

# مقایسه درمان دو ماهه با کوتریموکسازول + ریفامپین و داکسی‌سایکلین + ریفامپین در درمان بروسلوز

محمدرضا حسنجانی روشن\* (M.D)

دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان یحیی نژاد، بخش عفونی

## خلاصه

سابقه و هدف: درمان بروسلوز یک مشکل عمده پزشکی است و رژیم‌های متداول با طول مدت درمان شش هفته‌ای با عود زیاد همراه است. چون این بیماری در کشور ما شایع است، این مطالعه جهت مقایسه اثرات درمانی دو ماهه با دو رژیم درمانی متداول انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به بروسلوز از فروردین ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۷۹ در بیمارستان یحیی نژاد بابل انجام شد. به بیماران به طور تصادفی یکی از دو رژیم درمانی [کوتریموکسازول + ریفامپین (رژیم یک) و داکسی‌سایکلین + ریفامپین (رژیم دو)] تجویز گردید و کلیه بیماران نیز به مدت ۱۲ ماه، بعد از خاتمه درمان نیز پی‌گیری شدند. برای مقایسه علائم بالینی و اختلاف عود با دو رژیم درمانی از تست کای دو استفاده شد.

یافته‌ها: ۶۶ بیمار با میانگین سنی  $13/7 \pm 31/6$  و ۶۳ بیمار با میانگین سنی  $15/4 \pm 36$  سال به ترتیب تحت درمان با رژیم درمانی یک و دو قرار گرفتند که به ترتیب ۷ مورد (۱۰٪) و ۱۶ مورد (۲۵/۳٪) عود دیده شد. رژیم درمانی یک، در مقایسه با رژیم درمانی دو، شانس خطر عود را  $2/3$  برابر کاهش داد ( $P=0/028$ ). از ۲۳ مورد عود ۱۳ نفر زن و ۱۰ نفر مرد بودند. ۶۱٪ موارد عود نیز در طی ۶ ماه بعد از خاتمه درمان اتفاق افتاد.

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان می‌دهد که کوتریموکسازول + ریفامپین در مقایسه با داکسی‌سایکلین + ریفامپین رژیم ارجح است. پی‌گیری بیماران بعد از خاتمه درمانی تا یک سال جهت مشخص نمودن موارد عود ضروری است.

**واژه‌های کلیدی:** بروسلوز، رژیم‌های درمانی، عود، درمان طولانی مدت، کوتریموکسازول + ریفامپین،

داکسی‌سایکلین + ریفامپین

## مقدمه

بروسلاکانیس انسان را آلوده می‌کنند که شدت بیماری‌زایی بروسلا ملی تنسیس از بقیه گونه‌های آن بیشتر است و این گونه نیز در ایران شایع است [۱، ۲، ۳]. با گذشت نزدیک به نیم قرن از کشف آنتی‌بیوتیک‌های موثر در بروسلوز، هنوز درمان این بیماری یک مشکل عمده در جهان است و رژیم‌های درمانی پیشنهاد شده و طول مدت درمان نیز در طی دهه‌های گذشته همواره در حال تغییر بوده است. در سال ۱۹۸۶ سازمان بهداشت

بروسلوز بیماری مشترک بین انسان و دام است و انسان در اثر تماس با دام و یا مصرف فرآورده‌های دامی آلوده، گرفتار می‌شود [۲، ۳]. سالانه حدود ۵۰۰/۰۰۰ موارد بروسلوز در دنیا گزارش می‌شود که این میزان تقریباً ۵٪ موارد حقیقی آن است [۴]. بیماری در انسان می‌تواند هر عضوی را گرفتار نماید. چهارگونه از بروسلا شامل ملی تنسیس، بروسلا آبورتوس، بروسلا سوئیس و

یک دز روزانه صبح ناشتا، کوتریموکسازول (شرکت تهران دارو) با دز ۸ mg/kg براساس تری متوپریم در دو دز منقسم روزانه تجویز گردید. درمان به مواردی اطلاق شد که کلیه علائم بالینی بعد از خاتمه درمان برطرف می شد و عیار تست رایت و (2 mercapto ethanol) 2ME کاهش می یافت. عود به مواردی اطلاق شد که علیرغم بهبودی کامل، علائم بالینی مجدداً ظاهر شده و عیار تست رایت و 2ME بدون تغییر می ماند و یا حالت افزایش یابنده داشت. برای هر بیمار پرونده تشکیل شد و متغیرهای مربوط به سن، جنس، علائم بالینی، نوع رژیم درمانی و تاریخ عود ثبت گردید.

