پایش تأثیر درمانی داروی کلروکین بر روی مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در استان‌های سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان، سال‌های ۱۳۸۲-۱۳۸۱

دکتر احمد رئیسی[۱*]، عباس شهبازی[۲]، دکتر منصور رنجبر[۱]، دکتر مهدی ناطق‌پور[۲]، دکتر پاسکال رینگوالد[۳]، لیلا فرجی[۱]

۱- اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماری‌ها، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ۲- گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- سازمان بهداشت جهانی

Title: *Monitoring therapeutic efficacy of chloroquine on uncomplicated Plasmodium falciparum in Iran.*

Authors: *Raeisi A,(PhD); Shahbazy A,(MSPH); Ranjbar M,(MD); Nateghpoor M,(PhD); Ringwald P,(PhD); Faraji L,(BS).*

Introduction: *Malaria is still one of the important parasitic diseases aroud the country and the major health problem in south – east of Iran.*

Methods : *Based on the role of therapeutic effect and importance of failure rate of antimalaria drugs in national drug policy a joint study with collaboration of WHO on montoring of therapeutic efficacy of chloroqine has been done according to the latest WHO guideline in south & southeast provinces in 2002-03.*

Results : *According to the findings, from 144 uncomplicated cases who were eligible for 28 days follow up, only 21.5 % showed adequate clinical & parasitological response to chloroquine (ACPR), 17.4% showed early treatment failure (ETF) , 34.7% late clinical failure and 26.4% late parasitologcal failure (LPF).*

Conclusion : *Based on the results, drug changing the first line antimalaria drug regimen is recommended for treatment of uncomplicated falciparum malaria.*

Keywords : *falciparum malaria , efficacy , chloroquine*

Hakim 2006; 8(4); 21-25.

*- نویسنده مسؤول: اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماریها، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تلفن: ۸۸۸۲۱۶۶۶

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-01-26]

چکیده:

مقدمه: *مالاریا از جمله مهمترین بیماری‌های انگلی بعنوان یکی از مسائل مهم بهداشتی در کشورمان مطرح می‌باشد. با توجه به اهمیت دارودرمانی و مقاومت انگل به داروهای رایج مورد استفاده در سیاستگذاری‌های مربوط به درمان بیماری در کشورمان این مطالعه به انجام رسید.*

روش کار: *طرح پایش تأثیر درمانی داروی کلروکین روی مالاریای فالسیپارم بدون عارضه برای اولین بار بر اساس پروتکل استاندارد سال ۲۰۰۲ سازمان جهانی بهداشت در استان‌های جنوب و جنوب شرقی کشور روی ۱٤٤ بیمار مبتلا به فالسیپارم در سالهای ۲-۱۳۸۱ به اجرا در آمده است.*

نتایج: *براساس یافته‌های طرح در دو سال اجرای آن تنها ۲۱/۵ درصد بیماران مبتلا به مالاریای فالسیپارم به داروی کلروکین پاسخ بالینی و انگل شناسی مناسب و کافی[1] (ACPR) داده‌اند. ۱۷/٤ درصد این بیماران شکست سریع در درمان[2] (ETF)، ۳٤/۷ درصد شکست تأخیری از لحاظ بالینی[3] (LCF) و ۲٦/٤ درصد شکست تأخیری از لحاظ انگل شناسی[4] (LPF) را نشان داده‌اند.*

نتیجه‌گیری: *بر طبق نتایج طرح تغییر داروی خط اول درمان مالاریای فالسیپارم بدون عارضه، یعنی کلروکین، اجتناب ناپذیر می‌باشد.*

گل‌واژگان: *مالاریای فالسی پاروم ، تاثیر درمانی ، کلروکین.*

مقدمه:

مالاریا یک عفونت حاد و مزمن است که توسط تک یاخته‌ای از جنس پلاسمودیوم ایجاد می‌شود. بیماری مالاریا از قدیم در ایران به عنوان یکی از مسایل بهداشتی مهم تلقی گردیده و هیچ بیماری دیگری تا این اندازه زیان‌های مالی و جانی جبران ناپذیر درکشور ما به بار نیاورده است (۱).

