



# پیشگیری و درمان سل مقاوم به دارو

ترجمه :  
دکتر مجتبی مجتهد زاده ، گروه فارماکوتراپی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تهران  
مریم قدیمی ، دانشجوی داروسازی

برنامه‌های پیشگیری و درمان سل نام برد. بعلاوه معالجه با داروهایی که سالهای گذشته در پیشگیری و درمان بیماری سل مفید واقع می‌شدند، بعلت وجود انواع تغییر یافته میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو، بتدریج با شکست مواجه می‌شود. بر طبق یک بررسی گسترده عمومی که مجری آن مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا (CDC)\*\*

اواسط دهه ۱۹۸۰ دوران افت طولانی مدت شیوع بیماری سل خاتمه یافت بگونه‌ای که در سال ۱۹۸۸ تعداد موارد آن رو به افزایش نهاد. از عوامل مهمی که در بازگشت بیماری نقش داشته‌اند می‌توان از گسترش ویروس تضعیف‌کننده سیستم ایمنی انسان (HIV)\* و افزایش جمعیت مستمندان و افراد بی‌خانمان با دسترسی محدود به خدمات بهداشتی و

می باشد، طی ۳ ماه اول سال ۱۹۹۱ از کل بیمارانی که مبتلا به بیماری سل گزارش شده بودند، ۱۴/۲ درصد آنها دارای میکروارگانیزم‌هایی بودند که حداقل به یک نوع داروی ضد سل مقاوم بودند. همچنین ۲/۵ درصد بیماران نیز با گونه‌های مقاوم به چند نوع دارو آلوده شده بودند.

مقاومت به داروهای متعدد در مایکوباکتریوم توبرکولوزیس هنگامی اتفاق می افتد که ارگانیزم حداقل به ایزونیاژید (Isoniazid) و ریفامپین (Rifampin) که سودمندترین داروهای ضد سل می باشند، مقاوم است.

رواج روبه رشد سوش‌های مقاوم به دارو یک مشکل جدی خدمات بهداشتی و مانع بزرگی در تحقق یافتن اهداف سازمان‌های خدمات بهداشتی و دارو-درمانی است که هدف اصلی آنان ریشه‌کنی بیماری سل تا سال ۲۰۱۰ می باشد.

در این مقاله روشهایی برای درمان و پیشگیری از بیماری سل مقاوم به دارو توصیه می شود.

### منشا مقاومت دارویی

بزرگترین عامل مقاومت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس نسبت به داروها، موتاسیون کروموزومی اتفاقی در سوش‌های بیماری‌زا می باشد.

مقاومت دارویی می تواند دو منشا داشته باشد، انتقال یافتن از فردی که با سوش مقاوم آلوده شده است و یا مقاومت هنگامی ایجاد شود که فرد در عرصه درمان نوع حساس به داروی بیماری سل است.

مقاومت دارویی اولیه زمانی اتفاق می افتد که ارگانیزم مولد بیماری در بدن شخص بیمار به دارو جواب ندهد در حالی که بیمار قبلاً همان دارو را مصرف نکرده باشد. از عواملی که موجب بروز مقاومت اولیه می شوند، عوامل و شرایط زیر قابل ذکر است:

تماس با بیمارانی که به درمان دارویی مقاوم هستند، رواج داشتن مقاومت اولیه به ایزونیاژید بیشتر از ۴ درصد در یک ناحیه و مهاجرت از کشوری که میزان مقاومت دارویی در آن زیاد است پیروی ضعیف یا زیر سطح بهینه از دستورات پزشک موجب می شود که باکتری حساس به دارو، تبدیل به انواعی شود که نسبت به تجویز یک یا تعداد بیشتری دارو مقاوم اند. که این حالت، نوع ثانویه مقاومت است. انتقال نوع مقاوم به دارو باعث شیوع سل مقاوم به داروهای متعدد در نقاط مختلف می شود.

از سال ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۲ مرکز کنترل بیماریهای آمریکا با مشارکت مؤسسات بهداشت منطقه‌ای و ایالتی، هفت مورد از چنین مواردی را بررسی کرد که شامل بیشتر از ۲۰۰ مورد در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی نیویورک و فلوریدا بود.

مشکل عمده انواع تغییر یافته، مقاومت به ایزونیاژید و ریفامپین بود و تعدادی دیگر هم به هفت داور اصلی ضد سل که بیشترین داروهای ضد سل خط اول را در بر می گیرد، مقاوم شده اند.

سل مقاوم به دارو به تعدادی از نگهداران زندان‌ها و کارمندان خدمات بهداشتی منتقل شده بود. در این وضعیت حداقل ۹ نفر از این افراد مبتلا به شکل فعال سل گشته و ۵ تن از ایشان نیز

به همین دلیل جان سپردند.

## درمان

تعداد زیادی از این افراد به HIV نیز آلوده شده بودند در چنین افرادی که نقص سیستم ایمنی نیز دارند، حساسیت بالا به عوامل عفونت‌زا و پیشرفت سریع عفونت پنهان و تبدیل شدن به بیماری فعال در اثر تماس با نوع مقاومت به داروی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، خط مرگ را در این بیماران مضاعف ساخته است.

