

کاربرد Penbactam® خوراکی در درمان سینوزیت حاد باکتریال: کار آزمایی بالینی تصادفی در بیمارستان امیراعلم ۸۳-۱۳۸۲

چکیده

دکتر مهرداد حسینی^{۱*}

دکتر مینو محرز^۱

دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی^۱

دکتر مهرناز رسولی نژاد^۱

دکتر اکبر بیات^۲

۱- بخش عفونی، بیمارستان‌های امیراعلم و

امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- بخش تحقیقات شرکت داروسازی کوثر

زمینه و هدف: سینوزیت حاد باکتریال یکی از علل شایع مراجعه بیماران به پزشک است. رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی متنوعی برای درمان این بیماری تجویز می‌شوند که گاه نه تنها اثر بخشی کافی و مناسب ندارند، بلکه سبب بروز عوارض جانبی نیز می‌گردند. آنتی‌بیوتیک Penbactam® (آمپی‌سیلین سولباکتام یا Sultamicillin) یک داروی وسیع الطیف و کم عارضه است. در این تحقیق برای اولین بار در ایران، فرم خوراکی این دارو برای درمان بیماران مبتلا به سینوزیت حاد باکتریال تجویز شد.

روش بررسی: در این مطالعه RCT (کارآزمایی بالینی تصادفی) که طی مدت ۶ ماه در بیمارستان امیراعلم انجام شد، بیماران مبتلا به سینوزیت حاد باکتریال به صورت تصادفی در یک گروه با Penbactam® خوراکی به میزان ۳۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز و در گروه دیگر باز کوآموکسی‌کلاو خوراکی با میزان ۶۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۱۰ روز تحت درمان قرار گرفتند. در هر دو گروه میزان پاسخ‌دهی، عوارض دارویی در حین درمان، انتهای درمان و یک هفته پس از تکمیل درمان ثبت گردید.

یافته‌ها: توزیع جنسی و میانگین سنی دو گروه مشابه بود. در گروه تحت درمان با Penbactam خوراکی، از ۲۳ نفر، ۱۹ نفر بهبودی بالینی (۳۶/۸۶ درصد) و ۳ نفر شکست درمانی داشتند هم‌چنین به علت وقوع اسهال در یکی از بیماران (۳/۴ درصد)، دارو متوقف گردید. در گروهی که تحت درمان با کوآموکسی‌کلاو خوراکی قرار گرفتند؛ از ۲۱ نفر، ۱۸ نفر بهبودی بالینی (۷۱/۸۵ درصد) و ۳ نفر شکست درمانی داشتند. عارضه جانبی در این گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر بخشی مناسب و عوارض جانبی مختصر، Penbactam خوراکی می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروی کوآموکسی‌کلاو در درمان سینوزیت حاد باکتریال باشد.

کلمات کلیدی: Penbactam، آمپی‌سیلین سولباکتام، کوآموکسی‌کلاو، سینوزیت حاد باکتریال،

Sultamicillin

*نشانی: تهران، خیابان سعدی شمالی، بیمارستان

امیراعلم، تلفن: ۵-۶۶۷۰۸۱۰۳، پست الکترونیک:

mehرداد_hasibi@yahoo.com

مقدمه

شایع‌ترین عارضه جانبی آن اسهال و دفع مدفوع نرم و شل است که در مقالات شیوع آن از صفر تا ۵۰ درصد گزارش شده است [۷].

در این مطالعه که برای اولین بار در ایران انجام شده، فرم خوراکی *Penbactam* جهت درمان سینوزیت حاد باکتریال به کار رفته و اثرات درمانی و عوارض جانبی آن با کوآموکسی‌کلاو خوراکی مورد مقایسه قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت یک کار آزمایشی بالینی تصادفی (RCT) طراحی گردید و در مورد بیماران مبتلا به سینوزیت حاد باکتریال که به درمانگاه عفونی بیمارستان امیراعلم ارجاع داده شده بودند، در فاصله زمانی اسفند ماه ۱۳۸۲ لغایت مرداد ماه ۱۳۸۳ انجام گرفت.

