



مقایسه اثربخشی تزریق تک دوز عضلانی سفتریاکسون با تجویز ده روزه آموکسی سیلین خوراکی در درمان اُتیت مدیای حاد کودکان*

دکتر علی اکبر رهبری منش^۱، دکتر افشین شیرکانی*^۲، دکتر هوشنگ اخترخاوری^۳، دکتر پیمان سلامتی^۴

^۱دانشیار بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲دستیار کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳استادیار بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴استادیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه: سفتریاکسون یکی از طولانی‌ترین سفالوسپورین‌های نسل سوم می‌باشد که تک دوز عضلانی آن می‌تواند تا ۷۲ ساعت سطح سرمی لازم را برای پاتوزن های تبیک اُتیت مدیای حاد ایجاد نماید.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده اثربخشی تزریق تک دوز عضلانی سفتریاکسون (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با درمان ده روزه آموکسی‌سیلین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز منقسم در سه دوز روزانه) جهت اُتیت مدیای حاد کودکان مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ۱۱۰ کودک بین سنین ۵ ماه تا ۱۲ سال به طور تصادفی در دو گروه سفتریاکسون (تعداد=۵۴) و آموکسی سیلین (تعداد=۵۶) تحت درمان قرار گرفتند.

یافته‌ها: اطلاعات دموگرافیک و علائم کلینیکی بیماران در هر دو گروه مانند هم بودند. در گروه سفتریاکسون ۴۸ بیمار (۸۷/۹ درصد) و در گروه آموکسی‌سیلین ۵۱ بیمار (۹۱ درصد) بهبودی کامل یافتند ($p > 0/05$). تعداد ۲ نفر در گروه سفتریاکسون و ۳ نفر در گروه آموکسی‌سیلین دچار راش‌های پوستی شدند ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: اثربخشی درمان تک دوز عضلانی سفتریاکسون (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با درمان ده روزه آموکسی‌سیلین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز منقسم در سه دوز) در درمان اُتیت مدیای حاد بدون عارضه کودکان یکسان می‌باشد.

واژگان کلیدی: سفتریاکسون، آموکسی‌سیلین، اُتیت مدیای حاد، آنتی‌بیوتیک

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۴ - پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۴/۱۵

مقدمه

هستند (۴). با توجه به موارد یاد شده، نیاز به یک رژیم درمانی جایگزین و موثر در درمان این بیماران ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به مطالعات قبلی، عوارض گوارشی سفتریاکسون در مقایسه با آموکسی سیلین کمتر برآورده گردیده ولی اثر آن بر فلور روده همانند آموکسی سیلین گزارش شده است (۵).

سفتریاکسون یکی از طولانی‌ترین سفالسپورین‌های نسل سوم می‌باشد که گاهی به نام رزفین (Rocephin) نامیده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که یک دوز عضلانی سفتریاکسون می‌تواند تا ۷۲ ساعت سطح سرمی لازم را بیش از MIC^۱ برای پاتوژن‌های تیپیک آنتی‌مدیای حاد ایجاد نماید (۶) و در ضمن سطح سفتریاکسون در مایع گوش میانی حدود ۱۰ درصد سطح سرمی آن گزارش شده است که این سطح از دارو می‌تواند تا ۵۶ ساعت MIC لازم را جهت پاتوژن‌های شایع آنتی‌مدیای حاد کودکان فراهم سازد. درمان تک دوز عضلانی سفتریاکسون به عنوان درمان استاندارد عفونت گنوکوکی در بسیاری از کتاب‌ها پیشنهاد شده است (۳). در این پژوهش بر مبنای یافته‌ها و تحقیقات انجام شده، برآنیم که یک تزریق عضلانی سفتریاکسون جهت درمان گوش درد حاد میانی کودکان، می‌توان معادل درمان ده روزه با آموکسی سیلین فرض نمود، و در ضمن نگرانی ما را از عدم تکمیل دوره درمانی ده روزه آموکسی سیلین از سوی والدین رفع خواهد نمود.