چنانچه خطر گسترش سل فعال، بعد از دوره مخفی آلودگی ۱۰-۵ درصد باشد، در بیمارانی که سیستم ایمنی ضعیف شده دارند این آمار تا حدی بالا رفته احتمالاً به ۱۰-۷ درصد می‌رسد.

در بررسی که روی افراد HIV- مثبت صورت گرفته است. عفونت دوباره با گونه‌های جدید مقاوم به چند دارو پس از بهبودی موفقیت آمیز از بیماری اولیه دیده شده است که اهمیت کنترل آلودگی را مورد تأکید قرار می‌دهد. مستخدمین، دستیاران و کارمندان بخش‌های خدمات بهداشتی و دارو- درمانی در محیط‌های پرجمعیت مانند خانه سالمندان، بیمارستانها و سازمان‌های درمانی نیز خطر بزرگ انتقال سل مقاوم به دارو را دارا می‌باشند.

سایر گروههایی که ریسک فاکتور بالایی دارند افرادی هستند که از داروهای مخدر و غیر مجاز به شکل داخل وریدی سوء استفاده می‌کنند و افرادی که با بیماران سلی آلوده به انواع مقاوم تماس نزدیک داشته‌اند.

افزایش مرگ و میر ناشی از سل مقاوم، لزوم درمان دارویی برای پیشگیری و درمان را نشان می‌دهد.

جدول ۱- داروهای ضد سل و مقدار مصرف آنها

دارو	دوز روزانه بزرگسالان
ایزونیازید	۵mg/kg (حداکثر ۳۰۰mg)
ریفامپین	۶۰۰mg
پیرازین‌امید	۱۵-۲۰mg/kg
اتامیوتول‌هیدروکلراید	۱۵-۲۵mg/kg
استرپتومایسین (به شکل ملح سولفات)	۱۵mg/kg
کاپرئومایسین (ملح سولفات)	۱۵-۲۰mg/kg
کانامایسین (ملح سولفات)	۱۵-۲۰mg/kg
اتیون‌امید	۱۵-۲۰mg/kg
سیکلوسرین	۱۵-۲۰mg/kg
آمینوسالسیلیک اسید	۱۵۰mg/kg
سیپروفلوکساسین (ملح هیدروکلراید)	در دو دوز جداگانه ۱۵۰۰mg
اوفلوکساسین	در دو دوز جداگانه ۸۰۰mg

جدول ۲- رژیم‌های پیشنهادی برای درمان سوش مقاوم مایکوباکتریوم توبرکولوزیس

دارو برای سوش مقاوم	رژیم پیشنهاد شده	طول مدت درمان
ایزونیازید	ریفامپین، پیرازین آمید و استرپتومايسين	۶-۹ ماه
ایزونیازید و اتامبوتول	ریفامپین، پیرازین آمید، یک فلوروکینولون و استرپتومايسين	۶-۱۲ ماه
ایزونیازید و ریفامپین	پیرازین آمید، اتامبول یک فلوروکینولون و استرپتومايسين	۲۴-۱۸ ماه
ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول	پیرازین آمید، یک فلوروکینولون و ۲ تا از داروهای زیر سیکلوسرین، اتیون آمید و آمینوسالسیلیک اسید	۲۴ ماه تا زمانی که کشت خلط تبدیل به منفی شود.
ایزونیازید، ریفامپین و پیرازین آمید	اتامبول، یک فلوروکینولون، استرپتومايسين و دو دارو از داروهای زیر: سیکلوسرین، اتیون آمید و آمینوسالسیلیک اسید	۲۴ ماه تا هنگامی که کشت خلط به منفی تبدیل شود.
ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازین آمید	استرپتومايسين، یک فلوروکینولون، سیکلوسرین، اتیون آمید و آمینوسالسیلیک اسید	۲۴ ماه تا تبدیل شدن خلط به منفی

اول حساس باشند، اتامبوتول یا استرپتومايسين می‌تواند قطع گردد. مصرف پیرازین آمید بعد از دو ماه متوقف می‌شود و داروهای دیگر تا درمان کامل که ۶ ماه طول می‌کشد، مصرف می‌گردند. برای درمان شخصی که هیچگونه ریسک فاکتور شناخته شده‌ای برای ابتلا به نوع مقاوم بیماری ندارد (در جایی که رواج مقاومت اولیه به ایزونیازید کمتر از ۴ درصد است) یک دوره دو ماهه ایزونیازید، ریفامپین و پیرازین آمید کفایت کرده و ادامه درمان با ایزونیازید و ریفامپین تا ۴ ماه بسنده است.

