

ماهنامه داخلی

دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی

پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



بیمداریها

فهرست

۱ دستورالعمل مدیریت عفونت توپر کولوزیس نهفته (LTBI)

-
-
-
-



فصلنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبتهای دارویی
پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماریهای ریوی
دکتر مسیح دانشوری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

تهیه و تنظیم:

دکتر فانک فهیمی
دکتر رودابه حق گو
دکتر رها اسکندری

با تشکر از:
دکتر مجید مرجانی

گرافیک و صفحه آرایی:

مهندس امین جهرمی



دستورالعمل مدیریت عفونت توبرکولوزیس نهفته (LTBI)

عفونت توبرکولوزیس نهفته (LTBI) به وضعیتی اطلاق می شود که پاسخ ایمنی پایدار در برابر تحریک آنتی ژن های میکوباکتریوم توبرکولوزیس وجود دارد اما علائم بالینی سل فعال مشاهده نمی شود. تخمین زده می شود که یک سوم جمعیت دنیا آلوده به میکوباکتریوم توبرکولوزیس هستند. اکثر این افراد هیچ علامتی که نشان دهنده بیماری سل باشد ندارند ولی این افراد در خطر فعال شدن این باکتری و ابتلا به بیماری هستند. خطر فعال شدن مجدد TB در طول زندگی فردی با LTBI اثبات شده در حدود ۱۰-۵٪ است و اکثرا ابتلا به بیماری در طول ۵ سال اول ابتلا به عفونت اولیه رخ می دهد. هرچند که آشکار شدن بیماری سل به دنبال عفونت اولیه به عوامل بسیاری بستگی دارد، اما مهمترین فاکتور، وضعیت سیستم ایمنی فرد می باشد.

فعال شدن مجدد TB با درمان پیشگیرانه تا حدی قابل جلوگیری است. درمانهای رایج فعلی اثربخشی در حدود ۶۰ تا ۹۰ درصد دارند. سودمندی درمان باید نسبت به ریسک بروز عوارض ناخواسته داروها سنجیده شود. تست LTBI برای کل جمعیت به علت نقص تستها، خطر عوارض جانبی جدی و کشنده و هزینه بالا قابل انجام نیست. برای افراد آلوده در گروههایی از جمعیت که ریسک فعال شدن بیماری در آنها قابل توجه است، مزایای درمان بیش از معایب آن است. مدیریت LTBI به گروهی از مداخلات گسترده نیاز دارد که شامل این موارد می شود: تعیین و بررسی آن دسته از افرادی که باید تحت آزمایش قرار گیرند، درمان ایمن و موثر به نحوی که اکثر افرادی که درمان را آغاز می کنند آن را بدون یا با حداقل ریسک عوارض ناخواسته به پایان برسانند و کسب اطمینان از پایش و ارزیابی پروسه درمان.

دستورالعمل های سازمان بهداشت جهانی برای مدیریت LTBI در حال حاضر شامل افراد مبتلا به HIV و کودکان زیر ۵ سال می شود که در تماس با بیماران مبتلا به سل قرار دارند. با این دستورالعمل WHO قصد دارد راهنمایی برای تشخیص گروههای در معرض خطر که از آزمایش و درمان LTBI سود می برند و روشهای تشخیصی و درمانی مناسب با رعایت اصول اخلاقی معرفی کند.

گزینه های درمان LTBI

گزینه های زیر برای درمان LTBI پیشنهاد می گردد:

۶ ماه ایزونیازید یا ۹ ماه ایزونیازید یا ۳ ماه رژیم هفتگی ریفاپنتین به اضافه ایزونیازید یا ۳-۴ ماه ایزونیازید به اضافه ریفامپیسین یا ۳-۴ ماه ریفامپیسین تنها.

در یک بازنگری سیستماتیک ۵۳ مطالعه کنترلی تصادفی که حداقل یکی از دو شاخص پیشگیری از سل فعال و سمیت کبدی درجه III و بالاتر را ثبت می کردند بررسی شدند.

هیچ مطالعه ای که رژیم ۹ ماه ایزونیازید یا رژیم ۳ ماه هفتگی ریفاپنتین به اضافه ایزونیازید را مورد بررسی قرار دهد در دسترس نبود. رژیم های حاوی پیرازینامید به علت سمیت های گزارش شده در این بررسی وارد نشدند.



