

نوپدیدی و بازپدیدی بیهارى ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار چهاردهم / دکتر مسعود صالحی

نوپدیدی مالاریای مقاوم به درمان

فهرست مطالب

۳۷۷	مقدمه
۳۷۹	داروهای ضد مالاریا
۳۷۹	ایجاد مقاومت
۳۸۰	بررسی حساسیت به داروهای مالاریا
۳۸۱	وضعیت مقاومت به داروهای ضد مالاریا
۳۸۱	پلاسمودیوم فالسیپاروم
۳۸۱	کلروکین
۳۸۳	آمودیاکین
۳۸۳	سولفادوکسین - پریمتامین
۳۸۳	کینین
۳۸۳	مفلوکین
۳۸۳	آرتمیسینین و مشتقات آن
۳۸۴	پلاسمودیوم ویواکس
۳۸۴	کلروکین
۳۸۴	پیشگیری از مقاومت با استفاده از رژیم‌های چند دارویی
۳۸۵	مالاریا در ایران
۳۸۶	دلایل پائین بودن مالاریای مقاوم در کشور
۳۸۷	منابع:

نوپدیدی مالاریای مقاوم به درمان

دکتر مسعود صالحی

دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

مقدمه

مالاریا مهم‌ترین بیماری انگلی و یکی از معضلات مهم بهداشتی بسیاری از کشورها بخصوص کشورهای مناطق گرمسیری دنیاست و از دیدگاه سازمان جهانی بهداشت، به عنوان مهم‌ترین بیماری گرمسیری به حساب می‌آید. عامل بیماری تک یاخته‌ای از جنس پلاسمودیوم است که دارای چهار گونه به نام‌های فالسیپاروم، ویواکس، مالاریه و اواله می‌باشد. سیر تکاملی انگل مالاریا در دو میزبان انجام می‌پذیرد. در مورد مالاریای انسان، میزبان اصلی انگل، پشه آنوفل ماده است و دوره جنسی (اسپوروگونی) در این میزبان طی می‌شود. در حالیکه انسان نقش میزبان واسط را دارد و دوره زندگی غیرجنسی انگل در بدن او انجام می‌گیرد علاوه بر این، اشکال جنسی انگل نیز در بدن انسان، تولید می‌شود (دوره گامتوگونی).

دوره کمون، بسته به نوع انگل و طبیعت بیماری، متفاوت است. این مدت در مالاریای فالسیپاروم به طور متوسط ۱۲ (۹ تا ۱۴) روز، در مالاریای ویواکس و اواله ۱۴ (۸ تا ۱۷) روز، در نوع مالاریه ۳۰ (۱۸ تا ۴۰) روز است. در بعضی سویه‌های مالاریای ویواکس دوره کمون تا ۹ ماه هم ممکن است به تاخیر بیفتد.

طبق برآورد سازمان جهانی بهداشت سالانه حدود ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلیون مورد بیماری مالاریا در دنیا رخ می‌دهد که نزدیک به ۹۰٪ آن مربوط به کشورهای آفریقایی است. از بقیه موارد، حدود دوسوم آن در کشورهایی مانند هندوستان، برزیل، سریلانکا، ویتنام، کلمبیا و جزایر سولومون اتفاق می‌افتد. عمده موارد مالاریای شدید و مرگ و میر ناشی از آن مربوط به نوع فالسیپاروم است که بخش عظیمی از آفریقا بویژه مناطق گرمسیر، شرق آسیا، اقیانوسیه و نواحی آمازون دارای این گونه مالاریاست، در بقیه نقاط دنیا نوع فالسیپاروم شیوع کمتری دارد. برآورد سالانه مرگ ناشی از مالاریا از ۱/۵ تا ۲/۷ میلیون نفر متغیر است که باز هم قسمت بزرگ آن سهم آفریقا است.

تشخیص سریع و درمان فوری مالاریا از اجزاء اساسی استراتژی WHO برای کنترل مالاریا به شمار می‌رود. استفاده صحیح و درمان ضد مالاریایی موثر نه تنها مدت بیماری را کاهش می‌دهد بلکه خطر عوارض و مرگ و میر مالاریا را نیز می‌کاهد. اما متأسفانه مقاومت دارویی مالاریا طی دو دهه اخیر شدت و گسترش زیادی یافته و وضعیت مالاریا را بسیار بغرنج‌تر از گذشته نموده است. به علت افزایش مقاومت دارویی، در سطح جهان مرگ و میر ناشی از مالاریا بخصوص در اطفال، رو به افزایش گذاشته است و اپیدمی‌های متعددی از مالاریای

فالسپاروم مقاوم، رخ داده و بدتر اینکه بسیاری از اپیدمی‌ها در موقعیت‌هایی اتفاق می‌افتد که داروی موثری برای درمان مالاریا در دسترس نبوده ساخت داروهای جدید هم به شکل سریع ممکن نیست و معضلات مربوط به توزیع و مصرف داروهای جدید، وضعیت را مشکل تر می‌کند. در بسیاری از مناطق مالاریاخیز، عمده جمعیت امکان دسترسی به داروهای ضد مالاریا و اطلاعات قابل اعتماد در مورد درمان و پیشگیری از مالاریا را ندارند. به علاوه داروهای هم که در دسترس هستند اغلب از مجاری غیررسمی تهیه می‌شوند و کیفیت قابل اعتمادی ندارند و ممکن است بر سوبیه‌های محلی انگل اثری نسبی داشته یا کاملاً بی‌تاثیر باشند و اغلب هم با دوز غیر صحیح مصرف می‌شوند.

