

مقایسه اثربخشی سفتازیدیم و ایمپنم در درمان تب نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان

زهرا فتوکیان^{۱*} (M.Sc)، شهربانو کیهانیان^۲ (M.D)، فاطمه غفاری^۱ (M.Sc)، نداخیری^۱ (M.D)، محمدمنصور ساروی^۳ (M.D)
۱- دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پرستاری و مامایی رامسر
۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، دانشکده پزشکی
۳- دانشگاه علوم پزشکی مازندران، بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر، بخش رادیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: ابتلاء بیمار مبتلا به سرطان به انواع عفونت‌ها معمولاً بر اثر کاهش شدید نوتروفیل‌ها و به دنبال شیمی درمانی بروز می‌کند. در مورد نوع رژیم آنتی‌بیوتیکی تجربی اولیه به صورت تک دارویی یا چند دارویی اختلاف نظر وجود دارد. این مطالعه با هدف مقایسه کارایی دو رژیم درمانی تک دارویی سفتازیدیم و ایمپنم در کنترل تب نوتروپنیک ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان انجام شد. مواد و روش‌ها: این مطالعه یک طرح نیمه تجربی و از نوع طرح‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون با دو مداخله مقایسه‌ای است. مطالعه بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان، تب‌دار، نوتروپنیک ($PMN < 500$) و بدون کانون مشخص عفونت انجام شد. نمونه‌گیری به صورت در دسترس و از نوع متوالی بود. مداخله بدین شکل بود که یک گروه (۲۰ نفر) سفتازیدیم با دوز ۲ گرم و گروه دیگر (۲۰ نفر) با ایمپنم با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به صورت وریدی تحت درمان قرار گرفتند. در صورت قطع تب حداکثر به مدت ۷۲ ساعت و تداوم آن به مدت ۲۴ ساعت و افزایش نوتروفیل‌ها به مقدار بیش‌تر از ۵۰۰ در هر میلی‌لیتر، جواب به درمان مثبت در نظر گرفته شد. یافته‌ها: از گروه دریافت‌کننده رژیم سفتازیدیم، ۶۰ درصد و از گروه دریافت‌کننده ایمپنم ۵۵ درصد به درمان تک دارویی پاسخ مثبت دادند. از نظر نیازمندی به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، در بیماران دریافت‌کننده رژیم سفتازیدیم ۴۰ درصد و در رژیم دریافت‌کننده ایمپنم ۴۵ درصد علاوه بر رژیم درمانی تک دارویی جهت کنترل تب به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز پیدا کردند. آزمون آماری بین نوع رژیم درمانی تک دارویی و هم‌چنین بین رژیم تک دارویی و چند دارویی ارتباط معنی‌داری را نشان نداد. نتیجه‌گیری: با توجه به اثربخشی یکسان رژیم سفتازیدیم و ایمپنم جهت کنترل تب نوتروپنی و با توجه به این نکته مهم که سفتازیدیم نسبت به ایمپنم بیش‌تر در دسترس بوده و از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه‌تر است، لذا پیشنهاد می‌شود که به عنوان خط اول درمان در مواجهه با تب نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تب نوتروپنی، سفتازیدیم، ایمپنم، شیمی درمانی

مقدمه

علی‌رغم این‌که باعث افزایش بقاء بیماران مبتلا به سرطان می‌شوند، ممکن است با عوارض کوتاه مدتی مانند تهوع، استفراغ، سرکوب مغز استخوان و نوتروپنی همراه با تب همراه

سرطان بعد از بیماری قلبی دومین علت اصلی مرگ و میر را به خود اختصاص داده است. درمان‌های دارویی موجود

باشند [۲،۱].

