**عوارض دارویی 1**

اغلب بیماران مبتلا به سل درمان خود را بدون ابتلا به هر گونه عارضه دارویی به اتمام می رسانند.تشخیص بهنگام و سریع عوارض دارویی برعهده پزشک وکارکنان بهداشتی است،بنابر این ضروري است بیماران و افراد ناظر بر درمان آنها را در زمینه عوارض دارویی و اهمیت گزارش بموقع آنها آموزش داده و همچنین بیماران را در هر بار مراجعه ازنظر بروز این عوارض مورد بررسی و پرسش قرار داد. اما انجام پایش آزمایشگاهی در. زمینه عوارض دارویی به طور روتین ضرورتی ندارد 2

**پیشگیري از بروز عوارض دارویی**

با انجام اقدامات زیر قبل از شروع درمان، می توان از تجویز گروه و دوز دارویی مناسب براي هر بیمار اطمینان حاصل کرد و بدین ترتیب از بروز عوارض دارویی تاحدي پیشگیري نمود:

**توزین بیماران جهت تنظیم دوز دارویی مناسب (قبل از شروع درمان.**

**پرسش موارد زیر ازکلیه بیماران قبل از شروع درمان:**

وجود بارداري √

حساسیت دارویی یا بیماری کبدی و کلیوی هرگونه سابقه داشتن√

√مصرف داروهایی از قبیل قرص هاي ضد حاملگی، داروهاي کنترل دیابت، داروهاي ضد انعقاد خون، فنی توئین، دیگوکسین

و سایر داروهایی که نیازمند تعدیل دوز دارویی هستند.

√فاکتورهاي خطر نوروپاتی محیطی ناشی از ایزونیازید

1براي کسب اطلاعات بیشتر به پیوست داروهاي خط اول ضد سل مراجعه فرمائید

2 در صورتیکه شرایط و امکانات اجازه دهد، انجام تستهاي عملکرد کبدي براي کلیه بیماران و همچنین BUN., Cr براي دریافت کنندگان آمینوگلیکوزید پیش از شروع درمان مناسب می باشد.

|  |
| --- |
|  |

کارکنان بهداشتی می توانند از بروز برخی از عوارض داروهاي ضد سل نظیر نوروپاتی محیطی ناشی از ایزونیازید پیشگیري نمایند . این عارضه که معمولاً خود را به صورت بیحسی یا احساس گزگز یاسوزش پاها نمایش می د هد بیشتر در "خانم هاي باردار، زنان شیرده و یا افراد مبتلا به ویروس ایدز، سوء مصرف کنندگان الکل؛ مبتلایان به سوء تغذیه، دیابت ، نارسایی پیشرفته کلیه و بیماري مزمن کبدي " بروز می کند . به همین دلیل لازم است براي این گروه از بیماران مسلول، همزمان با درمان ضد سل ، درمان پیشگیري این عارضه) ویتامین ب 6 با دوز 10 میلی گرم روزانه ( تجویز شود 1

**نحوه برخورد با عوارض داروهاي ضد سل**

به لحاظ سهولت در تصمیم گیري ، عوارض جانبی داروهاي ضد سل به دو گروه خفیف" و "شدید" تقسیم بندي شده است؛ ولی باید به بیماران توصیه کرد که در هر دو حالت، علایم نشانگر بروز عوارض را سریعاً گزارش دهند.

عوارض خفیف معمولاً خودبخود بهبود می یابند لذا بهتر است درمان ضدسل را باهمان دوز اولیه ادامه داد یا در صورت لزوم بعضی داروهاي غیر سلی را جهت درمان علامتی عوارض دارویی به رژیم دارویی بیمار افزود. باید به خاطر داشت که حتی عوارض خفیف نیز ممکن است مانع استفاده منظم دارو توسط بیمار شو ند، لذا باید در چنین حالتی به بیمار اطمینان داد و او را براي ادامه درمان تشویق کرد.

به دنبال مصرف ریفامپین، ادرار و سایر ترشحات بدن به رنگ نارنجی مایل به قرمز در می آید که عارضه محسوب نمی شود، اما به دلیل احساس ترسی که در بیمار ایجاد می کند می تواند سبب تصمیم وي به قطع دارو شود، لذا باید در این مورد به بیمار آگاهی واطمینان خاطر داد.

1 البته در مناطقی که استانداردهاي بهداشتی جامعه در سطح بسیار پائینی قرار داشته باشد، میبایست پیریدوکسین به صورت روتین براي تمامی بیماران تجویز گردد.

**توجه: مصرف ریفامپین اثرات داروهاي ضد بارداري را کاهش می دهد و ممکن است سبب بروز بارداري ناخواسته گردد، بنابراین، باید مراجعه به متخصص زنان براي تصمیم گیري در مورد تغییر دوز داروهاي ضدبارداري هورمونی و یا استفاده ازروش هاي غیرهورمونی جلوگیري را تا یک ماه پس از پایان دوره درمان ضد سل به بیمارتوصیه کنید.**

در صورت بروز عوارض شدید دارویی باید بلافاصله استفاده از داروها را متوقف کرده و بیمار را فوراً به بیمارستان ارجاع نمود تا تحت شرایط بستري و زیر نظر پزشک متخصص داروي مسئول عارضه شناسایی و رژیم دارویی مناسب تجویز گردد.

.

1 Symptom-Based

|  |
| --- |
|  |

در ادامه در مورد دو عارضه "هپاتیت دارویی" و "واکنش هاي ازدیاد حساسیت جلدي" با تفصیل بیشتري صحبت شده است.

