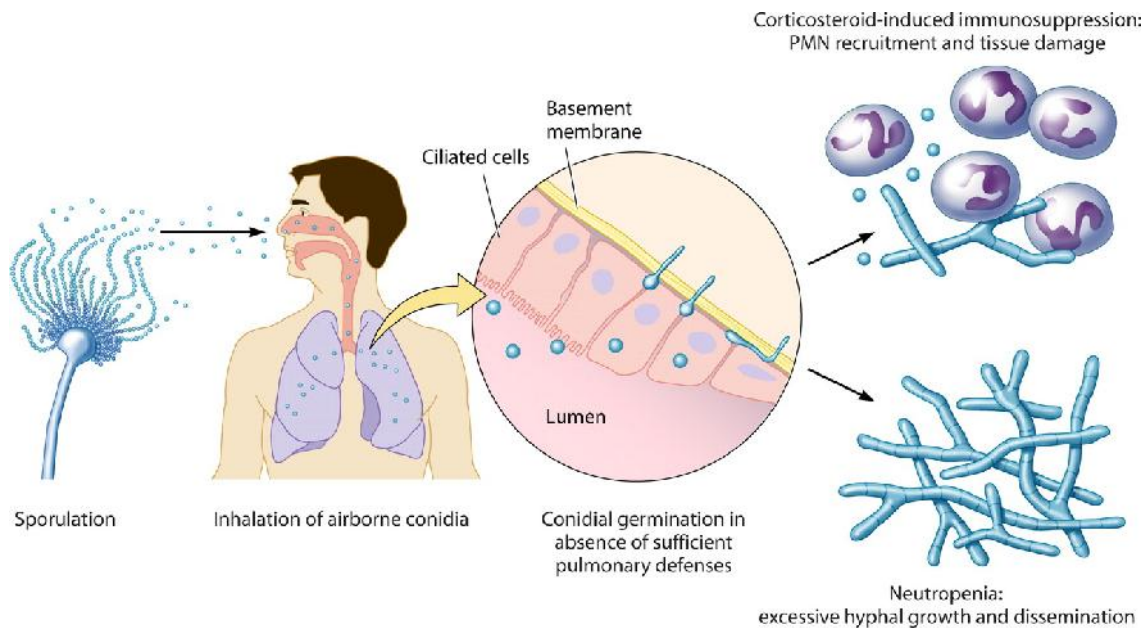
عفونت‌های قارچی مجاری تنفسی

بخش چهارم

دکتر محمد قهری - آزمایشگاه رسالت

www.resalatlab.com

همانطور که در شماره‌های قبل ذکر گردید، اگرچه ممکن است عفونت‌های قارچی ریه نسبت به عفونت‌های باکتریال و ویروسی از شیوع کمتری برخوردار باشند، اما این مسئله از اهمیت مشکلات عدیده‌ای که در امر تشخیص و درمان این قبیل عفونت‌ها وجود دارد نمی‌کاهد. اپیدمیولوژی، شیوع بیماری، بار اقتصادی، جمعیت‌های آسیب‌پذیر و میزان عفونت‌های قارچی مهاجم بویژه در طول دو دهه‌ی اخیر سیر سریعی پیموده است که علت عمده آن افزایش جمعیت انسانی در معرض خطر می‌باشد. این گروه جمعیتی شامل بیمارانی است که سیستم ایمنی آنها بععل مختلفی نظیر کنسرهای سلول‌های ایمنی خون، مغز استخوان و عقده‌های لنفاوی سرکوب شده است و نیز افراد HIV مثبت، بیمارانی که داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی دریافت می‌کنند؛ مانند افرادی که برای اجتناب از رد عضو پیوند شده و یا سلول‌های بنیادی پیوند شده از این دسته از داروها استفاده می‌کنند. کورتیکواستروئیدها اغلب برای بیماری‌های مختلف ریه استفاده می‌شوند. یک دسته جدید از عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی شامل ترکیباتی است که ملکول‌های رگولاتوری را بلوک می‌کنند. یکی از این سیتوکاین‌ها فاکتور نکروز دهنده تومور است که کلید بسیاری از فرآیندهای ایمنی بدن می‌باشد. علاوه بر این بیماران مبتلا به بیماری‌های ناتوان کننده مزمن که در وضعیت نقص ایمنی هستند میزبان‌های جذابی برای مهاجم قارچ‌ها می‌باشند. رشد عظیم و حجیم جمعیت، توسعه شهرنشینی و تغییرات آب و هوایی نیز از جمله فاکتورهایی هستند که به افزایش شیوع عفونت‌های قارچی در مناطق و نواحی خاصی کمک کرده‌اند. حوادث طبیعی مانند تسونامی و طوفان‌ها نیز در تغییرات اپیدمیولوژیک عفونت‌های قارچی سهمیم شناخته شده‌اند. بار مالی و اجتماعی عفونت‌های قارچی متحیر کننده و تکان دهنده است.



