

سفالوسپورین های خوراکی در درمان اوتیت مدیای حاد بچه ها

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ خلاصه

در سال های اخیر به علت افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی بین همه پاتوژن های مولد اوتیت مدیای حاد (AOM)، انتخاب آنتی بیوتیک ها برای درمان AOM مشکل شده است. مقاومت استرپتوکوکوس نومونیا به پنی سیلین و آموکسی سیلین در آمریکا ۳۰ تا ۵۵ درصد می باشد. در حال حاضر ۴۰ تا ۵۵ درصد هموفیلوس انفلوانزا و ۹۰ تا ۱۰۰ درصد موراکسلا- کاتارالیس به علت تولید بتا - لاکتاماز به پنی سیلین مقاوم هستند. در این مقاله درباره سفالوسپورین های خوراکی که می توانند برای درمان AOM در بچه ها مورد استفاده قرار بگیرند بحث شده است. آنتی بیوتیک های مورد

بحث از لحاظ فعالیت خارج بدنی علیه پاتوژن ها، غلظت در گوش میانی و از لحاظ فارماکوکینتیکس و فارماکودینامیکس ارزیابی شده اند. سفالوسپورین هایی که بحث خواهند شد شامل سفوروکسیم - اکستیل (Cefuroxime-axetil)، سفپروزیل، سفدینیر و سفپودوکسیم - پروکستیل (Cefprozime-Proxetil) هستند که دو آنتی بیوتیک اول از نسل دوم و دو آنتی بیوتیک بعدی از نسل سوم سفالوسپورین ها می باشند. در حال حاضر توصیه برای درمان AOM محدود به انتخاب یک سفالوسپورین (سفوروکسیم - اکستیل) توسط کلینیسین ها می باشد ولی اطلاعات کلینیکی، بساکتریولوژیکی، فارماکوکینتیک و

روز به ۸۰ تا ۹۰ میلی‌گرم برای کیلوگرم در روز افزایش یابد. برای بیمارانی که پس از ۳ روز درمان از لحاظ بالینی درمان شکست خورده تلقی شود داروهای جان‌نشین مثل آموکسی‌سیلین - کلاولانات و سفوروکسیم - اکستیل خوراکی و سفتری‌آکسون داخل عضلانی پیشنهاد کرده‌اند ولی به علت نامطبوع بودن طعم، Compliance بسا مصرف سفوروکسیم - اکستیل (تنها سفالوسپورین نسل دوم) خوب نیست. از زمان چاپ شدن این خط‌مشی، اطلاعات دیگری به دست آمده و داروهای جدیدتری کشف شده‌اند به طوری که سفالوسپورین‌های خوراکی دیگر دارای فعالیت مشابه سفوروکسیم - اکستیل بوده ولی طعم مطبوع برای بچه‌ها داشته و لذا باعث بهتر شدن Compliance یا مقبولیت یا پذیرش درمان توسط بیمار می‌شود. بررسی این داروها و گنجاندن آن‌ها در انتخاب‌های درمانی می‌تواند سودمندی زیادی را داشته باشد. این مقاله سفالوسپورین‌های خوراکی را که می‌توانند برای درمان AOM در بچه‌ها به کار گرفته شوند مورد بحث قرار می‌دهد. سفالوسپورین‌های بحث شده شامل سفوروکسیم اکستیل، سفپروزیل، سفدینیر و سفپودوکسیم - پروکستیل هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها از نقطه نظر فعالیت خارج بدنی علیه پاتوژن‌های باکتری‌های ایجادکننده AOM، غلظت‌های ایجاد شده در گوش میانی و خواص فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی ارزیابی شده‌اند.

گرچه سفالوسپورین‌های خوراکی دیگر

فارماکودینامیکی نشان می‌دهند که سفالوسپورین‌های دیگر (سفپروزیل، سفدینیر و سفپودوکسیم - پروکستیل) نیز شاخص‌های مشابهی دارند که این موضوع امکان انتخاب‌های درمانی متفاوتی را برای پزشک فراهم می‌کند.

