

اصول درمان سل

دکتر سمیه حقیقی پور

متخصص بیماریهای عفونی

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

- بهجز زماني که خطر شديد جاني و يا معلوليتي بيمار را تهديد مي کند (آن هم به شرط کامل درمان تجويز رژيم ضد سل)، درمان تجربی در سل جایگاهی نداشته و نباید تجويز گردد

- در حال حاضر داروهای اصلی ضد سل که در درمان و کنترل بیماری کاربرد اساسی دارند عبارتند از:

• ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول

دارو	علامت اختصاری	مقدار روزانه برای بزرگسالان mg/kg	مقدار روزانه ^(۵۵) برای کودکان ^۲ mg/kg	فرآورده های ژنریک ایران
ایزونیازید	H	۵ (۴-۶) حداکثر ۳۰۰mg	۱۰ (۱۰-۱۵) حداکثر ۳۰۰mg	Double Scored Tablet: 100.300 mg
ریفامپین	R	۱۰ (۸-۱۲) حداکثر ۶۰۰mg	۱۵ (۱۰-۲۰) حداکثر ۶۰۰mg	Capsule: 150.300mg Drop: 153mg/ml Suspension: 200mg/ml
پیرازینامید	Z	۲۵ (۲۰-۳۰)	۳۵ (۳۰-۴۰)	Scored Tablet: 500mg
اتامبوتول	E	۱۵ (۱۵-۲۰)	۲۰ (۱۵-۲۵)	Double Scored Tablet: 400mg

- البته در کشور ما از نیمسال دوم 1392 تاکنون، بجز در موارد مبتلا به عارضه شدید دارویی، از داروهای فوق در قالب "قرص های ترکیبی" استفاده می شود، که انواع ترکیبات آن در جدول زیر آورده شده است:

دارو	علامت اختصاری	فرآورده های ژنریک ایران
ترکیب ۴ دارویی ضد سل	4 FDC^r	Film Coated Tablet: H 75,R 150, E 275, Z 400 ^f
ترکیب ۳ دارویی ضد سل	3 FDC	Film Coated Tablet: H 75,R 150, E 275
ترکیب ۲ دارویی ضد سل	2 FDC	Film Coated Tablet: H 75,R 150 H 150,R 300

مرحله حمله ای

تعداد قرص <u>دو</u> ترکیبی (H75 R150) ^۱	تعداد قرص <u>چهار</u> ترکیبی (H75 R150 E275 Z400)	گروه وزنی (کیلوگرم)	
	۲	۳۰ - ۳۵	
۱	۲	۳۶ - ۳۹	
	۳	۴۰ - ۴۹	
۱	۳	۵۰ - ۵۲	
	۴	۵۳ - ۷۰	
	۵	سن کمتر از ۶۰ سال	> ۷۰
	۴	سن ۶۰ سال و بالاتر	

مرحله نگهدارنده

بیماران "جدید"			
تعداد قرص دو ترکیبی (H75 R150)	تعداد قرص سه ترکیبی (H75 R150 E275)	گروه وزنی (کیلوگرم)	
۲		۳۰ - ۳۵	
۳		۳۶ - ۴۹	
۴		۵۰ - ۷۰	
۵		سن ۶۰ سال و کمتر	> ۷۰
۴		سن بیش از ۶۰ سال	
بیماران "تحت درمان مجدد"			
	۲	۳۰ - ۳۵	
۱	۲	۳۶ - ۳۹	
	۳	۴۰ - ۴۹	
۱	۳	۵۰ - ۵۲	
	۴	۵۳ - ۷۰	
	۵	سن ۶۰ سال و کمتر	> ۷۰
	۴	سن بیش از ۶۰ سال	

- پس از بررسی دقیق وضعیت سابقه درمان ضد سل، که با هدف طبقه بندی بیماران در یکی از گروه های "جدید" و "درمان مجدد" انجام می شود، اولین اقدام بدودرمان، اخذ و ارسال نمونه بمنظور انجام آزمایشات تعیین هویت مایکوباکتریوم و آنتی بیوگرام برای بیماران دارای **اندیکاسیون** است.
- نکته مهم: آزمایشات تعیین هویت مایکوباکتریوم و آنتی بیوگرام باید به هر دو روش معمولی و سریع درخواست و انجام شود.

