



World Health  
Organization

# دستورالعمل های درمان مالاریا ویرایش دوم

همراه با آخرین تجدید نظر

ترجمه:  
دکتر وحید نصیری



***GUIDELINES  
FOR THE TREATMENT  
OF MALARIA***

***Second edition***



***TRANSLATED BY:***

***Dr. VAHID NASIRI***

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ  
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَى  
إِنَّ رَبَّهُ لَسَدِيدٌ  
إِلَىٰ عَرْشِهِ الرَّحِيمُ  
الَّذِي يُخْرِجُ الْمَوْتَىٰ  
وَيُدْخِلُهُمْ فِي الْأَرْحَامِ  
فِي الْأَرْحَامِ ثَلَاثَةٌ  
أَوْ أَرْبَعَةٌ ۗ فَمَنْ  
رَبُّ الْعَرْشِ الْعَظِيمِ



# دستورالعمل های درمان

## مالاریا

**ویرایش دوم (همراه با آخرین تجدید نظر 2011)**

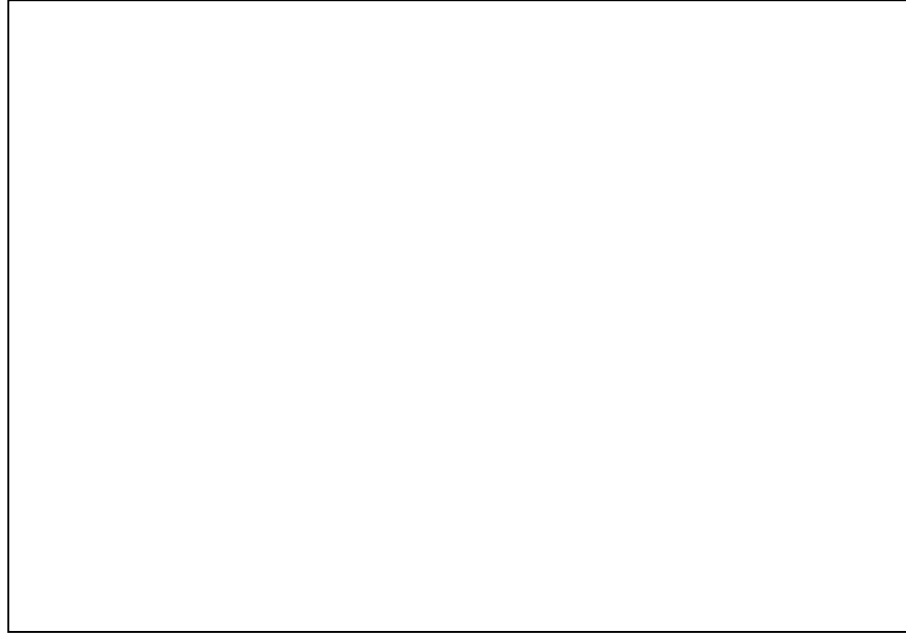
ترجمه

دکتر وحید نصیری

(موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی کرچ)

از انتشارات سازمان بهداشت جهانی





**عنوان : دستورالعمل های درمان مالاریا**

**تألیف : سازمان بهداشت جهانی**

**مترجم : دکتر وحید نصیری**

**ناشر :**

**قطع : وزیری**

**نوبت : اول**

**تاریخ : 1392**

**تیراژ : 1000 جلد**

**صفحات :**

**شابک :**

**قیمت : 10000 تومان**



تقدیم به ساحت پرفروغ امام

زمان مهدی موعود (عج)

د بياچه مترجم:



## فهرست مطالب

1	واژه نامه.....
7	علامات اختصاری .....
14	1- مقدمه.....
15	2-1 اهداف و خوانندگان هدف.....
16	3-1 روش های استفاده شده در ایجاد دستورالعمل ها و توصیه ها.....
19	2- بیماری بالینی و اپیدمیولوژی.....
22	3- اهداف درمانی .....
22	1-3 مالاریای وخیم نشده .....
22	2-3 مالاریای شدید .....
23	4- مقاومت به داروهای ضد مالاریا .....
23	1-4 تاثیر مقاومت .....
23	2-4 توزیع جهانی مقاومت .....
24	3-4 ارزیابی اثربخشی و مقاومت.....
24	5- سیاست درمان ضد مالاریایی.....
24	1-5 معیار تغییر سیاست درمان ضد مالاریایی.....
25	2-5 حد نهایی اثربخشی درمانی جهت تغییر سیاست درمانی.....
26	6- تشخیص مالاریا .....
26	1-6 تشخیص بالینی .....
27	2-6 تشخیص انگل شناسی .....
29	3-6 نواحی که انتقال مالاریا پایین تا متوسط و یا غیر پایدار می باشد .....
30	4-6 وضعیت های با انتقال بالای پایدار .....
30	5-6 تعیین هویت و شناسایی گونه های انگل مالاریا .....
31	6-6 در اپیدمی ها و موارد پیچیده اضطراری.....
32	7- درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم .....
32	1-7 تعریف مالاریای وخیم نشده .....
32	2-7 منطق و پایه درمان ترکیبی ضد مالاریایی.....

- 36..... 3-7 گزینه های درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین (ACT)
- 39..... 4-7 مدیریت شکست های درمانی
- 42..... 5-7 جنبه های عملی درمان با ACTs توصیه شده
- 46..... 6-7 مسیرهای نادرست درمانی
- 47..... 7-7 ملاحظات بیشتر جهت مدیریت بالینی
- 49..... 8-7 نتایج عملی در مدیریت درمان
- 52..... 9-7 درمان در جمعیت ها و موقعیت های خاص
- 64..... 10-7 ناخوشی های هم زمان با مالاریا
- 67..... 8- درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم
- 1-8 تعریف
- 2-8 اهداف درمانی
- 3-8 ارزیابی های بالینی
- 4-8 درمان اختصاصی ضد مالاریایی
- 5-8 پیگیری و ادامه درمان
- 6-8 گزینه های درمانی پیش از مراجعه به بیمارستان
- 7-8 جنبه های عملی درمان
- 8-8 درمان کمکی
- 9-8 مراقبت های حمایتی و ادامه دار
- 10-8 جنبه های دیگر مدیریت
- 11-8 درمان مالاریای شدید در گروه های خاص در طی بارداری
- 9- درمان مالاریای ایجاد شده به واسطه پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اواله یا پلاسمودیوم مالاریه
- 1-9 تشخیص
- 2-9 حساسیت پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه به داروهای ضد مالاریایی
- 3-9 درمان مالاریای ویواکس وخیم نشده
- 4-9 درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم ویواکس
- 5-9 درمان مالاریای ایجاد شده به واسطه پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه
- 6-9 پایش اثربخشی درمانی جهت مالاریای ویواکس

- 10- عفونت های مالاریایی مخلوط .....
- 11- موقعیت های اضطراری پیچیده و اپیدمی ها.....
- 1-11 تشخیص .....
- 2-11 مدیریت مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده .....
- 3-11 نواحی مستعد اپیدمی های مخلوط مالاریای فالسی پاروم/ویواکس.....
- 4-11 نواحی مستعد اپیدمی های مالاریای ویواکس.....
- 5-11 درمان ضد عود در اپیدمی های مالاریای ویواکس.....
- 6-11 مدیریت مالاریای فالسی پاروم شدید .....
- 12- مدیریت موردی در زمینه حذف مالاریا.....
- 1-12 استفاده از داروهای گامتوسیدال جهت کاهش انتقال .....
- 2-12 غربال گری گروهی درمان.....
- 13- استعمال همگانی دارو .....
- ضمائم .....
- ضمیمه 1- پروسه ایجاد دستورالعمل ها .....
- ضمیمه 2- تطابق دادن دستورالعمل های درمان مالاریای WHO جهت استفاده در کشورها .....
- ضمیمه 3- فارماکولوژی داروهای ضد مالاریایی.....
- ضمیمه 4- داروهای ضد مالاریایی و انتقال مالاریا .....
- ضمیمه 5- تشخیص مالاریا .....
- ضمیمه 6- مقاومت به داروهای ضد مالاریایی.....
- ضمیمه 7- مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم .....
- ضمیمه 8- درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم .....
- ضمیمه 9- درمان عفونت های ناشی از پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه.....
- نمایه.....





## واژه نامه

### درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین (ACT):

ترکیبی از آرتمیسینین یا یکی از مشتقات آن با یک داروی ضد مالاریایی (از همان دسته) یا داروی ضد مالاریایی از دسته متفاوت را گویند.

### سیکل غیرجنسی:

چرخه زندگی انگل مالاریا در بدن میزبان از زمان تهاجم مروزوئیت ها به سلول های قرمز خونی تا ترکیدن شیزونت ها را گویند (مروزوئیت ← مرحله رینگ ← تروفوزوئیت ← شیزونت ← مروزوئیت). طول مدت آن در پلاسمودیوم فالسی پاروم، پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم ویواکس تقریباً 48 ساعت می باشد؛ در پلاسمودیوم مالاریه 72 ساعت می باشد.

### پارازیتمی غیر جنسی:

حضور انگل های غیرجنسی در سلول های قرمز خون است. سطح پارازیتمی غیر جنسی می تواند بر چندین راه مختلف نشان داده شود: درصد سلول های قرمز خونی عفونی شده، تعداد سلول های عفونی شده به ازاء واحد حجم خون، تعداد انگل های مشاهده شده در یک فیلد میکروسکوپی در آزمایشات با بزرگنمایی بالای گسترش ضخیم خونی، یا تعداد انگل های مشاهده شده به ازاء 1000-200 سلول سفید خونی در آزمایشات با بزرگنمایی بالای گسترش ضخیم خون .

### مالاریای مغزی:

مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم همراه با تظاهرات مغزی، معمولاً شامل کما (مقیاس کمای گلاسگو<sup>1</sup> > 11، مقیاس کمای بلانتیو<sup>2</sup> > 3) می باشد. مالاریای همراه با کما یا پابرجا برای بیش از 30 دقیقه (> 30min) پس از حمله بیماری به عنوان مالاریای مغزی در نظر گرفته می شود.

### درمان ترکیبی (Combination Treatment=CT):

ترکیب دو یا تعداد بیشتری از داروهای ضد مالاریایی در کلاس های مختلف با مکانیسم های عمل غیر مرتبط را گویند.

<sup>1</sup> - Glasgow

<sup>2</sup> - Blantyre



## بهبود:

حذف علائم و مراحل غیرجنسی خونی انگل مalaria که سبب می شود بیمار یا ارائه دهندگان مراقبت های درمانی در جستجوی درمان باشند، را گویند.

## مقاومت دارویی:

سازمان بهداشت جهانی (WHO) مقاومت به داروهای ضد مالاریایی را تحت عنوان توانایی یک استرین انگلی در بقاء و یا تکثیر علی رغم استعمال و جذب داروی ارائه شده در دوزهایی معادل یا بالاتر از دوزهای معمول توصیه شده ولیکن قابل تحمل توسط فرد، که مواجهه دارویی فراهم شده در مکان فعالیت آن کافی باشد، تعریف می نماید. مقاومت به داروهای ضد مالاریایی به علت گزینش انگل ها با موتاسیون های ژنتیکی یا بسط و افزایش ژنی که کاهش حساسیت را ایجاد می نماید، افزایش می یابد.

## گامتوسیت ها<sup>1</sup>:

مراحل جنسی انگل های مalaria که در سلول های قرمز خون میزبان حضور دارند.

## هیپنوزوئیت<sup>2</sup>:

مراحل پایدار کبدی مالاریای پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله که در هیپاتوسیت های میزبان برای وقفه ای (اکثراً اغلب 3-45 هفته) پیش از بالغ شدن به شیزونت های کبدی به صورت خفته باقی می مانند. این ها سپس پاره شده و مروزوئیت ها را آزاد می نماید، که سلول های قرمز خونی را عفونی می کنند، و هیپنوزوئیت ها منبع عودها<sup>3</sup> می باشند.

## پیگمان مالاریایی (هموزوئین<sup>4</sup>):

پیگمان قهوه ای تیره گرانولار تشکیل شده به وسیله انگل های مalaria که به عنوان محصول فرعی کاتابولیسم هموگلوبین می باشد. پیگمان در تروفوزوئیت های بالغ و شیزونت ها دیده می شود. این ها ممکن است در سلول های سفید خونی (مونوسیت های خون محیطی و نوتروفیل های پلی مورفونوکلئر) و در جفت نیز حضور داشته باشند.

<sup>1</sup> - Gametocytes

<sup>2</sup> - Hypnozoits

<sup>3</sup> - relapses

<sup>4</sup> - Haemozoin



## مروژوئیت<sup>۱</sup>:

انگل های آزاد شده به داخل جریان خون میزبان و در زمانی که شیزونت های کبدی یا خونی پاره می شوند را گویند. این ها سپس به سلول های قرمز خونی تهاجم می نمایند.

## تک درمانی:

درمان ضد مالاریایی با یک داروی واحد ( یا یک ترکیب فعال واحد یا یک ترکیب هم افزای دو ترکیب با مکانیسم عمل مرتبط با هم) را گویند.

## پلاسمودیوم<sup>۲</sup>:

جنسی تک یاخته ای از انگل های خونی مهره داران که شامل عوامل ایجاد کننده مالاریا می باشد. پلاسمودیوم فالسی پاروم<sup>۳</sup>، پلاسمودیوم مالاریه<sup>۴</sup>، پلاسمودیوم اواله<sup>۵</sup> و پلاسمودیوم ویواکس<sup>۶</sup> در انسان سبب ایجاد مالاریا می شوند. عفونت های انسانی با انگل انگل مالاریای میمون، یعنی پلاسمودیوم ناولزی<sup>۷</sup> نیز از نواحی جنگلی آسیای جنوب شرقی گزارش شده است.

## تکامل پیش از مرحله گلبول قرمزی :

چرخه زندگی انگل مالاریا در زمانی که برای بار اول وارد بدن میزبان می شود را گویند. متعاقب تلقیح انگل به انسان به توسط پشه آنوفلینه<sup>۸</sup> ماده، اسپوروزوئیت<sup>۹</sup> ها به سلول های پارانشیم کبد میزبان تهاجم نموده و در داخل هپاتوسیت ها برای 5-12 روز تکثیر می یابد، که تشکیل شیزونت<sup>۱۰</sup> کبدی را می دهد. این شیزونت ها سپس پاره شده و مروژوئیت ها را به داخل جریان خون رها می نمایند، که پس از آن به سلول های قرمز خونی تهاجم می نمایند.

<sup>۱</sup> - Merozoite

<sup>۲</sup> - Plasmodium

<sup>۳</sup> - P. falciparum

<sup>۴</sup> - P. malariae

<sup>۵</sup> - P. ovale

<sup>۶</sup> - P. vivax

<sup>۷</sup> - P. knowlesi

<sup>۸</sup> - anopheline

<sup>۹</sup> - Sporozoite

<sup>۱۰</sup> - Schizont



### بهبود اساسی<sup>1</sup>:

تنها در عفونت های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوواله انجام می گردد، که درمان شامل بهبودی است که مطابق آنچه در بالا تعریف شده به علاوه پیشگیری از عودها با کشتن هیپنوزوئیت<sup>2</sup> ها صورت می گیرد.

### تست تشخیص سریع (*Rapid Diagnostic Test=RDT*):

تست دیپ استیکی، نواری یا کارتی بر پایه آنتی ژن که خطوط رنگی روی آن دلالت بر این دارد که آنتی ژن های پلاسمودیال جدا شده است.

### بازگشت مجدد<sup>3</sup>:

برگشت پارازیتمی غیرجنسی پس از درمان عفونت با همان عفونتی که سبب ایجاد بیماری اصلی شده است. این مطلب منتج از پاک سازی ناکامل پارازیتمی به علت درمان ناکافی یا غیر موثر می باشد.

### برگشت<sup>4</sup>:

برگشت پارازیتمی غیرجنسی متعاقب درمان می باشد. این مطلب می تواند به علت بازگشت مجدد، عود (تنها در عفونت های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوواله) یا یک عفونت جدید ایجاد شده باشد.

### عود<sup>5</sup>:

برگشت پارازیتمی غیر جنسی در مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوواله که از مراحل پایدار کبدی حاصل می شوند. عود (یارپلاپس) زمانی روی می دهد که عفونت مرحله خونی حذف شده است ولیکن هیپنوزوئیت ها در کبد پایدار مانده و جهت تشکیل شیزونت های کبدی بالغ می شوند. پس از فواصل متغیری از هفته ها تا ماهها، شیزونت های کبدی پاره شده و مروزوئیت ها را به داخل جریان خون رها می نمایند.

---

<sup>1</sup> - Radical cure

<sup>2</sup> - Hypnozoite

<sup>3</sup> - Recrudescence

<sup>4</sup> - Recurrence

<sup>5</sup> - Relapse





### مرحله حلقه<sup>1</sup>:

انگل های مالاریای جوان معمولاً حلقه ای شکل داخل اریتروسیتی را، پیش از آنکه پیگمان مالاریایی زیر میکروسکوپ معلوم باشد گویند.

### شیزونت<sup>2</sup>:

انگل های بالغ مالاریایی در سلول های کبد میزبان (شیزونت کبدی) یا سلول های قرمز خونی (شیزونت اریتروسیتی) که دچار تقسیم هسته ای شده اند را گویند.

### فشار انتخابی<sup>3</sup>:

مقاومت به داروهای ضد مالاریایی به علت مزایای بقای انتخابی که انگل های مقاوم در حضور داروهای ضد مالاریایی که آنها مقاوم هستند دارا می باشند، ظهور یافته و گسترش می یابد. فشار انتخابی شدت و بزرگی پروسه انتخابی را تشریح می نماید؛ هر چه نسبت بزرگ تری از انگل ها در یک جمعیت انگلی با غلظت های داروهای ضد مالاریایی که اجازه تکثیر انگل های مقاوم، و نه حساس را می دهد مواجهه شوند میزان بزرگ تری از فشار انتخابی روی خواهد داد.

### آنمی شدید:

غلظت هموگلوبین کمتر از 5 گرم در هر 100 میلی لیتر (5g/100 ml) یا هماتوکریت کمتر از 15% (<15%) می باشد.

### مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم:

مالاریای حاد فالسی پاروم با نشانه های شدت بیماری و یا شواهدی از عدم کارکرد ارگان های حیاتی است.

### اسپوروزوئیت<sup>4</sup>:

انگل های متحرک مالاریا که برای انسان عفونت زا می باشد، و به واسطه پشه آنوفل ماده در حال تغذیه تلقیح می گردد. اسپوروزوئیت به هپاتوسیت<sup>5</sup>ها<sup>5</sup>تهاجم می نماید.

<sup>1</sup> - Ring stage

<sup>2</sup> - Schizonts

<sup>3</sup> - selection pressure

<sup>4</sup> - Sporozoites

<sup>5</sup> - hepatocytes



### شدت انتقال<sup>1</sup>:

شدت انتقال مalaria که به واسطه تکرری که افراد ساکن در یک ناحیه به وسیله پشه های آنوفل حامل اسپوروزوئیت گزیده می شوند، اندازه گیری می شود. این شدت اغلب تحت عنوان درجه سالیانه تلقیح به وسیله پشه<sup>2</sup> (*EIR*) بیان می گردد، که تعداد تلقیحات انگل های مalaria دریافت شده به وسیله یک فرد در یک سال می باشد.

### تروفوزوئیت ها<sup>3</sup>:

مرحله تکامل انگل های مalaria در داخل سلول های قرمز خونی میزبان از مرحله رینگ و پیش از تقسیم هسته را گویند. تروفوزوئیت های بالغ حاوی پیگمان مالاریایی قابل مشاهده می باشند.

### مالاریای وخیم نشده<sup>4</sup>:

عفونت علامت دار شده همراه با پارازیتمی مالاریایی بدون نشانه های شدت و بیماری و یا بدون شواهدی از عدم کارکرد ارگان های حیاتی می باشد.

### ظرفیت ناقل<sup>5</sup>:

تعداد موارد جدید عفونت جمعیت یک ناقل مشخص که در یک مکان و زمان مشخص به ازاء هر مورد (بیماری) و به ازاء هر روز و با فرض نمودن شرایط غیر ایمن پراکنده شده باشند را ظرفیت ناقلی گویند.

---

<sup>1</sup> -Transmission intensity

<sup>2</sup> -annual entomological inoculation rate (*EIR*)

<sup>3</sup> -Trophozoites

<sup>4</sup> - uncomplicated malaria

<sup>5</sup> - vectorial capacity



### اختصارات:

- ACT*: درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین<sup>1</sup>  
*AL*: ترکیب آرتمتر<sup>2</sup> به علاوه لومفانترین<sup>3</sup>  
*AQ*: آمودیاکین<sup>4</sup>  
*AS*: آرتسونات<sup>5</sup>  
*AS+AQ*: ترکیب آرتسونات به علاوه آمودیاکین  
*AS+MQ*: ترکیب آرتسونات به علاوه مفلوکین<sup>6</sup>  
*AS+SP*: ترکیب آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پیریمتامین<sup>7</sup>  
*BW*: وزن بدن  
*CI*: دامنه اطمینان  
*CQ*: کلروکین<sup>8</sup>  
*DHA+PPQ*: ترکیب دی هیدروآرتمیسینین<sup>9</sup> به علاوه پیراکین<sup>10</sup>  
*EIR*<sup>11</sup>: درجه تلقیح با حشره  
*GRADE*: درجه بندی نمودن ارزیابی، توسعه و بررسی توصیه ها  
*G6PD*: گلوکز - 6 - فسفات دهیدروژناژ<sup>12</sup>  
*HIV/AIDS*: ویروس نقص سیستم ایمنی انسان / سندرم نقص سیستم ایمنی اکتسابی (ایدز)  
*HRP2*: پروتئین غنی از هیستیدین<sup>13</sup>  
*IC50*: غلظتی که 50% ممانعت از رشد را فراهم می آورد.

<sup>1</sup> -artemisinin

<sup>2</sup> - artemether

<sup>3</sup> -lumefantrin

<sup>4</sup> -amodiaquine

<sup>5</sup> -artesunate

<sup>6</sup> -mefloquine

<sup>7</sup> -sulfadoxine- pyrimethamine

<sup>8</sup> -chloroquine

<sup>9</sup> -dihydroartemisinin

<sup>10</sup> -piperaquine

<sup>11</sup> -entomological inoculation rate

<sup>12</sup> -glucose -6-phosphate dehydrogenase

<sup>13</sup> - histidin-rich protein



*IV*: داخل وریدی

*IM*: داخل عضلانی

*MIC*: غلظتی که حداقل ممانعت را فراهم می کند.

