

دوره‌های کوتاه‌مدت درمان تب روده‌ای با کینولون‌ها در کشورهای در حال توسعه

ترجمه: دکتر مهرداد شکیب‌آذر
داروساز
دکتر احمد رضا شمشیری
دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

خلاصه

چند دهه بود که استفاده از یک دوره ۱۴ روزه از کلرامفنیکل یا کوتریموکسازول روش درمانی استاندارد تب روده‌ای سالمونلایی محسوب می‌شد. حداقل غلظت مهاری کینولون‌های جدید بر ضد گونه‌های سالمونلا بطور In - Vitro در گستره 1 / 0.25mg - 0.003 قرار دارد.

کارآزمایی‌های بالینی اولیه با استفاده از سسپیروفلوکساسین، اوفلوکساسین یا پفلوکساسین بصورت خوراکی برای مدت ۱۴ روز، میزان بهبودی ۱۰۰٪ به همراه داشته است. تحقیقات بعدی با استفاده از این کینولون‌ها به مدت ۷ تا ۱۰ روز نیز به نحو قانع‌کننده‌ای میزان بهبودی ۱۰۰٪ بدست داده است. با این وجود ضمن تحقیقات اخیر با استفاده از دوره‌های ۳ تا ۶ روزه میزان بهبودی اولیه‌ای در حدود ۶۷ تا ۹۹ درصد گزارش شده است. در حال حاضر به نظر می‌رسد درمان با کینولون‌ها به مدت حداقل ۷ روز جایگزینی اقتصادی برای داروهای استاندارد مورد مصرف در عفونت‌های سالمونلایی غیر پیچیده مقاوم به کلرامفنیکل یا

کوتریموکسازول می‌باشد. بهره‌گیری از کینولون‌ها در دوره‌های درمانی کوتاه‌تر (۳ تا ۶ روز) به دلیل میزان بهبودی اندک گزارش شده در کارآزمایی‌های بالینی مقدماتی، نیاز به تحقیق بیشتر دارد.

مقدمه

بررسی وضعیت جاری درمان کوتاه مدت (۱۰ روز یا کمتر) تب تیفوئید غیر پیچیده با کینولون‌ها، بر اساس داده‌های موجود از نتایج منتشر شده در دسترس سالهای ۱۹۹۲ - ۱۹۸۵ انجام شده است. تحلیل صریح مطالعات مقایسه‌ای کنترل شده به دلیل مشکل در اختیار نداشتن بیمار کافی به منظور دستیابی به ارزیابی معنی داری از لحاظ آماری، امکان‌پذیر نمی‌باشد.

برای چند دهه شیمی درمانی استاندارد تب روده‌ای سالمونلایی غیر پیچیده استفاده از کلرامفنیکل یا کوتریموکسازول بمدت ۱۴ روز بوده است. با اینحال ظهور گسترده مقاومت به این داروهای استاندارد سبب تشویق بکارگیری سایر داروها شده است. میزان بروز سالمونلوز

مطالعات In Vitro

گستره حداقل غلظت مهار* (MIC) فلوروکینولون‌ها (آنهایی که نتیجه بهبود بالینی ۱۰۰٪ داشته‌اند) بر ضد گونه‌های مهاجم سالمونلا (عمدتاً سالمونلاتیفی و سالمونلا پاراتیفی) جمع‌آوری شده از منابع مختلف بشرح زیر بوده است:

| | |
|----------------|-----------------|
| سیپروفلوکساسین | ۰/۰۰۳-۰/۲۵ mg/l |
| اوفلوکساسین | ۰/۰۱۵-۰/۲۵ mg/l |
| پفلوکساسین | ۰/۰۶-۰/۲۵ mg/l |

این حداقل غلظتهای مهار بر ضد گونه‌های سالمونلا کمتر از غلظت سرمی و بافتی حاصل از تجویز تک دوزهای خوراکی از این داروها بود. حداکثر غلظتهای سرمی برای این سه کینولون از ۱/۶mg/l تا ۵/۶mg/l متفاوت است.

