

ارزیابی تأثیر درمانی داروی کلروکین بر مالاریای فالسیپارم بدون عارضه در استان‌های سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان، سال ۱۳۸۱

عباس شهبازی^۱، دکتر احمد رئیسی^۲، دکتر منصور رنجبر^۳، دکتر مهدی ناطق پور^۴، دکتر پاسکال رینگوالد^۵، لیلا فرجی^۶

نویسنده مسئول: تهران - مرکز مدیریت بیماری‌ها shahbazy42@yahoo.com

دریافت ۸۳/۳/۱۶، پذیرش ۸۳/۹/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: مالاریا به عنوان یکی از مسائل مهم بهداشتی در کشورمان مطرح می‌باشد. با توجه به اهمیت اطلاع از دارو درمانی و مقاومت انگل به داروهای رایج مورد استفاده در کشور، این مطالعه به منظور پایش تأثیر درمانی داروی کلروکین بر مالاریای فالسیپارم بدون عارضه در استان‌های جنوب و جنوب شرقی کشور در سال ۱۳۸۱ به اجرا در آمده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی در ۵ مرکز از استان‌های سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان بر اساس دستورالعمل استاندارد سازمان جهانی بهداشت در خصوص پاسخ درمانی مالاریای فالسیپارم انجام شد. بر این اساس ۵۲ بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپارم پس از شناسایی به مدت ۲۸ روز در روزهای ۱، ۳، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از شروع درمان با کلروکین بر اساس دستورالعمل کشوری درمان مالاریا از لحاظ بروز علائم بالینی و پارازیمی پی‌گیری شدند و پاسخ به درمان آن‌ها در چهار گروه پاسخ بالینی و انگل شناسی مناسب، شکست سریع در درمان، شکست تاخیری از لحاظ بالینی و شکست تاخیری از لحاظ انگل شناسی طبقه بندی شد و اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد ۶ نفر به دلایل مختلف از مطالعه حذف و تحقیق روی تعداد ۴۶ بیمار انجام گرفت. در ۲۶/۱ درصد بیماران مبتلا به مالاریای فالسیپارم به داروی کلروکین پاسخ بالینی و انگل شناسی مناسب و کافی داده اند. ۱۵/۲ درصد این بیماران شکست سریع در درمان، ۲۸/۳ درصد شکست تاخیری از لحاظ بالینی و ۳۰/۴ درصد شکست تاخیری از لحاظ انگل شناسی را نشان داده‌اند. نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: تأثیر درمانی کلروکین اندک بوده و قابل تعقیق و پی‌گیری بیشتری است. در صورت تکرار نتایج فوق در سال دوم اجرای طرح (۱۳۸۲)، به نظر می‌رسد تغییر داروی خط اول درمان مالاریای فالسیپارم بدون عارضه، اجتناب ناپذیر می‌باشد.

واژگان کلیدی: کلروکین، مالاریای فالسیپارم، ایران

مقدمه

مالاریا یک عفونت حاد و مزمن است که توسط تک یاخته‌ای از جنس پلاسمودیوم ایجاد می‌شود. بیماری مالاریا از قدیم در ایران به عنوان یکی از مسائل بهداشتی مهم تلقی گردیده و هیچ بیماری دیگری تا این اندازه زیان‌های مالی و جانی جبران ناپذیر در کشور ما به بار نیاورده است (۱). در حال حاضر بر اساس اطلاعات موجود در اداره‌ی کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماری‌ها تا پایان مهرماه ۱۳۸۲ در

مجموع ۱۸۹۱۰ مورد مالاریا گزارش شده است که ۳۲۱۳ مورد آن (۱۷ درصد) فالسیپارم و ۱۵۴۹۱ مورد آن ویواکس بوده است. سه استان جنوب و جنوب شرقی کشور یعنی سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان با ۸۵ درصد از کل موارد هم‌چنان به عنوان استان‌های مالاریا خیز کشور مطرح می‌باشند. عوامل متعددی باعث تداوم انتقال مالاریا در استان‌های مذکور گردیده‌اند که مقاومت انگل فالسیپارم به داروی کلروکین از جمله‌ی آن عوامل

^۱ فوق لیسانس انگل شناسی، مربی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ متخصص اپیدمیولوژی، رئیس اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماری‌ها

