

## مقایسه اثر داروهای ترکیبی و جدا از هم ضد سل بر نتیجه درمان

رقیه گلشا<sup>۱</sup>، فاطمه مهرآور<sup>۲\*</sup>، عبدا. عباسی<sup>۱</sup>، زهرا گرزین<sup>۳</sup>، حمیدرضا کمالی نیا<sup>۴</sup>

۱. متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشیار دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۴. پزشک عمومی، معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

\* نشانی برای مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، تلفن ۸۸۹۸۱۲۳-  
mehravari10261@yahoo.com ، ۰۲۱

پذیرش برای چاپ: بهمن نود و دو

دریافت مقاله: آذر نود و دو

### چکیده

**سابقه و هدف:** درمان بیماری سل نیازمند چندین ماه دارو درمانی است. استاندارد بین المللی برای درمان توپرکلوزیس استفاده از داروهای ترکیبی را توصیه کرده است و از طرفی سازمان جهانی بهداشت داروهای ترکیبی را در لیست داروهای ضروری قرار داده است. هدف از این مطالعه مقایسه نتیجه درمان بیماران مسلول با داروهای ترکیبی و جدا بود.

**روش کار:** در این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی ۵۲۸ بیمار مبتلا به سل در طی سال های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱، به صورت غیراحتمالی در دو گروه داروهای قدیم (۲۷۱ بیمار) و جدید ترکیبی (۲۵۷ بیمار) قرار گرفتند و نتیجه درمان در دو گروه براساس مدل رگرسیون لجستیک چند جمله ای (Multinomial logistic regression model) با استفاده از نرم افزار SPSS16 سنجیده شد.

**یافته ها:** بین سن، جنس، محل سکونت و وضعیت زندانی بودن ارتباط معنادار آماری در بین دو گروه رژیم دارویی یافت نشد. بین نوع گروه دارویی و نتیجه ی درمان اختلاف معنادار آماری وجود داشت ( $P < 0.001$ ). در زیر گروه بهبود یافته ( $OR = 1/8$ ) و تکمیل درمان ( $OR = 3/6$ ) داروهای جدید نسبت به داروهای قدیمی موثر تر بودند.

**نتیجه گیری:** استاندارد بین المللی برای درمان توپرکلوزیس استفاده از داروهای ترکیبی را توصیه کرده است. بر اساس یافته های این مطالعه، داروهای ترکیبی جدید ضد سل دارای نتایج درمانی مطلوب تری نسبت به داروهای قدیمی هستند.

**کلمات کلیدی:** توپرکلوزیس، داروهای ترکیبی ضد سل، داروهای جدا از هم، نتیجه ی درمان، FDC

### مقدمه

حالی است که با مرگ چنین فردی به طور متوسط ۱۵ سال درآمد خانواده به طور یک جا از بین خواهد رفت (۲).

در ایران، استان گلستان هر ساله، بعد از سیستان و بلوچستان به عنوان دومین استان پرشیوع کشور از نظر بیماری سل گزارش می شود. طی مطالعه سالک و هم کاران در سال ۱۳۸۲ مشخص شد که سیستانی ها و بلوچ ها بیش از ۵۰ درصد کل موارد سل گلستان را به خود اختصاص می دهند در حالی که تنها ۲۰ درصد کل جمعیت استان را به خود اختصاص می دهند (۳).

اجرای کامل استراتژی DOTS، بهترین راه پیش گیری از بروز موارد مزمن سل و گسترش MDR-TB است. به عبارت دیگر، بهترین راه پیش گیری از ایجاد مقاومت دارویی، تبعیت از راهنمای کشوری مبارزه با سل یعنی تجویز صحیح و کامل رژیم درمانی حاوی داروهای خط اول ضد سل به صورت تحت نظارت مسقیم روزانه یک ناظر مطمئن، علاقمند و آموزش دیده برای موارد سل حساس به دارو است.

