

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

معاونت تحقیقات و اطلاع رسانی پزشکی

پایان نامه:

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته داخلی

عنوان:

مقایسه تاثیر درمان ترکیبی سفتازیدیم/امیکاسین و منوتراپی با ایمی پنم بردرمان
تب و نوتروپنی بیماران مبتلا به کانسر

استاد راهنما:

دکتر علی ارش انوشیروانی

(فوق تخصص هماتولوژی و مدیکال انکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک)

اساتید مشاور:

دکتر نادر زرین فر

(متخصص بیماری های عفونی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک)

دکتر محمد رفیعی

(دکترای امار حیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اراک)

نگارش و پژوهش:

دکتر زهرا زمانی

(دستیار تخصصی داخلی)

سال تحصیلی ۱۳۹۲ - ۱۳۹۱

تقدیم به دردمندانی که با تحمل دردهایشان به من
طابقت امیختند.

تقدیم به پدر و مادرم که مرا با رنج بسیار پروراندند و
دعایشان همیشه بدرقه راهم هست.

تقدیم به همسرم که در تمام سختی های دوران تحصیل و
زندگی صبورانه همراهی کرد.

با تقدیر و سپاس از اساتید گرامی جناب آقای دکتر
علی ارش انوشیروانی و جناب آقای دکتر نادر زرین فر
و جناب آقای دکتر محمدرفیعی که در انجام مراحل مختلف
این تحقیق صمیمانه و وقت گرانبهای خود را در اختیار
گذاشتند و بی شک بدون راهنمایی های ارزنده شان
این کار محقق نمی شد.

و با تشکر از :

معاونت، مدیریت و همکاران محترم حوزه پژوهشی و انحاء
محترم شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و دانشگاه علوم
پزشکی اراک

فهرست علایم اختصاری

صفحه	عنوان
ESBL ^۴	(بتالاكتاماز وسیع الطیف).....
KPC ^۵	(کارباپنماز کلبسیلا نمونیه).....
۵.....	MRSA (استاف مقاوم به متی سیلین)
VRE ^۵	(انتروکوک مقاوم به وانکومایسین).....
The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score)MASCC (
۷.....	(انجمن چند ملیتی برای مراقبت حمایتی در امتیاز دهی شاخص خطر در بیماران سرطانی).....

چکیده فارسی :

عنوان : مقایسه تاثیر درمان ترکیبی سفنازیدیم/امیکاسین و منوتراپی با ایمی پنم بردرمان تب و نوتروپنی بیماران مبتلا به کانسر

استاد راهنما : دکتر علی ارش انوشیروانی ، فوق تخصص هماتولوژی و مدیکال انکولوژی

دکتر نادر زرین فر، متخصص عفونی

استاد مشاور : دکتر رفیعی ،دکترای امار حیاتی

نگارش و پژوهش : دکتر زهرا زمانی، دستیار تخصصی داخلی

مقدمه : در بیماران کانسری عفونت های مختلفی به دنبال نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی به وجود می آید . بین منو تراپی اولیه یا درمان ترکیبی تجربی اختلاف نظر وجود دارد.هدف از این مطالعه، مقایسه تاثیر بالینی و باکتریولوژیک منو تراپی با ایمی پنم و درمان ترکیبی سفنازیدیم/امیکاسین جهت کنترل تب در بیماران کانسری نوتروپنیک تب دار است.

مواد و روش ها : در این کار آزمایشی بالینی دو سو کور ، ۱۲۲ بیمار کانسری تحت شیمی درمانی مبتلا به تب و نوتروپنی بدون منشا اولیه عفونت ، به صورت تصادفی به مدت سه روز در دو گروه تحت درمان با ایمی پنم (۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت وریدی) و سفنازیدیم (۲ گرم هر ۸ ساعت وریدی) و امیکاسین (۱۵ میلی گرم /وزن /روز) قرار گرفتند. هدف نهایی، نتایج بالینی و باکتریولوژیک ، حذف ارگانیسیم عفونی و عوارض جانبی است.