بر اساس اطلاعات موجود در اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماری‌ها تا پایان مهرماه ۱۳۸۲ در مجموع ۱۸۹۱۰ مورد مالاریا گزارش شده است که ۳۲۱۳ مورد آن فالسیپاروم و ۱۵۴۹۱ مورد آن ویواکس بوده است. سه استان جنوب و جنوب شرقی کشور یعنی سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان با ۸۵ درصد از کل موارد همچنان بعنوان استان‌های مالاریا خیز کشور مطرح می‌باشند. عوامل متعددی باعث تداوم انتقال مالاریا در استانهای مذکور می‌باشد که مقاومت انگل فالسیپاروم به داروی کلروکین از جمله آن عوامل است (۲).

درمان مالاریا در حال حاضر در یک وضعیت انتقالی است. مقاومت به کلروکین‌در جهان افزایش یافته است و در بیشتر مناطقی‌که مالاریادر آنها بومی است درمان تک دارویی کارآیی خود را از دست داده است (۳).

در بسیاری ازمناطق جهان با بدتر شدن وضعیت مقاومت دارویی انتخاب «بهترین» داروی ضد مالاریا مشکل شده است. عفونت با پلاسمودیوم فالسیپارم مقاوم به کلروکین می‌تواند از طریق انتقال محلی از حاملینی که در سایر مناطق آلوده گردیده‌اند و یا ازطریق گزینش انگل مقاوم بدنبال درمان ناکافی مبتلا شده‌اند منتقل شود (۴).

بنابر توصیه سازمان جهانی بهداشت سیاست‌های ملی دارو درمانی مالاریا باید شامل پایش دوره‌ای منظم یا بررسی‌های دوره‌ای اثربخشی هر رژیم دارویی ضد مالاریا بصورت *In vivo* باشد (۵).

در ایران نیز همچون بسیاری از کشورهای مالاریاخیز جهان مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم به داروی کلروکین به اثبات رسیده و گزارش شده است. مطالعات انجام شده در فاصله سال‌های ۵۱–۱۳۴۶ توسط منوچهری و همکاران در شهرستان‌های کازرون، بندرعباس و میناب به روش *In vivo* (۲۸ روزه) بیانگر حساسیت سوش‌های پلاسمودیوم فالسپاروم نسبت به کلروکین بوده‌اند (۶). ولی از سال ۱۳۶۲ به بعد بروز مقاومت در انگل فالسیپاروم نسبت به داروی کلروکین در استان‌های جنوبی کشور (سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان) در مطالعات متعدد انجام شده به اثبات رسیده است و این روند هم اکنون نیز ادامه دارد. در این راستا و با توجه به ضرورت کسب اطلاعات کامل و روزآمد در مورد میزان و پراکندگی مقاومت انگل فالسیپاروم به داروی کلروکین جهت تثبیت و یا تغییر

[1]- Adequate clinical and parasitological response
[2]- Early treatment failure
[3]- Late clinical failure
[4]- Late parasitological failure

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-01-26]

احتمالی داروی خط اول درمان مالاریای فالسیپاروم، طرح پایش تأثیر درمانی داروی کلروکین بر روی مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه به اجرا درآمد.

روش کار:

از سال ۱۳۸۱، ۵ سایت در استان‌های سیستان و بلوچستان (سرباز و چابهار هرکدام یک سایت) و هرمزگان (میناب و بندرعباس هرکدام یک سایت) و کرمان (کهنوج) بر اساس پروتکل استاندارد سال ۲۰۰۲ WHO و با همکاری سازمان بهداشت جهانی تجهیز و راه‌اندازی شده و کارکنان سطوح مختلف مرتبط با مالاریا آموزش‌های لازم را فرا گرفتند.

در این بررسی بر اساس معیارهای انتخاب بیمار در پروتکل استاندارد WHO، ۱۴۴ بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپاروم، پس از شناسایی بمدت ۲۸ روز در روزهای ۱، ۲، ۳، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از شروع درمان با داروی کلروکین براساس دستور العمل کشوری درمان مالاریا از لحاظ بروز علایم بالینی و پارازیتیمی، پیگیری شده، اطلاعات مربوط به همراه سایر مشخصات فردی در فرم‌های استاندارد ثبت و توسط یک برنامه اختصاصی در نرم افزار Excel آنالیز گردید.