مواد و روش کار

در این کار آزمایی بالینی تصادفی شده با شیوه طراحی موازی، کلیه کودکان ۶ ماه تا ۱۲ سال مبتلا به آنتی

آنتی‌مدیای حاد دومین بیماری شایع بعد از سرماخوردگی کودکان می‌باشد که سبب آوردن طفل نزد پزشک می‌گردد. اوج شیوع سنی آن بین ۶ تا ۲۰ ماهگی می‌باشد. در ضمن یکی از شایع‌ترین علت تجویز آنتی‌بیوتیک در کودکان است. از خصوصیات مهم آن تمایل به عود و مزمن شدن بوده و هر چه سن کودک کمتر باشد، مشکلات وی در این خصوص، بیشتر خواهد بود (۱). گرچه آنتی‌مدیای حاد یک بیماری خود به‌خود یابنده می‌باشد ولی در حال حاضر در بسیاری از کشورهای پیشرفته دنیا درمان آنتی‌بیوتیکی به عنوان یک اصل پذیرفته شده است (۲). زیرا همواره خطر عوارضی مانند ماستوییدیت، مننژیت و کاهش شنوایی به خصوص کودکان کم سن و سال را تهدید می‌کند (۳). در حال حاضر درمان ده روزه با آموکسی سیلین توسط بسیاری از کتاب‌ها به عنوان درمان استاندارد آنتی‌مدیای حاد پیشنهاد شده است (۴). انتظار می‌رود بسیاری از والدین به دلیل اشتغال در خارج از منزل و همچنین به علت ضیق وقت، تکمیل دوره درمانی را برای فرزندان خود رعایت نکنند، در ضمن این دارو نیاز به دوزهای متعدد دارد که در طول روز به طور مکرر باید تکرار گردد واز دیگر سو به دلیل طعم و عوارض گوارش و همچنین دوره درمانی طولانی مدت، کودکان ممکن است از این دارو استقبال خوبی ننمایند (۵). در نتیجه یک گوش درد ساده به یک گوش درد عارضه دار تبدیل شود و یا اینکه در طولانی مدت سبب افزایش سویه‌های مقاوم به درمان گردد. در حال حاضر تقریباً ۴۰ درصد از هموفیلوس آنفلوانزای غیرقابل تیپ بندی و تقریباً تمام انواع موراکسلاکاتارالیس به آمیتوپی-سیلین‌ها و در رأس آن آموکسی سیلین مقاوم

^۱ Minimal Inhibitory Concentration

با ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم از این دارو در سه دوز منقسم روزانه قرار گرفته و به عنوان گروه شاهد شناخته شدند. علائم بالینی، اطلاعات دموگرافیک بیماران و نتیجه اتوسکوپی و نوع درمان ثبت گردید. پس از ۳ تا ۵ روز از درمان، وضعیت بالینی بیماران توسط رزیدنت مجری طرح مورد ارزیابی قرار گرفت و ۱۰ روز بعد از شروع درمان نیز مجدداً بیمار معاینه گردید و نتیجه معاینات ثبت شد. به مدت سه ماه، ماهیانه بیماران تلفنی پیگیری شدند تا از لحاظ عوارض بیماری، عفونت مجدد یا پاسخ کامل به درمان یقین حاصل شود. پس از یکسال نمونه‌های جمع‌آوری شده در هر دو گروه از نظر پاسخ به درمان مورد مقایسه قرار گرفتند. در انتها پس از جمع‌آوری داده‌ها دو گروه سفتریاکسون و آموکسی‌سیلین براساس اهداف مطالعه و با استفاده از آزمون‌های آماری مربع کای، آزمون دقیق فیشر و استیودنت‌تی مورد آنالیز آماری و مقایسه قرار گرفتند. از آنجا که بیماران تلفنی پیگیری می‌شدند و عوارض تحت کنترل بود، نگرانی از بابت تجویز عضلانی سفتریاکسون وجود نداشت. در ضمن بیمارانی که روند بهبودی را طی نمی‌کردند از طرح خارج شده و اقدامات درمانی لازم صورت می‌پذیرفت.

یافته‌ها

تعداد ۱۱۰ بیمار با میانگین سنی ۲۱/۱۵ ماه در این مطالعه وارد شدند. از این تعداد ۵۴ نفر با میانگین سنی ۱۹/۶۷ ماه در گروه سفتریاکسون و ۵۶ نفر با میانگین سنی ۲۲/۵۷ ماه در گروه آموکسی‌سیلین قرار داشتند. در گروه سفتریاکسون، تعداد ۴۸ بیمار (۸۸/۹ درصد) در مقایسه با گروه آموکسی‌سیلین، ۵۱ بیمار (۹۱/۱ درصد) پاسخ کامل به درمان

مدیای حاد از شهریور ۱۳۸۵ لغایت شهریور ۱۳۸۶ مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان کودکان بهرامی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند (تعداد=۱۱۰) به صورت تصادفی در یکی از دو گروه سفتریاکسون (تعداد=۵۶) یا آموکسی‌سیلین (تعداد=۵۶) قرار گرفته و مداخله درمانی صورت گرفت. از آنجا که بر مبنای مطالعات قبلی اثربخشی آموکسی‌سیلین در درمان اُتیت مدیای حاد کودکان ۸۳ تا ۹۶ درصد و برای سایر آنتی‌بیوتیک‌ها ۷۷ تا ۹۹ درصد گزارش شده بود (۳) حجم نمونه برای هر گروه ۴۸ نفر برآورد شده بود.

