

مقایسه رژیم های داکسی سیکلین - ریفامپین - آمیکاسین با داکسی سیکلین - ریفامپین در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز

دکتر میترا رنجبر^{۱*}، دکتر فریبا کرامت، دکتر مژگان ممانی^۱، دکتر علیرضا رستمی کیا^۲، دکتر فاطمه السادات خلیلیان^۲

۱. استادیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی همدان

۲. پزشک عمومی

چکیده

سابقه و هدف: استفاده از داروها در درمان بروسلوز سبب بهبود علائم، کوتاه شدن دوره بیماری و کاهش میزان عوارض می شود ولی کاربرد یک دارو جهت درمان آن به علت شکست درمان، عود بیماری و مقاومت دارویی معمول نیست. ترکیبات دارویی مختلفی در درمان بروسلوز مورد ارزیابی قرار گرفته است. هدف این مطالعه مقایسه رژیم استاندارد WHO شامل داکسی سیکلین - ریفامپین (DR) با رژیم سه دارویی داکسی سیکلین - ریفامپین - آمیکاسین (ADR) بود.

مواد و روش ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده ۲۲۰ بیمار مبتلا به بروسلوز که بصورت سرپایی یا بستری طی سالهای ۸۰-۱۳۷۸ در بیمارستان سینا شهر همدان تشخیص داده شده بودند وارد مطالعه گردیدند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه درمانی DR (داکسی سیکلین با دوز ۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز بصورت خوراکی و ریفامپین ۱۰ mg/kg روزانه به صورت دوز واحد خوراکی به مدت ۸ هفته) و گروه ADR (رژیم قبلی به همراه آمیکاسین به میزان ۷/۵ mg/kg/Dose دوبار در روز بصورت عضلانی به مدت ۷ روز) تقسیم شدند. بیماران در طی درمان و پس از آن از لحاظ بهبودی علائم، عوارض دارویی و عود بیماری مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: از مجموع بیماران، ۱۰۷ نفر (۴۸/۶٪) مرد و بقیه زن بودند. میانگین سنی بیماران در گروه ADR ۳۵/۷ + ۱۷ سال و در گروه DR ۳۷ + ۱۸/۴ سال بود (NS). در گروه DR ۹۷ نفر (۸۸/۲٪) و در گروه ADR ۱۰۶ نفر (۹۶/۴٪) بهبودی نشان دادند ($p < ۰/۰۴$). در بررسی ۶ ماهه پس از اتمام درمان، در گروه DR ۹ بیمار (۹/۳٪) و در گروه ADR ۶ بیمار (۵/۷٪) دچار عود بیماری شدند (NS). در طی مدت درمان در گروه DR ۴ نفر (۳/۶٪) و در گروه ADR ۶ نفر (۵/۵٪) دچار عارضه دارویی خفیف شدند که محدودیتی در درمان ایجاد نکرد (NS).

نتیجه گیری و توصیه ها: با توجه به یافته های این تحقیق به نظر می رسد رژیم سه دارویی ADR در درمان بیماران بروسلوز از رژیم استاندارد DR ارجح تر است.

واژگان کلیدی: تب مالت، بروسلوز، درمان

دریافت مقاله: شهریور هشتاد و سه پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و چهار

* آدرس برای مکاتبه: همدان - بیمارستان سینا- بخش عفونی

بروسلوز بیماری مهم مشترک بین انسان و دام است. میکروپ بروسلا به روش‌های مختلف از جمله خراشیدگی یا بریدگیهای پوست (در تماس‌های شغلی)، ملتحمه (احتمالاً از طریق هوا)، خوردن محصولات آلوده دامی یا نسوج آلوده حیوانات مبتلا انسان را آلوده نموده و می‌تواند از یک بیماری حاد تب دار تا یک بیماری خفیف و نامشخص بروز نماید. مدت بیماری نیز می‌تواند از چند روز تا چندین سال به درازا بیانجامد (۱،۲) سالانه بیش از نیم میلیون مورد جدید بروسلوز از ۱۰۰ کشور جهان به WHO گزارش می‌گردد که قسمت اعظم آن خاص کشورهای جهان سوم است (۳). در ایران نیز بروسلوز بیماری شایعی است، به طوری که در برخی مناطق مثل استانهای خراسان، گیلان، مازندران، چهارمحال و بختیاری و همدان به صورت آندمیک وجود دارد (۴).