*MQ*<sup>1</sup>: مفلوکین

*OR*<sup>2</sup>: نسبت

*PCR*: واکنش زنجیره ای پلی مرار

*PFHRP2*<sup>3</sup>: پروتئین غنی از هیستیدین 2 متعلق به پلاسمودیوم فالسی پاروم

*PLDH*<sup>4</sup>: لاکتات دهیدروژناز انگل

*PQ*<sup>5</sup>: پریماکین

*Pvdhfr*: دی هیدروفولات ردوگناز پلاسمودیوم ویواکس<sup>6</sup>

*RCT*: کارآزمایی کنترلی تصادفی شده

*RDT*: تست تشخیصی سریع

*RR*: ریسک نسبی

*SP*: سولفادوکسین – پریمتامین<sup>7</sup>

*WHO*: سازمان بهداشت جهانی

*WMD*<sup>8</sup>: تفاوت میانه محسوس

---

<sup>1</sup> - mefloquine

<sup>2</sup> - odds ratio

<sup>3</sup> - *Plasmodium falciparum* histidin- rich protein

<sup>4</sup> - parasite -lactate dehydrogenase

<sup>5</sup> - primaquine

<sup>6</sup> - *Plasmodium vivax* dihydrofolate reductase

<sup>7</sup> - sulfadoxine- pyrimethamine

<sup>8</sup> - weighted mean difference



## خلاصه هیأت اجرایی:

مدیریت موردی مالاریا جزء حیاتی از استراتژی های کنترل مالاریا باقی می ماند. این مسأله مستلزم تشخیص به موقع و درمان فوری با داروهای ضد مالاریایی موثر می باشد. دستورالعمل های WHO جهت درمان مالاریا، که برای اولین بار در سال 2006 چاپ شدند، توصیه هایی جهانی، و بر پایه مدارک را در مدیریت موردی مالاریا فراهم نمودند، که به طور عمده متولیان سیاست گذاری در سطح کشوری را هدف قرار داده بود، و یک چهارچوبی را جهت توسعه پروتوکل های درمانی ملی اختصاصی با جزییات بیشتر که الگوهای مقاومت دارویی ضد مالاریایی محلی و ظرفیت سرویس های بهداشتی در کشورها را مدنظر قرار داده بود. ویرایش دوم دستورالعمل ها توصیه ها را بر پایه مدارک به روز شده مورد بازنگری قرار داد. به طور کلی همان شکل ارائه ویرایش اول و بر پایه بازخورد حاصل از کاربران نهایی حفظ گردید. خلاصه ای از توصیه های کلیدی ارائه شده در این دستورالعمل ها در ذیل نشان داده می شود.

کادر 1- توصیه هایی که از ویرایش اول دستورالعمل های تغییر نیافته است.

### درمان مالاریایی وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

\* درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین (ACTs) درمان های توصیه شده جهت مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم می باشند.

\* ACTs ذیل توصیه می گردند:

- آرتمتر به علاوه لومفانتترین، آرتسونات به علاوه آمودیاکین، آرتسونات به علاوه مفلوکین و آرتسونات به علاوه سولفادوکسین-پریمتامین.

\* انتخاب نوع ACT در یک کشور یا ناحیه بر پایه سطح مقاومت داروی شریک موجود در ترکیب خواهد بود.

\* آرتمیسینین و مشتقات آن نبایستی به عنوان تک درمانی استفاده شوند.

\* درمان ضد مالاریایی در خط دوم درمانی:

- شامل ACT جایگزین است که در ناحیه موثر شناخته شده است؛
- آرتسونات به علاوه تتراسیکلین یا داکسی سیکلین یا کلیندامایسین؛ هر کدام از این ترکیبات برای 7 روز ارائه می شود؛
- کینین به علاوه تتراسیکلین یا داکسی سیکلین یا کلیندامایسین؛ هر کدام از این ترکیبات بایستی برای 7 روز ارائه شود.



<p><b>درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در گروه‌های خطر خاص</b></p>
<p><b>* بارداری</b> سه ماهه اول</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• کینین به علاوه کلیندامایسین برای 7 روز ارائه می شود (اگر که این درمان دچار شکست شود به آرتسونات به علاوه کلیندامایسین برای 7 روز اشاره می شود)؛</li><li>• به یک درمان ACT فقط (اگر) تنها درمانی است که فوراً در دسترس می باشد، یا اگر که درمان 7 روزه با کینین به علاوه کلیندامایسین دچار شکست شده یا از رعایت درمان 7 روزه (توسط بیمار) مطمئن نباشیم، توصیه می گردد.</li></ul> <p>سه ماهه دوم و سوم</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ACTs که در ناحیه / کشور موثر شناخته شده باشد یا آرتسونات به علاوه کلیندامایسین که برای 7 روز ارائه می شود، یا کینین به علاوه کلیندامایسین که برای 7 روز ارائه شود.</li></ul> <p><b>* زنان شیرده:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• زنان شیرده بایستی درمان استاندارد ضد مالاریایی (شامل ACTs) را به استثناء داپسون، پریماکین و تتراسیکلین ها را دریافت نمایند.</li></ul> <p><b>* اطفال و بچه های کوچک:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ACTs به عنوان خط اول درمانی در اطفال و بچه های کوچک و با توجه به دوز دقیق و اطمینان از حفظ دوز استعمال شده می باشد.</li></ul> <p><b>* مسافرانی که به کشورهای غیرآندمیک باز می گردند:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• آتوواکون - پروگوانیل؛</li><li>• آرتمتر - لومفانتترین؛</li><li>• کینین به علاوه داکسی سیکلین یا کلیندامایسین</li></ul>
<p><b>درمان مالاریای شدید</b></p>
<p><b>* مالاریای شدید یک اورژانس پزشکی است. پس از ارزیابی سریع بالینی و تایید تشخیص، بایستی دوزهای کامل درمان ضد مالاریایی تزریقی بدون تاخیر با هر کدام از</b></p>



داروهای ضد مالاریایی موثری که اول از همه در دسترس می باشد، آغاز گردد.

\* برای بالغین، آرتسونات داخل وریدی (IV) یا داخل عضلانی (IM):

- اگر که آرتسونات تزریقی در دسترس نمی باشد کینین یک جایگزین قابل قبول خواهد بود.

\* جهت کودکان (به خصوص در نواحی آندمیک از نظر مالاریای آفریقا) به علت آنکه مدارک کافی جهت توصیه داروهای ضد مالاریایی ذیل نسبت به سایرین وجود ندارد، داروهای ضد مالاریایی ذیل توصیه می گردد:

- آرتسونات داخل وریدی یا داخل عضلانی؛
- کینین (تزریق داخل وریدی یا تلقیح دوزهای تقسیم شده داخل عضلانی)؛
- آرتمتر داخل عضلانی (تنها اگر که هیچ کدام از داروهای جایگزین در دسترس نباشند بایستی استفاده گردد، چرا که جذب آن ممکن است متغیر باشد).

\* درمان ضد مالاریایی تزریقی را برای حداقل 24 ساعت در مالاریای شدید ارائه دهید، یعنی به محض اینکه شروع شد (صرف نظر از توانایی پیش تر بیمار در تحمل داروی خوراکی) و پس از آن، درمان را با ارائه دوره کامل داروهای ذیل تکمیل نمایید:

- یک ACT؛
- آرتسونات به علاوه کلیندامایسین یا داکسی سیکلین؛
- کینین به علاوه کلیندامایسین یا داکسی سیکلین.

\* اگر که درمان کامل مالاریای شدید ممکن نمی باشد، بایستی به بیماران درمان پیش از ارجاع ارائه شده و فوراً به بخش های با امکانات مناسب جهت درمان بیشتر ارجاع داده شوند. داروهای ذیل گزینه های درمان پیش از ارجاع می باشند: آرتسونات رکتال، کینین داخل عضلانی، آرتسونات داخل عضلانی، آرتمتر داخل عضلانی.

### درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم و یواکس

\* کلروکین در ترکیب با پیپراکین درمان انتخابی جهت عفونت های حساس به کلروکین می باشد.

\* در موارد ملایم تا متوسط نقص آنزیم G6PD، پریماکین به میزان 0/75 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن یک بار در هفته و برای 8 هفته ارائه می گردد. در موارد شدید نقص آنزیم G6PD، پریماکین منع استعمال داشته و بایستی استفاده شود.



\* در جایی که ACT (به استثناء AS+SP) به عنوان خط اول درمانی جهت مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم آداپته شده است، ممکن است جهت درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس نیز و در ترکیب با پریماکین جهت بهبود اساسی استفاده گردد. در بسیاری از مکان ها آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین بر علیه پلاسمودیوم ویواکس موثر نمی باشد.

## کادر 2. توصیه های اضافه در ویرایش دوم دستورالعمل ها (2010)

تشخیص مالاریا
* در کلیه بیماران مشکوک به مالاریا تایید فوری تشخیص انگل شناسی به طریق میکروسکوپی یا به طور جایگزین به وسیله RDTs پیش از آغاز درمان توصیه می گردد. * درمان تنها بر پایه شک بالینی بایستی فقط زمانی که تشخیص انگل شناسی در دسترس نمی باشد مورد توجه قرار گیرد.
درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم
* درمان های ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین بایستی با ارجحیت نسبت به سولفادوکسین - پریمتامین (SP) به علاوه آمودیاکین (AQ) جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم استفاده گردد. <b>توصیه مؤکد، با مدارک نسبتاً مستند</b> * ACTs بایستی حداقل درمان 3 روزه با مشتقات آرتیمیسینین را شامل باشد. توصیه مؤکد، با مدارک با سندیت بالا * دی هیدرو آرتیمیسینین به علاوه پیراکین (DHA+PPQ) گزینه ای جهت خط اول درمانی مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در سراسر جهان می باشد. <b>توصیه مؤکد، با مدارک با سندیت بالا</b> * اضافه نمودن یک دوز واحد پریماکین (0/75 mg/kg) به درمان ACT به عنوان داروی ضد گامتوسیتی جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم، به ویژه که به عنوان جزیی از برنامه پیش حذف یا حذف باشد.
درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم
* آرتسونات داخل وریدی (IV) بایستی با ارجحیت نسبت به کینین جهت درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در بالغین استفاده شود.





توصیه مؤکد، با مداک با سندیت بالا

**درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم ویواکس**

\* در نواحی همراه با پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین، درمان های ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین (به ویژه آن هایی که داروی شریک آنها نیمه عمرهای طولانی تری دارند) جهت درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس توصیه می گردد. توصیه ضعیف، با مدارک نسبتاً مستند

\* حداقل یک دوره 14 روزه پریماکین جهت درمان اساسی پلاسمودیوم ویواکس مورد نیاز می باشد.

**توصیه های مؤکد، با مدارک با سندیت بسیار پایین.**



## 1. مقدمه

### 1.1 پس زمینه:

مالاریا عامل مهم مرگ و میر در کودکان و افراد بالغ، به ویژه در کشورهای گرمسیری می باشد. کنترل مالاریا نیازمند مسیری است، که شامل پیشگیری (و مقدمتاً کنترل ناقل) و درمان فوری با داروهای ضد مالاریایی موثر می باشد. از زمان انتشار ویرایش اول دستورالعمل در سال 2006، در بیشتر کشورهایی که پلاسمودیوم فالسی پاروم<sup>1</sup> در آنها آندمیک است، سیاست های درمانی تدریجاً از کلروکین<sup>2</sup> (CQ) و سولفادوکسین - پریمتامین<sup>3</sup> (SP) دچار شکست درمانی، به سمت درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین<sup>4</sup> (ACTs)، به روز و جدید شده اند؛ این حالت بهترین روش درمانی متداول جهت مالاریای فالسی پاروم که بگرنج نشده است (غیر وخیم) می باشد. متأسفانه، اجرای این سیاست ها به سبب فاکتورهای گوناگونی نظیر قیمت بالا دچار کندی و تاخیر گردیده است.

هدف از توصیه های ارائه شده در این دستورالعمل فراهم نمودن پیشنهادات درمانی ساده و آسانی بر پایه مدارک کامل و درست می باشد، به طوری که حتی بتوانند در وضعیت های ناگزیر خطرناک نیز به کار گرفته شوند. برای نیل به این مقصود، کلیه فاکتورهای مرتبط به همراه اصلاح و تعدیل جهت نواحی مختلف که سطوح مقاومت دارویی و زمینه ایمنی آنها متفاوت و گونه گون می باشد، در نظر گرفته شده اند. این فاکتورها شامل قابلیت های ضد مالاریایی در محیط آزمایشگاه (این ویترو<sup>5</sup>) و خصوصیات فارماکوکینتیک<sup>6</sup> (یا داروهنایش، بخشی از داروسازی است که با جذب، پخش و دفع دارو در بدن سروکار دارد.) و فارماکودینامیک<sup>7</sup> (بخشی از داروسازی که با اثر دارو بر بدن سروکار دارد.) داروهای ضد مالاریایی مختلف می باشند. هزینه و قیمت فاکتوری است که بایستی در سیاست های درمانی ضد مالاریایی و اجرای آنها در نظر گرفته شود. هر چند، از آنجایی که افزایشی در یارانه های بین المللی بر علیه

<sup>1</sup> - *Plasmodium falciparum*

<sup>2</sup> - *Chloroquine*

<sup>3</sup> - *Sulfadoxine- pyrimethamine*

<sup>4</sup> - *artemisinin*

<sup>5</sup> - *in vitro*

<sup>6</sup> - *Pharmacokinetic*

<sup>7</sup> - *Pharmacodynamic*



مالاریا وجود دارد، در زمان ایجاد توصیه ها اثربخشی و بی خطری، بر قیمت و هزینه ارجحیت داده شده است.

شمارسنگش های دارویی ضد مالاریایی منتشر شده در طی سالیان در حال افزایش بوده و این منجر به این شده است که دستورالعمل ها پایه مستدل محکم تری نسبت به دستورالعمل های درمانی قبلی داشته باشند. بدیهی است، که هنوز کمبودهای اطلاعاتی وجود دارند، و لذا دستورالعمل ها تحت بازبینی های منظم با به روزرسانی های هر دو ساله باقی خواهند ماند و یا بر اساس یک پایه تخصصی به عنوان شواهد جدید قابل دسترس خواهند بود.

توصیه های درمانی مالاریا در متن اصلی به صورت خلاصه می باشند؛ برای کسانی که ممکن است تمایل به مطالعه مدارک پایه در جزئیات بیشتر داشته باشند، مجموعه ای از ضمیمه با پیوست هایی به بخش های مناسب متن اصلی فراهم شده است.

## 2.1 اهداف و خوانندگان مورد نظر ما:

### 1.2.1 اهداف:

هدف از این دستورالعمل ها فراهم نمودن توصیه هایی مستدل و جهانی جهت درمان مالاریا می باشد. اطلاعات در مورد درمان موارد ذیل ارائه شده است:

- مالاریای غیر وخیم، از جمله بیماری در گروه های با ریسک خاص (مثل کودکان، زنان حامله، افراد اچ - آی - وی<sup>1</sup> مثبت، مسافران از نواحی غیر آندمیک مالاریا) و در وضعیت های اپیدمی و اورژانسی پیچیده و در :
- مالاریای شدید و سخت.

دستورالعمل ها چهارچوبی را جهت بسط و توسعه پروتوکل های درمانی ملی اختصاصی و تفصیلی تر و البته با در نظر گرفتن الگوهای مقاومت دارویی ضد مالاریایی منطقه ای و ظرفیت های خدمات بهداشتی در کشور، ایجاد می نمایند (ضمیمه 2 را مشاهده کنید).

توصیه ها جهت فراهم آوردن، یا استفاده شدن، به عنوان یک راهنمای جامع مدیریتی بالینی برای درمان مالاریا در نظر گرفته نشده اند.

---

<sup>1</sup> - HIV



## 2.2.1 خوانندگان هدف:

این دستورالعمل ها به طور عمده بر روی سیاستگذاران وزارت بهداشت، یعنی کسانی که دستورالعمل های اختصاصی درمانی کشوری را تدوین و تنظیم می کنند متمرکز شده است. هر چند، برای گروه های ذیل نیز می تواند سودمند باشد:

□ متخصصان بهداشت و سیاست عمومی که در بیمارستان ها، انستیتوهای تحقیقاتی، دانشکده های پزشکی، سازمان ها و آژانس های دیگر دولتی که به عنوان همکار در کنترل مالاریا و مسایل بهداشتی هستند، صنایع داروسازی و به طور عمده سازمان های مراقبت بهداشتی می باشند؛ و

□ متخصصان بهداشتی (پزشکان، پرستاران و کارمندان بخش پیراپزشکی)

### 3.1 روش استفاده شده جهت بسط و توسعه خط مشی ها و توصیه ها:

در ویرایش اول «دستورالعمل های WHO جهت درمان مالاریا (2006)»، روش ما جهت مشخص نمودن سؤال ها، تحقیق و بازبینی مدارک مشابه به همانی است که در ویرایش به روز شده کنونی استفاده شده است. به هر حال، با درجه بندی نمودن ارزیابی توصیه ها، پس روش بسط و توسعه و ارزیابی به کار برده نشده است، و تا اندازه ای در فرموله نمودن توصیه ها، مدارک بر حسب اولویت های زیر درجه بندی شدند:

□ بازنگری های سیستماتیک رسمی، نظیر روش بازنگری کوچران<sup>1</sup>، که در برگیرنده بیشتر از یک کارآزمایی کنترلی تصادفی شده<sup>2</sup> می باشد؛

□ سنجش های مقایسه ای بدون بازنگری های سیستماتیک رسمی؛

□ مطالعات مشاهده ای (به طور مثال تحقیقات نظارتی<sup>3</sup>، اطلاعات داروشناسی)؛

□ اجماع و توافق آراء اهل فن.

از زمان انتشار ویرایش اول دستورالعمل ها، روش های استاندارد WHO جهت بسط و تکامل دستورها دگرگون شده و تکامل یافته است، لذا، این ویرایش دوم مطابق با روش های استاندارد به روز شده WHO جهت بسط و تکامل دستورالعمل ها متکامل شده است.

<sup>1</sup> - Cochran

<sup>2</sup> - randomized Control trial

<sup>3</sup> - Surveillance



این متدولوژی یک ارتباط واضحی را مابین شواهد تحقیقاتی و توصیه ها ضمیمه می نماید. سیستم درجه بندی<sup>1</sup>، که در این ویرایش به روز شده وارد شده، مسیری یکدست است که به میزان وسیعی پذیرفته شده است. این سیستم روش هایی واضح را، که به توسط گروه کاری درجه بندی بسط داده شده است، جهت فرموله و ارزیابی نمودن محسنات یک توصیه بر پایه قوت شواهد مرتبط با یک پرسش بالینی خاصی، به کار می گیرد. برای این ویرایش دوم توصیه ها، تنها توصیه های جدید دستخوش فرایند درجه بندی شده اند (ضمیمه یک را مشاهده کنید).

بودجه بسط و توسعه، آماده سازی و چاپ دستورالعمل ها منحصراً به توسط برنامه جهانی مالاریای WHO تامین شده است. هیچ نوع از منابع خارجی کمک های مالی نه از طرف شرکاء متقابل تکنیکی، یا از طرف صنایع درخواست یا استفاده نشده است.

### 1.3.1 روش:

روش درجه بندی شامل پروسه ای چهار مرحله ای می باشد:

شناسایی و درک پرسش های بالینی، و برآمدهای مهم و انتقادی به پاسخ های این سئوالات؛

بازبینی های سیستماتیک مدارک (با استفاده نمودن از روش کوچران) با تمرکز بر روی این برآمدها؛

ایجاد جداول درجه بندی جهت خلاصه نمودن داده ها و برآورد کیفیت (یا قوت) مدارک و شواهد؛

تفسیر جداول درجه بندی و تنظیم توصیه ها

پانل اولین گردهمایی خط مشی های درمان مالاریا چندین حوزه کلیدی را جهت بازبینی توصیه های موجود شناسایی نمود:

بررسی و مطالعه اضافه نمودن دی هیدروآرتمیسینین<sup>2</sup> به علاوه پپراکین<sup>3</sup> به فهرست توصیه شده درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین<sup>4</sup> (ACTs) جهت مالاریای بغرنج و وخیم نشده؛

<sup>1</sup> - GRADE system

<sup>2</sup> - dihydroartemisinin

<sup>3</sup> - piperazine

<sup>4</sup> - artemisinin



- بررسی خارج نمودن آمودیاکین<sup>1</sup> به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین<sup>2</sup> از فهرست داروهای ضد مالاریایی توصیه شده جهت مالاریای بغرنج و وخیم نشده؛
- تجدیدنظر کردن درباره توصیه درمانی آرتسونات<sup>3</sup> به علاوه مفلوکین<sup>4</sup> در آفریقا، با توجه ویژه در باب سمیت/ و ایجاد استفراغ در کودکان؛
- بررسی اثربخشی آرتسونات داخل وریدی (IV) به جای کنین جهت درمان مالاریای سخت و شدید؛
- ارزیابی نقش درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسیسینین (ACTs) در مالاریای ویواکس در نواحی با پلاسمودیوم ویواکس<sup>5</sup> مقاوم به کلروکین<sup>6</sup>؛
- بررسی بهترین درمان جهت درمان اساسی<sup>7</sup> مالاریای حاصل از پلاسمودیوم ویواکس. ویواکس.
- یک زیر گروه از پانل - " زیر گروه درجه بندی " - تشکیل گردید که بازبینی های منظم و به روز شده و و پروفایل های درجه بندی و بسط داده شده مرتبط با این سؤال ها را تهیه و مورد ارزیابی قرار دادند.
- کیفیت مدارک، چنانچه به توسط درجه بندی ارزیابی گردد، در چهار سطح مقیاس درجه بندی می شوند:
- با کیفیت (با سندیت) بالا: بسیار نامحتمل به نظر می رسد که تحقیقات بیشتر میزان اعتماد ما در برآورد و ارزیابی نتیجه را تغییر بدهد؛
- با کیفیت متوسط: به احتمال زیاد تحقیقات بیشتر تاثیر مهمی بر روی اطمینان در ارزیابی نتیجه داشته و ممکن است ارزیابی ما را تغییر بدهد.
- با کیفیت پایین: به احتمال بسیار زیاد تحقیقات بیشتر تاثیر مهمی بر روی اطمینان ما در ارزیابی نتیجه داشته و به احتمال زیاد ارزیابی ها را تغییر می دهد.
- با کیفیت بسیار پایین: در مورد ارزیابی ها شک و تردید وجود دارد.

