

## بررسی عوارض داروهای ضد سل در مبتلایان HIV

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۱۵

### چکیده

مهرناز رسولی نژاد<sup>۱</sup>، محمدعلی بویر<sup>۲\*</sup>،  
حمید عمادی کوچک<sup>۲</sup>،  
مهرداد حبیبی<sup>۲</sup>، نصرت‌الله ملازاده<sup>۳</sup>،  
بنفشه مرادمند بدیع<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات ایدز

۲- گروه بیماری‌های عفونی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه عفونی و عضو هیأت علمی دانشگاه

علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

\* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز بیمارستان  
امام خمینی، بخش عفونی طبقه همکف

تلفن: ۰۹۱۴۱۸۱۰۰۳۳

email: Drbouyer@yahoo.com

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع بالای سل در مبتلایان به HIV/AIDS، این بیماری عامل مهم مرگ و میر در این بیماران می‌باشد. <sup>۱</sup> حدود یک سوم افراد مبتلا به HIV به‌طور همزمان مبتلا به عفونت سلی هستند. <sup>۲</sup> عدم کنترل مناسب این عفونت بار اقتصادی و اجتماعی زیادی را به جامعه تحمیل می‌نماید. با توجه به آن‌که مطالعات در خصوص تعیین عوارض داروهای ضد سل در بیماران مبتلا به HIV کمتر انجام شده است، همچنین به دلیل اهمیت کاهش مرگ و میر، کاهش هزینه‌های بیمار، شناسایی فارماکوکینتیک دارویی و اهمیت تکمیل درمان‌های ضد سل، این مطالعه انجام گردید. **روش بررسی:** مطالعه به صورت کوهورت تاریخی طراحی شد. با مراجعه به مرکز تحقیقات ایدز، مرکز مشاوره، بیماری‌های رفتاری و واحدهای مبارزه با سل مراکز بهداشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، تعداد ۷۵ بیمار HIV مثبت و منفی مبتلا به سل ریوی منطبق با معیارهای ورود و خروج، انتخاب شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. **یافته‌ها:** در مطالعه حاضر فراوانی نوروپاتی محیطی (۷۳٪/۲۷)، آرتراالژی (۸۳٪/۳۱)، استفراغ (۴۸٪/۱۸)، سردرد (۷۰٪/۲۶)، سرگیجه (۵۴٪/۲۰)، سمیت کلیوی (۱۰٪/۴) و راش پوستی (۲۷٪/۱۰) در مبتلایان به عفونت HIV به‌طور معنی‌داری بیش از بیمارانی بود که به عفونت HIV مبتلا نبودند. ولی بین فراوانی سمیت کبدی، تب و آنمی ارتباط معنی‌دار وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** بیماران مبتلا به سل و آلوده به HIV که تحت درمان داروهای ضد رتروویروسی نیستند به عوارض داروهای خط اول درمان سل بیشتر مبتلا می‌شوند.

**کلمات کلیدی:** سل، HIV، هپاتوتوکسیسیته، داروهای ضد سل، عوارض دارویی.

### مقدمه

مرگ‌ها در بیماران مبتلا به توبرکولوزیس می‌باشد. <sup>۴</sup> در ایران نیز همانند سایر کشورهای در حال توسعه، شیوع بیماران با HIV/AIDS در حال افزایش می‌باشد. درمان سل در بیماران مبتلا به HIV پیچیده است و در این بیماران باید وضعیت ایمونولوژی بیمار، درخواست درمان آنتی رتروویرال و واکنش‌های دارویی در نظر گرفته شود. <sup>۵</sup> بیماران HIV مثبت رژیم درمانی مناسب سل را بیماران به‌خوبی تحمل می‌کنند و به خوبی به درمان ضد سل پاسخ می‌دهند. درمان سل در بیماران مبتلا به HIV به دلیل شیوع توکسیسیته دارو، تداخلات احتمالی دارویی، واکنش‌های پارادوکسیکال نیاز به مانیتور بیمار در فواصل زمانی کوتاه دارد. داروهای ضد سل مانند هر داروی دیگر با عوارضی همراه است که نوروپاتی محیطی، راش، عوارض گوارشی، هپاتیت و حوادث نوروپاتی از شایع‌ترین آن‌ها می‌باشند. مطالعات