یافته ها: میزان پاسخ بالینی موفق در انتهای درمان در بیماران درمان شده با ایمی پنم نسبت به سفنازیدیم/ امیکاسین در همه اپیزودها بالاتر بود(۸۸.۵% در مقابل ۸۳.۶%) اما اختلاف آماری معنی داری بین گروه ها در عفونت های تایید شده بالینی یا میکروبیولوژیک وجود نداشت. ایمی پنم در نوتروپنی شدید(≥ 500 سلول در میکرولیتر) موثرتر از سفنازیدیم/امیکاسین بود (۶۱.۵% در مقابل ۳۰%)، اما اختلاف آماری معنی داری بین گروه ها وجود نداشت.میزان بالای از بروز عفونت های گرم منفی اما نه عفونت سودوموناس وجود داشت. اختلاف قابل ملاحظه ای از

نظر تحمل دارویی در دو گروه وجود نداشت.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان داد که ایمی پنم و سفنازیدیم / امیکاسین تاثیر مشابه در درمان بیماران نوتروپنیک تب دار دارد. به دلیل در دسترس بودن و قیمت کمتر سفنازیدیم / امیکاسین نسبت به ایمی پنم ، پیشنهاد میشود که درمان ترکیبی سفنازیدیم / امیکاسین به عنوان خط اول درمانی در بیماران نوتروپنیک تب دار استفاده شود.

واژگان کلیدی: ایمی پنم، سفنازیدیم، امیکاسین، تب، نوتروپنی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول : بیان مسأله و اهمیت پژوهش	
۱_۱_ بیان مسئله و اهمیت پژوهش.....	۲
۱_۲_ اهداف.....	۲۰
۱_۲_۱_ هدف اصلی.....	۲۰
۱_۲_۲_ اهداف ویژه.....	۲۰
۱_۲_۳_ اهداف کاربردی.....	۲۰
۱_۳_ فرضیات.....	۲۱
فصل دوم : بررسی متون	
۱_۲_ مروری بر مطالعات انجام شده.....	۲۳
فصل سوم : مواد و روش کار	
۱_۳_ جامعه مورد آزمون.....	۲۹
۲_۳_ حجم نمونه و روش نمونه گیری.....	۲۹
۳_۳_ روش کار.....	۲۹
۱_۳_۳_ معیارهای ورود به مطالعه.....	۳۰
۲_۳_۳_ معیارهای خروج از مطالعه.....	۳۰
۳_۳_۳_ ابزار جمع اوری داده ها.....	۳۵
۴_۳_ ملاحظات اخلاقی.....	۳۶
فصل چهارم : نتایج و یافته ها	
۱_۴_ یافته های پژوهش.....	۳۹
فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری	
۱_۵_ بحث و نتیجه گیری.....	۴۹

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۶.....	جدول ۱_۱: پاتوژن های باکتریال شایع در بیماران نوتروپنیک.....
۸	جدول ۱_۲: MASCC SCORE
۳۳.....	جدول ۱_۳: حساسیت ومقاومت ارگانسیم های جداشده به انتی بیوتیک های مورد استفاده.....
۳۶.....	جدول ۲_۳: جدول متغیرها.....
۴۴.....	جدول ۱_۴: اطلاعات دموگرافیک و اماری بیماران در دو گروه مداخله.....

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۱-۴: مقایسه تاثیر ایمنی پنم و سفنازیدیم/امیکاسین در قطع تب در ۳ روز متوالی...۴۷

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۱۷.....	شکل ۱_۱ : روش برخورد اولیه با تب و نوتروپنی
۱۸.....	شکل ۲_۱ : ارزیابی مجدد پس از ۲-۴ روز از درمان انتی بیوتیکی تجربی در بیماران با تب و نوتروپنی
۱۹.....	شکل ۳_۱ : بیمار با ریسک بالا با تب پس از ۴ روز از درمان انتی بیوتیکی تجربی

فصل اول

بیان مسئله و اهمیت پژوهش

۱_۱_ بیان مسئله:

سرطان پس از بیماری های قلبی دومین علت مرگ و میر را به خود اختصاص داده است. (۲،۱). بیماران مبتلا به کانسر (هماتولوژیک یا تومورهای توپر) به ویژه به دنبال شیمی درمانی مستعد ابتلا به نوتروپنی می باشند.