<sup>1</sup> -amodiaquine

<sup>2</sup> -sulfadoxine -pyrimethamine

<sup>3</sup> -artesunate

<sup>4</sup> -mefloquine

<sup>5</sup> -plasmodium vivax

<sup>6</sup> -chloroquine

<sup>7</sup> -radical cure



توصیه ها بر پایه پروفایل های درجه بندی و با استناد به توصیه های طبقه بندی شده مطابق ذیل تنظیم شدند:

□ ضعیف: پانل چنین دریافت می کند که احتمالاً مزیت های مداخلات بر ضرر و زیان آن ارجحیت دارد؛ یا

□ قوی: پانل مطمئن است که مزیت های مداخلات بر ضرر و زیان آن ارجحیت دارد. توصیه ها هر جا که ضروری بود با بررسی بیشتر فاکتورهای مهم و گذشته از گستره مدارک دچار تغییر شدند به طوری که ممکن بود که توصیه های با وضعیت قوی بر پایه مدارکی با کیفیت پایین ایجاد شده باشند و بالعکس. ارزیابی های اضافه و دلخواه وقتی که از نظر پانل مهم تلقی می شدند به همراه ارائه جدول ها شرح داده شده اند.

### 3.2.1 ارائه عنوان مدارک (توصیه ها):

جهت وضوح، این دستورالعمل ها به شکلی ساده و توصیفی با یک بخش مرکزی حاوی توصیه ها ارائه شده است. هر جا که سودمند بود، خلاصه توصیه ها به صورت جداول به همراه خلاصه پروفایل های درجه بندی شده ایجاد گردید. در مواقعی که جدولی درجه بندی شده ترسیم نشده است، در قالب کادرهای توصیه ای اشاره شده است. بررسی های کامل مدارک، جداول درجه بندی کامل و مراجع اضافه در ضمیمه ها فراهم شده است که به طور مقتضی در متن اصلی به آنها ارجاع شده است.

### 2. بیماری بالینی و اپیدمیولوژی:

مالاریا با عفونت سلول های خونی قرمز به توسط انگل های تک یاخته ای جنس پلاسمودیوم<sup>1</sup> ایجاد می شود. انگل ها به توسط پشه های آنوفل<sup>2</sup> ماده در حال تغذیه به میزبان انسانی تلقیح می گردد. چهار گونه پلاسمودیوم که انسان را آلوده می کنند شامل پلاسمودیوم فالسی پاروم<sup>3</sup>، پلاسمودیوم ویواکس<sup>4</sup>، پلاسمودیوم اواله<sup>5</sup> و پلاسمودیوم مالاریه<sup>6</sup> می باشد. به طور فزاینده ای، عفونت های انسانی با انگل مالاریای

<sup>1</sup> -*plasmodium*

<sup>2</sup> -*anopheline*

<sup>3</sup> -*P.falciparum*

<sup>4</sup> -*P. vivax*

<sup>5</sup> -*P. ovale*

<sup>6</sup> -*P. malariae*



مالاریای میمون، یعنی پلاسمودیوم ناولزی<sup>1</sup> نیز از نواحی جنگلی آسیای جنوب شرقی گزارش شده است.

علائم اولیه مالاریا غیر اختصاصی بوده و مشابه علایم بیماری های ویروسی سیستمیک خفیف می باشد که شامل: سردرد، سستی، خستگی، ناراحتی شکمی، و دردهای عضلانی و مفصلی است که معمولاً با تب، لرز، عرق، بی اشتها، استفراغ و ناخوشی های وخیم تر شونده همراهی می کند. لذا، مالاریا، به ویژه در نواحی آندمیک، بر پایه علایم تنها، و به علت این که این علایم غیر اختصاصی هستند، مکرراً تشخیص داده نمی شود. در این مرحله اولیه، با هیچ نوع دلیلی مبنی بر نقص عملکرد حیاتی یک ارگان، بیمار می تواند با بهبودی سریع و کاملی که با ارائه درمان فوری و موثر فراهم می گردد بی درنگ درمان شود. هر چند، اگر که داروهای غیرموثر داده شده و یا درمان به تاخیر افتاده باشد، بالاخص در مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم، بار انگلی افزایش یافته و ممکن است در پی آن مالاریای شدید<sup>2</sup> روی دهد و این حالتی پیشرونده است که ممکن است در عرض چند ساعت رخ دهد. مالاریای سخت و شدید معمولاً با یکی یا تعدادی از علایم ذیل تظاهر می یابد: کما<sup>3</sup> (مالاریای مغزی)، اسیدوز متابولیک<sup>4</sup>، آنمی شدید، هایپوگلیسمی<sup>5</sup>، نقص حاد کلیوی<sup>6</sup> یا ادم حاد ریوی<sup>7</sup>.

در این مرحله بیماری، مرگ و میر موردی در افراد دریافت کننده درمان به طور تئوریک حدود 10-20% می باشد. هر چند که، اگر درمان نشده رها گردند، مالاریای سخت در اکثریت موارد کشنده خواهد بود.

ماهیت بیماری بالینی مالاریا به میزان زیادی به سطح زمینه ای ایمنی اکتسابی محافظت کننده، یعنی فاکتوری که برآمد الگو و شدت انتقال مالاریا در ناحیه محل سکونت می باشد، بستگی دارد.

---

<sup>1</sup> -*P. knowlesi*

<sup>2</sup> -*severe malaria*

<sup>3</sup> -*coma*

<sup>4</sup> -*metabolic acidosis*

<sup>5</sup> -*hypoglycaemia*

<sup>6</sup> -*acute renal failure*

<sup>7</sup> -*acute pulmonary oedema*





زمانی که انتقال مالاریا پایدار<sup>1</sup> می گردد، به این معنی است که در این مکان جمعیت افراد به صورت ممتد با تلقیح های مالاریایی کاملاً ثابت، و با نسبت بالا (میزان تلقیح حشره ای<sup>2</sup>  $[EIR] > 10$  در سال) مواجهه شده اند و ایمنی جزئی به بیماری بالینی و تظاهرات شدید آن و به طور اولیه در کودکان حاصل شده است. در چنین موقعیت هایی، که در بیشتر نواحی زیر صحرا و بخش هایی از اقیانوسیه مستولی می باشد، بیماری بالینی حاد شرح داده شده در بالا بیشتر به اطفال کوچک، یعنی کسانی که از بار انگلی بالا و بیماری بالینی حاد رنج می برند، محدود شده است. اگر که درمان صورت نگیرد، این حالت می تواند به سرعت به سمت مالاریای شدید منتهی گردد؛ نوجوانان و بالغین تا حدی ایمن بوده و به ندرت از بیماری بالینی رنج می برند، و اگرچه ممکن است که حامل بار انگلی خونی پایینی نیز باشند. هرچند، ایمنی در بارداری دستخوش تغییر شده و اغلب، حداقل تا اندازه ای، زمانی که افراد از نواحی آندمیک برای مدت های طولانی خارج می شوند، به تدریج دچار فقدان می گردد (معمولاً پس از چندین سال). در نواحی حضور مالاریای ناپایدار<sup>3</sup>، که بر بیشتر آسیا و آمریکای لاتین و بخش های باقی مانده دنیا که در آنها مالاریا آندمیک می باشد مستولی می باشد، میزان تلقیح (توسط پشه) به میزان زیادی در طول فصل ها و سال ها تغییر می کند. میزان تلقیح حشره ای معمولاً  $< 5$  مورد در هر سال و اغلب  $< 1$  مورد در هر سال می باشد. این مطلب اکتساب ایمنی را آهسته نموده و منجر به این می شود که افراد همه گروه های سنی، بالغین و کودکان به طور یکسان، از مالاریای بالینی حاد رنج برده و اگر که درمان نشود با ریسک بالایی در جهت پیشروی به سمت مالاریای شدید همراه خواهد بود. در نواحی با مالاریای غیر پایدار زمانی که به علت افزایش ناگهانی در تراکم پشه ناقل میزان تلقیح به سرعت افزایش می یابد ممکن است اپیدمی هایی رخ دهد. اپیدمی ها به صورت یک بروز بسیار بالای مالاریا در همه گروه های سنی تظاهر یافته و می توانند سرویس های بهداشتی را دچار مشکل نمایند. اگر که درمان موثر فوری به صورت گسترده در دسترس نباشد مالاریای شدید شایع می گردد. افراد غیر ایمن مسافرت کننده به نواحی آندمیک مالاریا در ریسک بالای ابتلا به مالاریا قرار دارند، مگر آنکه اقدامات پیشگیری کننده به عمل آورده شود، و اگر که

<sup>1</sup> -stable

<sup>2</sup> -entomological inoculation rate

<sup>3</sup> - unstable



عفونت ها به سرعت و به طور موثر درمان نگردد بیماری به سمت مالاریای شدید کشنده پیشروی می کند.

با کنترل موثر مالاریا ( نظیر پوشش وسیع جمعیتی با برنامه کنترل موثر ناقلین و گسترش به کارگیری ACTs (درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین) در مقیاس وسیع)، شمار تلقیح های مالاریایی به میزان زیادی می تواند کاهش داده شود؛ حال در این برهه اگر که اقدامات کنترلی به خوبی صورت نگیرد، به تغییرات متقابلی در نمای اپیدمیولوژیکی (بالینی) ناحیه مورد نظر و ریسک ایجاد اپیدمی منتهی خواهد شد.

### 3. اهداف درمانی:

#### 1.3 مالاریای غیر وخیم:

هدف از درمان مالاریای غیر وخیم شده بهبود عفونت تا آنجا که ممکن است هر چه سریع تر می باشد. بهبودی تحت عنوان حذف نمودن انگل هایی که سبب ایجاد بیماری می شوند از بدن تعریف می شود. این کار از پیشروی در جهت ایجاد بیماری شدید، و ناخوشی های مضاعف بعدی مرتبط با شکست درمان پیشگیری می نماید. در ارزیابی های درمانی، ضروری است که وضعیت بیماران به جهت ارزیابی های درمانی مناسب برای مدت زمان کافی تحت پیگیری قرار گیرد (بخش 5-1 را مشاهده کنید). هدف غایی بهداشت عمومی از درمان کاهش دادن انتقال عفونت به دیگران می باشد، یعنی کاهش دادن مخزن عفونت و پیشگیری نمودن از ظهور و گسترش مقاومت به داروهای ضد مالاریایی می باشد (ضمیمه شماره 4 را مشاهده کنید). هم چنین نمای اثرات زیان آور و تحمل پذیری داروهای ضد مالاریایی و سرعت پاسخ های درمانی نیز از اهمیت قابل ملاحظه ای برخوردار می باشند.

#### 2.3 مالاریای سخت (شدید)<sup>1</sup>:

در مالاریای سخت هدف اولیه از درمان ضد مالاریایی پیشگیری نمودن از مرگ می باشد. در درمان مالاریای مغزی، پیشگیری از نارسایی های نورولوژیکی نیز هدف مهمی می باشد. در درمان مالاریای سخت در دوران حاملگی هدف اولیه، حفظ زندگی مادر می باشد. در کلیه موارد مالاریای سخت، پیشگیری از بازگشت بیماری<sup>2</sup> و اجتناب از اثرات زیان آور کم اهمیت در اولویت های بعدی قرار دارند.

<sup>1</sup> - *severe malaria*

<sup>2</sup> - *recrudescence*



#### 4. مقاومت به داروهای ضد مالاریایی:

مقاومت به داروهای ضد مالاریایی در کلیه گروه های ضد مالاریایی، از جمله مشتقات آرتمیسینین اثبات شده که چالش بزرگی در جهت کنترل مalaria می باشد. استفاده گسترده و بی رویه داروهای ضد مالاریایی فشار انتخابی قوی را بر روی انگل های مalaria در جهت ایجاد سطوح بالای مقاومت، اعمال می نماید.

مقاومت می تواند با همراه نمودن داروهای ضد مالاریایی با مکانیسم های مختلفی از کارکردهای درمانی و تامین درجات درمانی بسیار بالا به واسطه تبعیت کامل از دوز صحیح رژیم های درمانی پیشگیری شده، یا رخ نمود آن به میزان قابل ملاحظه ای آهسته گردد. اطلاعات بیشتر در زمینه ظهور، گسترش و پیشگیری از مقاومت به داروهای ضد مالاریایی در ضمیمه شماره 6 ارائه می گردد.

#### 1.4 تاثیر مقاومت:

در ابتدا، در سطوح پایین مقاومت و با شیوع پایینی از مalaria، تاثیر مقاومت به داروهای ضد مalaria بی سر و صدا می باشد. در هجوم و رخ نمود اولیه مقاومت، علایم آغازین عفونت فروکش نموده و به نظر می رسد که بیمار برای دوره کوتاهی از زمان بهتر شده است؛ و هر چند که، علایم دوباره بازگشت نموده (معمولاً مابین سه تا شش هفته بعد از درمان)، و ممکن است که آنمی بدتر شده و احتمال زیادتری از حضور حاملین گامتوسیت ها ( که به نوبه خود حاملین ژن های ایجاد مقاومت نیز هستند) وجود دارد. بیمار و دست اندرکاران درمانی غالباً این چهره های اولیه مقاومت را به عنوان یک عفونت به تازگی کسب شده تعبیر می کنند. ممکن است که مقاومت تشخیص داده نشود، مگر اینکه در این مرحله بررسی های دارویی بالینی انجام پذیرد.

هم چنان که مقاومت بدتر می شود، وقفه های مابین عفونت اولیه و بازگشت آن کوتاه تر می گردد؛ سرانجام برطرف نمودن علایم متعاقب درمان دچار شکست شده و محتمل است که بروز مalaria در موقعیت های با انتقال پایین افزایش یافته، و مرگ و میر در کلیه مواضع افزایش یابد.

#### 2.4 پراکندگی جهانی مقاومت:

مقاومت به داروهای ضد مالاریایی در پلاسمودیوم فالسی پاروم، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم ویواکس اثبات شده است. در پلاسمودیوم فالسی پاروم، مقاومت در کلیه داروهای ضد مالاریایی استفاده شده رایج (آمودیاکین، کلروکین، مفلوکین، کینین، و



سولفادوکسین - پیریمتامین) و، به تازگی در مشتقات آرتمیسینین مشاهده شده است. پراکندگی جغرافیایی و درجات گستردگی (این مقاومت) به طور قابل ملاحظه ای متنوع می باشد. پلاسمودیوم ویواکس در بسیاری از نواحی به سرعت به سولفادوکسین - پیریمتامین مقاوم شده است، حال آنکه مقاومت به کلروکین به میزان زیادی به اندونزی، گینه جدید پاپوا، تیمور شرقی و سایر بخش های اقیانوسیه محدود شده است. هم چنین گزارش هایی از مقاومت از برزیل و پرو نیز گزارش شده است. پلاسمودیوم ویواکس در بیشتر نواحی آسیای جنوب شرقی، شبه قاره هند، شبه جزیره کره، خاورمیانه، شمال شرقی آفریقا، و در بیشتر نواحی آمریکای مرکزی و جنوبی به کلروکین حساس باقی مانده است.

### 3.4 ارزیابی اثربخشی و مقاومت دارویی:

روش های ذیل جهت ارزیابی اثربخشی و مقاومت به داروهای ضد مالاریایی در دسترس می باشند:

- ارزیابی خواص درمانی در شرایط درون تنی<sup>1</sup>؛
  - ژنوتایپ مولکولی جهت تمایز بین عفونت مجدد<sup>2</sup> و بازگشت بیماری<sup>3</sup>؛
- مطالعه حساسیت انگل به داروها در محیط کشت مصنوعی و شرایط این ویترو؛  
نشان گره های مولکولی .

### 5. سیاست درمانی ضد مالاریایی:

سیاست های ملی درمان ضد مالاریایی بایستی متوجه عرضه نمودن داروهای ضد مالاریایی باشند که بسیار موثر هستند.

### 1.5 معیارهای تغییر سیاست درمانی ضد مالاریایی:

عامل تعیین کننده اصلی در سیاست درمانی ضد مالاریایی اثربخشی درمانی داروهای ضد مالاریایی مورد استفاده می باشد. سایر عوامل مهم شامل: تغییر الگوی ناخوشی و مرگ و میر مرتبط با مالاریا؛ عدم رضایت مصرف کننده ها از سیاست های کنونی؛ و قابل دسترس بودن داروها، استراتژی ها و مسیرهای جایگزین می باشد. کنترل اثربخش درمانی شامل ارزیابی برآمدهای بالینی و انگل شناسی درمان بعد از حداقل 24

<sup>1</sup> *In vivo*

<sup>2</sup> - *re-infection*

<sup>3</sup> - *recrudescence*



روز پس از شروع درمان مناسب جهت پایش و بررسی ظهور مجدد انگل ها در خون می باشد. ظهور مجدد همان ژنوتایپ اشاره بر کاهش حساسیت انگل به درمان دارویی می نماید.

درمان ضد مالاریایی بایستی بر پایه درجات درمان انگل شناسی ارزیابی گردد. مدت زمان پیگیری پس از درمان، بر پایه نیمه عمر دفع داروهای ضد مالاریایی ارزیابی شده می باشد. مدت زمان توصیه شده کنونی جهت پیگیری حداقل 28 روز برای تمام داروهای ضد مالاریایی می باشد، و حال آنکه بر حسب نیمه عمر دفع داروها، این مدت برای دوره بیشتری از زمان افزایش می یابد (برای ترکیبات با مفلوکین و پیراکین 42 روز است). زمانی که ممکن باشد، سطوح خونی یا پلاسمایی داروهای ضد مالاریایی نیز بایستی در ارزیابی های بعدی اندازه گیری شوند تا اینکه مقاومت دارویی از شکست درمانی ناشی از ارائه نامناسب دارویی بتواند مشخص گردد.

در موقعیت های با انتقال بالا عفونت مجدد اجتناب ناپذیر بوده، ولیکن درمان مالاریا (یعنی پیگیری از بازگشت بیماری) دارای اهمیت می باشد؛ این درمان برای هر دوی هم بیمار، با کاهش دادن آنمی، و هم جامعه، با کاهش دادن مخازن انگلی و آهسته نمودن ظهور و گسترش مقاومت، مفید می باشد. دفع آهسته تر داروهای ضد مالاریایی مزایای بیشتری از جهت قطع عفونت های مالاریایی که به تازگی و در طول دوره ای که سطوح باقی مانده داروی ضد مالاریایی در بدن حضور دارند، حاصل شده اند را فراهم می نماید. از طرف دیگر، این سطوح باقی مانده دارویی یک فشار انتخابی به سمت مقاومت را ایجاد می نمایند. در این توصیه های درمانی (در این کتاب) اثربخشی درمانی داروهای ضد مالاریایی بر فراهم نمودن دوره ای از پروفیلاکسی تقدم داشته است.

## 2.5 حد نهایی اثر درمانی جهت تغییر سیاست درمانی:

اگر که در ارزیابی انجام شده از طریق پایش های درون تنی اثرات درمانی، نسبت نهایی شکست درمانی  $\geq 10\%$  باشد، تغییری در داروی ضد مالاریایی توصیه شده در سیاست درمانی ملی مالاریا بایستی اعمال گردد. انتخاب یک داروی ضد مالاریایی جدید و یا جایگزین جهت استفاده در سطح بهداشت عمومی و در بطن خط مشی ملی درمانی، بایستی بر پایه میانگین درجه درمانی  $95\% >$ ، مطابق آنچه در آزمایشات بالینی ارزیابی شده است، باشد.



## 6. تشخیص مalaria:

تشخیص صحیح و فوری مalaria بخشی از مدیریت موثر بیماری می باشد. تشخیص مalaria بر پایه ظن بالینی و جداسازی انگل در خون (به طور انگل شناسی یا تشخیص تاییدی) می باشد. حساسیت<sup>1</sup> بالای تشخیص در نواحی آندمیک مalaria به ویژه در مورد آسیب پذیرترین گروه های جمعیتی، نظیر بچه های کوچک و جمعیت های غیر ایمن، که بیماری می تواند به سرعت در آنها کشنده باشد، بسیار مهم است، حال آنکه اختصاصیت<sup>2</sup> بالا درمان غیر ضروری با داروهای ضد مalaria را کاهش داده و تشخیص سایر بیماری های تب دار در کلیه مکان ها را بهبود می بخشد. لذا، تشخیص با کیفیت بالای مalaria در کلیه مکان ها مهم می باشد. اطلاعات بیشتر در زمینه تشخیص مalaria در ضمیمه شماره 5 فراهم شده است.

### 1.6 تشخیص بالینی:

آثار و علائم مalaria غیراختصاصی هستند. مalaria از نظر بالینی بیشتر بر اساس تب یا یک تاریخچه ای از تب مورد تردید واقع می شود. تشخیص تنها بر پایه چهره های بالینی اختصاصیت بسیار پایینی داشته و منجر به درمان غیر ضروری و بیش از اندازه می گردد. سایر علل ممکنه تب و نیاز به درمان جایگزین یا اضافه نیز می بایست همیشه به دقت در نظر گرفته شود. توصیه های WHO جهت تشخیص یا شک بالینی مalariaی وخیم نشده و در وضعیت های اپیدمیولوژیکی مختلف مطابق ذیل می باشد (برگرفته از مجمع کارشناسان مalariaی WHO. گزارش بیستم ژنو، سازمان بهداشت جهانی، 2000، از مجموعه گزارش های تکنیکی WHO، شماره 892):

در موقعیت هایی که ریسک مalaria پایین می باشد، تشخیص بالینی مalariaی وخیم نشده بایستی بر پایه احتمال مواجهه با مalaria و یک تاریخچه ای از تب در سه روز قبل و با هیچ نوع نمایی از سایر بیماری های شدید، صورت پذیرد.

در موقعیت هایی که ریسک مalaria بالا می باشد، تشخیص بالینی بر پایه تاریخچه ای از تب در 24 ساعت قبلی و یا وجود آنمی است، چرا که رنگ پریدگی کف دست ها به نظر می رسد که قابل قبول ترین علامت در بچه های کوچک می باشد.

