

مقایسه اثر و عوارض دو رژیم درمانی متفاوت با استراتژی DOT's در

بیماران مسلول ریوی خلط مثبت

دکتر بهروز عطایی - دکتر عباسعلی جوادی - دکتر ایرج کریمی - دکتر اردشیر عمومی - نازیلا کسائیانی

چکیده

نظر به بالا بودن شیوع بیماری سل و هزینه درمانی آن و نیز احتمال امتناع بیمار از مصرف دارو طراحی یک روش درمانی با دوره کوتاه، هزینه و دوز کم مفید به نظر می رسد. این مطالعه با هدف مقایسه اثر و عوارض دو رژیم درمانی Denver و معمولی در بیماران مسلول خلط مثبت انجام گرفت.

مواد و روش ها: این کار آزمایشی بالینی روی ۲۰۰ بیمار مسلول خلط مثبت مراجعه کننده به درمانگاه های نواب صفوی و ملاهادی سبزواری اصفهان انجام شد. بیماران در دو گروه ۱۰۰ نفری تحت دو رژیم درمانی Denver (۶۲ دوزی) و معمولی (۱۸۰ دوزی) قرار داده شده ۲، ۴ و ۶ ماه بعد از آنان آزمایش خلط با رنگ ذیل نلسون به عمل آمد. در صورت منفی بودن خلط در هر سه نوبت آزمایش فرد بهبود یافته تلقی شد. یافته ها با استفاده از آزمون مربع کای (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: ۹۴٪ بیماران تحت درمان رژیم Denver و ۹۳٪ بیماران گروه درمانی معمول بهبودی حاصل کردند. ۹٪ بیماران گروه اول و ۶٪ بیماران گروه دوم دچار عارضه دارویی شدند. اختلافات مشاهده شده به لحاظ آماری معنی دار نبود. **نتیجه گیری:** با توجه به یکسان بودن اثر و عوارض دو رژیم درمانی مورد مطالعه استفاده از برنامه درمانی Denver به علت دوره کوتاه، هزینه کم و احتمال پذیرش بالای بیمار توصیه می شود.

مقدمه

سل یک عفونت باکتریایی است که توسط Mycobacterium Tuberculosis و Mycobacterium Bovis ایجاد می شود و در صورت عدم درمان مؤثر، معمولاً سیر بیماری، مزمن و تحلیل برنده بوده، در نهایت مرگ عارض می شود (۱). یکی از مهمترین مشکلات اجرایی در مدیریت سل نگهداشتن بیمار در چرخه درمان و عدم اتمام طول دوره آن می باشد به طوری که عدم تبعیت بیماران (Non-Compliance) از روشهای سنتی درمان سل امری عادی تلقی می شود (۳ و ۲). عدم تحمل به داروها در بیش از ۵۰ درصد بیماران در یافت کننده داروهای ضد سل اتفاق می افتد و مهمترین عامل شکست درمان یا عود در برنامه های کنترل سل محسوب می شود. (۴-۶). از زمان استفاده از درمان دارویی برای درمان بیماران مبتلا به سل تغییرات قابل توجه و سریعی در داروها و مدت درمان رژیم های دارویی و موثر بودن آنها انجام شده است که این تغییرات بر اساس مقدار داروها در تمام دنیا بوده است (۹-۷). اخیراً اطلاعات کم و غیر کنترل شده ای از موثر بودن رژیم های درمانی کوتاه مدت در درمان سل ریوی خلط مثبت و سل خارج ریوی موجود می باشد (۱۰-۱۲).

در حال حاضر، درمان توصیه شده برای سل ریوی خلط مثبت در ایران عبارت از: رژیم استاندارد معمولی روزانه (۱۸۰ دوزی) شامل ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید و اتاموتول در دو ماه اول و ایزونیاژید و ریفامپین در چهار ماه بعد به صورت روزانه تحت نظارت مستقیم می باشد (۱۳). این مطالعه با هدف مقایسه اثر و عوارض رژیم چهار دارویی شش ماهه هفته ای دو بار با حداقل دوز (۶۲ دوزی) در مقایسه با رژیم استاندارد معمولی روزانه (۱۸۰ دوزی) برای درمان بیماران ریوی خلط مثبت انجام گرفت.