نوتروپنی به صورت تعداد نوتروفیل کمتر از ۱۵۰۰ سلول در میکرولیتر تعریف می شود.

نوتروپنی به سه دسته تقسیم بندی می شود:

۱_ خفیف : تعداد نوتروفیل بین 1500 _ 1000 سلول در میکرولیتر

۲_ متوسط : تعداد نوتروفیل بین 1000 _ 500 سلول در میکرولیتر

۳_ شدید : تعداد نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ سلول در میکرولیتر

۴_ عمیق : تعداد نوتروفیل کمتر از ۱۰۰ سلول در میکرولیتر

نوتروپنی به ویژه اگر شدید باشد، بیماران کانسری را در معرض ابتلا به عفونت با ارگانیزم

های مختلف و خطرناک قرار می دهد.

از سال ها پیش ، قبل از شروع عصر درمان انتی بیوتیکی تجربی ، بیماری های عفونی یکی

از دلایل عمده موربیدتی و مورتالیتی در بیماران کانسری نوتروپنیک محسوب می شدند. عفونت

ها در ان زمان عامل ۷۵% مرگ وابسته به شیمی درمانی بودند. یکی از عوارض شیمی درمانی

جهت کانسر ، ایجاد تب در بیماران نوتروپنیک است . تب در بیمار نوتروپنیک یک اورژانس پزشکی است.

تب در بیمار نوتروپنیک این گونه تعریف می شود: دمای بدن بالاتر یا مساوی ۳۸ . ۳ در یک نوبت (دهانی) یا $T \leq 38$ درجه سانتی گراد پایدار به مدت یک ساعت (دهانی). [استفاده از دمای زیر بغلی به دلیل این که دمای مرکزی بدن را به طور دقیق نشان نمی دهد، مناسب نیست. از اندازه گیری دمای رکتال و معاینه رکتوم در طول نوتروپنی به دلیل کلونیزه کردن ارگانیزم های روده باید اجتناب کرد.] (۳، ۴، ۵)

تب در ۵۰-۱۰٪ بیماران با تومورهای توپر یا لنفوم و بیش از ۸۰٪ بیماران با بدخیمی های هماتولوژیک در طول بیشتر مساوی یک دوره شیمی درمانی منجر شونده به نوتروپنی رخ می دهد . در بیماران نوتروپنیک علائم و نشانه های تیپیک عفونت کاهش یافته اند. گاه در بیماران نوتروپنیک تب بروز نمی کند و این پدیده به طور شایع در بیماران مسن تر و در بیمارانی که استروئید مصرف می کنند، دیده می شود . پزشک باید در بیماران نوتروپنیک به ویژه در نوتروپنی شدید، با هیپوترمی ، هیپوتانسیون و بدتر شدن حال عمومی به عنوان اولین علائم عفونت پنهان آشنا باشد و فاکتور های خطر عفونت ، روش های تشخیص عفونت و درمان ضد میکروبی مورد نیاز جهت مدیریت تب در زمان نوتروپنی این بیماران را به خوبی بشناسد.

بیشتر بیماران نوتروپنیک که تب دارمی شوند، علت عفونی تایید شده ای ندارند. عفونت

تایید شده بالینی در ۳۰-۲۰٪ عفونت های تب دار رخ می دهد. مکان های شایع عفونت شامل

مجرای گوارش، ریه و پوست است. (۶، ۷) باکتری می در ۲۵-۱۰٪ همه بیماران به ویژه در میزان

نوتروفیل زیر ۱۰۰ سلول در میکرولیتر رخ می دهد.

