

## مقایسه اثر بخشی داروی سفیکسیم با کلرامفنیکل در درمان بیماران تیفوئیدی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی از تیر ماه ۱۳۷۷ لغایت شهریور ۱۳۷۹

دکتر گیتی نمر، دانشیار بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی، عضو هیات علمی گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر زهرا احمدی نژاد، عضو هیات علمی گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر حمید عمادی کوچک، متخصص بیماری‌های عفونی  
دکتر جمشید عمادی، متخصص بیماری‌های عفونی

### A Comparative Study of Cefixime and Chloramphenicol for Treatment of Patients With Typhoid Fever ABSTRACT

Typhoid fever is an endemic disease in Iran and other developing countries. This disease has gradually become resistant to the first line of drugs, and because of this resistancy we have studied a new alternative drug (cefixime) on typhoid fever patients and compared it's effectiveness with chloramphenicol.

For this purpose, by a randomized clinical trial in Emam khomeini hospital between 1995-2000, we allocated 44 uncomplicated patient with established typhoid fever (positive blood or bone marrow culture) and by random selection, 24 patient were given cefixime (400 mg PO bid) and 20 patient received chloramphenicol (500mg po Q6h). The duration of therapy were 10 and 14 days for chloramphenicol and cefixime group respectively. Median fever clearance times were  $5 \pm 1.9$  for cefixime recipients and  $3.8 \pm 1.2$  days for chloramphenicol treated patients, but for improvement in other clinical and laboratory findings, there were not any significant difference. Bacteriologic and clinical cure rate for cefixime was 100 and 92 percents respectively.

Though, even cefixime like other betalactam drugs is slow in helping the fever disappearance but our study suggests that oral cefixime is effective and can be used as an alternate treatment of typhoid fever.

**Key Words:** Cefixime; typhoid fever; chloramphenicol

### چکیده

تیفوئید بیماری شایع کشور ما و سایر کشورهای در حال توسعه می باشد که بتدریج نسبت به بسیاری از داروها مقاوم گشته است. بدلیل وجود همین مقاومت، اثر بخشی یک داروی جانشین مناسب یعنی سفیکسیم را بر روی بیماران مبتلا به تب تیفوئیدی مورد ارزیابی قرار داده و اثر درمانی آنرا با کلرامفنیکل مقایسه نمودیم.

به همین منظور یک کارآزمایی بالینی در بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۷۹ به مورد اجرا درآمد. در طی این مطالعه ۴۴ بیمار مبتلا به تب تیفوئیدی که

کشت خون یا مغز استخوان آنها از نظر سالمونلا تیفی مثبت و فاقد هرگونه عارضه بیماری بودند به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و تحت درمان با سفیکسیم ۴۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت (۲۴ نفر) در یک گروه و در گروه دیگر کلرامفنیکل ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت (۲۰ نفر) قرار گرفتند. طول مدت درمان در گروه سفیکسیم ۱۰ روز و در گروه کلرامفنیکل ۱۴ روز بود و طی درمان به بررسی سیر بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران پرداختیم. تب بیماران دریافت کننده سفیکسیم بطور متوسط  $5 \pm 1/9$

مقاوم به درمان در کشورهای مختلف جهان دیده شد و کشورهای جنوب شرقی آسیا، هندوستان و پاکستان گرفتار اپیدمی سوش‌هایی از سالمونلا تیفی گردیدند که بوسیله تایپ H1 به کلرامفنیکل، آمپی‌سیلین و تری‌متوپریم مقاوم شده بودند (۳).

در تابستان سال ۱۳۷۴ (۱۹۹۶ میلادی) کشور ایران نیز با اپیدمی گسترده سویه‌های مقاوم به چند داروی خط اول درمان سالمونلا تیفی مواجه شد، از این رو استفاده از داروهای مؤثرتری بر علیه این میکروارگانیسم مطرح گردید و بسیاری از اپیدمی‌های کشورهای جنوب شرقی آسیا و هند و پاکستان با داروی سیپروفلوکساسین کنترل شد (۴). با این همه، متاسفانه سوش‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین سالمونلا تیفی نیز در کشورهای جنوب شرقی آسیا و هندوستان گزارش گردیدند. از دیگر سو یکی از محدودیت‌های مهم مصرف کینولون‌ها، ممنوعیت تجویز این دارو در اطفال و خانم‌های حامله می‌باشد.