مقایسه این رژیم های درمانی برتری هیچ یک را به سایرین نشان نمی دهد. هرچند که از لحاظ ایمنی، رژیم ۳-۴ ماه ریفامپین و رژیم ۳ ماه هفتگی ریفاپنتین به اضافه ایزونیازید به ترتیب موارد سمیت کبدی کمتری از رژیم ۶ ماه و ۹ ماه ایزونیازید نشان دادند.

با توجه به اینکه هیچ مقایسه مستقیمی در مورد اثربخشی رژیم ۶ ماه و ۹ ماه ایزونیازید وجود نداشت، مطالعات دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ بازنگری شدند و بر اساس آن نتیجه گیری شد که ۹ ماه ایزونیازید یک گزینه درمانی معادل با ۶ ماه ایزونیازید است.

به طور کلی هیات بازنگری کننده، به این صورت نتیجه گیری کردند که رژیم ۶ ماه ایزونیازید، ۹ ماه ایزونیازید و رژیم ۳ ماه هفتگی ریفاپنتین به اضافه ایزونیازید معادل هم هستند و می توانند به جای هم بکار روند. بنابراین کلیه رژیم های زیر به عنوان گزینه های درمان LTBI توصیه می گردند:

۶ ماه ایزونیازید یا ۹ ماه ایزونیازید یا ۳ ماه رژیم هفتگی ریفاپنتین به اضافه ایزونیازید یا ۳-۴ ماه ایزونیازید به اضافه ریفامپیسین یا ۳-۴ ماه ریفامپیسین تنها.

همچنین نتیجه گیری شد که رژیم های کوتاه مدت تر نسبت به رژیم های طولانی مدت تر و نیز رژیم ۳ ماه هفتگی ریفاپنتین به اضافه ایزونیازید نسبت به سایر رژیم ها ارجحیت دارند. البته داروی ریفاپنتین قیمت بالایی دارد و در بسیاری از کشورها نیز ثبت فارماکوپه نشده است. در ضمن رژیم های حاوی ریفامپیسین و ریفاپنتین در بیماران مبتلا به HIV که داروهای آنتی رتروویرال دریافت می کنند به علت تداخلات بالقوه دارو- دارو با احتیاط باید تجویز شوند. البته در کشور ما، مطابق با راهنمای کشوری درمان سل، تنها رژیم دارویی مورد قبول برای درمان پیشگیری، ایزونیازید به میزان روزانه 5 mg/kg و به مدت ۶ ماه است و نباید از ریفامپین به عنوان درمان پیشگیرانه استفاده شود.



Table 1. Recommended drug dosage

Drug regimen	Dose per body weight	Maximum dose
Daily Isoniazid alone for 6 or 9 months	Adults = 5 mg/kg Children = 10 mg/kg	300 mg
Daily Rifampicin alone for 3-4 months	Adults= 10 mg/kg Children = 10 mg/kg	600 mg
Daily isoniazid plus rifampicin for 3-4 months	Isoniazid Adults = 5 mg/kg Children = 10 mg/kg Rifampicin Adults and children = 10 mg/kg	Isoniazid = 300 mg Rifampicin= 600 mg
Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (12 doses)	Adults and Children Isoniazid: 15 mg/kg Rifapentine (by body weight): 10.0-14.0 kg = 300 mg 14.1-25.0 kg = 450 mg 25.1-32.0 kg = 600 mg 32.1-49.9 kg = 750 mg ≥50.0 kg = 900 mg	Isoniazid = 900 mg Rifapentine = 900 mg



درمان پیشگیرانه برای مرتبطین با مبتلایان به سل مقاوم^۲ (MDR-TB)

محدودیت مستندات، امکان ارائه هر گونه توصیه ای را در خصوص درمان پیشگیرانه MDR-TB از بین می برد. مدیریت افراد در تماس با مبتلایان به MDR-TB باید با ارزیابی ریسک فردی و با در نظر گرفتن توازن میان مزایا و معایب صورت گیرد. مراقبت بالینی و پایش دقیق در ارتباط با بروز TB فعال برای حداقل ۲ سال، نسبت به درمان های پیشگیرانه برای مرتبطین با مبتلایان به MDR-TB ارجحیت دارد. از طرف دیگر به این نکته باید توجه شود که زمانی که یک احتمال منطقی مبنی بر این وجود دارد که فرد در ارتباط با بیمار MDR-TB ممکن است در معرض TB حساس به دارو نیز بوده باشد، فرد باید یک دوره درمان استاندارد LTBI را طبق دستورالعمل های موجود دریافت کند. اگرچه پزشک می تواند رژیم دارویی فردی مناسب را بر اساس پروفایل حساسیت دارویی فرد و به ویژه برای کودکان با سن کمتر از ۵ سال، با در نظر گرفتن توازن میان مزایا و معایب و همچنین نواقص فنی تست های حساسیت دارویی که برای بسیاری از داروهای خط دوم ضد سل مطرح است، تجویز کند. در مواردی که درمان پیشگیرانه برای مرتبطین با مبتلایان به MDR-TB در نظر گرفته می شود، باید از وجود منابع مورد نیاز جهت انجام آزمایشات حساسیت دارویی مطمئن، تهیه تمام داروهای مورد نیاز و پایش دقیق عوارض، بیماری پیشرفته و مقاومت اکتسابی اطمینان حاصل شود.

