

مقایسه اثرات درمانی تتراسیکلین، کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین در درمان

بیماری وبا در بیمارستان فیروز آبادی

چکیده

به منظور مقایسه اثرات درمانی سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول و تتراسیکلین در درمان بیماری وبا، یک مطالعه گذشته نگر بر روی پرونده بیماران بخش التوربیمارستان فیروزآبادی در تابستان ۱۳۷۷ انجام شد. کل پرونده‌های مطالعه شده ۱۷۳ مورد بود که با حذف تعداد ۱۵ نفر از بیماران که آنتی‌بیوتیک‌های متفرقه بصورت تنها یا ترکیبی استفاده کرده بودند تعداد کل پرونده‌های تحت مطالعه به ۱۵۸ عدد رسید که از این تعداد ۵۲ نفر سیپروفلوکساسین، ۱۹ نفر کوتریموکسازول، ۷۱ نفر تتراسیکلین یا داکسی‌سیکلین دریافت کرده بودند و ۱۴ نفر هیچ آنتی‌بیوتیکی دریافت نکرده بودند که بعنوان گروه کنترل با بقیه گروهها مقایسه شدند. به منظور بررسی و مقایسه اثرات درمانی این گروهها متغیرهای زیر در نظر گرفته شد: ۱. داشتن کشت مدفوع مثبت قبل از بستری، ۲. شدت بیماری، ۳. زمان پاسخ به درمان و ۴. طول مدت درمان جهت بدست آوردن نتیجه تحقیق مقایسه ای بصورت دودو بین گروههای تحت مطالعه برای دو متغیر "زمان پاسخ به درمان" و "طول مدت درمان" انجام شدو نتایج بصورت P-Value محاسبه شد و پس از بررسی اعداد P-Value مشخص شد که هیچ یک از این اعداد معنی دار نبوده اند به این معنی که هیچ یک از این گروهها از نظر میانگین زمان پاسخ به درمان و میانگین طول مدت درمان برتری بردیگران ندارد و به منظور کسب نتیجه بهتر در درمان وبا علاوه بر مایع درمانی دقیق و موثر، بهتر است آنتی‌بیوتیکی استفاده شود که در دسترس بوده و از نظر اقتصادی هزینه کمتری دربرگیرد.

*دکتر میترا براتی I

دکتر مرضیه محمد اکبری II

دکتر فرشته شهیدزاده ماهانی II

کلیدواژه ها: ۱- وبا ۲- سیپروفلوکساسین ۳- تتراسیکلین
۴- داکسی‌سیکلین ۵- کوتریموکسازول

مقدمه

مختلف جهان داشت. ایران از جمله کشورهای است که وبا به طور اندمیک در آن وجود دارد. وقوع هر نوع اپیدمی، هزینه سنگینی برای دولت و مردم دربردارد. در هر اپیدمی، سوش‌های ایجادکننده اپیدمی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها پاسخهای گوناگونی خواهند داشت و با مصرف زیاد آنتی‌بیوتیکها، در اپیدمی‌های جدیدتر انتظار بروز مقاومت دارویی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های قدیمی‌تر افزایش پیدا می‌کند.

در تابستان سال ۱۳۷۷ وبا در تهران اپیدمی یافت. اپیدمی وبا همانند نقاط سایر جهان، در مناطقی از شهر که وضعیت اقتصادی و بهداشتی نامناسب داشتند، یعنی جنوب تهران بروز کرده از آن جایی که ویبریوکلرا (*vibrio cholera*) در آبهای سطحی جهان به صورت غیربیماری‌زا زندگی می‌کند (۱) و با ایجاد شرایط مطلوب نوع بیماری‌زای آن انتشار می‌یابد، بنابراین با گرم شدن تدریجی کره زمین می‌توان انتظار بروز موارد جدید از اپیدمی را در نقاط

(I) استادیار بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، بیمارستان فیروزآبادی (*مؤلف مسئول)
(II) پزشک عمومی

بود که به عنوان گروه شاهد باقیه گروه‌ها مقایسه گردیدند. در مجموع، تعداد بیماران مورد بررسی ۱۵۸ نفر بودند. که از این تعداد ۶۳ نفر زن و ۹۵ نفر مرد بودند. در ضمن، بیماران به ۵ گروه سنی زیر یکسال، ۵ - ۱ سال، ۱۵ - ۶ سال، ۴۵ - ۱۶ سال و بالای ۴۵ سال تقسیم شدند.