باید توجه کرد، استفاده از داروهای سفالوسپورین نسل سوم تزریقی هزینه بالایی دارند و جهت تجویز این داروها، بیمار باید در بیمارستان بستری شود و در این رابطه هزینه بستری و اشغال تخت بیمارستانی از مشکلات درمان با سفالوسپورین نسل سوم تزریقی هستند، لذا ضرورت استفاده از داروهای جدیدتری که مستلزم بستری کردن بیمار در بیمارستان نبوده و تجویز سرپائی آن برای بیماران میسر باشد و بتوان آنرا برای همهٔ سنین مخصوصاً اطفال (با توجه به شیوع بالای بیماری در کودکان) و خانم‌های حامله نیز تجویز نمود، کاملاً حس می‌شود. از این رو در سالهای اخیر استفاده از داروی سفیکسیم که یک سفالوسپورین نسل سوم خوراکی است در درمان بیماران مبتلا به تیفوئید مطرح شد و مطالعات محدودی در تجویز این دارو در برخی از کشورهای آسیای جنوب شرقی از جمله ویتنام (۵) و کشورهای شامل هندوستان (۶)، پاکستان (۷)، و مصر (۸) انجام گردید که مؤید اثر بخشی این دارو در اطفال مبتلا به تب تیفوئیدی بود. همزمان با این کشورها محققین این طرح نیز از دو سال قبل طی یک مطالعه مداخله‌گر به بررسی اثر بخشی دارو در بیماران مبتلا به تب تیفوئیدی پرداخته و اثر درمانی آنرا بدون توجه به مساله مقاومت دارویی، با داروی کلرامفنیکل مقایسه نموده‌اند تا اثر بخشی این دارو در افراد بزرگسال نیز تجربه شده باشد.

روز و تب بیماران دریافت کننده کلرامفنیکل  $3/8 \pm 1/2$  روز قطع گردید که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد ( $Pvalue < 0/05$ ).

در این مطالعه میزان بهبودی در سایر علائم بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. درمان با سفیکسیم در بیماران مبتلا به تیفوئید با میزان بهبودی بالینی ۹۲٪ و بهبودی باکتریولوژیک ۱۰۰٪ همراه بود.

به هر حال، نتایج حاصل از این مطالعه، مؤید اثر بخشی سفیکسیم در درمان تب تیفوئیدی می‌باشد و اگر چه این دارو از لحاظ قطع تب مانند سایر داروهای بتالاکتام کمی دیرتر عمل می‌نماید، ولی در مجموع یک داروی جانشین مناسب در درمان تب تیفوئیدی محسوب می‌شود.

## مقدمه

تب تیفوئیدی یکی از مشکلات مهم جهانی است بطوریکه تخمین زده می‌شود سالانه حدود ۱۲ تا ۲۳ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا می‌شوند (۱). این بیماری در بسیاری از کشورهای در حال توسعه مثل شبه قاره هندوستان، آمریکای جنوبی و آفریقا، آندمیک بوده و فقط در آسیا میزان بروز آن حدود ۹۰۰ در هر صد هزار نفر جمعیت است (۲).

متاسفانه در کشور ما نیز این بیماری بدلیل رشد سریع جمعیت شهرها در کنار فقدان سیستم فاضلاب بهداشتی و نیز کمبود آب قابل شرب شایع است و هر چند سال یکبار با شروع فصل گرما شاهد طغیان‌های این بیماری در مناطق مختلف کشور می‌باشیم.

با توجه به اینکه در صورت عدم درمان، مورتالیتی این بیماری حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد می‌باشد، لذا اهمیت درمان این بیماران غیر قابل انکار است. تا چند سال قبل میکروارگانیسم مسؤول بیماری به آنتی‌بیوتیک‌های خط اول درمان بیماری شامل کلرامفنیکل، کوتریموکسازول و آمپی‌سیلین حساس بود و در نتیجه به جز عوارض خود بیماری و احیاناً عوارض داروهای مورد استفاده در درمان بیماری به ویژه کلرامفنیکل مشکل چندانی وجود نداشت، ولی از دههٔ هفتاد به بعد اپیدمی‌های تیفوئید مقاوم به درمان در کشورهای مختلف جهان پدید آمد و با گذشت زمان این اپیدمی‌ها افزایش یافت بطوریکه از سال ۱۹۸۹ اپیدمی‌های متعددی از سوش‌های

