

رژیم درمانی جدید در بیماری حاد و بدون عارضه تب مالت: مقایسه‌ی رژیم سه‌ماهه حاوی افلوکساسین با داکسی‌سیکلین

دکتر احمد علیخانی*، دکتر آبتین حیدرزاده**

* استادیار گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد تنکابن
** استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۲۴

تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۳۰

چکیده:

تب مالت انسانی، یک بیماری شایع زئونوز انسانی در ایران می‌باشد، که با درمان‌های معمول، عوارض جانبی دارویی و عود بالایی را به همراه دارد. به هر حال، مدت زمان مناسب برای درمان هنوز مشخص نشده است. ضمن این‌که عوارض دارویی به پذیرش ضعیف بیماران منجر می‌شود. این مطالعه، بر اثر بخشی مقایسه‌ای افلوکساسین و داکسی‌سیکلین، عوارض آن‌ها و میزان عود بیماری متمرکز شده است. در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی یک سوکور، ۷۸ بیمار مبتلا به تب مالت بدون عارضه، در دو گروه مجزا شرکت داده شدند. بیماران گروه داکسی‌سیکلین، در ماه اول استرپتومایسین و داکسی‌سیکلین و سپس طی ۲ ماه بعد داکسی‌سیکلین و ریفامپین دریافت کردند. بیماران گروه افلوکساسین، در ماه اول استرپتومایسین و افلوکساسین، و طی دو ماه بعد افلوکساسین و ریفامپین دریافت نمودند. اثربخشی درمانی، میزان عود و عوارض دارویی پوستی و گوارشی مورد ارزیابی قرار گرفت. تشخیص بیماری فعال، به وسیله‌ی تست‌های رایت و ME۲، در شروع، ماه ۳ و ماه ۶ مطرح شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات به وسیله‌ی نرم‌افزار Stata ۰/۸، و مقایسه‌ی نسبت‌ها با تست فیشر انجام شد. میزان اختلاف آماری ۰/۰۵ بود.

در انتهای مطالعه، میزان بهبود در گروه داکسی‌سیکلین و افلوکساسین مشابه بود (۱۰۰٪). میزان عوارض جانبی، در گروه داکسی‌سیکلین ۴۸/۶±۸/۳ درصد، و در گروه افلوکساسین ۱۳/۲±۵/۵ درصد بود که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود دارد (۰/۰۰۱ و تست دقیق فیشر). میزان عود، در هر دو گروه تا ۶ ماه پس از قطع درمان صفر بود.

به نظر می‌رسد، مدت درمان فاکتور مهم‌تری (نسبت به نوع داروهای مورد استفاده) در درمان تب مالت باشد. در مطالعه‌ی حاضر، پس از سه ماه درمان هیچ عودی در دو گروه دیده نشد. در گروه افلوکساسین، عوارض جانبی به مراتب کمتر بوده است.

واژگان کلیدی: تب مالت، افلوکساسین، داکسی‌سیکلین

تعداد صفحات: ۶
تعداد جدول‌ها: ۱
تعداد نمودارها: -
تعداد منابع: ۱۱

آدرس نویسنده مسئول:

دکتر احمد علیخانی، استادیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه آزاد تنکابن

E-mail: ahmadalikhani@yahoo.co.in

مقدمه

درمان استاندارد بیماری تب مالت در بزرگسالان، استرپتومایسین عضلانی ۱۰۰۰-۷۵۰ میلی گرم روزانه به مدت ۲۱-۱۴ روز، به همراه داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز به مدت ۶ هفته می باشد. در مطالعات آزمایشی، میزان عود به دنبال چنین درمانی ۱۰-۵ درصد گزارش شده است. در برخی شرایط، میزان عود به حدود بیش از ۲۰ درصد نیز می رسد. (۱)

مدت زمان درمان مناسب آنتی بیوتیکی در تب مالت، حتی در شایع ترین فرم آن که تب مالت حاد بدون عارضه می باشد، نامشخص است (۲،۳). درمان مؤثر عفونت بروسلایی، نیازمند آنتی بیوتیک هایی است که به داخل سلول نفوذ نمایند و استفاده ی طولانی مدت از آنها مانع از ایجاد عود شود (۴،۵). مؤثرترین و از طرفی کم عارضه ترین درمان در بروسلوز انسانی، هنوز شناخته نشده است. اگر چه نتایج موفقیت آمیزی با درمان های سنتی و رژیم پیشنهادی WHO به دست آمده است؛ با این حال، میزان عود ۱۴/۴ درصد می باشد (۶).

