

## مقایسه اثر درمانی سفتریاکسون مونوتراپی و سفتازیدیم همراه با

## آمیکاسین بعنوان درمان تجربی اولیه در بیماران با تب و نوتروپنی

بیمارستان امام (۸۰-۱۳۷۹)

دکتر رمضانعلی شریفیان (استادیار)، دکتر سید محمد محمدی (دستیار)، دکتر داود قاسمی (دستیار)، دکتر سید رضا صفایی (استادیار)،

دکتر غلامرضا توگه (استادیار) دکتر امیر حسین امامی (استادیار)

گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** تب و نوتروپنی یکی از فوریت‌های طب داخلی محسوب می‌شود که در صورت عدم تجویز زودهنگام آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مرگ و میر مبتلایان بطور قابل ملاحظه‌ای بالا خواهد بود لذا توصیه شده است درمان آنتی‌بیوتیکی بلافاصله پس از بررسی اولیه و گرفتن نمونه‌ها جهت کشت، شروع گردد. در مورد نوع رژیم آنتی‌بیوتیکی تجربی اولیه بصورت تک دارویی یا چند دارویی اختلاف نظر وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر رژیم سفتریاکسون با رژیم سفتازیدیم + آمیکاسین بر قطع تب در مبتلایان به تب و نوتروپنی بود.

**مواد و روشها:** در این مطالعه RCT (کارآزمایی بالینی تصادفی شده) که طی مدت یک سال در بخش خون بیمارستان امام خمینی (ره) انجام شد، افراد ۱۲ سال به بالای با نوتروفیل کمتر یا مساوی ۱۰۰۰ عدد در میکرولیتر با دمای بدن در یک نوبت بیش از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد و یا دو نوبت به فاصله ۱۲ ساعت بیش از ۳۸ درجه سانتی‌گراد به شرط عدم مصرف آنتی‌بیوتیک در ۴۸ ساعت قبل و عدم نارسایی ارگانهای حیاتی یا منشأ عفونت مشخص، بصورت تصادفی Block Randomization در یک گروه با رژیم سفتریاکسون دو گرم روزانه به صورت داخل وریدی و یک گروه با رژیم سفتازیدیم دو گرم هر ۸ ساعت داخل وریدی به همراه آمیکاسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت داخل وریدی قرار گرفتند. در صورت قطع تب، حداکثر در مدت ۷۲ ساعت و تداوم قطع تب حداقل بمدت ۴۸ ساعت جواب به درمان مثبت در نظر گرفته می‌شد. در انتها ۲۸ نفر تحت رژیم سفتریاکسون و ۲۹ نفر تحت رژیم سفتازیدیم + آمیکاسین قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** توزیع جنسی، میانگین سنی و شدت نوتروپنی در دو گروه مشابه بوده در گروه با سفتریاکسون ۱۹ نفر (۶۷/۹٪) و در گروه تحت درمان با سفتازیدیم + آمیکاسین ۱۵ نفر (۵۱/۷٪) به درمان پاسخ مثبت دادند ( $P=0/2$ ) میانگین  $\pm$  انحراف معیار طول مدت تب در افرادی که به درمان پاسخ داده بودند در گروه با سفتریاکسون  $17 \pm 37/9$  و در گروه با سفتازیدیم + آمیکاسین  $20/6 \pm 40/1$  ساعت بود ( $P=0/7$ ). نتیجه کشت خون در دو گروه مشابه بود. (نتایج کشت مثبت ادرار یا خون، ۲۵ درصد در گروه A و ۲۷/۶ درصد در گروه B).

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** پیشنهاد می‌شود با توجه به اثربخشی مشابه و انتظار کاهش عوارض دارویی و هزینه رژیم تک درمانی با رژیم ترکیبی، رژیم تک درمانی با استفاده از آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف بعنوان درمان ابتدایی تب و نوتروپنی انتخاب شود.

نوتروپنیک تب‌دار در شرایط خاص کشور ما می‌باشد.