سل (Tuberculosis)، یک بیماری فرصت‌طلب مهم در افراد آلوده به HIV در جهان است. در فردی با تست پوستی مثبت که آلوده به HIV می‌باشد، خطر سالیانه گسترش سل فعال، ۱۵-۳٪ است. علاوه بر شیوع بالای سل در مبتلایان به HIV/AIDS، این بیماری عامل مهم مرگ و میر در این افراد می‌باشد. <sup>۱</sup> شیوع سل در جهان از اواخر دهه ۱۹۸۰ افزایش یافت. این افزایش تا حد زیادی به علت گسترش عفونت HIV، مشکلات اجتماعی نظیر فقر، بی‌خانمانی و اعتیاد بوده است. <sup>۲-۳</sup> حدود یک سوم افراد مبتلا به HIV به‌طور همزمان مبتلا به عفونت سلی هستند. <sup>۳</sup> در کشورهای در حال توسعه در نیمی از افراد مبتلا به HIV عفونت سلی گسترش می‌یابد. <sup>۴</sup> توبرکولوزیس از علل مرگ در بین افراد مبتلا به HIV می‌باشد و ایدز مسئول یک سوم

کاهش مرگ و میر، کاهش هزینه‌های بیمار، شناسایی فارماکوکینتیک دارویی، اهمیت تکمیل درمان‌های ضد سل و شناسایی عوامل موثر در واکنش‌های دارویی در این بیماران و نهایتاً شناسایی تداخل داروها، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط عوارض دارویی ناشی از داروهای ضد سل با HIV انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت یک مطالعه کوهورت تاریخی (Historical cohort) انجام شد. جامعه پژوهش این طرح را دو گروه بیماران مبتلا به سل ریوی و HIV مثبت و بیماران مبتلا به سل ریوی HIV منفی در مراکز بیمارستان امام خمینی (ره) (مرکز تحقیقات ایدز ایران و بخش عفونی بیمارستان امام خمینی) و واحدهای مبارزه با سل مراکز بهداشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، طی سال‌های ۱۳۸۷ لغایت ۱۳۸۸، بودند، تشکیل دادند. تعداد نمونه، روش نمونه‌گیری و معیارهای انتخاب نمونه: با استفاده از فرمول حجم نمونه زیر حجم نمونه این مطالعه محاسبه شد که در آن  $\alpha$  سطح معنی داری برابر با ۰/۰۵ و  $1-\beta$  توان مطالعه برابر با ۰/۸ با بروز عوارض ناشی از داروهای ضد سل در بیماران HIV منفی برابر با ۲۵٪ و در بیماران HIV مثبت برابر با ۵۵٪، حجم نمونه لازم در هر گروه ۲۷ نفر محاسبه گردید. بدین صورت که با مراجعه به مرکز تحقیقات ایدز ایران، مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری، بخش عفونی بیمارستان امام‌خمینی و مراکز بهداشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران که در راستای مبارزه با سل و درمان بیماران مسلول فعالیت دارند، لیست بیماران HIV مثبت و منفی مبتلا به سل ریوی منطبق با معیارهای ورود و خروج، استخراج شد. بر اساس پرونده و مصاحبه با بیماران، معیارهای ورود و خروج برای هر گروه بررسی شد. اطلاعات لازم از روی پرونده‌ها و پی‌گیری‌ها استخراج شد و بر اساس اطلاعات مندرج عوارض دارویی در زمان درمان دارویی بیماران مشخص گردید در نهایت در صورت عدم امکان دستیابی به پاسخ صحیح سؤالات، به صورت حضوری با آنها مصاحبه شد. نتایج در فرم مخصوص جمع‌آوری اطلاعات بیماران ثبت گردید و با نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ تحلیل شد. لازم به ذکر است در این طرح هپاتوتوکسیسیته به آسیب کبدی به صورت زردی، تهوع و استفراغ، درد شکم و افزایش دو برابری آنزیم‌های کبدی با علامت و