<sup>1</sup> - sensitivity

<sup>2</sup> - specificity



در کلیه موقعیت ها، شک بالینی به مالاریا بایستی با یک تشخیص انگل شناسی تایید گردد. هر چند، در موقعیت هایی که تشخیص انگل شناسی ممکن نیست، می بایست تصمیم گیری جهت فراهم آوردن درمان ضد مالاریایی بر پایه احتمال قبلی که بیماری مالاریا می باشد، انجام پذیرد.

می بایست همیشه سایر علل ممکنه تب و احتیاج به درمان جایگزین، به دقت در نظر گرفته شود. در کودکان زیر سن پنج سال، استراتژی صندوق کودکان ملل متحده (یونیسف) <sup>1</sup>/WHO جهت مدیریت کامل بیماری کودکان <sup>2</sup>(IMCI) یعنی الگوریتم (روش گام به گام حل مسایل مثلاً برای رسیدن به تشخیص) عملی برای مدیریت یک کودک بیمار بایستی مورد استفاده قرار بگیرد تا ارزیابی کامل و مدیریت موردی مناسبی از کودکان در سطح اولیه تسهیلات سلامتی تامین گردد.

## 2.6 تشخیص انگل شناسی:

دگرگونی اپیدمیولوژی مالاریا و معرفی *ACTs* (درمان ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین) ضرورت بهبودی بخشیدن به اختصاصیت تشخیص های مالاریایی را افزایش داده است. تشخیص های انگل شناسی مزایای ذیل را دارا می باشد:

مراقبت از بیمار را در بیماران مثبت از نظر انگل، بهبود می بخشد؛

شناسایی بیماران منفی از نظر انگل را که می بایست سایر تشخیص ها در مورد آنها اعمال گردد، ممکن می سازد؛

از استفاده غیر ضروری داروهای ضد مالاریایی پیشگیری نموده، و کثرت وقوع اثرات مضر دارو به خصوص در آنهایی که نیاز به دارو ندارند، و فشار انتخابی دارویی برای ایجاد انگل های مقاوم را کاهش می دهد؛

جداسازی و گزارش موارد مالاریا را ارتقا می بخشد؛

شکست های درمانی را تایید می نماید.

دو روش در استفاده روتین جهت تشخیص انگل شناسی میکروسکوپ نوری و آزمایش های تشخیصی سریع <sup>3</sup>(RDTs) می باشند. روش دومی آنتی ژن ها یا آنزیم های اختصاصی انگل را جدا نموده و تا اندازه قابلیت خاصی برای تشخیص گونه ها را دارا می باشد. به کارگیری روش میکروسکوپی و *RDTs* می بایست با اطمینان از کیفیت آنها

<sup>1</sup> - WHO /United Nation Children's Fund (UNICEF)

<sup>2</sup> - Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)

<sup>3</sup> - Rapid Diagnostic Tests (RDTs)



همراه باشد. درمان ضد مالاریایی بایستی به موارد آزمایش مثبت محدود شده و موارد منفی بایستی از نظر سایر علل شایع تب دوباره ارزیابی شوند. سودمندی تشخیص انگل شناسی تماماً بستگی به تبعیت مسئولین مراقبت های سلامتی از نتایج در مدیریت بیماران دارد، البته به جز مواقعی که شدت بیماری استفاده از داروهای ضد مالاریایی را در موارد آزمایش منفی، و نظر به حداقل ریسک ممکنه آزمایش های منفی کاذب، توجیه می نماید. اگر که بیمار دوز تازه ای از مشتقات آرتمیسینین را دریافت کرده باشد ریسک خطر آزمایش میکروسکوپی منفی کاذب بیشتر خواهد بود.

نتایج تشخیص انگل شناسی بایستی در عرض زمان کوتاهی (کمتر از دو ساعت) از حضور بیمار در دسترس قرار بگیرد.

در موارد فقدان یا تاخیر تشخیص آزمایشگاهی، بیماران مشکوک به مالاریای سخت، و سایر گروه های پرخطر، بایستی بر اساس زمینه بالینی فوراً درمان بشوند.

### 1.2.6 انتخاب بین آزمایش های تشخیصی سریع و میکروسکوپی:

انتخاب بین روش *RDTs* و میکروسکوپی بستگی به شرایط محلی، شامل مهارت های قابل دسترس (وجود پرسنل کارآموده)، فشار ارجاع موارد بیماران، اپیدمیولوژی مالاریا و احتمال استفاده از میکروسکوپ جهت تشخیص سایر بیماری ها دارد. در مکان هایی که فشار ارجاع موارد بیماران تب دار بالاست، به نظر می رسد که روش میکروسکوپی ارزان تر از روش *RDTs* بوده، ولیکن ممکن است از نظر عملی کمتر امکان پذیر باشد. روش میکروسکوپی به علت اینکه می تواند جهت تعیین گونه و تعداد کمی انگل ها، و نیز ارزیابی پاسخ به درمان ضد مالاریایی مورد استفاده قرار گیرد مزایای بیشتری را دارا است. روش میکروسکوپی هم چنین می تواند در تشخیص سایر علل تب نیز استفاده گردد. هر چند، یک اشکال اصلی روش میکروسکوپ نوری نیازمندی آن به کارمندان به خوبی آموزش دیده و ماهر، و یک منبع انرژی جهت نیروی برق میکروسکوپ می باشد. در بسیاری از نواحی، بیماران مالاریایی در خارج از مراکز بهداشتی رسمی، مثلاً در اجتماع، در خانه یا بخش های خصوصی درمان می شوند؛ به طور کلی روش میکروسکوپی در بسیاری از چنین شرایطی قابل اجرا نبوده، ولیکن شاید روش *RDTs* امکان پذیر باشد. از طرفی عموماً روش *RDTs* جهت جداسازی آنتی ژن انگلی گران تر بوده و به کارگیری آن در بسیاری از این موقعیت ها به طور قابل ملاحظه ای هزینه بر می باشد. حساسیت و اختصاصیت روش *RDTs* متنوع بوده، و آسیب پذیری آنها در برابر دمای بالا و رطوبت محدودیت مهمی می باشد. علی رغم تمام این مشکلات، روش





*RDTs* گسترش استفاده از روش های تشخیصی تاییدی را امکان پذیر نموده است. آزمایش های کاربردی و مدارک علمی منتج از بهترین تجربیات حاصل از انجام آنها در مقیاس وسیع، اگرچه هنوز هم محدود می باشند، بایستی ما را در به کارگیری با مقیاس وسیع روش *RDTs* و در سطحی برنامه دار رهنمون نماید.

در تشخیص موارد مالاریای شدید، روش میکروسکوپی گزینه ارجح می باشد؛ این روش تنها تشخیص مالاریا را فراهم ننموده، بلکه در ارزیابی نمودن سایر پارامترهای مهم دخیل در وضعیت یک بیمار شدیداً ناخوش، نیز مفید واقع می شود. در موقعیت هایی که روش *RDTs* جهت تایید مالاریا استفاده شده است، این کار اجازه تعیین سریع درمان ضد مالاریایی را به ما می دهد، و هر چند، هر کجا که ممکن باشد آزمایشات میکروسکوپی جهت افزایش مدیریت همه جانبه بیمار توصیه می گردد.

### **3.6 در مواردی که انتقال مالاریا پایین - تا - متوسط بوده و یا ناپایدار می باشد:**

تایید انگل شناسی تشخیص مالاریا قویاً توصیه می گردد. این مهم بایستی به توسط روش میکروسکوپی با کیفیت بالا یا، در جایی که این روش در دسترس نباشد، به توسط روش *RDTs* فراهم گردد. موقعیت های با انتقال پایین تا متوسط بیشتر نواحی خارج از آفریقا را شامل می شود. در آفریقا، این نواحی بسیاری از مناطق شهری که در آنها برنامه های کنترل مالاریایی موثری انجام می پذیرد را شامل می شوند؛ در طول فصل انتقال پایین، این نواحی شامل مناطق با مالاریای فصلی می گردد.

در وضعیت هایی که بروز مالاریا بسیار پایین می باشد، تشخیص انگل شناسی کلیه موارد همراه با تب منتهی به صرف هزینه قابل توجهی جهت جداسازی تنها یک تعداد اندکی از بیمارانی که حقیقتاً از مالاریا رنج می برند، می گردد. در چنین موقعیت هایی، دست اندرکاران سلامت بایستی جهت شناسایی بیمارانی که ممکن است با مالاریا مواجه شده باشند (به طور مثال، مسافرت اخیر به ناحیه آندمیک مالاریا، یا فقدان اقدامات پیشگیرانه موثر) و دارای علایمی هستند که ممکن است مرتبط با مالاریا باشد و قبل از اقدام به آزمایش انگل شناسی، آموزش داده شوند. ( شدت انتقال به طور قرار دادی بر حسب *EIR* (*Entomological Inoculation Rates*) بیان می گردد (بخش 2 را مشاهده کنید). هنوز توافقی بر روی معیارهایی جهت تعیین آستانه بین وضعیت های انتقال زیاد و کم تا متوسط وجود ندارد. معیارهای پیشنهاد شده شامل موارد ذیل است: نسبت کلیه کودکان زیر سن پنج سال با پارازیتمی آشکار، و نیز انسیدانس (بروز یا وقوع) افراد با طحال قابل لمس در زیر ناف در کودکان با سن 9-2 ساله می باشد.



دستورالعمل های *IMCI* توصیه می کند نواحی که در آنها کمتر از 5% کودکان کوچک با تب دارای پارازیتمی مالاریایی هستند بایستی به عنوان وضعیت های با انتقال پایین در نظر گرفته شوند.

#### 4.6 در موقعیت های با انتقال بالای پایدار:

تایید انگل شناسی تشخیص مalaria که به توسط روش میکروسکوپی با کیفیت بالا یا، در جایی که در دسترس نیست، به توسط روش *RDTs* فراهم می گردد برای کلیه موارد مشکوک به مalaria توصیه شده است. موقعیت های با انتقال بالا شامل اکثریت نواحی در برخی قسمت های اقیانوسیه و زیر صحرای آفریقا می باشد. در این موقعیت ها، میزان لام مثبت در کودکان زیر سن پنج سال همراه با تب بیشتر از 5% می باشد. تایید انگل شناسی مalaria در وضعیت های با انتقال بالای پایدار توصیه می گردد؛ این کار تشخیص تفریقی تب، و مدیریت موارد همراه با تب را بهبود بخشیده، و استفاده غیر ضروری از داروهای ضد مالاریایی را کاهش می دهد. درمان ضد مالاریایی بر پایه شک بالینی به مalaria بایستی تنها در موقعیت هایی که تشخیص انگل شناسی در دسترس نمی باشد، مورد توجه قرار گیرد.

این ملاحظات اهمیت زیادی را به ویژه در جمعیت های آسیب پذیر (به طور مثال، کودکان زیر سن پنج سال، زنان باردار، موارد مشکوک به مالاریای شدید، و در وضعیت هایی با شیوع بالایی از اچ آی وی<sup>1</sup> / ایدز<sup>2</sup> که در آنها بیماران با تب یا تاریخچه ای از تب حضور داشته، و البته علت واضح دیگری از تب وجود ندارد) که در آنها بیماری می تواند به سرعت کشنده شود، دارا می باشد.

#### 5.6 تشخیص گونه های انگل مalaria:

در نواحی که دو یا تعداد بیشتری از گونه های انگل های مalaria شایع هستند، تنها روش انگل شناسی اجازه تشخیص یک گونه را به ما خواهد داد. در جاهایی که عفونت تکی با پلاسمودیوم ویواکس شایع است و روش میکروسکوپی در دسترس نیست، توصیه می شود که یک تست *RDT* ترکیبی، که حاوی یک آنتی ژن پان- مالاریا<sup>3</sup> است استفاده گردد. (پان پیشوندی یونانی به معنی همه می باشد، به طور مثال پان سیتوپنی، که کاهش «همه» رده های سلولی را گویند و در کالا آزار مشاهده می گردد.

<sup>1</sup> - HIV

<sup>2</sup> - AIDS

<sup>3</sup> - Pan- malaria antigen



آنتی ژن پان مالاریا نیز به معنی آنتی ژنی است که از همه انواع مالاریا منتج شده باشد (م. ۰)

در جاهایی که پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه و یا پلاسمودیوم اواله، تقریباً همیشه به عنوان یک عفونت توام<sup>۱</sup> با پلاسمودیوم فالسی پاروم هستند، ممکن است که یک تست *RDT* جدا کننده پلاسمودیوم فالسی پاروم به تنهایی کافی باشد؛ درمان مالاریایی غیر فالسی پاروم تنها به موارد با نتیجه آزمایش منفی که در آنها علامت واضح دیگری برای بیماری وجود ندارد ارائه می گردد. درمان ضد عود<sup>۲</sup> با پیرماکین تنها بایستی به موارد با تشخیص تایید شده پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم مالاریه و در نبود موارد منع استعمال این دارو مثل مورد نقص آنزیم گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز<sup>۳</sup> (*G6PD*) ارائه گردد.

### 6.6 در اپیدمی ها و فوریت های پیچیده:

در وضعیت های اپیدمی و فوریت های پیچیده، ممکن است تسهیلات لازم جهت تشخیص انگل شناسی برای پوشش دادن فشار موارد در دسترس نبوده و یا ناکافی باشد. در چنین شرایطی، شاید نشان دادن و اثبات وجود انگل قبل از درمان و در همه موارد تب دار غیر عملی و غیر ضروری باشد (جزئیات بخش 1.11 را مشاهده کنید).

### جدول 1.6

#### خلاصه توصیه های تشخیص انگل شناسی

- تایید انگل شناسی فوری به توسط روش میکروسکوپی، یا *RDTs* در کلیه بیماران مشکوک به مالاریا و قبل از اینکه درمان شروع شود، توصیه می گردد.
- درمان بر پایه شک بالینی منحصراً بایستی فقط در زمانی که روش تشخیص انگل شناسی در دسترس نیست، در نظر گرفته شود.

<sup>۱</sup> - co-infection

<sup>۲</sup> - anti-relaps

<sup>۳</sup> - glucose-۶-phosphate dehydrogenase (*G6PD*) deficiency



## 7. درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم:

برای مقابله نمودن با تهدید ایجاد مقاومت پلاسمودیوم فالسی پاروم به درمان های تک دارویی، و بهبود نتیجه درمانی، WHO چنین پیشنهاد می کند که درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم استفاده گردد (ضمیمه شماره 7 را نیز مشاهده کنید).

اگرچه اساساً در سال های اخیر ارائه مدارک پایه ای تایید کننده مزایای روش ترکیبی بر پایه آرتمیسینین رشد داشته است، ولی هنوز تغییرپذیری های جغرافیایی اساسی در اثربخشی گزینه های ACT موجود وجود دارند، که اهمیت کنترل منظم اثربخشی ACTs های مورد استفاده توسط کشورها را برای اطمینان از اینکه گزینه های ACT مناسبی به کار گرفته شده است را برجسته می نماید.

### 1.7 تعریف مالاریای وخیم نشده:

مالاریای وخیم نشده به عنوان مالاریای علامت دار است که فاقد نشانه های شدیدی بودن بیماری یا فاقد مدرکی (بالینی یا آزمایشگاهی) مبنی بر اختلال عملکرد ارگان های حیاتی می باشد. نشانه ها و علائم مالاریایی وخیم نشده غیر اختصاصی می باشند. بنابراین، غالباً بر اساس تب یا تاریخچه ای از تب به مالاریا مشکوک می شویم.

### 2.2 دلیل اساسی جهت درمان ترکیبی ضد مالاریایی:

درمان ترکیبی ضد مالاریایی استفاده هم زمان دو یا تعداد بیشتری از داروهای شیزونت کش<sup>1</sup> خونی با طرز عمل مستقل و، لذا، اهداف بیوشیمیایی متفاوت در انگل می باشد. اساس این کار دو قسمتی است: (1) ترکیب نمودن که اغلب موثرتر است؛ و (2) در موارد بسیار نادر که یک انگل جهش یافته به یکی از داروها مقاومت پیدا می کند مسیر دونو<sup>2</sup> را در طول مرحله عفونت ایجاد می کند، و این انگل مقاوم به توسط داروی ضد مالاریایی دیگر (که هنوز انگل به آن حساس است) کشته خواهد شد. چنین تصور می شود که این محافظت متقابل در پیشگیری یا به تاخیر انداختن پیدایش مقاومت عمل می کند. برای تحقق یافتن این دو مزیت، داروهای همراه در یک ترکیب بایستی مستقلاً و به میزان کافی در درمان مالاریا موثر باشند.

<sup>1</sup> -schizontocidal

<sup>2</sup> -denovo



## 1.2.7 درمان ترکیبی که بر پایه آرتمیسینین نیست:

درمان های ترکیبی که بر پایه آرتمیسینین نیستند شامل سولفادوکسین - پریمتامین به علاوه کلروکین ( $SP+CQ$ ) یا آمودیاکین ( $SP+AQ$ ) می باشند. غالب شدن سطوح بالای از مقاومت به این داروها در شکل تک درمانی اثربخشی آنها را حتی به صورت ترکیبی نیز پایین آورده است.

دلایل متقاعد کننده ای وجود ندارد که کلروکین به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین کارایی بیشتری نسبت به  $SP$  به تنهایی، فراهم می نماید، و لذا این ترکیب توصیه نمی گردد؛ آمودیاکین به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین می تواند موثرتر از هر یک از داروها به تنهایی باشد؛ ولیکن این ترکیب معمولاً در درجه دوم نسبت به  $ACTs$  قرار داشته، و برای مدت طولانی جهت درمان مالاریا توصیه نمی گردد.

## جدول 1.7

توصیه: از مصرف داروهایی غیر از  $ACTs$  جهت درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده صرف نظر کنید .

▲ درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین بایستی با ارجحیت به آمودیاکین به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم به کار برده شود.

(جزو توصیه های قوی و با مدارک با سندیت متوسط می باشد)

بررسی درجه بندی (ضمیمه شماره 7، و جداول A: 7.1.1 - A: 4.1.7 را مشاهده کنید):

در ارزیابی های مقایسه ای  $AQ+SP$  نسبت به  $ACTs$  توصیه شده، نتایج  $AQ+SP$  به میزان زیادی گونه گون می باشد. درجات شکست درمانی در روز 28 ام (بعد از انجام روش واکنش زنجیره ای پلی مرازی ( $PCR$ )) بالای 16% در اوگاندا<sup>1</sup> و 24% در رواندا<sup>2</sup> می باشد. به علاوه، ترکیب  $AQ+SP$  در کاهش حاملین گامتوسیت ها نسبت به ترکیبات حاوی مشتقات آرتمیسینین کمتر موثر می باشد. ترکیب  $AQ+SP$  به میزان

<sup>1</sup> - Uganda

<sup>2</sup> - Rwanda



کافی در ارزیابی هایی از سنگال<sup>1</sup> در سال 2003، بورکینافاسو<sup>2</sup> در سال 2005، و ماداگاسکار<sup>3</sup> در سال 2006 مورد استفاده قرار گرفته است.

### سایر ملاحظات:

دیدگاه پانل این است که به نظر می رسد گسترش ادامه دار ایجاد مقاومت به آمودیاکین و سولفادوکسین - پریمتامین اثربخشی این ترکیب را در بیشتر کشورهای آفریقایی کاهش داده، و لذا، استفاده آنها به عنوان همراه در ترکیبات ACT را نیز کاهش بدهد.

### 2.2.7 درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین :

اینها ترکیباتی هستند که یکی از اجزاء آنها آرتمیسینین و مشتقات آن (آرتسونات<sup>4</sup>، آرتمتر<sup>5</sup>، دی هیدروآرتمیسینین<sup>6</sup>) می باشد. آرتمیسینین پاک سازی سریعی از پارازیت می (وجود انگل در خون را گویند) و رفع سریع علائم را، با کاهش دادن تعداد انگل 100 تا 1000 برابر در هر چرخه غیرجنسی انگل (معادل تقریباً 10000 انگل در هر 48 ساعت چرخه غیرجنسی) ایجاد می نماید، که بیشتر از سایر داروهای ضد مالاریایی در دسترس متداول این کار را به انجام می رساند. به علت آنکه آرتمیسینین و مشتقات آن به سرعت دفع می شوند، زمانی که به تنهایی یا به همراه ترکیبات به سرعت دفع شونده (مثل تتراسایکلین ها<sup>7</sup>، کلیندامایسین<sup>8</sup>) ارائه می شوند، یک دوره 7 روزه درمانی با ترکیب آرتمیسینین مورد نیاز می باشد (ضمیمه 3 را جهت جزئیات بیشتر مشاهده کنید). این دوره طولانی درمانی با آرتمیسینین می تواند زمانی که در ترکیب با داروهای ضد مالاریایی به آهستگی دفع شوند ارائه می شود، به سه روز کاهش داده شود. با این دوره کوتاه تر سه روزه، پاک سازی کامل همه انگل ها به موثر

<sup>1</sup> - Senegal

<sup>2</sup> - Burkina faso

<sup>3</sup> - Madagascar

<sup>4</sup> - artesunate

<sup>5</sup> - artemether

<sup>6</sup> - dihydroartemisinin

<sup>7</sup> - tetracyclines

<sup>8</sup> - clindamycin



بودن داروهای همراه و باقی ماندن آن در غلظت های انگل کش تا اینکه همه انگل های عفونی کننده کشته شده باشند، بستگی دارد.

لذا، احتیاج است که ترکیبات همراه نسبتاً به آهستگی دفع شوند. این عمل منجر به این می شود که ترکیب آرتیمیسینین به کمک داروی همراه از ایجاد مقاومت محافظت شود، و حال آنکه داروی همراه نیز تا حدی به توسط مشتقات آرتیمیسینین محافظت می گردد. از منظر سلامت عمومی یک مزیت دیگر توانایی آرتیمیسینین ها در کاهش دادن حاملین گامتوسیت ها و لذا، کاهش انتقال پذیری مالاریا می باشد. این مزیت در کنترل مالاریا، به ویژه در نواحی با اندمیسیتهی پایین تا متوسط نقش دارد. جهت برطرف سازی حداقل 90% از پارازیتمی، یک دوره سه روزه آرتیمیسینین جهت پوشش دادن به سه چرخه غیر جنسی بعد از درمان انگل مورد نیاز می باشد. نتیجه این کار این است که تنها حدود 10% از پارازیتمی جهت پاک سازی به توسط داروی همراه حضور داشته، و لذا منجر به کاهش دادن پتانسیل توسعه مقاومت می گردد. دوره های کوتاه تر 1-2 روزه ترکیب آرتیمیسینین ACTs منتهی به این می شود که یک نسبت بزرگ تری از پارازیتمی جهت پاک سازی به توسط داروی همراه باقی بماند؛ و این حالت به جهت دلایل زیر توصیه نمی گردد:

- کمتر موثر هستند (به جز در زمانی که داروی همراه بسیار موثر باشد)،
- به میزان کمتری دارای اثربخشی بررسی حاملین گامتوسیت هستند،
- برای داروی ضد مالاریایی همراه به آرامی دفع شونده محافظت کمتری فراهم می کنند (در برابر مقاومت).

