

مقدمه

سل مقاوم به چند دارو (MDR) توسط انواعی از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس ایجاد می شود که حداقل به دو داروی اصلی ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم هستند و این عوامل میکروبی، مشکل کنترل سل را در دنیا جدی تر و آن را به صورت یک معضل بهداشتی درآورده است.

درمان سل مقاوم به چند دارو مشکل و نیازمند داروهای گرانقیمت با عوارض جانبی زیاد و میزان تأثیر کمتر است. بیماران مبتلا حاملین مزمن باسیل های مقاوم هستند و این میکروارگانیزم ها را در بین اعضاء خانواده و اجتماع، منتشر نموده و باعث گرفتاری افراد بیشتری می گردند.

سازمان جهانی بهداشت و کمیته بین المللی ضد سل و بیماری های ریوی (IUATLD) وجود سل مقاوم به چند دارو را در پنج قاره دنیا و در چهل کشور از چهل و چهار کشور مورد بررسی، تأیید نموده است. با اینحال وسعت گرفتاری دقیق جهانی سل MDR به طور دقیق مشخص نشده است.

انتشار سل MDR با شروع اپیدمی HIV مخصوصاً در کشورهایی که سل در آن ها شایع بوده است وضعیت بغرنج تری به خود گرفته است. انتقال داخل بیمارستانی (Nosocomial) سل MDR در آمریکا و کشور های دیگر گزارش شده است و تأثیر مهمی بر کنترل ج هانی سل گذاشته است.

شعار اصلی سازمان ج هانی بهداشت، استراتژی DOTS یعنی درمان تحت نظر کوتاه مدت بیماری سل می باشد که یک روش ارزان و مؤثر، قلمداد می گردد. هدف اصلی در برخورد با مسئله سل MDR، پیشگیری از این فاجعه بهداشتی است و بقول معروف "شما نمی توانید سل مقاوم به چند دارو را به راحتی ایجاد و خلق آن درمان نمائید". استنباط از این جمله، پیشگیری را هدف اصلی قرار می دهد و وظیفه جوامع پزشکی و مراکز بهداشتی را به راحتی مشخص می نماید که مراقب باشیم تا سل به نوع مقاوم تبدیل نگردد و گرنه درمان، امری مشکل و تقریباً غیرممکن خواهد بود. شاید سل مقاوم به درمان جزو معدود مواردی از طب عفونی است که در اواخر قرن گذشته و شروع قرن جدید اهمیت پیشگیری را مجدداً به ما می آموزد و اعلام خطر جدی به منظور جلوگیری از آن می نماید. بهترین راه پیشگیری سل مقاوم به چند دارو درمان مناسب سل تازه تشخیص داده شده است و در واقع درمان صحیح مخصوصاً با استفاده از روش DOTS تنها سلاح ما در جلوگیری از این معضل است. در کشور های با میزان بروز کمتر سل MDR راهکار های درمانی ارائه شده از طرف سازمان جهانی بهداشت برای سل، روش های مؤثر و قابل اجرا می باشد ولی متأسفانه در ممالک با میزان شیوع بالای سل MDR این راهکار های کلیشه ای، راه افزایش و توسعه سل مقاوم را هموارتر می نماید و موفقیتی را بدنبال ندارد. سوش های مقاوم مایکوباکتریوم توبرکولوزیس بدنبال درمان با روش های استاندارد حتی با استراتژی DOTS منجر به پیش آگهی وخیمی می گردند و در واقع چنین رژیم های درمانی باعث افزایش میزان مقاومت می گردند. هیچ برنامه و روش مشخصی برای درمان سل مقاوم در مناطق وسیعی از دنیا وجود ندارد و متأسفانه هنوز در خیلی از کشور ها حتی موارد سل حساس به دارو به خوبی درمان نمی شوند.

به طور کلی حدود پنجاه درصد از مبتلایان به سل MDR در عرض پنج سال جان خود را از دست می دهند. این بیماران و بازماندگان از عوارض مرگبار عفونت که به ظاهر سالم هستند به صورت حاملین مزمن درآمده و باعث انتقال مستمر عفونت در جامعه می گردند.

در وضعیت فعلی سل MDR در دنیا، هیچ کشوری نمی تواند بدون مطالعه و براحتی وجود این نوع عفونت را انکار نموده و در کنترل آن سهل انگاری نماید. موفقیت بدست آمده در درمان و مراقبت بیماران مبتلا به سل MDR در کشور پرو، ضد اخلاقی و ضد انسانی بودن شعاری که بعضی ها در مورد سل MDR سر می دهند و در آن عدم درمان و در واقع اجازه مرگ این افراد را بدون حمایت درمانی صادر می نمایند، قدرت انتقال سل MDR در بین جوامع، شناخت این واقعیت که حد و مرزی در بین ممالک برای جلوگیری از سل MDR وجود ندارد همه تأکیدی است بر مراکز بهداشتی و سازمان های ج هانی و سیاستمداران که در این زمینه سرمایه گذاری کافی و مؤثر انجام دهند و به این مقوله مهم بپردازند و در واقع می توان گفت که زمان، سرعت می گذرد و بایستی سریعتر در پیشگیری و درمان سل MDR تعجیل کرد تا اینکه موارد زیادتری از جوامع و افراد بشری گرفتار نشوند. در سال ۱۹۹۷، سازمان ج هانی بهداشت اهمیت سل MDR را بیشتر مورد تأکید قرار داد و استراتژی DOTS+ را پیشن هاد کرد. البته این استراتژی در کشور هائی که برنامه مبارزه ملی سل در آن ها منظم و با پشتوانه قوی اجراء می گردد قابل انجام است.

وضعیت سل مقاوم به چند دارو در ایران

متأسفانه آمار دقیقی از میزان موارد سل MDR در ایران در دست نیست ولی واقعیت مسلم این است که این موارد از سال ها پیش در ایران وجود داشته و مرتب در حال افزایش هستند. در مطالعه بر روی ۱۰۲۰ مورد مسلول بستری در سال های ۷۴ و ۷۵ در بیمارستان مسیح دانشوری ۳/۶ درصد از این موارد، مبتلا به سل MDR بوده اند.

مسئله مهاجرین افغانی و عدم دریافت درمان منظم توسط این افراد برای موارد سل حساس، عدم بکارگیری کامل و در سطح ملی روش درمان DOTS، مسئله شیوع سل در زندان ها و مراکز بازپروری معتادین به مواد مخدر و مهمتر از همه افزایش روزافزون عفونت HIV در کشور، احتمال گسترش روزافزون موارد سل MDR را بیشتر می نماید.

تعریف

سل MDR توسط انواعی از باسیل ایجاد می شود که به ایزونیازید و ریفامپین یعنی دو داروی اصلی در رژیم های درمانی رایج مقاوم می باشند. مقاومت اکتسابی در مقابل درمان های ضد سلی در طول مدت درمان ایجاد می شود که به دلیل رشد و تقسیم مایکوباکتریوم های مقاوم خود به خودی یا ذاتی در اثر درمان ناقص حاصل می گردد.

در گذشته بیمارانی که بدنبال درمان ناموفق سل دچار مقاومت داروئی می شدند به عنوان مقاومت داروئی اکتسابی بحساب می آمدند و آنهاییکه دارای مقاومت داروئی بدون سابقه درمان بودند به عنوان مقاومت اولیه داروئی قلمداد می شدند. مسئله مهم این است که نمی توان شرح حال دقیقی از سابقه مصرف دارو گرفت و بیماری که دچار عود بیماری در حین یا بعد از درمان شده است شاید از همان اول دچار مقاومت اولیه بوده و بررسی نشده است. لذا تعاریف فوق، همیشه صحیح و گویا نمی باشند. تعریف جدید که مورد توافق سازمان جهانی بهداشت نیز می باشد عبارتست از:

(۱) مقاومت در بیماران تازه تشخیص داده شده

(۲) مقاومت در بیماران با سابقه درمان

اصطلاح بیماران جدید یا تازه تشخیص داده شده به بیماران مسلولی اطلاق می گردد که هرگز درمان ضد سل دریافت نکرده اند و یا مدت درمان آن ها کمتر از یک ماه بوده است. بیماران با سابقه درمان، آن هائی هستند که حداقل در گذشته یکماه یا بیشتر درمان ضد سل دریافت کرد هاند.