مختلف برای بروز عوارض ناشی از واکنش‌های دارویی در این بیماران شیوع متفاوتی را ذکر کرده‌اند. در مطالعاتی ۱۸٪-۲۶٪ عوارض دارویی در بیماران تحت درمان سل مبتلا به عفونت HIV گزارش شد<sup>۶-۷</sup> ریفامپین شایع‌ترین دارویی است که با بروز عوارض ناشی از واکنش‌های دارویی همراه است.<sup>۸</sup> در مقابل برخی مطالعات نیز عوارض کمی برای این واکنش‌های دارویی ذکر کرده‌اند.<sup>۹،۷</sup> هپاتوتوکسیسیته از شایع‌ترین عوارض داروهای ضد سل در این بیماران می‌باشد و ریسک خطر بروز آن در این بیماران ۴-۵ برابر می‌باشد.<sup>۱۰</sup> همچنین خطر بروز هپاتیت در این بیماران به دلیل واکنش‌های دارویی ۱۴ برابر بیش از جمعیت عادی است.<sup>۱۰</sup> هپاتوتوکسیسیته ناشی از واکنش‌های دارویی ضد سل استفاده این داروها را محدود می‌کند.<sup>۱۱</sup> در برخی مطالعات گزارش کردند افزایش آنزیم‌های کبدی تقریباً در ۱۰٪ بیمارانی که ایزونیاژید و ریفامپین دریافت می‌کنند، دیده می‌شود که از این تعداد در ۲٪-۱٪ بیماران هپاتوتوکسیسیته شدید که منجر به هپاتیت فولمینانت می‌شود، گزارش شده است.<sup>۱۲</sup> با این حال نشان دادن بروز هپاتوتوکسیسیته دارو مشکل است و در بیمارانی که در خطر بالاتری قرار دارند طی درمان با داروهای ضد سل دیده می‌شود.<sup>۱۳-۱۴</sup> ابتلا به HIV منجر به گسترش چشمگیر هپاتوتوکسیسیته می‌شود و تاکنون دلیل آن ناشناخته مانده است.<sup>۱۵،۱۶</sup> با توجه به کم بودن انواع داروهای ضد سل خط اول درمان، انتخاب داروی مناسب با عارضه کمتر عملی نیست. انتخاب داروهای مناسب و با عارضه کمتر در درمان این بیماران برای به حداقل رساندن عوارض بسیار حایز اهمیت است. بیماران سلی HIV مثبت باید با داروهای دارای عوارض و تداخلات کمتر نسبت به سایر داروهای مصرفی بیمار، درمان شوند. با توجه به شیوع بالای سل در بین این بیماران و با توجه عوارض زیاد داروهای ضد سل، در بیماران HIV مثبت انتخاب درمان باید با دقت زیاد صورت پذیرد و پی‌گیری و کنترل عوارض این داروها نیز باید به‌طور دقیق انجام شود. رژیم درمانی ضد سل در بیماران HIV مثبت در صورتی که تحت Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) نباشند همان درمان استاندارد چهار دارویی است ولی در صورت مصرف HAART تداخلات دارویی باید در نظر گرفته شود. با توجه به آن‌که تاکنون مطالعات زیادی در خصوص تعیین عوارض داروهای ضد سل در بیماران مبتلا به HIV انجام نشده است، همچنین به دلیل اهمیت

بیماران ثبت و سپس وارد رایانه گردید. جهت تحلیل اطلاعات، میانگین داده‌های کمی نظیر سن و فراوانی داده کیفی نظیر جنس، عوارض درمان داروی ضد سل محاسبه گردیدند. مقایسه متغیرهای کمی با Student's t-test و کیفی بین دو گروه مورد و شاهد با آزمون  $\chi^2$  صورت پذیرفت و  $p < 0/05$  معنی دار تلقی شد.

### یافته‌ها

میانگین سن افراد مورد بررسی  $46/9 \pm 17/2$  سال (۲۲-۸۷) بود. در این مطالعه ۵۹ نفر (۷۸/۷٪) مرد و ۱۶ نفر (۲۱/۳٪) زن بودند ۳۷ نفر (۴۹/۳٪) مبتلا به عفونت HIV بودند و ۳۸ نفر (۵۰/۷٪) مبتلا به

پنج برابر بدون علامت، نوروپاتی محیطی به کاهش حس در سطح زانوها و مچ پاها، آرتراژی به درد مفصلی که باعث اختلال فعالیت روزانه شود، استفراغ به مدت بیش از ۲۴ ساعت استفراغ داشته باشد، نفروتوکسیسیته به افزایش کراتی-نین بیش از  $0/5 \text{mg/dl}$ ، اتوتوکسیسیته به کاهش شنوایی حسی-عصبی در اودیومتری، راش به بثورات جلدی، ماکولر پاپولر، وزیکولر و ضایعات بولوز، تب به درجه حرارت بیش از  $37/8^\circ \text{C}$  در معاینه، سردرد به سردردی که اخیراً شروع شده باشد. علائم آزمایشگاهی به آنمی ( $\text{Hb} < 12 \text{gr/dl}$ )، ترومبوسیتوپنی (پلاکت زیر  $100/\text{mm}^3$  هزار)، هیپراوریسمی (اسید اوریک بالای  $7 \text{mg/dl}$ ) اطلاع گردید. اطلاعات پرونده و مصاحبه