مشکلات عفونی یکی از علل مهم مرگ در بیماران نوتروپنیک است. به طوری که بر اساس آمار منتشره، میزان مرگ و میر در بیماران با نوتروپنی شدید در صورت عدم دریافت درمان مناسب حدود ۴۰ درصد گزارش شده است. اما با شروع زودرس درمان آنتی‌بیوتیک می‌توان میزان مرگ و میر و عوارض ناشی از آن را کاهش داد [۴،۳،۲]. تحقیقات نشان می‌دهد که شمارش نوتروفیل کم‌تر از ۵۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب می‌تواند تقریباً ۲۰ درصد از حملات تب‌دار ناشی از باسیل‌های گرم منفی هوازی و کوکسی گرم مثبت را به خود اختصاص دهد [۵].

از آنجایی که بیماران مبتلا به نوتروپنی به صورت غیرعادی مستعد ابتلاء به عفونت ناشی از انواع گوناگونی از باکتری‌ها می‌باشند، لذا در صورت شک به هرگونه عفونتی باید درمان با آنتی‌بیوتیک را برای پوشش پاتوژن احتمالی شروع کرد. درمان با داروهایی با طیف محدود نمی‌تواند انواع ارگانیزم‌های مسبب عفونت را در این بیماران پوشش دهد، لذا لازم است رژیم‌های درمانی اولیه بر علیه پاتوژن‌هایی باشد که احتمال می‌رود علت اولیه عفونت باکتریایی در این بیماران است [۱]. در میان درمان‌های دارویی، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (سفتازیدیم) و کاربامپنم‌ها (ایمی‌پنم) عوامل مهمی هستند که اغلب برای درمان تجربی تک دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۵]. تاریخچه استفاده از سفتازیدیم در درمان تک دارویی بیماران مبتلا به تب نوتروپنی به حدود ۱۰ سال می‌رسد [۶] و ایمی‌پنم از دسته آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وسیع‌الطیف دارای خاصیت وسیع باکتریوسیدال و انتخاب اول و مقرون به صرفه و قابل دسترس خانواده کاربامپنم‌ها است که مانند سفتازیدیم اثربخش است. اما در مورد اثربخشی این داروها، تحقیقات مختلف از سال ۱۹۹۲ تاکنون نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهند. به طوری که در مطالعه رونالدفلد و همکاران (۱۹۹۶) میزان اثربخشی سفتازیدیم در درمان تب نوتروپنی ۴۴ درصد و در تحقیق بن و همکاران (۱۹۹۵) این میزان ۴۱ درصد گزارش شده است [۶،۳]. نتایج مطالعه

رولستون و همکاران (۱۹۹۲) نیز نشان داد که میزان اثربخشی سفتازیدیم و ایمی‌پنم به ترتیب ۵۹ درصد و ۷۲ درصد بوده است [۷]. در حالی که مطالعه سایر محققان نشان داد که میزان اثربخشی سفتازیدیم و ایمی‌پنم یکسان است [۹،۸،۶] اما مطالعه فید و همکاران وی (۲۰۰۰) نشان داد که استفاده از مروپنم نسبت به سفتازیدیم در درمان تب نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی ارجحیت دارد [۳].

نتایج مطالعه کامارا و همکاران (۱۹۹۷) در مورد اثربخشی مروپنم در مقایسه با درمان ترکیبی سفتازیدیم و آمیکاسین نشان داد که هیچ اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر اثربخشی این داروها وجود ندارد [۱۰]. در حالی که مطالعه مشابهی که توسط هونگ و همکارانش (۲۰۰۳) انجام شد، نشان داد که استفاده از مروپنم در درمان تب نوتروپنی موثرتر از درمان ترکیبی سفتازیدیم و آمیکاسین بوده است [۱۱]. در مطالعه کوراپسیوگلو و همکارانش (۲۰۰۶) نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر کارایی درمان ترکیبی پی‌پراسیلین و تازوباکتام با سفی‌پیم در درمان تب نوتروپنی در بیماران مبتلا به سرطان وجود ندارد [۱۲].