## جدول 2.7

**توصیه ها: طول دوره ترکیب آرتیمیسینین در درمان ترکیبی مالاریای وخیم**

**نشده حاصل از پلاسمودیوم فالسی پاروم**

□ ACTs بایستی حداقل درمان سه روزه ای با یک مشتق آرتیمیسینین را شامل شود (جزو توصیه های قوی، با مدارک با سندیت بالا)

بررسی درجه بندی (ضمیمه 7 و جدول 1.2.7 A را مشاهده کنید).

در بررسی هایی که اضافه نمودن دوره سه روزه آرتسونات به سولفادوکسین - پریمتامین را با اضافه نمودن دوره یک روزه آرتسونات مقایسه کرده اند، یک کاهش مشخصی در شکست درمانی در روز 18 ام با ترکیب درمان سه روزه وجود داشت (5 بررسی، 1634



شرکت کننده؛ با ریسک نسبی<sup>1</sup> [RR] 0/62 ، 95% دامنه اطمینان<sup>2</sup> [CI] 0/55-0/69.  
(0/55).

### 3.7 گزینه های درمانی با ACT:

اگرچه برخی تفاوت های اندک در جذب دهانی و در دسترس بودن زیستی مابین مشتقات مختلف آرتیمیسینین وجود دارند، دلیلی بر اینکه این تفاوت ها در فرمول های در دسترس کنونی از نظر بالینی قابل توجه و مهم باشند در دسترس نیست. این خصوصیات داروی همراه است که اثربخشی و انتخاب ترکیب را تعیین می کند. مقاومت به داروی همراه آرتیمیسینین اثربخشی ACT را کاهش داده و به مخاطره می اندازد. علاوه بر چهار ترکیب ACT - یعنی آرتیمر به اضافه لومفانتترین<sup>3</sup> (AL)، آرتسونات به اضافه آمودیآکین (AS+AQ)، آرتسونات به اضافه مفلوآکین (AS+MQ)، و آرتسونات به اضافه سولفادوکسین - پریمتامین (AS+SP) - که معمولاً جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم توصیه می شوند، هم اکنون دلایل کافی در جهت بی ضرری و اثربخشی دی هیدروآرتیمیسینین به اضافه پیراکین<sup>4</sup> پیراکین<sup>4</sup> (DHA+PPQ) برای اضافه نمودن آن به فهرست گزینه های درمانی و ACTs توصیه شده جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم وجود دارند (ضمیمه 7، بخش A 1.7 را مشاهده کنید).

### جدول 3.7

توصیه: DHA+PPQ به عنوان خط اول درمانی جهت مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم  
▲ DHA+PPQ یک گزینه ACT جهت خط اول درمانی مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم می باشد.  
(متداول در همه جا، جزو توصیه های قوی و مؤکد، با مدارک با سندیت بالا است).

<sup>1</sup> - relative risk [RR]

<sup>2</sup> - confidence interval [CI]

<sup>3</sup> - Lumefantrine

<sup>4</sup> - piperaquine





بررسی درجه بندی (ضمیمه شماره 7، جداول 1.3.7 A – 3.3.7A را مشاهده کنید)

کارآزمایی های بالینی که به طور مستقیم  $DHA+PPQ$  و ترکیبات  $ACTs$  توصیه شده کنونی را مقایسه می کنند،  $DHA+PPQ$  در درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم دست کم به همان اندازه موارد ذیل موثر بوده است (با اندازه گیری شدن به توسط  $PCR$  تنظیم شده جهت شکست درمانی):

□ آرتسونات به اضافه مفلوکین در آسیا (63 روز، 3 کارآزمایی، 1182 شرکت کننده؛  $0/39RR$ ،  $95\% CI 0/19-0/79$ ؛ مدارک با سندیت بالا)؛

□ آرتمتر به اضافه لومفانترین که در همه جا متداول است (42 روز، 4 کارآزمایی، 1492 شرکت کننده؛  $0/42 RR$ ،  $95\% CI 0/26-0/67$ ؛ مدارک با سندیت بالا)؛

□ آرتسونات به اضافه آمودیاکین که در همه جامتداول است (28 روز، 2 کارآزمایی، 679 شرکت کننده؛  $0/47 RR$ ،  $95\% CI 0/23-0/94$ ؛ مدارک با سندیت متوسط).

#### سایر ملاحظات:

در زمان انتشار مطلب، هیچ نوع محصول  $DHA+PPQ$  توسط  $WHO$  تعیین کیفیت نشده و یا به توسط هیچ منبع موثق و صریح تنظیم کننده قوانین دارویی ثبت نشده بود.

---

به طور خلاصه، گزینه های درمانی  $ACT$  که در حال حاضر جهت درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده توصیه می گردند به ترتیب الفبا شامل:

□ آرتمتر به اضافه لومفانترین،

□ آرتسونات به اضافه آمودیاکین،

□ آرتسونات به اضافه مفلوکین،

□ آرتسونات به اضافه سولفادوکسین – پریمتامین (یک داروی مشابه با قرص هایی حاوی  $500 mg$  از سولفالن<sup>1</sup> و  $25 mg$  پریمتامین به عنوان یک جایگزین برای سولفادوکسین – پریمتامین در نظر گرفته می شود).

□ دی هیدروآرتمیسنین به اضافه پپراکین.

#### 1.3.7 بررسی ملاحظات اثرگذار بر روی گزینه های درمانی:

<sup>1</sup> - sulfalene



فرمولاسیون هایی از ترکیبات با دوز ثابت (*FDC*) قویاً بر ترکیبات فله ای و در هم بسته بندی شده یا ترکیباتی از قرص های کیلویی و بسته بندی نشده به جهت اقدام فوری به درمان و کاهش پتانسیل استفاده انتخابی (خودسرانه) داروها به صورت تک درمانی ترجیح داده شده و توصیه می گردد. در حال حاضر فرمولاسیون های با ترکیب دوز ثابت جهت کلیه ترکیبات *ACTs* توصیه شده، به جز آرتسونات به اضافه *SP* در دسترس می باشد. ترکیبات با دوز ثابت چون از اینکه درمان های تک دارویی با آرتمیسینین گسترش داده شوند جلوگیری می کنند ممکن است در به تاخیر انداختن مقاومت به آرتمیسینین نیز نقش داشته باشند (چنانکه قرص های کیلویی یا ترکیبات فله ای در هم بسته بندی شده ایجاد مقاومت می شوند).

نظر به اینکه فرموله نمودن *ACTs* به صورت *FDCs* از نظر تکنیکی مشکل می باشد، ضروری است که *FDCs* های بدون علامت تجاری (مارک) نشان داده شوند که دارای سازگاری محتوایی رضایت بخش، پایداری، و درجات جذب و دسترسی زیستی (میزان سرعت ورود دارو به دستگاه گردش خون و بافت ها یا اندام ها) دهانی مشابه در مقایسه با قرص های مجزا یا *FDCs* های مرجع دارای نشان (تجاری) می باشند.

ممکن است مقاومت و تحمل پذیری داروهای همراه آرتمیسینین در ترکیبات *ACTs* نیز بر روی گزینش تاثیر بگذارد. در بسیاری از کشورها، ممکن است آرتمتر به اضافه لومفانترین، آرتسونات به اضافه مفلوکین یا دی هیدروآرتمیسینین به اضافه پمپراکین بالاترین درجات درمانی را ارائه نمایند. دلیل عمده جهت محدود کردن استفاده *AS+MQ* در کودکان آفریقایی این است که استفراغ مفرط مرتبط با مفلوکین در دوز توصیه شده یعنی  $25 \text{ mg/kg}$  به همراه داشته است. هرچند، در یک مطالعه جدید چنین دریافت شد که در کودکان با وزن 10-20 کیلوگرم (میانگین سنی جمعیت تحت مطالعه  $4/5 \pm 1/7$  سال بود) تحمل پذیری *AS+MQ* به خوبی ترکیب آرتمتر - لومفانترین می باشد.<sup>1</sup>

سطوح پایین مقاومت به *AQ* و *SP* در برخی قسمت های آفریقا هنوز هم آرتسونات به اضافه آمودیاکین یا سولفادوکسین - پریمتامین را به عنوان گزینه های موثر قرار داده است. هرچند، آمودیاکین و سولفادوکسین - پریمتامین به شکل گسترده به عنوان

<sup>1</sup> - Babacar Faye et al. A Randomized trial of artesunate mefloquine versus artemeter lumefantrine for the treatment of uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Senegalese children. *Am.j.Trop. med.Hyg.* ۸۲(۱), ۲۰۱۰, ۱۴۰-۱۴۴.



درمان های تک دارویی در دسترس باقی مانده و یک فشار انتخابی ادامه داری را ایجاد نموده اند، و لذا چنین به نظر می رسد که مقاومت علی رغم گسترش ACTs های مناسب به سمت بدتر شدن ادامه خواهد یافت.

#### 4-7 مدیریت شکست های درمانی:

عود مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم می تواند نتیجه عفونت دوباره<sup>1</sup>، یا یک بازگشت مجدد<sup>2</sup> (یعنی ناشی از شکست درمان) باشد. در یک فرد بیمار، ممکن است امکان پذیر نباشد که بازگشت مجدد را از عفونت دوباره تمییز دهیم، و هر چند اگر که برطرف نمودن تب و پارازیتمی دچار شکست شده یا در عرض دو هفته بعد از درمان دوباره پدیدار گردند، به عنوان شکست درمانی در نظر گرفته می شود. ممکن است شکست های درمانی از مقاومت دارویی، تبعیت ضعیف (از دستور درمانی) یا مقدار ناکافی از داروی ارائه شده (ناشی از دوز پایین دارو، استفرغ یا خصوصیات فارماکوکینتیک غیر معمول در بدن فرد) یا داروهای بدون استاندارد حاصل گردد. این مهم است که از تاریخچه فرد بیمار مشخص گردد که آیا او درمان قبلی را استفرغ کرده یا یک دوره کامل درمان را تکمیل نکرده است.

هر جایی که ممکن باشد، شکست درمانی می بایست به صورت انگل شناسی تایید گردد- و ترجیحاً به توسط بررسی گسترش های خونی (زیرا تست های بر پایه پروتئین غنی از هیستیدین II پلاسمودیوم فالسی پاروم<sup>3</sup> ممکن است برای هفته ها بعد از عفونت اولیه، حتی بدون بازگشت مجدد، مثبت باقی بمانند). ممکن است این کار نیازمند مراجعه نمودن بیمار به اتاقی ویژه همراه با میکروسکوپ باشد. به هر حال احتمالاً جهت حصول درمان ارجاع ضروری باشد.

در بسیاری از موارد، شکست های درمانی به علت آنکه بیمارانی که با مالاریا ارجاع داده می شوند از نظر اینکه آیا آنها درمان ضد مالاریایی را با تقدم 1-2 ماهه اخیر دریافت کرده اند یا نه، مورد سؤال قرار نمی گیرند، از نظر دور باقی می مانند. این پرسش بایستی یک سؤال روشن در مورد بیمارانی که با مالاریا ارجاع داده می شوند، باشد.

<sup>1</sup> - re-infection

<sup>2</sup> - recrudescence

<sup>3</sup> - P. falciparum histidin- rich protein - $\gamma$  (PFHRP $\gamma$ )



### 1.4.7 شکست درمانی در عرض 14 روز:

شکست درمانی در عرض 14 روز پس از دریافت نمودن ACT، در مقایسه با اکثریت شکست های درمانی که بعد از دو هفته از شروع درمان رخ می دهند، بسیار غیر معمول می باشد. از 39 کارآزمایی با آرتمیسینین یا مشتقات آن، که روی هم رفته نتایج 6124 بیمار را ثبت کرده است، 32 کارآزمایی (4917 بیمار) هیچ نوع شکست درمانی را از روز چهاردهم گزارش نکرده است. در 7 کارآزمایی باقی مانده، درجات شکست در روز 14 ام در طیف 1-7% قرار می گیرند. شکست های درمانی در عرض چهارده روز از شروع درمان بایستی با خط دومی از داروی ضد مالاریایی درمان شوند (بخش 2.4.7 را مشاهده کنید).

### 2.4.7 خط دوم درمان های ضد مالاریایی:

بر پایه شواهد حاصل از تجربه کنونی و گزینه مورد اجماع گروه بسط دهنده دستورالعمل ها، درمان های خط دوم زیر، به ترتیب ارجحیت توصیه می شوند:

□ آرتسونات به اضافه تتراسایکلین یا دکسی سیکلین یا کلیندامایسین ( که در مجموع 7 روز داده می شود)،

□ کینین به اضافه تتراسایکلین یا دکسی سیکلین یا کلیندامایسین ( که در مجموع 7 روز داده می شود).

ACT جایگزین دارای مزایای سهولت و سادگی بوده، و هر جا در دسترس باشد، فرمولاسیون ترکیبی با دوز ثابت مسیر درمان را بهبود می بخشد. رژیم دارویی 7 روزه به خوبی تحمل نمی شود، و اگر که درمان تحت نظارت نباشد محتمل است که با نتایج ضعیف همراه باشد. ضروری است که بیمار و مراقبین به اهمیت تکمیل نمودن دوره کامل 7 روزه درمانی آگاه شوند.

### 3.4.7 شکست درمانی بعد از 14 روز:

بازگشت تب و پارازیتمی ( حضور انگل در خون) پس از دو هفته بعد درمان می تواند از بازگشت مجدد<sup>1</sup> یا عفونت جدید حاصل گردد و تمایز این دو تنها از طریق ژنوتایپینگ<sup>2</sup> انگل توسط PCR امکان پذیر می باشد.

<sup>1</sup> - recrudescence

<sup>2</sup> - genotyping



از آنجایی که روش *PCR* به طور روتین در مبحث مدیریت بیماری استفاده نمی شود، جهت تسهیل کاربرد دارویی، کلیه شکست های درمانی تایید شده بعد دو هفته از شروع درمان بایستی، البته از نقطه نظر عملی، به ویژه در مناطق با انتقال بالا، به عنوان عفونت های جدید در نظر گرفته شده، و با خط اول *ACT* درمان می شوند. این کار مدیریت عملی و کاربرد دارویی را تسهیل می نماید. اگر که شکست درمانی از نوع بازگشت مجدد است، پس بایستی هنوز هم خط اول درمانی با *ACT* در بیشتر موارد موثر باشد. هر چند، استفاده مجدد از مفلوکین در عرض 60 روز پس از اولین درمان با افزایش ریسک وقوع واکنش های عصبی - روانی<sup>1</sup> مرتبط دانسته شده است و لذا، در مواردی که درمان اولیه شامل *AS+MQ* بوده است، به جای آن بایستی خط دوم درمانی که حاوی مفلوکین نباشد را ارائه نمود.

#### جدول 4.7

خلاصه توصیه های درمانی جهت مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم

#### فالسی پاروم

▲ درمان انتخابی جهت مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده ترکیبی از دو یا تعداد بیشتری از داروهای ضد مالاریایی با مکانیسم های عمل متفاوت می باشد.

▲ *ACTs* درمان های توصیه شده جهت درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده می باشند.

▲ اجزاء مشتق شده از آرتیمیسینین ترکیب می بایست جهت اثر اپتیمم حداقل برای سه روز به مریض داده شوند.

▲ *ACTs* های ذیل توصیه شده اند:

آرتمتر به اضافه لومفانترین، آرتسونات به اضافه آمودیاکین، آرتسونات به اضافه مفلوکین، آرتسونات به اضافه سولفادوکسین - پریمتامین، و دی هیدروآرتیمیسینین به اضافه پیراکین.

▲ ترکیبات با دوز ثابت به میزان زیادی به داروهای تکی فله ای که یکجا بسته بندی یا توزین شده اند ترجیح داده می شوند.

▲ گزینش *ACT* در یک کشور یا منطقه بر پایه سطوح مقاومت به داروی همراه موجود در ترکیب خواهد بود:

<sup>1</sup> - neuropsychiatric reactions



- در مناطق با مقاومت به چند دارو (آسیای شرقی)، آرتسونات به اضافه مفلوکین، یا آرتمتر به اضافه لومفانتترین یا دی هیدروآرتمیسینین به اضافه پپیراکین توصیه می گردد؛ و
- در سایر مناطق بدون مقاومت چند دارویی (به طور عمده آفریقا)، هر کدام از ترکیبات ACTs که حاوی آمودیپاکین یا سولفادوکسین - پریمتامین است ممکن است هنوز هم موثر باشد.

▲ آرتمیسینین و مشتقات آن نایستی به عنوان تک درمانی استفاده شوند.

▲ خط دوم درمانی ضد مالاریایی:

- جایگزین برای ACT که در منطقه موثر دانسته شده است؛
- آرتسونات به اضافه تتراسایکلین یا دکسی سیکلین یا کلیندامایسین، هر کدام از این ترکیبات بایستی برای 7 روز داده شوند؛
- کینین به اضافه تتراسایکلین یا دکسی سیکلین یا کلیندامایسین، هر کدام از این ترکیبات بایستی برای 7 روز داده شوند.

## 5.7 جنبه های عملی درمان با ACTs توصیه شده:

افزایش تنوعی از فرمولاسیون ها و تولیدات جهت ترکیبات دارویی بر پایه آرتمیسینین که توصیه شده اند در دسترس می باشد. غلظت های دارویی کسب شده در یک فرد بیمار بستگی به متغیرهایی دارد که شامل خصوصیات فارماکوکینتیک دارو، کیفیت دارو و دوز دریافت شده که مرتبط با جداول دوز و میزان تبعیت از این جداول می باشد، است.

### 1.5.7 آرتمتر به اضافه لومفانتترین:

این ترکیب به صورت فرمولاسیون با دوز ثابت و به شکل قرص های جویدنی یا استاندارد حاوی 20mg آرتمتر و 120mg لومفانتترین در حال حاضر در دسترس می باشد.

### دوز درمانی:

درمان توصیه شده به صورت یک رژیم 6 دوزی و در یک پیروید سه روزه می باشد. دوز دارو بر اساس تعداد قرص ها در هر دوز و مطابق با دامنه وزنی از پیش تعریف شده (5 – 14kg: یک قرص؛ 15-24 kg: دو قرص؛ 25-34kg: سه قرص؛ و 34kg >:



چهار قرص)، دوبار در روز برای سه روز داده می شود. و این مطابق با  $12\text{ mg/kg}/17$  در وزن بدن از آرتمتر و لومفانتترین، به ترتیب (آرتمتر:  $17\text{ mg/kg}$  و لومفانتترین:  $12\text{ mg/kg}$ ) در هر دوز می باشد که با دوز درمانی در طیف  $4-14\text{ mg/kg}$  از آرتمتر و  $10-16\text{ mg/kg}$  از لومفانتترین دوبار در روز برای سه روز ارائه می گردد. یک مزیت این ترکیب این است که لومفانتترین به عنوان یک داروی تک درمانی در دسترس نمی باشد، و لذا هرگز به تنهایی جهت درمان مالاریا استفاده نشده است. جذب لومفانتترین همراه با استعمال چربی افزایش می یابد. ضروری است که به بیمار یا مراقبین بیمار در مورد نیاز به دریافت این فرمول ACT فوراً بعد از وعده غذایی یا نوشیدنی که حاوی حداقل  $1/2\text{ gr}$  چربی - به ویژه در روزهای دوم و سوم درمان - باشد، آگاهی داده شود. در حال حاضر یک نوع قرص جویدنی طعم دار با فرمولاسیون مخصوص کودکان از ترکیب آرتمتر و لومفانتترین در دسترس می باشد، که کاربرد آن در کودکان کوچک را افزایش می دهد (جزئیات ضمیمه 3، بخش A 3.6، 2، A 3.7 را مشاهده کنید).

### 2.5.7 آرتسونات به اضافه آمودیاکین:

این ترکیب به طور رایج به صورت فرمولاسیون با دوز ثابت و با قرص های حاوی  $5\text{mg}/67$ ،  $135\text{mg}/50$  یا  $270\text{mg}/100$  از آرتسونات و آمودیاکین در دسترس می باشد. (عدد اول مربوط به آرتسونات است مثلاً در  $5\text{mg}/67$ ،  $25\text{mg}$  و عدد دوم برای آمودیاکین است یعنی در این جا  $67$  می باشد. م). بسته های فله ای قرص های به صورت مجزا درجه بندی شده حاوی  $50\text{mg}$  آرتسونات و  $153\text{mg}$  پایه آمودیاکین، به ترتیب، نیز در دسترس می باشد.

### دوز درمانی:

دوز هدف چهار میلی گرم / کیلوگرم / روز ( $4\text{mg/kg/day}$ ) از آرتسونات و ده میلی گرم / کیلوگرم / روز ( $10\text{mg/kg/day}$ ) از آمودیاکین، یک بار در روز برای 3 روز، با یک طیف دوز درمانی مابین دو الی ده میلی گرم / کیلوگرم / روز ( $2-10\text{mg/kg/day}$ ) از آرتسونات و  $15-7/5$  میلی گرم / کیلوگرم / روز ( $15-7/5\text{mg/kg/day}$ ) از آمودیاکین می باشد.

این ترکیب تنها در جایی که درجات درمانی 28 روزه درمان تک دارویی با آمودیاکین بالغ بر 80% می شد، به میزان کافی موثر بوده است. احتمال بدتر شدن مقاومت با



دسترسی ممتد به درمان های تک دارویی کلروکین و آمودیاکین می رود (ضمیمه 3، بخش 2.3 A، 3.6.3 A را مشاهده کنید).

