مقایسه اثر درمانی ۲ رژیم آنتی‌بیوتیکی تجربی(empiric) در بیماران سرطانی نوتروپنیک تب‌دار

*دکتر ژانت سروش I
دکتر سیدمحسن رضوی II
دکتر مرضیه نجومی III

چکیده

از آنجائیکه بیماران مبتلا به بدخیمیهای خونی و بعضی از تومورهای توپر(Solid)، به دنبال بیماری زمینه‌ای یا شیمی‌درمانی با رژیمهای میلوتوکسیک دچار افت شدید تعداد نوتروفیلها به مدت طولانی می‌شوند، اغلب بیماران مستعد ابتلا به عفونتهای خطرناک و تهدید کننده حیات می‌گردند. با تجویز آنتی‌بیوتیکهای مناسب در ابتدا به صورت تجربی و سپس براساس تشخیص میکروارگانیسم می‌توان بسیاری از این عفونتها را کنترل کرده و مرگ و میر ناشی از آن را به میزان حداقل کاهش داد. ترکیب و تنوع آنتی‌بیوتیکی بسیار زیاد است بطوری که می‌توان به جای یک رژیم رایج از رژیمهای دیگر که کمتر مورد توجه پزشکان در کلینیک قرار گرفته است استفاده کرد. در این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical trial) با هدف تعیین ارزش درمانی رژیم ترکیبی پی‌پراسیلین + آمیکاسین در مقایسه با رژیم شایع یعنی سفتازیدیم + آمیکاسین صورت گرفت و طی آن ۷۳ بیمار در ۲ گروه تقریباً مساوی تحت درمان با ۲ رژیم آنتی‌بیوتیکی قرار گرفتند. گروه اول سفتازیدیم و آمیکاسین و گروه دوم پی‌پراسیلین و آمیکاسین دریافت کردند. معیار پاسخ به درمان قطع یا کاهش تب در ٤٨ تا ٧٢ ساعت پس از شروع رژیم آنتی‌بیوتیکی اولیه در بیمار بود. از ۳۷ بیمار در گروه تحت درمان با سفتازیدیم و آمیکاسین، ۲۷ نفر(۷۳٪) و از ۳٦ بیمار گروه تحت درمان با پی‌پراسیلین و آمیکاسین ۲۳ نفر(٦۳/۹٪) به درمان پاسخ دادند که در کل از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین پاسخ به درمان در ۲ گروه مورد مطالعه دیده نشد. در مجموع پاسخ به درمان اولیه (Initial treatment) بدون نیاز به تغییر رژیم در ۵۰ نفر از ۷۳ نفر(٦۸/۵٪) مشاهده شد. با توجه به نتایج فوق می‌توان پیشنهاد کرد که در درمان اولیه تب در بیماران نوتروپنیک، با در نظر گرفتن شرایط کلینیکی، سن و بیماریهای زمینه‌ای همراه، از رژیم پی‌پراسیلین به اضافه آمیکاسین نیز می‌توان استفاده نمود.

کلیدواژه‌ها: ۱ – تب و نوتروپنی ۲ – پی‌پراسیلین ۳ – سفتازیدیم ۴ – آمیکاسین

مقدمه

با افزایش جمعیت و شیوع بیماریها و درمانهایی که منجر به نوتروپنی می‌شوند و بروز شایع تب در این زمینه، اهمیت نیاز به آنتی بیوتیکهای موثر و متنوع جهت کنترل عفونتها، همواره به چشم می‌خورد. تقریباً تمام بیماران مبتلا به لوسمی و تعداد قابل توجهی از مبتلایان به تومورهای توپر در سیر بیماری خود یا در طول درمان دچار نوتروپنی (۱۰۰۰>تعداد مطلق نوتروفیل) می‌شوند.

این کاهش شمارش نوتروفیل، استعداد بیمار را به عفونتهای شدید، کشنده و فرصت‌طلب چندین برابر افزایش داده در نتیجه بیمار دچار تب ناشی از آن می‌شود(۱). از

I) متخصص بیماریهای عفونی، بیمارستان فیروزگر، خیابان به‌آفرین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).
II) استادیار گروه داخلی، فوق تخصص بیماریهای خون و سرطان‌شناسی، بیمارستان فیروزگر، خیابان به‌آفرین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.
III) استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

آنجائیکه در اغلب موارد کشف کانون عفونت و ارگانیسم مسئول عفونت امکان‌پذیر نیست، از سالها قبل رژیمهای آنتی‌بیوتیکی تجربی برای این بیماران به کار رفته است(٤-٢). در مطالعات متعدد انجام شده در کشورهای مختلف، اثر درمانی بسیاری از رژیمهای آنتی‌بیوتیکی و میزان پاسخ به آنها بررسی شده است.