بیمارانی به عنوان اُتیت مدیای حاد شناخته می‌شدند که حداقل از نظر علائم کلینیکی دارای یکی از علائم: تب، درد گوش یا بیقراری باشند. به علاوه در معاینه اتوسکوپی نیز حداقل یکی از سه علامت، کدورت پرده تمپان، اریتم یا بیرون زدگی آن را داشته باشند. در ضمن کودکان کمتر از ۵ ماه یا بالای ۱۲ سال، کودکانی که در دو هفته اخیر آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند، بیمارانی که مورد شناخته شده اُتیت مزمن بودند یا تحت هیرنگوتومی قرار گرفته بودند. کودکانی که در معاینه اتوسکوپی اسکار وسیع پرده تمپان داشتند، افرادی که دارای ضعف ایمنی بودند، بیمارانی که اختلالات انعقادی داشتند، آنهایی که به طور همزمان دچار پنومونی، فارنژیت یا سلولیت بودند، افرادی که در پیگیری‌ها شرکت نمی‌کردند و یا معاینه اتوسکوپی موفقیتی به هر دلیل نداشتند و تمام کودکانی که آلرژی به سفالسپورین‌ها داشتند از مطالعه حذف شدند.

بیماران گروه سفتریاکسون ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم از این دارو به صورت تک دوز عضلانی دریافت می‌کردند و به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند. گروه آموکسی‌سیلین بیمارانی بودند که تحت درمان

داشتند ($p > 0.05$). از ۶ بیماری که در گروه سفتریاکسون به درمان پاسخ ندادند یک نفر (۱/۹ درصد) مبتلا به درماتیت اتوپیک بود که در خلال سه ماه پس از درمان نیز یکبار دیگر ابتلای مجدد داشت. از ۵ بیماری که در گروه آموکسی سیلین به درمان پاسخ ندادند ۲ بیمار (۳/۶ درصد) در خلال سه ماه پس از درمان یکبار دیگر ابتلای مجدد داشتند که یک نفر آنها

سابقه بستری مکرر در بیمارستان به علت پنومونی داشت. بنابراین از نظر ابتلای مجدد پس از سه ماه از شروع درمان، تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد ($p > 0.05$). اطلاعات دموگرافیک بیماران و خصوصیات بالینی عمده آنها بین دو گروه در جدول ۱ مقایسه گردیده است.

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و بالینی کودکان با اوتیت مدیای حاد بر اساس نوع درمان

سفتریاکسون	آموکسی سیلین	
۱۹ (۶۷)	۲۲ (۵۷)	میانگین سنی
۲۳ (۶۴/۹)	۲۶ (۶۹/۴)*	ژنس
۳۰ (۵۵/۶)	۳۰ (۵۳/۶)	مذکر
۲۹	۲۴	بایبز
۱۸	۱۲	زمستان
۴	۱۳	بهار
۵	۵	تابستان
۴۱ (۷۵/۹)	۳۹ (۶۹/۶)	علائم
۳۹ (۷۲/۴)	۳۸ (۶۷/۹)	تحریک پذیری
۳۵ (۶۴/۸)	۳۳ (۵۸/۹)	تب
۱۱ (۲۰/۴)	۹ (۱۶/۱)	استراغ
۸ (۱۴/۸)	۷ (۱۲/۵)	استهال
۳ (۵/۶)	۲ (۳/۶)	ریش
۲۲	۲۸	گوش مبتلا
۲۳	۲۴	راست
۷	۲	دوطرفه
۲۷ (۸۳/۹)	۲۷ (۸۳/۹)	تغییر رنگ
۲۷ (۵۱)	۲۹ (۵۱/۸)	کدورت
۱۷ (۳۱/۵)	۱۴ (۲۸/۲)	تورم
۲۸ (۸۸/۹)	۵۱ (۹۱/۱)	پاسخ
۱ (۱/۹)	۲ (۳/۶)	عود طی ۳ ماه پس از درمان

* نتایج بصورت انحراف (درصد) تعداد بیان شده اند.

