

آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی در بیماران پیوندی و عوارض جانبی ناشی از آنها

دکتر ملوک حاجی بابایی، دکتر تالیا مزیدی
گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها تضعیف شده بود به شمار می‌آمد. پس از آن با ورود پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتالاکتاماز، باسیل‌های گرم منفی، به ارگانیزم غالب در این بیماران تبدیل شدند و از سال ۱۹۸۰ کوکسی‌های گرم مثبت در مقام نخست قرار گرفتند. باکتری‌های بی‌هوازی نقش کمتری در ایجاد بیماری عفونی دارا هستند و بیشتر سبب بروز عفونت‌های متعدد در ناحیه دهان و اطراف مقعد می‌شوند. قارچ‌ها نیز به ویژه در بیمارانی که علی‌رغم مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها بهبودی نمی‌یابند و نوتروپنی طول کشیده دارند، مطرح می‌شوند. عفونت‌های انگلی و ویروسی نیز در این بیماران شایع هستند. مطالعات نشان داده‌اند مصرف صحیح و به موقع آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران نوتروپنیک تب‌دار بسیار مهم و اساسی است. به‌طور مثال با مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها میزان زنده ماندن بیماران

استفاده از رژیم‌های ضدسرطان به ویژه در درمان بدخیمی‌های خونی، سبب افزایش میزان بهبودی و به همراه آن افزایش میزان بروز عفونت شده است. ۳۰ درصد از بیمارانی که برای درمان Solid تومورها، شیمی درمانی دریافت می‌کنند و ۸۵ درصد از بیمارانی که برای لوکمی، شیمی درمانی دریافت می‌کنند مبتلا به عفونت‌های شدید و تهدیدکننده حیات می‌شوند. در میان علل مرگ و میر در بیماران مبتلا به لوکمی حاد، ۷۰ درصد آن مربوط به عفونت‌ها است و مهم‌ترین علت عفونت در این بیماران نوتروپنی است. از دیگر عوامل زمینه‌ساز عفونت می‌توان به سن بیشتر از ۶۰ سال، بیماری‌های هم‌زمان، عوارض شیمی درمانی مانند موکوزیت، استفاده از کاتتر ورید مرکزی و بروز پنومونی، اشاره کرد (۱). در سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ استف‌ اورئوس شایع‌ترین پاتوژن در

نوتروپنیک تب‌دار به بیشتر از ۹۰ درصد رسیده است.

میزان پاسخ به داروهایی مانند سفپیم، سفنازیدیم و مروپنم به تنهایی و سفنازیدیم به همراه آمیکاسین در بیماران نوتروپنیک در حد ۵۶ - ۵۲ درصد است (۲). استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در این بیماران می‌تواند به صورت منوترایی یا درمان هم‌زمان با چند داروی دیگر باشد. همچنین باید مجموعه وسیعی از میکروارگانسیم‌ها مانند انواع گرم مثبت به‌ویژه استفیلوکوک و گرم منفی به ویژه پسودومونا آئروژینوزا را در نظر داشت. از آنتی‌بیوتیک‌هایی که به صورت منوترایی استفاده می‌شوند می‌توان سفنازیدیم، سفپیم، امی‌پنم / سیلاستاتین و پیراسیلین / تازوباکتام را نام برد. از وانکومایسین زمانی استفاده می‌شود که عفونت مربوط به پوست

یا محل کاتتر باشد، کلونیزه شدن استریپتوکوک مقاوم به پنی‌سیلین و یا استاف اورئوس مقاوم به پنی‌سیلین، موکوزیت شدید، کشت خون مثبت برای باکتری‌های گرم مثبت و هیپوتانسیون مطرح باشد. به‌عنوان ضدقارچ، درمان اصلی آمفوتریسین B است. هرچند ایتراکونازول، فلوکونازول و وریکونازول نیز می‌توانند به اندازه آمفوتریسین B، موثر باشند. از داروهای ضد ویروس نیز می‌توان به آسیکلوویر، گانسیکلوویر و فوسکانت اشاره کرد (۱). مصرف این داروها با عوارض متعددی مانند عوارض کبدی، کلیوی و خونی همراه است و برخی از آن‌ها در نارسایی کبدی و کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارند که اطلاعات مربوط به آن‌ها با توضیح بیشتر در ادامه آمده است.