استفاده از داروها در درمان بروسلوز سبب بهبود علائم، کوتاه شدن دوره بیماری و کاهش میزان عوارض می‌شود، ولی کاربرد یک دارو جهت درمان آن به علت شکست درمان، عود بیماری (۵۰-۴۰ درصد) و مساله مقاومت دارویی معمول نیست (۵).

در سال ۱۹۸۶، WHO رژیم دارویی داکسی سیکلین - ریفامپین (DR) به مدت ۶ هفته را به عنوان رژیم درمان استاندارد بروسلوز پیشنهاد نمود (۲). در مطالعات تجربی مختلف رژیم‌های دارویی متعدد از جمله DR با داکسی سیکلین - استرپتومایسین (DS) مقایسه شده‌اند که در یکی از این مطالعات میزان شکست درمان رژیم DR هشت درصد و DS دو درصد بوده است. ضمناً عود بیماری در رژیم DR ۱۶٪ و در رژیم DS ۵/۳٪ گزارش شده است (۶).

با توجه به موفقیت درمانی بیشتری که در رژیم‌های حاوی آمینوگلیکوزید دیده شده و از طرفی به دلیل آن که میزان نفروتوکسیسیته این داروها در موارد مصرف طولانی مدت بارز است، بر این اساس تصمیم گرفته شد طی مطالعه‌ای رژیم درمانی پیشنهادی WHO یعنی DR با رژیم درمانی داکسی سیکلین - ریفامپین به اضافه یک آمینوگلیکوزید کوتاه مدت (آمیكاسین به مدت یک هفته در ابتدای درمان) (ADR) مقایسه شوند. هر یک از داروهای موجود در رژیم‌های درمانی فوق، پیش از این نیز در درمان بیماری بروسلوز بکار رفته است و طی این مطالعه صرفاً تأثیر تلفیق جدیدی از این داروها در درمان بروسلوز مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomized clinical trial) انجام گرفت. تعداد ۲۲۰ بیمار مبتلا به بروسلوز که طی سالهای ۸۰-۱۳۷۸ در بیمارستان سینا شهر همدان تشخیص داده شده بودند، وارد این مطالعه گردیدند. تشخیص بیماری بر اساس جدا کردن میکروارگانیسم بروسلا از خون یا بافتهای بدن بیمار یا داشتن تست‌های سرولوژیک wright بیش از ۱/۸۰، Coombs wright بیش از ۱/۸۰، 2ME بیش از ۱/۴۰ و یا افزایش تیترا Wright به میزان ۴ برابر همراه با علائم بالینی منطبق بر بروسلوز استوار بود (۲). در این مطالعه خانم‌های باردار، کودکان زیر ۸ سال و بیماران مبتلا به آندوکاردیت بروسلائی و نوروبروسلوز مورد بررسی قرار نگرفتند.

بیماران براساس جداول اعداد تصادفی به دو گروه درمانی DR (داکسی سیکلین با دوز ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به صورت خوراکی به مدت ۸ هفته و ریفامپین ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه به صورت دوز واحد خوراکی صبحگاهی به مدت ۸ هفته) و گروه ADR (رژیم قبلی به همراه آمیکاسین به میزان ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه منقسم در دو دوز به صورت عضلانی به مدت ۷ روز) تقسیم شدند. بیماران در طی مدت درمان در فواصل منظم از نظر ایجاد عوارض و مشکلات درمان تحت نظر قرار داشته و پس از پایان مدت درمان از لحاظ بهبود علائم، نشانه‌ها و شاخص‌های پاراکلینیک مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این زمان در صورت بهبود بیمار، به درمان خاتمه داده شد. در صورت پا برجا بودن علائم و نشانه‌ها، به مدت ۴ هفته دیگر درمان با همان رژیم قبلی ادامه یافت. پس از اتمام دوره دوم درمان در صورت بهبود، ختم درمان اعلام شده و بیمار جهت بررسی ۶ ماهه فراخوانده شد و در صورت عدم بهبود پس از این ۱۲ هفته، مورد به عنوان شکست درمانی تلقی گردید.