آسپرژیلوزیس مهاجمی

درمان ضد قارچی موفقیت آمیز در آسپرژیلوزیس مهاجمی ریوی در بیماران دارای اختلال در سیستم ایمنی به شروع به هنگام در استفاده از داروهای ضد قارچی و نیز برگشت نقص ایمنی یا جلوگیری از سرکوبی سیستم ایمنی بستگی دارد. تشخیص سریع و استعمال بموقع و بیدرنگ آمفوتریسین ب بعنوان فاکتورهای حیاتی در زنده ماندن و نجات یافتن از عفونت آسپرژیلوسی مهاجمی شناخته شده‌اند. بازیافت حالت گرانولوسیتوپنی، حذف یا تخفیف درمان کورتیکواستروئیدی و بهبود فاکتورهای ایمنونوسوپرسیو دیگر نیز از جمله فاکتورهای حیاتی در درمان موفقیت آمیز آسپرژیلوزیس مهاجمی ریوی در بیماران سرطانی می‌باشند. آمفوتریسین ب داخل وریدی با دوز بالا (1-1.5 mg/kg/d) یا فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب با دوز 5mg/kg/d درمان ابتدائی در بیمارانی است که در زمینه‌ی اختلال ژرف در سیستم ایمنی به آسپرژیلوزیس مهاجمی ریوی مبتلا هستند. آسپرژیلوزیس مهاجمی ریوی اغلب در بیماران گرانولوسیتوپنیک که سابقاً آمفوتریسین ب تجربی با دوز 5 mg/kg/d دریافت کرده‌اند ایجاد می‌شود. در چنین مواردی از این دارو با دوز 1 تا یک و نیم میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز استفاده می‌شود. اغلب از انفوزیون‌های سریع (کمتر از یکساعت) اجتناب می‌شود زیرا ممکن است با واکنش‌های مربوط به انفوزیون همراه شده و خطر آریتمی‌های قلبی در افرادی که قبلاً به بیماری کلیوی و یا اختلالات قلبی عروقی دچار بودند را افزایش دهد. چنین دوزاژی نیاز به مدیریت پزشکی دقیقی دارد تا از تومی را برگردانده

یا اصلاح کند. استفاده از سالیین (saline loading) بصورت 3 تا 5 میلی اکی‌والان گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در 24 ساعت با توجه به وزن بدن، وضعیت الکترولیت‌ها و عملکرد قلبی ریوی می‌تواند به اصلاح وضعیت ازتیمی کمک کند. در بیمارانی که عوامل نفروتوکسیک دیگری مثل سیکلوسپورین آ و یا آمینوگلیکوزیدها نیز دریافت می‌کنند و یا در افرادی که بیماری زمینه‌ای کلیوی مربوط به دیابت و یا پرفشاری خون دارند پیشگیری از ازتیمی القاء شده توسط آمفوتریسین ب سخت‌تر می‌شود. آمفوتریسین ب بیماران با زمینه‌ی اختلال شدید ایمنی که آسپرگیلوزیس منتشره و یا تهاجمی ریوی دارند را معالجه نمی‌کند؛ در عوض تنها می‌تواند عفونت را تا زمانی که ایمونوسوپرسیون برگشت کند تثبیت (stabilize) نماید. رهائی از وضعیت گرانولوسیتوپنی، کاهش شدت درمان کورتیکواستروئیدی و بهبود سایر فاکتورهای ایمونوسوپرسیو فاکتورهای بحرانی در درمان موفقیت آمیز آسپرگیلوزیس تهاجمی در افراد مبتلا به اختلال سیستم ایمنی هستند. تا زمانی که وضعیت ایمونوسوپرسیون بهبود نیافته و یا برگشت نکند پروگنوز آسپرگیلوزیس تهاجمی فرصت طلب ملال‌انگیز است. هرچند که درمان ترکیبی با عوامل دیگر ضد قارچی تصویری خوشایند و جذاب است اما داده‌های اندکی وجود دارد که از جنبه‌های درست و برحق آن حمایت کنند. ایتراکونازول بعنوان انتخاب جدید در درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی پیشنهاد شده است. در مطالعات جدید مشخص شده که این تری‌آزول ضد قارچی در درمان بیماران با آسپرگیلوزیس تهاجمی شامل آن دسته که پیوند ارگان و یا پیوند مغز استخوان گرفته‌اند و یا افرادی که عفونت HIV دارند فعالیت دارد.

گیرندگان پیوند عضو جامد که سایکلوسپورین دریافت می‌کنند ممکن است بعنوان جایگزین از ایتراکونازول که ترکیب غیرسمی برای کلیه‌ها است بهره ببرند. استفاده همزمان از ایتراکونازول و سایکلوسپورین موجب رسیدن سیکلوسپورین به غلظتی می‌شود که آن را به سطوح نفروتوکسیسیتی نزدیک می‌کند و لذا پایش سطوح این دارو و کاهش دوز آن ضروری است. علاوه بر این فراهمی زیستی (bioavailability) ایتراکونازول در بیمارانی که آسیب مخاطی ناشی از شیمی درمانی دارند و نیز در افرادی که از داروهای آنتی‌اسید استفاده می‌کنند (شامل عوامل بلوک کننده گیرنده H₂) ممکن است دچار اختلال شود. مشکلات مربوط به آشفتگی قابلیت دسترسی دارو را می‌توان با استفاده از محلول سیکلودکستین ایتراکونازول اصلاح و برطرف کرد. برای درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی سطوح پلاسمائی بالائی از ایتراکونازول باید فراهم شود؛ بعنوان مثال در یک مطالعه‌ی فارماکودینامیک جدید نشان داده شده که یک ارتباط مستقیم بین سطوح ایتراکونازول و فعالیت ضد قارچی در شرایط *in vivo* بر علیه آسپرگیلوس فومیگاتوس وجود دارد. Denning و همکاران حساسیت آسپرگیلوس فومیگاتوس به ایتراکونازول را تحت شرایط استاندارد شده‌ی آزمایشگاهی مطالعه کرده و پیامد کلینیکی آن را بررسی کردند. همچنین در بیماران انتخاب شده مبتلا به آسپرگیلوزیس تهاجمی لوکال (در حالت غیرنوتروپنیک) که با آمفوتریسین ب درمان شده بودند از داروی