جدول ۱ - داروهای ضدقارچ

نام دارو	شکل دارویی	عوارض خونی	عوارض کبدی	عوارض کلیوی	عوارض CNS	نیمه عمر (t _{1/2})	دوز دارو
Amphotericin B (Fungizone)®	Vial 50mg	آنمی، لکوسیتوز، آگرانولوسیتوز، ترومبوسیتونی، لکوپنی	هیپاتیت (>1٪)	کاهش عملکرد کلیه، RTA	تب، سردرد، دلیریوم، تشنج (>1٪)	15d	0.25-1.5mg/kg/d یا 1-1.5mg/kg روز در میان به مدت ۲ - ۴ هفته یا رسیدن به حداکثر دوز 1-4g
Itraconazole (Sporanox)®	Cap 100mg	نوتروپنی (>1٪)	LFTs غیرطبیعی، هیپاتیت	آلبومینوری	تب	64hr	خوراکی 200-400 mg/d
Fluconazole (Diflocan)®	Tab 50, 100, 150mg	آگرانولوسیتوز، لکوپنی، نوتروپنی، ترومبوسیتونی	ALT↑, AST↑ و ALKP↑	تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	تشنج، سردرد	30hr	400mg/d قبل از BMT و ۷ روز پس از آن که neutrophil به بالاتر از ۱۰۰۰ رسید
Voriconazole (Vfend)®	Tab 50, 200mg Amp, 200mg	ترومبوسیتونی (>1٪)، آگرانولوسیتوز، TTP، لکوپنی	ALT↑, ALKP↑ و هیپاتیت (>1٪)	مصرف ARF، با احتیاط در بیماران کلیوی	تب، هالوسیناسیون	variable	Loading dose: 6mg/kg به صورت وریدی هر ۱۲ ساعت برای ۲ روز سپس 4mg/kg هر ۱۲ ساعت به صورت وریدی :Oral ۱ - wt≥40kg 300mg Q12hr → 200mg Q12hr max ۲ - wt<40kg 150mg Q12hr → 100mg Q12hr max
Caspofungin (Cancidas)®	Vial 50mg	Hgb↓, PLT↓, WBC↓، لئونتروفیل	ALT↑, AST↑ و ALKP↑	تنظیم دوز در نارسایی کبدی	سمیت کلیوی، پروتئینوری، RBC↓ و WBC ادرار	تب، سردرد و لرز	70mg در روز اول سپس 50mg/d

جدول ۲ - داروهای ضدباکتری

دارو	شکل دارویی	عوارض خونی	عوارض کبدی	عوارض کلیوی	عوارض CNS	نیمه t _{1/2}	دوز دارو
Amikacin (Amikin)®	Amp: 100mg/2ml Amp: 500mg/2ml	-	-	سمیت کلیوی، تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	سمیت عصبی	1.4-2.3hr	5.7-5mg/kg/dose هر ۸ ساعت
Azithromycin (Zithromax)®	Susp: 100mg/5ml 200mg/5ml Tab: 250, 500mg Cap: 250, 500mg	(٪>) لکونی، ترومبوسیتوپنی	(٪>) هیپاتیت، پانکراتیت مصرف با احتیاط در بیماران کبدی	ARF (٪>) مصرف یا احتیاط در بیماران کلیوی	(٪>) سردرد، تشنج	68hr	دوز خوراکی در بچه‌ها (پنومونی): 10mg/kg (حداکثر 500mg/d) در روز اول سپس 5mg/kg (حداکثر 250mg/d) در روزهای ۲-۵ دوز خوراکی در بزرگسالان (پنومونی): 500mg/d در روز اول سپس 250mg/d در روزهای ۲-۵.
Clarithromycin (Blaxin)®	Susp: 125mg/5mg Tab: 250, 500mg	(٪>) لکونی، ترومبوسیتوپنی	PTT، هیپاتیت (٪>)	BUN↑، تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	(٪>) سردرد، تشنج	5.7hr	250-500mg هر ۱۲ ساعت برای ۱۴-۷ روز
Ceftazidime (Fortaz)®	Vial: 500mg, 1.2g	(٪>) انمی، همولیتیک، لکونی، ترومبوسیتوپنی، آگرانولوسیتوز	(٪>) ALT، bilir، PTT، AST↑	(٪>) BUN، Scr↑، تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	(٪>) سردرد، تشنج	1-2hr	بچه‌ها: 30-50mg/kg/dose هر ۸ ساعت تا حداکثر 6g/day بزرگسالان: 500mg-zg هر ۸-۱۲ ساعت
Ceftriaxone (Rocephin)®	Vial: 250, 500mg, 1g	ترومبوسیتوز، لکونی، آگرانولوسیتوز، انمی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی	AST، ALT (٪>)، bilir، ALKP، PT	(٪>) BUN، Cr↑	(٪>) تشنج	5.9hr	دوز بزرگسالان: 1-2g هر ۱۲-۲۴ ساعت بر حسب نوع و شدت عفونت دوز بچه‌ها و نوزادان: ۱-۱۰ عفونتهای خفیف تا متوسط: 50-70mg/kg/d در دوزهای منقسم هر ۱۲-۲۴ ساعت ۲- عفونتهای شدید: 80-100mg/kg/d در دوزهای منقسم هر ۱۲-۲۴ ساعت
Cefepime (Maxipime)®	Vial: 500mg, 1.2g	مثبت کردن تست Coombs، لکونی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی	(٪>) تغییرات PT	(٪>) نارسایی کلیوی، تنظیم دوز بر اساس Clcr	(٪>) تبه، تشنج سردرد	2hr	بچه‌ها: 50mg/kg هر ۸ ساعت برای ۷-۱۰ روز بزرگسالان: 2g هر ۸ ساعت برای ۷ روز یا تا وقتی که نوتروپنی برطرف شود