اندیکاسیونهای تعیین مقاومت دارویی در کشور ما

- 1/ شکست درمان در گروه 2 درمانی و موارد مزمن سل
- 2/ تماس نزدیک با بیماران MDR- TB شناخته شده
- 3/ بیمارانی که اسمیر خلطشان در پایان مرحله حمله ای مثبت شده یا هنوز مثبت باقی مانده است.
- 4/ موارد عود یا درمان بعد از غیبت (احتمال مقاومت دارویی نسبت به بقیه گروهها کمتر است)
- 5/ سل ریوی HIV مثبت
- 6/ سل ریوی اسمیر خلط مثبت زندانی

روشهای سریع

- Line Probe Assay (LPA): با قابلیت شناسایی همزمان و سریع هویت مایکوباکتریوم کمپلکس و مقاومت به داروهای اصلی ضد سل (از جمله ایزونیازید و ریفامپین) در عرض 4 ساعت
- GeneXpert (ژین اکسپرت): با قابلیت شناسایی همزمان و سریع هویت مایکوباکتریوم کمپلکس و مقاومت دارویی به ریفامپین در عرض 90 دقیقه
- PCR: با قابلیت تعیین نسبتاً سریع هویت و مقاومت به داروهای اصلی ضد سل (از جمله ایزونیازید و ریفامپین) در عرض 3 تا 5 روز

- اقدام بعدي، آغاز درمان بر اساس جدول شماره 3 است. رژیمهاي دارويي مندرج در اين جدول (که همگي با 4 داروي ايزونيازيد، ريفامپين، پيرازيناميد و اتامبوتول آغاز مي شوند)، براي بيماران واجد انديکاسيون آنتي بيوگرام، صرفاً رژيمي موقت و براي تجويز در طول مدت انتظار تا دريافت نتيجه آزمايش مي باشند

جدول (۳) - رژیم درمانی بیماران بر اساس سابقه درمان ضد سل قبلی (با نمایش کد استاندارد)

بیماران تحت درمان	مرحله حمله ای	مرحله نگهدارنده
بیماران جدید	2 HRZE	4 HR (۳۲)
بیماران درمان مجدد (شامل شکست درمان، عود، غیبت از درمان و سایر)	3 HRZE	5 HRE

نکته مهم:

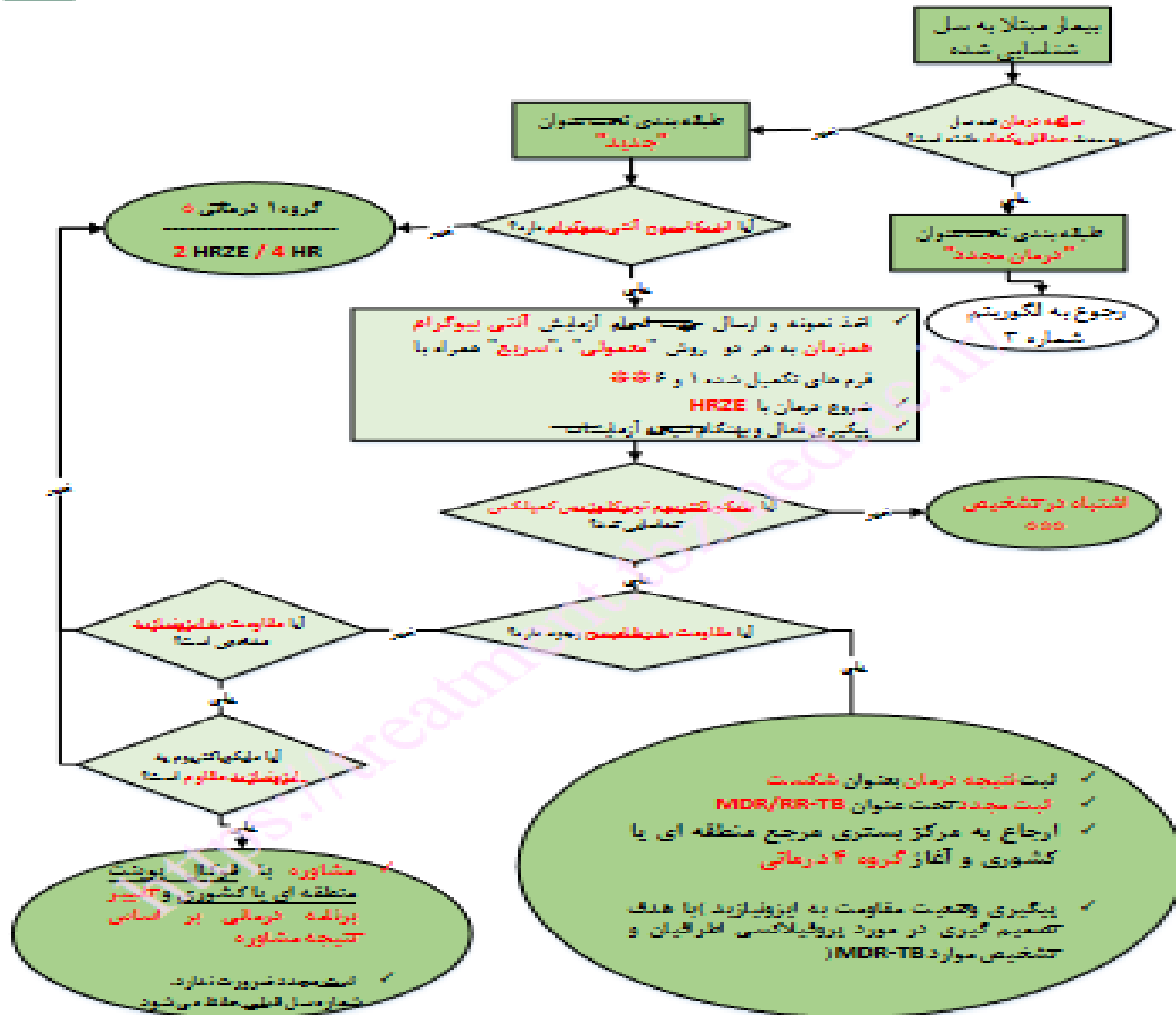
در موارد زیر، نباید طول مدت کلی درمان کمتر از ۹ ماه و طول دوره نگهدارنده کمتر از ۷ ماه باشد:

۱. بیماران مبتلا به منتشریت سلی، سل منتشر/ ارزنی، مبتلایان به سل ستون مهره ها یا ضایعات عصبی^۱
۲. بیماران مسلول ریوی دارای حداقل یکی از عوامل خطر "اچ آی وی، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و نقص ایمنی" که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها در بدو درمان، کالویته مشاهده شده است.
۳. بیماران مسلول ریوی دارای حداقل یکی از عوامل خطر "اچ آی وی، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و نقص ایمنی" که نتیجه آزمایش کشت خلط آنها در پایان دوره حمله ای مثبت باشد.^۲
۴. بیماران مسلول ریوی که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها در بدو درمان کالویته مشاهده شده و نتیجه آزمایش کشت خلطشان در پایان دوره حمله ای مثبت گزارش شود.^۳

- نحوه تصمیم گیری پیرامون رژیم دارویی نهایی در بیماران "جدید" و "تحت درمان مجدد" به ترتیب در الگوریتم 2 و 3 به تصویر کشیده شده است
- ایده آل آن است که به منظور کاهش احتمال عود، در کلیه موارد دارای عوامل خطر فوق الذکر و یا بیمارانی که در رادیوگرافی قفسه سینه بدو درمان آنها کاویته مشاهده شده است، در پایان دوره حمله ای آزمایش کشت انجام شود؛ لکن همچون گذشته و بر اساس لیست اندیکاسیون های کشت و آنتی بیوگرام، حداقل انتظار برنامه کشوری، انجام آزمایش کشت در صورت مثبت بودن نتیجه اسمیر پایان دوره حمله ای است.