در یک بررسی اثر رژیم سفالوسپورین نسل سوم و آمینوگلیکوزید با اثر ترکیب پی‌پراسیلین و یک آمینوگلیکوزید مقایسه شد که نتیجه درمانی هر دو رژیم یکسان بوده است(١٠-٥).

در مطالعه دیگری که توسط دکتر محرز، دکتر سروش و همکاران در دانشگاه تهران انجام گردید، نتیجه درمان با سفتازیدیم به تنهایی، سفتریاکسون و آمیکاسین(جهت استفاده در بیماران بستری یا سرپایی) و ترکیب سفتازیدیم و آمیکاسین در ٥٧ بیمار سرطانی نوتروپتیک مورد بررسی قرار گرفت که نتایج یکسان بوده است(١١). در مطالعات اخیر در دنیا اثر رژیمهای آنتی‌بیوتیکی خوراکی بجای رژیمهای تزریقی به صورت سرپایی در بیماران تب‌دار نوتروپنیک کم خطر (low risk) مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است، در نتیجه می‌توان در بیماران خاص(با توجه به ویژگیهای تعیین شده) درمان خوراکی را بجای بستری کردن در بیمارستان مورد توجه قرار داد(٥).

با توجه به کشف آنتی‌بیوتیکهای جدید و تغییر روزافزون ترکیبهای درمانی در این نوع بیماران مسئله اصلی، انتخاب یک ترکیب مناسب است. از آنجائیکه کشور ما از نظر شرایط اقلیمی، اقتصادی، در دسترس بودن آنتی‌بیوتیکها و احتمالاً نوع فلور میکروبی با کشورهای دیگر متفاوت می‌باشد، تجدید نظر در بررسیهای انجام شده توسط کشورهای دیگر ضروری به نظر می رسد.

در کشور ما در این زمینه مطالعه زیادی انجام نشده است. بنابراین مطالعه و مقایسه رژیمهای پیشنهاد شده در کشور ضروری به نظر می‌رسد زیرا انتخاب این رژیمها در هر منطقه و حتی در هر بیمارستان منحصر به شرایط خود می‌باشد.

هدف از این مطالعه بررسی تاثیر رژیم مرکب از پی‌پراسیلین + آمیکاسین در مقایسه با سفتازیدیم + آمیکاسین بوده است تا درصورت مثبت بودن نتیجه در مواقع عدم دسترسی به رژیم شایع بتوان از این ترکیب استفاده کرد.

لازم به ذکر است که هزینه رژیم جدید بطور کلی کمتر از رژیم رایج می‌باشد.

روش بررسی

در این بررسی بیماران سرطانی نوتروپنیک تب‌دار با تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ١٠٠٠ که در بخشهای مختلف بیمارستانهای مورد مطالعه در تهران (بیمارستانهای فیروزگر، طوس، ایرانشهر، فرهنگیان و امید) از پاییز سال ٧٩ تا زمستان سال ٨١ بستری شده بودند، تحت کارآزمایی بالینی قرار گرفتند.

معیارهای انتخاب بیماران عبارت بودند از:

١- وجود تب بالای ٣٨/٣ درجه در یک نوبت یا بالای ٣٨ درجه در ٢ اندازه‌گیری جداگانه حداقل به فاصله ١ ساعت.

٢- کاهش تعداد مطلق نوتروفیلهای بیمار به کمتر یا مساوی ١٠٠٠ در میلیمتر مکعب.

٣- علت نوتروپنی بیمار خود بدخیمی یا به دنبال شیمی درمانی یا هر دوی آنها باشد.

٤- در بررسی بالینی و آزمایشگاهی کانون مشخصی به عنوان علت تب در زمان مراجعه وجود نداشته باشد.

٥- بیمار حداقل ٤٨ ساعت قبل از مراجعه آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده باشد.

طبق معیارهای فوق در مدت زمان حدود ٢ سال، ٧٣ مورد وارد مطالعه و ١٢ بیمار از مطالعه خارج شدند.