یکی از بزرگ ترین مسائل بهداشتی جهان، بیماری سل است. تخمین زده می شود که از هر سه نفر جمعیت جهان، یک نفر به باسیل سل آلوده بوده و در هر ثانیه یک نفر به تعداد آنان افزوده می شود. نگران کننده این است که طبق برآوردهای موجود ۵۰ میلیون نفر از این افراد، به باسیل سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) آلوده هستند (۱). در سال ۲۰۱۰ میلادی، حدود ۸/۸ میلیون نفر جدید به سل فعال مبتلا شده و حدود ۱/۱ میلیون نفر در اثر این بیماری جان می سپارند. در حال حاضر ۲۰ میلیون نفر در جهان به بیماری سل مبتلا هستند که بیش از ۸۰ درصد این موارد، تنها مربوط به ۲۲ کشور در حال توسعه جهان است. بیش از ۹۰ درصد موارد بیماری و مرگ ناشی از سل در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد، کشورهایی که ۷۵٪ موارد بیماری در آنها به فعال ترین گروه سنی به لحاظ اقتصادی (یعنی ۱۵ تا ۵۴ سالگی) تعلق دارد. در این کشورها یک فرد بزرگ سال مبتلا به سل به طور متوسط ۳ الی ۴ ماه قادر به کار کردن نبوده و لذا ۲۰ تا ۳۰٪ درآمد سالانه خانواده وی از دست می رود؛ این در

ترکیبی در کشور مطالعه حاضر جهت مقایسه نتیجه درمان در بیماران مبتلا به سل درمان شده با داروهای قدیمی جدا از هم و ترکیبی جدید شهرستان گرگان در سال ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ انجام شد.

### روش کار

این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی در مدت دو سال در شهرستان گرگان انجام شد. جامعه پژوهش کلیه بیمارانی هستند که تشخیص سل برای آنها در این مدت قطعی گردیده است. اطلاعات کلیه بیماران مسلول شناسایی شده در شبکه بهداشت شهرستان گرگان طی سال های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ ارزیابی شد. معیار های ورود به مطالعه شامل سل ربوی و خارج ربوی تازه تشخیص داده شده، آزمایش مستقیم میکروسکوپی اس میر خلط مثبت (حداقل ۲ اس میر خلط مثبت از نظر باسیل اسید فاست)، بیمارانی که از قبل آنتی بیوتیک درمانی نشدند یا کم تر از چهار هفته تحت درمان بوده اند و دارای رضایت آگاهانه از شرکت در مطالعه بوده باشند. موارد خروج از مطالعه شامل بیماران مبتلا به اختلالات خونی شدید، اختلالات اعصاب محیطی (Peripheral neuritis)، زنان باردار و شیرده، سابقه اختلالات روانی و الکلیسم، هرگونه منع مصرف برای استفاده از داروهایی که طی مطالعه باید مصرف شود، بیماران با نتیجه کشت منفی و بیماران مقاوم به ریفامپین بود.

در راستای اجرای نظام مراقبت و درمان بیماری سل، از ابتدای خرداد سال ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی گلستان داروهای ترکیبی ضد سل (FDC) جایگزین داروهای غیر ترکیبی در بزرگ سالان بالاتر از ۳۰ کیلوگرم گردید. مصرف این داروها براساس برنامه DOTS و تحت نظارت مستقیم کارکنان بهداشتی با تاکید بر عوارض دارویی و گزارش فوری تلفنی عوارض شدید به پزشک هم آهنگ کننده سل استان گلستان می باشد.

بیمارانی که از فروردین ماه ۱۳۹۰ تا پایان اردیبهشت ۱۳۹۱ تشخیص سل برای آن ها قطعی گردید در گروه درمانی با داروهای قدیمی و آنان که از ابتدای خرداد سال ۱۳۹۱ تا پایان اسفند ۱۳۹۱ تشخیص داده می شدند، در گروه درمانی با داروهای ترکیبی جدید قرار گرفتند. بدین صورت بیماران به روش غیراحتمالی در دو گروه داروهای جدید و داروهای قدیمی و مورد مقایسه قرار گرفتند. اشکال دارویی ضد سل ترکیبی وارده به کشور (کشور تولید کننده: هندوستان)، نام کمپانی آن Macleods بوده است و گنجایش قوطی داروها: چهاردارویی (۵۰۰ عددی)، سه دارویی (۱۰۰۰ عددی)، دو دارویی (۱۰۰۰ عددی) و تاریخ تولید داروها ۲۰۱۱/۸ و تاریخ انقضای آن ۲۰۱۳/۷ بوده است.