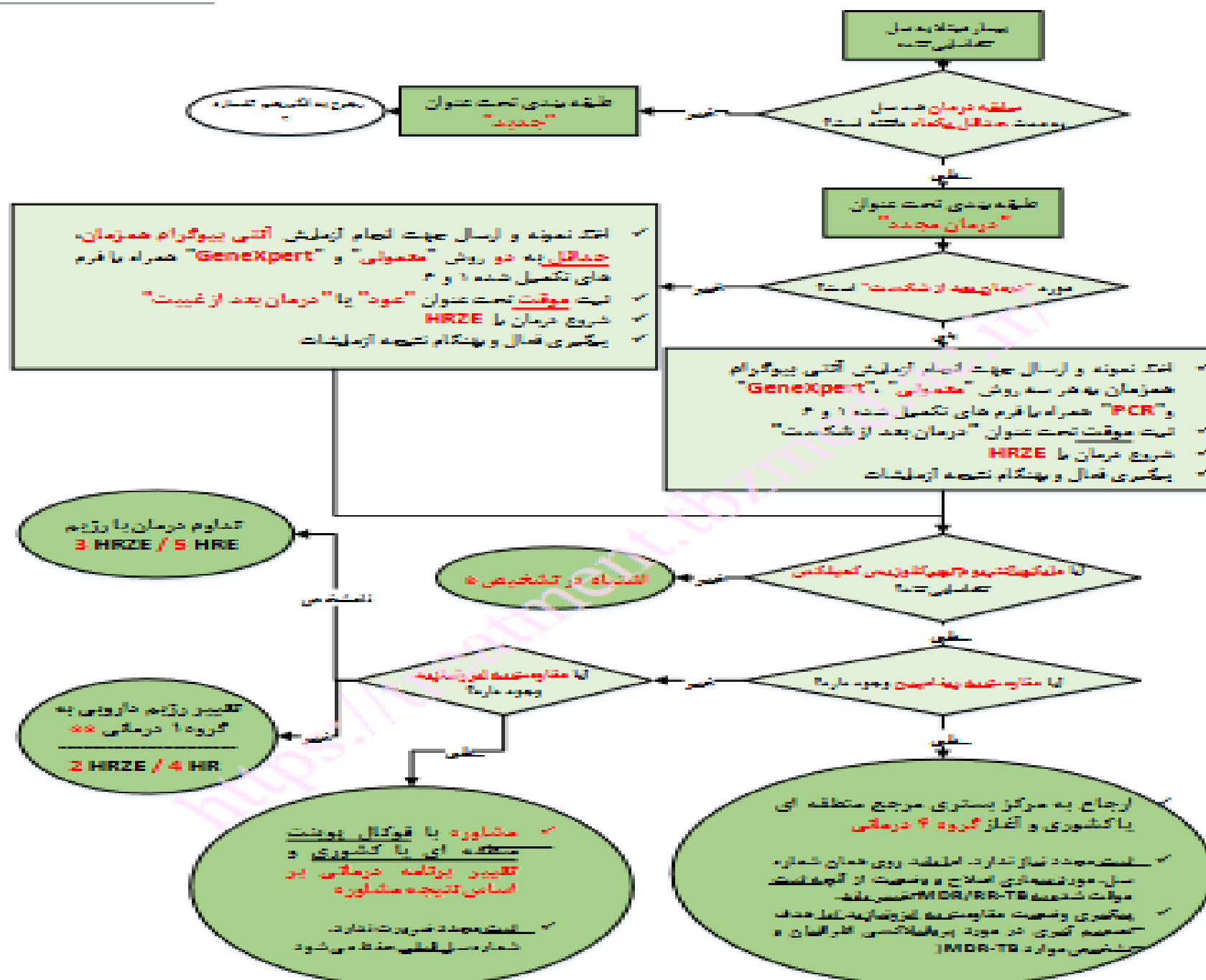
(2)