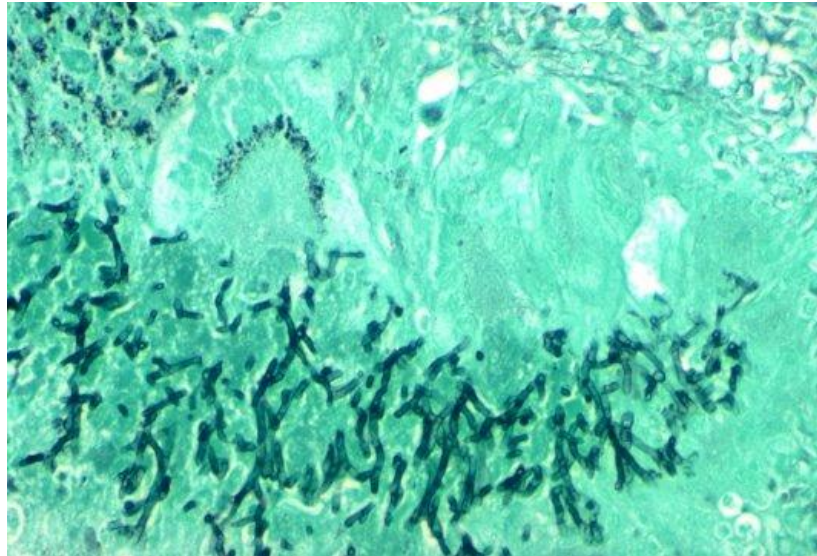
ایتراکونازول بعنوان درمان پایشی موفقیت‌آمیز در آسپرژیلوزیس تهاجمی استفاده گردیده است. محققین دیگری از این دارو برای سرکوب کردن عفونت مزمن و نیز در بیماران با بیماری گرانولوماتوز مزمن استفاده کرده‌اند. همانطور که قبلاً گفته شد کاربرد پارترال محلول سیکلودکسترین ایتراکونازول مشکلات مربوط به فراهمی زیستی آن را برطرف کرده است.

رزکسیون جراحی در آسپرژیلوزیس ریوی در شرایط ویژه‌ای انجام می‌شود. این شرایط عبارتند از:

- 1- وجود هموپتیزی از یک لزیون حفره‌ای منفرد
- 2- پیشرفت یک لزیون حفره‌ای علیرغم درمان ضد قارچی
- 3- ارتشاح سلولی به داخل استخوان یا نسج نرم توراسیک ضمن دریافت درمان ضد قارچی
- 4- پیشرفت عفونت در یک ارگان هدف کریتیکال مثل سیستم اعصاب مرکزی یا پریکارد

رزکسیون به هنگام در ترکیب با درمان ضد قارچی شدید در یک روش تهاجمی برای عفونت لوکالیزه در بیماران انتخابی بکار برده شده است. تصمیم برای هر بیمار باید منحصر به فرد باشد. عوامل مختلف دارویی از قبیل ریفامپین و فلوسیتوزین با آمفوتریسین ب در شرایط *in vitro* ترکیب شده‌اند و بصورت کلینیکال برای درمان آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی بکار رفته‌اند. در آزمایش‌های بالینی یا داده‌های *in vivo* برای حمایت، از استفاده‌ی روتین ترکیب درمان ضد قارچی با عوامل دارویی گفته شده و برای درمان با آزول‌ها به عوض استفاده از آمفوتریسین ب مدارک و شواهد با ثباتی وجود ندارد. ریفامپین ممکن است موجب القاء کلستاز داخل کبدی و ترومبوسیتوپنی در این بیماران شود. در صورت استفاده از فلوسیتوزین به منظور جلوگیری از بروز آثار میلوتوکسیسیته‌ی آن باید به سطح سرمی آن توجه دقیقی شود. ایمنی، فارماکودینامیک و خصوصیات ضد قارچی فلوسیتوزین در جای دیگری مرور شده است. اگر آسپرژیلوزیس ریوی علیرغم تحمل دوز ماکزیمم روزانه‌ی آمفوتریسین ب به پیشرفت خود ادامه دهد استفاده از فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب لازم می‌شود. کنترل انتقال محیطی کنیدی‌های آسپرژیلوس در اداره کردن شیوع بیمارستانی آسپرژیلوزیس اهمیت دارد. ظرفیت آسپرژیلوس فومیگاتوس برای بنا نمودن عفونت ریوی در یک میزبان با سیستم ایمنی مختل بستگی به میزان و مقدار تلقیح شده اسپوره‌های آن دارد. پالس‌های بزرگ کنیدی‌ها از منابع محیطی آلوده یک ریسک بالا برای توسعه‌ی آسپرژیلوزیس ریوی در بیماران دارای سیستم ایمنی مختل شده می‌باشند. در یک مرور آسپرژیلوزیس تهاجمی بیمارستانی مشاهده شد که شایع‌ترین منابع این قارچ در طغیان‌های بیمارستانی، آلودگی با واحدهای تهویه هوا و مکان‌های ساخت و ساز است. شواهد میکروبیولوژیکی برای نشان دادن ارتباط بین تکثیر داخل بیمارستانی ارگانیسیم‌های آسپرژیلوس با آسپرژیلوزیس اندمیک و اپیدمیک نیز در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شده است. بعد از حذف فیلترهای هوای آلوده شده و اصلاح کانون‌های محیطی، بیش از 100 برابر در شمارش اسپوره‌های