تمام اصول اخلاقی هلیسینکی در این مطالعه رعایت شد. در مطالعات قبلی هیچ گونه عارضه شناخته شده ای در بیماران در طی استفاده از داروهای ترکیبی ضد سل گزارش نشده است و این داروها توسط WHO تایید شده است و توسط بسیاری از بیماران مسلول جهان مصرف می گردد. مقدار دوز مصرفی داروهای مورد استفاده در هر دو گروه طبق پروتکل WHO توصیه شده بود. بیمار می توانست هر زمان که بخواهد از مطالعه خارج شود. کلیه اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه باقی می ماند و جهت ثبت اطلاعات از کد یا شماره پرونده به جای نام و نام خانوادگی استفاده شد. این مطالعه در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان مورد تصویب قرار گرفت. نتایج مطالعه با مصالح زیست محیطی جامعه بشری منافاتی نداشت.

دوره درمان و تعداد داروی مورد مصرف بسته به شدت بیماری و قسمت های درگیر بدن متفاوت است ولی به طور متوسط بین شش ماه تا یک سال می باشد. آلودگی هم زمان به بیماری ایدز می تواند درمان بیماری را بسیار مشکل کند. درمان انواع مقاوم به درمان باسیل سل از چالش های پزشکی است (۴). طول مدت درمان معمول شش ماه است که ۲ ماه اول مرحله حمله ای شامل ۴ داروی ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول است و ۴ ماه بعدی در مرحله نگهدارنده از ۲ داروی ایزونیاژید و ریفامپین استفاده می شود.

مشکل مصرف آنتی بیوتیک ها مقاوم شدن باکتری ها به آنها است. استفاده از آنتی بیوتیک ها اغلب دارای عارضه نیز هست. مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها که به طور منظم مصرف می شوند شامل مقاومت اولیه و ثانویه است. مقاومت اولیه در افراد آلوده به نوع شدید احتمال بیشتری دارد. برای این افراد نباید فقط داروهای با کیفیت پایین استفاده کرد. موضوع مقاومت دارویی یک مساله فراگیر است چرا که هرچه طول درمان بیشتر باشد نیاز به داروهای گران تر (داروهای سری دوم درمان) بیشتر می شود (۵). مقاومت می تواند به صورت مقاومت چند دارویی نیز باشد. در مطالعه عباسی در استان گلستان در سال ۲۰۰۵ بر روی ۲۶۰ بیمار مبتلا به سل جدید مشخص شد که شیوع مقاومت دارویی در این منطقه کم تر از ۰/۵ درصد است (۶).

درمان بیماری سل نیازمند چندین ماه دارو درمانی است و استفاده غیرمنظم از داروهای ضد سل منجر به ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک های ضد سل می گردد (۷). استاندارد بین المللی برای درمان توبرکلوزیس استفاده از داروهای ترکیبی را توصیه کرده است (۸) و از طرفی سازمان جهانی بهداشت داروهای ترکیبی ۲ و ۳ و ۴ دارویی را در لیست داروهای ضروری قرار داده است (۷). اگرچه در حال حاضر شواهد مستقیمی که نشان دهنده این باشد که داروهای ترکیبی باعث کاهش قابل توجه مقاومت دارویی ضد سل می گردد (۹) اما یک مطالعه در چین نشان داد بیمارانی که داروهای ترکیبی سه دارویی استفاده می کردند در مقایسه با بیماران مسلول که داروهای جدا از هم مصرف می کردند عوارض دارویی مشابهی را بروز دادند (۱۰).

از ابتدای سال ۱۳۸۵ داروهای ترکیبی به فهرست دارویی ایران اضافه شد که همگی به صورت قرص بوده است و شامل داروهایی با ترکیبات دو دارویی و سه دارویی و چهار دارویی می باشد. در سال ۱۳۹۰ این داروها وارد ایران شدند و از ابتدای اسفند ماه ۱۳۹۰ در سه دانشگاه زابل و زاهدان و گلستان به صورت آزمایشی توزیع شد. این داروها سبب همکاری بیش تر بیمار و افزایش موفقیت اجرای DOTS می گردد. دلایل اصلی مصرف داروهای ترکیبی ضد سل در مطالعات مختلف ذکر شده است. افزایش تمکین به درمان بیماران بدلیل کاهش تعداد قرص مصرفی روزانه، کاهش خطر ایجاد مقاومت دارویی ناشی از ناقص بودن ترکیب رژیم دارویی تجویزی از سوی پزشک و یا ناقص بودن ترکیب رژیم دارویی پیچیده شده از سوی داروخانه و یا تصمیم خودسرانه بیماران در توقف مصرف برخی از اقلام دارویی از دلایل اصلی توصیه به مصرف FDC بوده است (مستندات جلسه داروهای ترکیبی ضد سل مرکز بهداشت استان). تسهیل تعیین و تجویز رژیم دارویی بیماران، تسهیل حمل و توزیع دارو، اطمینان بیش تر از کیفیت داروها، اطمینان بیش تر از تهیه به موقع، مستمر و لاینقطع داروها، کمک به جمع آوری داروهای ضد سل از داروخانه های غیر دولتی از دلایل دیگر توصیه به مصرف FDC می باشد (۱۱). با توجه به میزان شیوع بیماری سل خصوصا در استان گلستان و با توجه به ورود جدید داروهای