مکانیسم های مقاومت داروئی

بروز مقاومت در واقع بدلیل تماس جمعیتی از باسیل سل با یک دارو به صورت مونوتراپی می باشد که اجازه می دهد تعداد اندکی از ارگانیزم های مقاوم به صورت انتخابی رشد و تکثیر پیدا کنند در حالیکه سوش های حساس از بین می روند و در نتیجه باسیل های حساس، ریشه کن می شوند ولی تعداد باسیل های مقاوم، افزایش می یابد و رفته رفته کل جمعیت باسیل موجود در ضایعه را سوش های مقاوم، تشکیل می دهند.

مونوتراپی یا درمان با یک دارو زمانی اتفاق می افتد که پزشک به طور غلط برای درمان سل، فقط یک دارو تجویز می نماید و یا اینکه بیمار، تنها یکی از دارو های تجویزی را مصرف می کند. همچنین ممکن است در یک رژیم داروئی که حاوی چند دارو می باشد و بیمار نیز مصرف دقیق و منظم دارد فقط یکی از دارو ها بر علیه باسیل فعال باشد که این حالت نیز مونوتراپی به حساب می آید.

حالت ذکر شده بیشتر زمانی اتفاق می افتد که تست آنتی بیوگرام و تعیین حساسیت باسیل به دارو ها در شروع درمان صورت نگیرد و یا نتایج آزمون، دیر حاضر گردد و یا اینکه درمان استاندارد چ هار دارویی از اول تجویز نشود. تماس باسیل با دارو به صورت تک و اضافه کردن یک دارو به رژیم و ادامه این روند باعث بروز مقاومت به چند دارو خواهد شد.

در جریان درمان ممکن است بیمار از نظر بالینی بهبودی نشان دهد و حتی اسمیر و یا کشت خلط وی نیز منفی گردد ولی بعداً با افزایش تعداد باسیل مقاوم، عود بیماری با شروع مجدد علائم بالینی و مثبت شدن کشت خلط پیش آید. این پدیده در قدیم توسط سل شناسان بنام پدیده " افت و خیز " سل خوانده می شد. آن ها می دانستند که بدون یک رژیم درمانی قوی و مؤثر، پاسخ بالینی اولیه چندان نخواهد پایید و پیش آگهی خوبی در انتظار بیمار، نخواهد بود. تجربیات فوق، باعث شد که امروزه به رژیم های استاندارد حاوی حداقل سه داروی مؤثر بر روی ارگانیزم موجود برسیم و رژیم درمانی ناکافی را علیرغم بهبودی موقت تعویض نمائیم.

بیماران در خطر سل مقاوم به دارو

هر بیماری با علائم سل که سابقه شکست درمانی و یا عود با دارو های ضد سل دارد خطر مقاومت داروئی در وی بالا می باشد. خطر مزبور، مخصوصاً در بیمارانی که تحت درمان با استراتژی DOTS و یا رژیم چند داروئی نبود هاند بیشتر می باشد. بیمارانی که قادر به بیان جزئیات درمان از قبیل اسم دارو، طول مدت درمان و یا حتی رنگ و تعداد دارو های مصرفی نمی باشند بایستی در آن ها به عدم تمکین صحیح درمانی فکر کرد و به عنوان احتمال مقاومت بررسی نمود. بیماران درمان شده در مناطق بدون حمایت داروئی قوی و برنامه های منظم کنترل سل نیز بایستی از نظر وجود مقاومت، مورد شک قرار گیرند.

شک بالینی به مقاومت بایستی زمانی ایجاد شود که در بررسی پرونده بیماران متوجه رژیم مصرفی ناکافی داروئی، اشتباهات فاحش در تجویز انواع دارو ها، عدم تمکین صحیح به مصرف دارو و یا مصرف متناوب دارو وجود داشته باشد.

عدم پاسخ بالینی بیمار به درمان، حتی به صورت نسبی و ادامه تب بعد از چند هفته از شروع درمان چ هار داروئی استاندارد بایستی ما را به فکر مقاومت داروئی بیاندازد. عدم منفی شدن کشت خلط بعد از دو ماه شروع درمان و نیز بدتر شدن یافته های رادیولوژیک بعد از چند هفته از شروع درمان نیز مواردی هستند که احتمال وجود مقاومت داروئی را قویاً مطرح می نمایند.

وجود مقاومت دارویی بدون سابقه مصرف دارو های ضد سل، اغلب نشانگر حضور موارد زیاد مقاومت دارویی در جامع های است که بیمار در آن زندگی می کند و در واقع بیمار، باسیل های مقاومی را از دیگران کسب کرده است. منشأ باسیل در این موارد افراد نزدیک و فامیل بیمار و همچنین همکاران و همکلاسی ها و حتی افراد غریبه می باشند که بنحوی در تماس تنفسی با بیمار بوده و باسیل را پخش کرده و باعث آلودگی وی شد هاند.

احتمال مقاومت دارویی در افراد ساکن در مکان های با کنترل ضعیف عفونت بیشتر است. این اماکن شامل بیماران مبتلا به نقص ایمنی بستری در بخش های بیمارستانی دارای بیماران مبتلا به سل MDR می باشند که در واقع مسئله انتقال Nosocomial (بیمارستانی) سل MDR را مطرح می نماید و اپیدمی هائی از این طریق گزارش شده است. همچنین انتقال باسیل MDR در زندان ها و مراکز بازپروری و سرای سالمندان و عقب افتادگان ذهنی و افراد بی خانمان، گزارش شده است.

کارکنان بهداشتی و افراد مسئول در این مراکز نیز در معرض عفونت باسیل MDR قرار دارند و گزارشات زیادی از گرفتاری این افراد وجود دارد. همچنین افراد آلوده شده در این مراکز منبع خطر بالقو های برای افراد فامیل و جامعه از نظر انتقال باسیل مقاوم می باشند.

پیش آگهی سل MDR

موفقیت درمان در بیماران مبتلا به سل MDR متغیر و در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. پاسخ به درمانی به میزان گرفتاری ریوی، میزان فیروز و تخریب ریه، تعداد دارو های باکتریسیدال ضد سل که هنوز باسیل به آن ها حساس باقی مانده است و بالاخره حمایت و پشتیبانی نظام بهداشتی از درمان این بیماران و قدرت بیمار در تحمل و تمکین به درمان طولانی مدت، بستگی دارد. مطالعات اولیه میزان موفقیت درمانی را کمتر از ۶۰ درصد نشان داده است.

درمان و اداره بیماران مبتلا به سل MDR

وقتی سل MDR مشخص می شود و یا از نظر بالینی شک به وجود آن مطرح است بایستی بیماران و باسیل ایجاد کننده بیماری، تحت بررسی کامل قرار گیرند. این بررسی در بستری اولیه و در بیمارستان صورت می گیرد و مراکز بهداشتی مسئول در این امر نیز بایستی در جریان کار باشند و همکاری لازم را ارائه دهند.

چنین بررسی هائی سخت، وقت گیر و نیازمند مصاحبه های تکراری با بیماران و مطالعه پرونده های قبلی آن ها می باشد که وضعیت بالینی، رادیولوژیک و مخصوصاً باکتریولوژیک این بیماران بررسی کامل می گردد. تمام درمان های مصرفی قبلی و تماس با بیماران مبتلا به سل که ممکن است منبعی برای انتقال به بیمار مورد بررسی باشند بایستی مطالعه و ارزیابی گردند.

نتایج کشت های باکتریولوژیک و تست های حساسیت دارویی بایستی مرور و با یافته ها و نتایج درمانی و وضعیت بالینی بیمار مطابقت داده شوند و مشورت و هماهنگی با آزمایشگاه مرجع سل صورت گیرد. آزمایشات اولیه شامل شمارش سلول های خونی، آزمون های عملکرد کبدی، کلیرانس ادرار ۲۴ ساعته، رادیوگرافی و CT اسکن ریه بایستی صورت گیرد و با نتایج قبلی مقایسه گردد. بررسی قدرت بینائی و شنوائی بیمار قبل از شروع درمان نیز ضروری می باشد.

بررسی عوامل زمین های بیماران، استفاده از مواد مخدر و وجود مسائل طبی و اجتماعی همراه با سل مخصوصاً عواملی که در مصرف صحیح و تمکین بیماران به درمان تأثیر منفی دارند حائز اهمیت فراوان می باشد. آموزش بیماران در مورد بیماری موجود، نحوه انتقال عفونت، تأکید بر شناسایی و معرفی افراد در تماس، بحث در مورد مدت درمان و عوارض دارویی احتمالی امری لازم می باشد. قبل از شروع درمان بایستی تمایل بیماران برای شروع و ادامه و تکمیل دوره درمان، مشخص گردد و اهمیت عدم تمکین به درمان و عوارض ناشی از آن روشن شود.