یافته‌ها

۲۲۰ بیمار (۱۰۷ مرد و ۱۱۳ زن) در دو گروه مساوی ۱۱۰ نفری مورد مطالعه قرار داده شدند. مردان ۴۹٪ از گروه ADR

و ۴۸/۲٪ از گروه DR را تشکیل می‌دادند (NS). میانگین سنی بیماران در گروه ADR ۳۵/۷±۱۷ سال و در گروه DR ۱۸/۴±۳۷ سال بود (NS).

علائم اولیه بیماری در گروه‌های DR و ADR به ترتیب در ۹۷ نفر (۸۸/۲٪) و ۱۰۶ نفر (۹۶/۴٪) بهبود یافت ($p < ۰/۰۴$). از ۱۰۶ بیماری که در گروه ADR پاسخ به درمان داده بودند تعداد ۸۵ نفر (۸۰/۲٪) در طی ۸ هفته درمان و بقیه پس از ۱۲ هفته درمان بهبود یافتند. در گروه DR نیز، ۶۰ بیمار (۶۱/۹٪) طی ۸ هفته اول و ۳۷ نفر (۳۸/۱٪) پس از ۱۲ هفته بهبودی نشان دادند ($p < ۰/۰۰۶$).

۲۰۳ نفر (۹۲/۳٪) از بیماران در ابتدا تب داشتند. در گروه DR تا پایان هفته دوم در ۶۸٪ و تا پایان هفته سوم در ۹۵٪ بیماران تب برطرف شد و در ۵٪ تب طی هفته چهارم پا برجا ماند. در گروه ADR تا پایان هفته دوم در ۹۳/۲٪ و تا پایان هفته سوم در ۹۹٪ بیماران تب برطرف شد ($p < ۰/۰۰۰۱$). در بررسی ۶ ماهه بیماران پس از اتمام درمان، در گروه DR ۹ بیمار (۹/۳٪) و در گروه ADR ۶ بیمار (۵/۷٪) دچار عود بیماری گردیدند (NS). از ۲۲۰ بیمار مورد مطالعه در پایان ماه ششم ۱۸۸ بیمار تست 2 ME منفی داشتند. در ۴۳ نفر (۳۹/۱٪) از گروه DR در پایان ماه دوم و ۴۵ نفر (۴۰/۹٪) در پایان ماه ششم تست 2ME منفی شد در حالی که در ۵۷ نفر از گروه ADR (۵۱/۸٪) در پایان ماه دوم و ۴۳ نفر (۳۹/۱٪) در پایان ماه ششم این تست منفی شد ($p < ۰/۰۳$). ۱۰ نفر از بیماران دچار عارضه دارویی شدند که در هیچ یک از موارد فوق عارضه دارویی سبب ایجاد محدودیت در درمان نشد. از این تعداد ۴ نفر (۳/۶٪) در گروه DR و ۶ نفر (۵/۵٪) در گروه ADR قرار داشتند (NS).

بحث

نسبت جنسی در بیماران مورد مطالعه ما تقریباً برابر بود. در مطالعات کشورهای صنعتی نسبت ابتلا مرد به زن حدود ۵/۱-۶/۱ گزارش شده است (۷). همچنین در مطالعات دیگری که توسط حدادی در تهران (۸) و فرشادی در همدان (۷) انجام گرفت، شیوع ابتلا زنان به بروسلوز در کشور ما بیش از میزان اعلام شده در کتب مرجع است (۱،۲).