کارآزمایی‌های بالینی

کارآزمایی‌های بالینی دوره‌های کوتاه مدت (۱۰ روز یا کمتر) با استفاده از سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین و پفلوکساسین در تب روده‌ای سالمونلای اغلب در کشورهای در حال توسعه انجام شده است (۱۳ تحقیق در ۱۱ کشور). در مجموع ۴۵۸ بیمار در این تحقیقات شرکت داشته که تنها ۳۴۲ نفر از آنها قابل ارزیابی بودند (آنگونه که در جدول ۱ نشان داده شده است). ۱۱۶ بیمار به دلیل منفی بودن کشتهای خون، عوارض ثانویه تیفوئید، بیماری زمینه‌ای یا تجویز کینولون برای مدتی بیشتر از ۱۰ روز از این آنالیز حذف شدند. مطالعه حاضر در فیلیپین بر روی ۴۰ بیمار (۲۹ نفر مبتلا به تیفوئید و ۱۱ نفر مبتلا به پاراتیفوئید) بین دوره ۱۰ روزه سیپروفلوکساسین خوراکی،

مهاجم در کشورهای در حال توسعه همچنان از سطح بالایی برخوردار است. از هنگام معرفی فلوروکینولون‌های جدید در دهه ۱۹۸۰ تاثیر و ایمنی آنها در سالمونلوز به اثبات رسیده است. اما رژیم‌های درمانی با این داروها بسیار گران‌قیمت‌تر از داروهای استاندارد بود.

استفاده از یک دوره چهارده روزه کلرامفنیکل یا کوتریموکسازول، درمان استاندارد تب روده‌ای سالمونلای غیر پیچیده برای چندین دهه بود. ۶۶

جهت بهبود صرفه اقتصادی درمان با فلوروکینولون‌ها، کارآزمایی‌های بالینی به منظور کاهش دوره درمان استاندارد، ابتدا در کشورهای در حال توسعه آسیا، آسیای جنوب شرقی و آفریقا انجام پذیرفت. در نخستین تحقیقات جهت بررسی کارآیی فلوروکینولون‌ها در سالمونلوز از رژیم‌های درمانی ۱۴ تا ۱۵ روزه بهره‌گرفته شد. سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم، اوفلوکساسین ۳۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم، پفلوکساسین ۴۰۰ میلی‌گرم و نورفلوکساسین ۴۰۰ میلی‌گرم از راه خوراکی، ۲ تا ۲ بار در روز تجویز گردید. میزان بهبودی با تجویز سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین و پفلوکساسین در دوره‌های ۱۴ تا ۱۵ روزه به ۱۰۰٪ رسید که به طور معمول با داروهای استاندارد امکان‌پذیر نبود. میزان بهبودی برای نورفلوکساسین کمتر (۸۹ تا ۹۴ درصد) بود. از اینرو تحقیقات بعدی تنها با سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین و پفلوکساسین انجام شد.

۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز و کوتریموکسازول خوراکی (۸۰۰ میلی‌گرم سولفامتوکسازول - ۱۶۰ میلی‌گرم تری‌متوپریم) دوبار در روز در روز به مدت ۱۴ روز، مقایسه‌ای انجام داد. در هر گروه ۲۰ بیمار با مشخصات بالینی کاملاً یکسان قرار داشتند و همچنین تمامی سوشهای جدا شده از کشت خون به طور *In Vitro* در برابر هر دو داروی مورد مطالعه حساس بودند. میزان بهبود بالینی و میکروپ‌شناختی در گروه سیپروفلوکساسین ۲۰ نفر از ۲۰ نفر (۱۰۰٪) و در گروه کوتریموکسازول ۱۸ نفر از ۲۰ نفر (۹۰٪) گزارش شد.

۹۹ در حال حاضر به نظر می‌رسد درمان با کینولون‌ها به مدت حداقل ۷ روز، جایگزینی اقتصادی برای داروهای استاندارد مورد مصرف در عفونت‌های سالمونلایی غیرپیچیده مقاوم به کلرامفنیکل یا کوتریموکسازول می‌باشد. ۶۶

در تحقیقات اخیر در اندونزی از دوره‌های کوتا‌هتر (۳ تا ۶ روز) سیپروفلوکساسین به منظور درمان تب تیفوئید یا پاراتیفوئید استفاده شده است. در ۱۰ بیمار با کشت مثبت سالمونلا تیفی و یک بیمار با کشت مثبت سالمونلا پاراتیفی ۸ استفاده از سیپروفلوکساسین خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز به مدت ۶ روز در تمام بیماران سبب بهبودی کامل گردید. گروه ۱۲ نفری دیگری از بیماران با کشت خون مثبت سالمونلا تیفی (۱۰ نفر) و سالمونلا پاراتیفی A (۲ نفر)، سیپروفلوکساسین خوراکی، ۵۰۰ میلی‌گرم

دو بار در روز به مدت ۳ روز دریافت کردند که میزان بهبودی تنها ۶۷٪ گزارش گردید.