در صورت دارا بودن کلیه معیارهای بالینی و رادیوگرافیک زیر فرد وارد مطالعه می‌شد:

۱- سن بالای ۱۲ سال.

۲- وجود نشانه‌های سینوزیت حاد باکتریال نظیر: درد صورت و پیشانی، احساس فشار روی نواحی گونه و اطراف چشم، خروج ترشحات چرکی از بینی و حلق، سرفه، احساس احتباس و انسداد در بینی، تب مختصر.

۳- وجود علائم سینوزیت حاد باکتریال: حساسیت روی سینوس‌ها در لمس و دق سینوس، وجود ترشحات در بینی و معاینه نازوفارنکس.

۴- علائم و نشانه‌های سینوزیت بیش از ۷ روز طول کشیده باشد.

۵- وجود علائم رادیولوژیک: کدورت سینوس‌ها یا وجود سطح مایع هوا در سینوس‌ها یا افزایش ضخامت مخاطی سینوس.

سینوزیت حاد باکتریال، یک بیماری شایع دستگاه تنفسی فوقانی است. در آمریکا سالانه ۲۰ میلیون نفر مبتلا به سینوزیت حاد باکتریال می‌شوند که البته تنها ۱۰ درصد آنها به پزشک مراجعه می‌کنند [۱]. عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی مهم‌ترین زمینه ابتلا به سینوزیت حاد باکتریال هستند. از نظر اتیولوژی، عوامل باکتریال متنوعی در ایجاد این بیماری دخیل هستند که می‌توان به ترتیب اهمیت از استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس، استرپتوکوک‌های دیگر، استافیلوکوک اورئوس و باکتری‌های بی‌هوازی نام برد.

افزایش ظهور استرپتوکوک پنومونیه با مقاومت متوسط تا بالا و شیوع عوامل باکتریایی که حاوی آنزیم بتالاکتاماز هستند نظیر هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا کاتارالیس، از علل اصلی شکست درمانی در سینوزیت حاد باکتریال هستند [۲]. کاربرد آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به دلیل اثر بخشی مناسب میزان شکست درمانی را کاهش داده، اما می‌توانند عوارض جانبی دارویی را به دنبال داشته باشند. داروی کوآموکسی‌کلاو به دلیل پوشش وسیع ضد میکروبی، سال‌هاست که جهت درمان سینوزیت حاد باکتریال مصرف می‌شود و اثر بخشی مناسبی نیز دارد [۳]. در سال‌های اخیر تعدادی از مقالات توکسیسیته کبدی این دارو را به ویژه در سنین بالا گزارش کرده‌اند [۴، ۵].

Penbactam به دلیل دارا بودن ماده مهار کننده آنزیم بتالاکتاماز (نظیر کوآموکسی‌کلاو) یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف است و پوشش کافی علیه باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی دارد [۶، ۷]. فراهمی زیستی دارو^۱ در فرم خوراکی ۸۰ درصد فرم تزریقی است و غذا روی میزان جذب دارو اثری ندارد [۶، ۷]. *Penbactam* خوراکی عوارض جانبی محدودی دارد.

1 - bioavailability

یافته‌ها

در این تحقیق ۵۰ بیمار تحت درمان دارویی قرار گرفتند. ۶ نفر آنها به دلیل تکمیل نکردن دوره درمان و عدم دسترسی به آنها از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت ۴۴ نفر مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۲۳ نفر در یک گروه تحت درمان با Penbactam خوراکی و ۲۱ نفر در گروه دیگر تحت درمان با کوآموکسی کلاو خوراکی قرار گرفتند.

در گروه تحت درمان با Penbactam، ۱۱ نفر مرد و ۱۲ نفر زن و در گروه تحت درمان با کوآموکسی کلاو، ۱۲ نفر مرد و ۹ نفر زن بودند. میانگین سن بیماران در گروه تحت درمان با Penbactam خوراکی ۲۳/۸ سال (محدوده سنی ۱۳ تا ۴۱ سال) و در گروه تحت درمان با کوآموکسی کلاو خوراکی ۲۷/۳ سال (محدوده سنی ۱۶ تا ۴۵ سال) بود.