■ مقدمه

اوتیت مدیای حاد (AOM) شایع‌ترین عفونت دستگاه تنفسی در اطفال و بچه‌های کوچک است که توسط آنتی‌بیوتیک‌ها درمان می‌شود. در ایالات متحده آمریکا سالانه بیش از ۲۰ میلیون مورد AOM اتفاق می‌افتد. عوارض اوتیت مدیایی که تحت درمان قرار نگیرد شامل ماستوئیدیت (mastoiditis)، مننژیت (meningitis)، ترومبوز سینوس جانبی و اوتیت مدیای چرکی مزمن می‌باشند. به علت کارایی آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی عوارض اوتیت مدیای درمان نشده در کشورهای توسعه یافته زیاد نبوده ولی با ظهور مقاومت به چند دارو (Multidrug-resistance) بین همه پاتوژن‌های باکتریایی اصلی، عوارض جدی می‌تواند اتفاق افتد.

در یک کوشش برای فراهم کردن یک خط‌مشی برای انتخاب مناسب آنتی‌بیوتیک، در سال ۱۹۹۹، مراکز کنترل و پیشگیری بیماری برای درمان AOM ناشی از استرپتوکوکوس نومونای مقاوم به دارو (DRSP) پیشنهاد کرده که در بیماران مبتلا به AOM ساده، آموکسی‌سیلین هنوز درمان خط اول است. آن‌ها همچنین پیشنهاد کرده‌اند که دوز آموکسی‌سیلین برای درمان تجربی از ۴۰ تا ۴۵ میلی‌گرم برای کیلوگرم در

(مانند سفالکور، سفیکسیم، سفتی بوتن) نیز توسط FDA برای درمان AOM مورد تایید قرار گرفته اند ولی با افزایش در مقاومت باکتریایی در سال های اخیر، امروزه مصرف آن ها برای درمان تجربی این بیماری چندان مناسب به نظر نمی رسد.

■ پاتوفیزیولوژی

اوتیت مدیا یا التهاب گوش میانی عموماً به دنبال عفونت ویروسی نازوفارنجال (بینی - حلقی) اتفاق می افتد که فانکشن شیپوراستاش (رابط حلق و حفره صماخی) را مختل می کند. اختلال در فانکشن لوله تهویه می تواند در گوش میانی فشار منفی زودگذر ایجاد کند که در ۲/۳ تا ۳/۴ بچه های مبتلا به سرماخوردگی اتفاق می افتد. باکتری ها به علت وجود فشار منفی در گوش میانی می توانند به گوش میانی رسیده و در آنجا تکثیر پیدا کرده و موجب اوتیت مدیا شوند. ویروس ها خود می توانند مخاط گوش میانی را عفونی کرده و موجب اوتیت مدیای ویروسی شوند و یا همراه با باکتری ها در ایجاد عفونت سهیم باشند. در ۲۰ تا ۲۵ درصد بچه های مبتلا به AOM، استرپتوکوکوس نومونیا، در ۲۰ تا ۳۰ درصد هموفیلوس آنفلوآنزای غیر تیپیک و در ۲۰ درصد موراکسلاتارالیس بازیافت می شوند و در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران هیچ نوع باکتری جدا نشده است. در ۱۷ تا ۴۴ درصد بچه ها ویروس (با یا بدون باکتری ها) جدا شده است. واکسن های کانجوگیت نومونیا (Pneumococcal Conjugated Vaccines) در جلوگیری از بیماری تهاجمی در اطفال و بچه های

کوچک (۹۷/۴ درصد) و در اپی زودهای اوتیت مدیا (تا ۷ درصد) بسیار موثرند. نشان داده شده که واکسن های کانجوگیت نومونیا (PCV) می توانند در مقابل بیماری نومونیایی ناشی از سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک نیز ایجاد محافظت بکنند زیرا اکثر سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک از سروتایپ های موجود در این واکسن ها هستند. مصرف گسترده این نوع واکسن ها با تقویت نمودن ایمنی به طور مستقیم یا غیرمستقیم می توانند از بیماری جلوگیری نموده و مصرف آنتی بیوتیک ها و نتیجتاً بروز مقاومت آنتی بیوتیکی در سر تا سر جهان را کاهش دهند.