^۳ پزشک عمومی، کارشناس اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماری‌ها

^۴ متخصص انگل شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۵ متخصص انگل شناسی، مشاور سازمان جهانی بهداشت

^۶ لیسانس بهداشت عمومی، کارشناس مرکز مدیریت بیماری‌ها

هرمزگان (۲ مرکز) و کرمان (۱ مرکز) در کشور به اجرا درآمده است. در اینجا نتایج حاصل از سال اول اجرای طرح (۱۳۸۱) آرایه شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی ۵ مرکز در استان‌های سیستان و بلوچستان (سرباز و چابهار هر کدام یک مرکز) و هرمزگان (میناب و بندرعباس هر کدام یک مرکز) و کرمان (کهنوج) بر اساس دستورالعمل استاندارد WHO تجهیز و راه اندازی شد و کارکنان سطوح مختلف مرتبط با مالاریا آموزش های لازم را فرا گرفتند. در این بررسی بر اساس معیارهای انتخاب بیمار در دستورالعمل استاندارد WHO، ۵۲ بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپارم، پس از شناسایی به مدت ۲۸ روز در روزهای ۱، ۲، ۳، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از شروع درمان با داروی کلروکین بر اساس دستورالعمل کشوری درمان مالاریا از لحاظ بروز علائم بالینی و پارازیتی، پی گیری شدند. بر اساس دستورالعمل استاندارد WHO چهارگروه پاسخ درمانی مالاریای فالسیپارم به دارو وجود دارد که عبارتند از:

۱ - شکست سریع در درمان (ETF)^۳: پاسخ درمانی در شرایطی که بیمار یکی از حالت های زیرادرتول سه روز اول پی گیری بروز دهد به عنوان شکست سریع در درمان (ETF) تلقی می شود:

- بروز علائم خطر یا مالاریای سخت در روزهای ۱، ۲ یا ۳ در حضور پارازیتی؛ پارازیتی در روز ۲ بیشتر از تعداد روز صفر؛

- پارازیتی در روز ۳ با حرارت زیر بغل ۳۷/۵ درجه‌ی سانتی گراد یا بیشتر؛

- پارازیتی در روز ۳ برابر یا بیشتر از ۲۵ درصد شمارش انگل در روز صفر.

می باشد (۲). درمان مالاریا در حال حاضر در یک وضعیت انتقالی است. مقاومت به کلروکین در جهان افزایش یافته است و در بیشتر مناطقی که مالاریا در آن‌ها بومی است درمان تک دارویی کارآیی خود را ازدست داده است (۳). در بسیاری از مناطق جهان با بدتر شدن وضعیت مقاومت دارویی انتخاب «بهترین» داروی ضد مالاریا مشکل شده است. عفونت با پلاسمودیوم فالسیپارم مقاوم به کلروکین می تواند از طریق انتقال محلی از حاملینی که در سایر مناطق آلوده گردیده‌اند، ایجاد شود و یا از طریق گزینش^۱ انگل مقاوم به دنیبال درمان ناکافی و یا غیر مؤثر رخ دهد (۴).

بنا بر توصیه سازمان جهانی بهداشت (WHO)^۲ سیاست های ملی دارو درمانی مالاریا باید شامل پایش دوره ای منظم یا بررسی های دوره ای اثربخشی هر رژیم دارویی ضد مالاریا به صورت Invivo باشد (۵). در ایران نیز هم چون بسیاری از کشورهای مالاریا خیز جهان مقاومت پلاسمودیوم فالسیپارم به داروی کلروکین از حدود دو دهه‌ی پیش به تایید رسیده و گزارش شده است. مطالعات انجام شده در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۴۶ تا ۱۳۵۱ بیانگر حساسیت سوش های پلاسمودیوم فالسیپارم نسبت به کلروکین بودند (۶). ولی از سال ۱۳۶۲ به بعد بروز مقاومت در انگل فالسیپارم نسبت به داروی کلروکین در استان های جنوبی کشور (سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان) در مطالعات متعدد انجام شده به تایید رسیده است و این روند هم اکنون نیز ادامه دارد. در این راستا و با توجه به ضرورت کسب اطلاعات کامل و روزآمد در مورد میزان و پراکندگی مقاومت انگل فالسیپارم به داروی کلروکین جهت تثبیت و یا تغییر احتمالی داروی خط اول درمان مالاریای فالسیپارم، طرح پایش تاثیر درمانی داروی کلروکین بر مالاریای فالسیپارم بدون عارضه از سال ۱۳۸۱ در ۵ مرکز در استان های سیستان و بلوچستان (۲ مرکز)،