اما در مناطقی که نوع مقاوم به دو یا تعداد بیشتری از داروهای ضد سل رواج زیادی دارد، درمان حداقل باید با پنج دارو شروع شود. علی‌رغم وجود ارگانسیم‌های مقاوم به

از داروهای خط اول - ایزونیازید، ریفامپین، پیرازین آمید، اتامبوتول و استرپتومايسين - در رژیم سل تا زمانی که مقاومت دارویی یا تحمل و پذیرش بیمار اجازه می‌دهد استفاده می‌شوند. در حال حاضر انجمن بیماریهای قفسه سینه و CDC، برنامه شروع درمان را برای سلی که به تازگی تشخیص داده شده تا هنگامی که نتایج آزمایشات حساسیت در اختیار قرار نگرفته شامل ایزونیازید، ریفامپین، پیرازین آمید و اتامبوتول یا استرپتومايسين تعیین نموده است. مطالعات نشان می‌دهد که ۹۶/۵ درصد بیماران در آمریکا با ارگانسیم‌هایی آلوده شده‌اند که حداقل به ۲ دارو از ۴ داروی رژیم درمانی حساسیت نشان می‌دهند. اگر سوشهای بیماری‌زا کاملاً به ۳ داروی

ایزونیازید، ترکیب درمانی اولیه با ۴ دارو بعلت احتمال وجود اختلاف در درجه مقاومت روش مناسبی برای درمان محسوب می‌گردد.

چنین برمی‌آید که اگر آزمایشات تعیین حساسیت، مقاومت به ایزونیازید را نشان بدهند پزشک باید ایزونیازید را از رژیم درمانی حذف کرده و درمان را با سه داروی باقیمانده ادامه دهد. در این بین درمان با پیرازین آمید می‌بایستی تا کامل شدن دوره درمان ادامه پیدا کند. برای بیمارانی که نمی‌توانند پیرازین آمید را تحمل کنند یک رژیم ۹ ماهه شامل ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول توصیه می‌شود. اگر مقاومت به ایزونیازید مسلم است طی درمان با این رژیم، ایزونیازید باید حذف شود و درمان با اتامبوتول و ریفامپین برای مدت یک سال ادامه پیدا کند.

در صورتی که بیماران از دستورات درمانی به خوبی پیروی کنند، اغلب آنان از درمان اولیه سل نتیجه خواهند گرفت. زمانی که کشت خلط بعد از ۵ یا ۶ ماه درمان منفی نشود، معالجه با شکست مواجه شده است. اگر نتیجه آزمایشات تعیین حساسیت بتواند در عرض چند هفته در دسترس قرار بگیرد، رژیم درمانی جاری باید تا دریافت نتایج ادامه پیدا کند. در صورت لزوم می‌توان رژیم درمانی را بعداً تغییر داد اما هنگامی که تأخیر بیشتر از چند هفته باشد، برای جلوگیری از مقاومت اکتسابی سه داروی جدید باید به رژیم اضافه شود.

### تکرار درمان

اگر بعلت عدم پیروی از دستورات پزشک یا دارو - درمانی ناکافی، معالجه با شکست مواجه شود، تکرار درمان لازم می‌باشند. رژیم جدید

حداقل شامل ۴ دارو است اما گاهی تا ۷ دارو نیز مصرف می‌شود که بستگی به مرحله پیشرفت سل، نوع فعالیت و باکتریوسید یا باکتریواستاتیک بودن داروها دارد. رژیم‌های درمانی که برای تکرار درمان استفاده می‌شوند. معمولاً شامل داروهای خط دوم اتیون آمید (ethionamide)، آمینوسالیسیلیک اسید (aminosalicylic acid)، سیکلوسرین (cycloserine) و کاپرئومایسین (capreomycin) و همچنین سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین است. زمانی که اطلاعات جدید در باره حساسیت‌پذیری در دسترس نباشد، انتخاب دارو مشکل است اما درمان می‌تواند شامل ۲ یا ۳ دارو باشد که قبلاً تجویز نشده‌اند.

بر اساس الگوهای مقاومت ناحیه‌ای حداقل ۲ دارو که مسلم باشد ارگانیزم به آن حساس است باید به رژیم اولیه‌ای که شامل ۴ داروی ایزونیازید، ریفامپین، پیرازین آمید و اتامبوتول یا استرپتومایسین بوده، اضافه شود.

بعد از در دسترس قرار گرفتن نتایج آزمایش حساسیت‌پذیری، عوامل غیر مؤثر می‌توانند حذف شوند.

موقعی که مشخص شد بیماران تحت درمان دوباره با سوشهای مقاوم به دارو آلوده شده‌اند، پزشک باید درمان را بر پایه حساسیت ارگانیزم‌های عفونت‌زا انجام دهد.

ترجیحاً، رژیم باید شامل حداقل سه داروی جدید که ارگانیزم به آن حساس است باشد. درمان باید تا هنگامی که کشت خلط منفی شود، ادامه پیدا کند و سپس پزشک درمان را تا ۱۲ ماه با دو دارو ادامه می‌دهد. بعضی از متخصصین درمان را تا ۲۴ ماه بعد از منفی شدن کشت خلط ادامه می‌دهند.

## سل مقاوم به چند دارو

### (Multidrug - resistant tuberculosis)

دو مطالعه درجات متفاوت موفقیت در درمان بیماری‌هایی که مبتلا به سل مقاوم به چند دارو هستند را نشان می‌دهد. محققین در NCIRM (National Center for Immunology & Respiratory Medicine) نتایج رژیم‌های درمانی در ۱۷۱ بیمار HIV-منفی که دارای سل مقاوم به چند دارو بودند را بررسی کردند و تنها ۵۶ درصد این بیماران به ترکیبات دارویی انتخاب شده، به طور جداگانه جواب دادند.