**مدیریت هپاتیت دارویی:**

زمانی به بروز هپاتیت بالینی در یک فرد مشکوك می شویم که با تظاهرمجموعه اي از علائم شامل بی حالی، تهوع، استفراغ، بی اشتهایی، تب، درد شکمی،هپاتومگالی، زردي یا ادرار تیره رنگ در وي مواجه شویم.حال باید به خاطر داشت که اگر در یک بیمارِ مسلولِ تحت درمان ضد سل عارضه کبدي بروز کند ، این مسئله الزاماً به دلیل عوارض داروهاي ضد سل نبوده وممکن است به علل دیگري نظیر سیروز کبدي ، هپاتیت عفونی و یا حتی ابتلا به خود بیماري سل مربوط باشد؛ لذا این امر مهم است که پزشک متخصص، پیش از تصمیم نهایی مبنی بر drug- induced بودن هپاتیت بیمار، نسبت به رد سایر علل احتمالی اقدام کند . اما در عین حال، مدیریت صحیح و مناسب بیمار چنین ایجاب می کند که پزشک معالج به گونه اي برخورد کند که گویی یک یا چند قلم از داروهاي ضد سل مسبب عارضه کبدي بیمار می باشد. در پاسخ به این سوال که کدامیک از داروهاي ضد سل می توانند بر کبد اثر سوء داشته باشند ؛ باید گفت که اغلب داروهاي ضد سل این توان را دارند؛ اما در این میان ایزونیازید، پیرازینامید و ریفامپین مظنونین اصلی به شمار می روند . (اتامبوتول بندرت می تواند چنین تاثیري داشته باشد.) بنابراین در صورت بروز زردي (به تنهایی و / یا همراه با علائم بالینی مرتبط ) در بیمارِ تحت درمان ضد سل، باید داروهاي ضد سل بیمار به فوریت قطع و بیمار جهت بستري و اقدامات درمانی لازم تحت نظر پزشک متخصص به بیمارستان ارجاع شود.

در ذیل به روشی از مدیریت هپاتیت دارویی در سل که بر اساس مطالعات موجود در بیش از 90 % موارد موفقیت آمیز گزارش شده پرداخته شده است.

پزشک متخصص در بیمارستان معمولاً بیمار را)به ویژه اگر مورد پیشرفته وشدیدي از سل باشد ( موقتاً روي درمان با دو داروي اتامبوتول و استرپتومایسین قرارمی دهد؛ زیرا این ترکیب دارویی هپاتوتوکسیک نبوده و به رغم اثر بخشی ضعیف (درمقایسه با سایر داروهاي خط اول ضد سل ) یک ترکیب درمانی موقتی مناسب بدون خطر بالاي بروز مقاومت دارویی است. 1در ادامه ، بیمار باید تا زمان فروکش کردن علائم حاد هپاتیت و نرمال شدن نتیجه تست هاي عملکرد کبدي که معمولاً یک تا دو هفته به طول می انجامد برروي ترکیب دو دارویی مذکور باقی بماند . سپس معمولاً براي بیمار ایزونیازید با دوز50میلی گرم در روز آغاز می شود، که اگر پیشرفت بالینی )از نظر عارضه کبدي (اتفاق نیفتد، دوز ایزونیازید در روز چهارم به 100 میلی گرم روزانه، در روز هفتم به200 میلی گرم روزانه و در روز چهاردهم به دوز کامل درمانی خود افزایش می یابد.پس از گذشت 7 روز از تجویز ایزونیازید با د وز کامل درمانی ، در صورت عدم بروز مشکل بالینی ، ریفامپین به ترکیب دارویی بیمار افزوده می شود . همچنین چنانچه در ادامه ریفامپین نیز در کنار داروهاي قبلی براي مدت یک هفته بخوبی تحمل شود، می توان در صورتی که قبل از بروز هپاتیت دوره 2 ماهه مصرف پیرازینامید کامل نشده باشد آن را به رژیم دارویی بیمار اضافه کرد.البته در دستورالعمل هاي سازمان جهانی بهداشت توصیه می شود چنانچه هپاتیت بیمار با بروز زردي واضح بالینی همراه بوده است از تجویز مجدد پیرازینامید خودداري شود؛ در چنین وضعیتی رژیم دارویی پیشنهادي از سويی عبارت است از : 2 ماه دوره حمله اي با سه داروي استرپتومایسین، اتامبوتول و ایزونیازید

(2SHE/10HE) و سپس 10 ماه دوره نگهدارنده با دو داروي ایزونیازید و اتامبوتول

**نکته: افزایش خفیف تا متوسط آنزیم هاي کبدي (به میزان دو تا سه برابر طبیعی ( بدون علایم بالینی ، یافته ي شایعی محسوب می شود که نیازمند قطع داروها نیست . لذا انجام آزمایشهاي کبدي براي بیماران به طور روتین توصیه نمی گردد . ولی در صورتی که بی اشتهایی، زردي و بزرگی کبد نیز عارض شود باید کلیه داروها را تا زمان طبیعی شدن تست هاي کبدي متوقف ساخت و سپس داروها را تدریجا" شروع نمود. خوشبختانه اغلب بیماران ، کلیه ي داروها را پس از تجویز مجدد )بدون خطر بازگشت هپاتیت( بخوبی تحمل می کنند**

. 1 البته در صورت وجود احساس بیحالی و تهوع به تنهایی (بدون همراهی با زردي)، ممکن است ریفامپین به اینترکیب اضافه شود.