طبقه‌بندی کلی پاسخ به درمان (بر اساس پروتکل استاندارد WHO) :

بطورکلی، چهارگروه پاسخ درمانی مالاریای فالسیپاروم به دارو عبارتند از:

۱ . شکست سریع در درمان (ETF)

۲ . شکست با تأخیر از لحاظ انگل‌شناسی (LPF)

۳ . شکست با تأخیر از لحاظ بالینی (LCF)

۴ . پاسخ بالینی و انگل‌شناسی مناسب (ACPR)

پاسخ درمانی درشرایطی که بیمار یکی از حالت‌های زیر را در طول سه روز اول پیگیری بروز دهد به عنوان شکست سریع در درمان (ETF) تلقی می‌شود:

- بروز علایم خطر یا مالاریای سخت در روزهای ۱، ۲ یا ۳ در حضور پارازیتمی؛
- پارازیتمی در روز ۲ بیشتر از تعداد روز صفر؛
- پارازیتمی در روز۳ با حرارت زیر بغل ۳۷/۵ درجه سانتیگراد یا بیشتر؛
- پارازیتمی در روز ۳ برابر یا بیشتر از ۲۵ درصد شمارش انگل در روز صفر.

اگر بیمار یکی از حالات زیر را در طول دوره پیگیری از روز ۴ تا روز ۲۸ بروز دهد، پاسخ درمان وی در گروه شکست با تأخیر در درمان(LTF) قرار می‌گیرد که به دو زیرگروه تقسیم می‌شود:

الف) شکست با تأخیر از لحاظ بالینی (LCF)

– بروز علایم خطر یا مالاریای سخت بعد از روز ۳ در حضور پارازیتمی بدون بروز قبلی هر یک از نشانه‌های ETF

– وجود پارازیتمی و حرارت زیر بغل ۳۷/۵ درجه سانتیگراد و بیشتر در روزهای ۴ تا ۲۸ بدون سابقه هر یک از معیارهای ETF

ب) شکست در درمان از لحاظ انگل‌شناسی (LPF)

– وجود پارازیتمی در هر بار بازگشت برای پیگیری در روزهای ۷ تا ۲۸، و حرارت زیر بغل کمتر از ۳۷/۵ درجه سانتیگراد، بدون سابقه داشتن هر یک از معیارهای LCF

اگرهیچ یک از معیارهای ETF و LTF در بیمار بروز نکند و پاک شدن انگل ازخون درطول دوره پیگیری تأیید شود پاسخ به درمان درگروه پاسخ کافی بالینی وانگل‌شناسی (ACPR)

جدول ۱ – نتایج طرح کشوری پایش تأثیر درمانی داروی کلروکین روی مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه بر حسب ایستگاه‌های اجرای طرح در سال‌های۸۲ – ۱۳۸۱

نام ایستگاه	کل موارد	موارد بررسی شده	ACPR	ETF	LCF	LPF	LOSS کوچک
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
بندر عباس	۲۳ (۱۴/۵)	۲۰ (۸۶/۹)	۴ (۲۰)	۳ (۱۵)	۷ (۳۵)	۶ (۳۰)	۳ (۱۳)
چابهار	۶۵ (۴۱/۱)	۶۰ (۹۲/۳)	۱۳ (۲۱/۷)	۱۳ (۲۱/۷)	۲۰ (۳۳/۳)	۱۴ (۲۳/۳)	۵ (۹/۲)
پیشین	۶۳ (۳۹/۹)	۵۷ (۹۰/۵)	۱۴ (۲۴/۶)	۹ (۱۵/۸)	۲۰ (۳۵/۱)	۱۴ (۲۴/۶)	۶ (۹/۵)
میناب	۵ (۳/۲)	۵ (۱۰۰)	– (–)	– (–)	۳ (۶۰)	۲ (۴۰)	– (–)
کهنوج	۲ (۱/۳)	۲ (۱۰۰)	– (–)	– (–)	– (–)	۲ (۱۰۰)	– (–)
جمع	۱۵۸ (۱۰۰)	۱۴۴ (۹۱/۱)	۳۱ (۲۱/۵)	۲۵ (۱۷/۴)	۵۰ (۳۴/۷)	۳۸ (۲۶/۴)	۱۴ (۸/۹)

ACPR: Adequate clinical and parasitological response, LPF: Late parasitological failure, ETF: Early treatment failure, LCF: Late clinical failure

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-01-26]

طبقه‌بندی خواهد شد.

موارد شکست در درمان با خط دوم درمان (کینین + فانسیدار) درمان گردیدند.