مواد و روش ها:

گروه تقسیم شده و به ترتیب تحت رژیم پیشنهادی Denver (۶۲ دوزی) و معمولی (۱۸۰ دوزی)، بر اساس جدول های ۱ و ۲، بصورت حضوری و تحت نظارت محقق (شیوه Dot's) قرار گرفتند. خلط بیماران در هفته های ۸ و ۱۶ و ۲۴ با استفاده از آزمایش مستقیم با رنگ آمیزی ذیل نلسون از نظرمیکوباکتریوم توبرکلوزیس بررسی گردید. در صورتی که در هر سه نوبت خلط از نظر TB منفی بود بیمار بهبود یافته و در غیر اینصورت شکست درمان تلقی شد.

در یک کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های نواب صفوی و ملاهادی سبزواری اصفهان که به تشخیص پزشک متخصص فاقد هرگونه بیماری وقفه دهنده سیستم ایمنی (مثل ایدز)، مبتلا به سل ریوی خلط مثبت بوده و قبلاً تحت درمان جهت این بیماری قرار نگرفته بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از ثبت مشخصات فردی بیماران به صورت تصادفی به دو

مشاهده شد ثبت گردید. یافته با استفاده از آزمون مربع کای یا تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شد و $P < 0.05$ معنی دار تلقی شد

میزان بهبودی (Cure rate) از فرمول { (تعداد بیماران اسمییر منفی تقسیم بر کل بیماران) $\times 100$ } محاسبه شد. در هر نوبت معاینه بیماران از نظر عوارض جانبی مورد بررسی قرار گرفته و موارد

جدول شماره ۱ رژیم چهار دارویی یا ۶۲ دوز جهت درمان سل در بالغین (Denver metro clinic Regimen) (Denver)

هفته اول و دوم (روزانه)	هفته سوم تا هشتم (دوبار هفته)	هفته نهم تا بیست و ششم (دو بار در هفته)
قرص ایزونیاژید ۳۰۰ میلی گرم	۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر ۹۰۰ میلی گرم)	۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر ۹۰۰ میلی گرم)
کپسول ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم	۶۰۰ میلی گرم	۶۰۰ میلی گرم
قرص پیرازین آمید ۱/۵ گرم اگر وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم ۲۰ گرم اگر وزن بین ۵۱ تا ۷۴ کیلوگرم ۲/۵ گرم از وزن بیش از ۷۵ کیلوگرم	۳ گرم اگر وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم ۳/۵ گرم اگر وزن بین ۵۱ تا ۷۴ کیلوگرم ۴ گرم اگر وزن بیش از ۷۵ کیلوگرم باشد.	—
قرص اتامبوتول یا ۸۰۰ میلی گرم اگر وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم باشد ۱۲۰۰ میلی گرم وزن بیش از ۵۱ کیلوگرم	۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن	—
آمپول استرپتومايسين ۷۵۰ میلی گرم در وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم یک گرم در وزن بیش از ۵۰ کیلوگرم	یک گرم وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم ۱۲۵۰ میلی گرم در وزن بین ۵۱ تا ۷۴ کیلوگرم ۱۵۰۰ میلی گرم در وزن بیش از ۷۵ کیلوگرم	—

جدول شماره ۲ رژیم های درمانی پیشنهادی برای بزرگسالان (رژیم معمولی استاندارد)