## مقدمه

یکی از علل شایع مرگ و میر در بیماران سرطانی بخصوص بدخیمی‌های خونی عفونت‌ها می‌باشند که معمولاً به علت کاهش شدید تعداد نوتروفیلها در زمینه بیماری اولیه و یا بدنبال شیمی درمانی اتفاق می‌افتد. کاهش نوتروفیل‌ها باعث اختلال دفاع فاگوسیتیک زمینه‌ساز بروز عفونت‌های باکتریایی و قارچی می‌باشد (۱). با افت تعداد نوتروفیل‌ها به کمتر از ۱۰۰۰ عدد در میکرولیتر خطر عفونت افزایش می‌یابد و در صورتی که این تعداد به کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر برسد کنترل فلورمیکروبی مختل شده و بروز عفونت‌های شدید و راجعه به طور چشمگیر افزایش می‌یابد (۲). معمولاً بدنبال بروز تب در بیماران با کاهش قابل ملاحظه نوتروفیل (کمتر از ۱۰۰۰ عدد در میکرولیتر) علیرغم بررسی دقیق، عامل ایجاد کننده تب در اکثر موارد مشخص نمی‌شود (۳). و از طرف دیگر در صورت تأخیر در درمان عفونت میزان مرگ و میر در این افراد بالا خواهد بود (۴). بطوریکه تأخیر در درمان می‌تواند باعث مرگ و میر تا حدود ۷۰ درصد در بین مبتلایان شود (۵). بنابراین تب در این بیماران بعنوان وجود عفونت تلقی شده و هر چه سریعتر باید تحت درمان با رژیم‌های تجربی آنتی‌بیوتیکی قرار گیرند (۶). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که با شروع زود هنگام آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف به میزان قابل ملاحظه‌ای از مرگ و میر آنها کاسته می‌شود (۶). با توجه به شیوع عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی رژیم‌های متعددی پیشنهاد شده‌اند. اکثر این رژیم‌ها چند دارویی بوده تا احتمال پوشش عوامل عفونی افزایش یابد. اما به احتمال زیاد رژیم‌های ترکیبی با افزایش خطر بروز عوارض دارویی و نیز افزایش هزینه درمانی همراه می‌باشد. طی چندین مطالعه رژیم‌های تک دارویی از جمله استفاده از سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفتریاکسون) نیز به اندازه رژیم‌های ترکیبی (سفتریاکسون به همراه یک آمینوگلیکوزید یا به همراه وانکومايسين) مؤثر بوده‌اند (۷ و ۸). اما همچنان در مورد نوع رژیم اولیه آنتی‌بیوتیکی تجربی در این بیماران به صورت تک‌دارویی یا چند دارویی اختلاف نظر وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر رژیم تک دارویی سفتریاکسون با رژیم دو دارویی سفتازیدیم به همراه آمیکاسین در درمان بیماران

## مواد و روشها

این یک مطالعه مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT) بود که به روش parallel و بصورت single blind در بخش خون بیمارستان امام خمینی (ره) در طی سالهای ۱۳۷۹ تا نیمه اول ۱۳۸۰ انجام شد. تمام بیماران بیش از ۱۲ سال مبتلا به بدخیمی‌های خونی که در زمینه بیماری و یا بدنبال کموتراپی دچار نوتروپنی (نوتروفیل کمتر یا مساوی ۱۰۰۰ عدد در میکرولیتر) شده بودند تحت پوشش قرار گرفتند. دمای بدن آنها بطور منظم هر شش ساعت یکبار به وسیله ترمومتر جیوه‌ای اندازه‌گیری می‌شد. ترمومتر حداقل به مدت سه دقیقه در زیر زبان بیمار قرار می‌گرفت و در صورتی که دمای بدن آنها حداقل به مدت یک ساعت در یک نوبت مساوی یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتیگراد و یا دو نوبت به فاصله ۱۲ ساعت مساوی یا بیشتر از ۳۸ درجه سانتیگراد بود به شرط آنکه در ۴۸ ساعت گذشته آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده بودند در مطالعه وارد می‌شدند. این بیماران ابتدا مورد معاینه کامل فیزیکی قرار گرفته و برای تمام آنها رادیوگرافی قفسه سینه، کشت خون (در ۳ نوبت به فاصله ۳۰ دقیقه)، کشت و کامل ادرار انجام می‌شد و با توجه به قضاوت بالینی به دست آمده در صورت نیاز رادیوگرافی سینوسها، CT اسکن ریه و یا شکم و بررسی خلط انجام می‌گرفت. در صورت شناسایی کانون مشخص، برای عفونت آن فرد از مطالعه خارج می‌شد. سپس بیماران حائز شرایط مطالعه به صورت تصادفی در یکی از دو گروه، یک گروه با رژیم دارویی سفتریاکسون دو گرم روزانه به صورت داخل وریدی و یک گروه با رژیم دارویی سفتازیدیم دو گرم هر ۸ ساعت به صورت وریدی بعلاوه آمیکاسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت به صورت وریدی قرار می‌گرفتند. البته در صورت نیاز دوزها داروها بسته به وزن و وضعیت عملکرد کلیوی بیماران تعدیل می‌شد. بعد از تجویز دارو دمای بدن بیماران هر ۶ ساعت اندازه‌گیری می‌شد و بیماران روزانه تحت معاینه کامل قرار می‌گرفتند در صورت بروز نارسائی ارگانهای حیاتی، شوک یا کشف منشأ عفونت، تحت درمان مناسب قرار گرفته از مطالعه خارج می‌شدند و اگر بعد از ۷۲ ساعت تب قطع نمی‌شد رژیم