یکی از مهمترین مسائل در درمان بیماران مبتلا به سل MDR انجام تست های حساسیت دارویی و طرح رژیم درمانی بر اساس نتایج آن می باشد. تهیه خلط در سه روز متوالی و انجام کشت و آنتی بیوگرام، روش اصولی و منطقی است. بدیهی است که زمانیکه وجود مقاومت به دارو های معمول مشخص شد، بایستی تست حساسیت برای تمام دارو های موجود انجام گیرد به دلیل اینکه تعدادی از این دارو ها در رژیم آینده مورد مصرف قرار خواهند گرفت. در واقع با دریافت اولین گزارش از وجود مقاومت به ایزونیازید و ریفامپین، اقدام ذکر شده باید صورت گیرد. در صورت عدم انجام این امر، اتلاف وقت، تماس بیماران با دارو هایی که باسبیل از قبل به آن ها مقاوم است و در واقع شروع درمان مجدد ناکافی، پیش خواهد آمد که منجر به مقاومت بیشتر و افزایش هزینه خواهد شد.

شایان ذکر است که گاهی نتایج آنتی بیوگرام، گول زننده و متفاوت بوده که ناشی از نمونه گیری های اشتباه، تفاوت در تکنیک های بکار گرفته شده و یا اشتباه در انجام تست حساسیت می باشد لذا یک آزمایشگاه مرجع و با تجربه در این امر بایستی نتایج قطعی را مشخص نماید.

درمان سل MDR اصولاً بایستی در بیمارستان و تحت نظر فرد مجرب و دارای سابقه کار در این زمینه صورت گیرد. این امر باعث می گردد که ارزیابی بیماران، آسانتر و بیمار، قابل دسترس باشد. همچنین بیمار مبتلا به سل MDR با توجه به قدرت آورده کنندگی اجتماع، در محیط بسته تر و قابل کنترل از نظر انتقال عفونت قرار می گیرد. بستری نمودن بیماران باعث افزایش قدرت پزشکان در شناخت سریعتر عوارض دارویی و اداره عوارض ناشی از خود بیماری و تسهیل پیگیری نتایج آزمایشگاهی و پاسخ به درمان می گردد.

برای کاهش عوارض، دارو هایی که باعث ناراحتی های گوارشی می گردند بهتر است قبل از خواب مصرف شوند. تغییرات در دوز های دارو ها و مصرف دارو های ضد تهوع هر چه سریعتر صورت گیرد تا عوارض روانی ناشی از عدم تحمل دارو نیز کاهش یابد. بستری نمودن در موارد زیادی منجر به بهبود وضعیت تغذیه بیماران نیز می گردد و به پزشک قدرت دخالت و استفاده از دارو ها و امکانات کمکی دیگر را در درمان می دهد.

در صورتی که بستری بیمار امکانپذیر نباشد بایستی یک فرد مجرب از پرسنل بهداشتی، مسئولیت تمام موارد اداره بیمار، شامل ارزیابی درمانی و پیشگیری و مسائل دیگر را خارج از بیمارستان به عهده بگیرد. بهتر است چنین فردی یک پرستار کار آزموده باشد.

درمان با نظارت مستقیم (DOT) برای تمام بیماران مبتلا به سل MDR امری اساسی است. درمان، طولانی مدت و مشکل است و لذا خیلی از بیماران تحصیل کرده و آگاه نیز تمکین کامل به مصرف و ادامه درمان ندارند. تعداد زیادی از این بیماران مقاومت موجود را بدلیل عدم تمکین صحیح به درمان اولیه کسب کرده اند و لذا این بار درمان برای سل MDR آخرین شانس آن ها برای بهبود می باشد که بایستی با دقت و نظارت کامل صورت گیرد. مسائل مهم همراه با بیماری از قبیل اعتیاد به مواد مخدر و مسائل روانی با استراتژی DOT بیشتر قابل کنترل است.

بهتر است جهت تحمل مناسب درمان، دارو ها در دو وعده در شبانه روز به بیماران داده شود. گاهی می توان پنج روز در هفته را به روش DOT به بیماران سرپایی مبتلا به سل MDR تجویز کرد و در دو روز آخر هفته یا تعطیلات خود بیمار را به مصرف دارو ترغیب نمود. قابل ذکر است که به هیچوجه در درمان سل MDR جایی برای درمان متناوب (Intermittent therapy) وجود ندارد.

طراحی رژیم درمانی برای مبتلایان به سل MDR

به جز برای مبتلایان به عفونت HIV و افراد مبتلا به نقص ایمنی بدلائل دیگر، بهتر است در شروع درمان، شتابزده رفتار نکنیم و منتظر پاسخ حساسیت آنتی‌بیوتیکی باشیم. معمولاً این بیماران دارای بیماری مزمن هستند و سال‌ها با بیماری موجود زندگی کرده‌اند. شناخت از آنتی‌میکروبیال‌های مؤثر بر علیه ارگاناسم موجود قبل از شروع درمان، مطمئناً در کسب نتیجه بهبودی، عامل مؤثری خواهد بود. با اینحال خطر انتقال باسیل مقاوم را نیز در این مدت بایستی در نظر داشت که این مسئله با بستری نمودن و ایزولاسیون بیماران قابل حل است ولی مسائل اقتصادی در اغلب موارد چنین اجازهای را نمی‌دهد مگر اینکه بیمارستان‌های تخصصی برای موارد سل MDR با اطاق‌های ایزوله و امکانات پیشگیری از انتقال عفونت موجود باشد.

اگر در خانه بیمار مبتلا به سل MDR، کودکانی زندگی نمی‌کنند و یا فردی با نقص ایمنی ساکن نیست می‌توان در صورت ثبات وضعیت بالینی بیمار، او را در منزل نگهداشت و شرایط ایزولاسیون را برقرار نمود تا پاسخ حساسیت آنتی‌بیوتیکی حاضر و درمان وی شروع گردد.

سئوالی که همیشه مطرح است این است که آیا تا حاضر شدن جواب آنتی‌بیوگرام درمان‌های قبلی ادامه یابد یا نه؟ به نظر می‌رسد که ادامه چنین درمان غیر مؤثری جز افزایش میزان باسیل‌های مقاوم و عوارض دارویی، کمکی به بیمار نخواهد کرد.

تمام بیماران مبتلا به HIV/AIDS همراه با سل MDR بایستی سریعاً شناسائی و با یک ارزیابی سریع حساسیت دارویی بر اساس احتمالات و امکانات موجود تحت درمان با رژیم‌های قوی و چند دارویی قرار گیرند. در بیماران مبتلا به عفونت HIV میزان مرگ بدنال تأخیر در درمان سل MDR به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. این بیماران اگر سریعاً شناسائی و تحت درمان مناسب قرار گیرند پاسخ خوبی به درمان خواهند داد و طول عمر بیشتری خواهند داشت.

سایر افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی با هر دلیلی و همچنین بیماران با علائم تنفسی شدید و حال عمومی بد و هموپتزی نیز بایستی سریعاً تحت درمان مناسب قرار گیرند. برای درمان چنین افرادی که جنبه اورژانس و حیاتی دارد معمولاً استفاده از رژیم دارویی شامل شش الی هفت دارو پیشین هاد می‌گردد. رژیم دارویی مصرفی در این مرحله بایستی طوری باشد که احتمال بروز مقاومت بیشتر و اضافی را به حداقل برساند. در واقع تمام یا اغلب داروهای موجود ضد سلی که بیمار قبلاً مصرف نکرده است و هنوز احتمال مقاوم نبودن باسیل در مقابل آن‌ها وجود دارد بایستی شروع گردد.

رژیم اولیه این باران بایستی حاوی تعداد قابل ملاحظه‌ای از داروها باشد که در صورت اجبار برای قطع بعضی از آن‌ها در آینده، داروهای باقیمانده پوشش مناسبی را داشته باشند. زمانیکه پاسخ حساسیت باسیل به انواع داروهای ضد سلی مشخص گشت می‌توان تعدادی از داروها را که باسیل نسبت به آن‌ها مقاوم و یا حساسیت کمتر و یا عوارض بیشتری دارند حذف و رژیم درمانی را تعدیل نمود.