این بیماران به صورت تصادفی تحت درمان با یکی از رژیمهای آنتی‌بیوتیکی زیر قرار گرفتند:

١- سفتازیدیم (٢ گرم هر ٨ ساعت، وریدی) به اضافه آمیکاسین (١٥ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم به صورت دوز واحد روزانه، انفوزیون وریدی).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

۲- پی‌پراسیلین(٤ گرم هر ٤ ساعت، وریدی) به اضافه آمیکاسین (۱۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم به صورت روزانه، انفوزیون وریدی).

سیر بیماری و قطع تب در ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت بعد از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گرفت.

در گروه اول ۳۷ بیمار و در گروه دوم ۳٦ بیمار بررسی شدند.

پس از وارد کردن داده‌ها، تجزیه و تحلیل توسط نرم‌افزار SPSS ،Ver II، صورت گرفت و اطلاعات در جدولهای یک بعدی و دو بعدی توصیف شد.

بررسی ارتباط متغیرها توسط آزمون Chi-square انجام شد.

نتایج

از ۳۷ بیمار مورد مطالعه در رژیم A، ۲۷ مورد پاسخ به درمان(۷۳٪) و ۱۰ مورد(۲۷٪) عدم پاسخ به درمان داشتند.

از ۳٦ بیمار مورد مطالعه در رژیم B، ۲۳ مورد پاسخ به درمان(٦۳/۹٪) و ۱۳ مورد(۳٦/۱٪) عدم پاسخ به درمان در آنها مشاهده شد(جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- جدول توزیع فراوانی پاسخ و عدم پاسخ به درمان در رژیمهای A و B

نوع رژیم درمانی	پاسخ به درمان		عدم پاسخ به درمان	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سفتازیدیم + آمیکاسین(A)	۲۷	۷۳	۱۰	۲۷
پی‌پراسیلین + آمیکاسین(B)	۲۳	٦۳/۹	۱۳	۳٦/۱

طبق بررسی آماری انجام شده بین ۲ رژیم آنتی‌بیوتیکی از نظر تأثیر درمانی، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت($P>0/05$) و در ادامه بررسی، نقش تعداد مطلق نوتروفیل(ANC) در پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی معنی‌دار بوده است($P<0/05$) که این رابطه بیانگر پاسخ بهتر به درمان در مواردی است که تعداد مطلق نوتروفیل بیشتر است(جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- جدول توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه به تفکیک سن، جنس، نوع بیماری، تعداد مطلق نوتروفیل، وجود یا عدم وجود کشت مثبت، محل شروع تب و علت نوتروپنی

متغیرها		رژیم A	رژیم B
سن	<۲۰	٦	۵
	۲۰-٤۰	۱۹	۱۹
	>٤۰	۱۲	۱۲
جنس	مرد	۲۲	۱۹
	زن	۱۵	۱۷
نوع بیماری	لوسمی	۳۰	۲۸
	لنفوم	۷	۸
ANC	<۲۰۰	۱٤	۲۰
	۲۰۰-۵۰۰	۱۲	۱۰
	۵۰۰-۱۰۰۰	۱۱	٦
کشت مثبت	ادرار	۲	۱
	خون	۲	۳
تب	خارج	۲٤	۲۳
	داخل	۱۳	۱۳
علت نوتروپنی	دارو	۱۵	۹
	بیماری	٦	۱۱
	هردو	۱٦	۱٦

در تجزیه و تحلیل سایر اهداف فرعی این پروژه که شامل بررسی ارتباط پاسخ به درمان با فاکتورهای شروع کننده تب در خارج یا داخل بیمارستان، نوع بیماری زمینه‌ای، علت ایجاد نوتروپنی و سن یا جنس بیمار بود که تفاوت معنی‌داری در گروههای فرعی مورد مطالعه مشاهده نشد(احتمالاً این حجم نمونه برای بررسی متغیرهای اخیر کافی نبوده است).