الگوریتم شماره (۲) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران جدید



الگوریتم شماره (3) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران تحت درمان مجدد

(3)



- برخورد با بیمار مسلولي که در نتیجه آزمایشات کشت و آنتي بیوگرام وي، "مایکوباکتریوم
- توبرکولوزیس داراي مقاومت به ریفامپین "گزارش شده باشد، صرف نظر از وضعیت مقاومت دارویی به ایزونیازید، همانند مورد MDR-TB خواهد بود. به عبارت دیگر برای مواردی که مقاوم به ریفامپین از آنکه تشخیص داده می شوند (TB-MDR یا TB₂RR باشند)، نتیجه (شکست درمان) تعیین و ثبت شده و رژیم درمانی پس از بستری در یکی از مراکز ارجاع منطقه ایی اکشوری، توسط فوکال پوینت به "گروه 4درمانی" تغییر می یابد

- در بیمار تحت درمان مجدد، چنانچه نتیجه آزمایشات کشت و آنتی بیوگرام حاکی از وجود مایکوباکتریوم توبرکولوزیس حساس به هر دو دارو یریفامپین و ایزونیاژید باشد دارویی بیمار به رژیم گروه 1 درمانی تغییر می کند. لازم به ذکر است که بجز موارد ذکر شده، طول دوره درمانی در این گروه از بیماران به **6 ماه** تقلیل می یابد.
- در بیمار تحت درمان مجدد، چنانچه نتیجه آزمایشات کشت و آنتی بیوگرام حاکی از وجود مایکوباکتریوم توبرکولوزیس حساس به یریفامپین است، مادامی که وضعیت مقاومت به ایزونیاژید نامشخص باشد، درمان **هشت ماهه** HRZE/5HRE3 ادامه خواهد یافت.

- اگر نتیجه آزمایشات کشت و آنتی بیوگرام بیمار حاکی از وجود مایکو باکتریوم توبرکولوزیس حساس به ریفامپین و مقاوم به ایزونیازید باشد، مشاوره غیر حضوری با فوکل پوینت منطقه ای یا کشوری داده شود.

چگونگی درمان بیماران مراجعه کننده بعد از قطع درمان

طول مدت قطع درمان	فعالیت‌های مورد نیاز
کمتر از ۴ هفته	بیمار را پیگیری کنید: علت/ علل قطع درمان را برطرف کنید: رژیم درمانی مربوطه را ادامه داده و به ازای روزهایی که دارو مصرف نشده به مدت درمان بیمار اضافه کنید، به ثبت مجدد نیازی نیست.

اقدامات نخست:

بیمار را پیگیری کنید؛

علت / علل قطع درمان را برطرف کنید؛

سه نمونه خلط از بیمار تهیه و برای انجام آزمایش اسمیر به آزمایشگاه ارسال کنید؛
تا زمان آماده شدن نتیجه آزمایش اسمیر، رژیم درمانی قبلی را ادامه دهید.

اقدامات بعدی:

اگر نتیجه اسمیر خلط منفی است یا نوع سل خارج ریوی باشد:

رژیم درمانی مربوطه را ادامه داده و به ازای روزهایی که دارو مصرف نشده به مدت درمان بیمار اضافه کنید.

اگر نتیجه اسمیر خلط مثبت باشد:

• **و طول مدت دریافت درمان کمتر از ۵ ماه بوده:**

از بیمار آزمایش کشت خلط و آنتی بیوگرام به دو روش معمولی و چین اکسپرت به عمل آورید؛

رژیم درمانی مربوطه را ادامه داده و به ازای روزهایی که دارو مصرف نشده به مدت درمان بیمار اضافه کنید، مگر آنکه بر اساس نتیجه آنتی بیوگرام و الگوریتم های ۲ و ۳، تغییر رژیم دارویی ضرورت یابد.