به دلیل این که مدت درمان و رژیم دارویی مناسب در درمان تب مالت بدون عارضه، مورد مطالعه قرار نگرفته است، این مطالعه ی کارآزمایی بالینی یک سوکور به منظور مقایسه ی رژیم حاوی داکسی سیکلین و افلوکسازین برای مدت ۳ ماه انجام شد.

روش ها

این مطالعه، از شروع سال ۱۳۸۴ تا پایان ۱۳۸۵ به مدت دو سال، انجام شد. به یک گروه از بیماران، در ماه اول استرپتومایسین به میزان ۱۰۰۰-۷۵۰ میلی گرم روزانه (۷۵۰ میلی گرم در افراد بالاتر از ۶۵ سال) همراه با داکسی سیکلین به میزان ۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت داده شد. طی ماه دوم و سوم، دارو درمانی

با داکسی سیکلین به همراه ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم روزانه ادامه یافت. به گروه دیگر، در ماه اول استرپتومایسین به همراه افلوکسازین ۲۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت، و در ماه دوم و سوم افلوکسازین به همراه ریفامپین داده شد. استرپتومایسین از جابرین حیان، ریفامپین از حکیم تهران، افلوکسازین از اکسیر لرستان و داکسی سیکلین از رازک تهران تأمین شده بود. بروسلوز فعال، بر اساس وجود علائم بالینی منطبق بر بروسلوز، تیتراژ بیشتر یا مساوی ۱/۱۶۰ از تست رایت و 2ME بیشتر از ۱/۲۰ تشخیص داده شد.

بیماران با سن کم تر یا مساوی ۱۵ سال و بروسلوز عارضه دار مثل بروسلوز سیستم اعصاب مرکزی، اندوکاردیت (Endocarditis) و اسپوندیلیت (Spondylitis) بروسلایی را از مطالعه خارج نمودیم، چرا که در بروسلوز عارضه دار، لازم است درمان طولانی مدت تر از آنچه که در این مطالعه بررسی شده، انجام شود.

در شروع، فرمول شمارش سلول های خون و سرعت رسوب گلوبول قرمز (ESR) اندازه گیری شد. در بیماران که علائم بالینی منطبق بر بروسلوز، همراه با تیتراژ بیشتر یا مساوی ۱/۱۶۰ و تیتراژ 2ME بیشتر از ۱/۲۰ وجود داشت، درمان در دو گروه به شکل تصادفی شروع شد. تست رایت، به روش لوله ای (STA) در رقت های از ۱/۲۰ تا ۱/۲۵۶۰ انجام شد. طی درمان، عوارض دارو در روزهای ۱۴، ۳۰، ۶۰ و ۹۰ بررسی شد. پاسخ به درمان براساس تغییرات بالینی و افت تیتراژ تست 2ME ارزیابی شد. عود بیماری در ماه ۳ و ۶ پس از پایان درمان، براساس علائم بالینی و تست رایت و 2ME بررسی شد (شکل ۱). علائم بالینی منطبق بر بروسلوز و تست رایت بیشتر یا

میزان بروز عوارض دارویی اختلاف معنادار وجود داشت ($p < 0.001$ ، تست دقیق فیشر) (جدول ۱). میزان عود در هر دو گروه در طی ۶ ماه پیگیری پس از درمان صفر بود.