دوره	دارو	وزن قبل از درمان (kg)		
		کمتر از ۳۳	۳۳ تا ۵۰	بیش از ۵۰
درمان حمله ای ۲ ماه	قرص ایزونیاژید	۳۰۰ میلیگرم	۳۰۰ میلیگرم	۳۰۰ میلیگرم
	کپسول ریفامپین	۳۰۰ میلیگرم	۴۵۰ میلیگرم	۶۰۰ میلیگرم
	قرص پیرازینامید	۱۰۰۰ میلیگرم	۱۵۰۰ میلیگرم	۲۰۰۰ میلیگرم
	قرص اتامبوتول* یا آمپول استرپتومايسين*	۸۰۰ میلیگرم	۸۰۰ میلیگرم	۱۲۰۰ میلیگرم
	استرپتومايسين*	۵۰۰ میلیگرم	۷۵۰ میلیگرم	۱۰۰۰ میلیگرم
ادامه درمان ۴ ماهه	قرص ایزونیاژید	۲۰۰ میلیگرم	۳۰۰ میلیگرم	۳۰۰ میلیگرم
	کپسول ریفامپین یا قطره	۳۰۰ میلیگرم	۴۵۰ میلیگرم	۶۰۰ میلیگرم

* برای بیماران بالای ۵۰ سال استرپتومايسين ۷۵۰ میلیگرم توصیه می شود.

** قرص اتامبوتول برای کودکان زیر ۶ سال ممنوع است.

• مصرف استرپتومايسين در زنان حامله ممنوع است.

مرد بودند. ۱۲۰ نفر (۶۰٪) از افراد مورد مطالعه ایرانی و بقیه افغانی بودند.

میزان بهبودی در افراد تحت درمان با رژیم Denver و معمولی به ترتیب ۹۴٪ و ۹۳٪ بود (NS). جوش زیر پوستی و نوروپاتی (هر کدام در یک نفر)، تیرگی پوست و خارش شدید (هر کدام در دو نفر) و سرگیجه و تهوع در سه نفر از دریافت کنندگان رژیم درمانی

یافته ها

در این تحقیق ۲۰۰ نفر از واجدین شرایط مراجعه کننده به درمانگاه های نواب صفوی و ملاحادی سبزواری اصفهان، در دو گروه ۱۰۰ نفری، مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در طیف سنی ۱۵ تا ۵۰ سالگی بوده ۹۴ نفر (۴۷٪) آنان زن و ۱۰۶ نفر (۵۳٪)

Denver دیده شد. پنج و یک نفر از بیماران تحت درمان معمولی به ترتیب دچار هپاتیت و درد مفصلی شدند. بین دو گروه مورد مطالعه از نظر فراوانی عوارض دارویی اختلافی به لحاظ آماری دیده نشد.

بحث:

نتایج مطالعه نشان می دهد ۹۳ درصد بیماران مبتلا به سل درمان شده به روش استاندارد و ۹۴ درصد بیماران درمان شده به روش Denver بهبود یافتند. اگر چه درصد بهبودی با روش Denver اندکی بالاتر است ولی این اختلاف معنی دار نیست. در مطالعه ای که توسط Davidson و همکارانش (۱۰) به روش آینده نگر انجام شد ۱۲۵ بیمار مسلول تحت درمان با رژیم Denver قرار گرفتند و ۱۰۰٪ بیماران درمان شده بهبود یافتند. در مطالعه دیگری که توسط Ferdlury-VG بر روی ۳۷۳ بیمار مبتلا به سل انجام شد درمان با روش Denver، ۹۰٪ بهبودی نشان داد (۱۲).

با توجه به اینکه روش Denver به صورت دو بار در هفته انجام می شود نسبت به روش استاندارد که دارو روزانه تجویز می شود ارجحیت دارد و این مسئله با در نظر گرفتن اهمیت پذیرش بیماران در درمان سل بیشتر مشخص می شود. به طوری که مطالعات نشان

داده اند تمکین پایین در ۵۰٪ بیماران تحت درمان با داروی ضد سل وجود دارد و این عامل مهمترین و تنها علت شکست درمان سل و عود پس از درمان در برنامه های کنترل این بیماری ذکر شده است (۴ و ۵ و ۶).