|  |
| --- |
|  |

**مدیریت واکنشهاي ازدیاد حساسیت جلدي**

عوارض پوستی ناشی از داروهاي ضد سل می توا نند به لحاظ شدت از طیف گسترده اي برخوردار باشند؛ مثلاً از یک خارش ساده یا بروز بثورات جلدي تا عارضه اي بسیار که گاه با تب نیز همراه می شود Toxic Epidermal Necrolysis جدي نظیر متفاوت باش ند. این عوارض که می توانند در اثر هر یک از داروهاي ایزونیازید، در مقایسه HIV + ریفامپین، استرپتومایسین یا پیرازینامید ایجاد شوند در بیماران با افراد غیرمبتلا به ویروس ایدز به طور شایع تري بروز می کنند. چنانچه بیمار تنها دچار علامت **خارش** شده و علل دیگر خارش نظیر گال رد شود، اقدام مناسب عبارتست از:

- درمان علامتی خارش با استفاده از تجویز آنتی هیستامین ها؛

- دادن اطمینان خاطر به بیمار؛

- جلوگیري از خشک شدن پوست؛

- ادامه درمان ضد سل تحت نظارت دقیق

چنانچه بیمار دچار **بثورات جلدي**(با و یا بدون همراهی تب ) شود ، اقدام توصیه شده عبارتست از:

**- توقف تمامی داروهاي ضد سل و ارجاع فوري به بیمارستان جهت حساسیت زدایی و تجویز رژیم دارویی ضد سل مناسب**

به روش توصیه شده براي متخصصین جهت حساسیت زدایی نسبت به داروهاي ضدسل در ذیل اشاره شده است:

پس از فروکش کردن علائم جلدي )که معمولاً یک تا دو روز بعد از توقف داروهاي ضد سل اتفاق می افتد ( نسبت به تجویز مجدد یکی از داروهاي ضد سل که بااحتمال کمتري عامل بروز عارضه جلدي بوده ، آن هم با دوز آزمایشی که کمتر از دوزتوصیه شده دارو است ، اقدام می شود . این دارو معمولاً ایزونیازید است که با دوزآزمایشی150 mg آزمایش می شود . چنانچه واکنش ازدیاد حساسیت - که معمولاً به صورت افزایش دماي بدن ، خارش و راش جلدي است – ظرف 2 الی 3 ساعت بروز نکرد می توان دوز تجویزي ایزونیازید را ظرف چند روز)معمولاً 3 روز( به دوز کامل افزایش داد و سپس داروي دوم یعنی ریفامپین را با دوز آزمایشی150 mgآغاز و در صورت عدم بروز واکنش هاي ازدیاد حساسیت، دوز آن را نیز ظرف 3روز به دوز کامل افزایش داد و سپس ا ین کار را با داروهاي دیگر ضد سل ادامه داد .

در اغلب موارد این روش حساسیت زدایی موفق واقع شده و می توان ظرف یک الی دو هفته رژیم درمانی کامل ضد سل را براي بیمار تجویز کرد.

**مقاومت دارویی**

**مقدمه**

بروز مقاومت دارویی در سل با معرفی اولین داروي ضد سل در دنیا در سال 1943معنا یافته و شروع به افزایش کرد . اما متاسفانه در ادامه و به دنبال استفاده وسیع ازریفامپین )که مصرف آن از دهه 70 در قرن بیستم شروع شد( سل مقاوم به چند دارو در جهان ظهور کرد و بسرعت به معضلی اساسی و تهدید کننده براي برنامه کنترل سل بسیاري از کشورها و در نتیجه جهان بدل شد.. سازمان جهانی بهداشت تعداد موارد جدیدMDR-TB (که عمد تاً به دلیل استفاده نابجا و غیر صحیح از داروهاي اصلی ضد سل بوجود می آیند( را 510545 در سال 2007 برآورد کرده است. از نقطه نظر میکروب شناسی، مقاومت دارویی به دلیل موتاسیون/ جهش ژنتیکی در باسیل اتفاق می افتد ؛ اما نکته آن است که درمان ناقص یا اشتباه اجازه می دهد که باسیل هاي جهش یافته اي که به داروها مقاوم شده اند به سوش غالب در بدن فرد مبتلا تبدیل شوند . به این ترتیب که باسیل هاي حساس به دارو در اثر داروهاي ضدسل مصرفی از بین رفته، اما موتانت هاي مقاوم در حضور درمان هاي ناقص واشتباه، زنده مانده، تکثیر یافته و به سوش غالب در بدن بیمار مبدل می شوند .متأسفانه همین ویژگی است که باعث می شود تجویز رژیم درمانی استاندارد و کوتاه مدت براي بیمارانی که از ابتد ا به باسیل هاي مقاوم به دارو آلوده شد ه اند، نه تنهافرد را درمان نکند، بلکه حتی سبب ایجاد مقاومت به طیف وسیع تري از داروهاي ضد سل شود. 1

به این پدیده ناخواسته، اثر تقویت کننده یا Amplifier effect 1 رژیم درمانی کوتاه مدت ضدسل بر مقاومتدارویی می گویند.

|  |
| --- |
|  |

اگرچه علل بروز پدیده مقاومت دارویی سل را در سل به عوامل میکروبی، بالینی وبرنامه اي تقسیم می کنند ، اما در یک جمله می توان گفت که سل مقاوم به چنددارو اساساً یک پدیده ساخته دست بشر است.

