مقایسه اثر سفالکسین و فسفومایسین ترومتامول (منورول) در درمان عفونت‌های ادراری تحتانی زنان باردار

آتوسا کریمی[1]، مریم افراخته[2]، افسانه آقازاده نائینی[2]، زهره امیری[3]
1- گروه زنان و زایمان،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان ، خرم آباد ، ایران
2- گروه زنان و زایمان،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ، تهران، ایران
3- گروه آمار زیستی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ، تهران، ایران

یافته / دوره سیزدهم / شماره 4 / زمستان 90 / مسلسل 50

چکیده

دریافت مقاله: 90/8/20 ، پذیرش مقاله: 90/10/13

Ø مقدمه: از آنجا که باکتریوری طی حاملگی با وزن کم هنگام تولد و نارسی نوزاد همراهی دارد، انتخاب درمان صحیح و مناسب اهمیت پیدا می‌کند. فسفومایسین ترومتامول جزو کم‌خطرترین داروها برای حاملگی است. مطالعهٔ حاضر با هدف مقایسه این دارو با سفالکسین در نمونه‌ای از زنان حامله مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش طراحی گردید.

Ø مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله ای 166 زن باردار ، که کشت ادراری مثبت داشتند ($CFU >10^5$) به طور تصادفی ، به دو گروه درمانی تقسیم شده وتحت درمان با سفالکسین و فسفومایسین ترومتامول قرار گرفتند. یک هفته ونیز یک ماه بعد از درمان ،کشت ادرار انجام گردید.

Ø یافته‌ها: شایع‌ترین میکروب‌ها در گروه سفالکسین: E.coli (87/8%)، استرپتوکوک (7/3%)، پروتئوس (2/4%) و کلبسیلا (2/4%) و در گروه فسفومایسین: E.coli (84/5%)، استرپتوکوک (9/5%)، پروتئوس (4/8%) و کلبسیلا (1/2%) بدون تفاوت معنی‌دار (p=0/737) بودند. پس از یک هفته، موفقیت درمان در گروه سفالکسین 92/7%و در گروه فسفومایسین 91/7% محاسبه گردید (p=1). مقادیر odds ratio=15/15 و Relative risk= 1/01 بدست آمدند. تمام کشت‌ها بعد از یک‌ماه منفی بودند. 2 نفر در گروه سفالکسین و 3 نفر در گروه فسفومایسین دچار اسهال شدند که تفاوت معنی‌دار نبود (p=0/68).

Ø بحث و نتیجه‌گیری: با مشاهده عدم تفاوت بین سفالکسین و فسفومایسین، می‌توان از تک دوز فسفومایسین برای درمان باکتریوری بی‌علامت طی بارداری استفاده کرد.

Ø واژه‌های کلیدی: کشت ادرار مثبت، حاملگی، سفالکسین ، فسفومایسین، ترومتامول.

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بخش زنان و زایمان بیمارستان شهدای تجریش
پست الکترونیک: m_ Afrakhteh1@yahoo.com

مقدمه

عفونت‌های دستگاه ادراری شایع‌ترین عفونت باکتریال در طی دوران بارداری هستند. جهت کنترل موارد بدون عارضه، درمان‌های خوراکی کافی هستند. در این میان دریافت دوز مناسب در دوره زمانی کافی جهت ریشه‌کنی عامل مسبب لازم و ضروری است. در گذشته، دوره‌های درمانی 10-7 روزه از آنتی بیوتیک‌ها کاربرد بیشتری داشته است. اما مطالعات بر فواید کوتاه نمودن دوره درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی بدون عارضه تاکید کرده‌اند و لزوم استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که این دوره را به حداقل رسانده و کارآیی بالایی داشته باشد، روزافزون گشته است (1،2).

بدلیل شیوع بالای اپیزودهای باکتریوری طی دوران حاملگی و ارتباط اثبات شده بین باکتریوری بی‌علامت با وزن کم هنگام تولد و نارس بودن نوزاد، غربالگری پره‌ناتال از نظر باکتریوری و درمان صحیح و مناسب آن تاکید زیادی می‌شود (3). اما خطر سمّیت برای مادر و جنین تعداد داروهای در دسترس را محدود ساخته است (4). در نتیجه فسفومایسین ترومتامول که بر اساس گزارش‌های FDA آمریکا در گروه B داروهای حاملگی قرار دارد، جزء کم خطرترین آنتی‌بیوتیک موجود در دسته داروهای درمانی (تک‌دوزی و چند دوزی) جهت درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی بدون عارضه در زنان حامله است(4،3).