### 3.5.7 آرتسونات به اضافه مفلوکین:

این ترکیب در حال حاضر به شکل بسته های فله ای قرص های به صورت مجزا درجه بندی شده به ترتیب حاوی 50mg از آرتسونات و 250 mg پایه مفلوکین، در دسترس می باشد. یک فرمولاسیونی با دوز ثابت از آرتسونات و مفلوکین در مرحله پیشبرد توسعه قرار دارد.

#### دوز درمانی:

یک دوز هدف  $4 \text{ mg/kg/day}$  از آرتسونات یک بار در روز برای سه روز و یک دوز  $25 \text{ mg/kg}$  از مفلوکین می تواند هم در دو روز به صورت  $15 \text{ mg/kg}$  و  $10 \text{ mg/kg}$  تقسیم شده یا در طول سه روز به صورت  $8/3 \text{ mg/kg/day}$  یک بار در روز برای سه روز ارائه گردد. طیف دوز درمانی مابین  $2-10 \text{ mg/kg/dose/day}$  از آرتسونات و  $7-11 \text{ mg/kg/dose/day}$  از مفلوکین می باشد.

در کارآزمایی های بالینی، مصرف مفلوکین با افزایش بروز تهوع، استفراغ، سرگیجه، بی قراری و آشفتگی خواب مرتبط دانسته شده است، ولیکن این عوارض بندرت ناتوان کننده می باشند - و در جایی که این ترکیب ACT مورد استفاده قرار گرفته، به خوبی تحمل شده است. جهت کاهش استفراغ حاد و بهینه سازی جذب، یک دوز  $25 \text{ mg/kg}$  معمولاً تقسیم شده و به صورت  $15 \text{ mg/kg}$  (معمولاً در روز دوم) و به دنبال آن  $\text{mg/kg}$  10 در روز بعدی مصرف شده یا به عنوان یک دوز روزانه  $8/3 \text{ mg/kg}$  برای سه روز ارائه می گردد. (ضمیمه 3، بخش 5.3 A، 3.6.3A را مشاهده کنید).

### 4.5.7 آرتسونات به اضافه سولفادوکسین - پریمتامین:

این ترکیب به طور رایج به صورت قرص های مجزا درجه بندی شده حاوی 50mg آرتسونات و قرص های حاوی 500mg سولفادوکسین و 25mg پریمتامین در دسترس می باشند (داروی مشابهی با قرص های حاوی 500mg سولفالن و 25mg پریمتامین نیز معادل SP در نظر گرفته می شود).

#### دوز درمانی:

یک دوز هدف  $4 \text{ mg/kg/day}$  از آرتسونات یک بار در روز برای سه روز داده شده و یک وعده واحد  $25/1/25 \text{ mg/kg}$  سولفادوکسین - پریمتامین (سولفادوکسین  $25 \text{ mg/kg}$





و پریمتامین  $1/25 \text{ mg/kg}$  در روز اول، با طیف دوز درمانی مابین  $2 - 10 \text{ mg/kg/day}$  از آرتسونات و  $3/5 - 1/25 - 70/25 \text{ mg/kg}$  از سولفادوکسین - پریمتامین ارائه می شود. این ترکیب تنها در جایی که درجات درمانی 28 روزه با سولفادوکسین - پریمتامین به تنهایی بالغ بر 80% شده است به میزان کافی موثر بوده است. احتمال بدتر شدن مقاومت با کاربرد گسترده و ممتد سولفادوکسین - پریمتامین، سولفان به اضافه پریمتامین و کوتریموکسازول<sup>1</sup> (تریمتوپریم<sup>2</sup> به اضافه سولفامتوکسازول<sup>3</sup>) محتمل به نظر می رسد (ضمیمه 3، بخش 3.3 A - 4.3 A، 3.6.3A را مشاهده کنید).

### 5.5.7 دی هیدرو آرتمیسینین به اضافه پیراکین:

این ترکیب به طور رایج به صورت ترکیبات با دوز ثابت و به شکل قرص هایی حاوی  $40 \text{ mg}$  دی هیدروآرتمیسینین و  $320 \text{ mg}$  پیراکین در دسترس می باشد.  
دوز درمانی:

یک دوز هدف شامل  $4 \text{ mg/kg/day}$  دی هیدروآرتمیسینین و  $18 \text{ mg/kg/day}$  از پیراکین یک بار در روز برای سه روز، با طیف دوز درمانی مابین  $2 - 10 \text{ mg/kg/day}$  دی هیدروآرتمیسینین و  $16 - 26 \text{ mg/kg/dose}$  پیراکین وجود دارد (ضمیمه 3، بخش 4.6.3 A را مشاهده کنید).

### 6.5.7 آرتسونات به اضافه تتراسایکلین<sup>4</sup> یا دکسی سیکلین<sup>5</sup> یا کلیندامایسین<sup>6</sup>:

اشکال فله ای بسته بندی شده هیچ کدام از این گزینه های ترکیبی وجود ندارند. این ترکیب برای مواقع بسیار نادر شکست درمانی و ACTs توصیه شده و در برخی گروه های خاص، مثل زبان بار دار که دچار شکست درمان ACT شده اند اختصاص داده شده است. آن ها به صورت جداگانه دوزبندی شده اند و بایستی تنها در وضعیت های بستری بیمارستانی استفاده شوند.

<sup>1</sup> - cotrimoxazole

<sup>2</sup> - trimethoprim

<sup>3</sup> - sulfamethoxazole

<sup>4</sup> - tetracycline

<sup>5</sup> - doxycycline

<sup>6</sup> - clindamycin



## دوز درمانی:

آرتسونات ( $2 \text{ mg/kg}$ ، یک بار در روز) به اضافه تتراسایکلین ( $4 \text{ mg/kg}$  چهار بار در روز) یا دکسی سیکلین ( $3/5 \text{ mg/kg}$  یک بار در روز) یا کلیندامایسین ( $10 \text{ mg/kg}$  دوبار در روز) می باشد. هر کدام از این ترکیبات بایستی برای هفت روز داده شوند.

## 6.7 مسیرهای درمانی نادرست:

آرتمیسینین بایستی به صورت تک درمانی استفاده شود، چرا که این کار ایجاد مقاومت به این رده مهم و حیاتی داروهای ضد مالاریایی را تسریع خواهد نمود. هر جایی که ممکن باشد، آرتمیسینین بایستی در ترکیبات با دوز ثابت استفاده شود، وگرنه در ترکیب با سایر داروهای ضد مالاریایی موثر و به صورت یک جا یا پشت سر هم مصرف می گردد. از آنجا که گروه های ویژه بیماران، نظیر زنان باردار و بیماران دچار پارازیتمی بالا، ممکن است به رژیم های ترکیبی به طور خاص تهیه شده ای نیاز داشته باشند، مشتقات آرتمیسینین هنوز هم به عنوان عوامل برگزیده در تمهیدات منتخب در بخش بهداشت عمومی مورد نیاز خواهند بود، ولیکن بایستی از بخش های خاص و شخصی خارج گردند.

در نواحی آندمیک، برخی بیماران مالاریایی نیمه ایمن می توانند با استفاده از یک دوز ناکامل یا رژیم درمانی که در بیماران بدون ایمنی رضایت بخش نیست، درمان شوند. در گذشته، این وضعیت منتهی به تدوین توصیه های متفاوت جهت بیماران که به عنوان نیمه ایمن و آنها که به عنوان بدون ایمنی در نظر گرفته می شدند، می گردید. به هر حال یک دوره کامل درمانی با ACT بسیار موثر حتی اگر بیمار به عنوان نیمه ایمن در نظر گرفته شود، مورد نیاز می باشد.

یک روش بالقوه خطرناک دادن تنها اولین دوز مرحله درمانی به بیماران مشکوک ولی تایید نشده مالاریایی، و با هدف ارائه درمان کامل وقتی که تشخیص سرانجام تایید شود، می باشد. این روش نادرست بوده و توصیه نمی گردد. اگر که مشکوک به مالاریا شده و تصمیم به درمان گرفته شد، آنگاه یک درمان کامل موثر، چه تشخیص با یک آزمایش تایید شده باشد یا نشده باشد، مورد نیاز می باشد.

به استثنا لومفانترین، داروهای همراه در همه دیگر ACTs ها قبلاً به صورت تک درمانی استفاده شده اند، و آمودیآکین، مفلوکین و SP در بسیاری از کشورها به طور پیوسته به صورت تک درمانی در دسترس بوده اند. علی رغم توصیه ها و هشدارها، مشتقات



آرتمیسینین در بسیاری از کشورها به صورت داروی تک درمانی در بازار دارویی در دسترس بوده و به همین شکل جهت درمان مالاریای وخیم نشده استفاده می شوند. استفاده ممتد آرتمیسینین ها یا هر کدام از داروهای همراه، در مواردی از قبیل تک درمانی، می تواند ارزش ACTs را با گزینش جهت مقاومت دارویی به مخاطره بیندازد.

## 7.7 توضیحات اضافی جهت مدیریت بالینی:

### 1.7.7 آیا بیمار می تواند تجویز دهانی دارو را بپذیرد؟

برخی بیماران نمی توانند درمان خوراکی را تحمل کرده و نیازمند استعمال تزریقی یا مقعدی دارو برای 1-2 روز خواهند بود تا اینکه قادر به بلع شده و تجویز دهانی را به میزان قابل اطمینانی حفظ نمایند. اگر چه چنین بیمارانی ممکن است هرگز سایر علایم شدت بیماری را نشان ندهند، ولیکن بایستی همان رژیم دوز ضد مالاریایی اولیه جهت مالاریای سخت را دریافت نمایند. درمان تزریقی اولیه همیشه بایستی با یک دوره کامل سه روزه درمانی با ACTs دنبال شود (بخش های 8.7 – 8.4 را مشاهده کنید).

### 2.7.7 استفاده از تب برها:

تب یک چهره اصلی مالاریا بوده، و با علایم مزاجی نظیر سستی، ضعف، سردرد، بی اشتها و اغلب تهوع ارتباط داده می شود. در بچه های کوچک، تب های بالا با استفراغ، اغلب بالا آوردن (قی کردن) داروی تجویز شده به آنها، و تشنج همراه است. درمان با تب برها بوده و، اگر ضروریست، با باد زدن و استفاده از اسفنج مرطوب می باشد. اگر که دمای داخلی بدن  $38/5$  درجه سانتی گراد > باشد تب برها بایستی استفاده شوند. پاراستامول<sup>1</sup> (استامینوفن<sup>2</sup>)  $15 \text{ mg/kg}$  و هر 4 ساعت به طور گسترده ای استفاده می شود؛ این دارو بی خطر بوده و به خوبی تحمل می شود و به طریق دهانی یا به شکل شیاف ارائه می گردد. ایبوپروفن<sup>3</sup> ( $5 \text{ mg/kg}$ ) به طور موفقیت آمیزی به عنوان یک جایگزین در مالاریا و سایر تب های دوران کودکی استفاده شده است، و اگرچه تجربیات کمی با این ترکیب وجود دارد. اسید استیل سالیسیلیک<sup>4</sup> (آسپرین<sup>1</sup>) به علت احتمال خطر سندرم ریه نایستی در کودکان استفاده شود.

<sup>1</sup> - paracetamol

<sup>2</sup> - acetaminophen

<sup>3</sup> - Ibuprofen

<sup>4</sup> - Acetylsalicylic



### 3.7.7 استفاده از داروهای ضد استفراغ:

استفراغ در مالاریای حاد شایع بوده و ممکن است شدید باشد. داروهای ضد استفراغ به طور گسترده ای استفاده می شوند. هیچ مطالعه ای در مورد اثربخشی آنها در بیماران مبتلا به مالاریا وجود نداشته و هیچ مقایسه ای هم مابین ترکیبات ضد استفراغی مختلف صورت نگرفته است؛ مدرکی وجود ندارد که این داروها مضر باشند و هر چند آنها می توانند بر روی مالاریای شدید سرپوش بگذارند. بیمارانی که هر چیزی، از جمله داروها را استفراغ می کنند، بایستی تحت عنوان مالاریای سخت و شدید برخورد شوند.

### 4.7.7 مدیریت تشنج:

تشنج عمومی در کودکان مبتلا به مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم نسبت به افراد مبتلا به سایر انواع مالاریاها شایع تر می باشد. این مسئله یک هم پوشانی مابین آسیب های مغزی حاصله از مالاریا و تشنج های تب زا را پیشنهاد می نماید. از آنجایی که ممکن است تشنج نشانه مقدماتی مالاریای مغزی باشد، بیماران با تشنج های مکرر (بیش تر از دو تشنج در عرض یک دوره 24 ساعته) بایستی به عنوان مالاریای سخت درمان شوند (بخش 8.7 - 8.4 را مشاهده کنید). اگر تشنج پیشرونده باشد، مسیر هوایی (جهت تنفس) بایستی حفظ شده و داروی ضد تشنج داده شود (بنزودیازپین ها<sup>2</sup> به صورت تزریقی یا رکتال (مقعدی) یا پارآلدئید<sup>3</sup> داخل عضلانی). اگر تشنج متوقف گشته است، و اگر دمای داخلی بدن بالای 38/5 درجه سانتی گراد باشد، کودک بایستی مطابق آنچه در بخش 2.7.7 اشاره شده است درمان گردد. شواهدی وجود ندارد که داروهای ضد تشنج پیشگیری کننده در جهات دیگر مالاریای وخیم نشده سودمند باشد، و لذا توصیه نمی شود.

### 8.7 نتایج عملی در مدیریت درمانی:

اگر که افراد بیمار در عرض 24-48 ساعت از تهاجم علایم مالاریایی به ترکیبات ACTs دسترسی داشته باشند، حداکثر منفعت را از آنها دریافت خواهند کرد. در یک سطح جمعیتی، نحوه برخورد آنها بر حسب کاهش انتقال و به تاخیر انداختن مقاومت بستگی به درجات بالای بیمه ای افراد دارد. لذا، جهت بهینه سازی مزایای حاصل از به

<sup>1</sup> - aspirin

<sup>2</sup> - benzodiazpines

<sup>3</sup> - paraldehyde



کارگیری *ACTs*، در به کارگیری آنها بایستی بر روی سیستم پذیرش و تریخص بهداشت عمومی، مراکز شخصی و جامعه یا خانواده ها متمرکز شد. هم چنین بایستی اطمینان حاصل نماید که موانع مادی یا مالی در دسترسی همگانی (به داروها) وجود ندارد. استراتژی جهت اطمینان از دسترسی کامل (شامل مدیریت مalaria بر پایه شرایط داخلی و خانوارها) می بایست بر پایه آنالیز سیستم های بهداشتی ملی و محلی باشد، و این مسئله ممکن است نیازمند تغییرات قانونی و قوانین تصویب شده تنظیم کننده به همراه اطلاعات محلی مضاعف، که بر پایه پایش های برنامه ریزی شده و تحقیقات عملی هستند، باشد. اشاعه خط مشی درمانی ملی با توصیه های شفاف، تهیه و به کارگیری ابزارهای اطلاعاتی، آموزشی و ارتباطی، پایش پروسه به کارگیری دارو شامل هم دسترسی و هم بیمه افراد و تدارک داروهای ضد مالاریایی بسته بندی شده (به صورت دوستدار مصرف کننده) به میزان کافی، که همه این موارد در جهت بهینه سازی منافع فراهم نمودن درمان های موثر به صورت گسترده، مورد نیاز می باشند.

### **1.8.7 مدیریت مalaria بر پایه مدیریت خانه به خانه:**

مدیریت مalaria بر پایه مدیریت خانه به خانه (*HMM*) یکی از استراتژی های توصیه شده به توسط *WHO* جهت بهبود دسترسی به درمان سریع و موثر اپیزودهای مالاریایی است که از طریق اعضا آموزش دیده جامعه که تا آنجا که ممکن است نزدیک به جایی که بیماران زندگی می نمایند، ساکن هستند، انجام می پذیرد. اخیراً مدارکی بر امکان پذیری، در دسترس بودن و اثربخشی *ACTs* استفاده شده در زمینه *HMM*، به علاوه شواهدی بر پایه انجام پذیری در مقیاس بزرگ تر *ACTs* به طریق *HMM*، روش *HMM* را به عنوان یک استراتژی بهداشت عمومی تایید می نماید<sup>1,2</sup>. مدیریت خانه به خانه مalaria، علی رغم دسترسی به تسهیلات بهداشتی، گسترش یابد. این روش نیازمند این است که درمان موثر و مناسب با خط اول درمانی با *ACTs*، و به علاوه راهنمایی های لازم بر پایه معیارهای اشاره شده در سطح جامعه و در میان تهیه کننده های (درمان و راهنمایی ها) اشتراکی کارآزموده، نظیر کارکنان

<sup>1</sup> - Ajayi IO et al. Feasibility and acceptability of artemisinin – based combination therapy for the home management of malaria in four African sites. *Malaria journal*, ۲۰۰۸, ۷:۶. doi: ۱۰.۱۱۸۶/۱۴۷۵-۲۸۷۵-۷-۶

<sup>۲</sup> - Ajayi IO et al. Effectiveness of artemisinin – based combination therapy used in the context of home management of malaria : A report from three study sites in sub-saharan Africa. *Malaria journal* ۲۰۰۸, ۷:۱۹۰۰. doi : ۱۰-۱۱۸۶-۷-۱۹-۴۷۵-۲



بخش سلامت جامعه، هم آهنگ کننده های اصلی و فروشندگان بخش خصوصی فراهم گردد. هر جایی که امکان پذیر باشد، به کارگیری درمان پیش از مراجعه بیمار با آرتسونات رکتال ( مصرف شده به صورت شیاف از طریق مقعد) و *RDTs* توصیه می گردد. تحقیقات کاربردی بیشتری جهت بهینه سازی استفاده از *RDTs* در زمینه روش *HMM* مورد نیاز می باشد. در حال حاضر *HMM* در خط مشی کلی مدیریت موردی بیماری های کودکان در جوامع (*CCM*) ادغام گشته است.

### 2.8.7 آموزش بهداشتی:

در کلیه سطوح، از بیمارستان تا اجتماع، آموزش جهت بهینه سازی نمودن درمان ضد مالاریایی حیاتی می باشد. دستورالعمل های واضح به زبان قابل فهم برای کاربران محلی، پوسترها، نمودارهای دیواری، ویدئوهای آموزشی و سایر ابزارهای یادگیری، گردهمایی های اطلاع دهنده عمومی، آموزش و تدارک ابزارهای اطلاعاتی جهت صاحبان فروشگاه ها و سایر فروشندگان داروها همگی می توانند فهم و درک وضعیت مالاریا را بهبود بخشند. این کارها احتمال ارتقاء و بهبود تجویز و دریافت داروها و موارد مراجعه بیماران به طور مناسب را، افزایش خواهند داد و استفاده غیر ضروری از داروهای ضد مالاریایی را به حداقل خواهند رساند.

### 3.8.7 پیگیری درمان:

پیگیری بیمار یک عامل تعیین کننده اصلی در پاسخ به داروهای ضد مالاریایی می باشد، چنانچه بیشترین درمان در خانه و بدون نظارت پزشکی حاصل می گردد. جهت حصول اثربخشی دارویی مورد نظر، یک دارو بایستی هم اثربخش بوده، و هم بایستی در دوزهای صحیح و در فواصل مناسب داده شود.

مطالعات بر روی پیگیری چنین پیشنهاد می کند که رژیم های سه روزه داروهای نظیر *ACTs* به طور معقول به خوبی پیگیری می شوند، و البته مشروط بر این که به بیماران یا مراقبین درمانی در زمان تجویز و یا توزیع داروها توضیحات کافی ارائه شده باشد. بنابراین به تجویزکننده ها، صاحبان فروشگاه و فروشندگان داروها بایستی یک توضیح شفاف و قابل درکی از چگونگی استفاده داروها ارائه گردد. احتمالاً یک فرموله نمودن دارو ها عامل دخیل مهمی در پیگیری باشد. هم چنین بسته بندی های دوستدار مصرف کننده ( به طور مثال، بسته های تکی) نیز احتمال تکمیل نمودن دوره درمانی و ارائه دوز صحیح را بیشتر می کند.



#### 4.7.8 اطمینان از کیفیت داروهای ضد مالاریایی:

آرتمیسینین و به خصوص مشتقات آن در شرایط بی ثبات شیمیایی، که جهت فعالیت بیولوژیکی آنها ضروریست، ساخته می شوند که سبب ایجاد مشکلات دارویی هم در طی پروسه های تولید صنعتی و هم در یک فرموله کردن آنها با سایر ترکیبات می گردد. مشکل ناپایداری و بی ثباتی تحت شرایط گرمسیری تسریع می گردد. نیازمندی به نظارت دقیق بر استانداردهای کیفی صنعتی به ویژه جهت این رده از ترکیبات دارای اهمیت می باشد.

قرص ها و آمپول های ضد مالاریایی قلبی که فاقد یا دارای مقادیر اندکی از اجزاء دارویی فعال هستند نیز یک مشکل بزرگ در برخی نواحی می باشند. این ها ممکن است منتهی به دوزهای ناکافی شده و ممکن است منجر به تاخیرهای کشنده در درمان مناسب گردند؛ هم چنین آنها ممکن است یک اثر کاذب از مقاومت را سبب شوند، حال آنکه در عین حال باعث تقویت توسعه و پیدایش مقاومت، به ویژه انواعی که دوز پایینی از داروهای ضد مالاریایی را ارائه می دهند، می شوند.

سازمان بهداشت جهانی، در همکاری با سایر آژانس های ملل متحده، یک مکانیسم بین المللی جهت پیش کنترلی تولید و ساخت ACTs را بر پایه پذیرش استانداردهای توصیه شده بین المللی تولید و کیفیت ایجاد نموده است. ساخت داروهای ضد مالاریایی با وضعیت از پیش کنترل شده در وب سایت های مربوط به از پیش کنترل نمود فهرست شده است. (برنامه از پیش کنترل نمودن: برنامه ملل متحده که توسط WHO مدیریت و تنظیم شده است، ژنو، سازمان بهداشت جهانی، 2009:

<http://apps.who.int/pregual/>, accessed 24 October 2009).

این کار وظیفه مسئولین ملی تنظیم و تعدیل دارو است که از طریق آئین نامه ها، بازرسی ها و اجبار قانونی اطمینان حاصل نمایند. داروهای ضد مالاریایی که از طریق بخش های عمومی و خصوصی تهیه شده اند دارای کیفیت قابل قبولی هستند.