یافته‌ها:

تا پایان سال ۱۳۸۲ در مجموع پاسخ بالینی ۱۴۴ بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپارم به داروی ضد مالاریای کلروکین ارزیابی گردید (۱۲ بیمار نیزدرطول بررسی به دلایل مختلف از مطالعه خارج گردیدند). جدول شماره ۱ بیانگر توزیع آنان در سایت‌های انجام طرح می‌باشد. در مجموع ۲۱/۵ درصد بیماران پاسخ بالینی و انگل شناسی کافی (ACPR) ۱۷/۴ درصد، در گروه شکست سریع درمان (ETF) ۳۴/۷ درصد درگروه شکست با تأخیر از لحاظ بالینی و ۲۶/۴ درصد نیز در گروه شکست با تأخیر از لحاظ انگل‌شناسی (LPF) قرار گرفتند. بیشترین میزان ETF مربوط به سایت چابهار در سیستان و بلوچستان و بیشترین میزان ACPR با پاسخ انگل‌شناسی و بالینی مناسب مربوط به سایت پیشین در استان سیستان و بلوچستان بوده است.

بحث:

در دهه ۱۹۶۰ سوش‌هایی از پلاسمودیوم فالسیپاروم از کلمبیا، برزیل، ونزوئلا، تایلند، کامبوج، مالزی، ویتنام جنوبی، هندوستان و نپال گزارش گردید که به دوزهای درمانی رایج کلروکین مقاومت نشان داده بودند و پس از آن گزارشات متعدد دیگری از تمام مناطق آسیای جنوب شرقی و آفریقای شرقی نیز دریافت گردید. کانون جنوب شرقی آسیا از نظر میزان انتشار و شدت مقاومت نسبت به کانون‌های آمریکای لاتین و آفریقا اهمیت بیشتری دارد و توسعه دامنه این کانون به طرف غرب به مناطق مالاریاخیز جنوب و جنوب شرقی ایران رسیده است (۱).

در مطالعات انجام شده توسط ادریسیان و همکاران در سال‌های ۸۷–۱۹۸۶ مقاومت انگل فالسیپارم به کلروکین در بندرعباس قابل توجه و در میناب انگل به دارو حساس بوده است (۸).

در مطالعه دیگری که توسط همین محقق طی سال‌های ۹۳–۱۹۹۰ در جنوب شرقی ایران انجام شد میزان مقاومت انگل فالسیپاروم به داروی کلروکین بین ۵۹۳ بیمار ۴۵/۵ درصد در سطح R1، ۱۶/۷ درصد در سطح R2 و ۱۱/۲ درصد در سطح R3 گزارش گردید و طی سال‌های ۹۶–۱۹۹۳ نیز از میان ۲۹۷ مورد مبتلا به مالاریای فالسیپارم ۴۶/۹ درصد مقاومت در سطح R1، ۱۰/۵درصد در سطح R2 و ۲/۸ درصد در سطح R3 گزارش شده است (۹).

از آنجا که تاکنون در بررسی‌های انجام شده میزان مقاومت انگل با معیارهای R1 (حساسیت سطح ۱)، R2 (حساسیت سطح ۲) و R3 (حساسیت سطح ۳) سنجیده می‌شد و تاکنون هیچ بررسی مشابهی با طبقه‌بندی جدید در کشور انجام نشده است، مقایسه نتایج بررسی حاضر که پاسخ درمانی در طبقه بندی جدید WHO قرار گرفته است، با مطالعات قبلی میسر نیست. ولی در مجموع می‌توان گفت که پاسخ بالینی مالاریای فالسیپاروم به داروی کلروکین در جنوب شرقی کشورمان اندک بوده و قابل تعمق و پیگیری بیشتر است. همانگونه که در قسمت نتایج عنوان گردید تنها ۲۱/۵ درصد موارد بررسی شده پاسخ انگل‌شناسی و بالینی مناسب به دارو داده‌اند (ACPR). بر اساس پروتکل استاندارد WHO، چنانچه موارد شکست درمان بیش از ۲۵ درصد گردد تغییر داروی خط اول درمان مالاریای فالسیپارم اجتناب ناپذیر است (۱۰). لذا با توجه به بروز ۷۸/۵ درصد شکست درمان در مناطق مالاریاخیز کشور بازنگری در دستورالعمل کشوری درمان مالاریای فالسیپارم غیر عارضه‌دار و پیش‌بینی تمهیدات لازم جهت بهبود مراقبت‌های احتمالی از موارد مالاریای سخت و بستری در بیمارستان ضروری خواهد بود. از جمله نتایج مهم به دست آمده در این بررسی میزان ETF یا شکست سریع درمان است (۱۷/۴ درصد). این نوع شکست در درمان که در سه روز نخست درمان اتفاق می‌افتد به لحاظ اینکه در برگیرنده موارد مالاریای سخت، عدم کاهش محسوس پارازیتمی نسبت به روز قبل از شروع درمان و عدم کاهش درجه حرارت بدن است بسیار حایز اهمیت بوده و بیانگر ضرورت پیش بینی مراقبت‌های بیمارستانی و اورژانسی جهت بروز موارد مالاریای سخت و عارضه‌دار در مناطق مالاریاخیز کشور می‌باشد.