 **علل بروز مقاومت دارویی در سل در کشورها**

**1-عوامل مرتبط با ارائه**

**کنندگان خدمات درمانی:**

عدم وجود دستورالعمل \ مناسب و جامع کشوري \ عدم تبعیت پزشکان ازدستورالعمل کشوري \ آموزش ناکافی پزشکان وکارکنان بهداشتی – درمانی مرتبط \ عدم پایش صحیح درمان بیماران \ ضعف ساختاري یا اعتباري برنامه کنترل سل \ عدم آموزش بیماران وخانواده آن ها

ضعف در اطلاع رسانی به مردم در زمینه رایگان بودن درمان ضدسل

**2-عوامل مرتبط دارو:**

 - کیفیت نامناسب دارو \ نامنظمی در تأمین برخی داروهاي ضد سل

نامناسب بودن شرایط ذخیره سازي دارو \ تجویز دوز غلط یا ترکیب نامناسب دارویی

**3-عوامل مرتبط با بیمار :**

\ تمکین ضعیف بیماران به درمان \ نا آگاهی بیماران

عدم دستر سی / عدم اطلاع \ از وجود درمان ضدسل رایگان \ مشکلات موجود براي ایاب و \ ذهاب بیماران به مرکزبهداشتی درمانی

 \ نگرش منفی جامعه نسبت به بیماري \ ابتلا به سوءجذب/ اعتیاد / سوء مصرف مواد

**تعاریف استاندارد:**

در متون مختلف، مقاومت دارویی در سل را به اشکال متفاوتی دسته بندي می کنند.از جمله در متون صرفا علمی، مقاومت در برابر داروهاي اصلی ضد سل به سه نوع تقسیم می شود:

**الف مقاومت ذاتی:(Natural Resistance)**

در این حالت میکروب سل ذاتاً و بدون اینکه سابقه تماس با داروي مورد نظر را داشته باشد در برابر آن مقاومتنشان می دهد. براي مثال مایکوباکتریوم بوویس به طور ذاتی در برابر پیرازینامیدمقاوم می باشد.

**ب مقاومت ثانویه یا اکتسابی:(Acquired Resistance)**

پیدایش مقاومت به دنبال مصرف داروي مورد نظر . این حالت عمدتا به علت موتاسیون بوجود می آید و عامل اصلی آن استفاده غیره صحیح، ناکافی و نامرتب داروهاي ضد سل است که در بسیاري از موارد مسبب آن پزشک معالج می باشد، اما در برخی از موارد نیز در اثر بی توجهی بیمار ایجاد می شود مانند مونوتراپی و یا تجویز دارو با دوز کم وکم کردن داروي تجویزي در ضمن درمان.

**ج مقاومت اولیه (:(Resistance Primary**

در واقع اگر فردي مبتلا به سل با مقاومت ثانویه یا اکتسابی دیگران را آلوده سازد، افراد اخیر در صورت ابتلا به بیماري بخودي خود و بدون اینکه سابقه قبلی درمان داشته باشند گرفتار سل مقاوممی شوند که به آن مقاومت اولیه می گویند.بنابر این بیمار مبتلا به سل مقاوم از نوع اولیه به موردي اطلاق می شود که به طورقطع و یقین سابقه مصرف دارو هاي ضد سل را نداشته باشد . حال چنانچه در یکمورد جدید سل؛ از داشتن یا نداشتن سابقه مصرف قبلی دارو هاي ضد سل در بیمارمطمئن نباشیم ، این حالت ر ا به طور قراردادي **مقاومت ابتدایی(Initial**. **Resistance)** می نامیم .

موارد مقاومت دارویی در سل پس از قطعیت تشخیص 1، صرف نظر از اولیه یا اکتسابی بودن آن، خود در یکی از سه گروه زیر قابل طبقه بندي هستند:

1. **مورد قطعی سل مقاوم به یک دارو**

**:(Confirmed mono-resistant)** موردي از سل کهمایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد کننده آن در شرایط آزمایشگاهی بهیکی از داروهاي خط اول ضد سل مقاومت نشان داده است.

2. **مورد قطعی سل مقاوم به بیش از یک دارو** **: (Confirmed poly-resistant)**

موردي از سل که مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد کننده آن در شرایط آزمایشگاهی به بیش از یک ی از داروهاي خط اول ضد سل مقاومت نشان داده است؛ امااین حالت مقاومت همزمان به دو داروي ایزونیازید و ریفامپین را شامل نمی شود.

**-** 3. **مورد قطعی سل مقاوم به چند دارو ( (Confirmed MDRTB**

موردي از سل که مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد کننده آن**)**در شرایط آزمایشگاهی حد اقل به دو داروي ایزونیازید و ریفامپینمقاومت نشان داده است . هر چند که ممکن است همزمان نسبت به داروهاي دیگر ضد سل نیز مقاوم باشد. البته شکل بسیار نگران کننده دیگري از سل مقاوم به چند دارو نیز در سال هاي اخیر ظهور کرده که سل فوق مقاوم به دارو تعریف آن عبارتست از: موردي از سل مقاوم به چند دارو که مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد کننده ي آن در شرایط آزمایشگاهی حداقل به یکی از کینولون ها و یکی از داروهاي تزریقی خط دوم ضدسل نیز مقاومت نشان داده است.

1 بیمار مبتلا به سل در صورتی مقاوم به دارو تلقی می شود که مدرك آزمایشگاهی قطعی داال بر وجود مقاومت حداقل به یکی از داروهاي خط اول ضد سل براي وي موجود باشد.

2 eXtensive Drug Resistant Tuberculosis = XDR-TB

|  |
| --- |
|  |

در ادامه این قسمت ، لازم است تعاریف استاندارد و بین المللی دیگري نیز که کاربردعملی دارند ذکر شود.