یکی از مسائل مهم که در ایران با آن مواجه هستیم عدم وجود امکانات لازم برای انجام آنتی‌بیوگرام داروهای ضد سلی رده دوم و یا جدید می‌باشد. تن‌ها مواردی که حتی آزمایشگاه‌های مرجع ما قادر به انجام تست حساسیت هستند ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و استرپتومایسین می‌باشد و لذا در صورت وجود مقاومت به این داروها، رژیم انتخابی را صرفاً به صورت تجربی (Empiric) و بدون شناسایی حساسیت باسیل به آن‌ها شروع می‌کنیم چه بسا باسیل موجود به تعدادی از این داروهای جدید نیز مقاوم باشد. علاوه بر این، داروهای موجود رده دوم در کشور نیز کم و لذا اغلب مجبور هستیم که در کنار اضافه نمودن چند داروی

جدید و موجود در کشور علیرغم شناخت قبلی از مقاومت به دارو های قبلی آن ها را نیز در رژیم جدید ادامه دهیم که مشکلات فراوانی از قبیل افزایش مقاومت بیشتر و عوارض جانبی و عدم تحمل بیماران را دنبال دارد. بدیهی است که حتی الامکان در اغلب مراکز علمی که بیماران مبتلا به سل MDR مورد درمان قرار می گیرند از دارو های موجود در رژیم های شکست خورده قبلی استفاده نمی کنند.

حتی مواردی وجود دارد که داروی خاصی در رژیم شکست خورده قبلی کماکان در آزمایشگاه بر روی باسیل، مؤثر نشان داده شده است ولی باز آن دارو را در رژیم جدید بکار نمی برند. البته در صورتیکه تعداد دارو های مصرف نشده و مؤثر بر روی باسیل کم باشد می توان از چنین داروئی به همراه تعداد محدود دارو های جدید استفاده نمود. ولی اگر تعداد دارو های جدید و مصرف نشده مؤثر کافی است نیازی به مصرف داروی ذکر شده فوق نمی باشد. یکی از این دارو ها پیرازینامید می باشد که اغلب علیرغم مصرف در رژیم شکست خورده قبلی کماکان باسیل MDR در *in vitro* نسبت به آن حساس باقی می ماند. بعضی افراد در رژیم جدید، پیرازینامید را کماکان ادامه می دهند ولی آنرا جزو تعداد دارو های رژیم فعلی بحساب نمی آورند. مثلاً در رژیم شش داروئی علیرغم اضافه کردن پیرازینامید با اینکه تعداد به هفت دارو می رسد کماکان آنرا شش داروئی فرض می کنند. در ایران تن ها دارو های موجود رده دوم و احتمالاً مؤثر شامل آمیکاسین، کینولون ها و اخیراً سیکلوسرین می باشد. احتمال وجود مقاومت به آمیکاسین با توجه به مصرف دارو های آمینوگلیکوزیدی فراوان در کشور و استرپتومایسین در درمان سل، زیاد است لذا نمی توان خیلی روی این دارو در ایران حساب کرد. سیکلوسرین نیز عوارض عصبی فراوانی دارد و اغلب بیماران آنرا تحمل نمی کنند و در واقع تن ها داروئی احتمالی مؤثر، سیپروفلوکساسین یا اوفلوکساسین خواهد بود که به رژیم های قبلی غیر مؤثر اضافه می گردد و عملاً به تن هائی تأثیر چندانی نخواهد داشت و احتمال مقاومت به آن نیز در کشور افزایش خواهد یافت.

رژیم های درمانی پیشنهادی

حتی الامکان درمان بایستی با شش دارو که باسیل به آن ها حساس می باشد شروع گردد. در این نوع رژیم درمانی حداقل بایستی سه داروی جدید موجود بوده که دو نوع آن باکتریسیدال باشد. رژیم های درمانی برای سل MDR معمولاً دارای آمیکاسین یا کاپرئومایسین به صورت تزریق روزانه یا پنج بار در هفته به مدت چهار الی شش ماه می باشد. بعضی از پزشکان ترجیح می دهند که بعد از آن هفته ای سه بار تزریق یکی از این فرآورده ها را تا تکمیل شدن دوازده ماه درمان بعد از منفی شدن کشت خلط، ادامه دهند. این عقیده از آنجا منشأ گرفته است که در رژیم های مصرفی، قطع زودهنگام آمینوگلیکوزید ها باعث عود بیماری و مثبت شدن مجدد کشت خلط گشته است.

زمانیکه محدودیت در تعداد دارو های مصرفی داریم و یا بیماری شدید است می توان کاپرئومایسین را به همراه آمیکاسین یا آمینوگلیکوزید دیگری مصرف نمود. بعضی از بیماران این رژیم را حتی تا یکسال بدون عارضه جانبی تحمل می کنند البته توجه به تست های عملکرد کلیوی شدیداً توصیه می گردد.

چهار یا پنج داروی خوراکی بایستی به آمیکاسین و یا کاپرئومایسین اضافه گردد و این دارو ها تا بیست و چهار ماه بعد از منفی شدن کشت خلط ادامه یابند. داروی اصلی در درمان های خوراکی، کینولون می باشد که بایستی در رژیم درمانی گنجانده شود و از اول تا پایان طول درمان ادامه یابد.

مقاومت در مقابل کینولون ها شایع نیست ولی گزارش شده است و حتی می تواند در عرض یکماه بعد از شروع درمان اتفاق بیفتد. اگر حساسیت به دارو های خط اول ضد سلی به طور کامل هنوز وجود دارد می توان از آن ها در رژیم درمانی جدید استفاده کرد. بیست درصد سوش های مقاوم به ریفامپین در مقابل ریفابوتین حساس باقی می مانند. این دارو به اندازه ریفامپین اثر ضد سلی دارد

ولی تأثیر آن در موارد سل MDR مورد بحث و محدود است. وقتی حساسیت به اتامبوتول و پیرازینامید وجود دارد می توان از این دارو ها در رژیم جدید استفاده نمود به شرطی که جزو رژیم شکست خورده قبلی نباشند که اغلب هستند و یا اینکه تعداد دارو های مصرفی در رژیم جدید مثل وضعیت موجود در ایران محدود باشد.

دوز مصرفی اتامبوتول ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا منفی شدن کشت خلط و بعد از آن در مرحله ادامه درمان ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن خواهد بود.

اتیونامید و کلوفازیمین دارو های نسبتاً باکتریسیدال محسوب می شوند و کلاً به سیکلوسرین و PAS (پاراآمینوسالیسیلیک اسید) ترجیح داده می شوند.

انتخاب دارو بر اساس شرایط زمین های و قدرت تحمل بیمار در مصرف آن صورت می گیرد. به عنوان مثال فردی با سابقه دپرسیون یا مانیاک، سیکلوسرین را تحمل نخواهد کرد و حتماً داروی دیگری بجای آن بایستی در نظر گرفته شود.

همچنین بایستی در زمان انتخاب رژیم دارویی به عملکرد کلیوی و کبدی بیماران توجه خاصی صورت گیرد چون تعداد زیادی از دارو های مورد نظر، عوارض کلیوی یا کبدی دارند و وجود بیماری های زمین های فوق قدرت انتخاب را محدودتر خواهد نمود. تمام دارو ها بایستی روزانه مصرف گردند و هیچ مطالع های در جهت تأیید اثربخشی رژیم های متناوب در سل MDR وجود ندارد. یک رژیم درمانی که شامل حداقل پنج دارو می باشد و یک کینولون و آمیکاسین در آن وجود دارد بایستی انتخاب و به مدت کافی تجویز گردد. چنین رژیمی قدرت موفقیت درمانی بالائی را دارا است. Iseman و همکارانش اغلب جراحی را نیز جزوی از رژیم درمانی بحساب آورده و آنرا در بیماران با روش های مختلف به همراه درمان طبّی به کار می برند و نتایج خوبی نیز کسب کرده اند.

دارو های مصرفی در سل MDR

فلوروکینولون ها (Fluoroquinolones)

تجربیات متعدّدی در مورد تأثیر طولانی و عوارض درمان ضد سل با فلوروکینولون ها شامل سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین و لووفلوکساسین وجود دارد. این دارو ها بر علیه باکتری های در حال تقسیم سریع خارج سلولی و باکتری های داخل سلولی بدون تقسیم، مؤثرند. فلوروکینولون ها نفوذ خوبی در داخل بافت ها دارند و غلظت آن ها در بافت ها و مایعات بدن بیشتر یا حداقل مساوی غلظت خونی می باشد.