مطالعات بسیاری بر کارآیی درمان با فسفومایسین ترومتامول در مبتلایان به عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی بدون عارضه تأکید دارند . همچنین این مطالعات عوارض جانبی اندک حاصل از درمان با این دارو را نشان داده است، اما بررسی‌های انجام گرفته روی زنان حامله اندک است. در نتیجه کارآزمایی بالینی تصادفی حاضر با هدف مقایسه کارآیی و عوارض جانبی فسفومایسین ترومتامول بصورت خوراکی و در یک دوز در مقایسه با داروی رایج درمان این بیماری در زنان حامله، (سفالکسین بصورت درمان 7 روزه) در نمونه‌ای از زنان حامله مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش و روندی آینده‌نگر طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی طراحی و پس از تأیید کمیتهٔ محترم اخلاق در پژوهشهای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا گردید و در آن 166 نفر از زنان حامله مراجعه کننده به درمانگاه زنان و زایمان بیمارستان شهدای تجریش که کشت ادراری مثبت داشتند ($CFU > 10^5$) به طور تصادفی، به دو گروه درمانی تقسیم شده و تحت درمان با سفالکسین و فسفومایسین ترومتامول قرار گرفتند. یک هفته و نیز یک ماه بعد از درمان،کشت ادرار مجدد انجام گردید.

فسفومایسین ترومتامول (با نام تجاری منورول) مورد نیاز از کارخانه lnpharzam S.A سوئیس تهیه گردید. یک دوز 3 گرم سوشه بصورت خوراکی در 100 میلی لیتر آب حل شده و توسط محقق در بیمارستان به بیمار داده شد.گروه تحت درمان با سفالکسین تنها از سفالکسین تولید شده در ایران (داروسازی جابربن حیان) استفاده کردند.کپسول‌های500 میلی‌گرمی سفالکسین، چهار بار در روز برای 7 روز به بیمار تحویل داده شد. باتوجه به مداخله ای بودن روش مطالعه، مفاد بیانیه هلسینکی مدنظر قرارگرفته و رعایت گردیدند.اطلاعات جمع‌آوری شده با نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ 11/5 و تست‌های کای-دو، فیشر و t-student مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها:

در این مطالعه تعداد 166 زن باردار که واجد معیارهای ورود بودند بررسی شدند که 82 نفر تحت درمان با سفالکسین و 84 نفر تحت درمان با فسفومایسین قرار گرفتند. میانگین و

انحراف سنی در گروه سفالکسین و فسفومایسین به ترتیب برابر 4/9±25/78 و 5/1±25/77 بود که از نظر آماری اختلافی با یکدیگر نداشتند (p=0/99) . میانگین سن بادراری درگروه سفالکسین برابر 4/1±24/59 هفته (حداقل 19 و حداکثر33 هفته) و در گروه فسفومایسین برابر 4/4±24/39 هفته (حداقل16 و حداکثر33 هفته) بود که از نظر آماری تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت (p=0/774).

اولین نمونهٔ کشت ادرار انجام شده در کل گروه مورد مطالعه، چهار نوع میکروب را بعنوان مسؤول عفونت ادراری نشان داد که عبارت بودند از E.coli، استرپتوکوک ساپروفیتیکوس، کلبسیلا و پروتئوس. فراوانی آلودگی به هریک از این میکروب‌ها به تفکیک هریک از دو گروه درمانی در جدول شمارهٔ 1 نشان داده شده است.

انجام آزمون chi-square بین دو گروه نشان داد که تفاوتی از نظر نوع میکروب آلوده کننده مشاهده نمی‌شود (p=0/737, X^2=1/289, df=3) پس از یک هفته از درمان، مجدداً کشت ادرار انجام گرفت. وضعیت نتیجهٔ این کشت به شرح جدول شمارهٔ 2 می‌باشد. آزمون chi-square نیز در این مورد با (p=0/642, X^2=2/516, df=4) اختلافی را بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد.

جدول شمارهٔ 1- نتیجهٔ اولین کشت ادرار برحسب نوع میکروب به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

	گروه سفالکسین فراوانی(درصد)	گروه فسفومایسین فراوانی(درصد)
E.coli	72(%87/8)	71(%84/5)
استرپتوکوک ساپروفیتیکوس	6(%7/3)	8(٪9/5)
پروتئوس	2(%2/4)	4(٪4/8)
کلبسیلا	2(%2/4)	1(٪1/2)
جمع	82(٪100)	84(٪100)