جدول ۱. میزان عوارض جانبی در بیماران مبتلا به تب مالت درمان شده با رژیم‌های حاوی افلوکساسین و داکسی سیکلین

افلوکساسین (۳۸ بیمار)	داکسی سیکلین (۳۷ بیمار)	عوارض جانبی
۱ (۲/۶ درصد)	۴ (۱۰/۸ درصد)	تهوع یا استفراغ
۱ (۲/۶ درصد)	۴ (۱۰/۸ درصد)	درد اپیگاستر
۲ (۵/۲ درصد)	۴ (۱۰/۸ درصد)	سوزش سردل
۱ (۲/۶ درصد)	۲ (۵/۴ درصد)	اسهال
صفر	۴ (۱۰/۸ درصد)	حساسیت به نور
۵ (۱۳/۱ درصد)	۱۸ (۴۸/۶ درصد)	جمع کل

بحث

در این مطالعه، به دو مسأله‌ی مهم پرداخته شده است. یکی مقایسه‌ی اثربخشی و ایجاد عوارض جانبی ناشی از رژیم درمانی حاوی افلوکساسین با داکسی سیکلین. دیگری ارزیابی میزان عود در بروسلوز بدون عارضه زمانی که به مدت ۳ ماه درمان می‌شود. تقریباً در اکثر مطالعاتی که درمانی به مدت کمتر از ۲ ماه تجویز شده، میزان بالایی از عود ذکر شده است. عود در برخی از کتب مرجع تا ۳۰ درصد نیز گزارش شده است (۱).

در مطالعه‌ی Solera و همکاران، میزان عود در گروهی که ۳۰ روز درمان شدند، ۲۰/۵۵ درصد، و در گروهی که ۴۵ روز درمان شدند ۱۲/۳۳ درصد، گزارش شد. اگر چه مدت درمان و ترکیب دارویی مناسب در درمان بروسلوز هنوز حل نشده است، پزشکان باید درمان طولانی‌تر با داکسی سیکلین را، بدون نگرانی در مورد افزایش عوارض جانبی، در نظر



شکل ۱- طرح مطالعه

مساوی ۱/۱۶۰ و 2ME بیشتر از ۱/۲۰ به عنوان عود در نظر گرفته می‌شد. در بیمارانی که طی درمان اولیه، افت واضح تیتتر سرولوژی مشاهده نشده بود، افزایش یا عدم افت تیتتر همراه با علائم بالینی لحاظ می‌شد.

یافته‌ها

۷۸ بیمار در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. در انتهای مطالعه، ۳۸ بیمار گروه افلوکساسین و ۳۷ بیمار از گروه داکسی سیکلین (۷۵ بیمار معادل ۹۶/۱ درصد)، درمان و پی‌گیری پس از درمان را کامل نمودند. خصوصیات بیماران در دو گروه، از نظر سن (۸۰-۱۵ سال)، مدت شروع علائم (کمتر از ۳ ماه)، و عدم وجود عوارض بیماری قبل از شروع درمان، مشابه بود. پاسخ درمانی در هر دو گروه مشابه یکدیگر بوده، در ۱۰۰ درصد بیماران پاسخ ایجاد شد. میزان بروز عوارض دارویی در دو گروه متفاوت بود: در گروه داکسی سیکلین $8/3 \pm 48/6$ درصد و در گروه افلوکساسین $5/5 \pm 13/2$ درصد. از نظر آماری، بین

بدون عارضه، عود قابل توجهی اتفاق می‌افتد. در مطالعه‌ی حاضر، که از درمان ۳ ماهه در بروسلوز حاد بدون عارضه استفاده شده، در یک دوره‌ی پی‌گیری ۶ ماهه پس از قطع درمان، هیچ مورد عودی مشاهده نشد. اگرچه عود ممکن است پس از این مدت نیز رخ دهد، ولی بیشترین میزان عود در عرض ۳-۶ ماه پس از قطع درمان اتفاق می‌افتد. در این مطالعه، علاوه بر مسأله‌ی عود، میزان اثر بخشی رژیم حاوی افلوکساسین نیز با رژیم حاوی داکسی‌سیکلین مقایسه شد. هرچند هر دو رژیم اثربخشی درمانی یکسانی داشتند، ولی توجه به اختلاف معنی‌دار بین دو گروه از نظر بروز عوارض جانبی و ایجاد عوارض جانبی ناشی از داکسی‌سیکلین، شناخت رژیم درمانی جایگزین را از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌کند. در مطالعه‌ی حاضر، رژیم حاوی افلوکساسین به خوبی تحمل شده است.