آسپر جیلوس کاهش نشان داده شده و نیز چهار برابر کاهش در آسپر جیلوزیس تهاجمی در طول 2 سال بعد از مطالعه وجود داشته است. سدها و حصارهای از کف تا سقف برای پیشگیری از انتقال کنیدی‌های آسپر جیلوس به جمعیت‌های در معرض خطر بالا باید در نواحی از بیمارستان که در آن عملیات ساختمانی یا نوسازی انجام می‌شود برقرار شود. سیستم‌های تهویه مطبوع از طریق میکروبیولوژی‌یکال باید پایش شوند؛ بویژه در طول مدتی که در دست تعمیر هستند و یا عملکرد خرابی دارند. در صورت امکان در بخش‌هایی از بیمارستان که بیماران گرانولوسیتوپنی حاد و شدید بستری هستند مثلاً در گیرندگان پیوند مغز استخوان آلونیک باید از فیلترهای HEPA استفاده کرد. گزارش‌های جدید توسط Anaissie و همکاران مطرح کرده است که سیستم‌های آب بیمارستانی ممکن است یک منبع بالقوه برای آئروسلیزاسیون گونه‌های آسپر جیلوس و فوزاریوم باشند، اما باز هم مطالعات بیشتری مورد نیاز است. در ارتباط با مراجع کنترل عفونت بیمارستانی تیم مهندسی بیمارستانی و پزشکی که بیماران ایمونوکامپرومایزد را تحت نظر دارند، هنگامی که تعمیرات سیستم‌های تهویه مطبوع و یا ساختمان سازی انجام می‌شود باید اقدامات مربوط به کنترل عفونت و محیط بطور مناسب بکار گرفته شوند. برای جلوگیری از آسپر جیلوزیس تهاجمی ریوی آمفوتریسین ب آئروسل شده کافی نیست و ممکن است بطور ضعیفی تحمل شود و بطور کلی نقش آن روشن نیست. در یک آنالیز موقتی آمفوتریسین ب آئروسلیزه برای جلوگیری از آسپر جیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران سرطانی نوتروپنیک سودمندی نشان نداده است. عوارض نامطلوب در بیش از 50٪ بیماران و قطع پروفیلاکسی در 23٪ بیماران پدید آمده است. آئروسلیزاسیون فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین ب و پنموکاندین‌ها در مطالعات حیوانی قابل انجام و مؤثر بوده است اما اطلاعات چندانی در مورد انسان در دسترس نیست. فلوکونازول در دوزاژ تائید شده‌ی فعلی یعنی 400 میلی‌گرم در روز در پیشگیری از آسپر جیلوزیس تهاجمی مؤثر نیست. در مطالعات محدودی مطرح شده که ایتراکونازول ممکن است برای این منظور مفید باشد؛ اگرچه اطلاعات بیشتری مورد نیاز است. در یک آزمایش تصادفی مربوط به ایتراکونازول، اختلاف قابل توجهی در گسترش کلی میکوزهای تهاجمی در بیماران دریافت کننده‌ی ایتراکونازول دیده نشده است، در حالیکه گزارش‌های دیگری در مورد ایتراکونازول در مطالعات غیر تصادفی فعالیت ایتراکونازول خوراکی در جلوگیری از آسپر جیلوزیس تهاجمی در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک و بیماری گرانولوماتوز مزمن را نشان داده‌اند. مطالعه‌ی بزرگی نیز در حال انجام است که اثر عوامل جدید سیکلودکسترین ایتراکونازول در جلوگیری از میکوزهای تهاجمی بویژه آسپر جیلوزیس را ارزیابی کند. استراتژی‌ها برای پیشگیری از عفونت تهاجمی قارچی بطور دقیق در بیماران نوتروپنیک مطالعه شده است. دو استراتژی پیشگیری در میزبانان نوتروپنیک وجود دارد: پروفیلاکسی و درمان تجربی.