استرپتوکوکوس نومونیا و هموفیلوس آنفلوآنزای غیر تیپیک به صورت توام عموماً بیش از ۸۰ درصد همه پاتوژن های AOM را تشکیل داده و لذا ریشه کن کردن این دو نوع اورگانسیم کلید تعیین کننده درمان موفق AOM می باشد. به هر حال باید خاطر نشان شد که به ویژه در بیماران مبتلا به عفونت ساده میزان برطرف شدن خود به خودی (Spontaneous resolution) برای AOM زیاد است. بررسی نتایج مطالعات مختلف نشان می دهد که میزان برطرف شدن خود به خودی AOM بدون درمان با آنتی بیوتیک حدود ۸۱ درصد می باشد. استرپتوکوکوس نومونیا می تواند پساتوژن و ویرولانست تراز هموفیلوس آنفلوآنزای غیر تیپیک و موراکسلاتارالیس باشد. این موضوع با برطرف شدن خود به خودی بیماری ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا (۴۸ درصد) و موراکسلاتارالیس (۸۵ درصد) ۲ تا ۷ روز پس از

است به تری متوپریم - سولفا متوکسازول و به ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاری ترومایسین و ازی ترومایسین) نیز مقاوم شوند. علت امکان پذیر بودن این پدیده این است که ژن‌های مقاومت به ضدباکتری‌ها در اورگانیزم غالباً Linked هستند. این پدیده مسؤول مقاومت هم‌زمان مشاهده شده به آموکسی سیلین، کوتریموکسازول و ماکرولیدها می‌باشد. مکانیسم اصلی مقاومت هموفیلوس انفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس به پنی‌سیلین‌ها تولید بتا - لاکتاماز است. تولید بتا - لاکتاماز می‌تواند گرفتاری فراتر از حفاظت باکتری‌های مولد این آنزیم را داشته باشد. به طوری که در عفونت‌های پلی‌میکروبیال، BLPB می‌تواند سپر بلای سایر پاتوژن‌های همراه حساس به پنی‌سیلین شود. این پدیده در AOM نشان داده شده که به آموکسی سیلین پاسخ نمی‌دهد. مقاومت هموفیلوس انفلوآنزا به کوتریموکسازول نیز در حال افزایش است و کارایی ازی ترومایسین علیه هموفیلوس انفلوآنزا در AOM مورد سوال می‌باشد.

■ غلظت آنتی بیوتیک در مایع گوش میانی (MEF)

یکی از مهم‌ترین ملاحظات برای انتخاب یک دارو جهت درمان AOM، توانایی آنتی‌بیوتیک برای نفوذ به MEF با غلظت کافی جهت ریشه‌کن کردن باکتری‌های پاتوژن می‌باشد. قابل اعتمادترین روش برای تعیین نفوذ دارو و تخمین کارایی ضدباکتری در بدن، ارزیابی مستقیم نمونه‌های MEF است. توانایی یا کارایی

تشخیص در بچه‌های تحت درمان با دارونما در مقایسه با ۱۶ درصد برطرف شدن خودبه‌خودی استرپتوکوکوس نومونیا، تایید شود.

■ ظهور مقاومت به آنتی بیوتیک

به علت افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک بین همه پاتوژن‌های AOM در سال‌های اخیر، انتخاب موثرترین ضدباکتری برای درمان AOM مشکل‌تر شده است. مقساومت استرپتوکوکوس نومونیا به پنی‌سیلین و آموکسی سیلین در آمریکا بین ۳۰ تا ۵۵ درصد می‌باشد. در حال حاضر ۴۰ تا ۵۵ درصد هموفیلوس انفلوآنزا و ۹۰ تا ۱۰۰ درصد موراکسلاکاتارالیس از طریق تولید بتا - لاکتامازها به پنی‌سیلین مقاوم می‌باشند. موفقیت در درمان AOM با ضدباکتری‌ها ممکن است در مناطق جغرافیایی مختلف، بسته به نوع مقاومت منطقه‌ای متغیر باشد. درمان قبلی با پنی‌سیلین می‌تواند شیوع باکتری‌های مولد بتالاکتاماز (BLPB) را افزایش دهد. در یک مطالعه روی ۲۶ بچه که ۷ روز با پنی‌سیلین درمان شده بودند نشان داده شده که ۱۲ درصد آن‌ها در فلور دهانی - گلوئی خود BLPB پرورش می‌دهند. این مقدار در پایان درمان ۴۶ درصد و سه ماه بعد ۲۷ درصد بوده است. بازیافت BLPB در دهان و گلوئی بچه‌ها در زمستان بیشتر و در تابستان کمتر است که این تغییرات با مصرف آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام همخوانی دارد. یک دوره درمان با آموکسی سیلین نه تنها باعث Selection استرپتوکوکوس نومونیا مقاوم به آموکسی سیلین می‌شود بلکه اورگانیزم ممکن