**مورد مزمن :** بیماري است که حداقل دو دوره کامل درمان با داروهاي اصلی ضدسل را د ریافت کرده و د ر پایان یک دوره رژیم درمانی استاندارد براي موارد تحت درمان هنوز اسمیر خلط وي مثبت است. بر اساس این تعریف می توان ،(Cat II) مجدد حدس زد که موارد مزمن سل به احتمال بسیار زیاد د چار سل مقاوم به چند داروهستند. **(Cat IV) گروه 4 درمانی** نامی است که در پروتکل هاي سازمان جهانی بهداشت براي رژیم هاي درمانی بیماران مبتلا به سل مزمن و مقاوم به دارو بکار برده می شود؛ لذا ما نیز بر اساس این قرارداد بین المللی، در کتاب راهنماي کشوري خود، از آن با همین نام یاد می کنیم.را به MDR-TB قطعی و نیز مسلولین مشکوك به MDR-TB بیماران مبتلا به لحاظ عملیاتی، زمانی که قرار است تحت گروه 4 درمانی قرار بگیرند براساس سابقه دریافت درمان در گذشته در یکی از گروه هاي زیر طبقه بندي می کنند:

1-**بیماران جدید تحت گروه 4 درمانی :** بیمارانی هستند که تحت گروه 4 درمانی طبقه بندي شده و در گذشته هیچ گاه درمان ضد سل دریافت ننموده و یا سابقه مصرف داروهاي ضد سل در آنها کمتر از "یک ماه " است. (توجه: بیمارانی که به دلیل انجام تست حساسیت دارویی در بدو درمان با گروه 1 درمانی، برایشان مقاومت دارویی تشخیص داده و باید گروه درمانی آن ها به گروه 4 درمانی تغییر یابد در این دسته طبقه بندي می شوند، هرچند که تا زمان آماده شدن جواب آزمایش ممکن است بیشتر از یک ماه تحت درمان با داروهاي ضد سل گروه 1 درمانی قرار داشته باشند(

2. **بیماران تحت گروه 4 درمانی با سابقه دریافت صرفاً داروهاي خط اول ضد سل :** بیمارانی هستند که تحت گروه 4 درمانی طبقه بندي شده وسابقه دریافت حداقل یک ماه درمان البته صرفاً با داروهاي خط اول ضدسل را داشته باشند.

3. **بیماران تحت گروه 4 درمانی با سابقه دریافت داروهاي خط دوم ضد سل:** بیمارانی هستند که تحت گروه 4 درمانی طبقه بندي شده و سابقهدریافت حداقل یکماه درمان با حداقل یکی از داروهاي خط دوم ضد سل راداشته اند (صرف نظر از اینکه قبلاً داروهاي خط اول ضد سل را دریافتکرده یا نکرده باشند)

**نکته آخر آنکه،**

اگرچه رژیم هاي درمانی توصیه شده براي موارد سل مقاوم به دارو )صرف نظر از آن که چه ارگانی از بدن درگیر باشد ( یکسان است؛ اما این بیماران را با هدف استانداردسازي فرآیند ثبت و گزارش دهی همانند موارد حساس به دارو به دو نوع کلی < خارج ریوي > و > ریوي< دسته بندي می کنند.

**درمان**

درمان با داروهاي خط دوم ضد سل بسیار گران قیمت تر و پرعارضه تر از درمان موارد حساس به دارو با داروهاي خط اول ضدسل است؛ و این امر یکی ازدلایلی است که این بیماران باید رژیم درمانی خود را در شرایط بستري در بیمار ستان آغاز کنند . هرچند که بستري کردن این افراد در بیمارستان، آن هم به مدت طولانی و در عدم حضور تمهیدات کافی براي کنترل عفونت، خطر انتقال بیمارستانی سل مقاوم به دارو به کارکنان بیمارستان و سایر بیماران به ویژه افراد (HIV+ را بالا می برد.اما از آنجایی که در شرایط فعلی امکان ارائه خدمات تخصصی در منزل به این بیماران وجود ندارد، سیاست فعلی کشور بر آن است که آن ها را پس از تحمل رژیم دارویی تا زمان منفی شدن خلط در بیمارستان هاي تعیین شده براي این بیماران( مراکز ارجاع کشوري و منطقه اي سل ( نگه داریم . البته با توجه به طولانی بودن دوره درمان، تلاش بسیار زیاد و توجه ویژه اي لازم است تا این بیماران دوره درمانی خود را پس از ترخیص از بیمارستان، به طور منظم و کامل ادامه داده و به پایان برسانند.

رژیم هاي درمانی بیماران مزمن و مقاوم به چند داروي سل به یکی از اشکال زیر قابل طراحی است:

رژیم درمانی "استاندارد" √

رژیم درمانی "ویژه هر بیمار" ١ √

√رژیم درمانی "تجربی"

برنامه ملی کنترل سل در کشور ما، بر اساس بررسی هاي علمی به عمل آمد ه وظرفیت هاي موجود، شیوه طراحی اول یعنی "رژیم درمانی استاندارد " را براي خود پذیرفته است . به این معنا که رژیم درمانی براساس نتایج حاصل از بررسی میزان شیوع مقاومت به داروهاي ضد سل مختلف در کشور طراحی و براي افراد مشکوك به سل مقاوم به چند دارو تجویز می شود . البته وضعیت مقاومت دارویی در این موارد به باید با استفاده از ،MDR-TB رغم قرار گرفتن روي رژیم درمان استاندارد براي تست حساسیت دارویی اثبات و الگوي آن تعیین شده و سپس رژیم درمانی بیماران براساس نتیجه آزمایش مزبور تعدیل و تصحیح گردد. با استفاده از رژیم درمانی استاندارد می توان احتمال خطاهاي تجویزي، پیچیدگی هاي مربوط به برآورد، خرید، توزیع و پایش داروهاي خط دوم ضدسل مورد نیاز و هزینه هاي خرید دارو را در مقایسه با رژیم هاي "ویژه هر بیمار " کاهش داده و امکان آموزش کارکنان بهداشتی -درمانی مرتبط به ویژه کارکنان مراکز تخصصی مربوطه را تسهیل نمود.