P=0/737

جدول شمارهٔ 2- وضعیت نتیجه کشت یک هفته پس از درمان در گروه‌های مورد مطالعه

نتیجه کشت	سفالکسین فراوانی(درصد)	فسفومایسین فراوانی(درصد)
منفی	76(٪92/7)	77(٪91/7)
مثبت	6(٪7/3)	7 (٪8/3)

p=1

همان‌طور که مشاهده می‌شود، شکست در نخستین هفته پس از شروع درمان در مجموع در13 بیمار مشاهده شد که 6 نفر در گروه سفالکسین و 7 نفر در گروه فسفومایسین قرار داشتند. پاتوژن‌های بدست آمده از کشت این موارد در گروه سفالکسین عبارت بودند از E.coli سه مورد از 6 نفر(50%)،1نفر استرپتوکوکوس (16/7%)،1 نفر پروتئوس (16/7%) و1 نفر کلبسیلا (16/7%) و در گروه فسفومایسین عبارت بودند از E.coli دو نفر از7 نفر (28/6%)، استرپتوکوکوس 3 نفر از 7 نفر (42/9%) و پروتئوس 2 نفر از 7 نفر(28/6%)، آزمون chi-square تفاوتی در بین دو گروه از نظر پاتوژن نشان نداد (p=0/481, X^2=2/471, df=3).

در مواردی که نتیجهٔ کشت در هفتهٔ اول مثبت گزارش شد، با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر برحسب آنتی‌بیوگرام کشت ادرار نظیر اریترومایسین و نیتروفورانتوئین طرح درمانی ادامه داده شده و سپس مجدداً یک هفته و یک ماه بعد کشت ادرار به عمل آمد که در تمامی موارد نتیجهٔ این کشت‌ها منفی گزارش گردید. در کل نمونهٔ مورد بررسی نیز ، نتایج کشت ادرار یک ماه پس از درمان ،منفی بدست آمد.

در صورتی که نتیجهٔ مثبت در کشت هفتهٔ اول را بعنوان شکست درمانی در نظر بگیریم، در گروه سفالکسین 76 مورد (92/7%) و در گروه فسفومایسین 77 مورد (91/7%) موفقیت مشاهده گردید که آزمون دقیق فیشرp=1 را برای این دو نتیجه محاسبه کرد. odds ratio و relative risk برای مقایسهٔ دو

روش درمانی محاسبه گردید که این مقادیر به ترتیب برابر 15/15 و 1/01 (1/105 -0/925=$CI_{95\%}$) بدست آمدند.

در مجموعهٔ مورد مطالعه، تنها 5 مورد اسهال خود محدود شونده رخ داد که می‌توان آن را به عوارض دارویی نسبت داد. 3 نفر از آنها متعلق به گروه سفالکسین بودند (3/6%) که یکی از این سه نفر بوسیلهٔ استرپتوکوک و دو نفر دیگر توسط E.coli آلوده شده بودند. دو نفر نیز از گروه فسفومایسین دچار اسهال شدند (2/3%) که آلودگی هر دو با E.coli بود. آزمون دقیق فیشر؛ تفاوتی را بین دو گروه از نظر بروز عوارض دارویی نشان نداد (p=0/68). هیچ‌یک از عوارض دیگر در مطالعه مشاهده نگردید و از سوی بیماران ذکر نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

همانطور که مشاهده گردید، در این مطالعه شایع‌ترین پاتوژن درگیر کنندهٔ دستگاه ادراری در زنان E.coli با 86/1% و بعد از آن استرپتوکوک ساپروفیتیکوس با 8/4% موارد می‌باشند. مشاهدهٔ نتایج کشت یک هفته پس از درمان نشان داد که در گروه سفالکسین 92/7% موفقیت (7/3% شکست درمان) روی داده است. این میزان موفقیت در مورد سفالکسین در مقایسه با مطالعه‌ای که بر روی این دارو توسط ال هنان[1](4) در سال 1994 انجام شده بود و مقدار موفقیت را83% گزارش کرد نتیجهٔ بهتری را نمایش می‌دهد. علت آن را می‌توان در بهبود کیفیت داروهای تولیدی و افزایش دقت مطالعه و همچنین بهبود کمپلیانس بیماران دانست.