با توجه به نتایج مطالعات مختلف و با توجه به این نکته که ایمی‌پنم نسبت به سفتازیدیم گران‌تر است و هم‌چنین با عنایت به این که استفاده مستمر از یک آنتی‌بیوتیک با ارزش و وسیع‌الطیف توسط اغلب پزشکان و در اغلب بیمارستان‌ها خود عاملی برای ایجاد مقاومت دارویی در ارگانیزم‌هایی است که به آن دارو پاسخ مناسبی می‌دهند، لذا بر آن شدیم تا با بررسی مقایسه‌ای اثربخشی ایمی‌پنم و سفتازیدیم در درمان تب نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی بتوانیم به متخصصان جهت اتخاذ تصمیم مناسب در درمان این عارضه کمک نمائیم.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر یک طرح نیمه تجربی و از نوع طرح‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون با دو مداخله مقایسه‌ای می‌باشد. جامعه پژوهش شامل کلیه بیماران سرطانی مبتلا به تب و نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی بستری در بخش خون

نوتروفیل‌ها کنترل گردید و در صورت عدم پاسخ به درمان از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده شد. در پایان مداخله رژیم‌های درمانی از نظر اثربخشی در کنترل تب نوتروپنی در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت که در صورت قطع تب حداکثر به مدت ۷۲ ساعت و تداوم آن به مدت ۲۴ ساعت و افزایش تعداد نوتروفیل‌ها (بیشتر از ۵۰۰ در هر میلی‌لیتر) جواب به درمان مثبت تلقی می‌شد. در این مطالعه، داده‌های مربوط به مشخصات فردی مانند سن، جنس و مشخصات بیماری مانند نوع سرطان و رژیم شیمی درمانی از طریق پرسش‌نامه‌ای پژوهشگر ساخته و از طریق مصاحبه انفرادی و اطلاعات موجود در پرونده‌های بیماران و نتایج پاراکلینیکی جمع‌آوری گردید. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری t برای گروه‌های مستقل، کای اسکور و Fisher-exact تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

از نظر سن، میانگین سنی گروه A $17/86 \pm 44/58$ و گروه B $16/96 \pm 42/61$ سال بود. در گروه A، حداکثر افراد مورد مطالعه (۶۰ درصد) زن و در گروه B به طور مساوی (۵۰ درصد افراد زن و ۵۰ درصد مرد بودند). از نظر نوع سرطان حداکثر افراد گروه A (۳۵ درصد) مبتلا به لنفوم و ۲۵ درصد مبتلا به لوسمی بودند و در گروه B نیز حداکثر افراد (۶۰ درصد) مبتلا به لنفوم و ۱۵ درصد مبتلا به ژرم سل تومور بودند (جدول ۱).

از نظر پاسخ به درمان ۶۰ درصد در گروه A به آنتی‌بیوتیک درمانی با سفتنازیدیم و ۵۵ درصد در گروه B به آنتی‌بیوتیک درمانی با ایمی پنم پاسخ مثبت دادند (جدول ۲). از نظر نیاز به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، نتایج نشان داد که ۴۰ درصد افراد گروه A و ۴۵ درصد افراد گروه B به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز پیدا کردند (جدول ۲). میانگین مدت تب در افرادی که به درمان تک دارویی پاسخ داده بودند، در گروه A $39/1 \pm 14$ ساعت و در گروه B $41/3 \pm 11$ ساعت بود

و انکولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر طی فروردین ۱۳۸۶ تا فروردین ۱۳۸۷ می‌باشد. نمونه‌گیری به صورت در دسترس و از نوع متوالی بود. به منظور جمع‌آوری داده‌ها، پژوهشگر پس از مراجعه به افراد واجد شرایط پژوهش (بیماران بستری در بخش انکولوژی مبتلا به سرطان مبتلا به تب نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی با سن بالاتر از ۱۸ سال) و توضیح درباره اهداف پژوهش و جلب رضایت آن‌ها به جمع‌آوری داده‌ها پرداخت. بدین صورت که بیمارانی را که به دلیل تب (تعریف تب: یک‌بار درجه حرارت زیربغلی بیش‌تر یا مساوی ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد یا سه بار درجه حرارت زیربغلی بیش‌تر یا مساوی ۳۸ درجه سانتی‌گراد در طی ۲۴ ساعت) و نوتروپنی (شمارش نوتروفیل کم‌تر از ۵۰۰ در هر میکرولیتر) ناشی از شیمی‌درمانی در بخش انکولوژی بستری می‌شدند، به صورت متوالی در دو گروه A و B (در هر گروه ۲۰ نفر) قرار می‌داد. گروه A تحت درمان با ۲ گرم سفتنازیدیم تزریقی هر ۸ ساعت و گروه B تحت درمان با ۵۰۰ میلی‌گرم ایمی‌پنم تزریقی هر ۸ ساعت قرار گرفتند. البته در صورت نیاز دوز داروها بسته به وزن و وضعیت عمل‌کرد کلیوی بیماران تعدیل می‌شد و در حین درمان در صورتی که نارسائی ارگان‌های حیاتی، شوک، کشف منشاء عفونت مشاهده می‌شد، بیمار تحت درمان مناسب قرار می‌گرفت و از مطالعه حذف می‌شد. هم‌چنین بیماران با سابقه حساسیت به پنی‌سیلین، سفالوسپورین، آنتی‌بیوتیک‌های کاربی‌پنم، ابتلاء به بیماری‌های کبدی، هیپاتیت عفونی یا HIV مثبت، صرع و سابقه مصرف سفتنازیدیم و یا مروپنم در ۳۰ روز قبل از شروع درمان و افراد حامله یا شیرده نیز قبل از شروع کار از مطالعه حذف شدند. برای کنترل درجه حرارت از ترمومتر جیوه‌ای استفاده شد. ترمومتر حداقل به مدت ۵ دقیقه در زیربغل بیمار قرار می‌گرفت. قبل از شروع و هم‌چنین پس از پایان دوره آنتی‌بیوتیک درمانی از تمام افراد مورد مطالعه کشت خون و ادرار و آنتی‌بیوگرام تهیه شد اما نتایج در تمامی موارد منفی بود. پس از شروع آنتی‌بیوتیک درمانی هر ۶ ساعت درجه حرارت بیمار کنترل گردید. CBC روزانه جهت بررسی تعداد

± 0.18 A و بعد از درمان (در گروه ± 0.2 B و $38/54$) و در گروه ± 0.18 A و $37/09$ و گروه ± 0.06 B و $37/12$ درجه سانتی‌گراد بود. به طوری که نتایج آزمون آماری نشان داد که بین میانگین درجه حرارت قبل و پس از درمان با سفتنازیدیم و ایمی‌پنم تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد ($p < 0.001$).

جدول ۲. مقایسه دورژیم درمانی (سفتنازیدیم و ایمی‌پنم) در درمان تب نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی برحسب پاسخ به درمان، دریافت سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و نوع آنتی‌بیوتیک‌ها

P-value	تحت درمان با ایمی‌پنم		تحت درمان با سفتنازیدیم		گروه فراوانی	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	متغیر	
					دارد	ندارد
$P=0.197$	۵۵	۱۱	۶۰	۱۲	دارد	پاسخ به درمان
	۴۵	۹	۴۰	۸	ندارد	
$p=0.415$	۴۵	۹	۴۰	۸	دارد	دریافت سایر آنتی‌بیوتیک‌ها
	۵۵	۱۱	۶۰	۱۲	ندارد	
$p=0.263$	۵۵/۵	۵	۳۷/۵	۳	وانکومايسين	انواع آنتی‌بیوتیک‌ها
	۳۳/۳	۳	-	-	آسیکلوویر	
	۱۱/۱	۱	۱۲/۵	۱	آمیکاسین	
	-	-	-	-	ضدقارچ	
	-	-	۵۰	۴	ایمی‌پنم	

بحث و نتیجه‌گیری

انتخاب رژیم مناسب و موثر اولیه در بیماران مبتلا به تب نوتروپنی موضوع مهمی در درمان این عارضه می‌باشد که هنوز مورد اختلاف نظر بسیاری از محققان است. در مورد انتخاب رژیم تک دارویی یا چند دارویی نیز اختلاف نظر وجود دارد و تاکنون رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی متعدد و متنوعی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

نتایج پژوهش اخیر نشان داد که بین استفاده از داروی ایمی‌پنم و سفتنازیدیم به عنوان رژیم درمانی تک دارویی در پاسخ به درمان تب نوتروپنی ارتباط معنی‌دار آماری وجود

$(p=0.18)$. طول مدت برطرف شدن نوتروپنی در گروه A طی درمان تک دارویی به‌طور متوسط ۷ روز و در گروه B به‌طور متوسط ۶ روز بود ($p=0.39$).

