

## اثر ضد سرفه ای ترامادول در بیماران مبتلا به سیاه سرفه مزاحم

جواد غفاری<sup>۱</sup> محمدجعفر صفار<sup>۱</sup> ابراهیم صالحی فر<sup>۲</sup> رویا قاسمیان<sup>۳</sup> محمد خادملو<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرفه‌های شدید، مزاحم و طولانی مدت در مبتلایان به سیاه سرفه سبب اختلال در فعالیت روزانه آنان و یا والدین مبتلایان می‌گردد. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر ترامادول در تسکین سرفه و شدت بیماری در بیماران مبتلا به بیماری سیاه سرفه بود.

**مواد و روش‌ها:** ۶۰ نفر از افراد بالغ ۱۵ تا ۳۵ ساله با تشخیص بیماری سیاه سرفه بر اساس راهنمای تشخیصی WHO و CDC مورد مطالعه قرار گرفتند. بر اساس شدت علائم بالینی، بیماران به دو دسته شدید و متوسط تقسیم شدند. بیماران در گروه مورد تحت درمان با آزیترامایسین و ستریزین و ترامادول قرار گرفته ولی گروه شاهد فقط آزیترامایسین و ستریزین دریافت داشته‌اند.

**یافته‌ها:** در گروه مورد ۴۳/۳۳ درصد مرد و ۵۶/۶۶ درصد زن بودند، ۵۳/۳۳ درصد علائم شدید و ۴۶/۶۷ درصد علائم متوسط داشتند. در گروه شاهد ۴۶/۶۶ درصد مرد و ۵۳/۳۳ درصد زن بوده‌اند که ۵۶/۶۶ درصد علائم شدید و ۴۵/۳۴ درصد علائم متوسط داشتند. پس از یک هفته درمان در گروه مورد وضعیت سرفه در ۲۳/۳۳ درصد شدید و ۲۰ درصد متوسط بود ( $p < 0/05$ ). اما در گروه شاهد، ۴۳/۳۳ درصد شدید و ۳۳/۳۳ درصد متوسط بود ( $p > 0/05$ ).

**استنتاج:** کاهش سریعتر و مناسب‌تر در علائم بالینی بویژه سرفه، با داروی ترامادول با دوز مناسب می‌تواند سبب بهبود کیفیت زندگی بیماران فوق گردد.

واژه‌های کلیدی: سیاه سرفه، سرفه، ترامادول

### مقدمه

پوشش بالای واکسیناسیون، طی سال‌های اخیر شیوع بیماری افزایش یافت (۲). به همراه افزایش موارد بیماری، تغییراتی در چگونگی شیوع بیماری دو سنین مختلف نیز عارض گشته، به طوری که موارد عمده بیماری در گروه سنی نوجوانان و جوانان اتفاق می‌افتد. بیماری در

سیاه سرفه، بیماری باکتریایی شدیداً مسری دستگاه تنفسی و تنها بیماری قابل پیشگیری با واکسن بوده که شیوع آن در حال افزایش می‌باشد (۱). پس از به کارگیری همگانی واکسن سیاه سرفه در ایران از سال ۱۳۶۳ تا ۱۳۶۸، موارد بروز بیماری کاهش جدی یافت و علی‌رغم

Email: javadneg@yahoo.com

مؤلف مسئول: جواد غفاری - ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۲/۳ تاریخ تصویب: ۹۰/۶/۲۶

بر درد روماتیسمی، سرفه آن‌ها بهبودی قابل ملاحظه‌ای داشته است (۶).