در حال حاضر پلاسمودیوم فالسپاروم به جز مشتقات آرتیمیسینین (**Artemisinin**) به تمامی داروهای ضد مالاریا مقاوم شده است. دیگر انواع مالاریای انسانی، دارای مقاومت کمتری هستند. اگرچه در اقیانوسیه و قسمت‌هایی از اندونزی، مقاومت ویواکس به کلروکین یافت شده اما در سایر مناطق، گونه ویواکس، به کلروکین حساس است.

مقاومت پلاسمودیوم فالسپاروم به کینین، اولین بار در سال ۱۹۱۰ در برزیل گزارش شد اما هرگز در آن حد نبود که باعث تغییر در سیاست درمانی شود. سال‌های بعد با معرفی و مصرف پروگوانیل و پریمتامین مقاومت پلاسمودیوم فالسپاروم و ویواکس به این داروها رخ داد اما این مقاومت دارویی چندان مهم نبود. تا اینکه در اوایل دهه ۶۰ میلادی مقاومت جدی پلاسمودیوم فالسپاروم به کلروکین به طور تقریباً همزمان در جنوب شرقی آسیا و آمریکای جنوبی ظاهر شد. این مقاومت احتمالاً ناشی از استفاده نابجا از کلروکین (و پریمتامین) برای پروفیلاکسی جهت کنترل مالاریا بود. طی دهه‌های ۷۰ و ۸۰ میلادی مقاومت پلاسمودیوم فالسپاروم به کلروکین به بسیاری از مناطق تروپیکال گسترش یافت و امروزه تنها معدودی از کشورهای تروپیکال هستند که متاثر از مالاریای مقاوم نیستند.

بسیاری از کشورهای شرق و جنوب افریقا سیاست درمانی خود را از کلروکین به سولفادوکسین پریمتامین (SP) تغییر داده‌اند اما متأسفانه مقاومت به SP به شدت در حال گسترش است و این ترکیب دارویی دیگر در بسیاری از کشورها موثر نیست.

در جنوب شرقی آسیا بخصوص در تایلند و کامبوج پس از گسترش مقاومت پلاسمودیوم فالسپاروم به کلروکین و سپس SP، در سال ۱۹۸۴ مفلوکین در درمان پلاسمودیوم فالسپاروم، جایگزین کینین شد. تایلند اولین کشوری بود که مفلوکین را به شکل وسیعی به کار برد و به منظور جلوگیری از ایجاد مقاومت مفلوکین به همراه SP استفاده شد. علیهذا در سال ۱۹۸۸ مقاومت به مفلوکین در تایلند و سپس در کامبوج، غرب میانمار و ویتنام ایجاد و سریعاً گسترش یافت. در سال ۱۹۹۴ میزان مقاومت به مفلوکین به حدی رسید که سیاست درمانی تغییر یافت و از ترکیبات Artesunate به همراه مفلوکین با دوز بالا (به مدت سه روز) استفاده گردید. علیرغم اینکه پلاسمودیوم فالسپاروم قبلاً به مفلوکین مقاوم بود این رژیم درمانی موثر بوده و تاکنون در حدود ۹۵٪ موارد مفید واقع شده و میزان بروز مالاریا کاهش یافته است. نتایج درخشان رژیم‌های درمانی همراه با ترکیبات آرتیمیسینین منجر به بررسی‌های اولیه متعددی در مورد استفاده از این ترکیبات شده است و به نظر می‌رسد رژیم‌های حاوی ترکیبات آرتیمیسینین موثرترین رژیم‌های درمانی هستند و اکثر صاحب‌نظران و سازمان جهانی

بهداشت بر استفاده از ترکیبات آرتمیسیسین تاکید دارند.

داروهای ضد مالاریا

عموماً داروهای ضد مالاریا نسبت به داروهای ضد باکتریائی، سمی تر هستند و نسبت تراپوتیک آنها محدودۀ باریکی دارد با این حال عوارض جانبی وخیم، نادر هستند. داروهای ضد مالاریای موجود در سه گروه وسیع قرار می‌گیرند.

الف) ترکیبات آریل آمینو الکل‌ها (Arylaminoalchols) (Quinoline – Related or quinoline-like) شامل: کینین، کینیدین، کلروکین، آمودیاکین، هالوفانتین، Lumefantrine, Piperaquine, پریماکین و Tafenoquine

ب) آنتی فول‌ها Antifols شامل (پریمتامین، پروگوآنیل، کلپرگوآنیل، تری متوپریم)

ج) ترکیبات آرتمیسیسین Artemisinin Compounds شامل: Dihydroartemisinin, Artemisinin, Artesunate و Artemether

از بین این داروها آرتمیسیسین و سיעترین طیف زمانی عمل بر روی اشکال غیرجنسی مالاریا را دارد لذا سریع‌ترین پاسخ درمانی را ایجاد می‌کند.

