

تأثیر تجویز سوسپانسیون سفیکسیم در درمان سرپایی پیلونفریت حاد کودکان

دکتر شمس وزیریان^۱، دکتر سیدابوالحسن سیدزاده^۲، دکتر پارسا یوسفی چایجان^۳

نویسنده‌ی مسئول: بیمارستان رازی کرمانشاه، بخش نفرولوژی کودکان Parsayousefichaigan@yahoo.com

دریافت ۸۳/۲/۳۱، پذیرش ۸۴/۱/۲۹

خلاصه

سابقه و هدف: عفونت ادراری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های کودکان و شیر خواران می‌باشد. از آنجا که درمان استاندارد منجر به بستری شدن و دریافت آنتی‌بیوتیک وریدی می‌گردد، استفاده از درمان سرپایی یک روش مطلوب می‌باشد که از خطر عفونت‌های بیمارستانی و صرف هزینه‌ی بالا پیشگیری می‌کند. از این رو مطالعه‌ی حاضر به منظور تعیین اثر سوسپانسیون سفیکسیم در درمان پیلونفریت حاد کودکان، در سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ در کرمانشاه انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی کار آزمایی بالینی، ۶۰ کودک بیمار بالاتر از یک سال و دارای تب و عفونت ادراری فوقانی مورد بررسی قرار گرفتند. یک گروه (۳۰ نفر) تحت درمان با شربت سفیکسیم به مقدار ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز (۷ روز اول در بیمارستان و ۷ روز در منزل) و گروه دیگر تحت درمان استاندارد با آمپی‌سیلین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و جنتامایسین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۷ روز در بیمارستان و ۷ روز با شربت کوتریموکسازول (۷ تا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند. پاسخ به درمان از دو جنبه‌ی منفی شدن کشت ادرار و قطع تب و بررسی عوارض احتمالی شامل تعداد موارد عود و یا ایجاد اسکار در بافت کلیه بررسی شد. اطلاعات با استفاده از آزمون آماری کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که کشت ادرار ۹ بیمار (۳۰ درصد) در گروه درمان با شربت سفیکسیم و یک بیمار (۲/۳ درصد) در گروه درمان استاندارد منفی نشد ($P=0/012$). متوسط زمان قطع تب در هر دو گروه، ۴۸ تا ۶۰ ساعت بود. عود بیماری در درمان با سفیکسیم ۷/۷ درصد و در بیماران تحت درمان استاندارد ۱۰ درصد بود که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. اسکار کلیوی ایجاد شده پس از ۶ ماه، در کودکان تحت درمان با شربت سفیکسیم ۸/۳ درصد و در کودکان تحت درمان با روش استاندارد ۷/۱ درصد بود ($P=0/08$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با توجه به ۳۰ درصد شکست درمان در بیماران تحت درمان با سفیکسیم خوراکی، استفاده از این دارو جهت درمان سرپایی موارد پیلونفریت حاد توصیه نمی‌شود. انجام تحقیقات بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: عفونت ادراری، سفیکسیم، درمان دارویی، درمان سرپایی

مقدمه

عفونت دستگاه ادراری از عفونت‌های شایع دوره‌ی کودکی می‌باشد، که علاوه بر مشکلات و نگرانی‌های مربوط به علایم حاد بیماری، عوارض دراز مدت آن مثل هیپرتانسیون و ریفلاکس نفروپاتی و نارسایی مزمن کلیه از اهمیت به سزایی برخوردار می‌باشد (۲، ۱). اسکار ناشی از پیلونفریت شایع‌ترین بیماری پارانیشیمی یک طرفه‌ی کلیه بوده و یکی از علل شایع

هیپرتانسیون در اطفال و نوجوانان می‌باشد (۳-۵). خطر هیپرتانسیون در بیماران با اسکار کلیوی متفاوت بوده و آمارها بین ۶ تا ۱۳ درصد متفاوت می‌باشد (۶). بنابراین با توجه به درصد بالای نارسایی مزمن کلیوی مربوط به عفونت‌های دستگاه ادراری و با عنایت به این علل می‌توان با تشخیص سریع و درمان به موقع از تشکیل اسکار کلیوی جلوگیری نمود (۷-۹). نظر به این که نارسایی کلیه معضلات مادی