آنالیز آماری. داده ها با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه علائم بالینی و اختلاف عود با دو رژیم درمانی فوق از تست  $X^2$  استفاده شد.

## نتایج

در طی مطالعه با رژیم درمانی یک، ۴ نفر و با رژیم درمانی دو، ۷ نفر در مراجعات بعدی شرکت نکرده و از مطالعه حذف شدند. با رژیم درمانی یک، ۶۶ بیمار با میانگین سنی  $13/7 \pm 31/6$  سال و با رژیم درمانی دو، ۶۳ بیمار با میانگین سنی  $4/15 \pm 36$  سال در مطالعه شرکت نمودند. توزیع علائم بالینی در دو گروه تحت درمان تقریباً یکسان بوده است.  $P > 0/05$  (جدول ۱).

با رژیم درمانی یک، هفت مورد (۱۰٪) و با رژیم درمانی دو، ۱۶ مورد (۲۵/۳٪) عود دیده شد. آزمون  $X^2$  اختلاف معنی داری را در میزان عود با دو رژیم درمانی فوق الذکر نشان داد  $P = 0/028$ . تجویز کوتریموکسازول + ریفامپین در مقایسه با داکسی سایکلین + ریفامپین ۲/۳ بار نسبت خطر عود را کاهش داد ( $RR = 2/3$ ). در ۱۴ نفر (۶۱٪) عود در ۶ ماهه اول بعد از خاتمه درمان اتفاق افتاد. (جدول ۲). در کل، ۲۳ مورد عود دیده شد که ۱۳ نفر زن و ۱۰ نفر مرد بودند.

جهانی ترکیب داکسیسایکلین و ریفامپین را به مدت شش هفته درمان انتخابی معرفی کرد که این رژیم درمانی در بررسی های مختلف همراه با شکست درمانی و عود بوده است [۶، ۵، ۲]. اکنون نیز رژیم های درمانی و طول مدت درمان نیز در مراجع مختلف پزشکی متفاوت است [۳، ۲]. چون بروسولوز در کشور ما شایع است این مطالعه به منظور مقایسه اثر دو ماهه با دو رژیم درمانی متداول در بابل انجام شده است.

## مواد و روش ها

نوع و افراد مورد مطالعه. این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی و به منظور مقایسه اثرات درمانی دو ماهه با کوتریموکسازول + ریفامپین (رژیم درمانی ۱) و داکسی سایکلین + ریفامپین (رژیم درمانی ۲) در بیماران مبتلا به بروسولوز از فروردین ۷۷ تا شهریور ۷۹ در بابل انجام گرفت. اندازه نمونه برای تعیین اختلاف عود با دو رژیم درمانی فوق الذکر با سطح اطمینان ۹۵٪ و با توان آزمون ۸۰٪ برای هر گروه ۶۰ نفر تعیین گردید و برای بالا بردن دقت مطالعه از هر گروه ۷۰ نفر تعیین نمودیم.

روش کار. تشخیص بیماری با تست سرولوژیکی  $\frac{1}{160} \geq$  رایت و  $\frac{1}{80} \geq$  ۲ مرکاپتواتانول همراه با علائم بالینی مثبت داده شد. بیمارانی که دچار آندوکاردیت، مننژیت و اسپوندیلیت بروسلائی بوده و نیز خانم های حامله و کودکان کمتر از ۱۱ سال از مطالعه حذف شدند. به بیماران قبل از شروع درمان توضیحات لازم در رابطه با بیماری و عوارض داروها داده شد و به آنان توصیه گردید در طی درمان هر ماه و بعد از خاتمه درمان هر سه ماه یک بار جهت معاینه و انجام آزمایش ها مراجعه نمایند. داکسی سایکلین (شرکت رازک) با دز ۵ mg/kg در دو دز منقسم روزانه، ریفامپین (شرکت الحاوی) با دز ۱۰ mg/kg حداکثر تا ۹۰۰ میلی گرم در