چندین داروی ضد باکتریائی نیز اثر ضد پلاسمودیائی دارند اگرچه عموماً اثر آنها آهسته است و در ترکیب با سایر داروها استفاده می‌شوند. این داروها شامل: سولفونامیدها و سولفون‌ها، تتراسیکلین‌ها، لینکوزامیدها، ماکرولیدها و کلرامفنیکل هستند. مقاومت جدی در مورد سولفونامیدها گزارش شده اما نسبت به سایر دسته‌های آنتی‌بیوتیکی مقاومتی گزارش نشده است. عموماً داروهائی که بر پلاسمودیوم فالسیپاروم حساس، مؤثرند بر سه گونه دیگر مالاریا نیز موثر هستند.

ایجاد مقاومت

مقاومت به داروهای ضد مالاریا نتیجه موتاسیون‌های همزمانی است که فعالیت و ساختمان مولکولی هدف داروئی (Drug target) بر روی انگل مالاریا را متأثر می‌کند یا دسترسی دارو به آن هدف را دستخوش تغییر می‌کند. اگر غلظت داروهای مالاریائی برای مهار تکثیر انگل‌های حساس، کافی باشد ولی برای جلوگیری از تکثیر انگل‌های جهش یافته کافی نباشد انگل‌های موتانت انتخاب میشوند (Drug Selection Phenomenon). این پدیده با سطح داروئی پائین از حد درمانی و بوسیله منحنی دوز - پاسخ صاف (Flat dose-response cure) تشدید می‌شود.

مقاومت داروئی ضد مالاریا عبارتست از: توانائی سوبه‌های انگل برای زنده ماندن و یا تکثیر، علیرغم تجویز و جذب داروهای مصرفی در دوزهای مساوی یا بیشتر از دوز توصیه شده (اما در محدوده تحمل بیمار).

نحوه ایجاد مقاومت دارویی در پلاسمودیوم کاملاً شناخته شده نیست اما اساس مولکولی ایجاد مقاومت در حال روشنتر شدن است. ایجاد مقاومت به کلروکین احتمالاً نیازمند موتاسیون‌های ژنی مستمر است که به تدریج رخ می‌دهد و شواهد اخیر، نشان دهنده آن است که بعضی از موتاسیون‌ها در پلاسمودیوم فالسیپاروم در ژن transporter – like بر سطح واکوئل غذایی انگل رخ می‌دهد.

گزارش‌های اولیه حاکی از آن است که احتمالاً مجموعه متفاوتی از موتاسیون‌ها در مقاومت ویواکس به کلروکین دخیل هستند. اساس مولکولی مقاومت به آنتی فولات‌ها از جمله SP به خوبی مشخص شده است. مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم به SP ابتدا بوسیله موتاسیون‌های تک نقطه‌ای (single – point) مستمر در ژن dhfr که آنزیم دی هیدروفولات ریدوکتاز (DHFR) را encode می‌کند و سپس بوسیله موتاسیون‌های اضافه در dhps پلاسمودیوم فالسیپاروم که آنزیم Dihydrofolate reductase را encode می‌کند، ایجاد می‌شود.

عوامل متعدد وابسته به دارو، انگل و تعامل میزبان - مهمان در تشکیل و گسترش مقاومت دارویی، موثر هستند. مکانیسم مولکولی اثر دارو، بخشی اساسی در سرعت پیدایش مقاومت است. به علاوه داروهای با نیمه عمر طولانی حذف انتهائی (terminal elimination)، مخصوصاً در نواحی با انتقال شدید پیدایش مقاومت را افزایش می‌دهند. همچنین فشار دارویی فزاینده (drug pressure) عامل مهمی در مقاومت دارویی است. هرچه مصرف دارو افزایش یابد احتمال اینکه انگل با مقادیر ناکافی دارو در تماس قرار گیرد افزایش یافته و موتان‌های مقاوم، آسان‌تر انتخاب می‌شوند.

عوامل انگلی مقاومت، شامل گونه پلاسمودیوم و شدت انتقال می‌باشند. عوامل (میزبانی) انسانی شامل استفاده گسترده و یا غیرمنطقی داروهای مالاریا و احتمالاً سطح ایمنی میزبان است. نقش ایمنی در مقاومت، ناشناخته است. اما ایمنی بر شیمی درمانی اثر فزاینده دارد و می‌تواند اثرات درمانی را افزایش داده و حتی باعث حذف عفونت‌های مقاوم به دارو از بدن شود.