ضدباکتری می تواند با مطالعه غلظت آنتی بیوتیک در MEF و مقایسه آن ها با الگوهای حساسیت باکتری های ویژه جدا شده انجام شود. گرچه اطلاعات کافی درباره غلظت پلاسمایی آنتی بیوتیک ها و فارماکوکینتیکس آن ها وجود دارد ولی به علت مشکل بودن به دست آوردن نمونه های متوالی MEF و سایر مشکلات تکنیکی، اطلاعات مشابه درباره غلظت اکثر داروهای ضدباکتری در MEF کم است. از آنجایی که تغییرات مقدار انتشار و متابولیسم داروها از بیماری تا بیماری دیگر قابل توجه است نتایج MEF یک بیمار خاص می تواند به طور قابل توجهی از میانگین حاصله از اطلاعات به دست آمده از بیماران دیگر متفاوت باشد. به علاوه، غلظت اندازه گیری شده داروهای ضدباکتری در MEF احتمالاً کمتر از آن است که نهایتاً در MEF ایجاد می شود زیرا اکثر مطالعات روی MEF فقط پس از مصرف یک تک دوز انجام گرفته و به ندرت موقعی انجام می شود که داروی ضدباکتری به غلظت پیک خود رسیده باشد.

با وجود محدودیت هایی که در مطالعات MEF وجود دارد این مطالعات ارزش زیادی دارند زیرا این اطلاعات نفوذ داروی ضدباکتری به MEF را ارزیابی کمی کرده و کشت مایع می تواند پاتوژن (های) مسبب را تعیین هویت کرده و حساسیت آن ها به ضدباکتری ها را تعیین کند. تکرار آسپیراسیون، ۳ تا ۵ روز بعد از درمان می تواند اطلاعات خوبی درباره کارایی آنتی بیوتیک در ریشه کن کردن پاتوژن های گوش میانی فراهم کند. در جمع آوری MEF از لحاظ تکنیکی نیز موانع زیادی وجود دارد. این

موانع شامل آلوده شدن MEF با خون ناشی از ایجاد آسیب به عروق خونی پرده گوش (پرده صماغ) است. از آنجایی که خون شامل غلظت بالایی از داروهای ضدباکتری در مقایسه با MEF است این موضوع می تواند منجر به بالاتر نشان دادن غلظت دارو در MEF شود. قوام فیزیکی نمونه ها (یعنی مایع رقیق، موکوس غلیظ) به ویژه در MEF به دست آمده از اوتیت مدیایی که همراه با تراوش باشد مشکل دیگر می باشد. به کار بردن روش های اندازه گیری متفاوت برای داروها (مثل بیوآسی ها، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا) می تواند نتایج را متاثر ساخته و نیز مقایسه نتایج حاصله از مطالعات مختلف را مشکل سازد. وقتی آنتی بیوتیک اندازه گیری شده غلظت درون سلولی بالایی داشته باشد (مثل ازی ترومایسین) منجمد کردن نمونه ها نیز می تواند منجر به ایجاد تغییراتی در نتایج شود. از حالت انجماد در آوردن (defrosting) این نمونه ها می تواند منجر به آزاد شدن آنتی بیوتیک های ذخیره شده در درون سلول های سازنده MEF شده و این موضوع می تواند منجر به افزایش مصنوعی غلظت آنتی بیوتیک ها در MEF ذوب شده (defrosted MEF) شود.

■ تست کردن آنتی بیوتیک ها در خارج از بدن و فارماکوکینتیکس و فارماکودینامیکس آنتی بیوتیک ها

در بیماران مبتلا به AOM که تحت مداوا با آنتی بیوتیک قرار می گیرند نقش آنتی بیوتیک ریشه کن کردن اورگانیزم مسبب از محوطه

بیولوژیک، نیمه عمر، متابولیسم و حذف دارو می‌باشد و دوره زمانی (time course) غلظت دارو در خون، MEF و در بافت‌های مخاطی گوش میانی را تعیین می‌کند.

۲- فارماکودینامیکس: که مربوط به ارتباط غلظت دارو در محل عفونت و اثر ضدباکتری آن می‌شود.