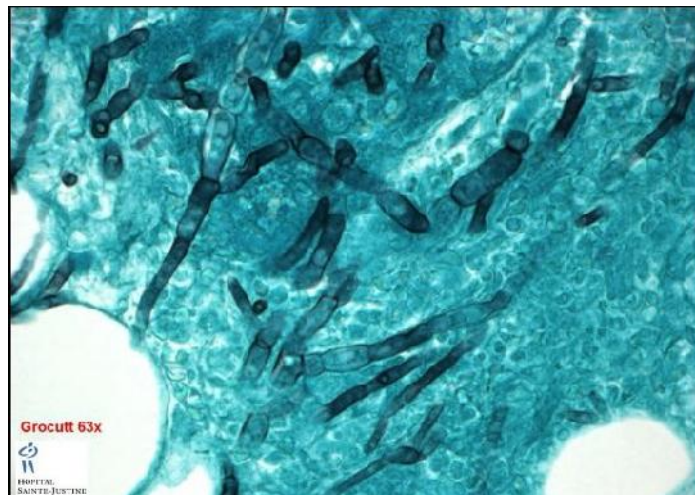


هجوم هایفی های دوشاخه ای آسپرژیلوس در بافت ریه

مداخلات پروفیلاکتیک در طول شیمی درمانی یا بلافاصله بعد از اتمام شیمی درمانی سیتوتوکسیک شروع می شود. درمان ضد قارچی تجربی در بیمارانی که نوتروپنی پایدار و تب داشته اند علیرغم استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف شروع می شوند. علیرغم پیشرفت های قابل ملاحظه در این قسمت، آسپرژیلوزیس تهاجمی هنوز در بین استراتژی های پیشگیری جاری پدیدار شده است. با وجود فعالیت های زیادی که در زمینه استفاده از فلوکونازول در پیشگیری از کاندیدیازیس تهاجمی ناشی از کاندیدا آلبیکنس انجام شده اما این مسئله شامل گونه های آسپرژیلوس نبوده است. ایتراکونازول که جذب روده ای نامنظمی دارد ممکن است سطوح پلاسمائی کافی را برای جلوگیری از گسترش آسپرژیلوزیس بدست نیاورد. فرمولاسیون پارنترال ایتراکونازول ممکن است بر این محدودیت فارماکوکینتیکی غلبه کند، هر چند که مطالعات جاری برای ارزیابی تأثیر آن در جلوگیری از آسپرژیلوزیس ناکافی است. آسپرژیلوزیس بصورت واضحی در بیماران دریافت کننده آمفوتریسین ب تجربی گسترش می یابد، با این وجود یک کاهش در گسترش آسپرژیلوزیس تهاجمی در بیماران دریافت کننده آمفوتریسین ب لیپوزومال در مقابل آمفوتریسین ب معمولی ثابت شده است. با معرفی تری آزول های ضد قارچی جدید نسل دوم که فعالیت قوی بر علیه گونه های آسپرژیلوس داشته و قابلیت انعطاف استعمال دهانی و پارنترال دارند، مودالیتی های جدیدی برای پیشگیری از این عفونت مرگ آور فراهم شده است. یک کارآزمائی بزرگ چند مرکزی وریکونازول را در مقابل آمفوتریسین ب لیپوزومال برای درمان تجربی بکار گرفته است که ممکن است