متغیرهای زیر جهت مطالعه اثر درمانی آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی در هر بیمار مد نظر قرار گرفت:

- ۱ - داشتن کشت مدفوع مثبت قبل از بستری
 - ۲ - شدت بیماری، بیماران از نظر شدت بیماری به دو گروه تقسیم شدند و این تقسیم بندی براساس میزان دهیدراتاسیون و نیز میزان نیاز به مایعات آنها بود.
 - ۳ - زمان پاسخ به درمان: زمان پاسخ به درمان زمانی در نظر گرفته شد که نیاز بیماران به مایع درمانی کاهش پیدا کرده، حال عمومی بیمار بهتر شده، حجم مدفوع کاهش یافته و نیز آثار دهیدراتاسیون کمتر یا برطرف گردیده بود.
 - ۴ - نوع آنتی بیوتیک دریافتی
 - ۵ - طول مدت درمان بر حسب روزهای بستری در بیمارستان
- یافته های حاصل پس از طبقه بندی، استخراج و مورد قضاوت آماری قرار گرفتند و $P < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از ۱۵۸ فرد مورد بررسی، ۶۳ نفر (۳۹/۹ درصد) زن و ۹۵ نفر (۶۰/۱ درصد) مرد بودند. تعداد افراد در هر گروه سنی به ترتیب عبارتند از: زیر یکسال، ۶ نفر (۳/۸ درصد)؛ ۵ - ۱ سال، ۴ نفر (۲/۵ درصد)؛ ۱۵ - ۶ سال، ۲۲ نفر (۱۳/۹ درصد)؛ ۴۵ - ۱۶ سال، ۷۰ نفر (۴۴/۳ درصد) و افراد بالای ۴۵ سال، ۵۶ نفر (۳۵/۵ درصد). شدت بیماری در ۱۱۸ نفر (۷۴/۷ درصد) متوسط و در ۴۰ نفر (۲۵/۳ درصد) شدید بود. میانگین " زمان پاسخ به درمان " در بررسی کلی بدون تفکیک از نظر آنتی بیوتیک در حدود $0/1 \pm 3/1$ روز بود و تقریباً ۶۷ درصد بیماران، ۷۲ - ۴۸ ساعت پس از مصرف آنتی بیوتیک به درمان پاسخ دادند (جدول ۱).

در مطالعه ای در بنگلادش طول مدت درمان در درمان با اریترومايسين و کوتریموکسازول در مقایسه با گروه شاهد بیانگر آن است که ۶۷ درصد بیماران تحت درمان با اریترومايسين و ۸۲ درصد بیماران تحت درمان با کوتریموکسازول طی ۷۲ ساعت بهبود یافته اند، در حالی که طی همین مدت ۳۳ درصد افراد گروه شاهد بهبود پیدا کرده اند (۲). در بررسی دیگری مقایسه ای بین نورفلوکساسین و داکسی سیکلین به عمل آمده است که نشان دهنده پاسخ به درمان سریعتر در نورفلوکساسین نسبت به داکسی سیکلین و هر دو این گروهها نسبت به گروه شاهد می باشد (۳). در اپیدمی وبای ایتالیا در سال ۱۹۹۴ همه موارد نسبت به تتراسیکلین و کوتریموکسازول مقاوم بودند و درمان با سیپروفلوکساسین موفقیت آمیز گزارش شد (۴).

از آن جایی که اقشار فقیر و محروم جامعه بیشترین مبتلایان به وبا را تشکیل می دهند (۱). این تحقیق به منظور تعیین تاثیر آنتی بیوتیک های گوناگون در درمان و یافتن آنتی بیوتیک مناسب از نظر تاثیر بر میکروارگانیسم و هزینه اقتصادی انجام گرفت تا بتوان بهترین آنتی بیوتیک انتخابی برای درمان را استفاده کرد.