مدت زمانی که آنتی بیوتیک بتا-لاکتام غلظت بالای MIC مربوط به سویه باکتریال در محل عفونت ایجاد می‌کند یک پارامتر فارماکودینامیکی است که بهترین همخوانی را با ریشه‌کنی باکتریال در محل عفونت دارد. برای آنتی بیوتیک‌های بتا-لاکتام (از جمله سفالوسپورین‌ها) درمان موفق AOM ارتباط با غلظت آنتی بیوتیک در MEF دارد و بایستی که غلظت دارو حداقل در ۴۰ درصد زمان بین دو دوز دارو، بالای MIC₉₀ برای پاتوژن‌های عادی گوش میانی باشد (MIC₉₀ مقداری از آنتی بیوتیک است که برای مهار ۹۰ درصد سویه‌های باکتریال ویژه لازم است). داروهای ضدباکتری ممکن است علیه باکتری‌های جدا شده مطابق انتظار موثر نباشند که این نشان دهنده کاهش حساسیت به آن‌ها (بالا رفتن MIC) می‌باشد زیرا مدت زمانی که غلظت دارو بالای MIC باشد کمتر از ۴۰ درصد زمان بین فاصله دوزها است. به علت وجود یک رابطه بین غلظت پیک و زمان بالای پارامتر فارماکودینامیک MIC، یک خط‌مشی معقول برای پیش‌بینی موثر بودن یک آنتی باکتری برای ریشه‌کن کردن یک پاتوژن ویژه عبارت از نسبت غلظت MEF به MIC برای اورگانیزم ویژه می‌باشد. علی‌رغم غلظت قابل

گوش داخلی است. برای رسیدن به این هدف آنتی بیوتیک باید در خارج از بدن (in vitro) علیه اورگانیزم‌های مسبب فعال بوده و باید با غلظت کافی به محوطه گوش داخلی نفوذ کند. اثر آنتی بیوتیک‌ها برای حذف اورگانیزم در بدن (in vivo) با اثر حذفی طبیعی بدن برای ریشه‌کن کردن باکتری‌ها جمع می‌شود. به این معنی که سیستم دفاعی بدن که شامل فعالیت سلول‌های التهابی، آنتی بادی، کمپلمان و سایر مکانیزم‌های دفاعی هستند در این کار شرکت می‌کنند. محل عفونت در بدن (گوش میانی) هرگز شرایط یکسان با محیط کشت را ندارد به طوری که (Susceptibility testing) فشار اکسیژن، pH و میزان متصل شدن دارو به پروتئین‌ها در دو محیط متفاوت است و نمی‌توان انتظار داشت که نتایج Susceptibility testing در خارج از بدن برای داخل بدن دقیقاً معتبر باشد. متدهای مختلفی برای ارزیابی فعالیت یک آنتی بیوتیک در خارج از بدن به کار می‌روند. در اغلب موارد برای ارزیابی فعالیت آنتی بیوتیک MIC (حداقل غلظت مهارکننده) یا MBC (حداقل غلظت باکتری‌سیدی) تعیین می‌شود. مقادیر MIC و MBC عملکرد یک آنتی بیوتیک را تحت شرایط محض لوله آزمایش نشان می‌دهند و تفسیر اثر بالینی آن‌ها نیاز به بررسی فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی آن‌ها نیز دارد.

فارماکولوژی داروهای ضدباکتری در AOM را می‌توان به دو قسمت تقسیم کرد:

۱- فارماکوکینتیکس: که مربوط به dosing regimen، جذب دارو، انتشار دارو، میزان اتصال دارو به پروتئین، بهره‌دهی

باکتریال مورد بررسی قرار گرفته‌اند. گرچه در مطالعات مختلف نشان داده شده که همه این داروها کارایی بالینی در درمان AOM دارند ولی مطالعات double tympanocentesis فقط در بیماران درمان شده با سفوروکسیم - اکستیل انجام شده‌اند. ارزیابی نفوذ سفالوسپورین‌ها به MEF (جدول ۱) نسبت $\frac{MEF}{Serum}$ را نشان می‌دهد که از ۰/۰۹ (سفدینیر) تا ۰/۳۶ (سفپروزیل) متغیر است. ترتیب نسبت $\frac{MEF}{Serum}$ برای این چهار سفالوسپورین به صورت: سفدینیر > سفپودوکسیم > سفوروکسیم > سفپروزیل می‌باشد.