^۱ فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

^۲ فوق تخصص نفرولوژی کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

^۳ دستیار فوق تخصصی نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی ۶۰ بیمار به روش نمونه‌گیری مستمر انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که در فاصله‌ی زمانی فروردین تا پایان اسفند ماه ۱۳۸۲ با تشخیص اولیه‌ی پیلونفریت حاد در بخش نفرولوژی کودکان بیمارستان رازی کرمانشاه بستری شده و دارای شرایط ورود به مطالعه بودند به عنوان نمونه‌ی پژوهش انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از نظر گروه سنی همگی بیماران سن بالای یک سال داشته و تمام پسران ختنه شده بودند. دو گروه از نظر سن و جنس مشابه بودند. بیماران از نظر نشانه‌ها و علائم بالینی مورد بررسی قرار گرفته و تمامی آنان دارای کشت مثبت ادراری از نظر E-coli بودند. ملاک کشت ادرار مثبت وجود بیش از ۱۰۰۰۰۰ کولونی کانت از یک پاتوژن منفرد در نمونه‌ی وسط جریان ادرار^۲ یا دو کشت ادراری بیش از صد هزار کلنی از یک پاتوژن در نمونه با کیسه ادراری و یا هر تعداد رشد باکتری منفرد در نمونه سوپراپوبیک تعریف گردید. برای تمامی بیماران VCUG^۳ انجام شد و افرادی که دارای ریفلاکس مثانه به حالب بودند از مطالعه خارج شدند. برای تمامی بیماران در ۳ روز اول بیماری سونوگرافی و اسکن دی مرکاپتو سوکسینیک اسید (DMSA)^۴ انجام شد که در تمامی بیماران سونوگرافی نرمال و DMSA نشان دهنده‌ی پیلونفریت حاد بود. با والدین تمام بیماران در مورد عوارض احتمالی و مزایای احتمالی صحبت شد و پس از کسب رضایت آنان افراد واجد شرایط وارد مطالعه شدند.

۳۰ بیمار با روش استاندارد درمان با آمپی سیلین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم روزانه در ۴ دوز) و جتتامایسین (۲/۵ میلی گرم بر کیلو گرم هر ۸ ساعت) به صورت داخل وریدی و ۳۰ بیمار با شربت سفیکسیم (۸ میلی گرم بر کیلو گرم) ساخت شرکت داروسازی سهامی عام تحت درمان قرار گرفتند.

اجتماعی زیادی را برای بیماران به همراه دارد، ضرورت استفاده از راه کارهای مناسب و کاربردی جهت تشخیص و درمان به موقع عفونت‌های دستگاه ادراری و پیشگیری از عوارض دراز مدت آن بیش از پیش احساس می‌شود. با توجه به مشکلات مادی، عدم وجود امکانات کافی در بیمارستان‌ها و مختل شدن وضعیت یک خانواده در صورت بستری شدن کودک (همراهی مادر)، نیاز به درمان سرپایی بیماران از طریق مصرف داروهای خوراکی در درمان پیلونفریت جهت جلوگیری از مشکلات فوق بیشتر بارز می‌گردد (۱۰).

شربت سفیکسیم یک سفالوسپورین نسل سوم خوراکی است که با تداخل در سنتز دیواره‌ی سلولی باکتری‌ها موجب از بین رفتن آن‌ها می‌گردد (۱۱). سفیکسیم با تمایلی بالا به پروتئین متصل شونده‌ی پنی سیلین (PBP)^۱ در سطح دیواره‌ی سلولی باکتری متصل شده و سنتز پپتیدوگلیکان را مهار نموده و در نتیجه دیواره‌ی سلولی را ضعیف و متورم کرده و باکتری را از بین می‌برد (۱۲، ۱۳). مقدار مصرف سفیکسیم جهت درمان عفونت‌های دستگاه ادراری ۸ میلی گرم بر کیلو گرم به صورت روزانه می‌باشد. این دارو در بیمارانی که نسبت به هر یک از سفالوسپورین‌ها حساسیت مفرط دارند منع مصرف دارد (۱۴). عوارض جانبی دارو اغلب خفیف و گذرا می‌باشد. شایع‌ترین عارضه‌ی جانبی سفیکسیم مشکلات گوارشی است که در حد متوسط تا خفیف می‌باشد (۱۵). با توجه به عوارض کم این دارو و اهمیت درمان سرپایی کودکان مبتلا به عفونت ادراری، این مطالعه با هدف تعیین تاثیر سوسپانسیون سفیکسیم بر روی عفونت‌های ادراری در کودکان طی سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ در کرمانشاه انجام گرفت تا در صورت تاثیر مطلوب، این روش را بتوان به عنوان جایگزین درمان وریدی با آنتی بیوتیک و اجتناب از صرف هزینه در بیمارستان و جلوگیری از عوارض داروهای وریدی به کار برد.