این دارو ها در بافت های مجاری تنفسی، مایعات و ماکروفاژ های آلوئولی تجمع می یابند و به میزان غلظت بیش از پنج برابر غلظت سرمی دست می یابند. زمان رسیدن به حداکثر فعالیت، حدود دو ساعت و نیمه عمر آن ها طولانی (۵ تا ۸ ساعت برای لووفلوکساسین) می باشد و این خصوصیات باعث گشته که بتوانیم از این دارو ها مخصوصاً لووفلوکساسین، یکبار در شبانه روز، برای سل MDR استفاده نمائیم.

تجربیات اولیه در استفاده از فلوروکینولون ها برای درمان سل MDR با سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین بوده است. هر دوی این دارو ها تأثیرات خوبی در درمان سل حساس و همچنین مقاوم به درمان داشت هاند. لووفلوکساسین یک L-enantiomer خالص از اوفلوکساسین است و این خصوصیت به طور مؤثری قدرت ضد باکتریائی اوفلوکساسین را افزایش داده و به حدود دو برابر می رساند برای اینکه فقط جزء L-enantiomer حالت ضد باکتریائی دارد. لووفلوکساسین داروی باکتریسیدال قوی با MIC کمتر از سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین می باشد. با توجه به عدم وجود عوارض و فعالیت بیشتر این دارو لووفلوکساسین تقریباً درمان

انتخابی از گروه فلوروکینولون ها بحساب می آید و این در حالی است که حتی تجربیات کافی درمان ضد سلی با این دارو وجود ندارد. کینولون های جدیدتر از قبیل **moxifloxacin** نیز اثرات ضد باکتریال بیشتری دارند و ممکن است نتایج درمانی مناسبتری داشته باشند.

اثرات درمانی فلوروکینولون ها به سطح سرمی ماکزیمم و **MDR** آن ها بستگی دارد. یک مطالعه از اوفلوکساسین با دوز پائین یعنی ۴۰۰ میلی گرم روزانه در رژیم درمانی سل **MDR** تأثیر کمتری در مقایسه با دوز بیشتر یعنی ۶۰۰ میلی گرم روزانه داشته (۶۴٪ در مقابل ۷۸٪) و هیچ موردی از عود در دوز بالا دیده نشده است در حالیکه در گروه با دوز پایین ۱۱٪ عود دیده شده است. تمام موارد عود در مراحل اولیه بعد از قطع درمان و در بیمارانی دیده شده که سوش های مایکوباکتری آن ها قبل از درمان، مقاومت به اوفلوکساسین یا **MIC** بیشتر از ۱/۵ میکروگرم در میلی لیتر داشت هاند. مقاومت به صورت پدیده دو مرحل های اتفاق می افتد و سطح سرمی بالاتر از بروز سوش های مقاوم جهش یافته جلوگیری می نماید. مقاومت بر علیه کینولون ها در صورتیکه به صورت تک درمانی مصرف شوند بسرعت اتفاق می افتد. این دارو ها بایستی همیشه به همراه سایر دارو های ضد سل فعال دیگر مصرف شوند.

ریفابوتین (Rifabutin)

تعداد کمی از سوش های **MDR** در بررسی های انجام شده نسبت به ریفابوتین حساس هستند. ریفابوتین داروی باکتریسیدال است و **MIC** کمتر یا مساوی ۲ میکروگرم از آن نشاندهنده حساس بودن باسیل مورد نظر است. علیرغم اینکه میزان غلظت سرمی کمتر از ۱ میکروگرم می باشد ولی دارو نفوذ داخل بافتی و فعالیت عالی دارد و غلظت بافتی به طور قابل توجهی بیشتر از سطح سرمی است. این دارو به خوبی در ریه ها تجمع می یابد و میزان غلظت داخل ریه آن ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر از سطح سرمی می باشد.

امروزه ریفابوتین بجای ریفامپین در رژیم های داروئی برای افراد مبتلا به **HIV/AIDS** و سل جهت جلوگیری از تداخل داروئی با م هارکننده های پروتئاز بکار می رود. پیش آگهی درمان با ریفابوتین در این بیماران مشابه ریفامپین می باشد. پاسخ به درمان ریفابوتین در بیماران مبتلا به سل **MDR** مشخص نیست. مطالعات مختلف قادر به انتخاب گروه بیماران خاص برای مقایسه نبوده اند. در یک مطالعه بر روی ۱۱ بیمار مبتلا به سل **MDR** تحت درمان با ریفابوتین به همراه سایر دارو ها، دو بیمار که از اول دارای سوش حساس به ریفابوتین بودند بهترین پاسخ را به رژیم درمانی در مقایسه با سایر بیماران داشتند. دوز مصرفی ریفابوتین در صورت حساس بودن باسیل نسبت به آن روزانه ۴۵۰ میلی گرم می باشد و سعی بر این است که غلظت بیشتری از دارو در سرم و بافت ها فراهم شود.

ایزونیازید با دوز بالا

استفاده از دوز های بیشتر ایزونیازید به میزان ۱۵۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم سه بار در هفته و یا ۱۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم روزانه توسط بعضی از پزشکان در درمان سل **MDR** پیشن هاد شده است. در یک مطالعه ۵۰ بیمار تحت درمان ایزونیازید به میزان ۱۲۰۰ میلی گرم سه بار در هفته و ۵۰ بیمار ۹۰۰ میلی گرم سه بار در هفته یعنی دوز استاندارد قرار گرفتند. میزان عوارض جانبی خفیف در هر دو گروه یکسان و در هیچ گروهی عارضه جدی مشاهده نشد. گرچه تعداد بیماران در این مطالعه کم بود ولی بیماران تحت درمان با دوز بیشتر افزایش وزن قابل توجهی داشتند و در تعداد بیشتری از آن ها کشت خلط منفی گردید. پیش آگهی درمان **MDR** با دوز بیشتر (۱۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم) ایزونیازید به همراه اتیونامید و پیرازینامید به مراتب بهتر از همان رژیم بدون ایزونیازید بود.

پیشنهاد شده است ایزونیازید با دوز بالا بهتر است بیشتر در درمان بیمارانی که سل آن‌ها میزان مقاومت کمتری به دارو دارد و یا زیر جمعیت‌هایی از باسیل حساس دارند بکار رود. مخصوصاً در کشور های در حال توسعه با توجه به قیمت ارزان ایزونیازید، بیماران نفع بیشتری از این رژیم می‌برند.

دارو ها و روش های جدید درمانی

هیچ گروه جدیدی از دارو های ضد سلی بعد از تولید و عرضه ریفامپین به بازار از دهه ۱۹۷۰ به بعد تولید نشده است. ریفاپنتین (Rifapentine) یک ترکیب وابسته به گروه ریفامپین با همان طیف اثر و فعالیت طولانی مدت در سال ۱۹۹۸ برای درمان سل، مورد تأیید قرار گرفت. بیشتر دارو هایی که در درمان سل MDR مصرف می‌شوند تأییدیه FDA را ندارند.

مجموعه آموکسی‌سیلین / کلاولانات در گزارشات متعددی در درمان سل MDR مصرف شده است. با اینحال نتایج قطعی از تأثیر آن بدست نیامده است. این دارو به صورت *in vivo* بر علیه سل MDR مؤثر است. اخیراً در یک مطالعه تأثیر این دارو بر روی کشت خلط مثبت به صورت کمی مشابه دارو های خط اول ضد سل به جز ایزونیازید بوده است ولی اثر ایزونیازید بیشتر می‌باشد. بیشترین تأثیر دارو در ۳ روز اول درمان بوده و در عرض یک هفته کاهش یافته است و تأثیر دارو ارتباط مستقیمی با دوز مصرفی آن داشته است. دوز ۱۰۰۰/۱۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز تأثیر خوبی داشته در حالیکه دوز ۵۰۰/۱۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز بی‌تأثیر بوده است. مسئله مهم دیگر در مورد این دارو عدم نفوذ آن به داخل ماکروفاژها می‌باشد که نمی‌تواند منجر به تخریب باسیل های داخل سلولی گردد و این پدیده توجیه کننده تأثیر خوب چند روزه اول درمان بواسطه تخریب باسیل های خارج سلولی توسط دارو می‌باشد. با تمام این اوصاف کماکان نقش کوآموکسی‌کلاو در درمان سل MDR مشخص نیست.

آمینوگلیکوزید های استنشاقی در درمان موارد سل MDR بدون پاسخ به درمان های رایج، امیدبخش بوده و انتشار مستقیم دارو به ریه باعث افزایش غلظت موضعی دارو گشته و میزان سمیت عمومی آن نیز کمتر می‌باشد. در یک مطالعه در ۷ بیمار از ۱۲ مورد تحت بررسی که به درمان های رایج پاسخی نداده بودند به دنبال استفاده از آمینوگلیکوزید استنشاقی، اسمیر خلط منفی گشت و لذا این روش می‌تواند به عنوان روش کمکی درمان مدّ نظر باشد. ضمناً تن‌ها عارضه دارو تحریک‌پذیری مجاری تنفسی می‌باشد.