بر اساس دانسته‌های فوق هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر Tramadol (Ultram) یک اپیوئید صنعتی با عوارض بسیار کمتر از انواع طبیعی آن، در تسکین سرفه‌های مزاحم بیماران مبتلا به سیاه سرفه و یا شبه سیاه سرفه می باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی، یک سویه کور بوده است که در سال ۱۳۸۷ در کلینیک بیماری‌های تنفسی مجتمع درمانی طبوبی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است. افراد بالغ ۱۵ تا ۳۵ ساله که مبتلا به سیاه سرفه بوده‌اند و سابقه اعتیاد، مصرف مواد الکلی، داروهای ضد تشنج، ضد افسردگی و داروهای وقفه دهنده MAO، بیماری‌های کبدی و کلیوی نداشته‌اند و همچنین خانم‌های حامله و شیرده نبودند، با کسب رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. افراد مورد مطالعه به صورت اتفاقی و تصادفی به این صورت که بیماران یکی پس از دیگری در گروه‌های الف یعنی بیماران با دریافت ترامادول (مورد) و گروه ب یعنی بیماران بدون دریافت ترامادول (شاهد) به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. تشخیص بیماری سیاه سرفه با استفاده از راهنمای تشخیصی WHO و CDC برای بیماری سیاه سرفه (۴،۳) انجام شده است (سرفه بیش از ۱۴ روز توام با یکی از نشانه‌های سرفه رگباری، Whoop، استفراغ پس از سرفه و بدون علت دیگر). شدت سرفه افراد با توجه به نشانه‌های بالینی آن‌ها در یک پرسشنامه ساخته شده نمره‌گذاری شد (جدول شماره ۱). به دلیل این که کشت بیماران بعد از هفته‌ها آماده می‌شود و اصولاً علائم بیماران خود به خود تخفیف می‌یابد به همین خاطر مبنای تشخیصی بیماران ما همان‌طور که در بالا ذکر شده است بر اساس راهنمای بالینی تشخیصی بیماری بر اساس پروتکل‌های WHO و CDC بوده است.

شکل کلاسیک دارای سه مرحله کاتارال (۱ تا ۲ هفته)، پاروکسیسمال (۴ تا ۶ هفته، با حملات سرفه‌های رگباری شدید، whoop، برافروختگی صورت و بیرون زدگی کره چشم و استفراغ پس از پایان سرفه) و نقاهت (ادامه سرفه‌های مزاحم برای هفته‌ها و ماه‌ها) می‌باشد. تشخیص قطعی بیماری نیازمند امکانات وسیع و با کشت، PCR و DFA و یا سرولوژی می‌باشد که همیشه و در همه جا امکان پذیر نمی‌باشد (۳،۱). برای اصلاح مشکل فوق تشخیص بالینی بیماری توسط World Health Organization (WHO) و Center for Diseases Control and Prevention (CDC) پیشنهاد شد (۴،۳). تظاهرات بالینی عفونت و بیماری سیاه سرفه در دوران نوجوانی، جوانی بسیار متنوع و از موارد عفونت بسیار خفیف کوتاه مدت، مشابه سرماخوردگی تا شکل کلاسیک بیماری با شدت کمتر و یا سرفه‌های طولانی مدت (هفته‌ها و ماه‌ها) متغیر می‌باشند. مشکل اساسی بیماری در نوجوانان و بالغین سرفه‌های مزاحم طولانی مدت و غالباً تشخیص داده نشده‌ای می‌باشد که باعث اختلال در فعالیت روزانه فرد و یا والدین بیماران مبتلا می‌گردد. درمان اختصاصی سیاه سرفه در مرحله کاتارال و یا هفته اول پاروکسیسمال سبب بهبودی از بیماری می‌گردد ولی درمان اختصاصی پس از آن تاثیری بر روند بیماری جز ممانعت از انتقال عفونت به دیگران ندارد. به دلیل سرفه‌های مزاحم بیماری، درمان‌های ضدسرفه‌های مختلف برای تسکین آن در بیماران مبتلا به سیاه سرفه با نتایج متفاوت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. منجمله: بتا-۲-آگونیست‌ها، دکسترومتورفان، آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای مختلف گیاهی و اپیوئیدها. ترامادول یک داروی شبه مخدری با اثر مرکزی می‌باشد که به عنوان داروی ضد درد در دردهای متوسط تا شدید مصرف می‌گردد ولی مصرف آن به عنوان داروی ضد سرفه بسیار اندک گزارش شده است (۵). در مطالعه‌ای در بیماران با آرتری روماتوئید و بیماری ریوی انترسیسیل به دنبال مصرف ترامادول علاوه

جدول شماره ۱: نمره گذاری علائم بالینی بیماران دارای سیاه سرفه

علامت	دارد	ندارد
فلاشینگ صورت آبی	۶	۲
فلاشینگ صورت قرمز	۵	۲
بیرون زدگی کره چشم	۵	۲
استفراغ پس از سرفه	۵	۲
Faint با سرفه	۵	۱
خستگی و بی حالی پس از سرفه	۴	۲
توان دفع خلط خود به خودی	۴	۲
تعداد سرفه هر وعده بیش از ۵ تا	۳	۱
تعداد سرفه وعده ها در هر حمله بیش از ۵ تا	۳	۱
مزاحمت در خواب شب	۳	۱

گروه مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند که چگونگی پاسخ هر بیمار به درمان را با توجه به درجه شدت قبل از درمان بیماری به انواع شدید، متوسط و خفیف تقسیم بندی شدند.