بحث

تغییر سیاستهای خرید و عرضه‌دارو، تفاوت دوره‌ای قیمت آنتی‌بیوتیکهایی که از شرکتهای دارویی خارج از کشور تهیه می شوند باعث می‌شود تا گاهی یک نوع آنتی‌بیوتیک در بازار دارویی کشور کمیاب شده وسبب نگرانی پزشک و همراهان بیماران نوتروپنیک تب‌دار فراهم گردد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

از سوی دیگر هنوز مشخص نیست که تا چه حد، شرایط اقلیمی و نژادی می‌تواند روی فلور میکروبی هر فرد و پاسخ او به یک رژیم آنتی‌بیوتیکی تاثیرگذار باشد. حتی در مورد یک رژیم آنتی‌بیوتیکی که در منابع پزشکی برای یک درمان تجربی در یک منطقه جغرافیایی خاص از جهان پذیرفته شده است، باید تاثیر آن در هر منطقه به صورت ویژه بررسی شود تا بتوان از آن به عنوان یک برنامه معتبر در برنامه‌های بهداشتی درمانی استفاده کرد.

همچنین استفاده مستمر از یک آنتی‌بیوتیک باارزش و وسیع‌الطیف توسط اغلب پزشکان و در اغلب بیمارستانها، خود عاملی برای ایجاد مقاومت دارویی در ارگانیسمهایی است که به آن دارو پاسخ مناسبی می‌دادند.

بنابراین ذخیره و به‌کارگیری به موقع یک رژیم از پیش آزمایش شده آنتی‌بیوتیکی در بیماران نوتروپنیک تب‌دار، باید در نظر گرفته شود و اهداف آن شامل موارد زیر باشد:

۱- جایگزینی آنتی‌بیوتیک مناسب و ارزان در شرایطی که رژیمهای رایج در دسترس نباشند.

۲- بررسی "تأثیر" داروهای پیشنهادی در هر جامعه(شهر یا کشور) و مقایسه آن با رژیمهای قراردادی.

۳- ایجاد فرصتهای دوره‌ای به منظور حذف رژیمهای رایج برای ممانعت از گسترش مقاومت میکروبی.

مطالعات فراوانی در این زمینه انجام شده و براساس آن رژیمهای مختلفی جهت درمان این بیماران توصیه گردیده است. از جمله رژیم Cefepime(سفالوسپورین نسل چهارم)(۵) که در سال ۱۹۹۹ مشاهده شد کارایی یکسان یا بیشتری در مقایسه با آنتی‌بیوتیکهای قبلی داشته و می‌تواند به عنوان رژیم انتخابی به صورت منفرد مورد استفاده قرار گیرد.

اثر سفتریاکسون + آمیکاسین، ایمی‌پنم سیلاستاتین به صورت تک درمانی(Imipenem cilastatin)، مروپنم (Meropenem) به صورت تک درمانی، سفتازیدیم + پی‌پراسیلین، سفتازیدیم به تنهایی، با رژیمهای استاندارد مقایسه شده و برای درمان تب در بیماران نوتروپنیک سرطانی مورد تأیید قرار گرفته است(۵). پاسخ به درمان در مطالعات فوق از ۹۰-۶۰٪ متفاوت بوده است. این اختلاف به علت بیماری زمینه‌ای ایجاد کننده نوتروپنی، انتخاب بیماران(کم خطر یا پرخطر)، محل انجام مطالعه و فاکتورهای متعدد دیگر می‌باشد.

در این پژوهش اثر ترکیب پی‌پراسیلین + آمیکاسین با رژیم رایج سفتازیدیم + آمیکاسین مقایسه شد و مشخص گردید که تفاوت معنی‌داری بین تأثیر ۲ رژیم در بیماران نوتروپنیک تب‌دار وجود ندارد(۶۳/۹٪ در رژیم اول و ۷۳٪ در رژیم دوم). پس می‌توان از میان این ۲ ترکیب رژیمی را که بیشتر در دسترس بوده و حتی از قیمت ارزانتری برخوردار است انتخاب نمود و به عنوان یک مخزن اطمینان در زمانی که یک داروی پرمصرف در بازار کمیاب می‌شود از آن استفاده نمود.

داروی سفتازیدیم با طیف اثر وسیع و کاربرد روزمره در انواع بیماریهای عفونی غیرنوتروپنیک می‌تواند بار اقتصادی زیادی را بر بیماران و بیمه‌ها تحمیل کند و همچنین ممکن است به علت توالی مصرف در آینده سبب ایجاد مقاومت دارویی شود.

بطور کلی می‌توان گفت در بیماران نوتروپنیک تب‌دار که شرایط دریافت آنتی‌بیوتیک تجربی را دارند می‌توان به صورت تصادفی از برنامه‌های درمانی دیگر مثل رژیم پی‌پراسیلین + آمیکاسین استفاده کرد.