جدول ۱. توزیع فراوانی علائم بالینی و جنس بیماران قبل از درمان با دو رژیم درمانی مورد مطالعه

| PValue | رژیم درمانی ۲ |       | رژیم درمانی ۱ |       | رژیم‌های درمانی / متغیرها |
|--------|---------------|-------|---------------|-------|---------------------------|
|        | درصد          | تعداد | درصد          | تعداد |                           |
| NS     | ۶۱/۹          | ۳۹    | ۵۷/۶          | ۳۸    | جنس<br>مرد                |
|        | ۳۸/۱          | ۲۴    | ۴۲/۴          | ۲۸    | زن                        |
| NS     | ۳۸/۱          | ۲۴    | ۴۲/۴          | ۲۸    | آرتراژی                   |
| NS     | ۶/۳           | ۴     | ۱۳/۶          | ۹     | آرتريت مفاصل محیطی        |
| NS     | ۱۴/۳          | ۹     | ۲۱/۲          | ۱۴    | ساکروایلئیت               |
| NS     | ۴/۸           | ۳     | ۷/۸           | ۵     | اسپلنومگالی               |
| NS     | ۳/۲           | ۲     | ۴/۵           | ۳     | اورکیت                    |
| NS     | ۲۶/۹          | ۱۷    | ۲۲/۷          | ۱۵    | تب                        |
| NS     | ۹۲            | ۵۸    | ۷۸/۸          | ۵۲    | عرق ریزی                  |
| NS     | ۱۱/۱          | ۷     | ۱۵/۲          | ۱۰    | کاهش وزن                  |

NS = معنی دار نیست.

جدول ۲. زمان ایجاد عود بعد از درمان با دو رژیم درمانی تحت بررسی

| درصد | جمع | رژیم درمانی دو |       | رژیم درمانی یک |       | رژیم‌های درمانی / زمان ایجاد عود (ماه) |
|------|-----|----------------|-------|----------------|-------|--|
|      |     | درصد           | تعداد | درصد           | تعداد |  |
| ۳۴/۸ | ۸   | ۳۱/۳           | ۵     | ۴۲/۸           | ۳     | ۰-۳                                    |
| ۲۶/۱ | ۶   | ۲۵             | ۴     | ۲۸/۶           | ۲     | ۴-۶                                    |
| ۳۰/۴ | ۷   | ۳۷/۵           | ۶     | ۱۴/۳           | ۱     | ۷-۹                                    |
| ۸/۷  | ۲   | ۶/۲            | ۱     | ۱۴/۳           | ۱     | ۱۰-۱۲                                  |
| ۱۰۰  | ۲۳  | ۱۰۰            | ۱۶    | ۱۰۰            | ۷     | جمع                                    |

رژیم‌های درمانی دو دارویی نیز با طول مدت درمانی شش هفته و کمتر از آن نیز همراه با عود زیادند به طوری که با داکسی‌سایکلین و ریفامپین به مدت شش هفته میزان عود را بین ۴/۲ تا ۳۹ درصد گزارش نمودند [۱۰، ۹، ۷]. با کوتریموکسازول و ریفامپین به مدت شش هفته اکثر گزارشات در نوشتجات پزشکی مربوط به کودکان مبتلا به بروسلوز است به طوری که Khuri در سال ۱۹۹۳ و Lubani در سال ۱۹۸۹ و Gottesman و همکارانش در سال ۱۹۹۶ میزان عود با این رژیم درمانی

## بحث

درمان بروسلوز در تمام موارد بالینی آن درمان دارویی است مگر در آبه لوکالیزه به خصوص در نخاع و آندوکاردیت بروسلایی که درمان دارویی و جراحی دارد. چون میکروب در داخل ماکروفازها و سایر سلول‌های سیستم رتیولوآندوتلیال جایگزین می‌گردد انتخاب داروها باید براساس نفوذ آنها در داخل سلول‌ها باشد و اکثراً دو دارویی است [۷، ۳، ۲] رژیم‌های درمانی تک دارویی به علت عود بالا مصرف نمی‌شوند [۸، ۷].

و ریفامپین میزان عود را ۲/۳ برابر کاهش می دهد. بنابراین می تواند رژیم ارجح در مقایسه با داکسی سایکلین و ریفامپین باشد. پی گیری بیماران بعد از خاتمه درمان در مطالعه ما نشان داد که بیش از ۶۱٪ موارد عود در طی ۶ ماه بعد از خاتمه درمان اتفاق افتاد. مطالعه دیگران نیز اکثر موارد عود را در طی شش ماه بعد از خاتمه درمان ذکر نمودند [۷، ۱۴].