ارگاناسم تغییر یافته که به طور متوسط به ۶ دارو مقاوم شده بودند، تنظیم رژیم دارویی مؤثر را مشکل‌تر نموده‌اند و این مسئله که هر کدام از رژیم‌های طراحی شده شامل سه دارویی باشد که بیمار قبلاً در طی درمان آن‌ها را دریافت نکرده و ارگاناسم عفونت‌زا به آن حساس باشد، تقریباً غیر ممکن است.

رژیم‌های درمانی اغلب ترکیبی از پیرازین‌آمید، اتیون‌آمید، سیکلوسرین، آمینوسالیسیلیک‌اسید و یک فرم تزریقی آمینوگلیکوزید یا یک عامل پلی‌پپتیدی ضد میکروبی است.

رژیم درمانی که بوسیله تلزاک\*\*\* و همکاران در بیشتر از ۲۶ بیماری که آلودگی با HIV نداشتند استفاده شد، نتیجه خیلی خوبی را به ارمغان آورد. نتایج آزمایشات تعیین حساسیت در ۱۷ بیمار نشان داد که ۵۲ درصد آنها با سوشهای مقاوم به ۴ یا ۵ داروی خط اول آلوده شده‌اند.

اکثر بیماران، حداقل سه دارو دریافت کرده بودند که میکروارگاناسم به آن حساس بود و درمان طولانی مدت با فلوروکینولون در همه آنها انجام شده بود. در ۲۴ بیمار نشانه‌های بیماری

سل فروکش کرد و در تمام ۱۷ بیماری که آزمایش تعیین حساسیت در باره آنها انجام گرفته بود آزمایش خلط منفی شد.

محققین نتیجه گرفتند که با درمان به کمک داروی ضد سل مناسب، که HIV-منفی هستند و دچار سل مقاوم به دارو می‌باشند می‌توان منفی شدن نتیجه کشت خلط و فروکش کردن نشانه‌های بیماری سل را توقع داشت. بیشتر بیماران در مطالعه بالا، قبلاً بخاطر بیماری سل درمان نشده بودند. آنهایی که قبلاً درمان شده بودند داروهای بیشتری از بیماران ذکر شده در مطالعه NCIRM دریافت کردند.

تمام بیماران درمان شده در مطالعه NCIRM در درمان بیماری سل با شکست مواجه شده بودند که توسط پزشکان خود به این مرکز معرفی شده بودند. بنابراین موفقیت تلزاک و همکاران ممکن است به جمعیت بیماران متفاوت نسبت داده شود.

درمان موفقیت‌آمیز در بیماری‌هایی که قبلاً تحت درمان قرار نگرفته و دارویی دریافت نکرده بودند، تأکید می‌کند که پیروی از دستورات درمانی پزشک در جلوگیری از ایجاد مقاومت در طول درمان اولیه بسیار اهمیت دارد. درمان در روش تلزاک و همکاران، به دلیل اینکه بیماران سریعاً معالجه می‌شوند بسیار مفیدتر است. بیماران دو دارو را که در شرایط *in vitro* حساسیت‌پذیری آنها به طور متوسط ۴۴ روز بعد از تشخیص سل مقاوم به دارو مشاهده شده بود، دریافت کردند. پزشک می‌تواند با شروع درمان در تمام بیماران با ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین‌آمید و اتامبوتول تا هنگامی که نتایج تعیین حساسیت را در اختیار بگیرد و مراقبت از

این که مقاومت دارویی ایجاد نشود، فاصله زمانی بین تشخیص و درمان مناسب اولیه را به حداقل برساند.

### داروهای خط دوم

داروهای خط دوم داروهای خط اول تحمل نمی‌شوند. مصرف آمینو سالی سیلیک اسید و اتیون آمید با اختلالات دستگاه گوارش همراه است و فقط تعداد کمی از بیماران می‌توانند ترکیب این دو را تحمل کنند. افزایش تدریجی در دوز اتیون آمید در مقادیر لازم و یا استفاده از یک داروی ضد تهوع ۳۰ دقیقه قبل از مصرف اتیون آمید ممکن است بتواند مشکلات گوارشی را کاهش دهد.

سیکلوسرین می‌تواند موجب سمیت عصبی شود که در بعضی افراد بصورت تشنج ظاهر می‌گردد. سیکلوسرین در افرادی که سابقه افسردگی یا مشکلات دیگر روانی دارند باید با احتیاط مصرف شود. این دارو می‌تواند باعث عوارضی چون تهیج و اضطراب و اثرات سوء رفتاری شود. اتوتوکسیستی و نفروتوکسیستی با آننتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید می‌تواند اتفاق بیفتد. نفروتوکسیستی در مصرف کانامایسین و کاپرومایسین در مقایسه با استرپتومایسین شایع‌تر است. ظاهراً فلوروکینولون‌ها در مقایسه با داروهای دیگر خط دوم بهتر تحمل می‌شوند و اغلب همراه دو یا تعداد بیشتری ضد سل برای درمان سل مقاوم به دارو مصرف می‌شوند.

### داروهای دیگر

افزایش مقاومت به داروهای خط اول و خط دوم، محققین را به بررسی فعالیت سایر

داروهای ضد سل راهنمایی نمود. که نتیجه آن استفاده از فلوروکینولون‌ها در بسیاری از رژیم‌های ضد سل است.