ادامه جدول ۲ - داروهای ضدباکتری

دارو	شکل دارویی	عوارض خونی	عوارض کبدی	عوارض کلیوی	عوارض CNS	نیمه t _{1/2}	دوز دارو
Cefixime (Suprax) [®]	Tab: 200, 400mg Susp: 100mg/5ml	(۱٪>) لکونی، نوتروپنی، اگر آنولوسیتوز	(۱٪>) PTI، هیپتیت، bili [↑]	(۱٪>) SCr [↑] , BUN [↑] , ARE تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	(۱٪>) تب، سردرد	3.4hr	400mg/d در دو دوز منقسم یا به صورت تک دوز روزانه
Imipenem + Cilastatin (Primaxin) [®]	Vial: 250+250 mg, 500+500 mg, 750+750 mg	(۱٪>) آنمی همولیتیک، خونریزی، لکونی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی	(۱٪>) PTI، هیپتیت	(۱٪>) ARE تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	(۱٪>) هالوسیناسیون، تشنج	60min	دوز بزرگسالان در عفونت‌های متوسط: 750mgIM هر ۱۲ ساعت iV: در صورتی که ارگانسیم حساس باشد: 500mg هر ۶ ساعت اگر کمی حساس باشد: 500mg هر ۶ ساعت یا ۱g هر ۶ ساعت دوز بزرگسالان در عفونت شدید (فرم IV): اگر ارگانسیم حساس باشد: 500mg هر ۶ ساعت اگر کمی حساس باشد: ۱g هر ۶ ساعت (حداکثر دوز دارو 4g/d است)
Meropenem (Merrem) [®]	Vial: 500mg/20ml	(۱٪>) اگر آنولوسیتوز، لکونی	(۱٪>) زردی، PTI، نارسایی کبدی	(۱٪>) کلیوی، تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	(۱٪>) سردرد، تشنج، هالوسیناسیون	1.1.5hr	دوز بزرگسالان: ۱g هر ۸ ساعت به صورت انفوزیون یا تزریق Bolus (۳-۵ دقیقه) دوز بچه‌ها (>50kg) عفونت داخل شکمی: 20mg/kg هر ۸ ساعت (حداکثر ۱g هر ۸ ساعت) منزیت: 40mg/kg هر ۸ ساعت (حداکثر 2g هر ۸ ساعت)
Piperacillin + Tazobactam (Zosyn/Tazocin) [®]	Vial: 1, 2 g	(۱٪>) اگر آنولوسیتوز، آنمی همولیتیک، لکونی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی	ALT [↑] , AST [↑] (۱٪>) Jaundice کلساتیک، هیپتیت، PTI، PTTT	(۱٪>) نفریت بیابانی، تنظیم دوز و فواصل مصرف در نارسایی کلیوی	(۱٪>) سردرد، تب، خواب‌آلودگی، تخریک‌پذیری، (۱٪>) تشنج	1.5.2hr	عفونت شدید: 0.5g هر ۸ ساعت یا 3/0.375g هر ۶ ساعت برای ۷-۱۰ روز عفونت متوسط: 2/0.25g هر ۶-۸ ساعت برای ۷-۱۰ روز