• **و طول مدت دریافت درمان بیش از ۵ ماه بوده:**

✓ بیمار قبلاً تحت درمان جدید بوده:

نتیجه درمان را "شکست" ثبت کرده و بیمار را مجدداً و تحت عنوان "درمان بعد از شکست" ثبت کنید؛

از بیمار آزمایش کشت خلط و آنتی بیوگرام به سه روش معمولی، چین اکسپرت و پی سی آر به عمل آورید؛

بیمار را مطابق با الگوریتم شماره ۳ تحت درمان قرار دهید.

✓ بیمار قبلاً تحت درمان مجدد بوده:

نتیجه درمان را "شکست" ثبت کرده و بیمار را مجدداً و تحت عنوان "درمان بعد از شکست" ثبت کنید؛

از بیمار آزمایش کشت خلط و آنتی بیوگرام به سه روش معمولی، چین اکسپرت و پی سی آر به عمل آورید؛

بیمار را مطابق با الگوریتم شماره ۳ تحت درمان قرار دهید.

۴ تا ۸ هفته

فعالیت‌های مورد نیاز	طول مدت قطع درمان
<p>اقدامات نخست:</p> <p>بیمار را پیگیری کنید؛</p> <p>علت / علل قطع درمان را برطرف کنید؛</p> <p>سه نمونه خلط از بیمار تهیه و برای انجام آزمایش اسمیر به آزمایشگاه ارسال کنید؛</p> <p>تا زمان آماده شدن نتیجه آزمایش اسمیر خلط، درمانی تجویز نکنید.</p> <p>اقدامات بعدی:</p> <p>اگر نتیجه اسمیر خلط منفی است یا نوع سل خارج ریوی باشد:</p> <p>نتیجه درمان قبلی را به عنوان "غیبت از درمان" ثبت کرده و دلیل غیبت را حتی المقدور قید کنید؛</p> <p>بیمار را تحت عنوان "سایر موارد" مجدداً ثبت کنید؛</p> <p>بر اساس وضعیت بالینی بیمار جهت ادامه درمان قبلی یا شروع مجدد درمان قبلی تصمیم گیری کنید.</p> <p>اگر نتیجه اسمیر خلط مثبت باشد:</p> <p>✓ <u>بیمار قبلاً تحت درمان جدید بوده:</u></p> <p>نتیجه درمان قبلی را به عنوان "غیبت از درمان" ثبت کرده و دلیل غیبت را حتی المقدور قید کنید؛</p> <p>بیمار را تحت عنوان "درمان بعد از غیبت" مجدداً ثبت کنید؛</p> <p>از بیمار آزمایش کشت خلط و آنتی بیوگرام حداقل به دو روش معمولی و جین اکسپرت به عمل آورید؛</p> <p>بیمار را مطابق با الگوریتم شماره ۳ تحت درمان قرار دهید.</p> <p>✓ <u>بیمار قبلاً تحت درمان مجدد بوده:</u></p> <p>نتیجه درمان قبلی را به عنوان "غیبت از درمان" ثبت کرده و دلیل غیبت را حتی المقدور قید کنید؛</p> <p>بیمار را تحت عنوان "درمان بعد از غیبت" مجدداً ثبت کنید؛</p> <p>از بیمار آزمایش کشت خلط و آنتی بیوگرام به سه روش معمولی، جین</p>	<p>بیش از ۸ هفته</p>

- درمان تجربی سل به صورت ناکامل هرگز نباید به عنوان روشی تشخیصی در سل به کار برده شود.