منابع

1- Gerald Mandell., Morgan Douglos and John Bennett's., Textbook of principle and practice of Infectious diseases, 5 th ed., Houston, Churchill livingstone, 2000, PP: 3090-3113.

2- E.Braunwald., J.Fauci., B.Kasper., J.Hauser., G.Longo., C.Jameson., Harrison's principles of internal medicine, 15 th ed., Newyork., MacGraw-Hill, 2001, PP: 552-553.

3- Richard Lee., John foerster., John lukens., Frixos paraskevas., Wintrobe's clinical hematology, 10 th ed., Baltimore Williams & Wilkins, 1999, PP: 2108-2110.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

4- Michel Glauser., Philip pizzo., Management of Infections in immunocompromised patients, 1 st ed., Maryland, Harcourt, 2000, PP: 141-189.

5- Walter hughes., Donald armstrong., R.Clark., A. chow., K.crossley., L.corey., et al., Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, IDSA Guidelines, CID, 2002, 34: 15-35.

6- Meunier F., Zinner slt., G.Deepe., L. Chiarello., M. cawerta., P. Brown., et al., Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors, chem, 1991, 35: 873-878.

7- P. Depauw., R. Feld., R. Brayan., L. Bush., D. Bobak., W. Bonnez., et al., Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer, a multi center randomized trial, Ann. Intern Med, 1994, 120: 834-844.

8- R. Bodey., W. Rodriguez., C. Carpenter., A. Brown., A. Bayer., M. Apicella., et al., fever and infection in leukemic patients, cancer, 1978, 41: 1610-1622.

9- P. A Pizzo., Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia, N.Engl.J.Med, 1993, 328: 1323-1332.

10- A. Commeta., H. Scher., T. Lawley., J. Bolognia., R. Stern., D. Bickers., et al., Piperacillin plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39: 445-452.

۱۱- محرز ـ مینو، رضوی ـ سیدمحسن، سروش ـ ژانت، شریفیان ـ رمضانعلی، مغربی ـ مرجان، حضرتی ـ ژیلا، مقایسه ۳ رژیم آنتی‌بیوتیک تجربی در درمان بیماران سرطانی نوتروپنیک تب‌دار، در بیمارستانهای تابعه دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و ایران در سال ۱۳۷۹-۱۳۷۸ پایان نامه شماره ٤٤ سال ۱۳۷۹ دانشگاه علوم پزشکی تهران، صفحه ٤٥-۱۰.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

COMPARING TWO EMPIRIC ANTIBIOTIC REGIMENS IN TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIC CANCER PATIENTS

*J. Soroush, MD [I] S.M. Razavi, MD [II] N. Nojoomi, MD [III]

ABSTRACT

Since patients with hematologic malignancies and some solid tumors have prolonged periods of severe neutropenia due to the disease itself or its intensive chemotherapy, they often develop life-threatening infections which can be controlled by using appropriate empiric antibiotic regimens. The variety and combination of antibiotics is to the extent that a more common one can be replaced by the others. Therefore, this study was conducted to investigate whether a regimen like Piperacillin and Amikacin could be as useful as a routine regimen such as Ceftazidime and Amikacin or not. In a randomized multicenter clinical trial, 73 patients were randomly treated by two different regimens. The first group(37 patients) was treated with Ceftazidime (2gr/TDS/IV) plus Amikacin (15 mgr/kg/IV infusion daily) and the second group (36 patients) with Piperacillin (4gr/q4 hr/IV) plus Amikacin. Becoming afebrile in 48 or 72 hours after beginning antibiotic regimen was the response criterion to treatment. 27 patients(73%) in the first and 23(63.9%) in the second group responded to the treatment. Statistically, there was no significant difference between the responses to treatment in both groups. As a whole, 50 out of 73 patients (68.5%) responded to our initial treatment and the two regimens were statistically & equally effective. So we recommend that the combination of Piperacillin plus Amikacin can also be used as a suitable treatment in febrile neutropenic cancer patients in our country.

Key Words: 1) Fever and neutropenia 2) Piperacillin 3) Ceftazidime 4) Amikacin

***I*)** *Specialist of infectious disease, Firoozgar Hospital, Behafarin Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author)*

***II*)** *Assistant professor of Hematology and oncology, Firoozgar Hospital, Behafarin Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

***III*)** *Assistant professor of community medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]