^۲ Voiding Cysto Urethro Gram

^۴ Dimercapto-Succinic Acid

^۱ Protein bonding penicillin

^۲ Midstream

معنی دار بود ($P=0/01$) که نشانه‌ی عدم کارایی سوسپانسیون سفیکسیم در درمان پیلونفریت می‌باشد. در افراد تحت درمان استاندارد در ۹۶/۷ درصد (۲۹ مورد) موارد بهبودی حاصل شد و تنها در یک بیمار (۳/۳ درصد) عدم بهبود مشاهده شد (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه‌ی میزان بهبودی در دو گروه سوسپانسیون سفیکسیم و درمان استاندارد، کرمانشاه ۱۳۸۲

روش درمان	استاندارد	درمان با سفیکسیم
بهبودی		
داشته	۲۹(۹۶/۷)*	۲۱ (۷۰)
نداشته	۱ (۳/۳)	۹ (۳۰)
جمع	۳۰ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)

* اعداد داخل پرانتز بیان‌گر درصد می‌باشند.

متوسط زمان قطع تب در دو گروه ۴۸ تا ۶۰ ساعت بود. میزان عود در گروه سوسپانسیون سفیکسیم ۵ مورد (۱۶/۷ درصد) و در گروه با درمان استاندارد ۳ مورد (۱۰ درصد) بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نبود. در مورد قطع تب در هر دو گروه حدود ۴۸ تا ۶۰ ساعت پس از شروع درمان تب قطع شد. در مورد ایجاد اسکار ۶ ماه بعد، در ۸/۳ درصد بیماران گروه سوسپانسیون سفیکسیم و ۷/۱ درصد بیماران گروه درمان استاندارد، اسکار مشاهده شد که این اختلاف معنی‌داری نبود. قابل ذکر می‌باشد که در موارد شکست درمان با شربت سفیکسیم (۹ مورد) درمان وریدی با آنتی بیوتیک شروع شد و در هر ۹ بیمار کشت ادرار ۴۸ ساعت پس از دریافت آنتی بیوتیک وریدی منفی شد.

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه ۳۰ درصد عدم پاسخ‌گویی به درمان با سوسپانسیون سفیکسیم مشاهده شد در صورتی که در گروه با درمان وریدی جنتامایسین و آمپی سیلین فقط ۳/۳ درصد شکست درمان مشاهده شد. در مطالعه‌ای که (۱۹۹۹) اثر

درمان با شربت سفیکسیم به مدت ۱۴ روز بوده که هفت روز اول بیماران جهت اطمینان از مصرف صحیح و هم‌چنین ارزیابی تب و کشت ادرار در بیمارستان بستری شدند و در درمان با آمپی سیلین و جنتامایسین بیماران ۷ روز در بیمارستان بستری شده و ۷ روز نیز شربت کوتریموکسازول (۷ تا ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به طور سرپایی دریافت نمودند.

پاسخ به درمان، از دو جنبه‌ی منفی شدن کشت ادرار و قطع تب و بررسی عوارض احتمالی شامل تعداد موارد عود و یا ایجاد اسکار در بافت کلیه بررسی شد. جهت بررسی ایجاد اسکار برای کلیه بیماران، اسکن DMSA و سونوگرافی کلیه انجام شد. تمامی ۶۰ بیمار بعد از اتمام دوره‌ی درمان به مدت ۶ ماه به صورت پروفیلاکسی شربت نیتروفرانتوئین دریافت کردند. منفی شدن کشت ادرار به عنوان موفقیت درمان در نظر گرفته شد. اطلاعات پس از جمع‌آوری توسط آزمون آماری کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

میانگین سنی گروه سوسپانسیون سفیکسیم ۳۶/۳ ماه و گروه درمان استاندارد ۳۸/۱ ماه بود. در گروه درمان استاندارد ۶۹/۹ درصد بیماران مونث و ۳۰/۱ درصد مذکر بودند. در گروه درمان با سوسپانسیون سفیکسیم ۷۲/۳ درصد مونث و ۲۷/۷ درصد مذکر بودند. بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در DMSA انجام شده برای تمام بیماران علایم التهاب در هر دو کلیه مشاهده شد اسکار در هیچ کدام از بیماران موجود نبود. در سونوگرافی VCUG انجام شده تمام موارد نرمال گزارش شدند.