تعیین هویت
مایکوباکتریوم

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کمپلکس
MTB

مایکوباکتریوم غیر سلی
NTM

مقاوم به
R و H

MDR-TB

بستری در مرکز ارجاع کشوری
گروه ۴ درمان

مقاوم به R
حساس به H

RR-TB

بستری در مرکز ارجاع کشوری
گروه ۴ درمان

حساس به
R و H

2HRZE/4HR

مقاوم به H
حساس به R

INH Resistant

مشاوره با فوقال پوینت منطقه ای
رژیم دارویی INH Resistance

حساس به R
H نامعلوم

3HRZE/5HRE

اشتباه در تشخیص

گروه 4 درمان

- رژیم استاندارد اصلی مورد استفاده در کشور ما:
- افلوکساسین+امیکاسین+سیکلوسرین+پروتیونامید+پیرازینامید+اتامبوتول

عوارض دارویی

جدول (۱) – عوارض داروهای ضد سل و نحوه برخورد با آنها در یک نگاه

عوارض دارویی	داروهای احتمالی	اقدامات لازم
عوارض خفیف		
بی اشتهايي - تهوع - درد شکم	ريفامپين + پيرازيناميد	دوز داروها کنترل شود و درمان ادامه يابد : داروها همراه با یک غذای بسیار سبک و یا شب قبل از خواب مصرف شود . از آنجایی که این علائم ممکن است علائم مقدماتی بروز یک هپاتیت دارویی باشند، چنین بیماری باید به دقت از نظر بالینی پیگیری و مراقبت شود.
درد مفاصل	پيرازيناميد	از بالا نبودن دوز مصرفی پيرازيناميد اطمینان حاصل شود آسپرین تجویز و مصرف شود. (خوشبختانه این عارضه معمولاً در اواخر دوره حمله ای درمان اتفاق می افتد.)
احساس سوزش در پاها	ايزونيازيد	پیرینوکسین به مقدار ۴۰ میلی گرم روزانه تجویز و مصرف شود.

جدول (۱) – عوارض داروهای ضد سل و نحوه برخورد با آنها در یک نگاه

عوارض شدید		
لکتهای پوستی (همراه یا بدون وجود تب، اندک زخم مخاطی و شوک)	استرپتومایسین، ایزونیازید، ریفامپین و گاهی پیرازینامید	مصرف تمام داروها متوقف شود؛ بیمار جهت بستری به بیمارستان ارجاع شود؛ داروی آنتی هیستامین و در صورت شدت عوارض کورتیکواستروئید به همراه مایعات داخل وریدی تجویز شود؛ از تجویز مجدد استرپتومایسین جدا خود داری شود.
خارش	استرپتومایسین	درمان ضد سل را ادامه دهید (در صورتیکه استرپتومایسین جزء داروها باشد مصرف آن قطع شود)؛ با استفاده از تجویز آنتی هیستامین ها خارش را درمان علامتی کنید؛ به بیمار اطمینان خاطر بدهید؛ از خشک شدن پوست جلوگیری کنید؛ بیمار را پیگیری و مراقبت کنید.
کاهش شنوایی یا کوری	استرپتومایسین	چنانچه درمانیه با اتوسکوپ یافته غیر طبیعی (واکس) وجود نداشته باشد استرپتومایسین حذف و اتامبوتول جایگزین شود. از آنجایی که این عارضه اغلب (و البته نه همیشه) وابسته به دوز است، باید ابتدا از اینگونه دوز تجویزی با توجه به وزن و سن بیمار مناسب بوده است اطمینان حاصل کرد.
سرگیجه و نیستاکموس	استرپتومایسین	استرپتومایسین حذف و اتامبوتول جایگزین شود.

عوارض شدید		
مصرف تمام داروها متوقف شود؛ نستهای کبدی و PT بطور اورژانس کنترل شود؛ بیمار جهت بستری به بیمارستان ارجاع شود . (توضیحات تکمیلی در متن آمده است.)	ایزونیازید، پیرازینامید، ریفامپین	زردی، هیپاتیت (علتهای دیگر رد شده باشد)
مصرف اتامپوتول متوقف شود بیمار برای ادامه درمان به پزشک متخصص ارجاع شود . (نکته آنکه در صورت بروز اختلال بینایی، اتامپوتول نباید مجددا تجویز شود.)	اتامپوتول	اختلال بینایی (اختلال دید رنگ سبز و قرمز)
مصرف تمام داروها متوقف شود؛ نستهای کبدی و PT بطور اورژانس کنترل شود؛ بیمار جهت بستری به بیمارستان ارجاع شود .	ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید	گیجی ^۱ (احتمال نارسایی حاد کبدی)
مصرف ریفامپین متوقف شود. دوز اتامپوتول و استریتومايسين (در صورت مصرف) زیر نظر متخصص و با توجه به عملکرد باقیمانده کلیه تعدیل شود	ریفامپین	شوگ، پورپورا، ترومبوسیتوپنی و نارسایی حاد کلیوی ^۲

