

نوپدیدي مالاریای مقاوم به درمان

مقدمه

مالاریا مهمترین بیماری انگلی و یکی از معضلات مهم بهداشتی بسیاری از کشورها بخصوص کشورهای مناطق گرمسیری دنیاست. عامل بیماری تک یاخته ای از جنس پلاسمودیوم است که دارای چهارگونه به نام های فالسیپارم، ویواکس، مالاریه و اواله می باشد. سیر تکاملی انگل مالاریا در دو میزان انجام می پذیرد در مورد مالاریای انسان، میزان اصلی انگل، پشه آنوفل ماده است و دوره جنسی در این میزان طی می شود. در حالیکه انسان نقش میزان واسط را دارد و دوره زندگی غیرجنسی انگل در بدن او انجام می گیرد علاوه بر این، اشکال جنسی انگل نیز در بدن انسان، تولید می شود (دوره گامتوگونی).

دوره کمون، بسته به نوع انگل و طبیعت بیماری، متفاوت است. این مدت در مالاریای فالسیپارم به طور متوسط ۱۲ (۹ تا ۱۴) روز، در مالاریای ویواکس ۱۴ (۸ تا ۱۷) روز، در نوع مالاریه ۲۸ (۱۸ تا ۴۰) روز و در مالاریای اواله ۱۷ (۶ تا ۱۸) روز است. در بعضی سویه های 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 می دهد که نزدیک به ۹۰٪ آن مربوط به کشورهای آفریقائی است. از بقیه موارد، حدود دوسوم آن در کشورهایی مانند هندوستان، برزیل، سری لانکا، ویتنام، کلمبیا و جزایر سولومون اتفاق می افتد. عمده موارد مالاریای شدید و مرگ و میر ناشی از آن مربوط به نوع فالسیپارم است که بخش عظیمی از آفریقا بویژه مناطق گرمسیر، شرق آسیا، اقیانوسیه و نواحی آمازون دارای این گونه مالاریاست، در بقیه نقاط دنیا نوع فالسیپارم شیوع کمتری دارد. برآورد سالانه مرگ ناشی از مالاریا از ۱/۵ تا ۲/۷ میلیون نفر متغیر است که بازهم قسمت بزرگ آن سهم آفریقا است.

تشخیص سریع و درمان فوری مالاریا از اجزاء اساسی استراتژی WHO برای کنترل مالاریا به شمار می رود. استفاده صحیح و درمان ضد مالاریائی موثر نه تنها مدت بیماری را کاهش می دهد بلکه خطر عوارض و مرگ و میر مالاریا را نیز می کاهش دهد. اما متأسفانه مقاومت داروئی مالاریا طی دو دهه اخیر شدت و گسترش زیادی یافته و وضعیت مالاریا را بسیار بغرنج تر از گذشته نموده است. به علت افزایش مقاومت داروئی، در سطح جهان مرگ و میر ناشی از مالاریا بخصوص در اطفال روبه افزایش گذاشته است و اپیدمی های متعددی از مالاریای فالسیپارم مقاوم رخ داده و بدتر اینکه بسیاری از اپیدمی ها در موقعیت هائی اتفاق می افتد که داروی موثری برای درمان مالاریا در دسترس نیست. ساخت داروهای جدید هم به شکل سریع ممکن نیست و معضلات مربوط به توزیع و مصرف داروهای جدید، وضعیت را مشکل تر می کند. 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 غیر رسمی تهیه می شوند و کیفیت قابل اعتمادی ندارند و ممکن است بر سویه های محلی انگل اثری نسبی داشته یا کاملاً بی اثر باشند و اغلب هم با دوز غیر صحیح مصرف می شوند.

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

مقاومت پلاسمودیوم فالسی پارم به کینین، اولین بار در سال ۱۹۱۰ در برزیل گزارش شد اما هرگز در آن حد نبود که باعث عوض شدن سیاست درمانی شود. سال های بعد با معرفی و مصرف پروگوانیل و پریمتامین مقاومت پلاسمودیوم فالسی پارم و ویواکس به این داروها رخ داد اما این مقاومت داروئی چندان مهم نبود. تا اینکه در اوایل دهه ۶۰ میلادی مقاومت جدی پلاسمودیوم فالسی پارم 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 دهه های ۷۰ و ۸۰ میلادی مقاومت پلاسمودیوم فالسی پارم 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 داده اند 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 فالسی پارم به کلروکین و سپس SP، در سال ۱۹۸۴ مفلوکین در درمان پلاسمودیوم فالسی پارم، 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 فالسی پارم 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 رژیم های درمانی همراه با ترکیبات آرتمی سینین منجر به بررسی های اولیه متعددی در مورد استفاده از این ترکیبات شده است و به نظر می رسد رژیم های حاوی ترکیبات آرتمی سینین موثرترین رژیم های درمانی هستند و اکثر صاحب نظران و سازمان جهانی بهداشت بر استفاده از ترکیبات آرتمی سینین تاکید دارند.