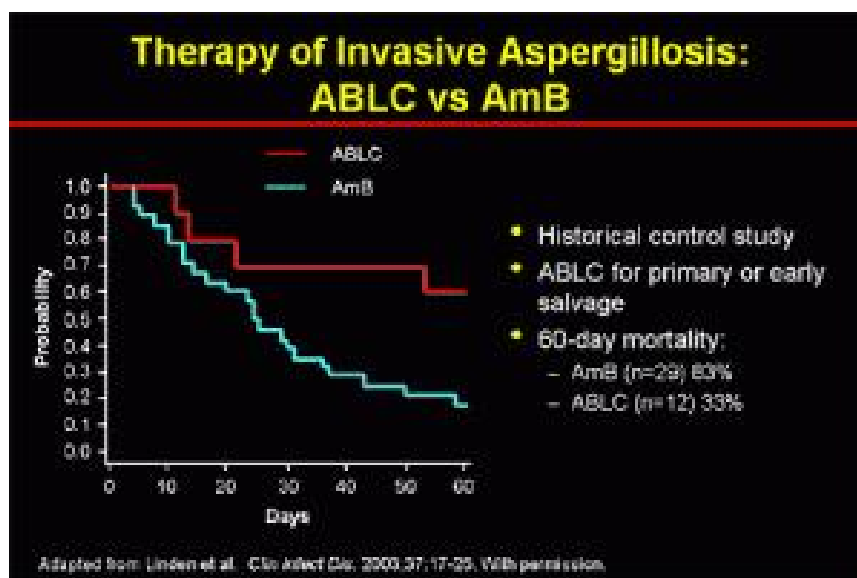
سودمندی این نسل جدید تری‌آزول‌ها را برای پیشگیری از آسپرگیلوزیس نشان دهد. اگر آسپرگیلوزیس ریوی در بیماری ایجاد شود که نیاز به شیمی درمانی سیتوتوکسیک دارد ریسک عود آسپرگیلوزیس ریوی تقریباً 50 درصد بالا می‌رود. بسیاری از بیماران مبتلا به لوکمی، لنفوم و تومورهای بافت‌های جامد مختلف تحت چندین سیکل شیمی درمانی قوی قرار می‌گیرند، بنابراین یک راه برای اداره کردن این بیماران با سابقه‌ی آسپرگیلوزیس تهاجمی استفاده از آمفوتریسین ب با دوز 1-1.5mg/kg/d در آغاز شروع تب و گرانولوسیتوپنی است. این روش آغاز سریع استفاده از آمفوتریسین ب را می‌توان یک فرم "پیشگیری ثانویه" دانست. درمان پروسه‌ی نئوپلاستیک زمینه‌ای برای زنده ماندن بیمار مسئله‌ای اساسی است. شیمی درمانی سیتوتوکسیک ممکن است در بیماران سرطانی با میکوز تهاجمی ادامه داشته باشد. در این ارتباط تجربیات بیشتری در مورد کاندیدیازیس منتشره‌ی مزمن نسبت به آسپرگیلوزیس وجود دارد. فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین ب کمتر توکسیک هستند اما به همان اندازه آمفوتریسین ب دزوکسی‌کولات در شرایط داخل بدن (in vivo) فعال می‌باشند. چندین ترکیب تحقیق شده برای استفاده در آمریکای شمالی تأیید شده‌اند: آمفوتریسین ب کمپلکس لیپیدی (ABLC)، یک فرمولاسیون وزیکولی تک لایه‌ای کوچک (Ambisome) و آمفوتریسین ب با پراکندگی کلوئیدال (Colloidal dispersion) با نام تجاری (ABCD, Amphotec). این ترکیبات اجازه می‌دهند که از دوزهای بالاتری از آمفوتریسین ب با سمیت کمتری استفاده شود. منطق استفاده از آمفوتریسین ب لیپوزومال در درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی ریوی براساس چندین کارآزمایی بالینی در طول سال‌های گذشته استوار گردیده است. داده‌های فارماکوکینتیک که اخیراً منتشر شده‌اند نشان می‌دهد که آمفوتریسین ب لیپوزومال به بالاترین میزان غلظت سرمی خود می‌رسد و ناحیه‌ی زیر منحنی با فرمولاسیون‌های لیپیدی دیگر و آمفوتریسین ب دزوکسی‌کولات در بیماران مبتلا به بیماری‌های خوش‌خیم و با بیماری وخیم مقایسه می‌شود. تجربیات کلینیکی اخیراً در اروپا با آمفوتریسین ب لیپوزومال بویژه در پروتکل‌های نجات بخش برای میکوزهای تهاجمی از جمله آسپرگیلوزیس و نیز در درمان تجربی ضد قارچی برای بیماران نوتروپنیک، تبار و در معرض خطر بالا هیجان‌انگیز بوده‌اند. Denning و Ng در مرور گذشته‌نگر خود بطور کلی 59 درصد میزان پاسخ برای بیماران با آسپرگیلوزیس تهاجمی درمان شده با آمفوتریسین ب لیپوزومال با دوز 5mg/kg/d و 80 درصد پاسخ موقعی که آمفوتریسین ب لیپوزومال درمان اولیه بوده است را گزارش کرده‌اند. Mills و همکاران در یک زیرگروه از 17 بیمار که در آنها آسپرگیلوزیس تهاجمی تأیید شده بود یک پاسخ 77 درصد را مورد توجه قرار دادند. 11 نفر از این بیماران در درمان اولیه با آمفوتریسین ب شکست خورده بودند. Bohme و Hoelzer از آمبیزوم در دوز 3-5mg/kg بصورت یک روز درمیان در 23 بیمار گرانولوسیتوپنیک با پنومونی استفاده کرده و پاسخ‌های آنها را با نمونه‌های کنترلی که قبلاً با آمفوتریسین ب درمان شده بودند مورد مقایسه قرار دادند. یک پاسخ بهبودی 92 درصد و 5 درصد مرگ و میر در بیماران با آسپرگیلوزیس

ثابت شده یا احتمالی که با آمفوتریسین ب لیپوزومال درمان شده بودند در مقایسه با 41 درصد پاسخ و 32 درصد مرگ و میر برای نمونه‌های کنترل قبلی بدست آمد. اقدامات تازه بر روی پلی اتیلن گلیکول (PEG) و الحاق ایمونولوژیکی (Immunoconjugation) آمفوتریسین ب لیپوزومال در یک تلاش برای طولانی کردن نیمه عمر سرم و بافت در مدل موشی متمرکز شده است. Ringden و همکاران درمان موفقیت آمیز آمفوتریسین ب لیپوزومال با نفروتوکسیسیته‌ی حداقل در بیماران نوتروپنیک و آنهائی که تحت پیوند مغزاستخوان قرار داشته‌اند را گزارش کردند. تأثیر کارائی ایمنی و اثر ضد قارچی ABLC در 556 عفونت مهاجم قارچی مورد ارزیابی قرار گرفته است. این بیماران به آمفوتریسین ب مقاوم بوده و یا نسبت به آن تحمل نداشتند. در طول مدت درمان با ABLC کراتینین سرم نسبت به مقدار پایه‌ای آن بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش داشت. در بین 126 بیمار با کراتینین پایه‌ای $\geq 2.5\text{mg/d}$ در آغاز درمان با ABLC، متوسط میزان کراتینین کاهش قابل توجهی از هفته‌ی اول تا هفته‌ی ششم نشان داد. در بین 291 موردی که به لحاظ قارچ شناسی تأیید شده بود برای پاسخ درمانی قابل ارزیابی بودند، 167 مورد (57درصد) با آسپرگیلوزیس، 67 درصد (28 مورد از 42 بیمار) با کاندیدیازیس منتشره، 71 درصد (17 از 24 مورد بیمار) با زایگومایکوزیس و 82 درصد (9 از 11 مورد) با فوزاریوزیس میزان‌های پاسخ بر حسب طرح عفونت مهاجم قارچی، وضعیت زمینه‌ای و علت پذیرش (عدم تحمل در مقابل عفونت پیشرونده) متفاوت بود. این یافته‌ها استفاده از ABLC را در درمان عفونت‌های قارچی مهاجم در بیمارانی که به درمان ضد قارچی مرسوم مقاومت دارند یا نسبت به آن عدم تحمل دارند حمایت می‌کند.