۱: تمام خصوصیات بالینی و دموگرافیک در میان هر دو گروه درمان از لحاظ آماری مشابه یکدیگر بودند.

بیمار (۲۷/۳ درصد) با میانگین سنی ۴۳/۶ ماه بالای ۲ سال بودند. از مجموع ۵۶ بیمار گروه آموکسی سیلین ۳۸

از ۱۱۰ بیمار وارد شده در این مطالعه ۸۰ بیمار (۷۲ درصد) با میانگین سنی ۱۲/۷ ماه زیر ۲ سال و ۳۰

بیمار زیر ۲ سال و ۱۸ بیمار بالای ۲ سال بودند که به ترتیب ۳۴ و ۱۷ بیمار در دو گروه پاسخ به درمان داشتند ($p > 0.05$). از مجموع ۵۴ بیمار گروه سفتریاکسون ۴۲ بیمار بالای ۲ سال و ۱۲ بیمار زیر ۲ سال بودند که به ترتیب ۳۶ و ۱۱ بیمار پاسخ به درمان داشتند ($p > 0.05$). پاسخ درمانی به سفتریاکسون و آموکسی سیلین در مقایسه با هم در دو گروه بیماران زیر ۲ سال و بالای ۲ سال تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$).

از مجموع ۵۶ بیمار دریافت کننده آموکسی سیلین، ۲۶ بیمار مؤثر و ۳۰ بیمار مضر بودند که به ترتیب ۲۶ و ۳۰ بیمار پاسخ درمانی داشتند ($p > 0.05$). از مجموع ۵۴ بیمار دریافت کننده سفتریاکسون ۲۴ بیمار مؤثر و ۳۰ بیمار مضر بودند که به ترتیب ۲۲ و ۲۶ بیمار پاسخ مطلوب درمانی داشتند ($p > 0.05$). پاسخ درمانی به سفتریاکسون و آموکسی سیلین در مقایسه با هم به تفکیک جنس تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$).

بحث

نتایج این پژوهش اثربخشی تزریق تک دوز عضلانی سفتریاکسون در مقایسه با درمان ده روزه آموکسی سیلین در درمان آتیت حاد مدیای بدون عارضه کودکان یکسان برآورد نمود. در سایر پژوهش ها نیز پاسخ درمانی برای یک دوره ده روزه با آموکسی سیلین ۹۰ تا ۹۲ درصد و برای درمان تک دوز عضلانی سفتریاکسون ۸۵ تا ۹۰ درصد گزارش شده بود (۸، ۹ و ۱۰). بر اساس نتیجه یک پژوهش، که بر روی ۲۳۳ بیمار ۵ ماه تا ۵ سال مبتلا به آتیت انجام گردید، از تعداد ۱۱۷ بیمار دریافت کننده آموکسی سیلین، ۱۰۵ نفر (۹۱ درصد) بهبودی کامل داشتند در حالی که از ۱۱۶ بیماری که سفتریاکسون

دریافت نمودند ۱۰۶ نفر (۹۱ درصد) به طور کامل بهبود یافتند (۳). حتی یک پژوهش که در سال ۲۰۰۳ در بیمارستان بیجینگ چین روی ۲۱۲ کودک بین ۵ ماه تا ۱۲ سال انجام شده بود و معیارهای آن مطالعه با تحقیق اخیر همخوانی داشت، از مجموع ۱۰۶ کودکی که سفتریاکسون دریافت کرده بودند ۱۰۳ بیمار (۹۷ درصد) به طور کامل بهبودی داشتند و از ۱۰۶ بیمار دریافت کننده آموکسی سیلین، ۹۶ نفر (۹۰ درصد) درمان شده بودند. اغلب پژوهش ها معتقد بودند که در شیرخواران زیر ۲ سال، کودکانی که اخیراً داروهای پنتالاکتام دریافت کرده اند و کودکانی که با تعداد زیادی از بچه های دیگر در تماس هستند و در پرورشگاه ها نگهداری می شوند بهتر است از دوز ۸۰-۱۰۰ میلی گرم در کیلوگرم از آموکسی سیلین استفاده شود، زیرا در این کودکان شیوع انواع غیر حساس پنوموکوک از همه بیشتر می باشد (۱، ۲ و ۱۲). عود مجدد بیماری در دو گروه در خلال سه ماه از شروع درمان نیز شباهت آماری داشت و تفاوت معنی داری میان آن دو دیده نشد، که موارد مذکور با سایر پژوهش ها که در خاور دور، اروپا و آمریکا انجام شده بود تطابق داشت (۹، ۱۳ و ۱۴). از نظر پاسخ به درمان هم در گروه سفتریاکسون و هم در گروه آموکسی سیلین ترجیح جنسی و یا سنی وجود نداشت و بیماران پسر و دختر، چه در بیماران زیر ۲ سال و چه بالای ۲ سال پاسخ یکسانی به درمان داشتند که در سایر مطالعات نیز چنین تفاوتی دیده نشده بود (۷، ۱۳ و ۱۴). از نظر عوارض دارویی ۲ نفر در گروه سفتریاکسون و ۳ نفر در گروه آموکسی سیلین دچار راش های پوستی شدند که از این نظر تفاوت آماری معنی داری بین آن دو مشاهده نشد. سایر مطالعات در این زمینه نکته قابل ذکری را عنوان نکرده بودند مضاف بر اینکه معتقد