جدول-۱: مقایسه متغیرهای دموگرافیک بین دو گروه مورد بررسی

سن (سال)	مجموع	HIV <sup>+</sup>	HIV <sup>-</sup>	P*
جنس	$46/9 \pm 17/2$	$37/08 \pm 8/3$	$56/5 \pm 18/3$	$0/001$
مرد	$59(78/7)$	$35(94/6)$	$24(63/2)$	$0/001$
زن	$16(21/3)$	$2(5/4)$	$14(36/8)$	

\*آزمون آماری t-test، مقادیر  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

جدول-۲: مقایسه عوارض دارویی ناشی از مصرف داروهای ضد سل بین دو گروه مورد بررسی

عوارض دارویی	مجموع	HIV <sup>+</sup>	HIV <sup>-</sup>	P*
هپاتوتوکسیسیته	$34(45/3)$	$20(54/1)$	$14(45/9)$	$0/134$
نوروپاتی محیطی	$38(50/7)$	$27(73)$	$11(27)$	$0/001$
آرتراژی	$50(66/7)$	$31(83/8)$	$19(50)$	$0/002$
استفراغ	$28(37/3)$	$18(48/6)$	$10(26/3)$	$0/046$
تب	$27(36)$	$16(43/2)$	$11(28/9)$	$0/197$
سردرد	$44(58/7)$	$26(70/3)$	$18(47/4)$	$0/044$
سرگیجه	$31(41/3)$	$20(54/1)$	$11(28/9)$	$0/027$
سمیت کلیوی	$4(5/3)$	$4(10/8)$	$0(0)$	$0/037$
سمیت گوش	$1(1/3)$	$1(2/8)$	$0(0)$	$0/308$
راش	$11(14/7)$	$10(27)$	$1(2/6)$	$0/003$

\*آزمون آماری  $\chi^2$  مقادیر معنی دار  $p < 0/05$

جدول ۳- مقایسه اختلالات آزمایشگاهی ناشی از داروهای ضد سل بین دو گروه مورد بررسی

اختلال آزمایشگاهی	مجموع	HIV <sup>+</sup>	HIV <sup>-</sup>	P*
آنمی	داشتند ۴۳(۵۷/۳)	۲۵(۶۷/۶)	۱۸(۴۷/۷)	۰/۰۷۷
	نداشتند ۳۲(۴۲/۷)	۱۲(۳۲/۴)	۲۰(۵۲/۶)	
ترومبوسیتوپنی	داشتند ۱۳(۱۷/۳)	۱۰(۲۷)	۳(۷/۹)	۰/۰۲۹
	نداشتند ۶۲(۸۲/۷)	۲۷(۷۳)	۳۵(۹۲/۱)	
هیپراوریسمی	داشتند ۲(۲/۷)	۱(۲/۷)	۱(۲/۶)	۰/۹۸۵
	نداشتند ۷۳(۹۷/۳)	۳۶(۹۷/۳)	۳۷(۹۷/۴)	
اثرزینوفیلی	داشتند ۵(۶/۷)	۲(۵/۴)	۳(۷/۹)	۰/۶۶۶
	نداشتند ۷۰(۹۳/۳)	۳۵(۹۴/۶)	۳۵(۹۲/۱)	
نوتروپنی	داشتند ۴(۵/۳)	۴(۱۰/۸)	۰(۰)	۰/۰۳۷
	نداشتند ۷۱(۹۴/۷)	۳۳(۸۹/۲)	۳۸(۱۰۰)	
لکوپنی	داشتند ۹(۱۲/۰)	۸(۲۱/۶)	۱(۲/۶)	۰/۰۱۱
	نداشتند ۶۶(۸۸/۰)	۲۹(۷۸/۴)	۳۷(۹۷/۴)	