داروهای ضد مالاریا

عموماً داروهای ضد مالاریا نسبت به داروهای ضد باکتریائی، سمی تر هستند و نسبت تراپوتیک آن ها محدوده باریکی دارد با این حال عوارض جانبی وخیم، نادر هستند. داروهای ضد مالاریای موجود در سه گروه وسیع قرار می گیرند.

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

ب) آنتی فول ها Antifols شامل (پریمتامین، پروگوآنیل، کلرپروگوآنیل، تری متوپریم)

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

از بین این داروها آرتمی سینین و سبترین طیف زمانی عمل بر روی اشکال غیرجنسی مالاریا را دارد لذا سریعترین پاسخ درمانی را ایجاد می کند.

چندین داروی ضد باکتریائی نیز اثر ضد پلاسمودیائی دارند اگرچه عموماً اثر آن ها آهسته است و در ترکیب با سایر داروها استفاده می شوند. این داروها شامل: سولفونامیدها و سولفون ها، تتراسیکلین ها، لینکوزامیدها، ماکرولیدها و کلرامفنیکل هستند. مقاومت جدی در مورد سولفونامیدها گزارش شده اما نسبت به سایر دسته های آنتی بیوتیکی مقاومتی گزارش نشده است. عموماً داروهای که بر پلاسمودیوم فالسی پارم حساس، مؤثرند بر سه گونه دیگر مالاریا نیز موثر هستند.

ایجاد مقاومت

مقاومت به داروهای ضد مالاریا نتیجه موتاسیون های همزمانی است که فعالیت و ساختمان مولکولی هدف دارویی (Drug target) بر روی انگل مالاریا را متأثر می کند یا دسترسی دارو به آن هدف را دستخوش تغییر می کند. اگر غلظت داروهای مالاریائی برای مهار تکثیر انگل های حساس، کافی باشد ولی برای جلوگیری از تکثیر انگل های جهش یافته کافی نباشد انگل های موتانت انتخاب

می شوند (Drug Selection Phenomenon). این پدیده با سطح داروئی پائین از حد درمانی و بوسیله منحنی دوز - پاسخ صاف (Flat dose-response cure) تشدید می شود.

مقاومت داروئی ضد مالاریا عبارتست از:

توانائی سویه های 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 داروئی در پلاسمودیوم کاملاً شناخته شده نیست اما اساس مولکولی ایجاد مقاومت در حال روشنتر شدن است. ایجاد مقاومت به کلروکین احتمالاً نیازمند موتاسیون های ژنی مستمر است که به تدریج رخ می دهد و شواهد اخیر، نشان دهنده آن است که بعضی از موتاسیون ها در پلاسمودیوم فالسیپارم در ژن transporter like بر سطح واکوئل غذائی انگل رخ می دهد.

گزارش های اولیه حاکی از آن است که احتمالاً مجموعه متفاوتی از موتاسیون ها در مقاومت ویواکس به کلروکین دخیل هستند. اساس مولکولی مقاومت به آنتی فولات ها از جمله SP به خوبی مشخص شده است. مقاومت پلاسمودیوم فالسی پارم به SP ابتدا بوسیله موتاسیون های تک نقطه ای (single point) مستمر در ژن dhfr که آنزیم دی هیدروفولات ری دوکتاز (DHFR) را encode می کند و سپس بوسیله موتاسیون های اضافه در dhps پلاسمودیوم فالسی پارم که آنزیم Dihydrofolate reductase را encode می کند، ایجاد می شود.

عوامل متعدد وابسته به دارو، انگل و تعامل میزبان - مهمان در تشکیل و گسترش مقاومت داروئی، 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 می دهند. همچنین فشار داروئی فزاینده (drug pressure) عامل مهمی در مقاومت داروئی است. هرچه مصرف دارو افزایش یابد احتمال اینکه انگل با مقادیر ناکافی دارو در تماس قرار گیرد افزایش یافته و موتان های مقاوم راحت تر انتخاب می شوند.