اطلاعات بدست آمده در هر دو گروه با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون Fisher's exact مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

### یافته ها

در کل ۶۰ نفر وارد مطالعه شده، که در دو گروه ۳۰ نفری مورد مطالعه قرار گرفتند. مشخصات فردی و شدت بیماری در دو گروه قبل از درمان در جدول شماره ۲ آورده شده است. نتایج پس از درمان در گروه های مورد و شاهد در جدول شماره ۳ آورده شده است. پس از یک هفته درمان در گروه مورد از ۱۶ مورد شدید (۵۳/۳۳ درصد) قبل از درمان به ۷ مورد (۲۳/۳۳ درصد) و موارد متوسط از ۱۴ مورد (۴۶/۶۶ درصد) به ۶ مورد (۲۰ درصد) کاهش یافت. که در مجموع بهبودی ۵۶/۶۶ درصد را در گروه های فوق به همراه داشته است که در حد خفیف گزارش شده است. اما در گروه شاهد در موارد شدید از ۱۷ مورد (۵۶/۶۶

بیمارانی که نمره ۳۱ تا ۴۳ را کسب کرده باشند به عنوان بیماری شدید و آنان که نمره ۱۶ تا ۳۰ داشتند به عنوان بیماری متوسط لحاظ گردیده و وارد مطالعه شدند. افراد با نمره کمتر از ۱۶ به عنوان بیماری خفیف در نظر گرفته شده و در شروع مطالعه افراد با نمره کمتر از ۱۶ از مطالعه حذف شدند.

هر دو گروه بیماران تحت درمان با آزیترامیسین به میزان ۵۰۰ mg در روز اول و سپس روزانه ۲۵۰ mg برای ۴ روز بعدی و ستریزین ۱۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند. در گروه مورد علاوه بر موارد فوق، تحت درمان با قرص ترامادول ۵۰ mg روزانه برای یک هفته قرار گرفتند. بعد از یک هفته درمان بیماران در دو

جدول شماره ۲: خصوصیات دموگرافیک بیماران مبتلا به سیاه سرفه مزاحم با توجه به جنس و شدت بیماری در دو گروه مورد و شاهد

جنس	گروه ها		گروه مورد		گروه شاهد	
	شدت بیماری	تعداد	شدید	متوسط	شدید	متوسط
مرد	۷	۳۹ ± ۶	۶	۲۷ ± ۳	۸	۴۰ ± ۵
زن	۹	۳۸ ± ۶	۸	۲۵ ± ۳	۹	۳۷ ± ۵
جمع	۱۶	۳۸/۵ ± ۶	۱۴	۱۴ (۲۶ ± ۳)	۱۷	۳۸/۵ ± ۵

جدول شماره ۳: اثر درمانی ترامادول در بیماران مبتلا به سیاه سرفه مزاحم در مقایسه با قبل از درمان

جنس	گروه ها		گروه مورد		گروه شاهد		
	شدت بیماری	قبل از درمان (تعداد (درصد))	بعد از درمان (تعداد (درصد))	سطح معنی داری	قبل از درمان (تعداد (درصد))	بعد از درمان (تعداد (درصد))	
شدید	۱۶	(۵۳/۳۳)	۷	(۲۳/۳۳)	۰/۰۱۳	۱۷	(۵۶/۶۷)
متوسط	۱۴	(۴۶/۶۶)	۶	(۲۰)	۰/۰۰۱	۱۳	(۴۳/۳۳)
جمع	۳۰	(۱۰۰)	۱۳	(۴۳/۳۳)	۰/۰۰۱	۳۰	(۱۰۰)

داده نشده و یا آن که با تاخیر انجام می شود لذا درمان مناسب آنتی بیوتیک برای کاستن از شدت بیماری و بهبودی زودتر ممکن نیست. به دلیل سرفه های مزاحم و آزار دهنده و مزمن به همراه با اختلال خواب شبانه این بیماران تحت درمان با داروهای مختلف ضدسرفه و ضدحساسیت قرار می گیرند (۴،۳).

تشخیص بیماری سیاه سرفه در بیماران ما بر اساس علائم بالینی کلاسیک بوده است (۴-۱). در یک بررسی آزمایشگاهی با استفاده از محیط کشت اختصاصی توسط مرکز بهداشت استانی بر روی بیماران ارجاعی با علائم بالینی هماهنگ با بیماری سیاه سرفه انجام گرفت و انتشار پیدا نکرده است، از ۳۰ بیمار مورد مطالعه ۳ مورد مثبت بوده است که دلایل متعددی برای کاهش موارد مثبت شدن منجمله: درمان قبلی با آنتی بیوتیک، نمونه گیری نامناسب و نمونه گیری تاخیری از اهم آنان می باشند. در بهترین شرایط و در مراحل بسیار ابتدائی حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد مثبت می گردد (۷).