واسکولیت در آسپرگیلوزیس تهاجمی

Mehta و همکاران اثربخشی مشابهی را در بیمارستان Royal Marsden در 64 بیمار مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک که از ABLC به میزان 5mg/kg/d استفاده کردند، نشان دادند. داده‌های تحقیقاتی استفاده از ABCD در دوز 5mg/kg/d را در درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی حمایت می‌کنند. Bowden و همکاران ایمنی، تحمل و اثربخشی ABCD در گیرندگان پیوند مغز استخوان با آسپرگیلوزیس تهاجمی را گزارش کردند. در یک آنالیز چند مرکزی در مقایسه‌ی ABCD با نمونه‌های کنترل قبلی در درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی میزان پاسخ 48/8 درصد و میزان زنده ماندن 50 درصد در بیماران درمان شده با ABCD به آنهایی که با آمفوتریسین ب درمان شده بودند (به ترتیب 23/4 درصد و 28/4 درصد) برتری داشته است. بعلاوه ABCD اثرات نفروتوکسیک کمتری داشته است. امولوسیون‌های داخل لیپیدی آمفوتریسین ب در برخی از مطالعات غیرتصادفی و کوچک مورد طرفداری قرار گرفته است که اثربخشی بهتر و توکسیسیته‌ی کمتری در مقایسه با آمفوتریسین ب که بصورت سنتی استفاده می‌شود داشته است. اگرچه این مطالعات اندازه‌ی کوچک داشته، بصورت تصادفی نبوده و تعداد بسیار زیادی از بیماران غیر قابل ارزیابی بوده‌اند و نیز داده‌های ناکاملی بر روی پایداری شیمیائی، و قابلیت تکرار فرمولاسیون داخل لیپیدی وجود داشته است. ترکیبات جدیدتر تحت بررسی برای درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی شامل نسل سوم تری آزول‌ها (مانند وریکونازول)، (پسوکونازول و راووکونازول) و اکینوکاندین‌ها (مثل کاسپوفونجین، میکافونجین و VER-002 LY303366) هستند. بحث در مورد این ترکیبات در جای دیگری بطور مستقل باید مطرح شود. به تازگی کاسپوفونجین برای درمان آسپرگیلوزیس تهاجمی در بیمارانی که به درمان ضد قارچی استاندارد مقاوم بوده و یا نسبت به آن تحمل نداشته‌اند تأیید شده است. گرانولوسیتوپنی طولانی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای خطر برای گسترش آسپرگیلوزیس تهاجمی ریوی در بیماران مبتلا به بیماری‌های نئوپلاستیک است. سیتوکاین‌های رگمینانت انسانی مانند فاکتور تحریک کننده‌ی رشد گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور تحریک کننده‌ی کلنی ماکروفاژ-گرانولوسیت (GM-CSF) و فاکتور تحریک کلنی ماکروفاژ (M-CSF) پتانسیل برای کوتاه کردن دوره‌ی گرانولوسیتوپنی و بهبودی زودتر از وضعیت گرانولوسیتوپنی یا فعال کردن ماکروفاژهای آلوئار ریوی را پیشنهاد می‌کند.



مقایسه روش درمانی آمفوتریسین ب لیپید کمپلکس با آمفوتریسین ب معمولی

دوره‌ی کوتاه‌تر گرانولوسیتوپنی مربوط به درمان سیتوکائینی در لوسمی حاد میلوژنوس نشان داده شده که انسیدانس عفونت را در برخی از بیماران و البته نه در همه‌ی آنها کاهش داده است و ممکن است فرکانس آسپرگیلوزیس تهاجمی را نیز کاهش دهد. بهبود زودتر از گرانولوسیتوپنی باید پاکسازی از ضایعات آسپرگیلوسی را همراه با درمان ضدقارچی تسهیل نماید. ترانسفوزیون‌های نوتروفیلی از دهندگانی که G-CSF تحریک شده دارند (5mg/kg/d SC) به همراه شیمی درمانی ضد قارچی در درمان عفونت‌های ثابت شده قارچی استفاده شده است.