اطلاعات مربوط به حساسیت ضدباکتری‌ها نشان می‌دهد که همه این سفالوسپورین‌ها در خارج از بدن علیه استرپتوکوکوس نومونیا حساس به پنی‌سیلین فعالیت متغیری دارند (جدول ۱). ضمن این که همه این داروها غلظت MEF بیشتر از MIC_{50} استرپتوکوکوس نومونیا حساس به پنی‌سیلین ایجاد می‌کنند ولی فقط سفپروزیل و سفوروکسیم غلظت بیشتر از MIC_{90} ایجاد می‌کند. ترتیب بالاترین فعالیت سفالوسپورین در خارج از بدن و ترتیب بالاترین نسبت غلظت MEF

توجه بعضی از داروها از جمله ماکرولیدها (یعنی اریترومایسین، ازی تریومایسین و کلاری ترومایسین) در MEF، این داروها از لحاظ بالینی علیه هموفیلوس انفلوآنزا کمتر قابل اعتماد هستند زیرا MICs برای این اورگانیزم‌ها غالباً بیشتر از غلظت‌های قابل دسترسی در MEF می‌باشد. برعکس، سایر داروها مثل سفالوسپورین‌های خوراکی نسل سوم مثل سفیکسیم و سفتی‌بوتن که غلظتشان در MEF نسبتاً کم بوده ولی دارای MIC_{90} ‌های پایین برای هموفیلوس انفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس بوده و لذا در ریشه‌کن کردن این پاتوژن‌ها موثرتر می‌باشند ولی این داروها علیه استرپتوکوکوس نومونیا مقاوم به پنی‌سیلین بی‌اثرند.

■ ارزیابی کارایی سفالوسپورین‌ها در درمان AOM

هر کدام از چهار سفالوسپورین یعنی سفوروکسیم، سفپروزیل، سفدینیر و سفپودوکسیم - پروکستیل توسط FDA برای درمان AOM در بچه‌ها تایید شده‌اند. همه این داروها در مطالعات بالینی AOM با اتیولوژی

جدول ۱ - غلظت سفالوسپورین‌ها در مایع گوش میانی و سرم و $MIC_{50/90}$ برای پاتوژن‌ها

Drug	Dose	Serum (mg/l)	MEF (mg/l)	MEF/serum	Breakpoint (R)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (mg/l)					
						<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>
						Pen sen.	Pen inter.	Pen res.	β-lac+	β-lac-	β-lac+
Cefuroxime	250 mg	5.4	1.2	0.22	≥4	≤0.06/0.12	1/4	8/>8	1/2	1/2	1/2
Cefpodoxime	5 mg/kg	2	0.2	0.1	≥2	≤0.03/0.06	0.5/2	2/4	0.06/0.12	0.06/0.12	0.5/1
Cefprozil	15 mg/kg	5.5	2.0	0.36	≥8	0.25/0.25	1/8	16/>16	4/16	2/8	2/4
Cefdinir	7 mg/kg	2.3	0.21	0.09	≥2	0.06/0.12	0.5/4	>4/>4	0.25/0.5	0.25/1	0.12/0.25

جدول ۲- نسبت غلظت در MEF و MIC_{50/90} برای پاتوژن ها

Drug	Dose	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (mg/l)					
		<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>
		Pen sen.	Pen inter.	Pen res.	β-lac+	β-lac-	β-lac+
Cefuroxime	250 mg	20/10	1.2/0.3	0.15/ <0.15	1.2/0.6	1.2/0.6	1.2/0.6
Cefpodoxime	5 mg/kg	6.7/3.3	0.4/0.1	0.1/0.05	3.3/1.7	3.3/1.7	0.4/0.2
Cefprozil	15 mg/kg	8/ <8	2/0.25	0.12/ <0.12	0.5/0.12	0.5/0.25	0.5/0.25
Cefdinir	7 mg/kg	3.5/1.75	0.42/0.05	0.05 <0.05	0.84/0.42	0.84/0.21	1.7/0.84

در جدول ۲ نسبت MEF به MIC_{50/90} برای هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس نشان داده شده است.

در جدول ۳ زمان بالای MIC₉₀ برای پاتوژن ها درج شده است.

مصرف آنتی بیوتیک به ویژه برای درمان AOM ناشی از S- نومونیا مهم است زیرا برطرف شدن خود به خودی AOM مربوط به این اورگانیزم فقط حدود ۱۶ درصد است. به علاوه میزان ابتلا به AOM پس از واکسیناسیون با واکسن های جدید کاندیدیت فقط ۱۰ درصد کاهش می یابد. برعکس پوشش درمانی AOM هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس کمتر مهم است زیرا برطرف شدن خود به خودی برای این دو به ترتیب ۴۸ و ۸۵ درصد می باشد.