دو گروه درمانی فقط از نظر سابقه تماس و نوع سل اختلاف معنی دار داشتند (جدول ۱). نتایج حاصل از مدل رگرسیون لجستیک نشان داد که بین نوع گروه دارویی (قدیم و جدید) و نتیجه ی درمانی اختلاف معنادار آماری وجود دارد ( $P < 0.001$ ، جدول ۲) و می توان گزارش کرد داروهای ضد سل جدید و ترکیبی تاثیر بهتری نسبت به داروهای قدیمی در نتیجه ی درمان مطلوب بیماران مبتلا به سل داشته است به طوری که در زیر گروه بهبود یافته ( $OR=1/8 [1/6-5/1]$ ) و تکمیل درمان ( $OR=3/6 [1/12-07/1]$ ) داروهای جدید نسبت به داروهای قدیمی موثر تر بوده اند اما در زیر گروه های درحال درمان، شکست درمان، غیبت از درمان، انتقال یافته، بیماران فوت شده و اشتباه در تشخیص نسبت به نوع رژیم دارویی جدا از هم و ترکیبی اختلاف معناداری دیده نشد. تاثیر داروهای جدید در زیر گروه بهبود یافته ۱/۸ برابر گروهی بود که داروهای قدیمی مصرف می کردند. از طرفی می توان گفت بیمارانی که داروهای ترکیبی ضد سل را دریافت می کردند ۳/۶ برابر بیمارانی که داروهای جدا از هم را مصرف می کردند، تکمیل درمان داشته اند.

اطلاعات به دست آمده در نسخه ی ۱۶ نرم افزار SPSS (SPSS Inc., SPSS Chicago, IL, USA) وارد و تجزیه و تحلیل شد. نتیجه ی درمان در دو گروه نیز براساس مدل رگرسیون لجستیک چند جمله ای (Multinomial logistic regression model) مقایسه شد. در این مطالعه فاصله اطمینان ۹۵ درصد مورد نظر قرار گرفت و  $P < 0.05$  معنی دار محسوب شد.

### یافته ها

در این مطالعه تعداد کل ۵۲۸ نفر بیمار مبتلا به سل ریوی و خارج ریوی از فروردین ماه ۱۳۹۰ تا اسفند ماه ۱۳۹۱ شرکت کردند که از این تعداد ۲۷۱ بیمار در گروه درمان با داروهای قدیمی و ۲۵۷ بیمار در گروه درمان با داروهای جدید ترکیبی بودند. بیمارانی که از فروردین ماه ۱۳۹۰ تا پایان اردیبهشت ۱۳۹۲ تشخیص سل برای آن ها قطعی می گردید در گروه درمانی با داروهای قدیمی و آنان که از ابتدای خرداد سال ۱۳۹۱ تا پایان اسفند ۱۳۹۱ تشخیص داده می شدند، در گروه درمانی با داروهای ترکیبی جدید قرار می گرفتند.

جدول ۱. توزیع بیماران مسلول در دو گروه دارویی ترکیبی و جدا از هم براساس شاخص های جمعیت شناختی و بیماری\*