بررسی حساسیت به داروهای مالاریا

حساسیت پلاسمودیوم به داروهای ضد مالاریا به دو روش *in vivo* و *in vitro* سنجیده می‌شود. روش *in vitro* بر جمع آوری خون حاوی انگل از بیمار و آزمایش حساسیت انگل به دارو در محیط کشت یا با استفاده از شیوه‌های مولکولی همانند PCR متکی است. در روش *in vivo* پایش علائم مالاریا از قبیل تب و پارازیتمی اساس کار را تشکیل می‌دهد. هدف عمده از ارزیابی اثربخشی داروهای مالاریا در بیماران تایید شده مبتلا به مالاریا پایش اثربخشی آن در طی زمان و راهنمایی جهت اتخاذ سیاست‌های درمانی است. تا اواخر دهه ۸۰ میلادی اغلب مطالعات *in vivo* بر پاسخ انگل شناسی (Parasitological response) داروهای تجویز شده متمرکز بود و عفونت در یکی از دو حالت حساس (S) یا مقاوم (R) طبقه بندی می‌شد و حالت مقاوم خود شامل سه سطح I, II, III بود. پاسخ RI به معنای حذف اولیه پارازیتمی و سپس بازگشت پارازیتمی در روز هفتم پس از درمان بود. پاسخ RII به معنای حذف یا کاهش قابل توجه اولیه پارازیتمی و سپس بازگشت آن در روز ۸ یا بیشتر پس از درمان بود. پاسخ RIII وضعیتی بود که در آن هیچ کاهش اولیه‌ای در پارازیتمی غیرجنسی رخ نداده و حتی مقداری افزایش رخ می‌داد.

پیگیری بیماران درمان شده برای بررسی شواهد پارازیتی بسته به علاقه محقق برای کشف سطوح پائین تر مقاومت و محدودیت‌های بودجه‌ای طی روزهای ۷، ۱۴ و ۲۸ پس از درمان انجام می‌شد. این پروتکل جهت تسهیل استفاده از آن در نواحی با انتقال شدید آفریقا یعنی جایی که مردم ممکن است پارازیتی بدون علامت بالینی داشته باشند تغییر یافت و ساده شد. هدف عموماً پذیرفته شده درمان مالاریا در این مناطق، حذف پارازیتی نیست بلکه هدف، بهبود علائم بالینی و بیماری تب دار حاد است. در روش جدید سنجش حساسیت به داروهای ضد مالاریا، پاسخ درمانی شامل سه حالت: پاسخ بالینی مناسب adequate clinical response (ACR) و شکست درمانی زودرس (ETF) و دیررس (LTF) می‌باشد. ETF حالتی است که طی سه روز اول درمان، بیمار دچار علائم بالینی مالاریا شود یا شواهد پارازیتولوژیک مثبت داشته باشد. LTF وضعیتی است که بیمار طی روزهای ۴ تا ۱۴ پیگیری، دچار علائم بالینی شود بدون وجود معیارهای قبلی برای ETF. ACR نیز به معنای عدم وجود پارازیتی و علائم بالینی در روز ۱۴ درمان است در بیماری که قبلاً معیارهای ETF و LTF را نداشته باشد.

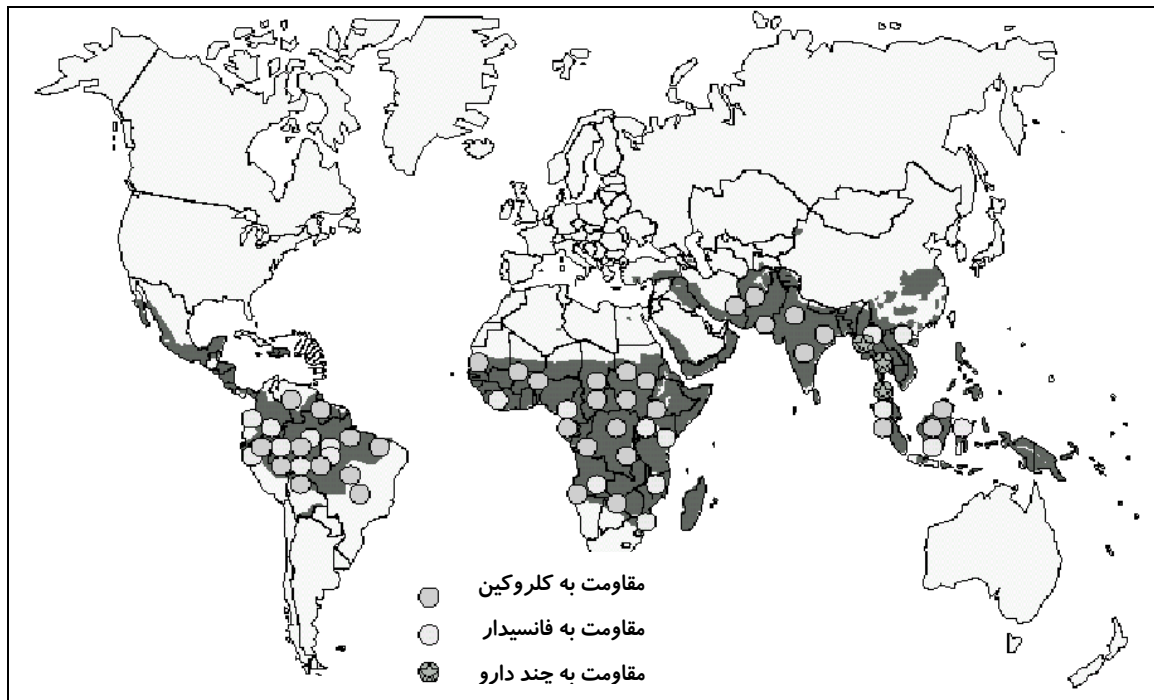
سپس WHO با استفاده از طبقه بندی مشابه، پروتکل دیگری بر استفاده در مناطق با اندمیسیته متوسط و پائین (مناطق وسیعی از جنوب شرقی آسیا، منطقه غرب پاسیفیک، منطقه مدیترانه شرقی، آمریکای جنوبی و مرکزی و قسمت‌هایی از آفریقای تروپیکال) طراحی کرد. البته در این مناطق هدف درمان مالاریا حذف پارازیتی و بهبودی علائم بالینی هر دو می‌باشد. و در ایران هم از اواخر سال ۱۳۸۱ این پروتکل جدید WHO برای پایش اثر داروهای ضد مالاریا در مناطق مالاریا خیز جنوب شرقی کشور به کار گرفته شده است.