روش بررسی

پژوهش حاضر با روش مورد شاهدهی (Case - Cotrol) به منظور مقایسه اثر درمانی سه دسته آنتی بیوتیک شامل سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول، تتراسیکلین (داکسی سیکلین) در درمان بیماران مبتلا به وبامراجعه کننده به بیمارستان فیروزآبادی شهری طی تابستان ۱۳۷۷ صورت پذیرفت. تعداد کل پرونده های مطالعه شده ۱۷۳ مورد بود. بیماران در گروه های سنی مختلف قرار داشتند و همگی در زمان بستری دچار اسهال آبکی حاد بودند که از این تعداد، ۷۱ نفر تتراسیکلین و داکسی سیکلین، ۵۲ نفر سیپروفلوکساسین و ۱۹ نفر کوتریموکسازول مصرف کرده بودند و برای ۱۴ نفر از بیماران آنتی بیوتیک های دیگری به شکل تنها یا ترکیبی به کار رفته بود که از مطالعه خارج شدند. برای ۱۶ بیمار هیچ نوع آنتی بیوتیکی استفاده نشده

تتراسیکلین $P.value = 0/195$ و سیپروفلوکساسین و تتراسیکلین $P.value = 0/997$ بوده که در هیچ یک از موارد مقایسه $P.value$ معنی دار نبود. به این معنی که هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه از نظر میانگین زمان پاسخ به درمان بر دیگری برتری ندارد.

تعداد روز	فراوانی	درصد
۲	۳	۱/۹
۳	۲۴	۱۵/۲
۴	۲۶	۱۶/۵
۵	۴۲	۲۶/۶
۶	۱۶	۱۰/۱
۷	۲۰	۱۲/۷
۸	۶	۳/۸
۹	۷	۴/۴
۱۰	۷	۴/۴
۱۱	۱	۰/۶
۱۲	۳	۱/۹
۱۳	۱	۰/۶
۱۵	۲	۱/۳
جمع کل	۱۵۸	۱۰۰

جدول ۳ - فراوانی بیماران بر اساس طول مدت درمان بر حسب روز

در بررسی دیگری، گروه‌های مورد مطالعه از جهت "طول مدت درمان" مقایسه شدند. میانگین "طول مدت درمان" در کلیه بیماران بدون تفکیک آنتی بیوتیک $0/19 \pm 5/6$ روز بود و در بررسی نهایی مشخص گردید که ۲۵ درصد بیماران گروه کوتریموکسازول، ۲۸/۳ درصد بیماران گروه سیپروفلوکساسین، ۲۵/۶ درصد بیماران گروه تتراسیکلین و ۲۱/۱ درصد از بیماران گروه شاهد در این مدت دوره درمان را سپری کرده‌اند. همانگونه که ملاحظه می‌شود اعداد نزدیک به هم هستند.

در بررسی بعدی ابتدا میانگین مدت درمان در هر گروه تعیین گردید (جدول ۴) و سپس مقایسه‌ای بصورت دو به دو بین گروه‌های مورد مطالعه انجام گردید و $P.value$ تعیین گردید، در مقایسه گروه کوتریموکسازول و گروه کنترل $P.value = 0/539$ ، گروه سیپروفلوکساسین و گروه کنترل $P.value = 0/072$ ، گروه تتراسیکلین

تعداد روز	فراوانی	درصد
۱	۳	۱/۹
۲	۵۱	۳۲/۳
۳	۵۵	۳۴/۸
۴	۱۹	۱۲
۵	۱۴	۸/۹
۶	۷	۴/۴
۷	۲	۱/۳
۸	۲	۳/۲
۰	۵	
جمع کل	۱۵۸	۱۰۰

جدول ۱ - فراوانی بیماران بر اساس زمان "پاسخ به درمان تفکیک آنتی بیوتیکی"

همچنین "زمان پاسخ به درمان" بر اساس آنتی بیوتیک‌های مصرفی و گروه شاهد اندازه گیری شد و در مطالعه نهایی برای "زمان پاسخ به درمان" نتایج زیر به دست آمد: در گروه کوتریموکسازول، ۲۵/۱ درصد بیماران؛ در گروه سیپروفلوکساسین، ۲۷/۹ درصد بیماران؛ در گروه تتراسیکلین، ۲۵/۱ درصد و گروه شاهد، ۲۷/۹ درصد در میانگین "زمان پاسخ به درمان" ($0/1 \pm 3/1$ روز) به درمان پاسخ دادند. سپس میانگین پاسخ به درمان در هر یک از گروه‌ها تعیین شد (جدول ۲) و مقایسه‌ای بین گروه‌های مورد مطالعه بصورت دو به دو، بر اساس میانگین "زمان پاسخ به درمان" انجام شد و نتایج بصورت $P.value$ بررسی شد.