ادامه جدول ۲ - داروهای ضدباکتری

دارو	شکل دارویی	عوارض خفونی	عوارض گندمی	عوارض کلیوی	عوارض CNS	نیمه t1/2	دوز دارو
Vancomycin (Vancocin)®	Cap: 250mg Vial: 500mg Susp: 500mg/6ml	گلوکزئولین، (>1%) ترومبوسیتوپنی	-	(V>) نارسای کلیوی تنظیم دوز در نارسای کلیوی	تب دارویی، اگز	Variable Newborn: 6-10 hr Infant: 4hr Children-3yrs: 2.2-3hr Adults 5-11hr	چرخه: 60mg/kg/d در دوزهای منقسم هر ۶ ساعت بزرگسالان؛ یا 10.15mg/kg/d هر ۱۲ ساعت
Ciprofloxacin (Cipro)®	Tab: 250,500mg Oph.drop: 0.3% Inlusion: 200mg/100ml, 200mg/20ml	(V>) گراولوسیتوپنی، تشنج مغز، استخوان، آمیگدالیت، پانکراتیت	(V>) ALT/AST jaundice کلیستازیک، نارسای کلیوی، پانکراتیت	(V>) انوریت، نارسای کلیوی	تب، سردرد، (>1%) تشنج	3.5hr	دوز خوراکی در بچه‌ها: عقوت اگزوری شدید و پیلونفریت: 20.30mg/kg/d هر ۱۲ ساعت برای ۱-۳ ساله؛ دوز خوراکی در بزرگسالان: عقوت اگزوری حاد: 250mg هر ۱۲ ساعت برای ۳ روز پیلونفریت حاد: 1000mg هر ۱۲ ساعت برای ۷-۱۲ روز سیستیت حاد: 250mg هر ۱۲ ساعت برای ۷-۱۴ روز سیستیت شدید: 500mg هر ۱۲ ساعت برای ۷-۱۴ روز عقوت‌های تنفسی و پوست: 500.750mg هر ۱۲ ساعت برای ۷-۱۴ روز اسهال: عقوتی: 500mg هر ۱۲ ساعت برای ۷-۱۴ روز عقوت‌های داخلی شکمی: 500mg هر ۱۲ ساعت برای ۷-۱۴ روز
Cilindamycin (Dolacim)®	Cap: 150mg Susp: 75g/5ml Amp: 150mg/ml, 300mg/ml Vag.cream: 2% Gel: 1% Top Solution: 1%	(V>) گراولوسیتوپنی، نوزوفنی، ترومبوسیتوپنی	-	نارسای کلیوی (نادر)	-	2.3hr	دوز خوراکی بزرگسالان و بچه‌ها: 20.80mg/kg/d ملع چندبرگانه دوز تزریقی ملع بالیات در ۳ روز منقسم: 25mg/kg/d دوز تزریقی در بزرگسالان و بچه‌ها: 20.40mg/kg/d در ۳-۴ روز منقسم دوز خوراکی در بالین: 150.450mg/kg/d هر ۸-۶ ساعت دوز تزریقی در بزرگسالان: 1.2.1.8g/d در ۳-۴ روز منقسم
Metronidazole (Flagyl)®	Inlusion: 0.5% Gel Vag: 0.75% Gel Topical: 0.75% Tab: 250mg Tab Vag: 500mg Vial: 500mg/100ml Susp: 125mg/5ml	نوزوفنی، ترومبوسیتوپنی (نادر)	تنظیم دوز در نارسای شدید کلیوی	تنظیم دوز در نارسای کلیوی	آتاکسی، گیجی، سردرد، تب، تشنج، سرگیجه، نوروپاتی محیطی	6.8hr	۱- آمینیزول بچه‌ها و نوزادان: 35.50mg/kg/d هر ۸ ساعت برای ۱۰ روز / بالین؛ 500.750mg هر ۸ ساعت برای ۵-۱۰ روز ۲- تریکوموناس بچه‌ها و نوزادان: 15.30mg/kg/d هر ۸ ساعت برای ۷ روز / بالین؛ 250mg هر ۸ ساعت برای ۷ روز یا 2g تک دوز ۳- عقوت‌های بی‌هواری بچه‌ها و نوزادان: 15.35mg/kg/d هر ۸ ساعت / بالین؛ 500mg هر ۸ ساعت (حداکثر دوز: 4g/d) ۴- کلیستریدوم دیفیسیل بچه‌ها و نوزادان: 20mg/kg/d هر ۶ ساعت برای ۱۰ روز / بالین؛ 250.500mg هر ۱۲-۱۴ روز
SMX-TMP (Bactrim)®	Tab (Pcd): 100/20mg Tab: 400/80mg Amp: 400/80mg Susp: 200/40mg/5ml	نادر، ترومبوسیتوپنی، آمیگدالیت، تشنج مغز، آمیگدالیت، پانکراتیت، گراولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی	نادر، سمیت کلیوی (هپاتیت)، کلیستازیک، کلیستازیک، کلیستازیک، BILI ↑LFT	نادر، نارسای کلیوی، تنظیم دوز در نارسای کلیوی	نادر، تشنج، میوزیت، آمیگدالیت، تب، سردرد، نوروپاتی محیطی، آتاکسی	SMX: 9hr TMP: 6-17hr	عقوت: PCP پیشگیری: ITab DS daily 3times/wk درمان: 15.20mg TMP/kg/d در ۳-۴ روز منقسم وریدی