تعداد (درصد)		متغیر ها
داروهای جدید (۲۵۷ نفر)	ترکیبی داروهای قدیمی جدا (۲۷۱ نفر)	
۱۲۶ (۴۹)	۱۲۹ (۴۷/۶)	جنس: زن
۱۳۱ (۵۱)	۱۴۲ (۵۲/۴)	مرد
۴۶/۱۵ (۱۹/۶۳)	۴۵/۷۰ (۲۰/۳۴)	میانگین سن (SD)
۵۵/۷۷ (۱۵/۴۷)	۵۶/۶۱ (۱۴/۸۱)	میانگین وزن (SD)
۲۴۴ (۹۴/۹)	۲۵۳ (۹۳/۴)	ملیت ایرانی
۱۳ (۵/۱)	۱۸ (۶/۶)	غیر ایرانی (افغان و تاجیک)
۱۴۲ (۵۵/۳)	۱۵۱ (۵۵/۷)	محل سکونت شهر
۱۱۵ (۴۴/۷)	۱۲۰ (۴۴/۳)	روستا
۲۳۸ (۹۲/۶)	۲۵۳ (۹۳/۴)	وضعیت زندانی غیر زندانی
۱۹ (۷/۴)	۱۸ (۶/۶)	زندانی
۲۰۹ (۸۱/۳)	۱۹۳ (۷۱/۲)	نوع سل ریوی
۴۸ (۱۸/۷)	۷۸ (۲۸/۸)	خارج ریوی
۲۱۷ (۸۴/۴)	۲۵۰ (۹۲/۳)	مورد بیماری جدید
۴۰ (۱۵/۶)	۲۱ (۷/۷)	سایر
۷۷ (۳۰)	۷۳ (۲۶/۹)	سابقه ی تماس دارد
۱۰۹ (۲۴/۴)	۹۱ (۳۳/۶)	ندارد
۷۱ (۲۷/۶)	۱۰۷ (۳۹/۵)	نامشخص
۱۰۰ (۳۸/۹)	۱۳۴ (۴۹/۴)	مرکز ارجاع مطب (کلینیک خصوصی)
۱۳۰ (۵۰/۶)	۱۱۶ (۴۲/۸)	نظام شبکه بهداشت
۴۱ (۱۰/۵)	۷ (۷/۸)	سایر

\*اختلاف دو گروه فقط از نظر سابقه تماس ( $P < 0.013$ ) و نوع سل ( $P < 0.006$ ) معنی دار بود.

جدول ۲. مقایسه نتیجه درمان بیماری سل در دو گروه دارویی ترکیبی و جدا از هم در تحلیل چند متغیره

نتیجه درمان	تعداد (درصد)		انحراف معیار			ضریب رگرسیونی (β)	OR	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	سطح معنی داری
	داروهای ترکیبی جدید (۲۵۷ نفر)	داروهای قدیمی جدا (۲۷۱ نفر)	کل (۵۲۸ نفر)						
در حال درمان	۹ (۳/۵)	۴ (۱/۵)	۱۳ (۲/۵)	۰/۴	۰/۰۰۱	۱/۰۰	۰/۱-۵/۱	ns	
بهبود یافته	۱۳۲ (۵۱/۴)	۱۰۹ (۴۰/۲)	۲۴۱ (۴۵/۶)	۰/۳	۲/۶۸	۱/۸	۱/۵-۶/۱	۰/۰۰۱	
تکمیل درمان	۷۸ (۳۰/۴)	۱۲۵ (۴۶/۱)	۲۰۳ (۳۸/۴)	۰/۳	۲/۱۵	۳/۶	۱/۰۷-۱۲/۱	۰/۰۰۱	
فوت	۸ (۳/۱)	۱۸ (۶/۶)	۲۶ (۴/۹)	۰/۴	۰/۱۱	۵/۰	۱/۱-۲۱/۴	ns	
شکست درمان	۱۵ (۵/۸)	۶ (۲/۲)	۲۱ (۴)	۰/۴	۰/۵۱	۰/۹	۰/۱-۴/۰	ns	
غیبت	۴ (۱/۶)	۴ (۱/۵)	۸ (۱/۵)	۰/۶	۰/۸۱	۲/۲	۰/۳-۱۳/۰	ns	
انتقال یافته	۲ (۰/۸)	۱ (۰/۴)	۳ (۰/۶)	۰/۷	۱/۵۰	۱/۱	۰/۰۷-۱۶/۳	۰/۰۵	
اشتباه تشخیص	۹ (۳/۵)	۴ (۱/۵)	۱۳ (۲/۵)	این دسته در مدل به عنوان رفرنس قرار گرفت.					

