

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۷، صفحات ۵۸۰ تا ۵۸۴، (۱۳۸۳)

مقایسه اثر سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید

در درمان شیگلوز

بیمارستان کودکان بهرامی - ۱۳۸۱

دکتر علی اکبر رهبری منش، دکتر جواد ذوقی

چکیده

مقدمه: شیگلوز، یکی از بیماری‌های شایع دوران کودکی است و علیرغم خود محدودشوندگی و درمان نسبتاً آسان، گاه بسیار خطرناک بوده و حتی کشنده میباشد. در حال حاضر سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید دو دارویی است که برای درمان شیگلوز در کودکان بیشتر استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه برای مقایسه اثرات درمانی این دو دارو بر روی بیماری مزبور، تعداد ۱۱۰ کودک (بین ۶ ماه تا ۱۲ سال) مبتلا به شیگلوز حاد بستری در بیمارستان کودکان بهرامی براساس روش آماری **balanced randomization** در دو گروه **A** و **B** تقسیم شدند. گروه **A** (۵۸/۸٪ بیماران) تحت درمان با سفتریاکسون وریدی با دوز **۵۰ mg/kg** بصورت دوز واحد روزانه به مدت دو روز و گروه **B** تحت درمان با نالیدیکسیک اسید خوراکی با دوز **۵۵ mg/kg/day** در چهار دوز منقسم به مدت پنج روز قرار گرفت و این دو گروه از نظر مدت قطع تب، مدت بهبودی اسهال، مدت بستری در بیمارستان و بروز عوارض ناشی از بیماری و نیز زمان منفی شدن کشت مدفوع مقایسه شدند.

یافته‌ها: در آنالیز بعمل آمده مشخص شد که دو گروه درمانی **A** و **B** از نظر زمان قطع تب ($P=0/26$) و زمان بهبودی اسهال ($P=0/85$)، طول مدت بستری ($P=0/91$) و میزان منفی شدن کشت مدفوع ($P=0/64$) و میزان بروز عوارض ($P>0/05$) اختلاف آماری معنی داری با هم ندارند.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با توجه به یافته‌های این مطالعه که نشان دهنده عدم وجود اختلاف آماری معنی دار در اثرات درمانی دو داروی سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید می‌باشد، توصیه می‌شود در درمان کودکان مبتلا به شیگلوز حتی الامکان از نالیدیکسیک اسید استفاده شود و سفتریاکسون فقط برای بیماران با بیماری وخیم و بدحال نگهداشته شود تا بدینوسیله از مصرف نابجا و بیش از حد داروی ارزشمندی چون سفتریاکسون و ایجاد سوش‌های مقاوم به آن جلوگیری بعمل آید.

مقدمه

در حال حاضر سفکسیم و یا سفتریاکسون بعنوان خط اول درمان می‌باشد و نالیدیکسیک اسید هم با دوز ۵۵ mg/kg در روز در چهار دوز منقسم مؤثر است (۱).

در مطالعه Pillary M و همکاران در سال ۱۹۹۷ مقاومت باسیل شیگلا به آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول و تتراسیکلین و حساسیت این جرم به نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوگزاسین و سفتریاکسون گزارش شد (۳). در مطالعه دیگری که توسط Ayser AD و همکاران در ترکیه در سال ۱۹۹۶ بعمل آمد، مقاومت شیگلا به استریتوماپسین، کوتریموکسازول، تتراسیکلین و آمپی‌سیلین و حساسیت این جرم به نالیدیکسیک اسید، سفتریاکسون، سیپروفلوگزاسین، سفالوتین و آمپی‌سیلین سلباکتام دیده شد که این مطالعه از جهت قرابت جغرافیایی به مملکت ما می‌تواند حائز اهمیت باشد (۴).

در سال ۱۹۹۶ Leibovitz E و همکاران اثر درمانی سیپروفلوگزاسین خوراکی و سفتریاکسون تزریقی را در درمان شیگلوز مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که سیپروفلوگزاسین خوراکی به اندازه سفتریاکسون تزریقی مؤثر است (۵). در مطالعه Ceylan M در سال ۱۹۹۴ مقاومت آنتی‌بیوتیکی شیگلا در سال ۱۹۹۴ در مقایسه با ۱۹۸۹ نسبت به آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، افزایش چشمگیری نشان داد، در حالی که همه گونه‌های شیگلا در این بررسی به سفتریاکسون و سیپروفلوگزاسین حساس بودند (۶).