همچنین درصد اثر فسفومایسین بر بروز کشت منفی طی یک هفته برابر 91/7% (8/3% شکست درمان) بدست آمد که در مقایسه با مطالعهٔ ال هنان یکسان است و نسبت به تحقیق کرِمری[2](5) در سال 2001 (95/2%) و بایراک[3](6) در سال 2007 (93/5%) به نسبت درصد کمتری را هرچند با اختلاف ناچیز نشان می‌دهد. این تفاوت ناچیز به خصوصیت طبیعی بیماران و پاسخگویی هر فرد به درمان بازمی گردد و درحدی نیست که قابل استناد باشد. اما در مقایسه با نتایج مطالعهٔ نور[4] و همکارانش (7) که موفقیت درمانی فسفومایسین را 83% گزارش کرد، نتیجهٔ بسیاری بالاتری بدست آمده است. این تفاوت بدین دلیل است که مطالعهٔ حاضر با معیارهای ورود دقیق‌تر و جمعیت جوان‌تری موارد خود را بررسی می‌کند که این امر می‌تواند عامل بهبود نتایج به نسبت سایر مطالعات باشد.

برخلاف مطالعهٔ ال هنان، در این مطالعه 100% موارد در هر دو گروه پس از یکماه از شروع درمان نتیجهٔ کشت منفی گزارش گردید در حالیکه در مطالعهٔ فوق این مقدار برای گروه سفالکسین برابر 78% و برای گروه فسفومایسین 86% گزارش شده بود. علت این امر را بازهم می‌توان با خصوصیات انتخابی بیماران مربوط دانست.

مقدار p=1 نشان می‌دهد که هیچگونه تفاوتی بین موفقیت و شکست در هر دو گروه درمانی مشاهده نشده است و این دو روش کاملاً مشابه یکدیگر هستند. از سوی دیگر، مقادیر15/15 =odds ratio و 1/01 =Relative risk نیز مؤید همین نکته بوده و عدم تفاوت را بین دو داروی سفالکسین و فسفومایسین نشان می‌دهند.

ارزیابی پاتوژن‌های بدست آمده در کشت یک هفته پس از درمان (موارد شکست درمانی) نشان می‌دهد که شکست درمانی در هیچیک از گروه‌ها ارتباطی با نوع باکتری ندارد و تفاوتی نیز بین دو گروه از نظر میزان شکست مشاهده نشده است. در واقع نوع پاتوژن تأثیری در شکست یا موفقیت درمانی دارویی با فسفومایسین و سفالکسین ندارد.

1 .Elhanan
2.Kremery
3.Bayrak
4.Noor

در این مطالعه نیز همانند سایر مطالعات نظیر مطالعهٔ نور و نیبر (8)، شایع‌ترین عارضهٔ ممکن در درمان با فسفومایسین و سفالکسین؛ اسهال خود محدود شونده بود که در گروه فسفومایسین با 2/3% کمتر از گروه سفالکسین (3/6%) روی داد. در زنان حامله مطابق مطالعات نور و ال هنان شایع‌ترین عارضهٔ فسفومایسین اختلالات خفیف گوارشی در 6/1-4% موارد است که تحقیق حاضر درصد کمتری از بروز این عارضه را نشان می‌دهد.

عدم تفاوت بین دو داروی سفالکسین و فسفومایسین، و نیز مقادیر Odds ratio و relative risk نزدیک به یک نشان می‌دهد که این دو تقریباً هیچ تفاوتی در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری در زنان باردار با یکدیگر نشان نمی‌دهند. لذا با توجه به امکان دریافت تک دوز دارو برای فسفومایسین که به مراتب پذیرش بیشتری برای بیمار داشته و تشابه اثر آن با سفالکسین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که این دارو کاملاً امکان جایگزین شدن بجای سفالکسین در درمان عفونت‌های بدون عارضهٔ دستگاه ادراری زنان باردار را دارد و با اطمینان می‌توان از آن استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

از همکاری صمیمانه پرسنل درمانگاه و آزمایشگاه بیمارستان و نیز بیماران عزیزی که به مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی شهدای تجریش مراجعه کرده و تحت بررسی قرار گرفتند و بالاخص از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که این طرح تحقیقاتی با امکانات و حمایت‌های مالی آن به انجام رسیده است، تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Fihn SD. Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. N Engl J Med. 2003; 349:259-266
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD.Williams Obstetrics.22nd ed, New York, McGraw- Hill.2005.pp.1095-1097
3. Colau JC. [Urinary tract infections in pregnancy]. Rev Prat. 2003; 31; 53:1797-1800
4. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometrol: a review. Infection. 1992; 20:313-316
5. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(11):2612-2614
6. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents. 2001;17(4):279-282
7. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18(5):525-529
8. Noor N, Ajaz M, Rasool SA, Pirzada ZA. Urinary tract infections associated with multidrug resistant enteric bacilli: characterization and genetical studies. Pak J Pharm Sci, 2004: 17(2): 115-123
9. Naber KG, Johnson FN. The safty and tolerability of fosfomycin trometamol. Rev Contemp Pharmacother. 1995; 6:63-70