همان طور که گفته شد مطالعات چندانی در این زمینه تا کنون بدست نیامده است اما اخیراً مطالعه ای که توسط Louly و همکاران او در بیماران با آرتریت روماتوئید و بیماری ریوی انترسیسیل که دارای سرفه بوده اند صورت گرفت که به درمان های معمول جواب نداده اند داروی ترامادول ۱۰۰ میلی گرم در روز برای ۶ روز استفاده کرده اند و پاسخ بسیار خوبی دریافت کرده اند (۶). البته مطالعات زیادی راجع به مصرف ترامادول در دردهای ناشی از بیماری های مختلف انجام شده است که دوز مصرفی آن بین ۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم در روز متفاوت بوده است (۱۰-۸).

یک مطالعه دیگر که بر روی ۶ نفر داوطلب سالم صورت گرفته است و دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم ترامادول روزانه مصرف کرده اند، نشان داد که واکنش پذیری رفلکس حنجره با ترامادول بسیار بیشتر از کدئین مهار شده است. هیچ ارتباطی بین اثر آن روی حنجره و عوارض جانبی دیده نشده است (۱۱). در مطالعه

درصد) به ۱۳ مورد (۵۳/۳۳ درصد) و موارد متوسط از ۱۳ مورد (۴۳/۳۳ درصد) به ۱۰ مورد (۳۳/۳۳ درصد) ترامادول فقط در ۲۳/۳۳ درصد در حد خفیف گزارش شده است. حدود ۸۰ درصد خانواده های بیماران از وضعیت بهتر شدن بیماران فرد رضایت مندی داشتند.

بهبودی در علائم بالینی، خواب و حتی درد قفسه سینه و بدن ناشی از سرفه های شدید در این بیماران به خصوص گروه مورد قابل ملاحظه بوده است. یکی دیگر از نتایج این مطالعه کاهش قابل ملاحظه غیبت از کاهش را نشان داد. ولی در مجموع بهبودی بدون کار و مشکلات ناشی از آن در این بیماران بوده است که در گروه مورد ۸۵ درصد بیماران پس از یک هفته به محل کار خود برگشته ولی این رقم در گروه شاهد ۴۵ درصد بوده است.

در گروه مورد نمره متوسط موارد شدید در هر دو جنس  $38/5 \pm 6$  و موارد متوسط  $26 \pm 3$  بوده است و در گروه شاهد نمره متوسط موارد شدید در هر دو جنس  $38/5 \pm 5$  و موارد متوسط  $25 \pm 3$  بوده است.

## بحث

نتیجه مطالعه حاکی از اثر بخشی بسیار مناسب ترامادول در تسکین سرفه بیماران نوجوان و جوان مبتلا به سیاه سرفه و بازگشت به فعالیت عادی روزانه آنان بوده است. سرانجام عفونت سیاه سرفه در نوجوانان و جوانان و بالغین از موارد آلودگی بدون علامت، شباهت های بالینی با عفونت های ویروسی تنفسی کوتاه مدت یک تا دو هفته، شکل کلاسیک بیماری تا سرفه های طولانی مدت، هفته ها الی ماه ها و توام با اختلال در خواب شبانه و یا در کار روزانه و حتی آپنه طی سرفه متغیر می باشد. مهمترین نشانه بالینی بیمار که دلیل مراجعات مکرر به پزشک و همچنین سبب غیبت از کار روزمره می شود، سرفه های مزاحم می باشد. علی رغم نقش بارز بیماری سیاه سرفه در ایجاد سرفه های طول کشیده در این گروه بیماران، تشخیص بیماری یا

دیگری که بر روی سرفه در گربه‌ها انجام شده است. پارامترهای سرفه به دنبال ترکیبات مختلفی از جمله کدئین، پنتازوسین، تیلیدین، بوتورفانول و همچنین ترامادول کاهش یافته بودند (۱۲).

ترامادول یک ماده مخدر نیمه صنعتی است که به عنوان مسکن و ضد درد در موارد دردهای متوسط و شدید در بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳). چون تجربه زیادی از قبل برای دوز دارو بر روی علائم بالینی ریوی از جمله سرفه در انسان وجود نداشته است، با توجه به محدوده مجاز دوز روزانه دارو در بالغین در این مطالعه ۵۰ میلی گرم روزانه از ترامادول را برای بیماران خود انتخاب کرده ایم.