در این مطالعه میزان بهبود علائم اولیه در بیماران گروه ADR بطور معنی داری از گروه DR بیشتر بود. از سوی دیگر در طی ۸ هفته اول درمان، بیماران گروه ADR به طور معنی داری پاسخ بیشتری نسبت به بیماران گروه DR نشان دادند. در مطالعه حدادی نیز میزان بهبودی با رژیم DR ۸۸٪ و با رژیم کوتریموکسازول + ریفامپین + جنتامایسین ۹۰/۵٪ بوده است (۸). مطالعه‌ای در اسپانیا (سال ۱۹۹۵) میزان شکست درمان با رژیم DR ۸٪ و با رژیم داکسی سیکلین + استرپتومایسین ۲ درصد گزارش شده است. این یافته با مطالعه ما (بهبودی برابر ۱۱/۸٪) تقریباً مشابه است (۶).

در مطالعه‌ای که در عربستان سال ۲۰۰۱ صورت گرفت گزارش شد که در طی ۱۰ سال اخیر در این کشور مقاومت چشمگیری در پاسخ به داروی ریفامپین و استرپتومایسین ایجاد گشته، بر این اساس درمان ۱۲ هفته‌ای را برای کلیه بیماران مبتلا به بروسلوز پیشنهاد نموده است (۹).

در یک مطالعه کوهورت که در اسپانیا (سال ۱۹۹۷) صورت گرفت، اثر بخشی و سلامت رژیم درمانی ۴۵ روزه داکسی سیکلین + جنتامایسین بر روی بروسلوز انسانی بررسی گردید. در هیچ یک از بیماران شکست درمان مشاهده نشد و فقط در یک مورد (۵/۹٪) از بیماران عود پس از درمان مشاهده گردید. (۱۰)

بر طرف شدن علامت تب در بیماران بروسلوز تحت درمان یکی از شاخص‌های خوب پاسخ به رژیم درمانی می‌باشد؛ در این مطالعه ۹۲/۳٪ کل بیماران در ابتدا تب داشتند که این میزان در مطالعات مختلف ۹۵-۹۳ درصد گزارش شده است (۴-۲). میزان برطرف شدن تب بیماران تحت درمان با رژیم ADR در پایان هفته دوم به طور معنی داری بیش از گروه DR بود و همچنین پایدار ماندن تب پس از ۴ هفته درمان نیز در گروه ADR بطور مشخصی کمتر از گروه DR بود که این مساله نشان دهنده پاسخ سریعتر و بهتر رژیم درمانی جدید می‌باشد. مشابه یافته این تحقیق در مطالعه فرشادی تب در ۶۷/۷٪ و ۹۶/۶٪ بیماران تحت درمان DR به ترتیب تا پایان هفته دوم و سوم قطع شده بود (۷).

در تحقیقی در کشور ترکیه (سال ۱۹۹۹) که بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به بروسلوز انجام شد، دو رژیم دارویی سیپروفلوکساسین - ریفامپین با داکسی سیکلین - ریفامپین (DR) مقایسه گردید. در این تحقیق میزان عود بیماری پس از درمان در گروه با رژیم

حتی پس از درمان با آنتی‌بیوتیک مناسب، به طور متوسط تا ۱۰٪ موارد عود بیماری دیده می‌شود و این امر احتمالاً ناشی از وضعیت داخل سلولی ارگاناسم می‌باشد که آنها را از برخی آنتی‌بیوتیک‌ها و مکانیسم‌های ایمنی میزبان مصون می‌کند (۲،۳).

بر اساس یافته‌های این مطالعه با رژیم ADR تست 2ME در تعداد بیشتری از بیماران و در زمان کوتاه تری منفی شد. با توجه به اثر بخشی بهتر و سریع‌تر رژیم درمانی ADR نسبت به رژیم DR و همچنین عدم وجود تفاوت معنی‌دار در میزان عارضه دارویی و عود بیماران بین دو گروه، به نظر می‌رسد افزودن دارویی آمیکاسین به رژیم درمانی استاندارد DR تصمیم صحیح و مناسبی باشد.