البته لازم به ذکر است که حتی با کاربرد رژیم درمانی استاندارد براي این بیماران، تهیه داروهاي ضدسل مورد نیاز – که بخشی از آن ها وارداتی و داراي تاریخ مصرف کوتاه هستند – فرآیندي بسیار دشوار، هزینه بر 2 و زمان بر است؛ و لذا برخلاف کشورما، بسیاري از کشورهاي در حال توسعه از عهده تهیه آن ها بر نمی آیند.

هرچند که **طراحی رژیم درمانی استاندارد** براي موارد MDR-TB از ظرافت های هاي خاصی برخوردار بوده و لذا **باید تنها و تنها توسط افراد تعیین شده در مراکز ارجاع کشوري / منطقه اي سل صورت پذیرد**، اما اصول کلی آن صرفا باهدف آشنایی کلی همکاران، در ذیل آمده است:

individualized 1

2 در سال هاي اخیر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی براي خرید داروهاي مورد نیاز براي یک بیمار مبتلا

به سل حساس به دارو کمتر از دویست هزار تومان هزینه کرده است؛ در حالیکه قیمت خرید داروهاي ضدسل

یک بیمار مبتلا به. MDR-TB براي دولت بالغ بر 18 میلیون تومان بوده است

|  |
| --- |
|  |

√باید حداقل 4 دارو که به اثر بخشی آن به طور کامل یا تقریباً کامل مطمئن هستیم در رژیم دارویی مزبورگنجانده شود.

√هر یک از داروهاي خط اول ضدسل )شامل اتامبوتول، پیرازینامید و ریفابوتین( که به نظر می رسد موثر هستند در رژیم درمانی قرار می گیرد؛ البته اگر به اثر آن ها کاملا مطمئن نباشیم، دارو می تواند در رژیم دارویی بیمار باشد، اما نباید در زمره ي 4 داروي گفته شده محاسبه شود.

 √یکی از فلوروکینولون هاي موثر )لووفلوکسامین، موکسی فلوکسامین یا افلوکساسین( در رژیم دارویی گنجانده می شود.

√حداقل براي مدت 6 ماه و یا حداقل 4 ماه پس از زمانی که اسمیر یا کشت خلط بیمار منفی شده و منفی باقی مانده باشد، یک داروي تزریقی )آمینوگلیکوزید یا کاپرئومایسین( در رژیم درمانی بیمار قرار داده می شود. مدت زمانی که داروي تزریقی در رژیم دارویی بیمار قرار دارد را مرحله ي حمله اي درمان می نامند.

√درمان حداقل تا 18 ماه پس از منفی شدن کشت بیمار ادامه می یابد

√ در برخی از موارد، پیرازینامید در رژیم دارویی این بیماران کارآیی داشته و حتی در تمامی طول دوره درمان تجویز می شود.

√داروهایی که بیمار می تواند مصرف آنها را در یک نوبت در هر روز تحمل کند \_نظیر پیرازینامید و اتامبوتول و گاه کینولون ها) به صورت یکجا تجویز می شوند.

√،1 PAS از میان داروهاي خط دوم باکتریوستاتیک خوراکی )که شامل سیکلوسرین، اتیونامید، پروتیونامید و تریزیدون می باشد ( براي کامل کردن رژیم دارویی 4) دارو( استفاده می شود.

Para Amino Salysilic acid ١

|  |
| --- |
|  |

چنانچه مجموع داروهاي موثر به 4 قلم نرسد، از میان داروهاي کم اثرتر ( نظیر کلوفازیمین، کوآموکسی کلاو و کلاریترومایسین ( می توان 2 دارو را به رژیم دارویی بیمار افزود. نظارت مستقیم روزانه باید در تمامی طول دوره درمان توسط پرسنل بهداشتی مطمئن صورت پذیرد . توصیه بر آن است که تمامی دوزهاي دارویی بیمار تحت نظارت مستقیم مصرف شود.

رژیم استاندارد اصلی مورد استفاده در کشور ما عبارتست از:

"افلوکساسین + آمیکاسین + سیکلوسرین + پروتیونامید + اتامبوتول"

**پایش درمان**

در مورد سل هاي طبقه بندي شده در گروه 4 درمانی که تحت درمان با داروهاي خط دوم ضد سل قرار می گیرند، پایش حین درمان به شرح زیر است:

ارزیابی بالینی توسط پزشک

 در ابتداي درمان حداقل دو هفته یکبار تا زمان منفی شدن خلط 1 و سپس ماهی یکبار

 اسمیر خلط ماهانه

کشت خلط ماهانه تا زمان منفی شدن کشت خلط و سپس حداقل هر سه ماه یکبار

 اندازه گیري وزن در ابتداي درمان و سپس ماهانه

 آنتی بیوگرام )تست حساسیت دارویی( 2 در ابتداي درمان تکرار در صورتی که بعد از 6 ماه هنوز کشت بیمار مثبت باشد