آزمون آماری  $\chi^2$ ، مقادیر معنی‌دار  $p < 0.05$ 

ناشی از عدم گزارش آن می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Bloss در آمریکا در سال ۲۰۱۰ با هدف بررسی عوارض مرتبط به داروهای مقاوم در سل انجام شد. در این مطالعه نتایج نشان دادند از ۱۰۲۷ بیمار، ۸۰۷ (۷۹٪) حداقل یکی از عوارض را تجربه کردند. شایع‌ترین عوارض شامل تهوع ۵۸٪، استفراغ ۳۹٪، درد شکمی ۲۴٪ بود. از عوارض شدید شامل اپیزود روانپزشکی ۱۳٪، هپاتیت ۹٪، نارسایی کلیوی ۴٪ شایع بود.<sup>۱۸</sup> بر اساس مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ توسط Collins انجام شد، نشان داد که افراد مبتلا به HIV به عوارض جانبی داروهای ضد سل شامل راش پوستی، اختلالات گوارشی، هپاتوتوکسیسیته و نوروپاتی محیطی ناشی از ایزونیاژید، مستعدتر می‌باشند.<sup>۱۹</sup> در یک مطالعه دیگر از ۹۹ نفر که دچار عارضه شدند، ۲۱٪ نوروپاتی محیطی، ۱۷٪ راش، ۱۰٪ عوارض گوارشی، ۷٪ عوارض نورولوژی به جز نوروپاتی محیطی بود و از این ۹۹ نفر، ۱۶ نفر آرتراژی، هفت نفر هیپرسنسیتیویتی دارویی، چهار نفر هیپراوریسمی و سه نفر پانکراتیت گزارش شد.<sup>۱۷</sup> احتمالاً استفراغ از عوارض پیرازینامید و ریفامپیسین است، ۲۰ داروهای دخیل در بروز راش نیز احتمالاً پیرازینامید، ریفامپیسین و ایزونیاژید می‌باشند، به نظر می‌رسد که آرتراژی از عوارض پیرازینامید است که توسط دیگر مطالعات نیز تایید شده است.<sup>۲۰</sup> در مطالعه حاضر با در نظر گرفتن این‌که بیماران تحت HAART نبودند و بیماران HBV مثبت و HCV مثبت قبل از شروع درمان آنزیم‌های کبدی نرمال داشتند، فراوانی نوروپاتی محیطی

عفونت HIV نبودند. هفت نفر (۹/۳٪) مبتلا به عفونت HBV بودند و ۶۸ نفر (۹۰/۷٪) مبتلا به عفونت HBV نبودند. ۲۳ نفر (۳۰/۷٪) مبتلا به عفونت HCV بودند و ۵۲ نفر (۶۹/۳٪) مبتلا به عفونت HCV نبودند. داروهای آنتی TB مصرفی در ۷۵ نفر (۱۰۰٪) ایزونیاژید، ۷۵ نفر (۱۰۰٪) ریفامپین، ۷۴ نفر (۹۸/۷٪) اتامبوتول، ۷۵ نفر (۱۰۰٪) پیرازینامید و یک نفر استرپتومایسین بود. در افراد مورد بررسی در بین عوارض داروهای ضد سل شایع‌ترین عوارض به ترتیب آرتراژی، سردرد، نوروپاتی محیطی، هپاتوتوکسیسیته، سرگیجه، استفراغ، تب، راش، سمیت کلیوی و سمیت گوش بود. شایع‌ترین اختلالات خونی ناشی از مصرف داروهای ضد سل به ترتیب آنمی، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی، اثرزینوفیلی، نوتروپنی و هیپراوریسمی بود. در این مطالعه نوروپاتی محیطی، آرتراژی، استفراغ، سردرد، سرگیجه، سمیت کلیوی و راش پوستی در مبتلایان به HIV به‌طور معنی‌داری بیش از بیماران بود که به HIV مبتلا نبودند. ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، لکوپنی به‌طور معنی‌داری در افراد مبتلا به HIV بیشتر بود.