نتایج نشان داد که از ۳۰ بیمار گروه سوسپانسیون سفیکسیم علی‌رغم درمان، کشت ادرار ۹ نفر از بیماران ۴۸ ساعت پس از شروع دارو، منفی نشد و به عنوان شکست درمان تلقی شدند. به عبارت دیگر ۷۰ درصد بیماران (۲۱ نفر) بهبود یافتند و ۳۰ درصد بهبود نیافتند که این اختلاف از نظر آماری

سفیکسیم مشهود بود که در انتهای مطالعه به این نتیجه رسیدند که سفیکسیم را می‌توان به عنوان یک داروی مؤثر در درمان UTI استفاده نمود (۸).

پژوهشی دیگری (۱۹۹۶) جهت درمان UTI انجام شد که در آن میزان غلظت دارو در خون و ادرار به دنبال استفاده از ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم سفیکسیم به صورت دوز منفرد در درمان ۶ کودک ۶ تا ۱۳ ساله با تشخیص UTI بررسی شد. میزان خونی دارو ۱۲ ساعت بعد و میزان غلظت ادراری دارو ۲۴ ساعت بعد اندازه‌گیری شد. در انتها نتیجه گرفته شد که غلظت خونی و ادراری دارو جهت درمان پاتوژن ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از مصرف خوراکی به حد مطلوب می‌رسد (۹). در مطالعه‌ی حاضر بررسی در سنین بالاتری نسبت به مطالعه‌ی ما انجام شده است که می‌تواند علت تأثیر بهتر دارو به درمان بیماران باشد.

در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۰۱ انجام شده است درمان UTI، توسط دو درمان سرپایی با سفیکسیم و تزریقی با سفتریاکسون مورد مقایسه قرار گرفت که محققان در نهایت تفاوت عمده‌ای در ایجاد اسکار و یا منفی شدن کشت ادرار و عودهای مکرر در دو گروه درمانی گزارش نکردند و پیشنهاد کردند که می‌توان پیلونفریت حاد را در کودکان با شربت سفیکسیم درمان نمود (۱۱).

میزان موفقیت در ریشه‌کشی عفونت ادراری تحتانی در درمان با سفیکسیم بین ۹۳ تا ۱۰۰ درصد و در عفونت ادراری فوقانی ۷۲ تا ۸۰ درصد در برخی تحقیقات گزارش شده است و علت عدم تأثیر سفیکسیم، عفونت‌های ناشی از پروتئوس و انتروباکتری کلبسیلا بیان شده است (۱۶، ۱۷). در مطالعه‌ی مذکور عدم تأثیر دارو مربوط به سوش‌های غیر E-Coli بوده است ولی در مطالعه‌ی ما عدم پاسخ به درمان مربوط به میکروب E-Coli بوده است. در یک مطالعه مقایسه‌ای که درمان با سفیکسیم را با درمان تزریقی مقایسه نمود (۲۰۰۰)، نشان داده شد که سفیکسیم بر روی ۱۰۰ درصد ارگانیسم‌های جدا شده مؤثر بوده است (۱۸). با توجه به این که

آنتی‌بیوتیک وریدی در مقایسه با آنتی‌بیوتیک خوراکی بر روی ۳۰۶ کودک یک تا ۲۴ ماهه مورد بررسی قرار گرفت، درمان پیلونفریت حاد با سفیکسیم خوراکی به مدت ۴ روز با درمان با آنتی‌بیوتیک وریدی به مدت ۳ روز و سپس آنتی‌بیوتیک خوراکی به مدت ۱۱ روز مقایسه شد. در این تحقیق تمام موارد تحت درمان در دو گروه، بعد از ۲۴ ساعت کشت منفی داشته‌اند و زمان قطع تب به تقریب ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان بوده است. در کودکان تحت درمان با آنتی‌بیوتیک خوراکی ۹/۸ درصد و آنتی‌بیوتیک تزریقی ۷/۲ درصد عدم پاسخ به درمان مشاهده شد. محققان نتیجه گرفتند که سفیکسیم خوراکی را می‌توان به عنوان یک داروی مناسب در درمان عفونت دستگاه ادراری (UTI) تب‌دار به کاربرد (۵). در این مطالعه شربت سفیکسیم در روز اول دو برابر دوز داده شده بود و در روزهای آینده تا ۱۴ روز بعد با دوز معمولی داده شد. ولی در مطالعه‌ی حاضر سفیکسیم از روز اول به مقدار ۸ میلی‌گرم بر کیلو گرم داده شده است. شاید علت بهتر جواب دادن به درمان در مطالعه‌ی مذکور استفاده از مقدار دو برابر در روز اول درمان باشد.