مدیریت هپاتیت دارویی

- **یزونیازید، پیرازینامید و ریفامپین** مظنونین اصلی بشمار می روند. اتامبوتول بندرت می تواند چنین تاثیری داشته باشد
- بنابراین در صورت بروز زردی (به تنهایی و/یا همراه با علائم بالینی مرتبط) در بیمار تحت درمان ضد سل، باید داروهای ضد سل بیمار به فوریت قطع و بیمار جهت بستری و اقدامات درمانی لازم تحت نظر پزشک متخصص به بیمارستان ارجاع شود
- پزشک متخصص در بیمارستان معمولاً بیمار را (بویژه اگر مورد پیشرفته و شدیدی از سل باشد) موقتاً روی درمان با دو داروی **اتامبوتول و استرپتومایسین** قرار می دهد.

- هنگامی که علائم هپاتیت فروکش کرد و تستهای کبدی نرمال شد:
- ترجیحا ریفامپین با دوز 150 شروع شده در عرض 3 تا 7 روز به دوز کامل رسانده می شود. سپس ایزونیازید 50 افزوده می شود و پس از 4 روز به 100 و در روز 7 به 200 و در روز 14 به دوز درمانی کامل رسانده می شود.
- در صورت عدم تحمل ریفامپین فرایند را مجددا و این بار با ایزونیازید آغاز می کنیم و رژیم **2SHE/ 10 HE** را بعنوان رژیم نهایی بیمار در نظر می گیریم.
- در صورت بروز زردی واضح بالینی از تجویز مجدد پیرازینامید خودداری گردد. که اگر این اتفاق قبل از اتمام دوره دوم ماهه مصرف پیرازینامید رخ داده باشد طول مدت درمان ایزونیازید و ریفامپین به 9 ماه افزایش می یابد.

- چنانچه هپاتیت بدون زردی واضح بالینی بوده و قبل از اتمام دوره 2 ماهه پیرازینامید باشد می توان پس از گذشت 7 روز از تجویز ایزونیازید با دوز کامل درمانی درکنار ریفامپین پیرازینامید را هم اضافه کرد

- اگر هپاتیت بیمار بدون زردی واضح بوده و قبل از اتمام دوره 2 ماهه پیرازینامید باشد و در عین حال بیمار ققدر به تحمل ایزونیازید نباشد رژیم پیشنهادی WHO 6 تا 9 ماه RZE می باشد

رژیم دارویی دیگر برای موارد سل شدید که با زردی و هپاتیت همراه شده است و بیمار نمی تواند ایزونیازید و ریفامپین را تحمل کند 18-24 ماه SEQ است.

مدیریت واکنشهای ازدیاد حساسیت جلدی

- خارش

- بثورات:

توقف تمامی داروها

ارجاع به بیمارستان

پس از فروکش کردن علائم جلدی که معمولاً طی یک تا دو روز اتفاق می افتد ایزونیازید با دوز 50 تا 50 تست می شود و جنانجه واکنش ازدیاد حساسیت اتفاق نیوفتد ظرف چند روز (معمولاً 3 روز) به دوز کامل می رسد. سپس ریفامپین با دوز آزمایشی 150 آغاز و طی 3 روز دوز آن هم کامل می شود. سپس این کار را با داروهای دیگر ادامه می دهیم و در اغلب موارد این روش حساسیت زدایی موفق واقع شده می توان ظرف 1 الی 2 هفته رژیم درمانی کامل ضد سل را تجویز کرد.

Thank you