در مطالعات متعددی، از جمله مطالعه‌ی Ajlouni و همکاران، عوارض جانبی بالایی در استفاده از رژیم حاوی داکسی‌سیکلین دیده شده، ترکیب سیپروفلوکساسین و ریفامپین به عنوان درمان مؤثر و کم عارضه پیشنهاد گردید (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر نیز عوارض قابل توجهی با داکسی‌سیکلین دیده شد.

نتیجه‌گیری: استفاده از رژیم‌های حاوی داکسی‌سیکلین، عوارض جانبی بیشتری را به همراه دارد، به طوری که پزشک مجبور به قطع دارو می‌شود. از طرفی، این مسأله به کاهش پذیرش بیمار جهت شروع درمان جایگزین منجر می‌شود. لذا معرفی رژیم‌های درمانی فاقد داروهای خانواده‌ی تتراسیکلین، مثل کینولون‌ها، ضروری است. درمان‌های کلاسیک ۶ تا ۸ هفته‌ای با عود قابل توجهی همراه است، ولی درمان

بگیرند (۳). در مطالعه مذکور، درمان با مدت کم‌تر از ۶ هفته انجام شده، عود بالایی را هم به دنبال داشته است.

براساس آنچه که در برخی کتب آمده، حداکثر تا ۱۰ درصد عود در این بیماری گزارش شده است. البته این منابع، مدت درمان را در بیماری حاد بدون عارضه، ۶ هفته توصیه کرده‌اند. از طرفی، علت عود بیماری، درمان نامناسب و ناکافی عنوان شده است (۴).

در مطالعه‌ی حسنجانی و همکاران، اثربخشی درمان‌های متداول در تب مالت در دوره‌های مختلف بررسی شد. با درمان داکسی‌سیکلین و ریفامپین به مدت ۶ و ۸ هفته، عود به ترتیب ۳۱ و ۲۵/۳ درصد و با درمان کوتیریموکسازول و داکسی‌سیکلین به مدت ۶ و ۸ هفته، عود به ترتیب ۱۳ و ۱۰ درصد گزارش شد (۷).

همچنین در مطالعه‌ی کرامت و همکاران، که سه رژیم درمانی با هم مقایسه شد، مدت درمان ۸ هفته بود. در گروه داکسی‌سیکلین و ریفامپین (DR)، سیپروفلوکساسین و ریفامپین (CR)، و سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین (CD)، عود به ترتیب ۷/۷، ۸/۳ و ۱۷/۵ درصد گزارش شد (۸). در مطالعه‌ی مذکور، نشان داده شد که دوره‌های درمانی کوتاه با عود بالایی (۳۰-۲۳ درصد) همراه است (۹).

در مطالعه‌ی Abramson و همکاران، ۲۰ درصد بیماران مبتلا به تب مالت دچار عود شدند، که عود قابل توجهی محسوب می‌شود. براساس این بررسی، مطرح شد که ممکن است علت این میزان عود، قرار گرفتن عامل بروسلا در داخل سلول باشد که آنرا از دسترس آنتی‌بیوتیک‌ها و دفاع ایمنی دور می‌کند (۱۰).

لذا با توجه به یافته‌های مطالعات فوق، در صورت درمان کوتاه مدت ۸-۶ هفته‌ای در بروسلوز حاد

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر عصائیان به خاطر پی گیری برخی از بیماران، و از سرکار خانم دکتر میرزایی به خاطر انجام آزمایشات سرولوژیک، تشکر می‌کنیم.

طولانی‌تر ۳ ماهه، می‌تواند میزان عود را به صفر برساند. ما در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز حاد بدون عارضه، نشان دادیم که می‌توان جلوی این میزان عود را گرفت. البته مطالعات دیگری با تعداد بیماران بیشتر نیاز می‌باشد.