در مطالعه‌ی دیگری (۱۹۹۸) که تأثیر درمان سفیکسیم خوراکی در مقایسه با درمان تزریقی بررسی شد ۶۱ بیمار با سفیکسیم درمان شدند و ۶۵ بیمار تحت درمان با آموکسی سیلین به علاوه‌ی نئومایسین^۶ قرار گرفتند، پاسخ به درمان در ۹۷ درصد بیماران با درمان خوراکی و ۹۸ درصد بیماران با درمان تزریقی مطلوب بود. در نتیجه‌ی به دست آمده سفیکسیم به عنوان یک داروی جایگزین مناسب در درمان UIT به جای درمان با داروی تزریقی معرفی شد (۶).

در مطالعه‌ی لودویگ در سال ۱۹۹۸ سفیکسیم به عنوان درمان خوراکی UTI در ۸۰ بیمار بررسی شد که بهبود کامل در ۹۴ درصد و شکست درمان در یک درصد گزارش شد (۷). در مطالعه‌ی دیگری (۱۹۹۸) میزان حساسیت مشخصی به

^۶Urinary Tract Infection

سطح سرمی و ادراری دارو را جهت تایید نتیجه توصیه می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و تمامی پرسنل بیمارستان رازی کرمانشاه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

Netimicin

مطالعات در کشورهای مختلف دنیا موثر بودن این دارو را ثابت نموده‌اند، علت عدم موفقیت درمان توسط این دارو در مطالعه‌ی ما را شاید بتوان به کیفیت دارو، حجم نمونه و روش کار نسبت داد. بر این اساس پژوهش‌گران مصرف این دارو را جهت درمان سرپایی بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد توصیه نمی‌کنند و انجام مطالعات مشابه با حجم نمونه‌ی بیشتر و اندازه‌گیری

منابع

- 1- Hellerstein S. Urinary tract infection. *The Clinic of North America Pediatric Nephrology* 1995; 42(6): 1433-57.
- 2- Jodal U, Sverker H. *Pediatric Nephrology*. in: Martin Barratt (editor). *Urinary Tract Infection* USA: William's and Wilkins Company; 1999: 835-50.
- 3- Hoberman A, Wald ER. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infection's in young febrile children pediatrics. *N Engl J M* 1999; 104 (1 Bt 1): 79-86.
- 4- Moreno-Martinez A, Mensa J. Cefixime versus amoxicilli plus netilmicin in the treatment of community - acquired non- complicated acute pyelonephritis. *Med Clin Bere* 1998; 111(14): 521-4.
- 5- Ludwig E. Cefixime in the treatment of Respiratory and urinary tract infection. *Chemotherapy* 1998; 44 (suppl 1): 31-4.
- 6- Garcia- Rodriyuez JA. Bacteriological Com parison of Cefixime in patients with noncomplicated urinary tract infection in Spain. *Chemotherapy* 1998; 44(suppl 1):28-30.
- 7- Mamzoridi K. Pharmacokinetics of cefixime in children with urinary tract infection after a single oral dose. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78(6): 417-20.
- 8- Asuanich H. In vitro activity and clinical evaluation of cefiximin UTI. *J Med Assoc Thai* 1998; 81(4): 301-4.
- 9- Duzoua GF. A Comparation study of cefixim alone versus IM ceftaxime- Follow By cefixim in the treatment of UTI. *J Chemother* 2001; 13(3) : 217-80.
- 10- Ccataldi FV. Cefixim in UTI with special Reference of to pediatricin *J Chemother* 2001 Apr; 13(2): 112-7.
- 11- Sonoda T, Clinical evaluation of cefixime in the treatment of urinary tract infection. *Hinyokika Kiyo* 1989; 35(7): 1267-75.
- 12- Fujisa M, et al. UTI Treatment with Cefixime. *Hinyokika Kiyo* 1989; 35(11): 1989-92.
- 13- Dagan R. Once daily Cefixime compares with bactrim for treatment of UTI. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(3): 198-203.
- 14- Lee PI. Efficacy and safety of Cefixime in common in febrile disease in children. *Acta Pediatr Singapor* 1991; 32(3) 145-50.
- 15- Asvanich K. Clinical evaluation of Cefixime in urinary tract infection. *J Med Assoc Thai* 1998; 81(4) : 301-4.