محققین خاصیت ضد سلی سیپروفلوکساسین و افلوکساسین را در مقایسه با داروهای متعدد خط اول مقایسه کرده‌اند. در شروع درمان قدرت سیپروفلوکساسین در نابودسازی مایکو باکتریوم تویرکولوزیس که سریعاً در حال رشد است، تقریباً مانند ایزونیازید می‌باشد. چنین حدس زده می‌شود که سیپروفلوکساسین هنگامی که مقاومت نسبت به ایزونیازید ایجاد شده باشد در رژیم‌های درمانی ضد سل می‌تواند جایگزین مناسبی برای ایزونیازید باشد.

زمانی که افلوکساسین در ترکیب با ایزونیازید و ریفامپین برای درمان سل ریوی اولیه مصرف می‌شود، سودمندی و کاهش عوارض جانبی آن در مقایسه با اتامبوتول قابل مقایسه است. بنابراین افلوکساسین می‌تواند یک داروی جایگزین بجای اتامبوتول برای سوشهای مقاوم به اتامبوتول باشد. استفاده سیپروفلوکساسین و افلوکساسین در برنامه‌های درمانی سل گویای سلامت (safety) داروها در برنامه درمان طولانی مدت برای بیماری که به دارو مقاوم است می‌باشد. سیپروفلوکساسین و افلوکساسین اگر چه خواص فارماکوکینتیکی متفاوتی دارند اما عوارض جانبی مشابهی داشته و هر دو دارو در درمانهای طولانی مدت عفونت‌های میکوباکتریایی تحمل می‌شوند. در بررسی موارد درمان طولانی مدت با دارو در ۱۰۳ بیماری که عفونت مایکوباکتریایی داشتند افلوکساسین و سیپروفلوکساسین فقط به

ترتیب در ۶-۷ درصد بیماران قطع شده و بیشتر عوارض جانبی ضعیف و قابل برگشت بودند. در مطالعات دیگری که در مورد استفاده طولانی مدت اثرات سو سیپروفلوکساسین انجام شد، تشنج سبب مرگ یکی از بیماران گردید. اگر چه این اعتقاد وجود دارد که مرگ بیمار مزبور بعلت تظاهرات آشکار CNS ناشی از آلودگی با HIV بوده است، سیپروفلوکساسین بخاطر خواص آنتاگونیستی گابا (GABA) می تواند باعث اختلالات CNS شود. لذا در بیماران که مشکلات CNS دارند باید با احتیاط مصرف شود. پزشک همچنین باید گوش به زنگ عوارض نورولوژیک در طی درمان با سیکلوسرین و اوفلوکساسین نیز باشد. اثر آنتی میکروبیایی بتالاکتامها نیز مطالعه شد، از آنجایی که پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها بوسیله نژادهای مایکوباکتریوم توبرکولوزیس که بتالاکتاماز تولید می کنند غیر فعال می شوند، پژوهشگران باید اثرات اضافه کردن یک مهارکننده بتالاکتاماز مثل کلوالانیک اسید را به رژیم حاوی پنی سیلین در شرایط *in vitro* بررسی کنند در ترکیب آموکسی سیلین و کلوالانات پتاسیم به رژیم مقاوم به چند دارو در ۵ بیمار، کشت خلط منفی شد و در ۲ بیمار بعد از یک ماه این نتیجه بدست آمد که هر دوی آنها با سوشهایی از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس آلوده شده بودند که به ایزونیاژید، ریفامپین، استرپتومایسین، اتامبوتول و پیرازین امید مقاوم بودند.

آموکسی سیلین و کلوالانات پتاسیم با کانامایسین، سیکلوسرین و اتیون امید در یک بیمار تجویز شده بود و سایر بیماران با سیکلوسرین، اوفلوکساسین و اتامبوتول

درمان گشته بودند.

تمام ۵ بیمار، آموکسی سیلین - کلوالانات پتاسیم را در طی ۱۵ - ۱۰ ماه درمان تحمل کردند. از آنجایی که کلوالانات آموکسی سیلین با سایر داروها در رژیم درمانی وجود داشت، اندازه گیری نقش آن در بهبود یافتن موفقیت آمیز در بیمار مشکل است. مطالعات بیشتری برای اندازه گیری تأثیر و safety آموکسی سیلین - کلوالانات پتاسیم در سل مقاوم به دارو مورد نیاز است.

فعالیت ضد سل کلاریترومایسین (clarithromycin) و ریفابیوتین (rifabutin) نیز مطالعه شد. با وجود اینکه ریفابیوتین در مقابل سوشهایی که مقاومت قطعی به ریفامپین دارند، فعالیت نشان می دهد، نقش آن در درمان مجدد بیماران آلوده شده با انواع مقاوم به چندین دارو، مشخص نشده است. کلاریترومایسین فعالیت خیلی کمی در برابر سل مقاوم به چند دارو دارد. اما دلایلی وجود دارد که در شرایط *in vitro* کلاریترومایسین MIC\*\*\*\* ایزونیاژید را پایین می آورد و باعث می شود که باکتری مقاوم نسبت به داروهای خط اول حساس شود. این موضوع می تواند دانشمندان را تشویق کند که از کلاریترومایسین و داروهای خط اول برای ایجاد سینرژیسیم استفاده کنند.