 رادیوگرافی قفسه سینه (روبرو )در ابتداي درمان و سپس هر 6 ماه یکبار

Conversion 1 :Sputum

منفی شدن اسمیر و کشت خلط در دو نوبت متوالی با فاصله 30 روز از یکدیگر

2 Drug Susceptibility Testing (DST)

|  |
| --- |
|  |

اندازه گیري سطح سرمی و کراتینین BUN در ابتداي درمان و سپس ماهانه تا زمانی که بیمار داروي تزریقی دریافت می کند

 اندازه گیري سطح سرمی پتاسیم در ابتداي درمان و سپس ماهانه تا زمانی که بیمار داروي تزریقی دریافت می کند

 اندازه گیري سطح اسید اوریک در ابتداي درمان چنانچه در رژیم درمانی بیمار، پیرازینامید وجود دارد

اندازه گیریTSH هر 6 ماه یکبار )تا زمانی که در رژیم دارویی بیمار اتیونامید، پروتیونامید و یاPAS وجود دارد) در صورت تشخیص هیپوتیروئیدي، لازمست این تست به طور ماهانه تکرار شود

 اندازه گیري آنزیم هاي کبدي در ابتداي درمان و سپس هر سه ماه یکبار و همچنین اندازه گیري اورژانسی در صورت ظهور علائم بالینی هپاتیت

بررسی HIV در ابتداي درمان

 تست تشخیص بارداري براي زنان در سنین باروري

 اودیومتري در صورت فراهمی امکانات و با رعایت نکات مربوط به کنترل عفونت در محیط، مناسب است که تست شنوایی سنجی در ابتداي درمان و سپس در صورت بروز درد، سنگین ی و وزوز گوش (در طول مدت دریافت آمینوگلیکوزید ) براي بیمار انجام و نتیجه آن در پرونده بیمار ثبت شود.

**توجه:**

√مطلوب آن است که ارزیابی بالینی ماهانه این بیماران پس از ترخیص از بیمارستان توسط یک متخصص عفونی یا داخلی شاغل و یا وابسته به سیستم بهداشتی آن شهرستان / دانشکده یا دانشگاه به همراه پزشک هماهنگ کننده سل شهرستان صورت پذیرد.

√لازم به ذکر است که پس از ترخیص از بیمارستان، باید هر 6 ماه یکبار نسبت به ارجاع بیماران به مرکز ارجاع کشوري / منطقه اي )مرکزي که رژیم درمانی خط دوم را براي بیمار آغاز کرده است ( اقدام شود . این ارجاع که با هدف انجام بررسی و پایش تخصصی انجام می شود باید هر شش ماه یکبار پس از آماده شدن نتایج آزمایشات (به استثناء کشت خلط انجام شده درهمان ماه ارجاع ) بگونه اي به مرکز ارجاع کشوري / منطقه اي صورت پذیرد که بیمار حداکثر ظرف مدت 15 روز از شروع ماه بعدي درمان ، توسط پزشک تعیین شده در مرکز مزبور ویزیت گردد . در این ارجاع بایستی تصویر کلیه گزارشات ماهانه ، سه ماهه و شش ماهه اخیر بیمار همراه وي باشد . همچنین یک نسخه از این گزارشات به همراه رونوشت نامه ارجاع بیمار جهت اطلاع و نگهداري به مرکز مدیریت بیمار یهاي واگیرارسال گردد.

√البته علاوه بر ارجاع هاي 6 ماه یکبار، درصورت مثبت شدن پاسخ آزمایش کشت خلط بیمار، پس از منفی شدن، ارجاع فوري وي به مرکز تخصصی ضروري است.

**نکته بسیارمهم و مشمول پیگیري:**

**فقط و فقط فوکال پوینت هاي تعیین شده در مراکز ارجاع کشوري و منطقه اي سل مجاز به تصمیم گیري در مورد شروع، تعدیل و خاتمه درمان بیماران مزمن و مقاوم به داروي سل هستند.**

**معیارهاي نتایج درمان**

طبقه بندي نتیجه درمان در بیماران تحت درمان با گروه 4 درمان (Cat IV) شرح زیر است:

**بهبود یافته :** بیمار تحت گروه 4 درمان که دوره کامل درمان خود را دریافت کرده و در طول 12 ماه پایانی درمان حداقل 5 کشت منفی پشت سر هم از نمونه هایی که با فاصله زمانی حداقل 30 روز از یکدیگر اخذ شده اند داشته است . البته اگر در طول مدت مذکور تنها یک کشت مثبت بدون حضور شواهد بالینی حاکی از عدم بهبودي و یا بازگشت بیماري وجود داشته باشد که پس از آن حداقل 3 نمونه کشت منفی (با فاصله زمانی 30 روز از یکدیگر) حاصل شده باشد؛ همچنان بیمار به عنوان بهبود یافته ثبت می شود.

**تکمیل دوره درمان :** بیمار تحت گروه 4 درمان که دوره کامل درمان خود را دریافت کرده اما شرایط احراز تعریف بهبود یافته را به واسطه فقدان تعداد لازم نتایج باکتریولوژیک ندارد (مثلا انجام کمتر از 5 آزمایش کشت در طول 12 ماه پایانی درمان).

**فوت شده :** بیمار تحت گروه 4 درمان که به هر علت در حین دریافت رژیم درمانی فوت نماید. MDR-TB

**شکست درمان :** بیمار تحت گروه 4 درمان که حداقل دو مورد از 5 آزمایش کشت به عمل آمده در 12 ماه پایانی درمان وي مثبت گزارش شده یا بیماري که یکی از 3 آزمایش کشت پایانی وي مثبت بوده است یا بیماري که به دلیل پاسخ بالینی ضعیف یا بروز عوارض جانبی، به طور زود هنگام تصمیم به قطع درمان وي گرفته شده است البته بهتر است این گروه از شکست درمان به صورت جداگانه ثبت و آنالیز شود)

**غیبت از درمان :** بیمار تحت گروه 4 درمان که به هر دلیلی، درمان وي به مدت 2 ماه متوالی یا بیشتر قطع شده باشد.

**انتقال یافته :** بیمار تحت گروه 4 درمان که پس از شروع درمان به یک واحد ثبت و گزارش دهی (شهرستان) دیگر انتقال یافته و از نتیجه درمان وي اطلاعی در دست نباشد.