#### 5.7.8 مراقبت دارویی:

واکنش های دارویی مضر نادر ولیکن شدید وجود دارند که اغلب در ارزیابی های کلینیکی جداسازی نشده، و معمولاً تنها می توانند از طریق سیستم های مراقبت دارویی به کار گرفته شده در وضعیت های کاربرد دارو در جمعیت های وسیع مشخص و جدا شوند. دانسته های اندکی از چشم انداز مطالعات حاصل از فاز چهارم پس از



عرضه داروهای ضد مالاریایی که به خصوص جهت جداسازی واکنش های دارویی نادر ولیکن بالقوه مضر شدید طرح ریزی شده است، وجود دارند. نمایی از بی ضرری مشتقات آرتیمیسینین، مفلوکین و سولفادوکسین - پریمتامین به توسط مدارک قابل قبول (و به طور عمده از طریق ارزیابی های بالینی چندگانه) تایید شده است. مطالعات کنترل - موردی زیادی در مورد آرتیمیسینین و مشتقات آن در انسان با ارزیابی پتانسیل اثرات نورولوژیکی، شنوایی سنجی و کاهش قدرت شنوایی انجام گرفته است، و هیچ مدرکی از اثرات نوروتوکسیسیستی آن ثبت نشده است. نگرانی هایی در مورد احتمال ریسک نوتروپنی و هپاتوتوکسیسیستی مرتبط با آمودیاکین، چه به تنهایی یا در ترکیبات استفاده شود، باقی مانده است. این ریسک با بر هم کنش های دارویی، به طور مثال با داروهای افلویرنز<sup>1</sup> یا زیدووودین<sup>2</sup> افزایش داده می شود. دانسته های بیشتری در مورد بی ضرری کلیه ترکیبات ACTs، به ویژه در مورد مواجهه با آنها در سه ماهه اول بارداری، و نیز در مورد بر هم کنش مابین داروهای ضد مالاریایی و سایر داروهای به طور رایج استفاده شده، مورد نیاز می باشد. توصیه شده است که دولت ها در کشورهای آندمیک از نظر مالاریا و هنگام استفاده از ACTs در مقیاس های بزرگ، بایستی بنیاد نهادن سیستم های مراقبت دارویی موثر را مدنظر قرار دهند.

## 9.7 درمان در جمعیت ها و موقعیت های خاص:

### 1.9.7 زنان باردار:

در گروهی از زنان باردار مبتلا به مالاریای حاد علامت دار ریسک خطر بالا بوده، و می بایست فوراً درمان ضد مالاریایی موثری را دریافت نمایند. مالاریا در دوران بارداری با کاهش وزن تولد، افزایش آنمی و، در نواحی با انتقال پایین، با افزایش ریسک مالاریای شدید و مرگ مرتبط می باشد. در وضعیت های با انتقال بالا، علی رغم اثرات زیان آور بر روی رشد جنین، معمولاً مالاریا در دوره بارداری بدون علامت بوده یا تنها با علایم ملایم غیر اختصاصی مرتبط می باشد. اطلاعات ناکافی در مورد بی ضرری و اثربخشی بیشتر داروهای ضد مالاریایی در دوران بارداری، به ویژه در مورد مواجهه با آنها در سه ماهه اول بارداری، موجود می باشد.

<sup>1</sup> - efavirenz

<sup>2</sup> - zidovudine





### 1.1.9.7 سه ماهه اول بارداری:

اندام زایی<sup>1</sup> در جنین به طور عمده در سه ماهه اول بارداری روی می دهد؛ لذا، این موقع، زمان بیشترین نگرانی جهت پتانسیل جهش زایی (و ایجاد نقص جنین) می باشد، و اگرچه تکامل سیستم عصبی در طی بارداری ادامه می یابد. هر چند دانسته های حاصل از چشم انداز مطالعات محدود می باشد، داروهای ضد مالاریایی که در سه ماهه اول بارداری بی ضرر در نظر گرفته شده اند شامل کینین، کلروکین، کلیندامایسین و پروگوانیل می باشند. زنان باردار مبتلا به مالاریای فالسی پاروم شدید نشده که در سه ماهه اول حاملگی هستند بایستی به مدت هفت روز با کینین به علاوه کلیندامایسین (و اگر که کلیندامایسین در دسترس نیست به صورت تک درمانی با کینین) درمان شوند. اگر که این درمان با شکست مواجهه شود به آرتسونات به علاوه کلیندامایسین و برای هفت روز اشاره شده است.

در حقیقت، زنان اغلب بارداریشان را در سه ماهه اول حاملگی اظهار نکرده یا هنوز از اینکه حامله هستند، آگاه نمی باشند؛ لذا کلیه زنانی که در سن بچه دار شدن قرار دارند، قبل از دادن داروهای ضد مالاریایی، بایستی در مورد احتمال حامله بودن آنها مورد پرسش قرار گیرند، که این یک روش استاندارد جهت استعمال هر نوع دارویی در زنان بالقوه باردار می باشد. با این وجود، اغلب بارداری های اولیه سهواً با اولین خط درمانی در دسترس در جمعیت، که بیشتر ACTs است، مواجهه خواهند شد. نتایج داده های چاپ شده در زمینه موارد محدود مواجهه افراد باردار در سه ماهه اول حاملگی (تعداد= 123 مورد) اشاره بر اثرات زیان آوری از آرتمیسینین ها (و داروهای همراه با آن) بر روی بارداری یا بر روی سلامت جنین ها<sup>2</sup> و نوزادها<sup>3</sup> نداشته است. داده های موجود به قدری کافی هستند که یک افزایش 5/3 برابری یا بیشتر در احتمال مجموع نقص های غالب در حین تولد را مستثنی و خارج نموده و اطمینانی را در حین مشاوره دادن به زنان متعاقب مواجهه اولیه آنها در سه ماهه اول بارداری ارائه نموده، و این اشاره بر این دارد که احتیاجی به این نیست که از آنها خواسته شود بارداریشان را به علت این مواجهه (با داروها) دچار وقفه کنند. هر چند، داشتن اطلاعات بیشتری در زمینه بی ضرری آرتمیسینین ها در بارداری های اولیه به فوریت مورد نیاز می باشد.

<sup>1</sup> -organogenesis

<sup>2</sup> - fetus

<sup>3</sup> - neonate

نوزاد: بچه یک تا چهار هفته ای را گویند.



ثبت نمودن مواجهه در حین بارداری که به تازگی مطرح شده است دریچه های بیشتری را در زمینه ریسک بیماران در سه ماهه اول بارداری و در کسانی که سهواً با داروهای ضد مالاریایی، من جمله ACTs مواجهه شده اند را بر روی ما خواهد گشود.

### 2.1.9.7 در سه ماهه دوم و سوم بارداری:

افزایشی در تجربیات ما در مورد مشتقات آرتیمیسینین در سه ماهه دوم و سوم بارداری وجود دارد (بیش از 1500 مورد بارداری ثبت شده).

هیچ نوع اثرات مضر بر روی مادر یا جنین وجود نداشته است. ارزیابی کنونی مزایا در مقایسه با ریسک های بالقوه آن چنین پیشنهاد می کنند که مشتقات آرتیمیسینین بایستی جهت درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده در سه ماهه دوم و سوم بارداری استفاده شوند. بسبب اطلاعات محدود انتخاب ترکیب دارویی همراه آن مشکل می باشد. طبق مطالعات وسیعی در تایلند درمان تک دارویی با مفلوکین با افزایش ریسک زایمان (تولد) نوزاد مرده مرتبط دانسته شده، ولیکن چنین چیزی در مالووی نشان داده نشده است. رژیم درمانی استاندارد رایجی که 6 روز از آرتیتر به علاوه لومفانتین است در 125 زن در دوره سه ماهه دوم و سوم بارداری و در یک ارزیابی بالینی جهت درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده در نواحی مرزی برمه- تایلند مورد بررسی قرار گرفته است. این ترکیب بخوبی تحمل شده و بی ضرر می باشد، ولیکن اثربخشی آن پایین تر از درمان تک دارویی هفت روزه با آرتسونات است. اثربخشی کمتر احتمالاً از غلظت های دارویی پایین در بارداری بعدی منتج می گردد. اگرچه بسیاری از زنان باردار در آفریقا در سه ماهه دوم و سوم بارداری با آرتیتر به علاوه لومفانتین مواجهه داشته اند، ولیکن هنوز مطالعات رسمی جهت بررسی اثربخشی و بی ضرری آنها در زنان حامله آفریقایی در حال پیش برد و انجام می باشد. به طور مشابه، بسیاری از زنان باردار در آفریقا با آمودیاکین تنها یا در ترکیب با SP یا آرتسونات درمان شده اند؛ هر چند استفاده از آمودیاکین در دوره بارداری تنها فقط در تحقیقی در 500 مورد بارداری مستند شده است (با ارزیابی بی ضرری آن در 450 مورد از آنها). استفاده از آمودیاکین در زنان باردار غنایی در سه ماهه دوم و سوم بارداری با مکرر اندک اثرات جانبی مرتبط دانسته شده، ولیکن با توکسیسیتی کبدی یا آسیب به مغز استخوان یا با برآمدهای مضر بر روی نوزاد ارتباط داده نشده است. هیچ نوع داده های منتشر شده ای در مورد ترکیب آمودیاکین و آرتسونات وجود ندارد.



در مرز برمه - تایلند،  $DHA+PPQ$  به طور موفقیت آمیزی جهت درمان موثر (نجات بخش از بیماری) در سه ماهه دوم و سوم بارداری و در 50 زن و نیز جهت درمان 104 زن باردار در استان پاپوآ<sup>1</sup> غربی (اندونزی) مورد استفاده قرار گرفته است. سولفادوکسین - پریمتامین، اگرچه بی ضرر در نظر گرفته می شوند، ولیکن استفاده از آن ها به جهت درمان، به علت افزایش مقاومت در بسیاری از نواحی مخاطره آمیز می باشد. اگر که  $AS+SP$  جهت درمان استفاده می شود، از استعمال همزمان دوزهای بالای (5mg) روزانه مکمل های فولات<sup>2</sup> بایستی اجتناب گردد، چرا که اثربخشی  $SP$  را در دوران بارداری کاهش می دهد. در زنانی که  $AS+SP$  را جهت درمان مالاریا دریافت می نمایند بایستی دوزهای پایین تر فولات (0/4 الی 0/5 میلی گرم در روز) استفاده شود، یا اینکه بایستی درمان دارویی به غیر از  $SP$  استفاده گردد. هم چنین کلیندامایسین نیز بی ضرر در نظر گرفته می شود، ولیکن بایستی برای هفت روز در ترکیب با کینین ارائه گردد. کینین با افزایش ریسکی از هایپوگلیسمی<sup>3</sup> در اواخر بارداری مرتبط دانسته شده است و بایستی تنها اگر که جایگزین های موثر موجود و در دسترس نباشند استفاده گردد. پریماکین و تتراسایکلین نبایستی در دوران بارداری استفاده شوند.

## جدول 5.7

### توصیه ها: درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده در دوران بارداری

▲ دوره سه ماهه اول بارداری:

- کینین به علاوه کلیندامایسین<sup>a</sup> که برای 7 روز داده می شود (اگر این فرمول درمانی با شکست مواجه شود، آرتسونات به علاوه کلیندامایسین برای 7 روز تعیین می گردد).
- $ACT$  فقط اگر که تنها درمان باشد که فوراً در دسترس است یا اگر که درمان هفت روزه با کینین به علاوه کلیندامایسین با شکست مواجه شود، یا اگر که

<sup>1</sup> - Papua

<sup>2</sup> - folate

<sup>3</sup> - hypoglycaemia



عدم اطمینان در مورد قبول و اجرای درمان هفت روزه به توسط بیمار وجود دارد، مورد استفاده قرار می گیرد.

▲ دوره سه ماهه دوم و سوم بارداری:

• *ACT<sup>b</sup>* در کشور / منطقه اثربخش دانسته شده است یا آرتسونات به علاوه کلیندامایسین برای هفت روز ارائه می گردد یا کینین به علاوه کلیندامایسین برای هفت روز داده می شود. نیاز به پایه گذاری برنامه های مراقبت دارویی جهت پایش مداوم بی ضرری داروهای ضد مالاریایی در کلیه دوزهای سه ماهه، شامل مواجهه سهوی در اوایل سه ماهه اول، می باشد.

---

a. اگر که کلیندامایسین در دسترس نبوده یا غیر قابل تهیه باشد، بایستی درمان تک دارویی ارائه گردد.

b. به استثناء *DHA+PPQ* که دانسته های ناکافی در مورد استفاده آن به عنوان خط اول درمانی در دوره سه ماهه دوم و سوم بارداری وجود دارد.

### 2.9.7 زنان شیرده:

مقادیر داروهای ضد مالاریایی که وارد شیر مادر شده و به توسط نوزادان تغذیه کننده از سینه مادر مصرف می گردد نسبتاً اندک می باشد. تتراسایکلین به علت اثر بالقوه آن بر روی استخوان ها و دندان های نوزادان در مادران شیرده منع استعمال دارد. پریماکین نبایستی در زنان شیرده استفاده شود، مگر اینکه معلوم بشود اطفال تغذیه کننده از پستان مادر مبتلا به نقص *G6PD* نیستند.

### جدول 6.7

---

توصیه: درمان زنان شیرده مبتلا به مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده

---

▲ زنان شیرده بایستی درمان ضد مالاریایی توصیه شده (شامل *ACTs*) را دریافت نمایند، البته به غیر از پریماکین و تتراسایکلین

---



### 3.9.7 اطفال و بچه های کوچک:

#### 1.3.9.7 گزینش داروی ضد مالاریایی:

تفاوت های مهمی در پارامترهای فارماکوکینتیک (بخشی از داروسازی است که با جذب، پخش و دفع دارو در بدن سروکار دارد) بسیاری از داروها در بچه های کوچک وجود دارد. دوز صحیح دارو به ویژه در اطفال مهم می باشد. علی رغم این، تنها تعداد اندکی از مطالعات بالینی اختصاصاً بر روی این طیف سنی تمرکز نموده است؛ این مسئله عمدتاً به علت ملاحظات اخلاقی مرتبط با به کارگیری بچه های بسیار کوچک در ارزیابی های بالینی، و نیز به علت مشکل نمونه گیری های خونی مکرر می باشد. در اکثریت مطالعات بالینی، آنالیزهای زیر گروهی جهت تفاوت گذاری مابین اطفال و بچه های بزرگ تر انجام نمی پذیرد. به عنوان یک نتیجه، مدارک در دسترس در مورد اطفال کوچک ( $<5kg$ ) جهت مطمئن بودن از توصیه ها جهت هر کدام از ACTs، و جهت ارزیابی اینکه بسیاری از داروها برچسب ممنوعیت و محدودیت را دارا بوده و اینکه نبایستی استفاده شوند، ناکافی می باشد.

از همه اینها گذشته، تعیین دوز اغلب در جایی که فورمولاسیون های مربوط به بیماری های کودکان در دسترس نمی باشند مشکل می باشد.

مشنقات آرتمیسینین بی ضرر بوده و به خوبی به توسط بچه های کوچک تحمل می گردد، و لذا انتخاب ACTs به میزان زیادی به توسط بی ضرری و قابلیت تحمل داروی شریک تعیین می گردد. از مصرف سولفادوکسین - پریمتامین به علت آنکه به طور رقابتی جایگزین بیلی روبین<sup>1</sup> شده و دارای پتانسیل بدتر نمودن هایپر بیلی روبینمی<sup>2</sup> در نوزادان می باشد بایستی در هفته های اول زندگی نوزاد اجتناب گردد. از مصرف پریماکین نیز بایستی در ماه اول اجتناب نموده و از مصرف تتراسایکلین نیز در طول دوره بچگی و در کودکان کمتر از 8 سال سن اجتناب گردد. با این استثنائات مدرکی جهت عوارض توکسیسیته شدید خاصی برای هر کدام از دیگر درمان های ضد مالاریایی رایج توصیه شده در اطفال وجود ندارد.

تاخیر در درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در اطفال و بچه های کوچک، به ویژه در عفونت های شدیدتر، عواقب کشنده ای را خواهد داشت. نکات

<sup>1</sup> - bilirubin

<sup>2</sup> - hyperbilirubinemia



مبهمی که در بالا اشاره شد نایستی درمان با موثرترین داروهایی که در دسترس هستند را به تاخیر بیندازد، و البته با توجه به دوز صحیح و مراقبت نمودن از اینکه دوز استعمال شده حفظ شده و از دست نرود، چرا که اطفال به میزان بیشتری مستعد، استفراغ یا برگرداندن درمان ضد مالاریایی نسبت به بچه های بزرگ تر یا بالغین می باشند. طعم، حجم، قوام، غلظت و قابلیت تحمل معده ای روده ای عوامل مهمی هستند که تعیین می کنند آیا کودک می تواند درمان را نگه دارد یا خیر. اغلب مادرها نیازمند مشاوره در مورد تکنیک های استعمال دارو و اهمیت استعمال دوباره دارو وقتی که در عرض یک ساعت از استعمال آن توسط کودک بالا آورده شود، می باشند. بعلت آن که بدتر شدن احوالات در کودکان می تواند به سرعت رخ دهد، بایستی آستانه پایین تری (از دارو) جهت درمان تزریقی (غیر خوراکی) استفاده شود.

### 2.3.9.7 دوز دارو:

اگرچه دوز بندی بر پایه سطح بدن برای بسیاری از داروها در بچه های کوچک توصیه می گردد، ولیکن به خاطر سادگی، دوزبندی داروهای ضد مالاریایی به طور سنتی، بر اساس استعمال نمودن یک دوز استاندارد به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن برای کلیه بیماران می باشد (که شامل بچه های کوچک و نوزادان می شود)؛ و البته هر چند، طرز مصرف بسیاری از داروها در مورد بچه های بزرگ تر و بالغین متفاوت می باشد. دوزهای به طور متداول توصیه شده لومفانترین، پیپراکین، سولفادوکسین - پریمتامین و کلروکین در واقع غلظت های دارویی پایین تری را در بچه های کوچک نسبت به بیماران با سنین بالاتر حاصل می نماید. مطالعات اندکی که انجام شده هیچ اثری از سن را بر روی غلظت های پلاسمایی آمودیاکین یا مفلوکین نیافته اند. اگرچه میزان جذب و طرز مصرف بسیاری از داروها مابین نوزادان و بچه های کوچک تفاوت می کند، ولیکن دانسته های بسیار محدودی در مورد خواص فارماکوکینتیک (بخشی از داروسازی است که با جذب، پخش و دفع دارو در بدن سروکار دارد). داروهای ضد مالاریایی در سال اول زندگی وجود دارد. در مورد اکثریت داروهای ضد مالاریایی، فقدان فرمولاسیون های مربوط به نوزادان تقسیم و بخش نمودن قرص های بالغین را ایجاب می نماید. در حال حاضر درجاتی از فرمولاسیون ها و قرص های مخصوص کودکان جهت برخی داروهای ضد مالاریایی وجود دارد. این مطلب پتانسیلی جهت بهبود اثربخشی و دقت به کارگیری دوز بندی های ACTs را در بچه های کوچک فراهم می کند.



در وضعیت هایی که ارائه درمان تزریقی (غیر خوراکی) ممکن نمی باشد، نظیر نوزادان شدیداً بیماری که درمان های دارویی ضد مالاریایی را مکرراً استفراغ می کنند، یا آن قدر ضعیف هستند که قادر به بلع آن نیستند، آرتسونات پیش از انتقال وضعیت به حالتی که درمان تزریقی ممکن باشد، بایستی از طریق مسیر رکتال ارائه گردد. شواهد حاصل از مطالعات اخیر نشان می دهند که در وضعیت هایی که درمان های تزریقی (غیر خوراکی) ممکن نمی باشد، استفاده نمودن از یک دوز واحد آرتسونات رکتال به عنوان درمان پیش از مراجعه به درمانگاه، ریسک مرگ یا ناتوانی های پایدار را کاهش می دهد (یعنی تا وقتی که این درمان اولیه با درمان های ضد مالاریایی تزریقی مناسب در بیمارستان ادامه یابد). مدارک بیشتر در خصوص استعمال رکتال آرتسونات و سایر داروهای ضد مالاریایی در بخش 6.8 ارائه شده است.

یک مروری با جزییات در مورد داده های در دسترس در مورد بی ضرری داروهای ضد مالاریایی در نوزادان در ضمیمه 3، بخش A 1.15.3 ارائه شده است.

## جدول 7.7

---

### توصیه: درمان جهت نوزادان و بچه های کوچک مبتلا به مالاریای وخیم نشده فالسی پاروم

---

▲ در بچه ای که به طور حاد بیمار شده و نیازمند پایش های بالینی دقیق است چراکه امکان دارد وضعیت مزاجی آن به سرعت رو به وخامت برود.

- ACTs بایستی به عنوان خط اول درمانی جهت نوزادان و بچه های کوچک مبتلا به مالاریای وخیم نشده به کار برده شود، و البته، بایستی به دوز صحیح توجه نموده و اطمینان حاصل نمود که دوز استعمال شده توسط کودک نگه داشته و حفظ شده است.
- مراجعه به یک مرکز بهداشتی یا بیمارستان جهت بچه های کوچکی که نمی توانند داروهای ضد مالاریایی را به طور قابل اطمینان بلع نمایند توصیه می گردد. اگر انتظار می رود که مراجعه به مرکز بیش از شش ساعت طول بکشد، به درمان پیش از ارجاع رکتال با آرتسونات اشاره شده است.



#### 4.9.7 بالغین درشت اندام:

بالغین درشت اندام به گروه بیمارانی که احتمالاً در ریسک دوزهای پایین بوده و در زمانی که بر حسب سن یا با درمان های استاندارد از پیش بسته بندی شده بر پایه وزن بالغین، دوز بندی شده اند، اطلاق می گردد، که البته به این گروه توجه اندکی مبذول شده است. از آنجایی که مدارک پایه در مورد ارتباطی مابین دوز دریافتی، فارماکوکینتیک و برآمدهای درمانی در بالغین درشت اندام و سنگین وزن محدود بوده، و بی ضرری گزینه های دوزهای بالاتر جایگزین در ارزیابی های بالینی بررسی نشده است، این راهنما به اجراکننده های درمانی اخطار می دهد که هر جا ممکن است از برآمدهای درمانی در بالغین درشت اندام مراقبت و پیگیری نمایند.