## روش و مواد

نوع مطالعه طراحی شده از نوع مطالعات مداخله گر و به روش RCT (Randomized Clinical Trial) می باشد. در این رابطه، از بیماران مشکوک به تب تیفوئیدی که از ابتدای تیرماه سال ۷۷ تا ابتدای شهریورماه سال ۷۹ به بیمارستان امام خمینی مراجعه نموده‌اند، همراه با سایر بررسی های اولیه تشخیصی ابتداء سه نوبت کشت خون محیطی یا یک کشت مغز استخوان اخذ شد و در صورت مثبت بودن کشت خون یا مغز استخوان بیمار در محیط Blood Agar از نظر سالمونلا تیفی و مسلم شدن تشخیص تب تیفوئید، بیماران بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند. به بیماران یک گروه داروی سفیکسیم ۴۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۰ روز و به گروه دیگر داروی کلرامفنیکل ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت به مدت ۱۴ روز تجویز شد. هیچیک از بیماران و همراهان آنها و هیچیک از پرسنل پرستاری بخش های عفونی زنان و مردان بیمارستان، از این مطالعه و چگونگی انجام آن اطلاعی نداشتند و داروی این بیماران همانند سایر بیماران بستری در بخش طبق دستورات دارویی ثبت شده در پرونده بیمار به بیمار داده می شد. ضمناً در طول مطالعه هیچگاه پیش نیامد که بطور همزمان دو بیمار مبتلا به تیفوئید که در دو گروه متفاوت بودند در یک اطاق بستری شوند، تا احیاناً در صورتی که بدانند بیماری مشابه دارند، متوجه تفاوت رژیم دارویی یکدیگر گردند. به این ترتیب در پایان مطالعه ۲۴ بیمار تحت درمان رژیم خوراکی داروی سفیکسیم و ۲۰ بیمار تحت درمان رژیم خوراکی کلرامفنیکل قرار گرفتند.

کلیه بیمارانی که از ابتدای بستری مبتلا به عوارض تیفوئید (خونریزی گوارشی، پرفوراسیون معده، شوک، درگیری CNS و ...) بودند در این مطالعه وارد نشده و از همان ابتدا تحت رژیم آنتی بیوتیکی تزریقی قرار می گرفتند. بدین ترتیب، چندین مورد بیمار که دچار عوارضی همچون Cerebellitis و شوک و ... بودند در این مطالعه وارد نشدند. لازم به تذکر است که در طول مطالعه ما هیچ بیماری در سیر درمان دچار عارضه نگردید که مجبور شویم وی را از مطالعه خارج کنیم.

در بیماران هر دو گروه بعد از مثبت شدن کشت خون یا مغز استخوان از نظر سالمونلا تیفی، تست حساسیت آنتی بیوتیکی

برای میکروارگانیزم بدست آمده به آمپی سیلین، کوتریموکسازول، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین و سفتی زوکسیم به روش Disk Diffusion انجام شد. لازم به ذکر است که به دلیل نداشتن دیسک سفیکسیم، از دیسک سفتی زوکسیم به روش دیسک دیفیوژن و به عنوان شاخص نسل سوم سفالوسپورین ها استفاده بعمل آمد.

ضمناً از کلیه بیماران در بدو شروع درمان، آزمایش شمارش کامل سلولهای خونی و آزمون عملکرد کبدی و آزمایش کامل ادرار و در صورت لزوم آزمایشات دیگری مانند سونوگرافی و رادیوگرافی قفسه صدری و کشت مدفوع و آزمایش مستقیم مدفوع انجام شده همچنین ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان در هر دو گروه سه نمونه دیگر کشت خون اخذ می گردید.

در طی بستری و آغاز به درمان بیماران هر دو گروه روزانه از نظر علائم حیاتی به ویژه تب و سایر علائم و نشانه های بالینی و داده های آزمایشگاهی توسط دو مجری طرح مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج ارزیابی در پرسشنامه هایی که به همین منظور تهیه شده بود ثبت می گشت.

بدلیل وجود ملاحظات اخلاقی، در هر یک از دو گروه تحت مطالعه، در صورت تداوم تب بیش از ۷ روز، رژیم دارویی قطع شده و تحت درمان خوراکی با سیپروفلوکساسین قرار می گرفتند.

بیماران تا ۸ هفته بعد از اتمام درمان از لحاظ عود بیماری پیگیری شدند و در انتهای مطالعه، دو گروه از نظر سیر بهبودی بالینی و آزمایشگاهی از طریق آزمون ۱ با هم مقایسه گردیدند.