و MIC_{50/90} برای سفالوسپورین ها با حساسیت متوسط علیه استرپتوکوکوس نومونیا به قرار زیر است:

سفیدینیر > سفیدوکسیم > سفوروکسیم > سفپروزیل (جدول ۲). هیچ کدام از این سفالوسپورین ها علیه استرپتوکوکوس نومونیا مقاوم به پنی سیلین فعال نیستند.

حساسیت هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس به ضدباکتری ها نشان می دهد که همه این سفالوسپورین ها در خارج بدن علیه سویه های غیر مولد بتا- لاکتاماز فعال هستند. ترتیب فعالیت سفالوسپورین ها علیه هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس مولد بتا لاکتاماز در خارج از بدن به صورت زیر است: سفپروزیل > سفوروکسیم > سفیدینیر > سفیدوکسیم

جدول ۳

Time above the MIC ₉₀ for pathogens [35-37]						
Drug	Dose	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (mg/l) ^a				
		<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
		Pen sen.	Pen inter.	Pen res.	β-lac +	β-lac+
Cefuroxime	250 mg	73%	33%	NA	32%	33%
Cefpodoxime	5 mg/kg	62%	54%	NA	82%	37%
Cefprozil	15 mg/kg	78%	28%	NA	16%	41%
Cefdinir	7 mg/kg	NA	NA	NA	NA	NA

NA, not available.

■ توصیه‌هایی برای درمان AOM توسط سفالوسپورین‌ها

افزایش تعداد سویه‌های مقاوم مولد AOM در بچه‌ها، قادر بودن به پیش‌بینی کارایی رژیم‌های درمانی مختلف را الزامی می‌کند. به نظر می‌رسد که tim above MIC و نسبت $\frac{\text{MEF}}{\text{MIC}}$ می‌توانند با دقت مشابهی کارایی باکتریولوژیک در AOM را پیش‌بینی کنند. اطلاعات موجود در مورد بررسی‌های بالینی AOM نشان می‌دهند که اگر در ۴۰ درصد فاصله بین دوزها tim above MIC داشته باشیم در ۸۰ تا ۸۵ درصد موارد ضدباکتری‌های خوراکی کارایی درمانی دارند. توصیه برای درمان AOM این است که انتخاب کلینیسین‌ها به یک سفالوسپورین واحد یعنی سفوروکسیم - اکستیل محدود نشود. اطلاعات بالینی، باکتریولوژیکی و فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی نشان می‌دهند که سفالوسپورین‌های دیگر (سفپروزیل، سفدینیر و سفپودوکسیم - پروکستیل) شاخص‌های مشابهی دارند و برای کلینیسین‌ها دامنه انتخاب وسیع‌تری را فراهم کرده و اطمینان بیشتری برای تبعیت از برنامه درمان و نهایتاً موفقیت بیشتری را برای ریشه‌کن کردن عفونت به دنبال دارد. اطلاعات موجود مصرف سفپروزیل و سفوروکسیم برای S - نومونای نیمه مقاوم به پنی‌سیلین و سفپودوکسیم و سفوروکسیم برای H - انفلوآنزا و M - کاتارالیز تایید می‌کنند.

■ دوز و دوره درمان AOM با

سفالوسپورین‌ها در بچه‌ها

دوز سفوروکسیم برای درمان AOM در

بچه‌ها ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۰ روز است.

دوز سفپودوکسیم برای درمان AOM در بچه‌ها ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز هر ۱۲ ساعت (۴۰۰ میلی‌گرم در روز) به مدت ۵ روز است.

دوز سفپروزیل برای درمان AOM در بچه‌ها ۱۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۰ روز است.

دوز سفدینیر برای درمان AOM در بچه‌ها 7 mg/kg/dose دو بار در روز به مدت ۵ تا ۱۰ روز یا 14 mg/kg/dose یک بار در روز به مدت ۱۰ روز (حداکثر ۶۰۰ میلی‌گرم در روز) است.

منابع

1. Brook, I. Use of oral cephalosporins in the treatment of acute otitis media in children. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 24: 18-23.
2. Leonard, L et al. *Drug Information Handbook*, 2005; 12th edition, pp: 179-183.