در این مطالعه تفاوت معناداری در فراوانی عوارض درمان به روش Denver و استاندارد مشاهده نشد. این مسئله نیز توجه کننده برتری روش Denver است چرا که عوارض آن نسبت به روش روزانه بیشتر نبوده و از طرفی دفعات تجویز آن کمتر است. ۵٪ بیماران درمان شده به روش Denver عوارض پوستی شامل تیرگی پوست، خارش و جوشهای زیر پوستی نشان دادند که این تعداد قابل مقایسه با مطالعات دیگر می باشد (۱۳). در هیچکدام از بیماران درمان شده به روش Denver هپاتیت و عوارض کبدی که جزء عوارض خطیر داروهای ضد سل می باشد دیده نشد. این در حالی است که در ۵٪ بیماران درمان شده به روش استاندارد هپاتیت مشاهده شده است.

با توجه به اینکه میزان داروی مصرف شده در روش Denver دوبرار در هفته است نسبت به روش استاندارد روزانه هزینه های درمانی کمتر خواهد بود که می تواند در سیاست های کلان خرید دارو توسط وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی بسیار مؤثر می باشد.

نتیجه گیری و پیشنهادات:

با توجه به مطالب گفته شده می توان نتیجه گرفت نظر به اینکه دو روش درمانی از نظر عوارض و درصد بهبودی تفاوت معناداری ندارند، ولی بدلیل اینکه روش Denver از نظر سهولت استفاده، پذیرش بیمار و هزینه های درمانی، برتری دارد، بنابراین بجاست در درمان بیماران مسلول از این روش بجای روش استاندارد استفاده شود. همچنین پیشنهاد می شود تحقیقات دیگری در زمینه جنبه های دیگر رژیم درمانی Denver از جمله بررسی مقایسه ای میزان عود بیماری پس از درمان در دو روش انجام گیرد.

References:

- 1- Desprez RM, Heim CR. Mycobacterium tuberculosis In: Mandell GL, Douglas RG, Bennelt J E. Principles and Practice of Infectious Diseases New York: Churchill living Stone, 2000: 2213-2242.
- 2- Styblo K. overview and epidemiological assessment of the current global tuberculosis situation: with an emphasis on tuberculosis control. Bull Int Union Tuberc lung Dis 1988; 63:39-44.
- 3- Dick J. Adherence to Anti - tuberculosis Therapy in Cape Town. PhD Thesis: unversity of cape town. August 1994.
- 4- Addington WW. Patient compliance: The most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the united states. Chest 1979; 76 (suppl): 471-3
- 5- Sbarbaro JA. Public health aspects of tuberculosis: supervision of therapy. Clin chest med 1980; 1: 253-63.
- 6- Hopewell PC, Ganter B, Baron RB, Sanchez - Hernandes M. operational evaluation of treatment for tuberculosis results of 8 and 12 month regimens in Peru. Am Rev RespirDis 1985; 132: 737-4.
- 7- Fox W. Whither. Short - course chemothorapy BrJ dis chest. 1981; 75: 331-33.
- 8- D'esopo ND. Clinical trials in pulmonary tuberclosis. Am Rev Respir Dis. 1982; 125 (suppl): 85-93.
- 9- Dutt AK, Stead WW. Present chemotherapy for Tuberculosis. J Infect Dis. 1982; 146: 698 - 704.
- 10- Fred lung-VG. six month intermittent chemotherapy for tuberculosis in the Mseleni Health Ward of Kwazulu. S.Afr - Med-j 1990 ;77 (8): 405-7.
- 11- British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary Tuberculosis. Second report: result during the 24 month after The end of chemotherapy. Am Rev Respir Dis. 1982; 126:460-2.
- 12- Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Barbara S. A 62 - Dose, 6 - Month Therapy for Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: A twice - weekly, directly observed, and cost - effective regimen. Annals of Internal Medicine 1990; 112: 407-415.

۱۳- مسجدی، محمدرضا و همکارانش: راهنمای مبارزه با سل، مجموعه انتشارات مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی، ۱۳۷۶، شماره ۲، صفحه ۱-۲.