گروه‌های درمانی	تعداد	میانگین	SD
کوتریموکسازول	۱۸	۳/۱۱	۱/۰۲
سیپروفلوکساسین	۵۱	۳/۴۵	۱/۳۴
تتراسیکلین	۷۰	۳/۱۱	۱/۴۷
کنترل	۱۴	۲/۷	۰/۹۹

جدول ۲ - میانگین زمان پاسخ به درمان بر حسب گروه‌های درمانی

در مقایسه کوتریموکسازول و کنترل $P.value = 0/696$ ، سیپروفلوکساسین و کنترل $P.value = 0/300$ ، تتراسیکلین و کنترل $P.value = 0/386$ ، کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین $P.value = 0/32$ ، کوتریموکسازول و

فورازولیدین مقاوم است و هم به سرعت در جهان در حال گسترش می باشد کاربرد اریترومایسین و یا کینولونها را توصیه می کنند(۵).

در مطالعه های به عمل آمده در نقاط مختلف جهان، نتایج متفاوتی بیان شده است. در ایتالیا شیوع بالایی از مقاومت دارویی به کوتریموکسازول و تتراسیکلین گزارش گردیده و درمان با سیپروفلوکساسین را مؤثر دانسته اند(۴).

در ایران، معاونت بهداشتی داروی انتخابی جهت درمان بیماری وبا را داکسی سیکلین و سپس کوتریموکسازول و فلورازولیدون دانسته که در صورت وجود مقاومت دارویی می توان اریترومایسین را به کار برد(۶). نتیجه پژوهش در اپیدمی cholera در تابستان ۱۳۷۷ شهرری در بیمارستان فیروزآبادی بیانگر آن است که مشابه برخی مطالعه های دیگر سه گروه آنتی بیوتیکهای سیپروفلوکساسین، داکسی سیکلین و تتراسیکلین و کوتریموکسازول در کاهش طول مدت درمان مؤثر بوده و تفاوت قابل ملاحظه ای بین گروههای تحت درمان مشاهده نگردید و نمی توان این منطقه را در نقشه مناطقی جای داد که مقاومت نسبت به تتراسیکلین افزایش یافته است. بنابراین، می توان در اپیدمی احتمالی آینده از بین داروهای مذکور، دارویی را انتخاب کرد که هزینه کمتری دربرداشته و دسترسی به آن آسان باشد.

منابع

- 1-Douglas Principle and practice of infectious diseases. W.B. Green ough – P. 1934 – 1943
- 2-Kabir I,khan WA, Haider R, Mitra AK, Alam AN. Erythromycin and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of cholera in children. J Diarrhoeal Dis Res . 1996;14:243-247
- 3-Dutta D, Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Deb A, Deb M, Manna B. Efficacy of norfloxacin and doxycycline for treatment of vibrio cholerae 0.139 infection. J Antimicrob chemother. 1996 ;37:575-581.
- 4- Maggi P, Carbonara S, Santantini T, Romaneli C, sforza E, Pastor G. Epidemiological, clinical and therapeutic evaluation of the Italian cholera epidemic in 1994. Eur J Epidemiol, 1994; 13:95-97

و گروه $P.value=0/091$ ، گروه کوتریموکسازول و گروه سیپروفلوکساسین $P.value=0/160$ ، گروه کوتریموکسازول و گروه تتراسیکلین $P.value=0/198$ و گروه سیپروفلوکساسین و گروه تتراسیکلین $P.value=0/913$ محاسبه شد که همانند بررسی قبل که در مورد زمان پاسخ به درمان بود اعداد $P.value$ معنی دار نبودند، به این معنی که هیچکدام از گروههای مورد مطالعه از نظر میانگین طول درمان بر دیگری برتری ندارد.