پایش عوارض ناخواسته دارویی

با توجه به این که بیماران دریافت کننده درمان LTBI، بیماری فعال ندارند، الزامی است که مخاطرات حین درمان به حداقل رسانده شود. واکنش های ناخواسته دارویی می تواند با ایزونیازید (افزایش بدون علامت غلظت سرمی آنزیم های کبدی، نوروپاتی محیطی و سمیت کبدی)، ریفامپیسین و ریفاپنتین (واکنش های جلدی، واکنش های ازدیاد حساسیت، عدم تحمل گوارشی و سمیت کبدی) اتفاق بیافتد. با این که اکثر واکنش های ناخواسته دارویی ناچیز بوده و ندرتاً اتفاق می افتند، اما به منظور پیشگیری از بروز سمیت کبدی ناشی از دارو حداکثر مراقبت در این خصوص باید انجام شود. پایش بالینی منظم افراد دریافت کننده درمان LTBI از طریق ویزیت های ماهیانه کادر درمان از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

پزشک تجویز کننده دارو باید روند بیماری و اساس درمان را توضیح داده و بر اهمیت تکمیل درمان تأکید داشته باشد. افراد دریافت کننده درمان باید جهت لزوم اطلاع رسانی به کادر درمان در صورت مشاهده علائمی نظیر بی اشتهایی، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، ضعف یا خستگی مداوم، ادرار تیره رنگ، زردی و مدفوع زرد رنگ آموزش ببینند. در صورت بروز این علائم و عدم امکان دسترسی به پزشک، مصرف دارو باید سریعاً متوقف شود. اگرچه جهت انجام تست های آزمایشگاهی برای اندازه گیری مقادیر پایه آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و بیلی روبین شواهد کافی وجود ندارد، اما اندازه گیری سطوح پایه موارد مذکور در افراد با ریسک فاکتورهای زیر باید انجام گیرد: سابقه بیماری کبدی، مصرف مداوم الکل، بیماری کبدی مزمن، عفونت HIV، سن بالای ۳۵ سال و حاملگی یا افرادی که کمتر از ۳ ماه از زایمان آنها می گذرد. در افرادی که نتایج آزمایشات پایه آنها غیر طبیعی است، آزمایشات دوره ای منظم باید انجام شود.

²Multidrug-Resistant Tuberculosis



خطر مقاومت دارویی متعاقب درمان LTBI

در یک بازنگری سیستماتیک بررسی شد که آیا درمان LTBI می تواند به شکل معنی داری مقاومت دارویی را افزایش دهد یا خیر. نتیجه بازنگری مطالعات این بود که هیچ ارتباط قابل توجهی بین استفاده از ایزونیاژید و ریفامایسین برای LTBI و بروز مقاومت در برابر داروهای آنتی TB وجود ندارد. هرچند که مستندات بویژه در مورد رژیم های حاوی ریفامایسین از کیفیت پایینی برخوردارند. به همین دلیل بر اهمیت جداسازی سل فعال با کمک تمامی روشهای در دسترس مطابق با دستورالعمل های کشوری TB و همچنین تدوین سیستم نظارت بر مقاومت دارویی در کشورهایی که برنامه های مدیریت TB نهفته اجرا می شود، تاکید میگردد.



منابع:

1-Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO publication.2015:1-38.Available at: http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/ [Accessed March 2015].

2-ناصحی م، میرحقانی ل. راهنمای کشوری مبارزه با سل (ویرایش دوم). وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. معاونت سلامت. مرکز مدیریت بیماریهای واگیر [www.cdc.hbi.ir/healthtopics/tb.htm].



بخش مراقبت‌های دارویی
بیمارستان مسیح دانشوری ، خیابان شهید باهنر ، انتهای دارآباد
تلفن : ۲۶۱۰۵۰۵۰ - داخلی: ۲۲۲۷، ۲۰۶۶
خط مستقیم : ۲۶۱۰۹۵۰۳