## یافته ها

از ۴۴ بیمار مورد مطالعه تعداد ۲۶ نفر (۵۹ درصد) مرد و ۱۸ نفر (۴۱ درصد) زن بوده‌اند، بطوریکه در گروه تحت درمان با سفیکسیم ۱۲ مرد و ۱۲ زن و در گروه تحت درمان با کلرامفنیکل ۱۴ مرد و ۶ زن وجود داشتند. سن بیماران از ۱۲ سال تا ۶۴ سال با میانگین ۲۷ بود که میانگین سنی گروه دریافت کننده کلرامفنیکل ۲۵/۸ سال با انحراف معیار ۱۱ سال و گروه دریافت کننده سفیکسیم ۲۸ سال با انحراف معیار ۱۶/۸ سال بدست آمد.

۱۶/۸ سال بدست آمد.

شایعترین علائم بالینی بوده است.

در تمامی بیماران میکروارگانیزم جدا شده از کشت خون یا مغز استخوان سالمونلا تیفی بود و فقط یک مورد سالمونلای پاراتیفی A جدا گردید و سه مورد میکروارگانیزم جدا شده از نوع MDR بوده است که هر سه مورد نیز بطور اتفاقی در رژیم درمانی سفیکسیم قرار گرفته بودند و هر سه مورد نیز به درمان پاسخ بالینی مناسب داده و کشت خون آنها نیز بعد از ۴۸ ساعت منفی گزارش گردید.

علائم و نشانه‌های بیماران مورد مطالعه، در جدول ۱ ثبت گشته است. بطوریکه مشاهده می‌شود، شایعترین علائم و نشانه‌های بالینی در بیماران فوق شامل تب، لرز، بی‌اشتهایی بود که در صد درصد موارد دیده می‌شوند. سایر علائم مثل تعریق با ۹۷ درصد و بی‌خوابی و خستگی با ۹۳ درصد، سردرد با ۸۷ درصد و سرفه با ۸۵ درصد شایعترین علائم بالینی بیماران را تشکیل می‌داد و ملاک ارزیابی پاسخ بالینی به آنتی‌بیوتیک‌های تجویزی نیز غالباً بر اساس رفع همین

جدول ۱- مجموعه علائم و نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی به ترتیب شیوع آنها در بیماران مبتلا به تیفوئید مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی از تیرماه ۷۷ تا

شهریورماه ۷۹

علائم	تعداد	درصد	علائم	تعداد	درصد
تب	۴۴ نفر	۱۰۰٪	تنگی نفس	۱۴ نفر	۳۲٪
لرز	۴۴ نفر	۱۰۰٪	آرتراالژی	۱۴ نفر	۳۲٪
بی‌اشتهایی	۴۴ نفر	۱۰۰٪	اپیستاکسی	۱۳ نفر	۳۰٪
تعریق	۴۲ نفر	۹۷٪	هپاتومگالی	۱۳ نفر	۳۰٪
بی‌خوابی	۴۰ نفر	۹۳٪	اسپلنومگالی	۱۳ نفر	۳۰٪
خستگی	۴۰ نفر	۹۳٪	تندرنس شکم	۱۳ نفر	۳۰٪
سردرد	۳۸ نفر	۸۷٪	لکوپنی	۱۳ نفر	۳۰٪
سرفه	۳۷ نفر	۸۵٪	اسهال	۸ نفر	۱۸٪
سرگیجه	۲۷ نفر	۶۲٪	فارنژیت	۸ نفر	۱۸٪
آنمی	۲۴ نفر	۵۶٪	پروتئینوری	۸ نفر	۱۸٪
یبوست	۲۴ نفر	۵۲٪	زردی	۴ نفر	۹٪
روز اسپات	۲۳ نفر	۵۲٪	رال در سمع ریه	۳ نفر	۷٪
افزایش آنزیمهای کبدی	۲۱ نفر	۴۳٪	سوفل قلبی	۳ نفر	۷٪
درد عضلانی	۲۰ نفر	۴۱٪	لنفادنوپاتی	۲ نفر	۴/۵٪
درد شکمی	۱۶ نفر	۳۶٪	انتساع شکم	۲ نفر	۴/۵٪
گلودرد	۱۵ نفر	۳۴٪	تورم مفاصل	۱ نفر	۲٪
طپش قلب	۱۵ نفر	۳۴٪	تشنج	۱ نفر	۲٪
ترومبوسیتوپنی	۱۵ نفر	۳۴٪	اختلال تعادل	۱ نفر	۲٪
تهوع، استفراغ	۱۴ نفر	۳۲٪	زخم ژنیتال	۱ نفر	۲٪