بنابراین چون اکثر موارد عود در بیماران مبتلا به بروسلوز ناشی از بروسلا ملی تنسیس ایجاد می شود و چون این سوش نیز در جامعه ما شایع است، پی گیری بیماران بعد از خاتمه درمان حداقل تا ۱۲ ماه ضروری است. مطالعه بیشتر با رژیم های درمانی مختلف با طول مدت دو ماهه لازم است تا رژیم درمانی که همراه با عود کمتر باشد انتخاب شود.

### تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، از پرسنل محترم بخش عفونی و مدیریت آزمایشگاه رازی بابل و آقای دکتر حاجی احمدی دکترای آمار حیاتی به خاطر همکاری در این پژوهش قدردانی می شود.

### منابع

[۱] ذوقی، ا.، عبادی، ع. و ثمر، گ. شناسایی سویه های بروسلا در ایران. مجله بیماری های عفونی و گرمسیری ایران بهار ۷۵، سال اول شماره ۱، ص. ۳۷-۴۱.

[2] Mandell, G.L., Bennett, J.E., and Dolin, R., Principles and practice of infectious diseases, 5th Edition. Churchill Livingstone, New York, 2000, pp:2386-2391.

[3] Fauci, A.S., Braunwald, E., Isselbacher, K.H., Wilson, J.D., Martin, J.B., Kapser, D.L., Hauser, S.L., and Longo, D.L., Harrison's principles of internal Medicine, 14th Edition, McGraw-Hill, New York, 1998.

را به مدت شش هفته به ترتیب ۳ و ۴ و ۱۴ درصد گزارش نمودند [۱۱، ۱۲، ۱۳]. در یک مطالعه با کوتریموکسازول + ریفامپین به مدت کمتر از ۶ هفته در بالغین میزان عود را ۴۲٪ گزارش نمودند [۷]. چون اکثر موارد عود عفونت مزمن در جریان عفونت با بروسلا ملی تنسیس ایجاد می شود و با توجه به اینکه این سوش در جامعه ما غالب است [۱، ۷، ۱۴]، لازم است که این بیماران بیش از ۶ هفته درمان گردند. گزارشات در مورد درمان بیش از ۶ هفته در نوشتجات پزشکی محدود است و اکنون نیز بیشتر کتب مرجع درمان ۶ هفته ای را در درمان بروسلوز پیشنهاد می نمایند [۲، ۱۵].

\* در مطالعه ما با داکسی سایکلین و ریفامپین به مدت دو ماه ۲۵٪ عود دیده شد میزان عود با این رژیم درمانی با میزان عود گزارش شده در درمان شش هفته ای تقریباً برابر است [۷، ۹، ۱۰] علت عود زیاد با این رژیم درمانی شاید به علت اولاً سوش بروسلا که در جامعه ما بروسلا ملی تنسیس است [۱] و ثانیاً به علت اثرات تداخلی این دو دارو باشد. ثابت شده است که ریفامپین منجر به کاهش سطح پلاسمایی داکسی سایکلین شده و از اثر ضد بروسلائی آن می کاهد [۳، ۱۶] در مطالعه ما با کوتریموکسازول و ریفامپین ۱۰٪ عود دیده شد مطالعه مشابه با درمان دو ماهه با این رژیم درمانی نیز در نوشتجات پزشکی وجود ندارد گرچه Lubani و همکارانش در سال ۱۹۸۹ در کودکان مبتلا به بروسلوز با درمان بیش از ۶ هفته با این رژیم درمانی هیچ مورد عود مشاهده نکردند [۱۲]. انتخاب رژیم درمانی مناسب و طول مدت درمانی کافی مهم ترین اصل در درمان بروسلوز و جلوگیری از عود است گر چه فاکتورهایی مانند فارماکوکینتیک، تغییرات غلظت آنتی بیوتیک ها در داخل سلول ها، و قدرت ماکروفاژها برای از بین بردن باکتری ها نیز در جلوگیری از عود بیماری موثر می باشند [۷، ۱۴].

