

# محدودیت در مصرف کوتریموکسازول

ترجمه: دکتر سید محمدصدر

کوتریموکسازول مؤثر و خطر آثار ناخواسته آن کمتر باشد. بعداً در همان سال، زمانی که تری متوپریم به تنهایی ساخته شد، توصیه گردید که باید بجای کوتریموکسازول در عفونتهای ساده دستگاه اداری مصرف شود. این توصیه در سال ۱۹۸۶ نیز تکرار گردید. در ژولای ۱۹۸۶، موارد استعمال کوتریموکسازول محدود شد و در حال حاضر بسیاری از توصیه‌های قبلی ما مطرح می‌شود. در این مقاله ضمن مرور تاریخچه کوتریموکسازول،

کوتریموکسازول که ترکیبی از تری متوپریم (۸۰ میلی‌گرم) و سولفامتوکسازول (۴۰۰ میلی‌گرم) می‌باشد، از سال ۱۹۶۹ در انگلستان موجود بوده است. در زمان شروع مصرف این دارو، DTB (بسولتن دارو و درمان) مصرف کوتریموکسازول را منطقی دانست ولی توصیه‌هایی را در مورد امکان بروز اثرات ناخواسته به پزشکان ارائه نمود. در سال ۱۹۸۰ اعلام گردید که در بعضی از عفونت‌ها، مصرف یک آنتی‌بیوتیک ساده ممکن است به اندازه

تغییرات مجوز مصرف آن مورد بحث واقع شده و چگونگی مصرف آن در درمان بالینی بررسی می‌گردد.

### تاریخچه

به منظور ایجاد طیف وسیع فعالیت ضد باکتریایی و تأخیر در بروز مقاومت نسبت به تری متوپریم این دارو با سولفامتوکسازول ترکیب شده است.

تری متوپریم به عنوان مهارکننده دی هیدروفولات ردوکتاز باکتری شناخته شده است. این آنزیم یکی از آنزیمهای مسئول سنتز فولات باکتری می‌باشد. به نظر می‌رسد که ترکیب تری متوپریم با یک سولفونامید، که ساخته شدن فولات را در مراحل جلوتر وقفه می‌دهد موجب بروز اثری فزاینده (سینرژسم) خواهد گشت. سینرژسم دو دارو با غلظت کم در آزمایشگاه نیز دیده شده است و در حالی که هر کدام از آنها به تنهایی دارای اثر باکتریواستاتیک بوده‌اند، ترکیب آنها اثر باکتریسید داشته است.

### بررسی ارزش سینرژزی

در طول دهه ۱۹۷۰ ارزش بالینی سینرژزی مابین سولفامتوکسازول و تری متوپریم زیر سؤال رفت. علت این تردید آن بود که آزمایشهای بالینی اثر تری متوپریم تنها در درمان عفونت شدید دستگاه ادراری مساوی اثر ترکیب دو دارو اعلام کردند. در مدل‌های تجربی چنین عفونت‌هایی، مصرف غلظت درمانی تری متوپریم، سولفامتوکسازول یا کوتریموکسازول مشخص نمود که اثر ضد باکتری تری متوپریم به تنهایی

تفاوت چندانی با ترکیب آن با سولفامتوکسازول ندارد و اثر باکتریسید ضعیف ایجاد شده چه در مصرف تری متوپریم به تنهایی و چه در مصرف ترکیب آن با سولفامتوکسازول، احتمالاً مربوط به خود تری متوپریم بوده است. بعدها مشخص شد که در درمان عفونت شدید دستگاه تنفسی، تری متوپریم به اندازه کوتریموکسازول مؤثر است.

### تأخیر مقاومت دارویی

در اوائل دهه ۱۹۸۰ امکان طرح مسئله مقاومت باکتریایی فراهم شد. در عمل سرعت بروز مقاومت نسبت به تری متوپریم به تنهایی و یا در ترکیب با سولفامتوکسازول مساوی بود.