جدول شماره ۲ حساسیت میکروبی سالمونلاتیفی‌های جدا شده را به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نشان می‌دهد بطوریکه در صد درصد موارد میکروارگانیزم جدا شده به سیپروفلوکسازین و سفتری زوکسیم (شاخص سفالوسپورینهای نسل سوم) حساس بودند ولی فقط ۴/۸۶ درصد از میکروارگانیزم به کلرامفنیکل حساسیت نشان دادند و نسبت به کوتریموکسازول و آمپی‌سیلین به ترتیب ۵۰ درصد و ۸۲ درصد حساسیت وجود داشت.

جدول شماره ۲ حساسیت میکروبی سالمونلاتیفی‌های جدا شده را به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نشان می‌دهد بطوریکه در صد درصد موارد میکروارگانیزم جدا شده به سیپروفلوکسازین و سفتری زوکسیم (شاخص سفالوسپورینهای

جدول ۲- میزان حساسیت در آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن در سالمونلا تیفی عامل بیماری بهاران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی

از تیرماه ۷۷ تا شهریورماه ۷۹

آنتی بیوتیک	کلرامفنیکل	آمپی‌سیلین	کو‌تریموکسازول	سفتی‌زوکسیم	سیپروفلوکساسین
حساسیت آنتی‌بیوتیک (%)	۸۶/۴	۸۲	۵۰	۱۰۰	۱۰۰

میانگین مدت بیماری قبل از شروع درمان در هر دو گروه تقریباً برابر بود، یعنی در گروه دریافت کننده سفیکسیم بطور متوسط ۱۲/۲ روز با انحراف معیار ۹ روز و گروه دریافت کننده کلرامفنیکل بطور متوسط ۱۴ روز با انحراف معیار ۱۰/۷ روز بود (جدول ۳).

توزیع سنی و جنسی بیماران به علاوه علائم آزمایشگاه مانند هموگلوبین، گلبولهای سفید خون محیطی، آنزیم‌های کبدی و سدیماتاسیون خون در دو گروه دریافت کننده داروی کلرامفنیکل و سفیکسیم اختلاف آماری معنی داری نداشتند و

جدول ۳- مقایسه یافته های بالینی و آزمایشگاهی قبل از شروع درمان در دو گروه مورد مطالعه (دریافت کنندگان کلرامفنیکل و یا سفیکسیم) در بهاران مبتلا به تیفوئید مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی از تیرماه سال ۷۷ لغایت شهریور ماه سال ۷۹

گروه دریافت کننده کلرامفنیکل	گروه دریافت کننده سفیکسیم	
۲۰	۲۴	تعداد
$\frac{14}{6}$	$\frac{12}{12}$	نسبت مرد زن
$25/8 \pm 11$ *	$28 \pm 16/7$	سن (سال)
$14 \pm 10/7$	$12/2 \pm 9$	مدت زمان بیماری قبل از شروع درمان (روز)
$12 \pm 25$	$10/8 \pm 2/1$	هموگلوبین (mg/dl)
$5/5 \times 10^3 \pm 1/5 \times 10^3$	$6 \times 10^3 \pm 1/9 \times 10^3$	شمارش گلبولهای سفید
$81 \pm 12$	$94 \pm 65$	ALT(AST)
$83 \pm 51$	$73 \pm 38$	ALT(SGOT)
$47 \pm 29$	$49/2 \pm 23$	ESR (در ساعت اول)

\* میانگین  $\pm$  انحراف معیار

+ در کلیه موارد فوق تفاوت موجود در دو گروه مورد مطالعه، معنی دار نیست

روز با انحراف معیار ۱/۲ روز و قطع تب در گروه دریافت کننده سفیکسیم بطور متوسط ۵ روز با انحراف معیار ۱/۹ روز محاسبه شد که پس از انجام آزمون t با اطمینان ۹۵ درصد می توان گفت کلرامفنیکل زودتر از سفیکسیم تب را قطع می نماید (Pvalue < ۰/۰۵).