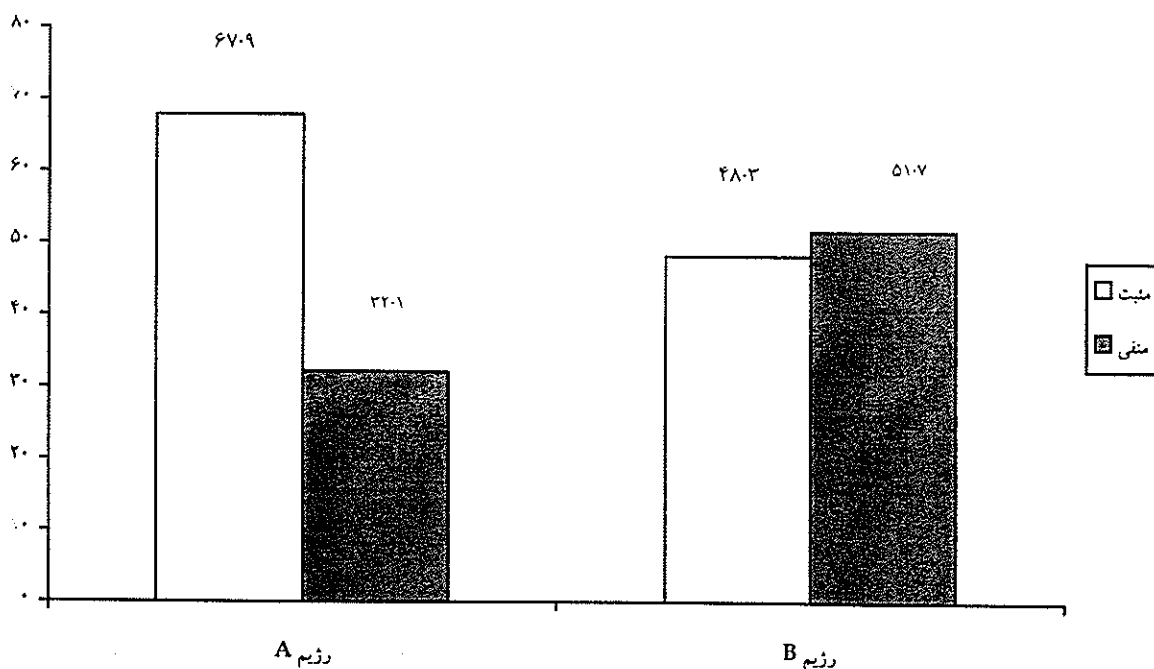
۲۱ نفر مذکر و ۷ نفر مؤنث و در گروه با سفتازیدیم + آمیکاسین ۱۹ نفر مذکر و ۱۰ نفر مؤنث قرار داشتند ( $P=0/4$ )، میانگین سنی  $\pm$  انحراف معیار در گروه A  $18/3 \pm 3/7$  و در گروه VB  $14/7 \pm 3/7$  سال بود ( $P=0/3$ ). در مقایسه بین دو گروه از نظر شدت نوتروپنی در گروه A، ۷۱ درصد افراد دارای نوتروفیل کمتر یا مساوی ۵۰۰ در میکرولیتر و در گروه B، ۹۰ درصد چنین شرایطی داشتند ( $P=0/12$ ). در گروه تحت درمان سفتریاکسون ۱۹ نفر (۶۷/۹٪) و در گروه تحت درمان سفتازیدیم + آمیکاسین ۱۵ نفر (۵۱/۷٪) به درمان پاسخ مثبت دادند ( $P=0/2$ ) بعبارت دیگر تب آنها در طی ۷۲ ساعت اول بعد از تجویز آنتی‌بیوتیک قطع شد و ۴۸ ساعت این قطع تب تداوم داشت (نمودار ۱). متوسط طول مدت تب در افرادی که به درمان پاسخ داده بودند در گروه A  $17 \pm 37/9$  و در گروه B  $20/6 \pm 40/1$  ساعت بود ( $P=0/7$ ) (نمودار ۲).