### بحث

در این مطالعه ۵۲۸ بیمار مبتلا به سل (ریوی و خارج ریوی) در دو گروه داروهای جدید ترکیبی و داروهای قدیمی مقایسه شدند. نتایج این مطالعه نشان دهنده آن است که مصرف داروهای ترکیبی جدید ضد سل، اختلاف معنی داری در سطح نتایج درمانی، نسبت به داروهای قدیمی جدا از هم ایجاد می کند. دو گروه درمانی فقط از نظر سابقه تماس و نوع سل اختلاف معنی دار داشتند.

این پژوهش بیان می کند که داروهای ضد سل جدید که از خرداد ۱۳۹۱ برای درمان بیماران مبتلا به سل، طبق برنامه ی ملی در استان گلستان به صورت آزمایشی اجرا شد، نتیجه درمان در دو زیر گروه بهبود یافته و تکمیل درمان نتایج مطلوب تری نسبت به گروه بیماران با داروهای ضد سل قدیمی داشت. اما در سایر زیرگروه ها این تاثیر مثبت دیده نشده است. لذا می توان گفت داروهای جدید نسبت به داروهای قدیمی موثر تر بوده اند. Lienhardt و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده که در پاریس انجام شد، گزارش کردند که ۹۳ درصد از بیماران در گروه دارویی ترکیبی و ۹۴ درصد در گروه داروهای جدا از هم دارای نتیجه درمان رضایت بخش بودند و بیان داشت که از مزیت های FDC آن است که بیمار قرص کم تری می گیرد، در نتیجه درمان ساده تر و میزان مقاومت دارویی کم تر می شود و FDC باید به عنوان بخش جدایی ناپذیری از درمان برای سل به کار رود (۱۲).

در مطالعه ی Blomberg و fourie بیان می شود که داروهای ترکیبی ضد سل (FDC) در کنترل بیماری توبرکلوزیس، نسخه نویسی پزشکان و پذیرش دارویی بیماران موثر است اما نتیجه درمان نسبت به داروهای قدیمی تغییر محسوسی ندارد (۷). مطالعه ای در هونگ کونگ نشان داد که داروهای ترکیبی ۳ تایی شامل ریفامپین، ایزونیاژید و پیرازینامید اثرات مشابه ای در مقایسه با استفاده از این داروها به صورت مجزا دارد ولی میزان مقبولیت آن برای بیمار در حالت ترکیبی بیش تر است (۱۰). در برخی مطالعات اثر ایزونیاژید و ریفامپین با یا بدون پیرازینامید در استفاده روزانه بررسی شد که نشان دادند داروهای ترکیبی ۲ و ۳ دارویی به خوبی تحمل می شوند. در مقایسه با حالت جدای داروها، عوارض جانبی مشابه دارند و تفاوتی برای مقاومت اکتسابی آنها وجود ندارد (۱۳و۱۴).

اثر بخشی داروهای ترکیبی در بیماری های مزمنی مانند پرفشاری خون (۱۲)، دیابت و افزایش چربی خون در برخی مطالعات گزارش شده است. مطالعه ای که در سال ۲۰۰۸ در هند بر روی ۲۱۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو که دارای افزایش چربی خون نیز بودند انجام شد نشان داد که مصرف سه هفته از داروی ترکیبی ضد دیابت و چربی خون اثربخشی اولیه و ثانویه قابل توجهی در بیماران داشته است (۱۵).

اگر چه در این مطالعه به علت عدم تایید مثبت صحیح و قابل اعتماد اطلاعات مربوط به عوارض داروها، قادر به بررسی اختلاف از نظر عوارض دارویی بین دو گروه داروهای جدید و قدیمی نبودیم اما مطالعه ای از چین بیانگر این بود که بروز عوارض جانبی در هر دو گروه نسبت مشابهی دارد (۱۰). Monedero و هم کاران (۲۰۱۱) مرور نظام مندی بر متون با هدف تعیین شواهدی برای ارتقای استفاده از داروهای ترکیبی ضد سل جهت کنترل و درمان بیماری سل انجام دادند. این مطالعه بیان داشت که در اکثر مطالعات، اثربخشی و میزان درمان و عود مجدد داروهای ترکیبی و جدا از هم ضد سل مشابه هم بوده است. اما موضوعات دیگر از جمله قابل قبول بودن و تبعیت و فواید اجرایی و هزینه های داروهای ترکیبی نسبت به داروهای جدا از هم بهتر بوده است (۱۶). ما در این مطالعه دریافتیم که میزان تکمیل درمان و بهبودیافتگی در داروهای ترکیبی ضد سل نسبت به داروهای جدا از هم ضد سل بیشتر بوده است. از محدودیت های این مطالعه می توان به احتمال اشتباه در محاسبه و تامین دارو (اعم از Over or Under Estimation)، احتمال عدم رعایت بهداشت بعلت Loose بودن داروها (نداشتن درآه یا بلیستر)، احتمال اشتباه در تجویز ترکیب های دو دارویی و سه دارویی (بدلیل مشابهت زیاد رنگ و سائز قرص ها)، اشکال در محاسبه داروها اشاره کرد. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور برای تعیین اثربخشی داروهای ترکیبی ضد سل نسبت به داروهای جدا از هم صورت پذیرد.