پاسخ بالینی و آزمایشگاهی بیماران به داروهای تجویز شده در جدول شماره ۴ درج شده است. بطوریکه ملاحظه می شود قطع تب در گروه دریافت کننده کلرامفنیکل بطور متوسط ۳/۸

جدول ۴- مقایسه زمان برطرف شدن علائم و نشانه‌های بیماری پس از شروع درمان، در دو گروه مورد مطالعه (دریافت کنندگان کلرامفنیکل با سفیکسیم) بر حسب روز در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی از تیرماه سال ۷۷ لغایت شهریور ۷۹

گروه دریافت کننده سفیکسیم	گروه دریافت کننده کلرامفنیکل	
۵ ± ۱/۹۴	۳/۸ ± ۱/۲ <sup>+*</sup>	قطع تب
۲/۵ ± ۱/۸	۲/۲ ± ۱/۶	بهبود حال عمومی
۲/۲ ± ۱/۴	۱/۸ ± ۱/۲	بهبود درد عضلانی
۲/۵ ± ۲	۲/۷ ± ۱/۱	بهبود بیوست
۳ ± ۱/۹	۲/۹ ± ۲/۱	بهبود سردرد
۵/۱ ± ۲/۷	۴/۸ ± ۲/۵	بهبود سرفه
۲	۲	منفی شدن کشت خون

\* میانگین ± انحراف معیار

+ به جز قطع تب در کلبه موارد فوق تفاوت موجود در دو گروه مورد مطالعه معنی دار نبود

در دو مورد (۸ درصد) بیماران تحت درمان با سفیکسیم اسهال آبکی ایجاد شد که بدون اقدام خاصی بتدریج بهبود یافت و در یک مورد نیز آنمی دیده شد که این مورد همان بیماری بود که بعد از هفت روز درمان با سفیکسیم تب وی قطع نگردید و مشخص نشد که آنمی بعلت سفیکسیم بوده یا ناشی از خود عارضه تیفوئید بوده است.

۸۰ درصد بیماران تحت درمان با سفیکسیم و ۴۰ درصد بیماران تحت درمان کلرامفنیکل به مدت دو ماه بعد از اتمام درمان پیگیری شدند که موردی از عود گزارش نگردید. پیگیری سایر بیماران به علت عدم مراجعه مجدد آنها در زمان تعیین شده و عدم دسترسی به آدرس و یا شماره تلفن، امکان پذیر نگردید.

## بحث

با توجه به شیوع بالای تیفوئید در کشورهای جهان سوم و مقاومت سوش‌های سالمونلا تیفی به داروهای خط اول درمان به نظر می رسد در نظر گرفتن سفیکسیم به عنوان یک داروی جانشین در درمان بیماران تیفوئیدی کاملاً مناسب می باشد. اگرچه در این مطالعه بدلیل عدم گزارش سوش‌های مقاوم به چند دارو به جز سه مورد سالمونلا تیفی، با قاطعیت نمی توان گفت که این دارو بر انواع مقاوم به چند دارو نیز مؤثر است،

بهبود سایر علائم شایع بالینی بیماران شامل درد عضلانی، بیوست، سرفه، سردرد و بهبودی حال عمومی بیمار در دو گروه دریافت کننده کلرامفنیکل و سفیکسیم با هم مقایسه شده و پس از انجام آزمون ۱ اختلاف معنی داری در بهبودی این علائم وجود نداشت.

لازم به توضیح است که چون بهبودی مجموعه بی‌اشتهایی، خستگی، بی‌خوابی و تعریق که از علائم شایع بیماران ما بودند (حدود ۹۳ درصد) تقریباً بصورت همزمان رخ داد، مجموعه این علائم تحت عنوان «بهبودی حال عمومی» بیمار به عنوان یک یافته واحد در نظر گرفته شد و مورد ارزیابی قرار گرفت. (جدول شماره ۴)

با توجه به آنکه در تمامی بیماران ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان سه نمونه مجدد کشت خون اخذ می شد و در صددرصد موارد هر دو گروه کشت خون بیماران بعد از ۴۸ ساعت منفی گزارش گردید، لذا در جدول شماره ۴ میانگین منفی شدن کشت خون ۲ روز و بدون ذکر انحراف معیار درج شده است.

در دو مورد از بیمارانی که با سفیکسیم درمان می شدند (۸ درصد) و یک مورد از بیمارانی که کلرامفنیکل می گرفتند (۵ درصد) علیرغم درمان تا روز هفتم تب قطع نگردید، لذا بعد از روز هفتم و عدم دریافت پاسخ بالینی داروی بیماران فوق به سیپروفلوکساسین تغییر یافت.