بعلت افزایش روزافزون مقاومت همه انواع شیگلا به آنتی‌بیوتیک‌های رایج اخیراً سفتریاکسون، نالیدیکسیک اسید و کینولون‌ها در درمان شیگلوزیس مورد توجه قرار گرفته و استفاده می‌شود و علیرغم استفاده وسیع از داروهای مذکور، اتفاق نظری در تأکید بر استفاده از هیچیک از این داروها در بین صاحب‌نظران وجود ندارد. با توجه به عدم وجود اتفاق‌نظر و نیز نبودن یک پروتکل واحد و مشخص نبودن اندیکاسیون‌های مصرف هر یک از داروهای ذکر شده، اثرات درمانی سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید در این مطالعه با هم مقایسه گردید.

شیگلوزیس یک بیماری حاد التهابی روده بزرگ می‌باشد که توسط گونه‌های مختلف باسیل شیگلا ایجاد می‌شود و در کودکان به صورت دیسنتری (اسهال حاد خونی موکوسی که با تب، درد شکم و گاه تظاهرات خارج روده‌ای همراه است)، باندمی، لکومیتوز با شیفت به چپ و وجود گلبول سفید و قرمز در نمونه مستقیم مدفوع، مشخص می‌شود (۱). در این بیماری با توجه به بیماری‌زایی باسیل شیگلا، طیف وسیعی از عوارض از جمله گاستروانتریت و تظاهرات خارج دستگاه گوارشی ایجاد خواهد شد (۲).

درمان این بیماری دو مرحله دارد: در مرحله اول دز هیدراتاسیون درمان می‌شود و در مرحله دوم درمان آنتی‌بیوتیکی شروع می‌گردد که موجب بهبود سریع و قطع چرخه رشد باسیل می‌گردد (البته هنوز مشخص نشده که آیا درمان آنتی‌بیوتیکی مانع عوارض شدید نظیر HUS، تشنج و ... خواهد بود یا نه (۱)). در رابطه با درمان این بیماری بحث و تفسیرهای مختلفی وجود دارد. عده قلیلی از نویسندگان با توجه به خود محدودشوندگی بیماری و مقاومت روزافزون شیگلا، ضرورتی را جهت شروع درمان آنتی‌بیوتیکی نمی‌دانند ولی اکثر نویسندگان معتقدند که حتی با وجود تشخیص عفونت مزمن شیگلا و حتی بیماری خفیف، آنتی‌بیوتیک داده شود و ادامه درمان براساس جواب کشت و پاسخ بالینی تغییر کند (۱). برخی از مؤلفین ادامه درمان تا تکمیل دوره پنج روزه را با وجود منفی بودن جواب کشت مدفوع توصیه می‌کنند (۲) و برخی دیگر معتقدند که در صورت منفی گزارش شدن کشت مدفوع، درمان آنتی‌بیوتیکی قطع گردد (۱). تا سال ۱۹۷۰، آمپی‌سیلین آنتی‌بیوتیک ارجح بوده ولی بعد از آن بعلت مقاومت به این دارو، انتخابی بودن این دارو تغییر کرد. در کشورهای توسعه یافته و مناطقی که مقاومت به کوتریموکسازول وجود ندارد، از این آنتی‌بیوتیک استفاده می‌گردد.

مواد و روش‌ها

معیارهای ورود

بستری در بیمارستان کودکان بهرامی (بهر دلیل) با تشخیص اولیه شیگلوز.

سن بین ۶ ماه تا ۱۲ سال

معیارهای خروج از طرح

بیمارانی که بنا به وضعیت خاص بالینی نیاز به درمانی متفاوت داشتند (حال عمومی بد)

بیمارانی که امکان پیگیری دقیق آنان وجود نداشت (ترخیص از بیمارستان با رضایت شخصی و قبل از اتمام دوره درمان)

بیمارانی که به علت عدم تحمل خوراکی و استفراغ‌های مکرر قادر به دریافت درمان خوراکی ما نبودند.

بیمارانی که والدین آنان راضی به شرکت در مطالعه نبودند.

بیمارانی که پس از شروع درمان کشت مدفوعشان به نفع تشخیص شیگلوز نبود.

حجم نمونه

براساس روش‌های آماری تعیین حجم نمونه مطالعات کلینیکال تراپال و نیز با توجه به مطالعات مشابه انجام شده قبلی تعداد ۱۱۰ بیمار جهت قرارگیری در دو گروه و مطالعه برآورد گردید.