کلاس جدیدی از دارو ها بنام گروه Oxazolidinone که اولین فرآورده آن بنام Linezolid می‌باشد برای درمان عفونت ناشی از باکتری های گرم مثبت، عرضه شده است. مطالعه بالینی از این گروه در مورد مایکوباکتریوم توبرکولوزیس وجود ندارد ولی مطالعات آزمایشگاهی و مدل های حیوانی، اثرات امید بخشی را نشان داد هاند.

بررسی و کنترل عوارض دارویی در درمان بیماران مبتلا به سل MDR

رژیم های درمانی مصرفی در درمان سل MDR شامل دارو هایی با عوارض جانبی فراوان می‌باشد. و تمام بیماران تحت درمان با این رژیم ها در معرض سمیت دارویی می‌باشند. در واقع بایستی در شروع درمان به این بیماران گوشزد کرد که درمان بیماری مشکل تر از خود بیماری است و به آن‌ها اطمینان داد که در صورت تحمل دارو ها و تمکین به مصرف آن‌ها بعد از درمان به احتمال زیاد بیماری از بین خواهد رفت و با ادامه درمان عوارض دارویی نیز کمتر بروز خواهد کرد و می‌توان عوارض ناشی از دارو ها را کنترل و درمان کرد. مهمترین عارضه در این بیماری عوارض گوشه‌ای به صورت کاهش شنوایی یا سرگیجه ناشی از مصرف آمینوگلیکوزید ها و یا کاپرئوماسین است که متأسفانه با ادامه درمان تشدید می‌یابد و غیرقابل برگشت است و ارتباط با میزان دوز

مصرفی دارو دارد که بایستی بیماران را از این نظر تحت نظر گرفت و با احتمال بروز اولین علائم، درمان را قطع کرد. تجویز این دارو ها به صورت متناوب، به طور مثال هفت های ۲ یا ۳ بار خطر عوارض گوشی را کاهش می دهد. بهترین کار این است که بیماران قبل از شروع درمان بررسی کامل از نظر میزان شنوایی و وضعیت عصب وستیبولر قرار گیرند که در تخمین عوارض بعدی ناشی از دارو می تواند کمک کننده باشد و همچنین در صورت وجود بیماری زمین های گوشی مصرف داروئی عارضه دار صورت نگیرد. البته بایستی مدّ نظر داشت که ندرتاً جز آمینوگلیکوزید ها و کاپرئومایسین دارو هائی از قبیل سیکلوسرین و فلورکینولون ها نیز می توانند منجر به عوارض گوشی گردند. عوارض دیگر از جمله عوارض کبدی ناشی از مصرف ایزونیاژید، دارو های گروه ریفامپین و یا پیرازینامید، عوارض چشمی ناشی از اتاموتول، عوارض مفصلی ناشی از کینولون ها و عوارض عصبی - روانی ناشی از مصرف سیکلوسرین نیز بایستی به طور دقیقی در بیماران ارزیابی و کنترل شوند.

با توجه به محدود بودن تعداد دارو ها در درمان سل MDR بیشتر سعی بر این است که علیرغم وجود عوارض، دارو ادامه یابد ولی در صورت موجود بودن دارو های جایگزینی که باسپیل به آن ها حساس است بایستی حتماً تعویض درمانی صورت گیرد. دستکاری در دوز های داروئی به صورت کاهش آن شاید بتواند بعضی عوارض را تخفیف دهد، با اینحال عوارضی نظیر هپاتیت واضح داروئی، نارسایی حاد کلیه، اختلال دید، اووئیت، تاندونیت حاد یا پارگی تاندون، تشنج، پسیکوز و دپرسیون شدید، مواردی هستند که در صورت بروز بایستی دارو یا دارو های ایجاد کننده آن ها به کلی قطع گردد و درمان دیگری جایگزین شود.

ارزیابی مسمویت داروئی شامل بررسی کراتینین خون دو بار در ماه و در صورت افزایش آن اندازه گیری کلیرانس کراتینین ادرار می باشد. بررسی آزمون های عملکرد کبدی (آنزیم های کبدی) و شمارش سلول های خونی یکبار در ماه صورت می گیرد. تعداد قابل توجهی از بیماران تحت درمان با اتیونامید و یا PAS دچار هیپوتیروئیدی می گردند لذا اندازه گیری تست های عملکرد تیروئید چند ماه بعد از شروع درمان لازم می باشد و بعداً به صورت متناوب تکرار می گردد و در صورت بروز هیپوتیروئیدی درمان جایگزینی با هورمون تیروئید توصیه می گردد که اغلب بعد از اتمام درمان سل MDR و قطع دارو ها میزان هورمون های تیروئید به حد طبیعی برمی گردد و می توان درمان جایگزین را قطع نمود. انجام تست های وستیبولر و اودیومتری برای بیماران تحت درمان با آمینوگلیکوزید ها و یا کاپرئومایسین به صورت ماهانه توصیه می شود و لازم به ذکر است که معمولاً تغییرات اودیوگرام پیش از علائم بالینی کاهش شنوایی ظاهر می گردد. بررسی چشمی و توجه به احتمال اووئیت برای تمام بیماران تحت درمان با اتاموتول و یا ریفابوتین، الزامی است. ندرتاً عوارض چشمی بدنبال مصرف کلوفازیمین نیز گزارش شده است.

ارزیابی بیماران در جریان درمان

بررسی پاسخ به درمان

اسمیر و کشت های خلط بایستی حداقل ماهانه یکبار در جریان درمان بررسی گردند. ممکن است در جریان درمان سل MDR خلط به صورت متناوب منفی و مثبت گزارش شود و یا اینکه چندین نوبت منفی و بعداً مثبت گردد لذا بهتر است تمام نمونه های خلط در آزمایشگاه نگهداری و مقایسه صورت گیرد.

تست حساسیت آنتی بیوتیکی بر روی نمونه های خلط که ۲-۳ ماه بعد از شروع درمان کماکان مثبت مانده است صورت گیرد تا احتمال وجود مقاومت به دارو های جدید مصرفی ارزیابی گردد.

اغلب بیماران بعد از سه ماه از شروع درمان مؤثر و قوی برای سل MDR خلط منفی خواهند داشت ولی مواردی نیز وجود دارد که خلط آن ها خیلی دیر منفی می گردد لذا تعویض درمان بایستی عجولانه و بدون داشتن آنتی بیوگرام جدید صورت گیرد بدلیل اینکه محدودیت در تعداد دارو وجود دارد و عوارض نیز افزایش می یابد.

راديوگرافي قفسه سينه هر سه الي شش ماه بايستي انجام گيرد تا تغييرات جديد چه به صورت بهبود يا افزايش ضايعات با راديوگرافي قبل از درمان مقايسه گردد. همچنين در پايان دوره درمان نيز يك راديوگرافي ريه انجام شود كه از نظر پي گيري بيماران اهميت دارد و در صورت عود بيماري كمك كننده خواهد بود.

معمولاً اغلب موارد عود بيماري در دو سال اول بعد از قطع درمان است و لذا بهتر است بيماران در اين مدت عليرغم نداشتن علائم بيماري تحت نظر و پي گيري از نظر اسمير، كشت خلط و راديوگرافي ريه و معاينه هر ۳-۶ ماه قرار گيرند و بعد از دو سال فقط در صورت بروز علائم تحت بررسي قرار خواهند گرفت.

افزايش وزن، منفي شدن خلط، كاهش و يا قطع علائم تنفسي و سيستميك، نشانه هاي بهبود بيماري و پاسخ به درمان مي باشند. مخصوصاً بهبود علائم باليني سريعتر از منفي شدن كشت هاي خلط اتفاق مي افتد كه براي بيمار نشانه اميدواري و تقويت روحي در جهت ادامه مصرف دارو مي باشد.

بررسي سطح سرمي دارو ها

در درمان سل MDR بر خلاف درمان معمول سل، اندازه گيري سطح سرمي دارو بايستي براي تمام بيماران در نظر گرفته شود. بهتر است ميزان حداكثر سطح سرمي دارو و مقايسه آن با MDR لازم براي تك تك دارو ها در اين بيماران صورت گيرد و همچنين در مواردی ميزان سرمي دارو با حد عارضه زای دارو نيز قیاس گردد. در مورد فلوروکینولون ها اندازه گیری سطح سرمي و تعديل دوز دارو منجر به پاسخ مناسب به درمان و پيشگيري از بروز مقاومت گشته است.