کشت خون و یا ادرار در گروه A در ۷ نفر (۲۵٪) و در گروه B در ۸ نفر (۲۷/۶٪) مثبت بود. ( $P=0/8$ ). در این افراد کشت مثبت در گروه A سه مورد و در گروه B نیز سه مورد نتیجه رنگ‌آمیزی بصورت گرم مثبت بود.

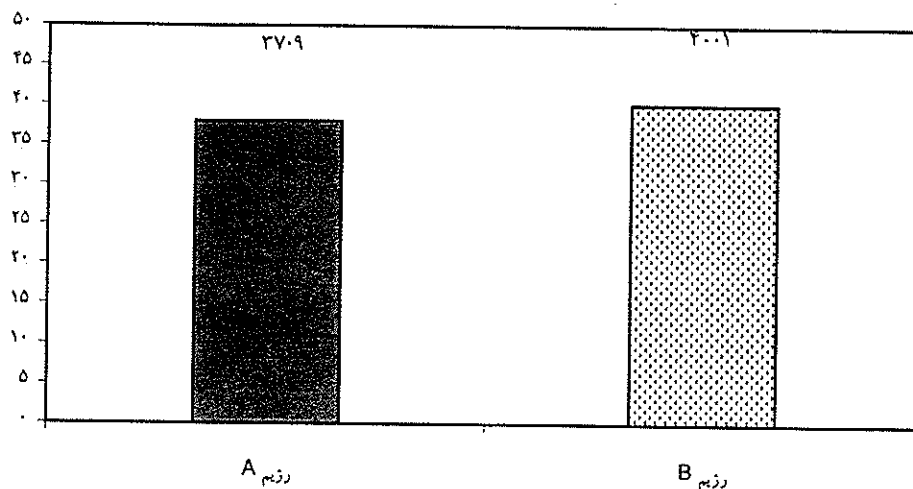
دارویی تغییر می‌یافت اما در صورت قطع تب قبل از ۷۲ ساعت رژیم دارویی ادامه می‌یافت. اگر قطع تب ۴۸ ساعت ادامه داشت پاسخ مثبت نسبت به رژیم دارویی تلقی می‌شد. با توجه به سابقه مصرف این داروها در مطالعات قبلی و تغییر رژیم داروها با توجه به وضعیت بیمار ملاحظه اخلاقی عمده‌ای وجود نداشت. اطلاعات بدست آمده با کمک نرم‌افزار آماری spss با استفاده از آزمونهای آماری Chi square و در صورت لزوم Fisher exact و T-Student مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

در انتهای این مطالعه ۷۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۵ نفر (گروه A ۹ نفر و در گروه B ۶ نفر) به خاطر احراز معیارهای خروج از مطالعه یا تصمیم و نظر پزشک معالج از این بررسی خارج شدند و در نهایت ۲۸ نفر تحت رژیم سفتریاکسون (گروه A) و ۲۹ نفر تحت رژیم سفتازیدیم + آمیکاسین (گروه B) قرار گرفتند. در گروه با رژیم سفتریاکسون



نمودار ۱- توزیع فراوانی نسبی نتایج درمانی در بیماران تحت درمان با رژیمهای A, B (A: Ceftriaxone; B: Ceftazidime + Amikacin)



نمودار ۲ - مقایسه مدت تب پس از شروع آنتی‌بیوتیک در بیماران تحت درمان با رژیم‌های A, B  
(A: Ceftriaxone; B: Ceftazidime + Amikacin)