مقایسه این رژیم درمانی با رژیم درمانی داکسی سایکلین و ریفامپین نشان داد که تجویز کوتریموکسازول و ریفامپین در مقایسه با داکسی سایکلین

- Rifampicine and Doxycycline versus streptomycine and Doxycycline in human brucellosis, *Med. Clin. Barc.*, 17 (1991) 649-653.
- [11] Khuri Bulos, N.A., Daoud, A.H. and, Azab, S.M., Treatment of childhood brucellosis, *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 12 (1993) 377-381.
- [12] Lubani, M.M., Dudin, K.I., Sharda, D.C., Ndhari, D.S., Araj, G.F., Hafez, H.A., Al-Saleh, Q.A., Helin, I. and Salhi, M.M., A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis, *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 8 (1989) 75-78.
- [13] Gottesman, G., Vanunu, D., Maagan, M.C., Lang, R., Uziel, Y., Sagi, H. and Wolach, B., Childhood brucellosis in Israel, *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 15 (1996) 610-615.
- [14] Ariza, J., Corredoira, J., Pallares, R., Viladrich, P.F., Rufi, G., Pujol, M. and Gudiol, F., Characteristics and risk factors for relapse of brucellosis in human, *Clin. Infect. Dis.*, 25 (1995) 1241-1249.
- [15] Bennett J.C., Plum, F., Cecil Textbook of medicine, 20th Edition, W.B. Saunders Co, 1995, p.1678.
- [16] Colmenero, J.D., Fernandez- Gallardo, L.C., Agundez, J.A., Sedeno, J., Benitez, J. and Valverde, E., Possible implications of Doxycycline + Rifampin interaction for treatment of brucellosis, *Antimicrob. Agent Chemother.*, 38 (1994) 2798- 2802.
- pp.969-671.
- [4] Baldi, P.C., Miguels, E., Eossati, C.A., and wallach, J.C., Serological follow up to human brucellosis by measuring IgG antibodies to Lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of brucella species, *Clin. Infect. Dis.*, 22 (1996) 446-455.
- [5] Bertrand, A., Antibiotic treatment of brucellosis, *Presse Med.*, 25 (1994) 1128-1131.
- [6] Solera, J., Espinosa, A., Geigo, P., Alfaro, E.M., Saez, L., Sepulveda, M.A., and Ruiz, R., Treatment of human brucellosis with Netilmicin and Doxycycline, *Clin. Infect. Dis.*, 22 (1996) 441-445.
- [7] Montejo, J.M., Alberto, I., Zarate, P.G., Alvarez, A., Alonso, J., Canovas, A. and Aguirre, C., Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis, *Clin. Infect. Dis.*, 16 (1993) 671-676.
- [8] Rajapakse, C.N., Osteoarticular brucellosis, *Clin. Rheumatol.*, 9 (1995) 161-77.
- [9] Ariza, J., Gudiol, F., Pallares, R., Viladrich, P.F., Rufi, G., Gorredoira, J. and Miravittles, M.R., Treatment of human brucellosis with Doxycycline plus Rifampine or Doxycycline plus streptomycine, *Ann. Intern. Med.*, 117 (1992) 25-30.
- [10] Solera, J., Medrano, F., Rodriguez, M., Geijo, P. and Paulino, J., A comparative therapeutic and multicenter trial of

## Comparison of the efficacy of two months of treatment with Co-trimoxazol + Rifampine versus Doxycycline + Rifampine in brucellosis

M.R. Hassanjani Roshan\*(M.D)

Dept. of Infectious Diseases, Yahyanejad Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**Introduction.** Treatment of brucellosis is a medical problem, and regimens of treatment with duration of six weeks have significant relapse. This disease is prevalent in our country. The aim of this study was to compare the efficacy of two months of treatment with two different regimens.

**Materials and Methods.** From April 1998 to September 2000, this interventional study was performed on patient with brucellosis in Yahyanejad hospital in Babol. One of this 2 regimens [Co-Trimoxazol + Rifampine (Regimen I) and Doxycycline + Rifampine (Regimen II)] was randomly prescribed and all cases were followed for 12 months. After treatment, clinical manifestations and relapses with 2 regimens were examined by Chi-Square test.

**Results.** 66 cases with mean age  $31.6 \pm 13.7$  years and 63 cases with mean age  $36 \pm 15.4$  years were treated by regimen I and II and relapse rate was 10% and 25.3% respectively. In comparison to regimen II, regimen I reduced relapse rate 2.3 folds ( $P= 0.028$ ). From 23 cases of relapse, 13 cases were female and 10 cases were male and 61% of relapse cases were occurred within six months after treatment.

**Conclusion.** This study showed that Co-trimoxazol + Rifampine in compared with Doxycycline + Rifampine is a preferred regimen. Follow up for one year is necessary following treatment according to find out relapsing cases.

**Key words:** Brucellosis; Treatment Regimen; Relapse; Therapy Duration, Cotrimoxazol + Rifampine; Doxycycline + Rifampine

---

\* Fax: 0111-2225035 Tel: 0111-2223594-7