با اندازه گيري سطح سرمي دارو مي توان حتي قبل از بروز عوارض دارو به صورت باليني با تعديل و كاهش ميزان دارو مصرفي از آن جلوگیری کرد. اين امر مخصوصاً در مورد آمينوگليكوزيد ها صادق است كه مي توان با كاهش دوز و يا افزايش فاصله هاي تزريق دارو عوارض گوشي و يا كليوي آن ها را كاهش داد. بررسي سطح سرمي سيكلوسرين براي كاهش عوارض عصبي ناشي از اين دارو امري اساسي است و مخصوصاً از بروز تشنج جلوگیری می نماید. معمولاً تا حصول جواب، سطح سرمي سيكلوسرين دوز اين دارو نبايستي از ۲۵۰ ميلي گرم دوبار در روز تجاوز نمايد. اندازه گيري سطح سرمي دارو علاوه بر ايجاد آگاهي در پزشك از نظر رسيدن به سطح درماني لازم و جلوگیری از عوارض دارو در صورت بالا بودن سطح سرمي، باعث افزايش اطلاعات ما از وضعيت جذب دارو، تمكين بيماران به دارو و تداخلات داروئي مخصوصاً در بيماران مبتلا به سل و HIV می گردد لذا بهتر است اين امر مورد توجه قرار گيرد و در مورد بيماران مبتلا به سل MDR سطوح سرمي دارو ها به صورت منظم ارزيابي گردد مخصوصاً اگر بيمار مبتلا به عفونت HIV و يا زمينه هاي سوء جذب باشد.

متأسفانه در ايران بررسي سطح سرمي دارو هاي ضد سل انجام نمي گيرد و واقعاً هيچگونه اطلاعي از ميزان دارو هاي مصرفي در سرم بيماران مبتلا به سل MDR نداريم و لذا عوارض جانبي ناشي از دارو ها را نيز بيشتر مي بينيم مخصوصاً اينكه بيشترين دارو هاي مصرفي ما براي موارد سل MDR در ايران آمينوگليكوزيد ها مي باشند كه فاصله ميزان سرمي درماني با سطح توكسيك دارو خيلي كم مي باشد و عوارض آن غيرقابل برگشت است و همچنين اخيراً سيكلوسرين در مراكز درمان كننده MDR پخش شده است و مصرف مي گردد كه عوارض عصبي زيادي دارد و همانطوريكه اشاره شد نياز به بررسي سطح سرمي و تعديل دوز براي جلوگیری از عوارض شديد عصبي دارد.

کنترل عفونت‌زائی سل MDR

بیماران مبتلا به سل MDR قدرت آلوده‌کنندگی به اندازه سایر بیماران مبتلا به سل را دارند. به دلیل اینکه درمان عفونت خفته سلی در این گروه، مشخص نشده است و یا با عوارض جانبی زیادی همراه بوده است لذا تمام سعی و کوشش بایستی در جهت جلوگیری از انتقال این عفونت باشد. بهبود معیارهای کنترل عفونت در مراکزی که این بیماران بستری می‌گردند باعث کاهش میزان سل MDR در جمعیت شهری مبتلا به عفونت HIV شده است. بیماران مبتلا به سل MDR بایستی در اطاق‌های تک تختی بستری و تحت ایزولاسیون تنفسی قرار گیرند. این بیماران به هیچوجه نبایستی در اطاق مشترک با مبتلایان به سل حساس به دارو بستری گردند.

زمان خارج نمودن بیمار مبتلا به سل MDR از ایزولاسیون تنفسی اغلب بحث برانگیز و قانون مشخصی ندارد. این بیماران حداقل تا زمانی که سه نوبت کشت خلط آن‌ها در زمان‌های مجزا منفی نشده باشد از ایزولاسیون تنفسی خارج گردند. بایستی در نظر داشت که این بیماران ممکن است ماه‌ها بعد از منفی شدن کشت‌های خلط مجدداً کشت خلط مثبت پیدا کنند.

طبق توصیه CDC بایستی این بیماران در تمام طول بستری، حتی زمانی که کشت خلط‌شان نیز منفی شده است در ایزولاسیون تنفسی باقی بمانند. زمان برگشت این بیماران به اجتماع مخصوصاً در جوامع با خطر بالا از قبیل تماس با کودکان و افراد با نقص سیستم ایمنی باز مورد بحث و جدل می‌باشد و هیچ قانون مکتوبی در این ارتباط وجود ندارد و تصمیم بیشتر به صورت موردی گرفته می‌شود و افراد ذیصلاح مراکز بهداشتی منطقه بایستی در جریان کامل قرار گیرند.

این تصمیم بیشتر بر اساس محلی که این بیماران قرار است بعد از ترخیص از بیمارستان بروند و زندگی کنند گرفته می‌شود. قدر مسلم این است که بر خلاف سل معمولی و حساس به درمان، این گروه از بیماران دو هفته بعد از شروع درمان و منفی شدن اسمیر خلط نبایستی ترخیص و به اجتماع برگردند.

کنترل عفونت در افراد در تماس با مبتلایان به سل MDR

افرادی که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا هستند خطر کسب عفونت سلی مقاوم را دارند. این افراد بایستی به سرعت شناسایی و ارزیابی گردند البته این حالت در مورد تمام افراد در تماس با بیماران مبتلا به سل بدون توجه به مقاوم بودن آن صادق است. درمان این افراد به طور قطعی مشخص نیست و مورد بحث زیادی می‌باشد. هیچ رژیم دارویی مؤثر ثابت شده‌ای برای این افراد وجود ندارد و بعید به نظر می‌رسد که مطالعاتی در آینده بتواند نقش رژیم خاصی را به طور دقیق در درمان آن‌ها نشان دهد زیرا این مطالعه نیازمند زمان طولانی، تعداد قابل توجهی از افراد در تماس و رعایت مسائل اخلاقی و غیره می‌باشد که عملاً مقدور نیست.

به طور کلی افراد در تماس با موارد سل MDR بایستی به مدت دو سال تحت نظر و بررسی قرار گیرند. این بررسی شامل معاینه بالینی و رادیوگرافی هر سه ماه برای افراد مبتلا به عفونت HIV و سایر بیماران با نقص ایمنی و هر شش ماه برای افراد با ریسک کمتر تشخیص جهت عفونت سل فعال می‌باشد.

کسانی که تست PPD مثبت دارند و در تماس با بیماران مبتلا به سل MDR هستند و سابقه تست جلدی مثبت نداشت هاند بایستی تحت درمان برای عفونت نهفته یا درمان پیشگیری قرار گیرند. بعد از بحث و گفتگو در مورد زمان و نفع این درمان، بایستی تصمیم قطعی توسط بیمار و پزشک معالج گرفته شود. درمان برای افراد در تماس و با خطر بالا از نظر تبدیل عفونت به سل فعال ولی دارای PPD منفی مخصوصاً کودکان و مبتلایان به عفونت HIV مقوله دیگر است که بایستی مورد نظر قرار گیرد.

تعدادی اعتقاد به شروع هرچه سریعتر پیشگیری دارویی، دارند به شرطی که بیماری فعال وجود نداشته باشد و منتظر بررسی های بعدی می مانند تا درمان را ادامه دهند و یا قطع نمایند. اغلب پزشکان اعتقاد دارند که بایستی درمان برای افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی و در تماس با بیمار و دارای تست PPD مثبت شروع گردد.

در مورد نوع درمان بایستی به حساسیت آنتی بیوتیکی باسیل ایجاد کننده بیماری در فرد بیمار یا منبع عفونت توجه کرد و رژیم درمانی را بر اساس حساسیت باسیل منتقل شده انتخاب نمود.

یکی از رژیم های احتمالی، ترکیبی از پیرازینامید (۳۰-۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و اتامبوتول (۲۵-۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه) می باشد.

اگر باسیل در فرد مبتلا به فلوروکینولون ها حساس باشد رژیم از ترکیب یکی از کینولون ها شامل سپروفلوکساسین (۷۵۰ میلی گرم روزانه) یا اوپلوکساسین (۸۰۰ میلی گرم روزانه) و یا لووفلوکساسین (۷۵۰ میلی گرم روزانه) با پیرازینامید می تواند مورد استفاده قرار گیرد. ترکیب یک کینولون با اتامبوتول نیز می تواند یکی از گزینه ها باشد. بعضی ها استفاده از کینولون به تن هائی را توصیه می نمایند که منطقی به نظر نمی رسد.