### سنجش میزان اطاعت از دستورات پزشک

از آنجایی که پیروی ضعیف از دستورات پزشک ممکن است باعث مقاومت به چند داروی خط اول شود، اهمیت پذیرش توصیه های درمانی باید مورد تأکید قرار بگیرد. فرمولاسیون ثابت شامل ترکیب ایزونیاژید و ریفامپین و یا ایزونیاژید، ریفامپین و



پیرازین‌آمید ممکن است به منظور بالا بردن پذیرش بیماران در نظر گرفته شود. هزینه خریداری این فرمولاسیون‌ها از هزینه‌ی اتباع داروها بطور جداگانه می‌باشد. کارکنان واحدهای خدمات درمانی می‌توانند مستقیماً بر استفاده بیماران از داروهای ترکیبی را نظارت نمایند. این نظارت برای همه بیماران در نظر گرفته می‌شود. در تحقیقاتی که در تگزاس از ژانویه ۱۹۸۰ تا دسامبر ۱۹۹۲ انجام گرفت، نتایج درمان مبتلایان به سل که بطور مستقیم توسط کارکنان خدمات درمانی تحت درمان قرار گرفته بودند، با روش معمول مقایسه شد. مقاومت دارویی اکتسابی در گروههایی که دستورات درمانی را در نظر نگرفته بودند ۱۶ درصد و در گروههایی که از دستورات درمانی بطور کامل پیروی کرده بودند، ۲/۱ درصد بدست آمد.

با حتمی شدن انجام دستورات و نظارت مستقیم بر درمان، احتمال وقوع مقاومت ثانویه افت پیدا می‌کند و از انتقال بیماری توسط بیماران که درمان را بطور ناقص انجام داده‌اند جلوگیری می‌شود. در بیمارانی که مبتلا به بیماری سل حساس به دارو هستند، اول یک دوره بطور روزانه و سپس ۲ یا ۳ مرتبه در هفته، درمان توصیه می‌شود.

در زیر سه دستور مختلف برای درمان متناوب وجود دارد:

### دستور ۱

**مرحله اول:** هر روز برای مدت دو ماه: ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین‌آمید، اتامبوتول یا استرپتوماکسین.

**مرحله دوم:** ایزونیاژید و ریفامپین دو بار در هفته به مدت ۴ ماه.

### دستور ۲

**مرحله اول:** هر روز به مدت ۲ هفته: ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین‌آمید و اتامبوتول یا استرپتوماکسین.

**مرحله دوم:** دو بار در هفته به مدت ۶ ماه: ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین‌آمید و اتامبوتول یا استرپتوماکسین.

**مرحله سوم:** دو بار در هفته به مدت ۱۸ ماه: ایزونیاژید، ریفامپین.

### دستور ۳

سه نوبت در هفته به مدت ۶ ماه: ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین‌آمید و اتامبوتول یا استرپتوماکسین.

انتخاب هر کدام از دستورات بستگی به توانایی بیمار در کامل کردن دوره اولیه درمان دارد.

هزینه درمان یک بیمار، با سل مقاوم به دارو، به طور تخمینی، ۷۰۰ برابر بیشتر از بیماری است که مبتلا به سل حساس به دارو است. بنابراین اگر خطر مقاومت اکتسابی به دارو کاهش پیدا کند، می‌توان هزینه درمان را کاهش داد.

### پیشگیری

درمان برای پیشگیری از مقاومت دارویی در افرادی که نتیجه تست پوستی آنها مثبت است و اشخاص زیر توصیه می‌شود:

افراد مبتلا به بیماری ایدز، تماس نزدیک با بیماری که به تازگی مشخص شده که مبتلا به بیماری سل است، شخصی که نتیجه تست پوستی وی به تازگی مثبت شده است یا شرایطی که خطر بیماری سل را افزایش می‌دهد و همینطور اطفالی که آزمایش پوستی منفی دارند، لیکن در تماس نزدیک با فردی هستند که جدیداً

محرز شده است که مبتلا به بیماری سل می باشد. ایزونیاژید تنها دارویی است که FDA استفاده از آن را در جلوگیری از تبدیل سل مخفی به نوع فعال تصویب کرده است. با استفاده از روشهای مناسب آزمایشات تعیین حساسیت، درصد جمعیت میکوباکتریایی آلوده کننده که مقام به ایزونیاژید هستند، اندازه گیری می شود. در این روش رشد باکتریایی روی محیط کشت بدون دارو مقایسه می شوند و درصد سلولهایی که در مقابل داروی خاصی مقاومت می کنند محاسبه می شوند.

بر طبق توصیه مرکز کنترل بیماریهای آمریکا، هنگامی که ارگانیزم کمتر از صد درصد نسبت به ایزونیاژید مقاوم باشد ۶ ماه درمان پیشگیرانه لازم است و اگر سوش ۱۰۰ درصد نسبت به ریفامپین مقاومت داشته باشد، یک دوره ۶ ماهه ریفامپین به تنهایی یا همراه با اتامبوتول باید تجویز شود. تأثیر رژیم پیشگیرانه حاوی ریفامپین در حیوانات آزمایش شده است. در آزمایشات روی پیداکردن رژیم دارویی پیشگیرانه مطلوب محققین به این نتیجه رسیدند که یک رژیم دو ماهه با ریفامپین و پیرازین آمید یا دوره سه ماهه ریفامپین به تنهایی مؤثرتر از یک دوره ۶ ماهه با ایزونیاژید خواهد بود اما تطابق این نتایج با شرایط انسانی هنوز مشخص نشده است.