به استفاده از داروی خوراکی نباشد و یا نسبت به طعم و مزه آن پذیرش مناسبی نداشته باشد و یا آلرژی به داروهای پنا لاکتام داشته باشد. تزریق تک دوز عضلانی سفتریاکسون می‌تواند به عنوان داروی جایگزین در درمان اُتیت مدیای حاد کودکان مورد استفاده قرار گیرد.

با انجام این پژوهش می‌توان نتیجه‌گیری کرد: اثر بخشی درمان تک دوز عضلانی سفتریاکسون (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) در مقایسه با درمان ۱۰ روزه آموکسی‌سیلین (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز) منقسم در سه نوبت، در درمان اُتیت مدیای حاد بدون عارضه کودکان یکسان ارزیابی گردید.

بودند سفتریاکسون عوارض گوارش کمتری نسبت به آموکسی‌سیلین دارد ولی هر دو فلور روده را به یک اندازه تحت تاثیر قرار می‌دهند (۵ و ۱۵). ولی سفتریاکسون کلونیزاسیون پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوانزا و موزاکسلاکاتارالیس را نیز در نازوفارنکس به طور بارزی کاهش می‌دهد (۱۶). سهولت استفاده از تک دوز عضلانی سفتریاکسون آن را به عنوان یک روش درمانی مطلوب مطرح نموده است (۳).

محدودیت این تحقیق آن بود که با توجه به ناگزیر بودن اطلاع والدین از شیوه درمان دو سویه کور در این پژوهش رعایت نشد.

لذا می‌توان پیشنهاد نمود در صورتی که کودک قادر

References:

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia, W.B. Sanders company; 2007, 2632-46.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics- 17th ed. Philadelphia, W.B. Sanders company; 2004, 2634- 45.
- Green SM, Rothrock SG. Single-dose intramuscular ceftriaxone for acute otitis media in children. *Pediatrics* 1993;91:23-30.
- Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, et al. Bacteriologic efficacy of a three-day intramuscular ceftriaxone regimen in nonresponsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1126-31.
- Tolitz p, Dul M, O'Riordan MA, et al. Comparative effects of single dose ceftriaxon versus three oral antibiotic regimens on stool colonization by resistant bacilli in children. *Pediatr infect Dis J* 2007; 20:25-30.
- Gudnason T, Gudbrandsson F, Barsanti F, et al. Penetration of Ceftriaxone into the middle ear fluid of children. *Ped infect Dis J* 1998; 17: 258-60.
- Schaad UB, Stoeckel K. Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:248-53.
- Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368:1429-35.
- Marchetti F, Ronfani L, Nibali SC, et al. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-84.
- Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, et al. Otitis media. *Lancet* 2004;363:465-73.
- Varsano I, Frydman M, Amir J, et al. Single intramuscular dose of ceftriaxone as compared to 7-day amoxicillin therapy for acute otitis media in children. A double-blind clinical trial. *Chemotherapy* 1988; 34 (Suppl 1):39-46.
- Zhang YM, Dong P, Lu P. Efficacy and safety of one dose ceftriaxone VS. ten days oral amoxicillin for treatment of acute otitis media in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41: 135-8.
- Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1736-42.
- Heikkinen T, Saeed KA, McCormick DP, et al. A single intramuscular dose of ceftriaxone changes nasopharyngeal bacterial flora in children with acute otitis media. *Acta Paediatr* 2000;89:1316-21.