با توسعه شیمی درمانی سیتوتوکسیک، در طول سال های ۱۹۷۰-۱۹۶۰ پاتوژن های گرم

منفی غالب بودند. در سال های ۱۹۹۰-۱۹۸۰ به دلیل استفاده زیاد از کاتترهای وریدی که

اجازه کلونیزاسیون به وسیله فلور گرم مثبت پوست را می دادند، ارگانیزم های گرم مثبت

شایع شدند. اخیرا استاف کوکولاز منفی شایع ترین ارگانیزم جدا شده از خون در بیشتر مراکز

است. ارگانیزم های گروه انتروباکتریاسه مثل اشرشیا کولی، کلبسیلا و سود و مونس کمتر

شایع است. گونه های باکتری های گرم منفی مقاوم به دارو باعث افزایش ریسک عفونت در

بیماران تب دار نوتروپنیک می شوند. در برخی از مراکز در وضعیت نوتروپنیک، تمایل اپیدمیولوژیک

با ارگانیزم های گرم منفی است. ژن های ESBL (بتا لاکتاماز وسیع الطیف) در گونه های

کلبسیلا و اشرشیا کولی یک دامنه وسیع مقاومت انتی بیوتیکی بتا لاکتام را ایجاد می کند.

پاتوژن های تولید کننده ESBL اغلب تنها به کاربپنم ها از قبیل ایمی پنم یا مروپنم حساس

هستند. گونه های کلبسیلا و سودومونس ائروژینوزا، کاربپنماز تولید می کنند که باعث عفونت

های مقاوم به کاربایتم می شود. ارگانیزم های تولید کننده KPC (کاربایتماز کلبسیلا نمونه) به همه انتی بیوتیک های بتا لاکتام مقاوم هستند و ممکن است نیاز به درمان با کولیستین یا تیگاسیکلین داشته باشند. تشخیص این گونه های مقاوم، نیاز به دقت در تست انتی بیوگرام اختصاصی ارگانیزم دارد. در برخی از مراکز پاتوژن های گرم مثبت شایع ترین ارگانیزم جدا شده در بیماران نوتروپنیک تب دار است. (در برخی موارد ۲۰% و در برخی موارد بیش از ۵۰%). در (MRSA) برخی از موارد پاتوژن های گرم مثبت مقاوم از قبیل استاف مقاوم به متی سیلین شایع هستند. گونه مقاوم به پنی سیلین استرپ (VRE) و انتروکوک مقاوم به وانکومایسین (نمونی و استرپ ویریدانس کمتر باعث عفونت شدید می شوند. استاف کواگولاز منفی در برخی از مراکز شایعترین علت باکتری می در بیماران نوتروپنیک است. این ارگانیزم پاتوژن ضعیفی است که در موارد نادری باعث عفونت شدید در بیماران نوتروپنیک و بدتر شدن سریع وضعیت بالینی بیمار می شود. (۸، ۹)

جدول ۱_۱: پاتوزن های باکتریال شایع در بیماران نوتروپنیک

پاتوزن های گرم مثبت شایع
استاف کوآگولاز منفی
استاف اورئوس شامل گونه های مقاوم به متی سیلین
انتروکوک شامل گونه های مقاوم به وانکومایسین
استرپ گروه ویریدنس
استرپ نمونی
استرپ پیوژن
پاتوزن های گرم منفی شایع
اشرشیا کولی
گونه های کلبسیلا
گونه های انتروباکتر
سودوموناس ائروژینوزا
گونه های سیتروباکتر
گونه های اسینتوباکتر
استنوتروفوموناس مالتوفیلا

قارچ ها در موارد نادرى باعث تب در سیر نوتروپنی می شوند. بیماران پس از اولین هفته

نوتروپنی طولانی مدت و درمان انتی بیوتیکی تجربی با ان مواجه می شوند. گونه های کاندیدا

باعث عفونت سطحی موکوس می شوند (مثل برفک) . موکوزیت ناشی از کموتراپی ممکن

است سد مخاطی را شکسته و اجازه ورود کاندیدا به خون را بدهد. کاندیدایزیس بافت عمقی از

قبیل بیماری کبدی یا کبدی - طحالی ،ازوفاژیت یا اندوکاردیت کمتر شایع است. قارچ هایی از

قبیل اسپر ژیلوس باعث عفونت تهدید کننده زندگی در بیماران نوتروپنیک می شوند که

معمولا بیشتر مساوی ۲ هفته از نوتروپنی انها گذشته باشد.