### نتیجه گیری

استاندارد بین المللی برای درمان توبرکلوزیس استفاده از داروهای ترکیبی را توصیه کرده است و از طرفی سازمان جهانی بهداشت داروهای ترکیبی دو، سه و چهار دارویی را در لیست داروهای ضروری قرار داده است. دلایل اصلی مصرف داروهای ترکیبی ضد سل در مطالعات مختلف ذکر شده است. افزایش اثر بخشی و تمکین به درمان بیماران، کاهش خطر ایجاد مقاومت دارویی از دلایل اصلی توصیه به مصرف داروهای ترکیبی ضد سل (FDC) بوده است. ما در این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی، دریافتیم که میزان تکمیل درمان و بهبودیافتگی در داروهای ترکیبی ضد سل نسبت به داروهای جدا از هم ضد سل بیش تر است.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می دانند تا از بیماران گمنامی که در این مطالعه از اطلاعات پرونده های آنان استفاده شد قدردانی نمایند. هم چنین از حمایت های معنوی معاونت محترم تحقیقات و فناوری و معاونت آموزشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان در اجرای این مطالعه سپا سگزار می شود.

## REFERENCES

---

1. Geneva. Global tuberculosis control: a short update to the 2012 report. World Health Organization. 2012.
2. Global Tuberculosis Control Report 2009. Available from: URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/pdf/full\\_report.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf). Accessed April 4, 2009.
3. Salek S, Masjedi MR, Salek S, Emami H . Incidence Rate of Pulmonary Tuberculosis among Different Ethnicities in Golestan Province from 1999 to 2003. Iranian Journal of Epidemiology 2008;3(3&4): 15-20.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. Vol 4. p. 2863-66.
5. Fair E, Hopewell PC, Pai M. International Standards for Tuberculosis Care: revisiting the cornerstones of tuberculosis care and control. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Feb;5(1):61-5.
6. Abassi A, Aarabi M. The efficacy of DOTS strategy in treatment or failure of treatment in respiratory Tuberculosis. Journal of Gorgan University of Medical Sciences 2004;6(13): 82-78.
7. Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis. Application in standard treatment regimens. Drugs 2003; 63: 535-53.
8. Fair E, Hopewell PC, Pai M. International standards for tuberculosis care. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Feb; 5(1):61-5.
9. Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bull World Health Org 2001; 79: 61-79.
10. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1618-22.
11. Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Apr;15(4):433-9.
12. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, Kim SJ, Jindani A, Enarson DA, Nunn AJ; Study C Trial Group. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. JAMA. 2011 Apr 13;305(14):1415-23.
13. Ellard GA, Ellard DR, Allen BW, Girling DJ, Nunn AJ, Teo SK, Tan TH, Ng HK, Chan SL. The bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in two commercially available combined formulations designed for use in the short-course treatment of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1986 Jun;133(6):1076-80.
14. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council "Assessment of a Daily Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in a Controlled Trial of Three 6-Month Regimens for Smear-positive Pulmonary Tuberculosis", American Review of Respiratory Disease, Vol. 143, No. 4\_pt\_1 (1991), pp. 707-712. doi: 10.1164/ajrccm/143.4\_Pt\_1.707
15. Balasubramanian R, Varadharajan S, Kathale A, Nagraj LM, Periyandavar I, Nayak UP, Sharma A, Bolmall C, Baliga VP. Assessment of the efficacy and tolerability of a fixed dose combination of atorvastatin 10 mg + metformin SR 500 mg in diabetic dyslipidaemia in adult Indian patients. J Indian Med Assoc. 2008 Jul;106(7):464-7.
16. Monedero, J. A. Caminero. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. INT J TUBERC LUNG DIS. 2011. 15(4):433-439.