**پیگیري پس از خاتمه درمان:**

این بیماران را لازمست هر سه ماه یکبار براي مدت حداقل 2 سال از زمان ختم درمان ضد سل ، از نظر احتمال عود تحت بررسی بالینی و پیگیري قرار داد . در این برر سی ها، براي فرد چنانچه خلط داشته باشد باید آزمایش اسمیر و کشت خلط انجام شود.

**پیشگیري:**

بهترین راه پیشگیري از بروز موارد مزمن سل و DOTS اجراي کامل استراتژي است . در کشورهایی از جهان که چندین سال است استراتژي MDR-TB گسترش را بخوبی اجرا می کنند، موارد مزمن سل کمتر از 2% کل موارد سل ریوي DOTS

اسمیر خلط مثبت را تشکیل می دهند. به عبارت دیگر، بهترین راه پیشگیري از ایجاد مقاومت دارویی ، تبعیت از راهنماي کشوري مبارزه با سل یعنی تجویز صحیح و کامل رژیم درمانی حاوي داروهاي خط اول ضد سل به صورت تحت نظارت مسقیم روزانه ي یک ناظر مطمئن، علاقمند و آموزش دیده براي موارد سل حساس به دارو است.

البته پس از راهکار فوق که اقدام اصلی در زمینه پیشگیري از بروز MDR-TB است؛ شناسایی بموقع موارد سل مقاوم و سپس درمان هرچه سریعتر آنها با **رژیم** **هاي دارویی صحیح** حاوي داروهاي خط دوم ضد سل نیز می تواند اقدامی موثر براي توقف چرخه انتقال سل مقاوم به دارو باشد. در واقع به همین دلیل و با هدف حذف هرچه سریعتر و بیشتر منابع بالقوه انتقال سل در جامعه ، موضوع "مدیریت موارد سل مزمن و مقاوم به دارو"به اجزای استراتژی پیشین DOTS افزوده شده است. با این کار، از انتقال باسیل مقاوم به دارو از افراد مبتلا به سل مقاوم به سایرین جلوگیري می شود.

بدیهی است که لازمه ي شناسایی بهنگام موارد سل مقاوم به دارو، انجام بموقع آزمایشات کشت و تست حساسیت دارویی براي افرادي است که احتمال مقاومت دارویی در آن ها بیشتر از سایرین است. در هر کشوري، با توجه به وضعیت اپیدمیولوژیک بیماري و **شاخص هاي برنامه**کنترل سل و نیز میزان دسترسی به منابع، تسهیلات و تجهیزات لازم، گروه هاي هدف براي انجام آزمایشات کشت و تست حساسیت دارویی و نیز زمان مناسب براي انجام آن ها تعیین می شود.

**در کشور ما، باید براي موارد زیر، آزمایشات کشت و تست حساسیت دارویی انجام پذیرد**.

1. بیماران دچار شکست درمان در گروه 2 درمانی و موارد مزمن سل پرخطرترین
2. 2. افراد در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به MDR-TBشناخته شده، البته در صورتی که دچار علائم بالینی مشکوك به سل ریوي شده باشند.

3. بیماران دچار شکست درمان در گروه 1 درمانی )به ویژه بیمارانی که سابقه دریافت درمان ضد سل از بخش خصوصی را در گذشته داشته اند(

4. بیمارانی که اسمیر خلطشان در پایان مرحله ي حمله اي درمان مثبت شده یا هنوز مثبت باقی مانده است.

5. موارد عود و درمان بعد از غیبت )هر چند که احتمال مقاومت دارویی در آن ها نسبت به گروه هاي قبلی کمتر است(

6- بیماران مبتلا به سل ریويHIV+

7. بیماران مبتلا به سل ریوي اسمیر خلط مثبت زندانی

**با توجه به سخت بودن تحمل داروهاي خط دوم ضدسل براي بیماران و اثربخشی محدود آن ها )که 40 تا 60 % گزارش می شود( همچنان بهترین استراتژي موجود در. جهان، پیشگیري از بروز این موارد از طریق اجراي کامل راهبرد DOTS می باشد**

انجام بیماریابی فعال در اطرافیان موارد سل مقاوم به دارو، خود می تواند به تشخیص کمک کند . اما تفاوتی که در زمینه بررسی MDR-TB بهنگام بیماران مبتلا به فعال و مدیریت موارد تماس میان بیماران مقاوم و حساس به دارو وجود دارد این است که: با هیچیک از داروهاي ) MDR-TB پروفیلاکسی براي کودکان در تماس با موارد خط اول و دوم ضد سل ) توصیه نمی شود؛ و تنها لازم است این اطفال حداقل براي مدت 2 سال از زمان تماس به صورت دقیق تحت پیگیري قرار گیرند.

**پیدایش سل مقاوم به درمان (MDR-TB) نشانه اي از کنترل ناموفق سل در در جامعه ،**



**دانشگاه علوم پزشكي تهران**

**معاونت بهداشتی**

عوارض ومقاومت دارویی

در بیماری سل

**واحد مبارزه با بیماری ها**

**مرکز بهداشت و درمان جنوب تهران**