### آثار ناخواسته

از آثار ناخواسته جدی کوتریموکسازول که مربوط به سولفونامیدها است، سندرم استیونس جانسون و دیسکرازی خونی می‌باشد. آثار ناخواسته عمده تری متوپریم شامل کبیر و مشکلات روده - معده‌ای می‌باشد. البته تری متوپریم نیز می‌تواند موجب بروز دیسکرازی خونی گردد. در نیمه سال ۱۹۹۵ کمیته ایمنی داروها (CSM) گزارشی از ۱۲۷ مورد مرگ (۷۱ در صد در بیماران بالای ۶۰ سال) همراه با کوتریموکسازول و ۱۵ مورد مرگ (۸۷ در صد در بیماران بالای ۶۰ سال) همراه با مصرف تری متوپریم، دریافت نمود.

بدلیل جامع نبودن گزارشها، امکان مقایسه وقوع مسمومیت مربوط به تری متوپریم نسبت به کوتریموکسازول وجود ندارد. مدت مصرف

و دسترسی به این دو دارو متفاوت است و برای کوتریموکسازول ۲۶ سال و جهت تری متوپریم ۱۵ سال می باشد.

## ●● به منظور ایجاد طیف وسیع فعالیت ضد باکتریایی و تأخیر در بروز مقاومت نسبت به تری متوپریم، این دارو با سولفا متوکسازول ترکیب شده است. ۶۶

در یک مطالعه وسیع و گذشته نگر که اخیراً صورت پذیرفته است، آثار شدید ناخواسته دارویی در ۶۹۵۷۲۸ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. از این عده ۲۳۲۳۹۰ بیمار کوتریموکسازول، ۲۶۶۹۵۱ بیمار تری متوپریم و ۱۹۶۳۹۷ بیمار سفالکسین دریافت نموده بودند. در این مطالعه اطلاعات حاصل از تحقیقات پایه درمانی عمومی بکار گرفته شد. این اطلاعات در طی بیش از ۵ سال (۱۹۹۳ - ۱۹۸۸) و از ۴۲۰ مرکز درمانی در انگلستان جمع آوری شد. بیماران شناخته شده ای که حداقل یک نسخه برای یکی از سه داروی فوق را دریافت کرده بودند طی ۴۵ روز به دلیل نارسایی کلیه، پوست، کبد یا خون به یک متخصص و یا بیمارستان مراجعه کردند. با بکارگیری این معیارها، مشخص گردید که آثار شدید ناخواسته توسط هر یک از سه داروی فوق ایجاد می شود. خطر نارسایی حاد کبد در ۵/۲ نفر از صد هزار نفر از مصرف کننده کوتریموکسازول و در ۳/۸ نفر از صد هزار نفر مصرف کننده تری متوپریم وجود داشت. خطر اریتمای چند شکلی پیشرونده، سندرم استیونس جانسون و نکروز اپی درمی

سمی در ۱/۷ نفر از صد هزار نفر مصرف کننده کوتریموکسازول و در ۰/۸ از صد هزار نفر مصرف کننده تری متوپریم وجود داشت.

این مطالعه عوارضی را که منجر به مراجعه به متخصص یا بیمارستان نگردید، در نظر نگرفته است.

### مصرف در افراد سالمند

در ژوئای ۱۹۸۵، CSM اخطار کرد که احتمال بروز عوارضی ناخواسته و مرگ ناشی از مصرف کوتریموکسازول در بیماران بالای ۶۵ سال سن بیشتر است. هر چند درخواستهای جهت محدودیت مصرف دارو ارائه گردید ولی هیچ تغییری در موارد مجاز استفاده از این دارو داده نشد. در مارس ۱۹۸۶ BRITISH NATIONAL FORMULARY اعلام کرد که کوتریموکسازول در افراد سالمند فقط در شرایطی به کار رود که جایگزین قابل قبولی وجود نداشته باشد.