رعایت نکات اخلاقی

بیماران واقعاً بدحال که به نظر می‌رسید بهترین راه درمان آنان روشی غیر از روش معمول مطالعه ما بود از طرح خارج شدند.

در صورت بروز عوارض خطرناک، بیمار بلافاصله از طرح خارج و اقدامات لازم برای وی بدون در نظر گرفتن منافع طرح انجام می‌پذیرفت.

با والدین در ارتباط با نوع کاری که انجام می‌شود صحبت و رضایت آنان برای شرکت در طرح اخذ می‌شد.

در این مطالعه با بررسی Randomized clinical trial با شیوه parallel design، کلیه کودکان ۶ ماه تا ۱۲ ساله که معیارهای ورود به مطالعه را داشته و با تشخیص شیگلوزیس در سال ۸۱ در بیمارستان بهرامی بستری می‌شدند (۱۱۰ مورد)، با روش آماری Balanced randomized و به صورت کاملاً تصادفی در یکی از دو گروه درمانی A یا B قرار گرفته و درمان مورد نظر را توسط افراد درمانگری که هیچ نقشی در انتخاب نوع درمان نداشتند، دریافت می‌کردند. گروه A تحت درمان با سفتریاکسون با دوز ۵۰ mg/kg/day به صورت تک دوز روزانه به مدت دو روز و گروه B تحت درمان با نالیدیکسیک اسید خوراکی با دوز ۵۵ mg/kg/day منقسم در ۴ دوز قرار گرفتند. مدفوع قبل از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی و ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان و در صورت مثبت شدن کشت آن، ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان به آزمایشگاه ارسال می‌شد. جهت افزایش میزان مثبت شدن کشت‌های مدفوع همزمان غیر از خود مدفوع که بلافاصله برای کشت به آزمایشگاه ارسال می‌گردید یک نمونه سواب زکتوم نیز در بالین بیمار روی محیط‌های کشت ویژه (محیط کشت SS) که به این منظور و از قبل در بخش پیش‌بینی شده بود برده می‌شد و سپس به آزمایشگاه جهت کشت ارسال می‌گردید. پس از قرارگیری بیماران در گروه‌های درمانی ویژه، درمان آنتی‌بیوتیکی برای هر بیمار شروع و در طول مدت درمان علائم حیاتی، قوام و دفعات اجابت مزاج و عوارض احتمالی در پرسشنامه‌های مربوط به هر بیمار درج می‌گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۱۰ بیمار وارد مطالعه شدند که میانگین سنی آنها ۳/۴۹ سال بود و بیشترین بیماران در گروه سنی ۳-۴ سال قرار داشتند. ۵۶/۴٪ بیماران مؤنث و ۴۳/۶٪ مذکر بودند. براساس روش آماری Balanced randomization ۵۷ بیمار (۵۱/۸٪) در گروه A و ۵۳ بیمار (۴۸/۲٪) در گروه B قرار

بحث

با توجه به عدم وجود اختلاف معنی‌دار آماری بین سن بیماران، جنس و سابقه دریافت آنتی‌بیوتیک قبل از بستری در بیمارستان و نیز علت بستری بیماران در دو گروه، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بیماران انتخاب شده برای دریافت آنتی‌بیوتیک‌های سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید در دو گروه درمانی مستقل A و B از نظر خصوصیات سنی، جنسی و سابقه دریافت آنتی‌بیوتیک قبل از درمان، کاملاً با هم متعادل بوده‌اند و این تعادل در دو گروه فوق، قضاوت در مورد نتایج اصلی بدست آمده از مطالعه را با اعتماد بیشتری امکان‌پذیر می‌سازد. در این مطالعه حساسیت آنتی‌بیوتیکی شیگلا به سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۹/۱٪ بدست آمد که این نتیجه مطابق به سایر پژوهش‌های بعمل آمده در این زمینه می‌باشد (۵,۶). ولی ما هیچ مطالعه‌ای در رابطه با مقایسه اثرات درمانی سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید در درمان شیگلوز در سایر نقاط دنیا بعمل آمده باشد نیافتیم. در این مطالعه مشاهده می‌شود که بین آثار مختلف درمانی دو داروی مورد بحث در درمان شیگلوزیس (مدت زمان قطع تب، زمان بهبود اسهال، طول مدت بستری در بخش، میزان منفی شدن کشت مدفوع و میزان بروز عوارض در طی درمان) هیچ اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد و این بدین معنی است که هیچ تفاوتی در اثرات درمانی دو داروی مذکور بر روی شیگلوز، در این مطالعه وجود نداشت. بنابراین توصیه می‌شود در درمان کودکان مبتلا به شیگلوز حتی الامکان از نالیدیکسیک اسید استفاده شود و سفتریاکسون فقط برای بیماران با بیماری وخیم و بدحال نگهداشته شود تا بدینوسیله از مصرف نابجا و بیش از حد داروی ارزشمندی چون سفتریاکسون و ایجاد گونه‌های مقاوم به آن جلوگیری بعمل آید.