وقتی بیمار با گونه ای از باکتری که ۱۰۰ درصد به ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم است آلوده شده باشد، ممکن است پزشک درمان دارویی جانبی را انتخاب کند و یا با مشاهده بیمار از نزدیک، اصلاً درمان دارویی انجام ندهد. احتمال آلودگی با نوع مقاوم به چند دارویی

مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و عوامل خطری که روی گسترش فرم فعال بیماری اثر می گذارند (سن، وضعیت سیستم ایمنی و درصد آلودگی) باید قبل از انتخاب روش های درمانی ارزیابی شوند. هیچ مطالعه ای روی اثبات توانایی پیشگیرانه ایزونیاژید و یا ریفامپین صورت نگرفته اما CDC استفاده از دو دارو و همچنین رژیم های متعدد داروهای جانبی (در مواقعی که پزشک به مقاومت دارویی مظنون است) را توصیه می کند. پیرازین آمید می تواند همراه با اتامبوتول استفاده شود. دوز هر کدام همان مقداری است که برای شکل فعال سل مصرف می شود. در مواردی نیز استفاده از یک فلوروکینولون نیز خالی از اشکال است.

در یک بررسی ۶ ماهه، رژیم پیشگیرانه پیرازین آمید ( $1500 \frac{mg}{day}$ ) و افلوکساسین ( $800 \frac{mg}{day}$ ) در ۱۶ نفر از کارکنان بیمارستان ارزیابی شد. ناگفته نماند که این افراد در معرض سل مقاوم به ایزونیاژید، ریفامپین، استرپتوماکسین و اتامبوتول قرار گرفته بودند. عوارض سو دارو مشترک بود و ۱۴ نفر از بیماران مجبور به قطع درمان قبل از اتمام دوره ۶ ماهه شدند.

متخصصین سل از اعضای انجمن بیماریهای قفسه سینه آمریکا انتخاب شده بودند و در درمان و جلوگیری از بیماری برای بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارو به توافق رسیده بودند. از اعضای انجمن خواسته شد که بررسی کنند آیا درمان پروفیلاکسی برای سه بیمار که ۲ نفر از آنها HIV - مثبت می باشند لازم است و درمان دارویی هر کدام از آنها چگونه خواهد بود. هر سه نفر در برابر نوع مقاوم به داروی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس قرار گرفته بودند

و در بخشی از بیمارستان بستری شده بودند که ۵۰ درصد بیماران سلی با سوشهای مقاوم به ایزونیازید، ریفامپین درصد نامعلومی با سوشهای مقاوم به اتامبوتول آلوده شده بودند متخصصین اتفاق نظر داشتند که پیرازین آمید ( $1500 \frac{mg}{day}$ ) همراه با سیپروفلوکساسین ۷۵۰ mg (بصورت ملح هیدروکلراید) دو بار در روز ۴ ماه برای هر سه بیمار مصرف شود. برای کارمندان خدمات بهداشتی که HIV منفی هستند و با سوشهای مایکوباکتریوم توبریکولوزیس مقاوم به دارو آلوده شده‌اند، درمان پروفیلاکسی با استفاده از سیپروفلوکساسین و پیرازین آمید بیشتر مورد بحث پیشگیری توسط روش دارو - درمانی مطرح بوده است.

از آنجایی که هیچ اطلاعاتی در مورد فوق موجود نبوده، محققین این گونه فرض کردند که کارایی آن حداقل برابر با ایزونیازید است. مصرف یک آمینوگلیکوزید مثل استرپتومایسین، کانامایسین، آمیکاسین یا کاپرئومایسین در رژیم جلوگیری کننده بعنوان درمان جایگزین مطرح بوده اما تزریقی بودن این داروها می‌تواند باعث محدودیت استفاده آنها شود. درمان جلوگیری (پروفیلاکسی) می‌تواند به مدت ۶ ماه ادامه یابد و پزشک ممکن است رژیم دارویی ثانویه را به مدت ۲ سال بعد از آلودگی برای بیماری ادامه دهد.

### سل و بیماری ایدز

در شیوع تازه، سل مقاوم به دارو در بین بیماران مبتلا به ایدز به میزان ۸۰ درصد گزارش شده که ۱۶-۴ هفته بعد از تشخیص بیماری مرگ بیماران را به دنبال داشته است. مرگ و میر بالا نتیجه عواملی بسیاری است که تشخیص و

درمان سل را در بیماران HIV - مثبت پیچیده می‌کند. نشانه‌های غیر معمول، حساسیت این بیماران به عوارض سو داروها و تداخل دارویی با داروهایی که برای درمان سایر عفونت‌های فرصت طلب در این بیماران مصرف می‌شوند از جمله این عوامل می‌باشند. دستوراتی که برای تشخیص سریع افرادی که توام با HIV و مایکوباکتریوم توبریکولوزیس آلودگی دارند همچنین جلوگیری از مبتلا شدن افراد ناقل HIV به سل، خطر مرگ و میر را کاهش می‌دهد. در طی دوره عفونت با HIV، غربالگری سل تا آنجا که ممکن است باید به سرعت انجام شود.