در گروه تحت درمان با Penbactam خوراکی از ۲۳ نفر، ۱۹ نفر (۸۶/۳۶ درصد) بهبودی بالینی و ۳ نفر شکست درمانی داشتند در یکی از بیماران (۴/۳ درصد) به علت ابتلا به اسهال دارو متوقف شد. ۲ نفر (۱۰/۵ درصد) نیز دچار مدفوع شل و نرم شدند که البته دوره درمان را تکمیل کردند و بهبود یافتند. در گروه تحت درمان با کوآموکسی کلاو خوراکی از ۲۱ نفر، ۱۸ نفر (۸۵/۷۱ درصد) بهبودی بالینی و ۳ نفر شکست درمانی داشتند. عارضه جانبی خاصی مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه برای اولین بار اثرات درمانی آنتی بیوتیک Penbactam در سینوزیت حاد باکتریال با آنتی بیوتیک کوآموکسی کلاو در دو گروه درمانی مورد مقایسه قرار گرفت. دو گروه از نظر توزیع جنسی و میانگین سنی مشابه بودند.

در صورت داشتن معیارهای زیر فرد از مطالعه خارج می‌شد:

- ۱- وجود زمینه رینیت آلرژیک
 - ۲- سابقه سینوزیت مزمن
 - ۳- سابقه حساسیت دارویی
- آنتی بیوتیک مورد نیاز، آمپی سیلین سولباکتام خوراکی بود که با نام تجاری Penbactam توسط شرکت داروسازی کوثر تهیه و در دسترس قرار گرفت.
- در نهایت بیماران حائز شرایط، به صورت تصادفی در دو گروه، یک گروه با رژیم دارویی Penbactam خوراکی با دوز ۳۷۵ میلی گرم دو بار در روز، و گروه دیگر با رژیم دارویی کوآموکسی کلاو خوراکی با دوز ۶۲۵ میلی گرم سه بار در روز تحت درمان قرار گرفتند. به هر دو گروه ترکیبات دکونژستانت نیز داده شد. مدت درمان در دو گروه ۱۰ روز در نظر گرفته شد.

بیماران ۷۲ ساعت پس از شروع درمان^۱، در پایان درمان^۲ و یک هفته پس از تکمیل درمان^۳ توسط پزشک ویزیت می‌شدند و از نظر اثرات درمان و عوارض دارویی مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند که نتیجه درمان به دو صورت بود:

- ۱- بهبودی بالینی: یعنی از بین رفتن کامل علائم و نشانه‌های بیماری یک هفته پس از تکمیل درمان.
- ۲- شکست درمانی: یک یا چند نشانه یا علامت بالینی بیماری در انتهای درمان باقی مانده باشد.

نتایج درمان بیماران نیز در دو گروه ثبت گردید.

با توجه به نوع بیماری و مصرف Penbactam خوراکی در کشورهای اروپایی ملاحظات اخلاقی عمده‌ای وجود نداشت. اطلاعات به دست آمده با کمک نرم‌افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون فیشر و همچنین تست‌های Risk estimate مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

1 - On Therapy
2 - End of Therapy
3 - Post Therapy

بنابراین میزان بروز عوارض دارویی در بررسی ما کمتر بوده که به نظر می‌رسد علت آن تجویز دوز پایین‌تر دارو در این مطالعه نسبت به مطالعات مشابه خارجی باشد.

همچنین در بررسی ما در گروه بیمارانی که کوآموکسی‌کلاو مصرف کرده بودند هیچ گونه عارضه جانبی مشاهده نگردید. البته سن بیماران در این بررسی همگی زیر ۶۵ سال بود و هپاتوتوکسیسیته ناشی از کوآموکسی‌کلاو بیشتر در سنین بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد [۴].

براساس یافته‌های این مطالعه و مطالعات مشابه در این زمینه می‌توان نتیجه گرفت که آنتی‌بیوتیک Penbactam به عنوان یک داروی وسیع‌الطیف و کم‌عارضه می‌تواند در درمان مبتلایان به سینوزیت حاد باکتریال مؤثر واقع شود.