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

وضعیت مقاومت به داروهای ضد مالاریا

پلاسمودیوم فالسی پارم

کلروکین

سویه های مقاوم پلاسمودیوم فالسی پارم 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 بالائی 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 اتیوپی بیش از ۵۰% بیماران در حال حاضر دچار برگشت علائم یا پارازیتمی تا روز ۱۴ پس از درمان می شوند.

آمودیاکین

اگرچه آمودیاکین علیه پلاسمودیوم فالسی پارم 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 می شود.

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 (>۱۰% ETF+LTF) 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 پارازیتی و نهایتاً موجب انتخاب موتان های مقاوم می شود. درجاتی از مقاومت متقاطع بین کینین و مفلوکین وجود دارد. این مسئله می تواند تا حدودی توجیه کننده مقاومت به مفلوکین در تایلند که کینین در آنجا بطور وسیعی استفاده شده است باشد. در آفریقا پلاسمودیوم فالسی پارم عموماً به کینین حساس است.

مفلوکین

در نواحی مرزی ما بین کامبوج، میانمار و تایلند بازگشت پارازیتی در بیش از ۵۰٪ بیماران درمان شده با مفلوکین (به تنهایی) گزارش شده است. در بقیه نواحی جنوب شرقی آسیا مقاومت به مفلوکین نا شایع 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.

آرتمی سینین و مشتقات آن

رژیم های درمانی کمتر از ۷ روز میزان برگشت مالاریا و غیرقابل قبولی دارند، علیرغم گزارش کاهش حساسیت در *in vivo* مورد تایید شده ای از مقاومت Pf به آرتمی سینین و مشتقاتش وجود ندارد.

پلاسمودیوم ویواکس

کلروکین

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

پیشگیری از مقاومت با استفاده از رژیم های چند دارویی

پیدایش مقاومت را با استفاده از چند دارو با مکانیسم های مختلف عملکردی و هدف های دارویی متفاوت می توان 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 می یابد. برای مثال اگر احتمال مقاومت انگل به دو داروی A و B هر کدام ۱ به ۱۰۱۲ باشد احتمال موتاسیون مقاوم همزمان ۱ به ۱۰۲۴ خواهد بود. از آنجائیکه در یک زمان تقریباً ۱۰۱۷ انگل پلاسمودیوم در کل جهان وجود دارد و جمع تجمعی آن ها در یکسال کمتر از ۱۰۲۰ است احتمال بروز چنین مقاومت همزمانی هر ۱۰۰۰۰ سال یکبار اتفاق خواهد افتاد. با این فرض که داروها همیشه به طور ترکیبی در معرض انگل قرار گیرند. اما چنین رویکردی (استفاده از رژیم های چند دارویی) با محدودیت های جدی و متعددی روبروست. استفاده از رژیم های چنددارویی بسیار گران تر خواهند بود و عوارض بیشتری هم برای بیمار ایجاد می کنند. 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 هر یک 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 همه گیر از ترکیبات آرتمی سینین است اما کدام ترکیب؟

مالاریا در ایران

بیماری مالاریا از قدیم در ایران وجود داشته و پزشکان ایرانی با آن آشنایی داشته اند در کتب اوستا، قانون ابن سینا و ذخیره خوارزمشاهی بارها از بیماری مالاریا با اسامی تب تایب، تب نوبه و تب و لرز نامبرده شده است. بنابر گزارش دکتر ژیل مور 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 می شده اند 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 سالیانه مالاریا به کمتر از ۲۰ هزار مورد در سال رسیده است. و از این تعداد حدود ۳-۲ هزار مورد مالاریای فالسیپارم بوده و عمده موارد مالاریا در حال حاضر مختص منطقه جنوب شرقی کشور می باشد. تاکنون خط اول درمان مالاریای فالسیپارم در کشور استفاده از کلروکین بوده است و در موارد مقاوم طبق دستور العمل کشوری، کینین به همراه فانسیدار (سولفادوکین - پریمتامین) تجویز می شود. موارد مقاوم مالاریای فالسیپارم به کلروکین و فانسیدار از حدود ۲۰ سال پیش بنابر گزارش های دکتر ادریسیان 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 بدست آمده در مطالعات مزبور، مقاومت مالاریای فالسی پارم را بسیار بالا گزارش کرده است که می تواند به این دلیل باشد که افراد مورد مطالعه کسانی بوده اند که به درمان با کلروکین جواب نداده و به عنوان موارد مقاوم، به مرکز تحقیقاتی ارجاع داده شده بودند.

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. Parasitology 1999,111:301-8.**
- 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 1985,79:5634.**

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