همچنین زنگ خطری برای بروز مقاومت قریب الوقوع به داروی سیپروفلوکساسین (در صورت مصرف بی‌رویه این دارو) است.

یکی از موارد محدودیت این مطالعه استفاده از روش دیسک دیفیوژن بجای استفاده از MIC در تعیین حساسیت میکروبی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. از دیگر موارد محدودیت، نداشتن دیسک سفیکسیم جهت انجام آنتی‌بیوگرام حتی با همین روش دیسک دیفیوژن است ولی با توجه به مطالعه دکتر رستگاری که در سال ۱۹۹۷ در دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است، فعالیت *In vitro* سفیکسیم و سفتی‌زوکسیم بر علیه تمام سویه‌های مقاوم به چند دارو سالمونلا تیفی به روش MIC صددرصد گزارش گردیده است (۱۱). با تکیه بر نتایج آن مطالعه، ما از سفتی‌زوکسیم به عنوان شاخص سفالوسپورینهای نسل سوم استفاده نمودیم.

از دیگر محدودیت‌های این مطالعه این بود که فقط ۸۰ درصد از افراد دریافت‌کننده سفیکسیم و ۴۰ درصد از دریافت‌کنندگان کلرامفنیکل به مدت دو ماه پس از پایان دوره درمان پیگیری شدند که البته در موارد پیگیری شده عودی مشاهده نشد ولی با توجه به تعداد کم بیماران پیگیری شده قضاوت و نتیجه‌گیری در مورد میزان عود بیماری امکان‌پذیر نبود.

از نظر قیمت، سفیکسیم نسبت به سایر داروهای خط اول گران‌تر می‌باشد<sup>(۱)</sup> ولی چون فقط دوبار در روز مصرف می‌شود مصرف آن راحت‌تر بوده و عوارض جدی کلرامفنیکل را نداشته و کنترل‌شمارش کامل سلولهای خونی در هنگام درمان ضروری نمی‌باشد. در مطالعه ما نیز، به جز اسهال و مدفوع آبکی در ۸ درصد بیماران، عارضه دیگری از این دارو مشاهده نشد.

در پایان با توجه به پاسخ بالینی و باکتریولوژیک بسیار خوب (به ترتیب ۹۲ و ۱۰۰ درصد) در گروه دریافت‌کننده سفیکسیم در این مطالعه، و با عنایت به وجود موارد مقاوم سالمونلا تیفی به داروهای خط اول و حتی کینولون‌ها و نیز محدودیت مصرف کینولون‌ها در اطفال و خانم‌های حامله (۱۲) می‌توان سفیکسیم را به عنوان یک داروی جانشین در درمان بیماران مبتلا به تب تیفوئیدی پیشنهاد نمود، اگرچه با انجام مطالعات

و در گروه کلرامفنیکل  $1/2 \pm 3/8$  بود که اختلاف این دو از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد. ولی از لحاظ سایر علائم و نشانه‌های بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی تفاوت معنی‌داری نیز در دو گروه مشاهده نگردید.

بر اساس مطالعاتی که در مورد حصه کودکان در کشورهای ویتنام (۵)، پاکستان (۶، ۷) و مصر (۸) انجام شده، میانگین زمان قطع تب با داروی خوراکی سفیکسیم به ترتیب  $3/7 \pm 8$ ،  $1/5 \pm 5/3$  و  $8/5$  روز گزارش شده است. همچنین در مطالعه جرجیس و همکاران که سفیکسیم و آزتروثونام با هم مقایسه شده است، متوسط قطع تب در گروه سفیکسیم  $1/2 \pm 5/5$  بوده است و همانطور که در این مطالعات بهبود سایر علائم بالینی در گروه‌های مختلف درمانی تفاوت معنی‌داری نداشته، در مطالعه ما نیز در بهبودی سایر علائم بالینی اختلاف معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده سفیکسیم و گروه دریافت‌کننده کلرامفنیکل مشاهده نشد. البته در تمام این مطالعات معمولاً سالمونلا تیفی مقاوم به چند دارو مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