جدول ۱. توزیع فراوانی مطلق ونسبی بیماران مبتلا به تب نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی به تفکیک نوع رژیم درمانی برحسب متغیرهای مورد مطالعه

P-value	تحت درمان با ایمی‌پنم		تحت درمان با سفتنازیدیم		گروه فراوانی	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	متغیر	
$p=0.218$	۳۵	۷	۵	۵	۲۱-۳۰	ژن
	۱۵	۳	۱۰	۲	۳۱-۴۰	
	۲۵	۵	۳۰	۶	۴۱-۵۰	
	۱۵	۳	۱۰	۲	۵۱-۶۰	
	۰	۰	۱۰	۲	۶۱-۷۰	
	۱۰	۲	۱۵	۳	۷۰ <	
$p=0.569$	۱۵	۳	۰	۰	ژرم سل تومور	نوع سرطان
	۰	۰	۵	۱	سرطان پانکراس	
	۰	۰	۵	۱	سرطان مثانه	
	۶۰	۰	۳۵	۷	لنفوم	
	۵	۱۲	۱۰	۲	سرطان حنجره	
	۱۰	۱	۲۵	۵	لوسمی	
		۲	۱۵	۳	سرطان پستان	
	۵	۱	۵	۱	سرطان کولون	
$p=0.238$	۵۰	۱۰	۶۰	۱۲	مرد	جنس
	۵۰	۱۰	۴۰	۸	زن	
	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	۲۰	کل	

نتایج حاصل از آزمون آماری ارتباط معنی‌داری را بین دو گروه A و B از نظر رژیم درمانی تک دارویی نشان نداد ($P=1/000$). نتایج آزمون آماری کای اسکوتر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین نوع رژیم درمانی در دو گروه A و B و دریافت سایر آنتی‌بیوتیک‌ها وجود ندارد ($P=0.263$) (جدول ۲). بین متغیر سن، جنس و نوع سرطان با نوع رژیم درمانی ارتباط آماری معنی‌دار مشاهده نشد. میانگین درجه حرارت قبل از درمان آنتی‌بیوتیکی (گروه A $38/65 \pm 0/14$ و گروه

به یافته فوق و بررسی نتایج حاصل از مطالعات متعدد می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در اکثر مطالعات اثربخشی داروی سفتنازیدیم مشابه ایمی‌پنم بوده است و از سوی دیگر استفاده مستمر از یک آنتی‌بیوتیک با ارزش و وسیع‌الطیف توسط اغلب پزشکان و در اغلب بیمارستان‌ها، خود عاملی برای ایجاد مقاومت دارویی در ارگانسیم‌هایی است که به آن دارو پاسخ مناسبی می‌داند، لذا متخصصین در هنگام تجویز داروی مناسب باید به این نکات مهم توجه داشته باشند.

در مورد وجود اختلاف بین نتایج ما با مطالعات دیگر می‌توان چنین استدلال کرد که: 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 خاصی 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 برنامه‌ریزی بهداشتی درمانی استفاده کرد.

از نظر نیازمندی به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها علاوه بر رژیم درمانی، نتایج نشان داد که در گروه دریافت‌کننده رژیم سفتنازیدیم، ۴۰ درصد و در گروه دریافت‌کننده رژیم ایمی‌پنم، ۴۵ درصد از بیماران جهت درمان به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز داشتند که بر اساس نتایج آزمون آماری کای اسکوئر، تفاوت آماری معنی‌داری بین نوع آنتی‌بیوتیک دریافتی و نیاز به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها در دو گروه A و B مشاهده نشد.