^۳ Early Treatment Failure (ETF)

^۱ Select

^۲ World Health Organization (WHO)

جدول ۱ - نتایج ارزیابی تاثیر درمانی کلروکین بر فالسیپارم بدون عارضه به تفکیک مراکز، ۱۳۸۱

نام مرکز	تعداد موارد بررسی شده	پاسخ بالینی و انگل شناسی مناسب	شکست سریع در درمان	شکست با تاخیر از نظر نظر بالینی	شکست با تاخیر از نظر انگل شناسی
بندرعباس	۹	۳	۱	۳	۲
میناب	۱	۰	۰	۱	۰
چهاربهار	۱۳	۴	۲	۳	۴
سرباز	۲۱	۵	۴	۶	۶
کهنوج	۲	۰	۰	۰	۲
جمع	۴۶	۱۲ (۲۶/۱)*	۷ (۱۵/۲)	۱۳ (۲۸/۳)	۱۴ (۳۰/۴)

* اعداد داخل پرانتز بیان گر درصد می باشند.

خواهد شد. موارد شکست در درمان با خط دوم درمان (کینین + فانسیدار) درمان گردیدند. اطلاعات مربوط به همراه سایر مشخصات فردی در فرم‌های استاندارد ثبت و توسط یک برنامه‌ی اختصاصی در نرم افزار Excel تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

تعداد ۶ بیمار (۱۱/۵ درصد) در طول بررسی به دلایل مختلف از مطالعه حذف شدند نتایج بررسی پاسخ بالینی ۴۶ بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپارم به داروی ضد مالاریای کلروکین در جدول (۱) ارایه گردیده و نشان می‌دهد که در مجموع ۲۶/۱ درصد بیماران پاسخ بالینی و انگل شناسی کافی داشتند، ۱۵/۲ درصد در گروه شکست سریع درمان، ۲۸/۳ درصد در گروه شکست با تاخیر از لحاظ بالینی و ۳۰/۴ درصد نیز در گروه شکست با تاخیر از لحاظ انگل شناسی قرار گرفتند. بیشترین میزان ETF مربوط به مرکز سرباز در سیستان و بلوچستان و بیشترین میزان ACPR با پاسخ انگل شناسی و بالینی مناسب مربوط به مرکز بندرعباس در استان هرمزگان بسوده است.

۲ - شکست با تاخیر در درمان (LTF):^۴ اگر بیمار یکی از حالات زیر را در طول دوره‌ی پی‌گیری از روز ۴ تا روز ۲۸ بروز دهد، پاسخ درمان وی در گروه شکست با تاخیر در درمان قرار می‌گیرد که به دو زیر گروه تقسیم می‌شود:

الف) شکست با تاخیر از لحاظ بالینی (LCF)^۵

- بروز علائم خطر یا مالاریای سخت بعد از روز ۳ در حضور پارازیتی بدون بروز قبلی هر یک از نشانه‌های ETF - وجود پارازیتی و حرارت زیر بغل ۳۷/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و بیشتر در روزهای ۴ تا ۲۸ بدون سابقه‌ی هر یک از معیارهای ETF

ب) شکست در درمان از لحاظ انگل شناسی (LPF)^۶: وجود پارازیتی در هر بار بازگشت برای پی‌گیری در روزهای ۷ تا ۲۸، و حرارت زیر بغل کمتر از ۳۷/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، بدون سابقه‌ی داشتن هر یک از معیارهای LCF.