همانطور که قبلاً هم ذکر شد، در ایران نیز سوش‌های مقاوم به چند دارو باعث بروز طغیان‌هایی شده است و از جمله در طغیان تیفوئید مقاوم به چند دارو که در سال ۱۳۷۴ در ایران بروز نمود طی بررسی که خانم دکتر ثمر و همکاران در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی انجام دادند از ۶۸ مورد بیمار مبتلا به تیفوئید حدود ۸۰ درصد موارد از سوش‌های مقاوم به داروهای خط اول درمان بوده‌اند (۹) درحالیکه کینولون‌ها هنوز از داروهای مؤثر در درمان سوش‌های مقاوم به چند دارو محسوب می‌شدند. اما در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در ویتنام (۵) انجام شد، تعدادی از سوش‌های سالمونلا تیفی به کینولون‌ها مقاوم شده بودند. این درحالی است که سفیکسیم هم در انواع حساس و هم در انواع مقاوم به چند دارو، نقش درمانی پذیرفته شده‌ای دارد (۱۰).

یکی از نکات قابل‌تامل در این مطالعه وجود درصد مقاومت بالای سالمونلا تیفی به داروی کوتریموکسازول می‌باشد که با توجه به مصرف بی‌رویه و بیش از حد این دارو، ۵۰ درصد سالمونلاها به آن مقاوم شده‌اند و مقاومت به آمپی‌سیلین ۱۸ درصد و کلرامفنیکل  $13/6$  درصد در درجات بعدی قرار دارند، که این واقعیت، لزوم استفاده منطقی و به جای آنتی‌بیوتیک‌های موجود را بیش از پیش نمایان می‌سازد و

۱- قیمت یک دوره درمان کلرامفنیکل حدود هزار تومان و قیمت یک دوره درمان با سفیکسیم، چهار هزار تومان می‌باشد.

بعدی در تعداد بیشتری از بیماران و نیز پی‌گیری دراز مدت آنان، بهتر می‌توان در مورد اثر بخشی و عوارض ناشی از این دارو در درمان مبتلایان به تیفوئید قضاوت کرد.

در این مطالعه، و با عنایت به وجود موارد مقاوم سالمونلا تیفی به داروهای خط اول و حتی کینولون‌ها و نیز محدودیت مصرف کینولون‌ها در اطفال و خانم‌های حامله (۱۲) می‌توان سفیکسیم را به عنوان یک داروی جانشین در درمان بیماران مبتلا به تب تیفوئیدی پیشنهاد نمود، اگرچه با انجام مطالعات

## منابع

- 1- Edelman R, Levine MM. Summary of International Workshop on typhoid fever. Rev Infect Dis, 1986;8:329-349.
- 2- Ivanoff B. Typhoid fever. Global Situation and WHO recommendations in proceeding of the 2nd Asia-pacific symposium on typhoid fever and other salmonellosis, Bangkok. Infectious disease Association of Thailand 1994.
- 3- Threlfall EJ et al. Increase in multiple antibiotic resistance in non-typhoidal Salmonella from humans in England and wales: A comparison of data for 1994 and 1996. Microb Drug Resist, 1997;3:263-266.
- 4- Anand AC, et al. Epidemic multiresistant enteric fever in eastern India. (letter) Lancet, 1990;335:352.
- 5- Cao -XT et al. A comparative study of ofloxacin & cefixime for Treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect dis J, 1999 Mar;18(3):245-8.
- 6- Butta Zulfigar Ahmad & et al. Therapy of MDR, Typhoid fever with Oral cefixime Vs Intravenous ceftriaxone. the ped Inf Dis J. 1994;13(11):990-993.
- 7- Malik MS, Igal - I, Rabbani W. A comparative study of cefixime & chloramphenicol in children with typhoid fever. JAMA-J Pak Med, Assoc 1998 Apr;48(4):106-7.
- 8- Girgis NL, et al. Cefixime in the treatment of enteric fever in children. Drugs Exp Clin Res, 1993;XIX(1):47-49.
- 9- نمر، گیتی؛ طالبی، طاهر؛ مهشید، حصیه مقاوم به چند دارو کتاب مقالات ویژه کنفرانس مدیریت آب و فاضلاب در کشورهای آسیایی، ۱۳۷۶، ۳۳۰-۳۲۲.
- 10- Gerald T, Keusch. Harisons principles of Internal Medicine. McGraw Hill, 1998:953.
- 11- Rastegari, Lari et al. In vitro activity of cefixime versus ceftizoxime against salmonella typhi. Pathol Biol paris 1997 May; 45(5):415-19.
- 12- David C Hooper. Quinolones. In:Gerald I Mandel, John E Bennett, Raphael O din. editors. Priciples and practice of infectious disease. 5th ed, churchill livingstone; 2000:478-419.