DR ۱۵٪ و در گروه با رژیم درمانی داکسی‌سیکلین - سیپروفلوکساسین ۱۰٪ بود (۱۱). همچنین در تحقیق مشابهی که در سال ۱۹۹۹ در کشور اسپانیا انجام گرفت میزان عود بیماری با رژیم درمانی داکسی‌سیکلین - نتیل مایسین ۱۲/۵٪ گزارش شده است (۱۲). در مطالعه دیگری نیز میزان عود با رژیم DR را ۱۶٪ بیان نموده‌اند (۶). در یک مطالعه دیگری از ترکیه (سال ۲۰۰۲) میزان عود با رژیم DR را ۶/۷٪ گزارش نموده‌اند (۱۳). در مطالعه حاضر میزان عود با رژیم درمانی DR از مطالعات فوق‌الذکر کمتر بوده است و در مجموع رژیم درمانی ADR میزان عود کمتری نسبت به گروه درمانی استاندارد داشت ولی این کاهش میزان عود از نظر آماری معنی‌دار نبود. گفته شده است که در بیماران مبتلا به بروسلوز

REFERENCES

1. Harrison TR, Madkur MM, Kasper DL. *Harrisons Principles of internal medicine* 2001, 15th ed. Mc Grawhill. Vol 1: 986-991.
2. Mandell GL, Benett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious disease* 2000. Charchill Livingstone. 5th ed. Vol4: 2386-2391.
3. Goldman L, Claude Bennett J. *Cecil text book of medicine* 2000. 21th ed. Saunders Co. vol 3: 1717-1719.
4. پناهی محمود. اپیدمیولوژی بیماریهای شایع در ایران (فصل تب مالت)، چاپ مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. ص ۲۶۳-۱۴۸.
5. Acocella G, Bertrand A, Beytout J, et al. Comparison of three different regimes in the treatment of acute Brucellosis: A multicenter multinational study. *J Antimicrob Chemother.* 1989; 433-9.
6. Solera J. Doxycycline- rifampin versus Doxycycline - Streptomycin in treatment of human brucellosis. *J Antimicrob Agent Chemother.* 1995; 39(9): 2061-7.
7. فرشادی مزده، هاشمی سید حمید. مقایسه رژیم های دارویی داکسی‌سیکلین - استرپتومایسین با داکسی‌سیکلین - ریفامپین در درمان بروسلوز. پایان نامه دکتری پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی همدان، ۱۳۷۴.
8. حدادی آذر. بررسی پاسخ رژیمهای درمانی مختلف بروسلوز در بیماران مبتلا به بروسلوز در مجتمع بیمارستان امام خمینی تهران ۷۵-۱۳۷۳. پایان نامه دکتری تخصصی عفونی. دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۶.
9. Al-Hajjaj MS, Al-Kassimi FA, Al-Moberireek AF, et al. Progressive rise of mycobacterium tuberculosis resistance to rifampin and streptomycin in Riyadh, Saudi Arabia. *Respiratory* 2001; 6(4): 317-22.
10. Solera J, Espinsa A, Martinez-Alfaro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(1): 80-4.
11. Agalar C, Usubutun S. Ciprofloxacin and Rifampin Versus Doxycycline and rifampin in the treatment of Brucellosis. *Eur J clin Microb Infect Dis* 1999; 18(8): 535-8.
12. Solera J, Espinsa A. Treatment of Human Brucellosis with netilimicin and doxycycline. *Clin infect Dis* 1996; 22(3): 441-5.
13. Saltoglu N, Tasova Y, Inal AS, et al. Efficacy of Rifampicin plus doxycycline Versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. *Saudi Med J* 2002; 23(8):921-4.