وضعیت مقاومت به داروهای ضد مالاریا

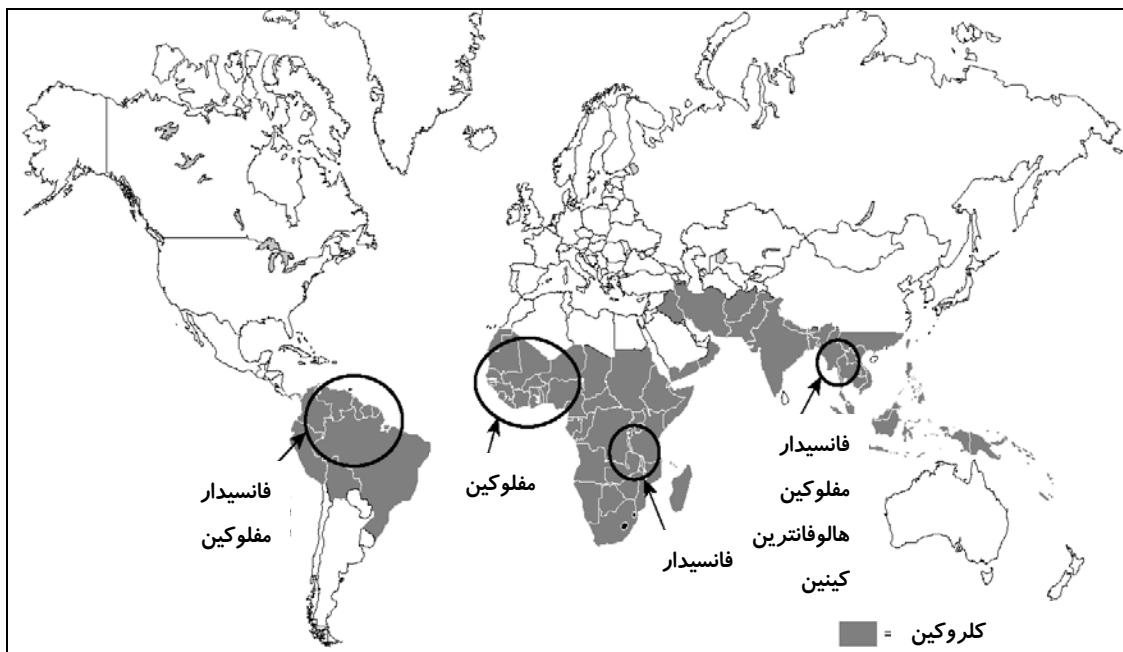
پلاسمودیوم فالسیپاروم

کلروکین

سویه‌های مقاوم پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین اولین بار و به طور احتمالی در سال ۱۹۵۷ در تایلند مطرح شد و در سال ۱۹۶۰ تقریباً بطور همزمان در تایلند و کلمبیا به طور قطعی مشاهده شد. مقاومت به این دارو سریعاً گسترش یافت و اکنون مقاومت بسیار بالایی نسبت به کلروکین در جنوب آفریقا، جنوب شرقی آسیا و حوزه آمازون و بعضی نواحی ساحلی آفریقا وجود دارد. در آفریقا مقاومت به کلروکین اولین بار در سال ۱۹۷۹ و در جمهوری تانزانیا اثبات شد و در ۲۰ ساله اخیر شدت و گسترش زیادی یافته است. در اغلب کشورهای شرق آفریقا و اسیوی بیش از ۵۰٪ بیماران در حال حاضر دچار برگشت علائم یا پارازیتی تا روز ۱۴ پس از درمان می‌شوند. مقاومت متوسطی در مناطق مرکزی و جنوب آفریقا یافت شده، اما در غرب آفریقا میزان مقاومت گزارش شده بسیار متغیر بوده و احتمالاً نسبت به مرکز و جنوب آفریقا کمتر است. در آمریکای مرکزی واقع در شمال، کانال پاناما، جزایر Hispaniola (هاییتی و جمهوری دومینکن) و در استان El Faiyam مصر پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین حساس باقی مانده است (نقشه‌های ۱ و ۲).



نقشه ۱ - انتشار جغرافیائی مالاریای فالسیپاروم مقاوم به دارو



نقشه ۲ - انتشار جغرافیائی مالاریای مقاوم به داروهای مختلف

آمودیاکین

اگرچه آمودیاکین علیه پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین بسیار موثرتر از کلروکین است اما مقاومت متقاطع بین آمودیاکین و کلروکین وجود دارد. میزان متوسط و بالائی از مقاومت به آمودیاکین از گینه نو، پاپوآ، شرق آفریقا و حوزه آمازون گزارش شده است. اما این دارو هنوز به عنوان رژیم تک دارویی در بسیاری از مناطق غرب و مرکز آفریقا و در شمال سواحل پاسیفیک آمریکای جنوبی موثر است و در بعضی از کشورها به همراه سولفادوکسین - پریمتامین مصرف می‌شود.