تشخیص براساس نشانه‌ها و عکس برداری قفسه سینه در بیمارانی که CD<sub>4</sub> آنها پایین است، مشکل است. چرا که نشانه‌ها اغلب غیرعادی بوده و ممکن است سایر عفونت‌های فرصت طلب نیز در بروز اختلالات ریوی دخیل باشند مثلاً عدم تشخیص بیماری PCP (Pneumocystis carinii pneumonia) نه تنها باعث تأخیر در درمان سل می‌شود بلکه اجازه می‌دهد که بیماری، فرصت انتقال یافتن به دیگران را نیز داشته باشد. درمان PCP با پنتامیدین افشانه‌ای می‌تواند باعث القای سرفه شده و انتقال بیشتر مایکوباکتریوم توبریکولوزیس را موجب گردد. جدیداً CDC پزشکان را از تجویز پنتامیدین آئروسول در بیمارانی که ممکن است با مایکوباکتریوم توبریکولوزیس آلوده شده باشند (غیر از موارد لزوم) برحذر داشته است. از آنجایی که تست مثبت پوستی توبریکولین در افرادی که سیستم ایمنی ضعیف شده دارند، کمتر مشاهده می‌شود، واکنش بیشتر از ۵mm (بیشتر از ۱۵mm در

افرادی که سیستم ایمنی تضعیف شده دارند) برای سل، مثبت در نظر گرفته می‌شود. درمان پیشگیری بعد از مثبت شدن تست یا بیمارانی که تست منفی داشته اما در محیطی زندگی می‌کنند که سل رواج دارد انجام می‌شود. CDC توصیه می‌کند که درمان در بیمارانی که با HIV آلوده شده‌اند تا ۱۲ ماه ادامه پیدا کند. در هنگامی که بیمار مبتلا به ایدز برای سل فعال درمان می‌شود نیز طول دوره درمان با داروهای ضد سل باید افزایش یابد. بعد از شروع دوره دو ماهه درمان با ایزونیازید، ریفامپین، پیرازین‌آمید و اتامبو تول یا استرپتوما سین، درمان با ایزونیازید، ریفامپین باید به مدت ۷ ماه ادامه یابد و ۶ یا ۸ ماه تا زمانی که نتیجه کشت خلط منفی شود. درمان دارویی برای بیمارانی آلوده به HIV که در مجاورت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس مقاوم به دارو قرار دارند، باید مدت ۲ سال ادامه یابد. می‌توان رژیم درمانی را بر اساس تست‌های حساسیت در نژادهای آلوده‌کننده به طور مناسبی تغییر داد. گاهی در بیمارانی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند و تحمل بیمار به دارو کم است دیده شده که عوارض جانبی دارو آنقدر جدی می‌شود که درمان اجباراً باید تغییر داده شود. تقریباً در ۱۸ درصد افراد آلوده با HIV تغییر رژیم درمانی درمانی لازم است در صورتی که در بیمارانی HIV - منفی این میزان ۳/۷ درصد است.

ممکن است بین داروهای ضد سل و داروهایی که بصورت مشترک در بیمارانی که آلودگی با HIV نیز دارند باید استفاده شوند، تداخل ایجاد گردد. این داروها برای درمان عفونت‌های فرصت طلب مصرف می‌شوند.

ایزونیازید، ریفامپین می‌توانند سطح سرمی کتوکونازول را کاهش دهند (و به مقدار کمتر فلوکونازول) که این مهم می‌تواند درمان بیماری قارچی را با شکست مواجه کند. کتوکونازول می‌تواند سطح سرمی ریفامپین را کاهش داده و در نتیجه باعث کاهش فعالیت ضد سلی و عدم موفقیت در بهبودی بیمار شود. بنابراین از استفاده همزمان آنها باید اجتناب شود.

### نتیجه

جلوگیری از گسترش مقاومت دارویی و درمان دارویی بهینه بیمارانی موجب مهار سل مقاوم به دارو می‌شود. عدم پیروی از دستورات پزشکی که عامل مهمی برای ایجاد مقاومت دارویی است که عموماً قابل پیشگیری است. درمان مؤثر سل مقاوم به دارو، نیازمند حداقل ۲ دارو است که گونه‌های بیماری‌زا به آن حساسند. انجام تست‌های تعیین حساسیت به طور مداوم تضمین‌کننده بهترین انتخاب دارویی و نهایتاً بهبودی بیمار می‌باشد. تحقیقات پایه و کارآزمایی‌های بالینی در جمعیت‌های مبتلا سل مقاوم به دارو در راستای دستیابی به داروهای جدید و رژیم‌های دارویی مؤثر و کم عارضه‌تر در سطح جهانی ادامه دارد.

زیرنویس:

Human immunodeficiency virus \*  
Centers for Disease Control \*\*  
Telzak \*\*\*  
Minimum inhibitory concentration \*\*\*\*

منبع:

Larisa M. Prevention and treatment of drug - resistant tuberculosis; Am J Health - Syst Pharm. 1996;53:2291-2298.