همان‌طور که از نتایج بر می‌آید گرچه درمان کلاسیک همانند یک ماکرولید به همراه سایر داروها مثل آنتی‌هیستامین و بتاگونست‌ها می‌توانند در کاهش دادن علائم بالینی بیماران سیاه سرفه اثر مناسبی داشته باشند.

در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در پاسخ به درمان بین دو گروه مورد و شاهد وجود داشته است. ترامادول سبب کاهش معنی‌داری در شدت علائم بالینی بیماری در گروه مورد شده بود و این کاهش سبب بهبودی و تسریع در بازگشت بیماران به کارها و فعالیت‌های روزانه نسبت به گروه شاهد شده بود. در این گروه بهبودی در حدود ۵۶/۶۶ درصد بود. منظور از بهبودی تبدیل شدن از فرم‌های شدیدتر به فرم‌های

خفیفتر بیماری می‌باشد. در این گروه در نهایت درمان ۱۷ نفر به فرم خفیف بیماری تبدیل شده اند که بسیار قابل توجه است. در گروه شاهد که درمان بدون ترامادول بوده است این بهبودی بسیار کمتر بوده است به طوری که در نهایت درمان فقط ۷ نفر به فرم خفیف بیماری درآمده بوده‌اند (۲۳/۳۳ درصد) و همچنان حدود ۷۶/۶۷ در صد بیماران به فرم‌های متوسط تا شدید باقی مانده‌اند.

نه تنها بیماران از نظر علائم بالینی در گروه مورد نسبت به شاهد بهبودی بیشتری را نشان داده‌اند، بلکه از نظر کیفیت زندگی مثل خواب، فعالیت و کار نیز در این گروه بسیار بهتر و مناسب‌تر بودند. علی‌رغم این که عوارض جانبی گزارش شده برای داروی ترامادول در حدود ۵ درصد می‌باشد (۱۰،۵) ولی در یک مورد از بیماران ما کمی حالت خواب آلودگی وجود داشته است (۳/۳۳) که البته عدم وجود عوارض جانبی بالا احتمالاً به دلیل دوز کم این دارو در بیماران ما بوده است. عوارض دیگری مثل سرگیجه، بیقراری، تهوع و استفراغ، خستگی و یا لرزش دیده نشد.

در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به اثر مثبت ترامادول در تسکین سرفه‌های آزاردهنده غیر قابل کنترل و با رد سایر علل می‌توان از ترامادول در این مورد استفاده کرد. انجام مطالعات تکمیلی با دوزاژ متفاوت و تعداد نمونه‌های بیشتر و مدت طولانی‌تر توصیه می‌شود.

## References

- Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5 Suppl): s25-s34.
- Center for Diseases Control and Prevention. Guideline for surveillance of pertussis. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, 2009 (Persian).
- Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Saunders; 2004. P 1588-1608.
- American Academy of Pediatrics. Pertussis, in: Pickering LK, Baker CG, Long SS, McMillan JA. *Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases*. 27<sup>th</sup> ed, Elk

- Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. P 498-520.
5. Raffa RB, Friderichs B, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-285.
  6. Louly PG, Medeiros-Souza P, Santos-Neto L. N-of-1 double-blind, randomized controlled trial of tramadol to treat chronic cough. *Clin Ther* 2009; 31(5): 1007-1013.
  7. World health organization. Pertussis Available at: <http://www.who.int/immunization-monitoring/disease/pertussis/tn/index.html>. Accessed Septembers 2006.
  8. Sarbu A, Radulescu F, Robertson S, Bouchard S. Onset of analgesic effect and plasma levels of controlled-release tramadol (Tramadol Contramid once-a-day) 200-mg tablets in patients with acute low back pain. *J Opioid Manag* 2008; 4(5): 285-292.
  9. Mongin G. Tramadol extended-release formulations in the management of pain due to osteoarthritis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(12): 1775-1784.
  10. Lee Y, Lee B, Park BJ, Lee CK, Yoo B, Lim K, et al. Tramadol 37.5 mg acetaminophen 325 mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain. A 1 week, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Clin Ther* 2006; 28(12): 2052-2060.
  11. Szeuely SM, Vickers MD. A comparison of the effects of codeine and Tramadol on laryngeal reactivity. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 4(2): 111-120.
  12. Nosalova G. Actions of drugs affecting the cough reflex. *Bratisl Lek Listy* 1998; 99(10): 531-535.
  13. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(1): 59-71.

Archive of SID