در این بررسی میزان پاسخ به درمان در گروه Penbactam، ۸۶/۳۶ درصد و در گروه کوآموکسی‌کلاو، ۸۵/۷۱ درصد بود. شانس بهبودی در دو گروه مشابه و اختلاف معنی‌داری در میزان پاسخ دهی در دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه دیگری میزان تأثیر Penbactam خوراکی (با نام Sultamicillin) بر روی بیماران مبتلا به سینوزیت حاد باکتریال ۸۴/۶ درصد بوده که مشابه آمار مطالعه ما می‌باشد [۸].

در بررسی ما در بیماران گروه Penbactam میزان ابتلا به اسهال شدید که منجر به قطع دارو گردید ۴/۳ درصد و میزان بروز مدفوع نرم و شل در بیماران ۱۰/۵ درصد گزارش شد. در مطالعات مشابه شایع‌ترین عارضه جانبی Penbactam، اسهال بوده که شیوع آن از صفر تا ۵۰ درصد گزارش گردیده است [۷].

Oral Penbactam in the treatment of acute bacterial sinusitis: a randomized clinical trial

M. Hasibi ^{1*}
M. Mohraz ¹
M. Haji Abdolbaghi ¹
M. Rasouli Nejad ¹
A. Bayat ¹

1. Department of infectious disease-
Amir aalam and Imam Khomeini
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Kosar Drug Company

ABSTRACT

Background: Acute bacterial sinusitis is one of the most common causes for antibacterial treatment.

Oral Penbactam (ampicillin- sulbactam or Sultamicillin) is a broad spectrum antibiotic and it has no significant side effect.

To our knowledge, this is the first study in Iran in which, oral Penbactam has been prescribed for patients with acute bacterial sinusitis.

Methods: A randomized clinical trial was performed on 44 outpatients diagnosed with acute bacterial sinusitis in Amir- Aalam Hospital from March 2003-2004 to August 2004. Patients were randomized in 2 group: 23 to oral Penbactam (375 mg twice daily), and 21 to oral Co-amoxiclav (625 mg three times daily). Duration of treatment was 10 days for both groups.

Results: Both groups showed a significant clinical improvement after 10 days of treatment. In the Penbactam group, 19 of 23 (86.36%) and in the Co-amoxiclav group, 18 of 21 (85.71%) showed clinical improvement.

In the Penbactam group, one patient (4.3 %) developed diarrhea and the medication was discontinued.

Conclusion: Oral Penbactam is an effective and safe antibiotic in the treatment of acute bacterial sinusitis and could be used as an alternative medication for acute bacterial sinusitis.

Keywords: Penbactam, Ampicillin-Sulbactam, Co-amoxiclav, acute bacterial sinusitis, Sultamicillin

* Amir Aalam Hospital, North Saadi Ave.,
Tehran, Iran, Tel: +98(21) 66708103-5
E-mail:mehrdad_hasibi@yahoo.com

References

1. Schappert SM. National Ambulatory Medical Care Survey: 1991 summary, series 13. *Adv Data* 1992; 213: 1- 11.
2. Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr, Raouch AM. Antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30 center national surveillance study. *Antimicrob Agent Chemother* 1996; 40: 1208– 1213.
3. Gwaltney JM Jr, savolainen S , Rivas P , Schenk P, Scheld WM, Sydnor A & etal. Comparative effectiveness and safety of cefdinir and amoxicillin–clavulanate in treatment of acute community–acquired bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1517 – 20.
4. Jordan T, Gonzalez M, Casado M, Suarez JF, Pulido F, Guerrero E. amoxicillin –clavulanic acid induced hepatotoxicity with progression to cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 240–3.
5. Gresser U. Amoxicillin–clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects- review of the literature. *Eur J Med Res* 2001; 6: 139–49
6. H Lode. Role of Sultamicillin and Ampicillin - sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infection. *International J of Antimicrob Agents* 2001; 18:199- 209.
7. Heather A, Friedel, Deborah M. Sultamicillin: a review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1989; 37: 491–522 .
8. Jones S, Wagner RL, Kim HK. Pharmacokinetic and therapeutic trial of Sultamicillin in acute sinusitis. *Antimicrob Agents and chemether* 1985; 28: 832 – 833.