حفاظت پرسنل پزشکی

در مبارزه بر علیه بیماری سل، پرسنل بهداشتی، درمانی نقش حیاتی را ایفاء می کنند. لذا در جلوگیری از ابتلاء این منبع انسانی، توجه خاص الزامی است. ارائه روش های حفاظتی متنوع همواره نسبت به هزینه درمانی پرسنل مسلول شده، ارزاتر و عملی تر می باشد.

استراتژی های کنترل عفونت و حفاظت

سه اقدام مهم در جلوگیری از انتقال عفونت به پرسنل وجود دارد. حفاظت اجرائی (Administrative)، محیطی (Environmental) و حفاظت فردی تنفسی (Respiratory) که حفاظت در سطح اول سبب کاهش تماس پرسنل با بیمار می گردد. سطح محیطی سبب کاهش غلظت ذرات عفونی سل در محیط می شود و حفاظت تنفسی سبب جلوگیری از ورود ذرات عفونی به ریه پرسنل می گردد.

راه های کنترل عفونت با روش (Administrative)

در ساختار کنترل عفونت پرسنل شاغل در بخش های سل ایجاد روش های مؤثر این بخش بسیار با اهمیت است به طوری که در صورت عدم اجراء این مرحله، مراحل محیطی و حفاظت تنفسی، ارزش محدودی دارند. در یک بیمارستان و یا مرکز بهداشتی شانس ابتلاء پرسنل در مکان های مختلف متفاوت می باشد. مثلاً در مطب پزشک که بیماران ریوی با شکایات سرفه و خلط حضور دارند و تشخیص سل داده نشده است شانس بالاتر و این شانس در داروخانه یا بخش بالینی سل شاید کمتر باشد. این شانس انتقال با عوامل زیر، مرتبط است :

- تعداد بیماران سل عفونتهای ویزیت شده در سال

- در محیط های بسته بیمارستان

- در محلّ های اختصاصی بیمارستان

- در جا هایی که روش های خاصی انجام می شود (مثل جمع کردن خلط)

در کنترل عفونت این سطح، اولین اقدام، تعریف مکان های فوق، در مرکز درمانی می باشد. بعد از آن پرسنل بهداشتی شاغل در آن مرکز از نظر TB باید ارزیابی گردند. شیوع HIV در بیماران آن مرکز باید تعیین گردد (در صورت امکان). آموزش پرسنل بر اساس ارزیابی نیاز آن ها بعمل آید، در مناطق آلوده توصیه های لازم صورت گیرد.

در بعد آموزش پرسنل، حداقل باید سالی یکبار پرسنل در معرض خطر شدید، در خصوص راه های انتقال و پاتوژنز مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، علائم و نشانه های بیماری سل، شانس فزاینده بروز سل در افراد مبتلا به نقص ایمنی و راه های حفاظت، آموزش ببینند.

مهمترین دستورالعمل در این سطح کنترل عفونت، شناخت زودرس بیماران مسلول است که طبعاً با درمان به موقع، همراه خواهد بود. لذا در بیماران مشکوک به سل ریوی باید هر چه زودتر اقدامات تشخیصی انجام و تماس با پرسنل پزشکی و بهداشتی کمتری داشته باشند. بیمار نیز باید آموزش لازم در جلوگیری از تولید ذرات عفونی را ببیند. وی باید بیاموزد که با ماسک جلوی بینی و دهان، می تواند در کنترل عفونت بیمارستانی نقش مهمی داشته باشد. باید بیماران MDR-TB از بیماران مبتلا به HIV کاملاً دور نگهداری شوند. زیرا اپیدمی MDR-TB در بخش بیماران مبتلا به ایدز به سرعت رخ می دهد.

توصیه های کنترل محیطی Environmental

کنترل محیطی، دومین خط دفاع در برابر انتقال عفونت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس به پرسنل بهداشتی است. در صورت عدم بکارگیری روش های خط اول (Administrative) روش های زیر قدرت کنترل بالایی نخواهند داشت. روش های متعدد و ساد های برای کنترل و کاهش ذرات عفونی معلق در محیط کار وجود دارد که شامل:

- ساده ترین و ارزان ترین آن، به حداکثر رساندن تهویه طبیعی اطاق با باز کردن پنجره هاست
- روش های گرانتر شامل استفاده از هواکش های مناسب جهت ایجاد تهویه با فشار منفی می باشد
- از آن گرانتر استفاده از فشار منفی جهت جلوگیری از فرار ذرات از مسیر های غیرمناسب و استفاده از اشعه ماوراء بنفش جهت کشتن عوامل فوق است.

استفاده از هر کدام از شیوه های فوق، بسته به طراحی مرکز، وضعیت آب و هوایی منطقه، منابع مالی موجود و نوع بیمارانی که خدمات می گیرند متفاوت است.

ونتیلیسیون که در واقع حرکت هوا از مناطق آلوده به بیرون و لذا کاهش ذرات عفونی است، می تواند در کاهش خطر بیماری، مؤثر باشد. شایعترین روش تهویه، ایجاد ونتیلیسیون با فشار منفی است که با فشار، ذرات فوق را جمع آوری می نماید. اما این روش گران می باشد. روش آسانتر افزایش تهویه طبیعی است که با باز کردن پنجره ها و ایجاد ساختار مناسب جهت جریان هوای دائمی، عملی می باشد. این روش در مناطق با هوای معتدل و یا گرمسیری قابل اجراء و عملی است.

حفاظت تنفسی فردی

حفاظت تنفسی فردی، آخرین مرحله دفاع پرسنل در برابر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است. بدون کنترل های سطوح اول و دوم، حفاظت تنفسی موجب پیشگیری کافی در برابر عفونت نمی شود. اما این سطح در صورت وجود ساختار مناسب، نقش ارزشمندی را ایفاء می نماید. در مناطق با خطر بالا نظیر اطاق ایزوله سل یا MDR-TB، در موقع تولید خلط، اطاق های برونکوسکوپی، اتوپسی و اسپیرومتری و اطاق عمل، استفاده از ماسک بسیار با اهمیت می باشد.

ماسک جراحی معمولی با ماسک رسیپراتور، متفاوت می باشد. ماسک جراحی چه کاغذی و چه پارچ های در صورتی که به وسیله بیماران استفاده شود، امکان انتشار میکروارگانیزم از فرد مبتلا به محیط را کاهش می دهد اما در صورتی که توسط پرسنل سالم، استفاده شود از ورود عامل عفونی، جلوگیری نمی کند.

رسیپراتور ها که قدرت گیر انداختن ذرات به اندازه یک میکرون را دارند حفاظت در برابر باسیل سل را دارا می باشند. رسیپراتور هایی که توسط کارکنان، بطور معمول استفاده می شوند حداقل ۹۵% ذرات با قطر تا ۰/۳ میکرون را فیلتره می نمایند و لذا توصیه می شوند رسیپراتور ها یکبار مصرف باشد هرچند می توانند برای چندین ماه مصرف مجدد شوند، به شرط اینکه تحت شرایط نگهداری مناسب قرار گیرند.

منابع

- Adal KA, Anylim AM, Palumbo L, Titus MG, et al. the use of high-efficiency air-filter (۱) respiratory to protect hospital werkers from tuberculosis. A cost-effiveness analysis. N Engl J Med .1994; 331: 169-73
- Alangaden GJ, Lerner SA: The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of (۲) .mycobacterial diseases. Clin Infect Dis 25:1213-1221, 1997
- Ashtekar DR, Costa-Periera R, Nagrajan K, et al: In vitro and in vivo activities of the (۳) nitroimidazole CGI 17341 against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother . 37:183-186, 1993
- Ashtekar DR, Costa-Periera R, Shrinivasan T, et al: Oxazolidinones, a new class of synthetic (۴) antituberculosis agent. In vitro and in vivo activities of DuP-721 against Mycobacterium . tuberculosis. Diagn Microbiol Infect Dis 14:465-471, 1991
- Blumberg HM, Watkins DL, Berschling Jo, et al. Preventing nosocomial Trasmission of (۵) .tuberculosis. Ann Intern Med 1995; 128:658-63
- Brooks SM. Lassiter NL, young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum (۶) .positive tuberculosis on chemotherapy. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 799-804
- Bastian L, Colebunders R: Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculo- sis. (۷) . Drugs 58:633-661, 1999