جدول ۳ - داروهای ضدویروس

دارو	شکل دارویی	عوارض خونی	عوارض کبدی	عوارض کلیوی	عوارض CNS	نیمه t1/2	دوز دارو
Ganciclovir (Cytovene)®	Vial: 500mg Cap: 250,500 mg	آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی	—	تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	تشنج	3hr	Initial dose: 5mg/kg/day هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۴-۲۱ روز Maintenance: 5mg/kg/day روزانه به مدت ۷ روز (انفوزیون ۱ ساعته)
Acyclovir (Zovirax)®	Tab: 200, 400mg Vial: 500mg Inj: 250mg/ml	لکوپنی، TTP/HUS	LFT↑، هیپاتیت (>۱٪)	Cr↑، BUN↑، ARF، تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	تشنج	2.3.5hr	خوراکی: 200mgTDS تزریقی: Adult: 250mg/m ² /dose هر ۱۲ ساعت* Children: 250mg/m ² /dose هر ۸ ساعت
Foscarnet (Foscavir)®	Inj: 24mg/ml Vial: 250, 500mg	آنمی، گرانولوسیتوپنی، لکوپنی	پانکراتیت، هیپاتیت (>۱٪)	کاهش کلیرانس کراتینین، تنظیم دوز در نارسایی کلیوی	تشنج	3hr	Induction: 90mg/kg هر ۱۲ ساعت به مدت ۲-۳ هفته یا 60mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۲-۳ هفته که طی ۱-۲ ساعت انفوزیون می شود Maintenance: 90-120mg/kg/d: هر ۲ ساعت انفوزیون می شود

* در بیمارانی که پیوند آلودن دریافت کرده‌اند و سرولوژی آن‌ها برای CMV و HSV مثبت است: 500mg/m²/dose هر ۸ ساعت و در صورتی که عفونت CMV آن‌ها علامت‌دار شود، باید گانسیکلوویر، جایگزین آسیکلوویر شود.

منابع

- Buchheidt D, Hummel M, Engelich D, Hehlmann R. "Management of infections in critically ill neutropenic cancer patients". Journal of critical care, 2004; 19(3): 165-173.
- Sharma A, Lokeshwar N. "Febrile neutropenia in haematological malignancies". J Postgrad. Med, 2005; 51: 42-48.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. "Drug information handbook". 13th ed, 2005-2006.
- Cowl CT. "Physician's drug handbook". 9th ed, 2005.