زیگومیکوزیس

زیگومیکوز یک گروه از عفونت‌های ناشایع اما غالباً کشنده هستند که توسط اعضاء رده‌ی زیگومیست‌ها ایجاد می‌شوند. دامنه و گستره‌ی زیگومیکوزیس شامل عفونت‌های بینی- مغزی (رینوسربرال) در دیابت ملیتوس، عفونت‌های تنفسی که در طول دوره‌ی گرانولوسیتوپنی یا درمان کورتیکواستروئیدی ظاهر می‌شوند و عفونت منتشره که در طول درمان با دسفروکسامین ایجاد می‌شوند، می‌باشد. اکثر زیگومیست‌ها که در بیماران ایمنووکامپرومایزد یا میزبانان ناتوان عفونت‌های تنفسی ایجاد می‌کنند تمایل زیادی برای تهاجم ترومبوتیک عروق خونی دارند، همچنین دوره‌ی بالینی آنها بسرعت کامل شده، مرگ و میر بالائی داشته و نسبت به درمان‌های ضد قارچی مقاومت نسبی دارند. رده‌ی زیگومیست‌ها شامل راسته‌های مهم پزشکی از قبیل

موکورال‌ها و انتموفتورال‌ها هستند. عفونت‌های تنفسی معمولاً بوسیله‌ی قارچ‌های راسته‌ی موکورال‌ها ایجاد می‌شود. فراوان‌ترین عامل درگیر کننده، رایزوپوس آریزوس *Rhizopus arrhizus* است. در بین سایر موکورال‌ها گونه‌های دیگری مثل کانینگهاملا برتولتیا *Cunninghamella bertholletiae* و آبسیدیا کوریمیپفرا *Absidia corymbifera* بصورت فزاینده‌ای بعنوان پاتوژن‌های تنفسی گزارش می‌شوند. اعضاء انتموفتورال‌ها نوعاً موجب زیگوماپکوزیس زیرجلدی تروپیکال (لوبوماپکوزیس) و فرم دیگر زیگومیکوزیس نواحی زیرمخاطی بینی (رینوانتموفتورومیکوزیس) می‌شوند و بندرت موجب زیگومیکوزیس منتشره و ریوی می‌گردند. از آنجا که ارگانسیم‌های مربوط به هر دو راسته‌ی موکورال‌ها و انتموفتورال‌ها موجب عفونت‌های مهلک در افراد ایمنوکامپروما یزد می‌شوند، واژه‌ی زیگومیکوزیس در این مورد استفاده می‌شود. زیگومیکوز ریوی غالباً در بیماران گرانولوسیتوپنیک و تحت درمان با کورتیکواستروئیدها مشاهده می‌شود. زیگومیکوز رینوسربرال اغلب در بیماران با کتو اسیدوز دیابتی کنترل نشده و در بیماران با سرکوب ایمنی دارویی مثل درمان کورتیکواستروئیدی یا شیمی درمانی سیتوتوکسیک که منجر به گرانولوسیتوپنی می‌شود واقع می‌گردد. بیماران با نارسائی کلیوی، دیابت ملیتوس و افرادی که تحت درمان با دسفروکسامین هستند هم تمایل و استعدادی برای توسعه زیگومیکوزیس رینوسربرال دارند. بیماران مبتلا به عفونت HIV یک گروه تازه شناخته شده‌ای را تشکیل می‌دهند که در معرض خطر زیگومیکوزیس مجاری تنفسی هستند. در مطالعات رایزوپوس آریزوس اسپورانژیوسپورها (پاکسازی) می‌شوند جایی که ممکن است بوسیله‌ی ماکروفاژهای آلوئار ریوی (منبع اصلی دفاع میزبان بر علیه اسپورانژیوسپورها) پاکسازی شوند. اگر ماکروفاژهای آلوئار ریوی در اثر مصرف کورتیکواستروئیدها و یا عوامل دیگر سرکوبگر سیستم ایمنی آسیب دیده باشند ممکن است قادر به پاکسازی اسپورانژیوسپورها نبوده و فرصت ژرمیناسیون و توسعه‌ی هایفا داده شود. لکوسیت‌های پلی مرفونوکلتر دفاع عمده بر علیه هایفی‌های زیگومیستی هستند. چنین هایفی‌هایی در میزبانان نوتروپنیک می‌توانند رشد و توسعه‌ی بی وقفه داشته باشند. تهاجم عروقی مربوط به زیگومیست‌ها منجر به انفارکتوس، هموراژ داخل ریوی مرگبار در نتیجه‌ی ترومبوسیتوپنی همزمان می‌شود. وسعت انفارکتوس بافتی در انتشار و توزیع عروق خونی مسدود شده اغلب فراتر از ناحیه‌ی بافت عفونی شده می‌رود. این گرایش و تمایل برای تهاجم به عروق ممکن است به لحاظ کلینیکال بصورت انفارکتوس‌های ریوی، آنوریسم‌های سرخرگ ششی و هموراژ نشان داده شود. همین پروسه‌ی ترومبوز و انفارکتوس در محل‌های دیگر اتفاق می‌افتد و تظاهرات کلینیکی زیگومیکوزیس در این بافت‌ها را خاطر نشان می‌سازد. کتواسیدوز دیابتی و فرم‌های دیگر اسیدوز متابولیک مزمن می‌توانند سیستم ایمنی میزبان را مختل کنند. اهمیت دسترسی آهن در رابطه‌ی میزبان - قارچ در زیگومیکوزیس بوسیله‌ی مشاهدات اخیر زیگومیکوزیس منتشره که در بیماران دریافت کننده‌ی درمان

چلاتور آهن بوده‌اند مورد تائید قرار گرفته است. دسفروکسامین آهن را متابولیزه می‌کند و قابلیت دسترسی آهن را برای قارچ افزایش داده و در نتیجه موجب افزایش رشد قارچ می‌گردد.