گرفتند. ۱۵/۵٪ کل بیماران قبل از بستری در بیمارستان درمان آنتی‌بیوتیکی دریافت کرده بودند (صرفنظر از نوع و مقدار آنتی‌بیوتیک) در حالی که ۸۴/۵٪ بقیه بیماران سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک را نداشتند. بیشترین موارد بیماری در فصل تابستان مشاهده می‌گردید (۷۲٪). براساس آنتی‌بیوگرام گزارش شده توسط آزمایشگاه (در این مطالعه طبق روتین آزمایشگاه جهت تهیه آنتی‌بیوگرام از دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی استفاده گردید) از اجرام شیگلای موجد بیماری در جمعیت مورد مطالعه به نالیدیکسیک اسید حساس بودند که این میزان در مورد سفتریاکسون ۱۰۰٪ بود. میزان حساسیت به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول به ترتیب ۰/۹٪ و ۱۰٪ در این مطالعه بدست آمد. در گروه A متوسط زمان قطع تب بیماران بدنبال شروع درمان آنتی‌بیوتیکی ۲۳/۷۸٪ ساعت و در گروه B ۲۶/۸٪ ساعت بود ($P > ۰/۰۵$). در گروه A، ۳۲/۸ ساعت بعد از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی و در گروه B، ۳۳/۵ ساعت بعد قطع اسهال اتفاق افتاد ($P > ۰/۰۵$). در گروه A متوسط طول مدت بستری در بخش ۲/۷۳ روز و در گروه B، ۲/۷۱ روز بود ($P > ۰/۰۵$).

در مورد مقایسه میزان بروز عوارض شیگلوزیس: در گروه A تشنج در ۸/۷٪ و در گروه B در ۷/۵٪ بیماران ظاهر شد ($P > ۰/۰۵$). میزان عارضه آنسفالوپاتی در گروه A ۷۰٪ و در گروه B ۱/۹٪ بود ($P > ۰/۰۵$). میزان عارضه سندرم همولیتیک اورمیک بدنبال شیگلوزیس در گروه B ۱/۹٪ و در گروه A صفر بدست آمد ($P > ۰/۰۵$). ایلئوس در ۱/۸٪ بیماران گروه A ظاهر شد در حالیکه در گروه B این عارضه اتفاق نیفتاد ($P > ۰/۰۵$). در گروه A میزان منفی شدن کشت مدفوع پس از گذشت ۲۴ ساعت از شروع درمان ۹۶/۲٪ و در گروه B، ۸۹/۵٪ بود ($P > ۰/۰۵$).

منابع

1. Feigin R, Chry J. Textbook of pediatric infections diseases. 4th Philadelphia. WB Saunders Company 1998; P. 1310-1345.

2. Henry F, Gomez and Thomas G Cheary. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson textbook of pediatrics. 16th Philadelphia, Wb Saunders Company 2000; P. 848-850.

3. Pillary DG, Karan AJ, Sturm AW. An outbreak of shigella bacillus dysentery in Kwazulu/Natal South Africa [abs]. J Infect 1997 Mar; 34(2): 107-111.

4. Aysev AD, Guriz H. Drug resistance of shigella strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1996 [abs]. Scand J Infect Dis 1998; 30(4): 351-353.

5. Leibóvitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Reinhart H, Ravin I, Dagan R. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone empiric treatment of acute invasive diarrhea in children [abs] Ped Inf Dis 2000 Nov; 19(11): 1060-1067.

6. Ceylan M, Akan O, Kanra G, Berkman E. Changing patterns of the prevalence of different Shigella species and their antibiotic susceptibility in Ankara, Turkey [abs]. Scan J Infect Dis 1999; 32(3): 2401-2403.