

## مقایسه تأثیر استامینوفن خوراکی با دو دوز رکتال بر بهبودی کودکان مبتلا به تب

دکتر احمد طالبیان<sup>۱</sup>، دکتر حمیدرضا شرکت‌العباسیه<sup>۱</sup>، محسن اربابی<sup>۲</sup>، سید غلامعباس موسوی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** با توجه به شیوع شکایت تب در کودکان و عوارض ناشی از آن و تأثیر متفاوت رژیم‌های درمانی کاهنده تب و به منظور مقایسه اثرات درمانی سه روش، استامینوفن خوراکی با دوز معمولی، استامینوفن رکتال با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز بالا، این مطالعه روی کودکان بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۸۳ صورت پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** تحقیق به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۱۲۰ کودک ۶ ماه تا ۶ سال تب دار با درجه حرارت بیش از  $38^{\circ}C$  (زیربغلی) انجام شد. بیماران به سه گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول استامینوفن خوراکی با دوز معمولی ( $10-15mg/kg$ )، گروه دوم استامینوفن رکتال با دوز معمولی ( $10-15mg/kg$ ) و گروه سوم استامینوفن رکتال با دوز بالا ( $30-60mg/kg$ ) دریافت کردند و درجه حرارت بدن ساعت بعد از تجویز دارو اندازه‌گیری شد و در صورت کاهش درجه حرارت به میزان یک درجه به عنوان بهبودی تلقی گردید. اطلاعات با استفاده از آزمون آماری کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** تحقیق روی ۴۰ نفر در هر گروه انجام گردید بهبودی به ترتیب در دریافت‌کنندگان استامینوفن خوراکی با دوز معمولی، استامینوفن رکتال با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز بالا پس از یک ساعت از تجویز دارو در ۴ نفر (۱۰٪)، ۶ نفر (۱۵٪) و ۱۲ نفر (۳۰٪) ( $p < 0.05$ )، پس از ۳ ساعت در ۵۰ درصد، ۶۵ درصد و ۸۵ درصد ( $p < 0.001$ ) و پس از ۶ ساعت در ۲/۵ درصد، ۷/۵ درصد و ۲۰ درصد ( $N.S$ ) دیده شد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** استامینوفن رکتال با دوز بالا، تأثیر درمانی بهتری در کاهش تب کودکان نسبت به استامینوفن خوراکی و رکتال با دوز معمولی دارد و به کار گرفتن آن توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** استامینوفن خوراکی، استامینوفن رکتال، کودک تب دار، کاهش تب.

۱- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- گروه آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## مقدمه

تب شایع‌ترین شکایت موجود در کودکان و عبارت از افزایش درجه حرارت بدن به میزان بالاتر از مقادیر نرمال برای هر فرد می‌باشد. تب می‌تواند ناشی از عفونت‌ها، واکسن‌ها، عوامل بیولوژیک مثل آنترفرون‌ها، آسیب بافتی مثل سوختگی، بدخیمی، داروها مثل آمفوتریسین B، اختلالات ایمنونولوژیک روماتوئید، بیماری‌های التهابی مثل بیماری التهابی روده، اختلالات متابولیک مثل نفرس و سایر موارد باشد (۱). تولید گرما همراه با تب باعث افزایش مصرف اکسیژن، افزایش تولید دی‌اکسیدکربن و افزایش برون‌ده قلب می‌شود بنابراین تب باعث تشدید نارسایی قلبی در بیماران قلبی یا آنمی مزمن مثل بیماری داسی شکل، نارسایی تنفسی در بیماری مزمن ریوی و عدم ثبات متابولیک در کودکان با دیابت اختلالات متابولیسم ارثی می‌شود. به علاوه کودکان بین سن ۶ ماهگی تا ۵ سالگی در معرض افزایش خطر تشنجات خوش‌خیم ناشی از تب هستند و در کودکان با اپی لپسی ایدیوپاتیک ممکن است با یک بیماری درمان تب از ۲ روش دارویی و فیزیکی مثل بدن شویه استفاده می‌شود (۲ و ۱). یکی از رژیم‌های درمانی برای کنترل تب استفاده از استامینوفن به سه روش خوراکی و رکتال با دوز معمولی و رکتال با دوز بالا می‌باشد. در یک مطالعه تفاوتی بین بیمارانی که استامینوفن خوراکی و رکتال با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز بالا دریافت کرده بودند وجود نداشت (۳) در حالی که در مطالعه‌ای دیگر تفاوت وجود داشت (۴).