اوفلوکساسین خوراکی در دوره‌های کوتاه مدت ۷ تا ۱۰ روزه در تایلند و چین مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان بهبودی در ۲۴ بیمار تایلندی که از اوفلوکساسین خوراکی، ۳۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز استفاده کردند، معادل ۱۰۰٪ بود. این میزان بهبودی (۱۰۰٪) همچنین در ۳۸ بیمار چینی حاضر در دو مطالعه جداگانه که با ۳۰۰ میلی‌گرم اوفلوکساسین خوراکی، دو بار در روز به مدت ۱۰ روز (بیمار) یا ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۹ تا ۱۰ روز (بیمار) درمان شده بودند و نیز در سری کوچکی شامل ۱۳ بیمار در اروپا که اوفلوکساسین خوراکی، ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای ۱۰ روز دریافت کرده بودند، حاصل شد. در مطالعه‌ای چند مرکزی در کشور الجزایر، با دوره کوتا‌هتر (۵ روز) اوفلوکساسین، ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، میزان بهبودی ۱۰۵ بیمار از ۱۰۶ بیمار (۹۹٪) گزارش گردید.

همچنین در کارآزمایی‌های بالینی بر روی ۲۸ بیمار الجزایری، ۵۰ مصری و ۳۰ بنگلادشی که پفلوکساسین خوراکی یا وریدی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای مدت ۷ تا ۸ روز دریافت کرده بودند، میزان بهبود ۱۰۰٪ بدست آمد.

تفسیر

از نتایج کارآزمایی‌های بالینی چنین بنظر می‌رسد که دوره کوتاه مدت درمان با فلوروکینولون‌ها سبب کاهش دوره درمان تب

ضروری می‌نماید. برای نیل به این هدف مشارکت تعداد بیشتری بیمار در کارآزمایی‌های چند مرکزی، همراه با یک پروتکل مطالعاتی مشترک، و مقایسه اتفاقی داروهای جدید با داروهای استاندارد برای انجام کارآزمایی‌های بیشتر در کشورهای در حال توسعه، پیشنهاد می‌گردد. براساس نتایج حاصل از کارآزمایی‌های انجام شده با استفاده از کینولون‌ها به نظر می‌رسد حصول میزان بهبودی ۱۰۰٪ هدفی معقول در درمان تب تیفوئیدی یا پاراتیفوئیدی باشد.

تیفوئیدی یا پاراتیفوئیدی از ۱۴ روز به ۷ تا ۱۰ روز شده و در ضمن باعث رسیدن به میزان بهبودی ۱۰۰٪ می‌گردد. این نتایج از ارزیابی مجموع ۲۰۲ بیمار حاضر در ۹ مطالعه جداگانه به دست آمده است. کارایی دوره‌های کوتاه‌تر (۳ تا ۶ روز) به دلیل میزان بهبودی کمتر (۶۷٪-۹۹٪) حاصل کارآزمایی‌های اولیه بر روی ۱۲۹ بیمار نیازمند مطالعه بیشتر است. از اینرو انجام مشاهدات ارزشمند و ثمربخش به منظور تثبیت کارایی و ایمنی دوره‌های کوتاه مدت درمان تب تیفوئیدی یا پاراتیفوئیدی با کینولون‌ها بسیار

| دارو | مقدار مصرف خوراکی (mg) | دوره درمان | (%) تعداد کل / تعداد بیماران درمان شدن (days) |
|---------------|------------------------|------------|---|
| Ciprofloxacin | 500 bid | 10 | 20/20 (100) |
| | 500 bid | 6 | 9/11 (82) |
| | 500 bid | 3 | 8/12 (67) |
| Ofloxacin | 300 bid | 7 - 10 | 34/34 (100) |
| | 300 bid | 10 | 30/30 (100) |
| | 200 bid | 9 - 10 | 8/8 (100) |
| | 200 bid | 10 | 13/13 (100) |
| Pefloxacin | 200 bid | 5 | 105/106 (99) |
| | 400 bid (IV/oral) | 7 | 28/28 (100) |
| | 400 bid | 7 - 8 | 50/50 (100) |
| | 400 bid (IV/oral) | 7 | 30/30 (100) |

اختصارات: bid = twice daily; IV = intravenous; tid = 3 times daily.

جدول ۱ - دوره‌های کوتاه مدت درمان تب روده‌ای با کینولون‌ها

منبع: زیر نویس:

Limson BM. Short course Quinolone therapy of typhoid fever in developing countries. *Drugs*. 1995; 49(supl. 2): 136 - 138.

* Minimum Inhibitory Concentration