گروههای درمانی	تعداد	میانگین	SD
کوتریموکسازول	۱۹	۵/۴۷	۱/۸۰
سیپروفلوکساسین	۵۲	۶/۱۹	۲/۵۹
تتراسیکلین	۷۱	۵/۶۱	۲/۶۱
کنترل	۱۶	۴/۶۲	۱/۷۴

جدول ۴ - میانگین مدت درمان در گروههای درمانی

افراد گروه شاهد اغلب بیمارانی بودند که شدت بیماری آنان خفیف تا متوسط بود و فقط با مایع درمانی طی مدت کوتاهی به درمان پاسخ داده و مدت درمان را سپری کرده اند.

بحث

اساس درمان در بیماری وبا جایگزین کردن مایعات از دست رفته به شکل خوراکی و یا تزریقی و اصلاح الکترولیت ها می باشد. اما استفاده از آنتی بیوتیکهای مؤثر بر روی ارگانسیم می تواند دوره اسهال و حجم مایعات از دست رفته را کاهش دهد و به پاک شدن سریعتر ارگانسیم از مدفوع کمک کند.

کتاب های مرجع استفاده از تتراسیکلین (۲ گرم) یا داکسی سیکلین (۳۰۰ میلی گرم) را به عنوان داور اول ذکر کرده (۵) و در صورت وجود مقاومت دارویی، استفاده از سیپروفلوکساسین یا اریترومایسین را جانشین بهتری نسبت به کوتریموکسازول می دانند(۵) و برای درمان سویه "0.139 Bengal" که هم به کوتریموکسازول و

5- Keusch GT, Deresiewicz RL, Cholera and other vibrios. In: Fauci AS, Braun wald E(Eds). Harrison's principle of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill;1998:962-966

۶- اداره کل پیش‌گیری و مبارزه با بیماری‌ها، دستورالعمل پیش‌گیری و درمان وبا، تهران، معاونت بهداشتی وزارت بهداشت - درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۷

COMPARISON OF THERAPEUTIC EFFECTS OF TETRACYCLIN , COTRIMOXAZOLE AND CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF CHLOREA IN FIROOZABADY HOSPITAL

^I
*M. Barati, MD M. Mohammad Akbari, MD ^{II}
F. Shahidzadeh Mahani, MD

ABSTRACT

To evaluate the efficacy of Ciprofloxacin, Co-trimoxazole and Tetracyclin in the treatment of Cholerae a retrospective study was performed in Firooz - Abadi hospital in summer 1998.

There were 173 patients , 71 patients received Tetracycline or Doxycyclin , 52 received Ciprofloxacin and the remaining 19 patients received Co-trimoxazole. 14 patients were excluded from the study because they had received other antibiotics previously. There were also 16 patients who did not receive any antibiotics, and were considered as control group. To compare the therapeutic effect of antibiotics these factors are considered:

- 1) Having a positive stool culture(s/c) before admission.
- 2) The severity of disease.
- 3) Time of response to treatment.
- 4) Duration of treatment.

We compared “ time of response to treatment” in each two groups and calculated P value and found out that neither of the P-values were meaningful that means non of the antibiotics had more efficacy than the others to decrease the time of treatment.

In another evaluation we compared each two groups for the “ Duration of treatment ”and Calculated P-value and there was no statistically meaningful values. This means non of antibiotics is more efficient than the others to decrease “ mean duration of treatment”.

In conclusion, all the antibiotics used for the treatment of cholerae in Firooz–Abadi hospital in summer 1998 were effective to decrease time of treatment and there was no difference in the therapeutic groups.

Key Words : 1) Cholera 2) Ciprofloxacin 3) Co-trimoxazole 4) Tetracyclin-Doxycyclin

This article is a summary of the thesis of MD of F. Shahidzadeh and M . Mohammad Akbari, under supervision of M. Barati, MD. 1378

*I) Assistant professor of infectious diseases. Firooz-Abadi hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services Tehran, Iran.(*Corresponding author) .*

II) General physician