با توجه به اهمیت کنترل تب در کودکان و پیشگیری از عوارض ناشی از آن و تناقضات مطرح در نتایج کاهش تب در سه گروه دریافت‌کننده استامینوفن خوراکی و رکتال کاهش تب در سه

گروه دریافت‌کننده استامینوفن خوراکی و رکتال با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز بالا، این مطالعه به منظور مقایسه این سه رژیم درمانی در کودکان بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۸۲ صورت پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

این بررسی، یک مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی است که روی ۱۲۰ کودک ۶ ماه تا ۶ سال با درجه حرارت زیربغلی بیش از ۳۸ درجه سانتی‌گراد بستری در بخش کودکان بیمارستان شهید بهشتی کاشان صورت پذیرفت. بیماران به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۴۰ کودک بود که در ۲ روز اول هفته تحت درمان با شربت استامینوفن داروسازی داروپخش به میزان  $10-15\text{mg/kg}$  قرار گرفتند. گروه دوم ۴۰ کودک بودند که در دو روز بعد شیاف استامینوفن داروسازی داروپخش به میزان  $10-15\text{mg/kg}$  دریافت کردند. گروه سوم شامل ۴۰ کودک بود که در دو روز آخر هفته تحت درمان با شیاف استامینوفن داروسازی داروپخش به میزان  $30-60\text{mg/kg}$  قرار گرفتند.

بیمارانی که تا ۶ ساعت قبل، داروی تب بر مثل استامینوفن و بروفن دریافت کرده بودند، همچنین بیمارانی که به علل اسهال یا استفراغ، عدم تحمل دارو در روز مطالعه داشتند و مواردی که از روش‌های دیگر کاهش تب مثل بدن شویه یا داروی دیگری در حین بررسی استفاده کرده بودند از مطالعه حذف شدند. درجه حرارت با استفاده از دماسنج جیوه‌ای به روش زیربغلی تعیین و نتیجه در فرم اطلاعاتی ثبت شد. برای کودک یکی از سه روش استامینوفن خوراکی با دوز معمولی، استامینوفن رکتال با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز بالا تجویز گردید. سپس درجه حرارت بدن در ساعات

گرفت. تأثیر درمان بر بهبودی تب با آماره کای دو و یا آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

#### یافته‌ها

تحقیق بر روی ۱۲۰ نمونه در سه گروه مساوی چهل نفره انجام گرفت. خصوصیات کودکان بر حسب گروه‌های درمانی در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است و نشان می‌دهد که کودکان سه گروه به لحاظ سن و جنس مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نیست (N.S).

۱، ۳ و ۶ بعد از تجویز دارو به مدت ۴ دقیقه و با استفاده از ترمومتر جیوه‌ای، به روش زیربغلی اندازه‌گیری و ثبت شد. کاهش درجه حرارت به میزان بیشتر یا مساوی  $0.1^{\circ}C$  بهبودی در نظر گرفته شد. کاهش درجه حرارت به میزان  $0.5^{\circ}C-0.1^{\circ}C$  بهبودی خفیف،  $1^{\circ}C-0.6^{\circ}C$  بهبودی متوسط و بیش از  $1^{\circ}C$  بهبودی بالا تلقی شدند. عدم تغییر درجه حرارت نیز به عنوان غیربهبودی در نظر گرفته شد. چنانچه بیماری پس از ۳ ساعت بهبودی نداشت، تحت درمان با بروفن به میزان  $10\text{mg/kg}$  قرار