## بحث

رژیم‌های جدید درمانی ضد سل بیش از ۳۰ سال است که استفاده می‌شود. اکثر بیماران مبتلا به سل بدون عوارض جدی دوره درمانی خود را تکمیل می‌کنند. با این حال تاکنون فراوانی عوارض شدید داروهای ضد سل به خوبی شناخته نشده است که احتمالاً

و مصرف برخی داروها این گروه از بیماران بیشتر مستعد بروز عوارض دارویی هستند. بیماران مبتلا به HIV که در حین درمان سل داروهای ضد رتروویروسی دریافت نمی‌کنند با بروز بالاتر عوارض داروهای ضد سل اولین خط درمان سل همراه هستند. به متخصصین بیماری‌های عفونی توصیه می‌شود با به‌کارگیری راهکارهای مناسب و ویژگی‌های منظم شامل انجام معاینات بالینی و تست‌های آزمایشگاهی در زمان‌های لازم این بیماران را از نظر بروز عوارض دارویی و سایر اختلالات به‌طور دقیق مانیتور کنند. همچنین با توجه به آن‌که توکسیسیتی پیرازینامید و دیگر داروهای ضد سل تحت تشخیص است ارزیابی دقیق بروز عوارض این داروها در کشورهای در حال توسعه ضروری است. در ایران نیز تاکنون مطالعات بسیار محدودی در مورد عوارض داروهای ضد سل انجام شده است پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده این مطالعه با حجم نمونه بیشتری صورت پذیرد. در نهایت پیشنهاد می‌گردد این مطالعه در دو گروه بیماران مبتلا به HIV براساس مصرف یا عدم مصرف HAART بررسی شود. سیاست‌گذاری: از زحمات همکاران بخش عفونی و مرکز تحقیقات ایدز، به‌خصوص استاد خانم دکتر رسولی‌نژاد، آقای دکتر جاوید، خانم دکتر فروغی و خانم دکتر مرادمند تشکر می‌نمایم.

۷۳٪، آرتراالژی ۸/۸۳٪، استفراغ ۶/۴۸٪، سردرد ۳/۷۰٪، سرگیجه ۱/۵۴٪، سمیت کلیوی ۸/۱۰٪ و راش پوستی ۲۷٪ در مبتلایان به HIV به‌طور معنی‌داری بیش از بیمارانی بود که به HIV مبتلا نبودند. همچنین در این مطالعه ترومبوسیتوپنی ۲۷٪، نوتروپنی ۸/۱۰٪، لکوپنی ۶/۲۱٪ به‌طور معنی‌داری در افراد مبتلا به HIV بیشتر بود. به‌نظر می‌رسد عفونت باکتریایی سل در این بیماران منجر به بروز نوتروپنی شده است. که با مطالعه Umeki هم‌خوانی داشت.<sup>۲۱</sup> ترومبوسیتوپنی احتمالاً از عوارض ریفامپین است که با کاهش پلاکت همراه است و توسط دیگر مطالعات تایید شده است.<sup>۲۰،۲۲</sup> در مطالعه دیگری هپاتیت ۹۱٪، نوروپاتی محیطی ۶۵٪، راش ۸۵٪، اختلالات گوارشی ۷۹٪، سایر عوارض نورولوژی ۶۵٪ گزارش شد.<sup>۲۳</sup> در مطالعه‌ای، راش ۷۵/۳۸٪ و استفراغ ۱۱/۴۳٪ گزارش شد.<sup>۲۰</sup> در مطالعه Nagayama در ژاپن نیز در ۲/۱٪ مردان و ۹/۵٪ زنان لکوپنی گزارش کرد.<sup>۲۲</sup> در مطالعه حاضر این عوارض از شدت کمتری برخوردار بودند و همه از عوارض مینور بودند که نیاز به تغییر درمان نداشتند به‌نظر می‌رسد رژیم‌های جدید دارویی برای درمان بیماری سل با عوارض مازور همراه نیستند. همچنین در بیماران مبتلا به عفونت HIV به دلیل شرایط خاص این بیماران و نقص سیستم ایمنی

## References

1. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, et al. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *Bull World Health Organ* 2005;83(11):857-65
2. Lienhardt C, Rustomjee R. Improving tuberculosis control: an interdisciplinary approach. *Lancet* 2006;367(9514):949-50.
3. World Health Organization (WHO). Tuberculosis: Strategy and Operations. Accessed 2001 Nov 10. Available from: URL:<http://www.who.int/gtb/policyrd/TBHIV.htm>
4. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS Epidemic Update. Dec 2000. Geneva: (Accessed: 2001 Nov 10). United Nations Programme on HIV/AIDS, 2000. Available from: URL:[http://www.unaids.org/epidemic\\_update/report\\_dec00/index\\_dec.html](http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec00/index_dec.html)
5. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340(5):367-73.
6. Akksilp S, Kamkawinpong O, Wattanaamornkiat W, Viriyakitja D, Monkongdee P, Sitti W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2007;13(7):1001-7.
7. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9163):1469-75.
8. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324(5):289-94.
9. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):157-61.
10. Mwaungulu FB, Floyd S, Crampin AC, Kasimba S, Malema S, Kanyongoloka H, et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 2004;82(5):354-63.
11. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1148-58.
12. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;30(5):779-83.
13. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999;13(4):435-45.

14. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miró JM, Pecchiar M, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988;2(6):429-32.
15. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, Brudney KF, Miranda-Massari JR, McGuinness ME, et al. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996;30(9):919-25.
16. Dean GL, Back DJ, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *AIDS* 1999;13(17):2489-90.
17. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(1):75-83.
18. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):275-81.
19. Collins S. Responses to TB treatment in HIV positive and HIV negative patients in the UK: HIV in base. *HIV Treatment Bulletin* 2005;6:2.
20. Koju D, Rao BS, Shrestha B, Shakya R, Makaju R. Occurrence of side effects from anti-tuberculosis drugs in urban Nepalese population under DOTS treatment. *Kathmandu Uni Med Sci J* 2005;1(1).
21. Umeki S. Adverse effects of antitubercular drugs and significance of measurement of the drug-stimulating lymphocyte transformation rate. *Jpn J Med* 1989;28(3):335-40.
22. Nagayama N, Shishido Y, Masuda K, Baba M, Tamura A, Nagai H, et al. Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. *Kekkaku* 2004;79(5):341-8.
23. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(1):75-83.

## Drug-induced complications of anti-tuberculosis drugs in HIV patients

Received: July 24, 2010 Accepted: September 06, 2010

### Abstract

Mehrnaz Rasoulinejad MD., MPH.<sup>1</sup>  
Mohammadali Bouyer MD.<sup>2\*</sup>  
Hamid Emadi Kouchak MD., MPH.<sup>2</sup>  
Mehrdad Hasibi MD., MPH.<sup>2</sup>  
Nosratollah Mollazadeh MD., MPH.<sup>3</sup>  
Banafsheh Moradmand badie MD.<sup>1</sup>

1- Department of Infectious Diseases and AIDS Research Center Imam Khomeini Hospital, Tehran, University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Infectious Diseases Imam Khomeini Hospital, Tehran, University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- University of West Azarbayjan, Azarbayjan, Iran.

**Background:** Tuberculosis with high prevalence in HIV/AIDS patients is the main reason for morbidity and mortality in these patients. About one-third of patients with HIV infection have concomitant tuberculosis. Lack of appropriate infection control on many social and economic communities will impose. Comprehensive study on the effects of anti-tuberculosis drugs in patients with HIV infecting less done, also due to the importance of reducing morbidity and mortality, reduce the cost of disease, identifying drug pharmacokinetics, the importance of completing treatment tuberculosis, this study was performed to evaluate the effects of anti-tuberculosis drugs on HIV infection and to identify the drug pharmacokinetics and so more complete tuberculosis treatment.

**Methods:** A historical cohort study was performed on patients referring to the research center for HIV/AIDS, consultation center, department of infection diseases of Imam Khomeini Hospital in Tehran, Iran. A total number of 75 cases with HIV negative versus HIV positive patients with pulmonary tuberculosis and positive sputum smear in accordance with inclusion and exclusion criteria were selected.

**Results:** In this study, the frequency of peripheral neuropathy 27(73%), arthralgia 31(83.8%), vomiting 18(48.6%), headache 26(70.3%), dizziness 20(54.1%), renal toxicity 4(10.8%) and of skin rash 10(27%) in patients with HIV virus infection were significantly more than HIV- negative patients. Hepatotoxicity, fever and anemia were not significantly more common in patients who infected with HIV virus.

**Conclusion:** The HIV patients, who have not received antiretroviral drugs during tuberculosis treatment, may show higher incidence of anti-tuberculosis drugs complications.

**Keywords:** Tuberculosis, HIV, hepatotoxicity, anti-tuberculosis drugs, complications.

\*Corresponding author: Infection dis. Ward, Imam hospital Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
Tel: +98- 09141810033  
email: Drbouyer@yahoo.com