سولفادوکسین - پریمتامین

در حوزه آمازون و اکثر مناطق جنوب شرقی آسیا میزان بالائی از مقاومت به این دارو مشاهده شده است. در شرق قاره آفریقا میزان مقاومت در روز ۱۴ درمان بین ۵۰-۱۰٪ متغیر بوده و در شبه قاره هند، مرکز و جنوب آفریقا و نواحی ساحلی آمریکای جنوبی میزان مقاومت (ETF+LTF < ۱۰٪) پائین است.

کینین

مقاومت به کینین در مناطقی مانند جنوب شرقی آسیا و جنوب آسیا که کینین به عنوان داروی خط اول درمان مالاریا در سطح وسیعی مورد استفاده قرار گرفته، یافت شده است. پذیرش بیمار برای استفاده از رژیم درمانی هفت روزه تک دارویی کینین یا ترکیب آن با سایر داروها مانند تتراسیکلین، پائین است که این قضیه منجر به درمان ناقص و بازگشت پارازیتمی و نهایتاً موجب انتخاب موتان‌های مقاوم می‌شود. درجاتی از مقاومت متقاطع بین کینین و مفلوکین وجود دارد. این مسئله می‌تواند تا حدودی توجیه کننده مقاومت به مفلوکین در تایلند که کینین در آنجا بطور وسیعی استفاده شده است باشد. در آفریقا پلاسمودیوم فالسیپاروم عموماً به کینین حساس است.

مفلوکین

در نواحی مرزی مابین کامبوج، میانمار و تایلند بازگشت پارازیتمی در بیش از ۵۰٪ بیماران درمان شده با مفلوکین (به تنهایی) گزارش شده است. در بقیه نواحی جنوب شرقی آسیا مقاومت به مفلوکین ناشایع است. در حوزه آمازون مقاومت به مفلوکین تنها از برزیل گزارش شده و با شکست بالینی در حد کمتر از ۵٪ باقی مانده است. اطلاعات موجود، حاکی از این واقعیت است که در بعضی مناطق آندمیک قبل از اینکه دارو در آنجا استفاده شده باشد انگل مقاوم به مفلوکین ممکن است یافت شود. برای مثال از بعضی نواحی غرب و مرکز آفریقا که هرگز مفلوکین در آنجا استفاده نشده حساسیت کاهش یافته به مفلوکین گزارش شده است. در این مناطق پتانسیل مقاومت گسترده به مفلوکین اگر به شکل تک دارویی در مقیاس وسیع استفاده شود وجود دارد.

آرتمیسینین و مشتقات آن

رژیم‌های درمانی کمتر از ۷ روز میزان برگشت بالا و غیرقابل قبولی دارند، علیرغم گزارش کاهش

حساسیت در *in vivo* مورد تایید شده‌ای از مقاومت Pf به آرتمیسینین و مشتقات آن وجود ندارد.

پلاسمودیوم ویواکس

کلروکین

مقاومت پلاسمودیوم ویواکس به کلروکین اولین بار در سال ۱۹۸۹ از ایریان جایا (اندونزی) و گینه نو - پایوا گزارش شد. در حال حاضر نزدیک به ۵۰٪ سویه‌های این نواحی شواهدی از کاهش حساسیت در روز ۲۸ با تست‌های *in vivo* نشان می‌دهند. گزارش‌های کاملاً تایید شده‌ای از مقاومت تک گیر یا گروه کوچکی از بیماران از کشورهای برزیل، گوآتمالا، گویان، هنو و میانمار وجود دارد اما در مجموع به نظر می‌رسد در این مناطق مقاومت موضعی و با شدت پائین باشد.