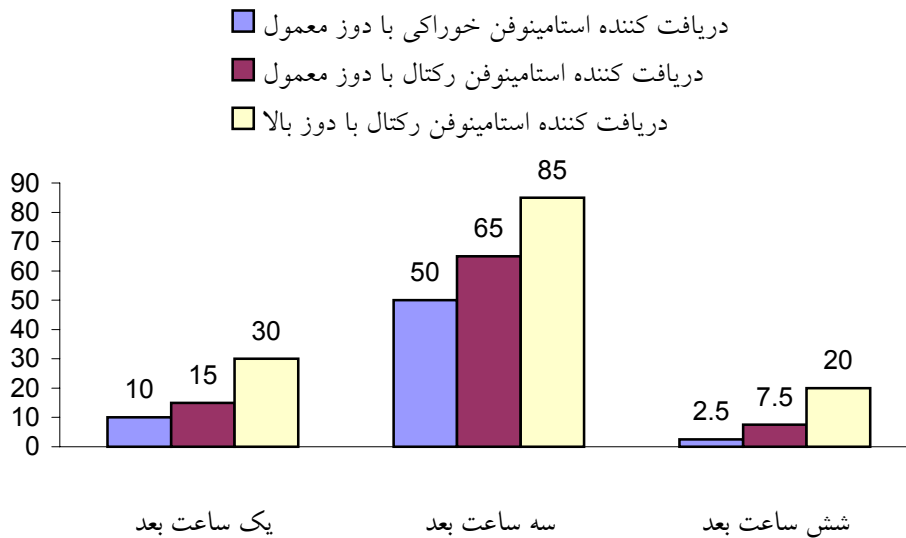
جدول ۱- توزیع کودکان مبتلا به تب بر حسب سن و جنس به تفکیک گروه‌های درمانی

جنس		سن		خصوصیات نمونه‌ها
پسر	دختر	۱-۶ سال	۶ ماه تا ۱ سال	
۱۹ (۴۷/۵)	۲۱ (۵۲/۵)	۲۳ (۵۷/۵)	۱۷ (۴۲/۵)*	رژیم های استامینوفن
۱۷ (۴۲/۵)	۲۳ (۵۷/۵)	۲۴ (۶۰)	۱۶ (۴۰)	خوراکی با دوز معمولی
۱۶ (۴۰)	۲۴ (۶۰)	۲۱ (۵۲/۵۱)	۱۹ (۴۷/۵)	رکتال با دوز معمولی
				رکتال با دوز بالا

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

نفر (۶۵٪) و ۳۴ نفر (۸۵٪) دیده شد و اختلاف بین گروهها از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). بهبودی بعد از شش ساعت از دریافت استامینوفن در گروه‌های فوق به ترتیب در یک نفر (۲/۵٪)، ۳ نفر (۷/۵٪) و ۸ نفر (۲۰٪) دیده شد و اختلاف بین گروهها از نظر آماری معنی‌دار نبود (N.S). نمودار شماره یک توزیع فراوانی ۱۲۰ کودک مبتلا به تب بر حسب بهبودی به تفکیک رژیم‌های درمانی استامینوفن را نشان می‌دهد.

تحقیق نشان داد بهبودی ناشی از مصرف استامینوفن خوراکی با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز معمولی و دوز بالا یک ساعت بعد از تجویز دارو به ترتیب در ۴ نفر (۱۰٪)، ۶ نفر (۱۵٪) و ۱۲ نفر (۳۰٪) دیده شد. اختلاف بین گروهها از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ). بهبودی سه ساعت بعد از دریافت استامینوفن خوراکی با دوز معمولی، استامینوفن رکتال با دوز معمولی و دوز بالا به ترتیب در ۲۰ نفر (۵۰٪)، ۲۶



نمودار ۱- توزیع فراوانی بهبودی تب در گروه های مختلف بر حسب نوع رژیم درمانی استامینوفن

## بحث

نتایج با نتیجه به دست آمده در تحقیق ما هماهنگی

دارد.

با توجه بررسی های ذکر شده، زمان کمتر رسیدن به سطح پلاسمایی درمانی و طول مدت اثر بیشتر با دوز بالای استامینوفن رکتال به دست می آید، که این مسئله می تواند توجیه کننده اثر بهتر استامینوفن رکتال با دوز بالا نسبت به استامینوفن خوراکی و رکتال با دوز معمولی در این بررسی باشد.