### تجدید نظر در مجوز مصرف

در ژوئای ۱۹۹۵ مسئولین صدور مجوز اعلام کردند که مجوز مصرف کوتریموکسازول محدود شده است. در حال حاضر این دارو برای درمان عفونت دستگاه ادراری و تشدید حاد برونشیت مزمن و در صورتی که شواهدی مبنی بر ترجیح این دارو بر یک آنتی بیوتیک ساده وجود داشته باشد مورد استفاده قرار می گیرد. شرایطی که ممکن است دلیل مناسبی برای ترجیح این ترکیب باشد مشخص نشده است ولی قطعاً شرایط نادری خواهد بود.

به همین نحو در حال حاضر کوتریموکسازول برای درمان التهاب حاد گوش میانی در کودکان تجویز می‌شود، زیرا در این بیماری دلایل خوبی برای ترجیح کوتریموکسازول به یک آنتی‌بیوتیک ساده وجود دارد. در اینجا هم تعریف مشخصی از «دلایل خوب» وجود ندارد ولی باید شرایطی باشد که مصرف کوتریموکسازول ترجیح داده شود.

**تغییر در تجویز کوتریموکسازول در عمل به این معنی می‌باشد که به جز پنوموسیس تیس پنومونیا، موارد کمی وجود دارد که این دارو بر یک آنتی‌بیوتیک ساده ترجیح داشته باشد.**

کوتریموکسازول هم چنین برای درمان نوکاردیازیس، درمان و جلوگیری از توکسوپلاسموزیس و درمان و پیشگیری (اولیه و ثانویه) از پنوموسیس تیس کارینی پنومونی تیس در بزرگسالان و کودکان تجویز می‌شود. کوتریموکسازول فقط در درمان و جلوگیری از پنوموسیس تیس کارینی به عنوان خط اول درمان قرار گرفته است. در درمان نوکاردیازیس ممکن است اثر یک سولفونامید مساوی اثر کوتریموکسازول باشد. در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی و بویژه آنانیکه آلوده به ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) می‌باشند، کوتریموکسازول برای جلوگیری از توکسوپلاسموزیس مصرف می‌شود. با این وجود جهت درمان، مصرف یک سولفونامید

(سولفادیازین) همراه با پیری متامین بر کوتریموکسازول ترجیح دارد. تغییرات مجوز اشاره‌ای به مصرف کوتریموکسازول در بیماران سالمند نکرده است.

### توضیح تغییرات

مسئولین صدور مجوز بر مبنای توصیه CSM تجویز کوتریموکسازول را محدود کردند. در توضیح تغییرات، CSM اعلام نمود که هیچ اطلاع جدیدی مبنی بر بی‌خطری دارو وجود ندارد، ولی به لحاظ تغییر در روشهای درمانی، مصرف کوتریموکسازول باید به بیماریهای خاص محدود شود. اطلاعاتی که عامل تصمیم‌گیری در محدود کردن مصرف کوتریموکسازول در سال جاری نسبت به گذشته گردید، در دسترس نیست و نمی‌تواند بطور مستقل مورد ارزیابی قرار گیرد.

### نتیجه

تغییر در تجویز کوتریموکسازول در عمل به این معنی می‌باشد که به جز پنوموسیس تیس پنومونیا، موارد کمی وجود دارد که این دارو بر یک آنتی‌بیوتیک ساده ترجیح داشته باشد. در صورتیکه مسئولین صدور مجوز توضیحات بیشتری در مورد علت و چگونگی اتخاذ این تصمیم ارائه دهند مفید خواهد بود. ترتیبات امر باید به گونه‌ای باشد تا اطمینان دهد که در آینده توضیحات کامل‌تری در این زمینه ارائه می‌گردد.

### منبع:

Co - Trimoxazole use restricted, DTB, 33 (12): 92 - 93, 1995.