ارزیابی میزان ریسک برای عوارض عفونت شدید در زمان بروز تب باید انجام شود. ارزیابی میزان ریسک در تعیین روش تجویز انتی بیوتیک تجربی (خوراکی یا وریدی)، محل درمان (سرپایی یا بستری) و مدت درمان کمک کننده است. بیشتر متخصصین بیماران پر ریسک را شامل انهایی که نوتروپنی طولانی مدت (بیشتر از ۷ روز) یا نوتروپنی عمیق (تعداد مطلق نوتروفیل کمتر یا مساوی ۱۰۰ سلول در میکرو لیتر به دنبال شیمی درمانی سیتوتوکسیک) دارند و یا شرایط همزمان پزشکی قابل ملاحظه شامل افت فشار خون، پنمونی، درد شکمی جدید یا تغییرات نورولوژیک دارند، جهت دریافت انتی بیوتیک تجربی به طور اولیه در بیمارستان بستری می کنند.

بیماران با ریسک پایین شامل انهایی که دوره احتمالاً کوتاه نوتروپنی (کمتر یا مساوی ۷ روز) دارند یا شرایط همزمان پزشکی کم دارند و یا این شرایط را ندارند، کاندید درمان تجربی خوراکی هستند.

انجام می شود. MASCC توسط سیستم امتیازدهی طبقه بندی ریسک

بیماران با ریسک بالا امتیاز بالامتیاز > ۲۱ دارند. همه بیماران باریسک بالا که توسط سیستم

بستری، در صورتی که در بیمارستان یا کرایتریای بالینی تایید شده اند MASCC امتیازدهی

نیستند، باید جهت دریافت انتی بیوتیک وریدی تجربی در بیمارستان بستری شوند. بیماران با

امتیاز ریسک پایین امتیاز ≤ ۲۱ دارند. بیماران با ریسک پایین که به دقت انتخاب شده اند، می

توانند برای درمان انتی بیوتیکی تجربی خوراکی یا سرپایی کاندید شوند.

MASCC SCORE جدول ۱-۲-

ویژگی	امتیاز
a5 بدون افت فشار خون (فشار خون سیستولیک < ۹۰ میلیمتر جیوه)	۵
b4 بدون بیماری ریوی انسدادی مزمن	
۴ C تومور توپر یا بدخیمی هماتولوژیک بدون عفونت فارچی قبلی	
بدون دهیدراتاسیون نیازمند مایعات وریدی	۳
۲ a نوتروپنی تب دار با علائم متوسط	
وضعیت سرپایی	۳
سن زیر ۶۰ سال	۲

حداکثر امتیاز ۲۶ است.

a. نوتروپنی تب دار به معنی وضعیت بالینی بیمار است که به وسیله اپیزودهای نوتروپنی تب دار تحت تاثیر قرار می گیرد. ان باید جهت امتیازدهی ارزیابی شود: بدون علامت یا با علائم کم (امتیاز ۵)، علائم متوسط (امتیاز ۳)، علائم شدید یا در حال مرگ (امتیاز صفر). امتیاز ۳ و ۵ با هم جمع نمی شوند.

b. بیماری ریوی انسدادی مزمن به معنی برنشیت مزمن، امفیزم، کاهش در حجم بازدمی فشاری، نیاز برای درمان با اکسیژن و یا استروئید ویا برونکودیلاتور جهت درمان در زمان بروز اپیزود تب و نوتروپنی.

. عفونت فارچی قبلی یعنی عفونت فارچی تایید شده یا عفونت فارچی مشکوک درمان شده تجربی C

علائم و نشانه های عفونت در بیماران نوتروپنیک به میزان کم وجود دارد یا وجود ندارد. بنابراین

در بیماران نوتروپنیک عفونت های باکتریال پوست و بافت نرم ممکن است تورم، گرمی و قرمزی

و پوسچول کمی داشته باشد یا در عفونت ریه انفیلتراسیون قابل تشخیص در رادیوگرافی دیده

نشود. شرح حال با جزییات بیشتر شامل علائم عفونت در یک مکان جدید، اطلاعاتی در مورد

پروفیلاکسی انتی میکروبیال، مواجهه با عفونت، عفونت ها یا کلونیزاسیون پاتوژن تایید شده قبلی