## بحث

سفتریاکسون مونوترپایی ۶۷/۹ درصد و در گروه با رژیم سفنازیدیم + آمیکاسین ۵۱/۷ درصد بود که از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نبود. جایگزینی افراد در دو گروه درمانی کاملاً بصورت تصادفی صورت گرفته بود چون دو گروه از نظر توزیع جنسی، میانگین سنی و شدت نوتروپنی اختلاف معنی‌دار نداشتند. بین دو گروه از نظر متوسط طول مدت تب، نتایج کشت و رنگ‌آمیزی گرم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. اگر چه عوارض جانبی رژیم‌های دارویی در مطالعه ما مورد بررسی نبوده است اما حذف آمینوگلیکوزید و عوارض شناخته شده آن با حفظ کارایی درمان، موضوع مهم و قابل توجه می‌باشد. از طرف دیگر با در نظر گرفتن قیمت‌های فعلی میانگین هزینه درمان آنتی‌بیوتیک در یک بیمار تحت درمان با رژیم A به مدت ۱۵ روز ۲۱۰/۰۰۰ ریال در حالیکه میانگین هزینه درمانی در بیمار گروه B در مدت مشابه ۱/۸۹۰/۰۰۰ ریال می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعات مشابه و این مطالعه به نظر می‌رسد رژیم تک درمانی با سفتریاکسون بعنوان رژیم ابتدایی در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی به اندازه رژیم آنتی‌بیوتیکی با پوشش دوگانه مؤثر باشد و به این ترتیب علاوه بر دستیابی به اهداف درمانی، بروز عوارض دارویی و هزینه‌های درمانی کمتر خواهد بود البته برای تأیید بیشتر این نظریه انجام مطالعات مشابهی پیشنهاد می‌شود.

انتخاب رژیم مناسب و مؤثر اولیه در بیماران مبتلا به نوتروپنی و تب، موضوع مهمی در تدبیر این بیماران می‌باشد که هنوز مورد اختلاف نظر است. رژیم‌های مختلف و متعددی پیشنهاد شده است جرم‌های شایع منطقه، و حساسیت آنها به داروهای مختلف، دسترسی به دارو، سهولت تجویز و قیمت و هزینه داروها از عوامل مهم و تعیین کننده محسوب می‌شوند. در مورد انتخاب یک دارو (پوشش تک دارویی) یا چند دارو (پوشش ترکیبی) نیز اختلاف نظر وجود دارد. تاکنون رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی متعدد و متنوعی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در طی چندین بررسی انجام شده رژیم‌های تک‌دارویی به اندازه رژیم‌های چند دارویی مؤثر بوده‌اند. در یک مطالعه پاسخ به رژیم سفتریاکسون به تنهایی مشابه پاسخ به رژیم سفتریاکسون به همراه آمینوگلیکوزید و یا وانکومایسین بود (۸). در مطالعه دیگری که در طی سالهای ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۶ انجام شد به ۲۷۶ نفر مبتلا به تب و نوتروپنی سفتریاکسون به تنهایی و به ۵۲۸ نفر سفتریاکسون به همراه داروی دیگر تجویز شد که پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با سفتریاکسون ۷۰/۸ درصد و در گروه درمان ترکیبی ۵۶/۹ درصد بود (۷).

در بررسی که ما انجام دادیم پاسخ به درمان در گروه با رژیم

## منابع

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principle of internal medicine 15<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001, PP: 547-557.
2. Braunwald E, Fauci As, Kasper DC, et al. Harrison's Principle of internal medicine 15<sup>th</sup> ed. New York: MC Graw-Hill, 2001, PP:361-373.
3. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia, N Engl J Med 1993; 328:1323.
4. Quadri TL, Brown AE. Infectious Complications in the critically ill patient with cancer. Semin onco; 2000, 27:335-346
5. Schimpff, SC, Satterlee, W, Young, VM, Serpick, A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 284:1061.
6. Coldman L, Bennett JC. Cecil Text book of medicine 21<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 200, PP: 1569-1580.
7. Karthaus M, Wolf HH, et al. Ceftriaxon monotherapy in the treatment of low risk febrile neutropenia. Chemo therapy 1998, 44:343-54.
8. Karthaus M, Suahoff T, et al. Therapy of febrile neutropenia episodes in systemic hematologic illness with new once daily ceftriaxon administration. Wein-meel-wochenschr (German). 1998; 148:481-7.