۳ - پاسخ بالینی و انگل شناسی مناسب (ACPR)^۷: اگر هیچ یک از معیارهای ETF و LTF در بیمار بروز نکند و پاک شدن انگل از خون در طول دوره‌ی پی‌گیری تایید شود، پاسخ به درمان در گروه پاسخ کافی بالینی و انگل شناسی طبقه بندی

^۱ Late Parasitological Failure (LPF)^۷ Adequate Clinical and parasitological Response (ACRP)^۴ Late Parasitological Failure (LPF)^۵ Late Clinical Failure (LCF)

بحث

نتایج تحقیق نشان داد که ۲۶/۱ درصد بیماران پاسخ بالینی و انگل شناسی کافی نشان دادند و ۷۳/۹ درصد شکست درمان رخ داد. در دهه‌ی ۱۹۶۰ سوش‌هایی از پلاسمودیوم فالسیپارم از کلمبیا، برزیل، ونزوئلا، تایلند، کامبوج، مالزی، ویتنام جنوبی، هندوستان و نپال گزارش گردید که به دوزهای درمانی رایج کلروکین مقاومت نشان داده بودند و پس از آن گزارشات متعدد دیگری از تمام مناطق آسیای جنوب شرقی و آفریقای شرقی نیز دریافت گردید. کانون جنوب شرقی آسیا از نظر میزان انتشار و شدت مقاومت نسبت به کانون‌های آمریکای لاتین و آفریقا اهمیت بیشتری دارد و توسعه‌ی دامنه این کانون به طرف غرب به مناطق مالاریا خیز جنوب و جنوب شرقی ایران رسیده است (۱). در مطالعات انجام شده توسط ادریسیان و همکاران در سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۸۷ مقاومت انگل فالسیپارم به کلروکین در بندرعباس قابل توجه و در میناب انگل به دارو حساس بوده است (۸). در مطالعه‌ی دیگری که توسط همین محقق طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۳ در جنوب شرقی ایران انجام شد میزان مقاومت انگل فالسیپارم به داروی کلروکین بین ۵۹۳ بیمار، ۴۵/۵ درصد در سطح مقاومت درجه یک (R1)، ۱۶/۷ درصد در سطح مقاومت درجه ۲ (R2) و ۱۱/۲ درصد در سطح مقاومت درجه ۳ (R3) گزارش گردید و طی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۶ نیز از میان ۲۹۷ مورد مبتلا به مالاریای فالسیپارم ۴۶/۹ درصد مقاومت در سطح R1، ۱۰/۵ درصد در سطح R2 و ۲/۸ درصد در سطح R3 گزارش شده است (۹).

از آنجا که تاکنون در بررسی‌های انجام شده میزان مقاومت انگل با معیارهای R1، R2 و R3 سنجیده می‌شد و تاکنون هیچ بررسی مشابهی با طبقه بندی جدید در کشور انجام نشده است، هیچ‌گونه اطلاعاتی جهت مقایسه‌ی نتایج بررسی حاضر که بر اساس پاسخ درمانی در طبقه بندی جدید WHO انجام گرفته است، با مطالعات قبلی در دسترس

نیست، ولی در مجموع می‌توان گفت که پاسخ بالینی مالاریای فالسیپارم به داروی کلروکین در جنوب شرقی کشورمان اندک بوده و قابل تعمق و پی‌گیری بیشتر است. همان‌گونه که در قسمت نتایج عنوان گردید تنها ۲۶/۱ درصد موارد بررسی شده پاسخ انگل شناسی و بالینی مناسب به دارو داده‌اند. بر اساس دستورالعمل استاندارد WHO، چنانچه موارد شکست درمان بیش از ۲۵ درصد گردد تغییر داروی خط اول درمان مالاریای فالسیپارم اجتناب ناپذیر است (۱۰). از این رو با توجه به بروز ۷۳/۹ درصد شکست درمان در مناطق مالاریا خیز کشور چنانچه این میزان شکست در مرحله‌ی تکمیلی این بررسی (پایان سال ۱۳۸۲) تایید گردد، بازنگری در دستورالعمل کشوری درمان مالاریای فالسیپارم بدون عارضه و پیش‌بینی تمهیدات لازم جهت بهبود مراقبت‌های احتمالی از موارد مالاریای سخت و بستری در بیمارستان ضروری خواهد بود. از جمله نتایج مهم به دست آمده در این بررسی میزان ETF یا شکست سریع درمان است (۱۵/۲ درصد). این نوع شکست در درمان که در سه روز نخست درمان اتفاق می‌افتد به لحاظ این که در برگیرنده‌ی موارد مالاریای سخت، عدم کاهش محسوس پارازیتمی نسبت به روز قبل از شروع درمان و عدم کاهش درجه‌ی حرارت بدن است، بسیار حائز اهمیت بوده و بیان‌گر ضرورت پیش‌بینی مراقبت‌های بیمارستانی و اورژانسی جهت بروز موارد مالاریای سخت و عارضه دار در مناطق مالاریا خیز کشور می‌باشد. اهم پیشنهادات در جهت افزایش و تقویت مطالعات مشابه و مدیریت مؤثر درمان مالاریا در کشور به شرح زیر می‌باشد:

- تداوم این بررسی به شکل یک طرح ملی در سال‌های آتی
- تکمیل اطلاعات حاصل از بررسی *Invivo* با مطالعات

مولکولی و *Invitro*

- آموزش پزشکان و کارکنان بیمارستان‌ها و مراکز بهداشتی در زمینه‌ی مراقبت صحیح از موارد مالاریای مقاوم و سخت

تشکر و قدردانی

در پایان از کلیه اساتید و همکارانی که در انجام این بررسی ما را یاری نمودند، از جمله آقایان دکتر ناصری نژاد، محسنی و خانم حق زبان در استان هرمزگان، آقایان محمودی و صفاری در استان کرمان و آقایان شه بخش، ساکنی، شریعت‌پور و سیدزاده در استان سیستان و بلوچستان و سایر دست اندرکاران کنترل مالاریای استان های مذکور صمیمانه سپاس گذاریم.

- به روز نمودن راهنمای کشوری درمان مالاریا با اطلاعات به دست آمده از بررسی های مشابه
- پیش بینی و تدارک داروی خط دوم درمان مالاریای فالسیپارم با توجه به افزایش موارد مقاوم و احتمال تغییر داروی خط اول
- انجام تحقیقات مشابه در کوتاه ترین زمان ممکن بر روی دارو یا داروهایی که به عنوان جایگزین کلروکین در خط اول درمان مطرح می باشند.

منابع

- ۱ - صائبی اسماعیل. *بیماری های انگلی در ایران*. چاپ ششم. تهران: موسسه فرهنگی - انتشاراتی حیان، ۱۳۷۷، صفحات ۲۷۳ و ۲۳۰.
- ۲ - اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بحران ها. *آمارهای جاری اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی لغایت مهرماه ۱۳۸۲*. تهران، صفحه ۱.
- 3 - Haak H. Access to antimalarial medicines. *World Health Organization* 2003; 2: 1.
- 4 - Ghalib HW, Ghamdi S, Akood M, et al. Therapeutic efficacy of chloroquine against uncomplicated plasmodium falciparum in south - western saudi Arabia. *Ann Trop Med Parasitol* 2001; 5:2.
- 5 - World Health Organization. Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drug for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission. Geneva: WHO (*Document WHO/mal/96.1077*); 1996.
- ۶ - منوچهری عبدالوهاب و همکاران. بررسی میزان حساسیت پلاسمودیوم فالسیپارم نسبت به کلروکین در مناطق جنوبی ایران. *مجله بهداشت ایران* ۱۳۵۲؛ سال دوم، شماره ۲: صفحات ۲ تا ۱۰.
- ۷ - شهبازی عباس. *ارزیابی تأثیر درمانی داروهای ضد مالاریا روی مالاریای فالسیپارم بدون عارضه (روش Invivo)*. چاپ اول. تهران: مرکز نشر صدا، ۱۳۸۱، صفحات ۱۳ تا ۲۶.
- 8 - Edrissian GhH, Afshar A, Kanani A, et al. The response of plasmodium falciparum to chloroquine and mefloquine in Bandar Abbas & Minab areas, hormozgan province, southern Iran. *J Trop Med & Hyg* 1992; 3: 75-9.
- 9- Edrissian GhH, Nateghpoor M, Afshar A, et al. Monitoring the response of plasmodium falciparum & P. vivax to antimalarial drugs in the malarious areas in south - east Iran. *Arch Irrn Med* 1999; 2 (2): 61- 6.
- 10 - World Health Organization. *The use of Antimalarial Drugs*. Geneva: WHO /CDS / RBM; 2001:30.