پیشنهادات:

پیشنهادات مهم در جهت افزایش و تقویت مطالعات مشابه و مدیریت مؤثر درمان مالاریا در کشور به شرح زیر می‌باشد:

ـ تداوم این بررسی بشکل یک طرح ملی در سال‌های آتی

– تکمیل اطلاعات حاصل از بررسی *In vivo* با مطالعات مولکولی و *In vitro*

ـ آموزش پزشکان و کارکنان بیمارستان‌ها و مراکز بهداشتی در زمینه مراقبت صحیح از موارد مالاریای مقاوم و سخت

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-01-26]

– به روز نمودن راهنمای کشوری درمان مالاریا به اطلاعات بدست آمده از بررسی‌های مشابه

– پیش بینـی و تـدارک داروی خـط دوم درمـان مالاریـای فالسیپاروم با توجه به افزایش موارد مقاوم و احتمال تغییر داروی خط اول

– انجام تحقیقات مشابه در کوتاه‌ترین زمان ممکن بـر روی دارو یا داروهـایی کـه بعنـوان جـایگزین کلـروکین در خـط اول درمان مطرح می‌باشند.

تشکر و قدردانی:

در پایان از کلیه اساتید و همکارانی که در انجام این بررسـی ما را یاری نمودند، از جمله آقایان دکتر ناصری نـژاد، محـسنی و خانم حق‌زبان در استان هرمزگان، آقایان محمودی و صفاری در استان کرمان و آقایان شه‌بخش، ساکنی، شریعت‌پـور و سـیدزاده در استان سیستان و بلوچستان و سـایر دسـت‌انـدرکاران کنتـرل مالاریای استان‌های مذکور صمیمانه سپاسگذاریم.

منابع:

۱– صائبی، الف. بیماری‌های انگلی در ایـران، مـوسسه فرهـنگی – انتشاراتی حیان، چاپ ششم، ۱۳۷۷، صفحات ۲۷۳و ۳۳۰.

۲– آمارهای جاری اداره کنترل مالاریای مرکز مدیریت بیماریهای وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی لغایت مهرماه ۱۳۸۲.

3- Haak H. Access to antimalarial medicines. World Health Organization; 2003: 1.

4- Ghalib HW, Ghamdi S, Akood M, et al. Therapeutic efficacy of chloroquine against uncomplicated Plasmodium falciparum in south – western Saudi Arabia. Ann Trop Med Parasitol 2001; 5(2).

5- World Health Organization. Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drug for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission. Document WHO/mal/96.1077, Geneva; WHO.

۶– منوچهری، ع و همکاران. بررسی میزان حساسیت پلاسمودیوم فالسیپارم نسبت به کلروکین در مناطق جنوبی ایران، مجله بهداشت ایران، سال دوم، شماره ۲، ۱۳۵۲.

۷– شهبازی، ع. ارزیابی تأثیر درمانی داروهای ضد مالاریا روی مالاریای فالسیپارم بـدون عـارضه (روش *In vivo*) ترجمه نسخه اصلی از WHO، چاپ اول، تهران، مرکز نشر صدا، ۱۳۸۱، صفحات ۲۶ –۱۳.

8- Edrissian G, Afshar A, Kanani A, et al. The response of plasmodium falciparum to chloroquine and mefloquine in Bandar Abbas & Minab areas, Hormozgan province, southern Iran. J Trop Med Hygiene 1992: 75-9.

9- Edrissian G, Nateghpoor M, Afshar A, et al. Monitoring the response of Plasmodium falciparum & P. vivax to antimalarial drugs in the malarious areas in south – east Iran. Arch Irn Med 1999; 2(2): 61- 6.

10- World Health Organization. The use of Antimalarial Drugs. Geneva: WHO / CDS / RBM / 2001 : 3.

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-01-26]