یافته‌های این پژوهش با نتایج مطالعه احمدی و همکاران (۱۳۸۴) مطابقت دارد. زیرا آنان دریافتند که بین استفاده از رژیم‌های تک دارویی مانند ایمی‌پنم و یا سفتنازیدیم و رژیم ترکیبی (سفتنازیدیم+آمیکاسین) از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. این محققان پیشنهاد کردند که استفاده صحیح از مونوتراپی با داروی سفتنازیدیم ضمن کاهش بروز عوارض جانبی رژیم‌های ترکیبی، با تحمیل مخارج اقتصادی کم‌تر به بیمار عملاً امکان بهره بردن تعداد بیشتری از مبتلایان را از امکانات و تسهیلات موجود فراهم می‌آورد

ندارد. بدین معنی که استفاده از این دو دارو جهت کنترل تب نوتروپنی هیچ ارجحیتی نسبت به هم ندارند که این یافته با نتایج مطالعه احمدی و همکاران (۱۳۸۴) تطابق دارد، زیرا آنان در مطالعه خود نتیجه گرفتند که استفاده از داروهای گران‌قیمت (ایمی‌پنم) ارجحیتی خاص بر آنتی‌بیوتیک‌های سهل‌الوصول و ارزان‌قیمت‌تر (سفتنازیدیم) نداشته و استفاده صحیح از مونوتراپی با داروی سفتنازیدیم، ضمن کاهش بروز عوارض جانبی رژیم‌های ترکیبی با تحمیل مخارج اقتصادی کم‌تر به بیمار عملاً امکان بهره بردن تعداد بیشتری از مبتلایان را از امکانات و تسهیلات موجود فراهم می‌آورد [۱۳].

شرفیانیان و همکاران وی (۱۳۸۲) نیز دریافتند که استفاده از رژیم تک دارویی سفتریاکسون نسبت به رژیم ترکیبی سفتنازیدیم و آمیکاسین هیچ ارجحیتی نسبت به یک‌دیگر ندارند و با توجه به منافع آن (هزینه کم‌تر و دسترسی راحت‌تر به دارو) استفاده از رژیم تک دارویی سفتریاکسون در درمان تب نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در مبتلایان به سرطان توصیه شده است [۱۴]. این یافته‌ها هم‌چنین با نتایج مطالعه والش و همکاران (۱۹۹۵)، بن و همکاران (۱۹۹۵) و مالیک و شاهاریار (۲۰۰۲) مطابقت دارد. زیرا آنان هم به این نتیجه رسیدند که میزان اثربخشی رژیم تک دارویی با سفتنازیدیم و ایمی‌پنم در کنترل تب نوتروپنی در بیماران مبتلا به سرطان یکسان است [۹، ۸، ۶]. در مطالعه Oguz و همکاران (۲۰۰۶) نیز در مورد اثربخشی سفی‌پیم در برابر مروپنم در درمان تب نوتروپنی در کودکان مبتلا به تومورهای متجمد نتایج نشان داد که هیچ اختلاف معنی‌دار آماری بین گروه‌های دریافت‌کننده سفی‌پیم و مروپنم از نظر مدت زمان فروکشی تب نوتروپنی و میزان پاسخ به درمان وجود ندارد و سفی‌پیم به عنوان یک درمان موثر در درمان تب نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی محسوب می‌شود [۱۵].

اما نتایج مطالعه رولستون و همکاران (۱۹۹۲) و فید و همکاران (۲۰۰۰) با نتایج مطالعه اخیر مغایرت دارد. زیرا نتایج مطالعه آنان نشان داد که درمان تک دارویی با ایمی‌پنم جهت درمان تب نوتروپنی در بیماران مبتلا به سرطان سودمندتر از سفتنازیدیم است [۷، ۳]. با توجه

که با توجه به یکسان بودن اثربخشی رژیم درمانی تک دارویی با ایمی پنم و سفنازیدیم و هم‌چنین با توجه به در دسترس بودن و با صرفه بودن سفنازیدیم نسبت به ایمی پنم از نظر اقتصادی، می‌توان برای خط اول درمان در مواجهه با تب و نوتروپنی از آن استفاده کرد و ایمی پنم را برای موارد عدم پاسخ به درمان مورد استفاده قرار داد.