در یک مطالعه ای که توسط *Dennis scolnik*

در کشور کانادا انجام شد، تفاوتی بین بیمارانی که استامینوفن خوراکی و رکتال با دوز معمولی و استامینوفن رکتال با دوز بالا دریافت کرده بودند یافت نشد (۶). در این مطالعه بیماران تا ۳ ساعت بررسی شدند و این می تواند توجیه کننده اختلاف آن با مطالعه حاضر باشد.

از طرف دیگر با توجه به این که استامینوفن (خوراکی یا رکتال) با مهار سیکلواکسیژناز و در نتیجه کاهش پروستاگلاندین *E2* باعث کاهش تب

این بررسی نشان داد استامینوفن رکتال با دوز بالا، تاثیر درمانی بهتری نسبت به استامینوفن خوراکی و رکتال با دوز معمولی دارد، به طوری که بیشترین میزان بهبودی در ساعات اندازه گیری دما با روش استامینوفن رکتال با دوز بالا بود.

در یک بررسی که توسط *Howell* در کشور انگلستان انجام شد، غلظت پلاسمایی استامینوفن رکتال پس از تجویز دوزهای متفاوت بررسی شد و نشان داد در گروهی که تحت درمان با استامینوفن رکتال با دوز  $40\text{mg/kg}$  قرار گرفته بودند، سطح پلاسمایی درمانی (بیشتر از  $10\mu\text{g/ml}$ ) به دست آمده است (۴). هم چنین در بررسی دیگری که توسط *Hahn* در کشور دانمارک انجام شد، مدت زمان رسیدن به سطح پلاسمایی درمانی با استامینوفن با دوز بالا کوتاه تر بود (۵). در مطالعه ای که توسط *Trelyer* در کشور فرانسه انجام شد، حداکثر میزان کاهش دما در ساعات مختلف بعد از دریافت دارو در مصرف استامینوفن با دوز بالا بود (۶) که این

می‌آید و نیمه عمر پلاسمایی دارو ۲-۳ ساعت است (۷ و ۸)، نتیجه به دست آمده در این تحقیق قابل توجیه می‌باشد.

این تحقیق نشان داد که تفاوتی بین تاثیر رژیم‌های درمانی مختلف استامینوفن از نظر سن و جنس وجود ندارد. در کتب مرجع نیز در این رابطه تفاوتی ذکر نشده است. با توجه به نتیجه مطالعه حاضر و مطالعات قبلی، اگر چه اثر استامینوفن رکتال با دوز بالا بیشتر بوده است، ولی مطالعات بیشتر و وسیع‌تر در این رابطه باید انجام شود.

می‌شود (۷ و ۸) و با دوز بالا سطح پلاسمایی درمانی (بیشتر از  $10 \mu\text{g/ml}$ ) به دست می‌آید (۳)، می‌توان چنین نتیجه گرفت که سطح پلاسمایی درمانی با استامینوفن رکتال با دوز بالا، به مدت بیشتری باقی می‌ماند.

هم‌چنین این بررسی نشان داد که بیشترین میزان تغییر دما در هر سه گروه درمانی پس از ۳ ساعت از تجویز دارو می‌باشد. با توجه به اینکه حداکثر غلظت پلاسمایی استامینوفن پس از ۶۰-۳۰ دقیقه از مصرف دارو (معهده یا رکتوم) به دست

### References:

1. Behrman RE, Kliegmaer RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. 2004: 839-2367.
2. Frank A, Oski IB. *Oski Textbook of pediatrics*. 3<sup>th</sup> ed. Lippin cott; 1999:1019-1021.
6. Scolnik D, Kozer E, Jakobson S, et al. Comparison of febrile children. *Pediatrics*. 2002;1103:556.
4. Howell TK, Patel D. Plasma paracetamol concentrations after different doses of rectal paracetamol in older children: A comparison of 1 g vs. 40 mg/kg. *Anaesthesia*. 2003;58:60.
5. Hahn TW, Henneberg SW, Holm RJ, et al. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *British J Anaesthesia*. 2000;85(4):512-519.
6. Trehuyer JM, Tonnelier S, d'Ahis P, et al. Antipyretic efficacy of initial 30 mg/kg loading dose of acetaminophen versus 15mg/kg maintenance dose. *Pediatric*. 2001;108:4.
7. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 7<sup>th</sup> ed. 1998:594-595.
8. Hardman JG, Limbird LEE. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. 2002:703-705.