منابع

1. Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Kasper DL, Braunvald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Newyork: McGraw Hill; 2005. p. 914-7.
2. Food and Agriculture Organization. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. World Health Organization Technical Report Series 1986; 740(1):1-132.
3. Solera J, Geijo P, Largo J, Rodriguez-Zapata M, Gijon J, Martinez-Alfaro E et al. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. Clin Infect Dis 2004; 39(12):1776-82.
4. Slata RA. Brucellosis. In: Goldman L, Ausiello DA, editors. Cecil Textbook of Medicine. New Yrok: W.B. Saunders; 2003. p. 1887-90.
5. Young EJ. Brucella Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004. p. 2664-74.
6. Karabay O, Sencan I, Kayas D, Sahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial [ISRCTN11871179]. BMC Infect Dis 2004; 4:18.
7. حسنجانی م، بیانی م، محمدی ن. تعیین اثربخشی رژیمهای رایج در درمان تب مالت. ارائه شده در همایش کشوری تب مالت؛ ۲۴ تیرماه ۱۳۸۴؛ تهران: دانشگاه شهید بهشتی؛ ص ۹-۱۲۸.
8. کرامت ف، رنجبر م، ممانی م، رضازاده م، محجوب ح، اکبری س. مقایسه سه رژیم متفاوت درمانی با داکسی‌سیکلین و ریفاپیمین در درمان تب مالت. ارائه شده در همایش کشوری تب مالت؛ ۲۴ تیرماه ۱۳۸۴؛ تهران: دانشگاه شهید بهشتی؛ ص ۶-۱۳۴.
9. Madkour MM. Treatment. Madkour's Brucellosis. New York: Springer; 2000. p. 250-2.
10. Abramson O, Abu-Rashid M, Gorodischer R, Yagupsky P. Failure of short antimicrobial treatments for human brucellosis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(7):1621-2.
11. Ajlouni YM, Shaker K. A comparison of four different regimens in the treatment of acute brucellosis. J R Med Serv 1999; 6(1):31-3.

Received: 15.3.2008

Accepted: 25.7.2007

A New Therapeutic Management in Acute Uncomplicated Brucellosis: Comparison between Three Month- Ofloxacin and Doxycycline- based Regimens

Alikhani A MD MPH*, Heidarzadeh A MD MPH**

** Assistant Professor of Infectious Diseases Department, Tonekabon Medical Faculty of Azad University, Tonekabon

** Assistant Professor of Community Medicine Department, Guilan University of Medical Sciences

Background:

Abstract

Human brucellosis is a common bacterial zoonosis in I.R. of Iran, and with current therapy has significant relapse rate and side effects. However, the optimal duration of therapy has not been determined and side effects cause poor compliance. This study focused on comparison between effects and complications of two therapeutic regimens.

Methods:

In this single-blind randomized trial, 78 uncomplicated brucellosis patients were recruited and allocated into two tails of study by fixed block allocation method. Patients of doxycycline tail were treated with streptomycin, doxycycline plus rifampin (streptomycin plus doxycycline for first month; and, doxycycline plus rifampin for second and third months). Patients of ofloxacin tail were treated with streptomycin, ofloxacin plus rifampin (streptomycin plus ofloxacin for first month and ofloxacin plus rifampin for second and third months) for three months.

Findings:

Therapeutic outcome was evaluated by measuring efficacy, relapse rate and drugs' GI and skin side -effects. Active brucellosis diagnosed by serology (Wright and 2 ME tests) at the start, 3 and 6 month after drug therapy. The data were analyzed by stata 8.0 soft ware. The proportions were compared by fisher exact test. Significance level was 0.05. The results were reports as proportion (standard error).

At the end of the study, the curative results were similar in doxycycline and ofloxacin tail (100%). The complication rate had Significant difference in doxycycline and ofloxacin tails, $48.6 \pm 8.3\%$ versus $13.2 \pm 5.5\%$, respectively ($p < 0.001$, fisher exact test). The recurrence rate in both groups during six month follow up after complete treatment process was zero.

Conclusion:

It seems that duration is more important factor in the management of the brucellosis. Treatment of acute uncomplicated brucellosis in human for three month had no relapse and decreased side effects with ofloxacin included regimen.

Key words:

Brucellosis, ofloxacin, doxycycline

Page count:

6

Tables:

1

Figures:

0

References:

11

Address of Correspondence:

Ahmad Alikhani MD, Assistant Professor of Infectious diseases, Tonekabon Azad University, Tonekabon, Iran.

E-mail: ahmadalikhani@yahoo.com