تشکر و قدردانی

از تمامی عزیزانی که ما را در به ثمر رساندن این پژوهش یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را می‌نماییم.

منابع

- [1] Braunwald E, Fauci J, Kasper B, Hauser J, Longo G, and Jameson C. Harrison principles of internal medicine, 15th Ed. Newyork: MacGraw-Hill 2008; p: 552-553.
- [2] Mandell G, Douglas M, and Bennett J. Textbook of principle and practice of infectious diseases, 5th Ed. Houston Churchill Livingstone 2004; p: 3090-3113.
- [3] Feld R, Depauw B, Berman S, Keating A, and Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 1: 3690-3698.
- [4] Robbins GK. Fever in neutropenic patients with cancer. Up to date [MZ 2007774], 2004.
- [5] Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, and Yarbrow CH. Cancer nursing principle and practice. 6th Ed. USA and Bartlett publishers. 2005; p: 1250-1255.
- [6] [No authors listed]. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 185-200.
- [7] Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khadrordi NM, Joshi JH, and et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 283-291.
- [8] Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, and et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995; 13: 165-176.
- [9] Malik I, and Shaharyar. Comparison of meropenem with ceftazidime as monotherapy of cancer patients with chemotherapy induced febrile neutropenia. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 15-18.
- [10] De la Camara R, Figuera A, Sureda A, Hermida G, Verge G, Olalla I. and et al. Meropenem versus ceftazidime plus Amikacin in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients: A randomized study. *Haematologica* 1997; 82: 668-675.
- [11] Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, Wang JH, Lin HC, Tsai FJ, and Peng CT. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus Amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbial Immunol Infect* 2003; 36: 254-259.
- [12] Corapcioglu F, Sarper N, and Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: A randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 177-186.
- [13] Ahmadi F, Ghabouli MJ, Kooshyar MM, Khalighi AR, Allahyari A, and Vahedain M. The comparative evaluation of 4 antibiotic regimens in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies. *J Mashhad Uni Med Sci* 2005; 88: 136-131. (Persian).

[۱۳]. نتایج مطالعه محرز و همکاران (۱۳۷۹) نیز در مقایسه سه رژیم درمانی آنتی‌بیوتیکی در درمان بیماران سرطانی مبتلا به تب نوتروپنیک نشان داد که ۳/۲ درصد بیماران به مونوتراپی سفنازیدیم، ۸/۴ درصد به رژیم ترکیبی (سفنازیدیم+آمیکاسین) و ۷/۹ درصد به رژیم ترکیبی (سفتریاکسون+آمیکاسین) پاسخ مثبت دادند که در مجموع تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر پاسخ به درمان وجود نداشت [۱۶]. سروش و همکاران وی نیز (۱۳۸۲) در مطالعه خود دریافتند که از ۳۷ بیمار در گروه دریافت‌کننده (سفنازیدیم و آمیکاسین)، ۷۳ درصد و در گروه دریافت‌کننده رژیم ترکیبی پی‌یراسیلین و آمیکاسین، تقریباً ۶۴ درصد به درمان پاسخ مثبت دادند که در کل از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین پاسخ به درمان در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد [۱۷]. نتایج مطالعه شریفیان و همکاران وی (۱۳۸۲) نیز نشان داد که در گروه تحت درمان با سفتریاکسون، ۶۷/۹ درصد و در گروه تحت درمان با رژیم ترکیبی سفنازیدیم و آمیکاسین، ۵۱/۷ درصد به درمان پاسخ مثبت دادند ($p=0/2$). بر اساس این نتایج، پژوهشگران پیشنهاد کردند که با توجه به اثربخشی مشابه و انتظار کاهش عوارض دارویی و هزینه کم‌تر رژیم تک درمانی نسبت به رژیم ترکیبی، رژیم تک درمانی با استفاده از آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف به‌عنوان درمان ابتدایی تب نوتروپنی انتخاب شود [۱۴]. در مطالعه Klustersky (۱۹۹۷) نیز نتایج نشان داد که اثربخشی مونوتراپی با سفنازیدیم، سفپییم، ایمی پنم یا مروپنم برای درمان تجربی تب نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در مبتلایان به سرطان مشابه درمان ترکیبی با آمینوگلیکوزیدها می‌باشد و درمان ترکیبی هیچ ارجحیتی نسبت به مونوتراپی در درمان تب نوتروپنی ندارد [۱۸].