پیشگیری از مقاومت با استفاده از رژیم‌های چند دارویی

پیدایش مقاومت را با استفاده از چند دارو با مکانیسم‌های مختلف عملکردی و هدف‌های دارویی متفاوت می‌توان پیشگیری کرد. چنین کاری در درمان سل، جذام، ایدز و کانسرها هم اکنون رایج است. اگر دو دارویی که نحوه عملکرد مشترکی نداشته باشند مورد استفاده قرار گیرند احتمال اینکه انگل به هر دو دارو مقاوم شود بسیار کاهش می‌یابد. برای مثال اگر احتمال مقاومت انگل به دو داروی A و B هر کدام ۱ به 10^{12} باشد احتمال موتاسیون مقاوم همزمان ۱ به 10^{24} خواهد بود. از آنجائیکه در یک زمان تقریباً 10^{17} انگل پلاسمودیوم در کل جهان وجود دارد و جمع تجمعی آن‌ها در یک سال کمتر از 10^{20} است احتمال بروز چنین مقاومت همزمانی هر ۱۰۰۰۰ سال یکبار رخ خواهد داد. با این فرض که داروها همیشه به طور ترکیبی در معرض انگل قرار گیرند. اما چنین رویکردی (استفاده از رژیم‌های چند دارویی) با محدودیت‌های جدی و متعددی روبرو است. استفاده از رژیم‌های چنددارویی، بسیار گران تر خواهند بود و عوارض بیشتری هم برای بیمار ایجاد می‌کنند. از پذیرش بیمار کاسته خواهد شد و در عمل تعدادی از بیماران از یک دارو استفاده خواهند کرد. به علاوه تعدادی سوال عملی مهم اما در اینحال بدون پاسخ در مورد مقاومت وجود دارد. اهمیت نسبی هریک از عوامل دخیل در مقاومت پلاسمودیوم شناخته شده نیست. لذا مطلوب ترین استراتژی برای پیشگیری از مقاومت، معلوم نیست. امیدوار کننده ترین راه استفاده سیستماتیک و همه‌گیر از ترکیبات آرتمیسینین است اما کدام ترکیب؟ آیا ترکیبات آرتمیسینین در نواحی با انتقال بالا (آفریقا) همانند مناطق جنوب شرقی آسیا از ایجاد مقاومت پیشگیری می‌کنند؟ بر حسب تئوری بله می‌توانند اما در عمل معلوم نیست. آیا اگر مدت‌ها از دارویی استفاده نکنیم (فشار دارویی برداشته شود) انگل مقاوم دوباره حساس خواهد شد؟ آیا استفاده وسیع از کوتریموکسازول برای درمان باکتری‌ها، مقاومت به antifol را افزایش می‌دهد؟

متأسفانه پدیده مالاریای مقاوم به داروها به سرعت در حال وخیم شدن است و زمان کافی برای یافتن پاسخ مناسب به سؤالات متعدد پیش رو وجود ندارد و اگر می‌خواهیم مالاریا را کنترل کنیم و داروهای موثر فعلی را حفظ نمائیم به عملی انقلابی در آینده نزدیک نیازمندیم.

جدول ۱ - خصوصیات داروهای ضد مالاریائی که هنگام انتخاب دارو باید مد نظر قرار گیرد

قیمت (دلار)	پذیرش درمان	دوره درمان	عوارض جانبی	مقاومت گزارش شده	شواهد مقاومت	
۰/۰۷	++	۳	+	بلی	+	کلروکین
۰/۰۸۲	+++	۱	++	بله	+	فانسیدار
۱/۳۵	+	۷	++	بله	+	کینین
۱/۱۵	++	۳	+++	بله	+	آمودیاکین
۲/۱۶	+	۷	++	خیر	-	آرتسیونیت
۳/۲۲	++	۲	+++	بله	+	مفلوکین (۲۵ mg/kg)
۴/۷۵	++	۲	++	خیر	+	هالوفانتین
۱/۴۷	+	۷	++	خیر	؟(-)	کینین + داکسی‌سیکلین
۱/۶۵	+	۷	++	خیر	؟(-)	کینین + تتراسیکلین
۰/۶۶	++	۳	++	خیر	؟(-)	کینین + فانسیدار
۰/۱۵۴	++	۳	++	بله	؟(+)	کلروکین + فانسیدار
۵/۳۸	++	۳	++	خیر	-	مفلوکین + آرتسیونیت
۴۲	++	۳	؟(+)	خیر	؟(-)	آتوکان + پروگوانیل
۲/۵	++	۳	؟(+)	خیر	-	آرتمتر + لومفانتین

مالاریا در ایران

بیماری مالاریا از قدیم در ایران وجود داشته و پزشکان ایرانی با آن آشنایی داشته‌اند در کتاب اوستا، قانون ابن سینا و ذخیره خوارزمشاهی بارها از بیماری مالاریا با اسامی تب تایب، تب نوبه و تب و لرز نامبرده شده است. بنا بر گزارش دکتر ژیل‌مور که در مجله جامعه ملل سال ۱۹۲۴ منتشر شده است: در آن زمان هر ساله ۴ تا ۵ میلیون نفر از جمعیت ۱۳ میلیونی ایران مبتلا به مالاریا می‌شده‌اند و حدود ۴۰٪ مرگ و میر سالانه کشور ناشی از مالاریا بوده است. خوشبختانه با اجرای عملیات مبارزه با مالاریا امروزه موارد مالاریا کاهش بسیار چشمگیری یافته است و در چند سال اخیر بروز سالانه مالاریا به کمتر از ۲۰ هزار مورد در سال رسیده است و از این تعداد حدود ۲-۳ هزار مورد مالاریای فالسیپاروم بوده و عمده موارد مالاریا در حال حاضر مختص منطقه جنوب شرقی کشور می‌باشد. تاکنون خط اول درمان مالاریای فالسیپاروم در کشور استفاده از کلروکین بوده است و در موارد مقاوم طبق دستورالعمل کشوری، کینین به همراه فانسیدار (سولفادوکسین - پریمتامین) تجویز می‌شود. موارد

مقاوم مالاریای فالسیپاروم به کلروکین و فانسیدار از حدود ۲۰ سال پیش بنا بر گزارش‌های دکتر ادیسیان در منطقه جنوب شرقی کشور وجود داشته است اما نسبت موارد مقاوم در حدی نبوده است که کلروکین و یا فانسیدار کنار گذاشته شود. البته نتایج به دست آمده در مطالعات مزبور، مقاومت مالاریای فالسیپاروم را بسیار بالا گزارش کرده است که می‌تواند به این دلیل باشد که افراد مورد مطالعه کسانی بوده‌اند که به درمان با کلروکین جواب نداده و به عنوان موارد مقاوم، به مرکز تحقیقاتی ارجاع داده شده بودند.