ما در انجام کار با محدودیت‌هایی از قبیل عدم دسترسی به نمونه‌های فراوان‌تر روبرو بودیم، لذا توصیه می‌شود که در آینده برای اثبات این ادعا تحقیقات وسیع‌تری در مراکز بزرگ در کشورمان انجام شود. اما به طور کلی نتایج مطالعه ما با نتایج پژوهش اکثر محققان مطابقت دارد، لذا پیشنهاد می‌شود

[16] Mohraz M. The comparative evaluation of 3 antibiotic regimens in treatment of neutropenic fever in cancer patients. 9th Infectious diseases congress, Tehran, Iran. 2002; 20 [summary] (Persian).

[17] Souroosh J, Razavi M, and Nougoomi M. The comparative evaluation of two empiric antibiotic regime in febrile neutropenic cancer patients. J Iran Med Sci Uni 2005; 36: 553-547 (Persian).

[18] Klustersky J. Febrile neutropenia: empiric antibiotic therapy from 1975 to 1997. Rev Med Brux 1997; 18: 323-327.

[14] Sharifian RA, Mohammadi M, Ghasemi D, Safaei R, Touge GR, and Emami AH. The comparative evaluation of monotherapy to ceftaxime and ceftazidime plus amikacin regimens in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies. J Tehran Med Sci Uni 2005; 61: 110-114. (Persian).

[15] Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, and Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23: 245-53.

Comparison the efficacy of ceftazidime and imipenem in treatment of neutropenic febrile due to chemotherapy in cancer patients

Zahra fotokian (MSc)^{*1}, Shahrbanoo Keihanian (M.D)², Fatemeh ghaffari (M.Sc)¹, Neda khabiri (M.D)², Mohammad mansour Saravi (M.D)³

1 - School of Ramsar Nursing and Midwifery, Babol Medical Sciences University, Ramsar, Iran

2- School of Medicine, Tonekabon Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

3- Dept. of Radiology, Ramsar Imam Sajad Hospital, Ramsar, Iran

(Received: 24 Dec 2008 Accepted: 19 Jul 2009)

Introduction: In cancer patients various infections were developed due to severe neutropenia resulted from chemotherapy. There is controversy between initial monotherapy or multidrug prescription. The purpose of this study was to compare the efficacy of ceftazidime and imipenem in control of fever in cancer patients with febrile neutropenia.

Materials and Methods: 40 patients with cancer, fever and neutropenia (PMN<500), without recognized source of infection, were selected using the convenience and consecutive method. Using a random sampling, twenty patients were treated with imipenem (500mg Iv/Q8hr) and others with ceftazidime (2mg Iv/Q8hr). The criteria for positive response to the drugs were: fever disappearance during maximally 72 hours lasted for up to 24 hours, and increased neutrophil counts more than 500/ml.

Results: Our results show that 60% and 55% patients with ceftazidime and imipenem were cured, respectively. 40% patients treated with ceftazidime and 45% patients treated with imipenem needed another antibiotic therapy at the same time. No significant relationship was found between different types of drug regime among the groups.

Conclusion: Findings of this study indicate that ceftazidime and imipenem have similar efficacy in treatment of febrile neutropenic patients. Due to more availability and lower cost of ceftazidime than imipenem, ceftazidime is suggested as first line treatment in febrile neutropenia.

Keywords: Febrile neutropenia, Ceftazidime, Imipenem, Cancers, Chemotherapy

* Corresponding author. Fax: +98 192 5222423; Tel: 09127177552
zphotokian2005@yahoo.com