جدول ۲ - ارزیابی *In Vivo* پاسخ پلاسمودیوم فالسیپاروم به داروهای شیزونتوسید معمول در استان‌های جنوب شرقی ایران ۹۳-۱۹۹۰

استان	سال	کلروکین		آمودیاکین		مفلوکین		کینین		فانسیدار	
		تعداد	% مقاومت	تعداد	% مقاومت	تعداد	% مقاومت	تعداد	% مقاومت	تعداد	% مقاومت
سیستان و بلوچستان (ایران شهر)	۹۰-۹۱	۱۱۷	۶/۷	۳۵	۱۱/۴	۲۳	۰	۳۵	۰	۱۹	۲۱/۶
	۹۲-۹۳	۵۲	۶۷/۳	۰	۰	۱۰	۰	۲۱	۰	۳	۰
	جمع	۱۶۹	۲۵/۴	۳۵	۱۱/۴	۳۳	۰	۵۶	۰	۲۲	۱۸/۲
هرمزگان (بندر عباس)	۹۰-۹۱	۶۱	۱۹/۷	۳۰	۳/۳	۰	۰	۷	۰	۵	۲۰
	۹۲-۹۳	۵۱	۷۶/۴	۷	۸۵/۷	۱۱	۹/۹	۹	۹/۹	۱۲	۱۶/۶
	جمع	۱۱۲	۴۵/۵	۳۷	۱۸/۹	۱۱	۹/۹	۱۶	۹/۹	۱۷	۱۷/۶

دلیل پائین بودن مالاریای مقاوم در کشور، تا پیش از این را، می‌توان به چند عامل نسبت داد:

الف: میزان بروز مالاریا در کشور ما در سال‌های اخیر نسب به سایر نقاط مالاریا خیز پائین تر بوده است.
 ب: درمان مالاریا در ایران از ابتدا تحت نظارت مأمور بهداشتی بوده و دارو به دست بیمار داده نمی‌شود.
 ج: داروهای ضد مالاریا رایگان بوده و بیماران همواره دارو را از مراکز رسمی بهداشتی درمانی دریافت می‌کنند و عملاً دارو به شکل آزاد و بدون نظارت خرید و فروش نمی‌شود.
 د: تشخیص مالاریا در کشور، قطعی و بر اساس آزمایش میکروسکوپی می‌باشد. در حالیکه در بسیاری از کشورها تشخیص مالاریا صرفاً بر مبنای علائم بالینی صورت می‌گیرد و در نتیجه تعداد زیادی بدون اینکه واقعاً مالاریا داشته باشند داروهای ضد مالاریا دریافت می‌کنند که این امر احتمال بروز مقاومت را افزایش می‌دهد.
 در چند ماه گذشته بنا بر گزارش‌های غیر رسمی و اولیه، از مراکزی که بر اساس پروتکل جدید WHO اثر داروهای ضد مالاریا را پایش می‌کنند موارد مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین در جنوب شرق کشور رو به افزایش و گسترش بوده و به احتمال قوی در آینده نزدیک سیاست‌های درمانی مالاریا در کشور تغییر اساسی

خواهد کرد و کشور ما هم قدم در راه بی پایان تغییر مداوم سیاست‌های درمانی و استفاده از داروهای جدید خواهد گذاشت.

منابع

- 1) White NJ. Malaria, In: Cook GC, Zumla A. Manson's Tropical Diseases. Twenty – First eds. 2003.W.B.Saunders.
- 2) WHO. The use of Antimalarial Drugs.2001, Geneva. WHO. Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs for Uncomplicated Falciparum malaria. Draft September 2002. A global strategy for malaria control , WHO. Geneva 1993.
- 3) Bloland PB, Ettlign M. making malaria treatment policy in the face of drug resistance. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1999,93:5-23.
- 4) Bloland PB et al. Beyond chlorquine : implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. Journal of Infectious Diseases 1993,167:932-937.
- 5) Winstanley P, Brekenridge A. Therapeutics and drug development. Lancet 1997,349:3-4.
- 6) White NJ. Delaying antimalaria drug resistance with combination therapy. Parassitology 1999,41:301-8.
- 7) Edrissian GH, Afshar A, Kanani M , et al. Resistance plasmodium Falciparum to choroquine in south Eastern IRAN. Medicine J Isl Rep Iran 1987,1:46-9.
- 8) Edrissian GH, Afshar A, Sayedzadeh Gh. Assessment of the response in vivo and vitro of plasmodium falciparum to sulfadoxine – pyrimethamine in the malarious areas of Iran. J Trop Med Hyg 1993,96:237-240.
- 9) Edrissian GH, Shahabi S. Preliminary study of the response of plasmodium falciparum to chloroquine in Sistan and Baluchestan province of Iran. Trans Royal Trop Med Hyg 1985,79:563-4.

۱۱ - معتبر منصور. مالاریا. در : عزیزی فریدون، حاتمی حسین، جانقربانی محسن. اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران. مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی. ۱۳۸۰. نشر اشتیاق. تهران