#### 5.9.7 مسافران:

مسافرانی که مالاریا را کسب می کنند اغلب اشخاص غیر ایمن می باشند که یا در شهرهایی با انتقال اندک یا هیچ انتقالی در کشورهای آندمیک ساکن بوده، یا ملاقات کننده هایی از کشورهای غیر آندمیک اند که به نواحی انتقال مالاریا مسافرت نموده اند. هر دوی اینها احتمالاً در یک ریسک بالاتری جهت مالاریای شدید می باشند. زمانی که در محدوده کشورهای آندمیک از نظر مالاریا باشند، بایستی مطابق سیاست ملی درمان شوند، که این طریق درجات درمانی ثابت شده ای متجاوز از 90% را فراهم می نماید. مسافرانی که به یک کشور غیر آندمیک باز می گردند و سپس در آنها مالاریا توسعه می یابد مشکلات خاصی را ظاهر می سازند، و میزان کشندگی موردی نسبتاً بالایی را دارا می باشند. در نواحی غیر مالاریایی ممکن است پزشکان با مالاریا ناآشنا بوده، و در نتیجه تشخیص به تاخیر بیفتد. ممکن است داروهای ضد مالاریایی موثر ثبت نشده یا ممکن است در دسترس نباشند. از طرف دیگر، پیشگیری از انتقال یا ظهور مقاومت در خارج از نواحی آندمیک مالاریا بی مناسبت و نامربوط بوده و لذا اگر که موثر باشد ممکن است درمان تک دارویی ارائه گردد.

از این ها گذشته، قیمت درمانی معمولاً یک فاکتور محدودکننده نمی باشد (در این نواحی). اصلی که توصیه های ارائه شده در ذیل را برجسته می کند این است که بایستی داروهای موثر جهت درمان مسافران به کار برده شود، و اگر که بیمار شیمیوپروپرفیلاکسی (پیشگیری دارویی) دریافت کرده است، سپس همان دارو نبایستی جهت درمان استفاده شود. درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم





اواله و پلاسمودیوم مالاریه در مسافران بایستی مشابه درمان این عفونت ها در بیماران نواحی آندمیک باشد. در مدیریت مالاریای شدید در خارج از نواحی آندمیک، ممکن است در حصول آرتسونات، آرتمتر یا کینین تاخیر وجود داشته باشد. اگر که کینیدین تزریقی (غیر خوراکی) در دسترس بوده ولی سایر داروهای تزریقی در دسترس نیستند، حال در این مواقع این دارو بایستی با مراقبت های دقیق بالینی و الکتروکاردیوگرافی (نوار قلب گیری: ثبت خطی تغییرات پتانسیل الکتریکی که به وسیله قلب ایجاد می شود از روی سطح بدن . م) ارائه گردد (بخش 8 را مشاهده کنید).

## جدول 8.7

---

توصیه ها: درمان مسافران مبتلا به مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده که به کشورهای غیر آندمیک باز می گردند.

---

▲ جهت مسافران مبتلا به مالاریای وخیم نشده که به کشورهای غیر آندمیک باز می گردند.<sup>a</sup>

- آتوواکون به علاوه پروگوانیل ( $15/6 \text{ mg/kg}$  [ دوز بالغین - 4 قرص ] یک بار در روز برای سه روز)
  - آرتمتر به علاوه لومفانتین
  - دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پیراکین
  - کینین به علاوه دکسی سیکلین<sup>b</sup> یا کلیندامایسین
- ▲ جهت مالاریای شدید و سخت:

- درمان ضد مالاریایی در مسافران مشابه همانی است که در بخش 8 نشان داده شده است.
- مسافران مبتلا به مالاریای سخت بایستی در بخش مراقبت های ویژه (ICU) نگهداری شوند.

---

a. هالوفانتین به علت دارا بودن اثرات کاربوتوکسیسیتی به عنوان خط اول درمانی جهت مالاریای وخیم نشده توصیه نمی گردد.



b. دکسی سیکلین نبایستی در بچه های زیر سن 8 سال استفاده شود.

## جدول 9.7

### خلاصه توصیه ها در مورد درمان مالاریای فالسی پاروم در گروه های خاص

#### ▲ بارداری:

سه ماهه اول بارداری:

- کینین به علاوه کلیندامایسین<sup>a</sup> برای هفت روز داده می شود (اگر که این درمان با شکست مواجه شود به آرتسونات به علاوه کلیندامایسین برای هفت روز اشاره شده است)؛
- به *ACT*<sup>b</sup> وقتی که تنها درمانی باشد که فوراً در دسترس باشد، یا وقتی که درمان هفت روزه با کینین به علاوه کلیندامایسین با شکست مواجه شده یا وقتی که از قبول و رعایت یک درمان هفت روزه توسط بیمار غیر مطمئن باشیم، اشاره شده است.

سه ماهه دوم و سوم بارداری:

- *ACT* که در کشور / ناحیه موثر شناخته شده است یا آرتسونات به علاوه کلیندامایسین برای هفت روز و یا کینین به علاوه کلیندامایسین برای هفت روز ارائه می شود.

#### ▲ زنان شیرده:

- زنان شیرده بایستی درمان ضد مالاریایی استاندارد (شامل *ACT*) را دریافت کنند و البته به استثنا داپسون، پریماکین و تتراسایکلین، که بایستی در طول شیردهی از مصرف آنها اجتناب گردد.

#### ▲ اطفال و بچه های کوچک:

- *ACTs* به عنوان خط اول درمانی در اطفال و بچه های کوچک و با توجه به دوز صحیح آن و مراقبت نمودن از نگهداری و حفظ دوز استعمال شده توسط اطفال می باشد.



• مراجعه به مرکزی بهداشتی یا بیمارستان برای بچه های کوچکی که نمی توانند داروهای ضد مالاریایی را به طور قابل اطمینان ببلعند (یعنی ممکن است آن را بالا بیاورند) توصیه شده است. اگر که انتظار می رود مراجعه بیش تر از 6 ساعت طول بکشد، به درمان پیش از مراجعه با آرتسونات رکتال اشاره شده است.

▲ مسافرانی که به کشورهای غیر آندمیک باز می گردند:

مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده:

- آتوماکون<sup>1</sup> به علاوه پروگوانیل،
- آرتمتر به علاوه لومفانترین،
- دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پیپراکین،
- کینین به علاوه دکسی سیکلین<sup>c</sup> یا کلیندامایسین؛ کلیه داروها برای 7 روز داده می شود.

مالاریای سخت و شدید:

- درمان ضد مالاریا مشابه آنچه در بخش 8 نشان داده شده است می باشد.

#### نکات:

a. اگر که کلیندامایسین در دسترس نبوده یا قابل تهیه نباشد، درمان تک درمانی بایستی ارائه گردد.

b. به استثناء  $DHA+PPQ$  که اطلاعات اندکی جهت استفاده آن به عنوان خط اول درمانی در سه ماهه دوم و سوم بارداری وجود دارد.

c. دکسی سیکلین نبایستی در بچه های زیر سن 8 سال استفاده گردد.

### 10.7 ناتوانی ها و بیماری های همراه با مالاریا:

#### 1.10.7 عفونت HIV (ایدز):

هم پوشانی جغرافیایی قابل ملاحظه ای مابین مالاریا و HIV وجود دارد، که منجر به حضور شمار قابل توجهی از افراد با عفونت هم زمان می گردد. بدتر شدن سرکوب ایمنی مرتبط با HIV ممکن است منتهی به تظاهرات شدیدتر مالاریا شود. در زنان باردار آلوده شده به HIV، اثرات زیان آور مالاریای منتقله از جفت بر وزن تولد نوزاد،

<sup>1</sup> - atovaquone



افزایش داده می شود. در نواحی آندمیک ثابت (از نظر مالاریا)، بیماران آلوده شده به HIV با ایمنی مختصری نسبت به مالاریا ممکن است از عفونت های چندباره و سنگین تر رنج ببرند، حال آنکه در نواحی ناپایدار از نظر انتقال مالاریا، عفونت HIV مرتبط با افزایش ریسک مالاریای شدید و مرگ و میرهای مرتبط با مالاریا می باشد. در حال حاضر اطلاعات اندکی در مورد اینکه چگونه عفونت HIV پاسخ های درمانی به ACTs را تغییر می دهد یا در مورد عمل تقابلی مابین داروهای ضد مالاریایی و آنتی رتروویرال (ضد ویروس ها) وجود دارد. مطالعات اولیه با رژیم های درمانی کمتر موثر چنین پیشنهاد می کند که افزایش سرکوب ایمنی مرتبط با HIV با کاهش پاسخ های درمانی، افزایش بار انگلی و کاهش ایمنی میزبان مرتبط می باشد. در حال حاضر چنین دانسته شده که هر دوی اینها با عفونت HIV رخ داده و با افزایش درجات شکست درمانی مرتبط می باشد. در زمان کنونی اطلاعات ناکافی جهت اصلاح و تعدیل توصیه های عملی درمان مالاریا جهت بیماران مبتلا به HIV/ایدز وجود دارد.

بیماران عفونی شده با HIV ممکن است از داروهای دیگری، نظیر کوتریموکسازول<sup>1</sup> (تریمتوپریم<sup>2</sup> به علاوه سولفامتوکسازول<sup>3</sup>) به عنوان پروفیلاکسی، جهت عفونت های فرصت طلب و/یا داروهای آنتی رتروویرال (ضد ویروسی) استفاده کنند. اطلاعات محدودی در مورد تقابل دارویی مابین درمان های آنتی رتروویرال با ACTs وجود دارد. در یک مطالعه، درمان مالاریای وخیم نشده با آرتسونات به علاوه آمودیاکین به میزان زیادی در هر دوی بچه های آلوده به HIV و غیر آلوده به HIV موثر بوده است. هر چند، به شکل مهمی، یک احتمال افزایش 7-8 برابری قابل توجهی از نوتروپنی (کاهش نوتروفیل ها) 14 روز بعد از شروع درمان بچه های آلوده به HIV در مقایسه با بچه های آلوده نشده وجود داشت. حدود یک پنجم موارد در گروه عفونی شده با HIV به حالت شدید یا تهدیدکننده حیات بودند. در میان بچه های عفونتی شده با HIV، احتمال ایجاد نوتروپنی در آنهایی که تحت رژیم درمانی آنتی رتروویرال حاوی زیدوودین<sup>4</sup> بودند به میزان قابل توجهی بالاتر بود. زمانی که افایرنز<sup>5</sup>، همراه با

<sup>1</sup> - cotrimixazole

<sup>2</sup> - trimethoprim

<sup>3</sup> - sulfamethoxazole

<sup>4</sup> - zidovudine

<sup>5</sup> - efavirenz



آرتسونات به علاوه آمودیاکین داده شده، هپاتوتوکسیسیته نیز نشان داده شده است. با ارائه نمودن این اطلاعات محدود ولیکن نگران کننده، در درمان مالاریا در بیماران عفونی شده با *HIV* که زیدووین یا افویرنز را دریافت کرده اند، اگر ممکن باشد، بایستی از رژیم درمانی *ACT* حاوی آمودیاکین اجتناب کرد. اگرچه ممکن است عفونت با *HIV* و کوتریموکسازول نیز شمارش نوتروفیلی را پایین بیاورد، ولیکن دانسته‌های ناکافی در مورد عمل متقابل رژیم درمانی *ACT* حاوی آمودیاکین با کوتریموکسازول یا عفونت *HIV* جهت ایجاد توصیه هایی در این زمینه، وجود دارد.

## جدول 10.7

---

توصیه ها: درمان بیماران عفونی شده به *HIV* مبتلا به مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

---

▲ بیماران مبتلا به عفونت *HIV* که در آنها مالاریا تظاهر یافته است بایستی رژیم درمانی ضد مالاریایی موثر و فوری را مطابق آنچه در بخش های مرتبطه این راهنما توصیه شده است دریافت نمایند.

▲ درمان یا درمان پیشگیرانه تناوبی با سولفادوکسین - پیریمتامین نبایستی به بیماران عفونی شده با *HIV* که کوتریموکسازول (تریمتوپریم به علاوه سولفامتوکسازول) را به عنوان پروفیلاکسی دریافت کرده اند، ارائه گردد.

▲ در موقع درمان بیماران عفونی شده با *HIV* با زیدووودین یا افویرنز اگر که ممکن باشد بایستی از رژیم های درمانی *ACTs* حاوی آمودیاکین اجتناب نمود.

### 2.10.7 سوء تغذیه شدید:

مالاریا و سوء تغذیه خیلی اوقات با هم همراه هستند. تنها مطالعات اندکی در مورد وضعیت داروهای ضد مالاریایی در افراد مبتلا به سوء تغذیه وجود دارد، و اگرچه، بسیاری از مطالعات در مورد اثربخشی داروهای ضد مالاریایی در جمعیت ها و موقعیت هایی صورت پذیرفته که در آن ها سوء تغذیه شایع بوده است (ضمیمه 3، بخش 2.15.3A را مشاهده کنید).



**1.2.10.7 تغییر در کینتیک ( کینتیک مطالعه علمی دگرگونی یا درجه تغییر یک فاکتور مخصوص در بدن است که معمولاً به عنوان واحدهای مقدار در ثانیه می باشد م) دارویی در اثر سوء تغذیه:**

ممکن است جذب دارو به سبب اسهال و استفراغ، گذر سریع از روده و آتروفی مخاط روده کاهش بیابد. ممکن است جذب داخل عضلانی (IM) و احتمالاً داخل مقعدی داروها آرام تر بوده و حجم عضلانی کم در به کارگیری مکرر تزریقات داخل عضلانی مشکل ایجاد نماید. حجم پراکندگی و توزیع برخی داروها انتظار می رود که بیشتر بوده و غلظت های پلاسمایی برخی پایین تر باشد.

هایپوآلبومینمی، که چون نارسایی غذایی رخ می دهد از کاهش سنتز حاصل می شود، می تواند منتهی به افزایشی در غلظت داروهای باند نشده گردد؛ این حالت ممکن است کلیرانس (تصفیه) متابولیک را افزایش دهد، ولیکن اختلال در عملکرد کبدی ممکن است متابولیسم برخی داروها را کاهش دهد.

### **2.2.10.7 داروهای ضد مالاریایی و سوء تغذیه انرژی پروتئینی:**

داده های اندکی در مورد اثرات سوء تغذیه بر روی کلروکین، دکسی سیکلین، کینین، سولفادوکسین - پریمتامین و تتراسایکلین وجود دارد، و همه این مطالعات در مورد بیماران مبتلا به مالاریا انجام نشده است. مدارک کافی جهت القا این مطلب که دوزهای داروهای (به صورت میلی گرم / کیلوگرم وزن بدن) ضد مالاریایی بایستی در بیماران مبتلا به سوء تغذیه تغییر یابد، وجود ندارد. هیچ نوع مطالعاتی در مورد بیماران سوء تغذیه ای که آمودیاکین، مشتقات آرتمیسینین، آرتیمر به علاوه لومفانتین، اتوواکون به علاوه پروگوانیل، کلیندامایسین، مفلوکین یا پریماکین دریافت کرده اند وجود ندارد.

## **جدول 11.7**

---

**توصیه: درمان مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده در بیماران دچار سوء تغذیه**

---

▲ اگرچه دلایل زیادی برای اینکه چرا فارماکوکینتیک داروهای ضد مالاریایی در بیماران دچار سوء تغذیه در مقایسه با آنهایی که خوب تغذیه شده اند متفاوت می باشد، وجود دارد، با این حال دلایل کافی جهت تغییر توصیه های کنونی در مورد دوز دارو یعنی میلی گرم / کیلوگرم وزن بدن ( $mg/kg$ ) وجود ندارد.



## 8. درمان مالاریای شدید و سخت ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم:

### 1.8 تعریف:

یک بیمار با پارازیتمی غیر جنسی پلاسمودیوم فالسی پاروم و بدون علت واضح و مشخص دیگری برای علایم، و وجود یک یا تعدادی از چهره ها و مشخصات آزمایشگاهی یا بالینی ذیل، بیمار را به عنوان فردی که از مالاریای شدید و سخت رنج می برد طبقه بندی می کنند. (هم چنین ضمیمه 8 را مشاهده کنید):

### چهره های بالینی:

- اختلال هشیاری یا کمایی که افزایش شدت ندارد.
  - درماندگی یعنی ضعف عمومی به طوری که بیمار بدون کمک دیگران قادر به قدم زدن یا نشست و برخاست نباشد.
  - ضعف در غذا خوردن
  - تشنج های متعدد- با بیش از دو بار عود در عرض 24 ساعت
  - تنفس عمیق، مشکل تنفسی (تنفس اسیدوتیک)
  - افت گردش خون یا شوک، که در بالغین فشار خون سیستولیک  $<70\text{mmHg}$  و در بچه ها  $<50\text{mmHg}$  است.
  - یرقان بالینی به علاوه شواهدی از اختلال در عملکرد سایر ارگان های حیاتی
  - هموگلوبینوری (وجود هموگلوبین در ادرار)
  - خون ریزی خود به خودی غیر طبیعی
  - ادم ریوی (رادیولوژیکال)
- یافته های آزمایشگاهی:

- هایپوگلیسمی (گلوکز خون:  $2/2\text{ mmol/l}$  یا  $<40\text{mg/dl}$ )
- اسیدوز متابولیک (بی کربنات پلاسما  $<15\text{mmol/l}$ )
- آنمی نورموسیتیک شدید ( $\text{Hb} <5\text{g/dl}$ ، حجم سلول فشرده شده  $<15\%$ )
- هموگلوبینوری
- هایپیرپارازیتمی (در درجات شدت انتقال پایین  $100000\mu\text{l} / 2\%$  یا  $>5\%$  یا  $>1\mu\text{l}$ )
- در شدت انتقال مالاریایی پایدار بالا)  $250000$



- هایپر لاکتاتمی<sup>1</sup> ( لاکتات:  $>5\text{mmol/l}$  )

- اختلال کلیوی ( کراتین سرم:  $>265\mu\text{mol/l}$  )

( جزییات کامل در مورد تعاریف و فاکتورهای پیش آگهی بیماری در مجموعه ذیل فراهم شده است:

*World Health Organization. Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000: 94 (Suppl. 1):1-90, and Management of severe malaria: a practical handbook, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2000.*

## 2.8 اهداف درمان:

مهمترین هدف پیشگیری از مرگ بیمار می باشد. اهداف ثانویه شامل پیشگیری از ایجاد ناتوانی ها و ظهور مجدد بیماری می باشند. تصور می شود که کشندگی (مرگ و میر) مالاریای شدید درمان نشده (به ویژه مالاریای مغزی) به 100% برسد. با درمان ضد مالاریایی فوری و موثر و مراقبت های حمایتی میزان مرگ و میر روی هم رفته به 20-15% کاهش می یابد؛ اگرچه در یک تعریف وسیع سندرم هایی وجود دارند که ارتباطشان با میزان کشندگی کمتر بوده (مثل، آنمی شدید) و یا بالاتر می باشد (مثل، اسیدوز متابولیک). اغلب مرگ در اثر مالاریای شدید در عرض چند ساعت از پذیرش در بیمارستان یا کلینیک رخ می دهد، لذا ضروریست به محض اینکه ممکن باشد غلظت های درمانی از یک داروی ضد مالاریایی بسیار موثر به بیمار ارائه گردد. مدیریت مالاریای شدید مشتمل بر چهار محور اصلی است: ارزیابی بالینی بیمار، درمان ضد مالاریایی اختصاصی، درمان کمکی و مراقبت های حمایتی.

## 3.8 ارزیابی بالینی:

مالاریای شدید یک وضعیت پزشکی اورژانس است. باز بودن راه های هوایی و تنفس و گردش خون بایستی در بیماران دچار بیهوشی کنترل گردد. بیمار بایستی وزن کشی شده یا وزن بدن او تخمین زده شود، به طوری که داروها، شامل داروهای ضد مالاریایی و مایعات متناسب با آن به بیمار داده شود. بایستی یک سوند داخل وریدی ایجاد نموده و فوراً گلوکز خون (با استفاده از تست استیک<sup>2</sup>)، هماتوکریت/هموگلوبین، پارازیتمی و، در بالغین، کارکرد کلیوی اندازه گیری شود. بررسی بالینی با جزییات بیشتر شامل

<sup>1</sup> -hyperlactataemia

<sup>2</sup> - stick tests





ثبت درجه کما بایستی صورت پذیرد. به چندین نوع درجه بندی برای کما اشاره شده است. مقیاس کمای گلاسکو<sup>1</sup> برای بالغین مناسب بوده، و روش ساده تغییر یافته بلانتیر<sup>2</sup> یا مقیاس کمای گلاسکوی کودکان به سهولت در مورد کودکان قابل اجرا می باشد. از بیماران بیهوش بایستی یک پونکسیون کمری جهت آنالیز مایع مغزی نخاعی گرفته شود تا احتمال مننژیت باکتریایی را حذف نماییم (و مطمئن شویم عامل مشکل از مالاریا است).

درجه اسیدوز یک عامل تعیین کننده مهم برآمد بیماری می باشد؛ بنابراین، اگر که ممکن باشد میزان بی کربنات پلاسما یا لاکتات خون سیاهرگی بایستی اندازه گیری شود. اگر که تسهیلات در دسترس است، میزان  $pH$  و گاز خون سرخرگی یا مویرگی بایستی در بیمارانی که دچار اختلال هشیاری، تنفس عمیق و طولانی یا شوک شده اند، اندازه گیری شود. خون بایستی جهت آزمایشات کراس-مچ (آزمایش آگلوتیناسیون  $RBC$  فرد دهنده با سرم گیرنده یا بالعکس را گویند که در مواقع انتقال خون انجام می پذیرد.م)، شمارش کامل سلول های خونی، شمارش پلاکت ها، بررسی های انعقادی، کشت خون و آزمایش کامل بیوشیمیایی خون (هر کجا که ممکن باشد) گرفته شود. ارزیابی موجودی و تعادل مایعات بدن در مالاریای شدید حیاتی می باشد. در کودکان شدیداً آنمیک مشکلات تنفسی، به ویژه همراه با تنفس اسیدوتیک، اغلب دلالت بر کاهش غیر طبیعی حجم خون و احتیاج فوری به رهایدراسیون<sup>3</sup> (تجدید آب و مایعات بدن) و، هر جا نیاز باشد، انتقال خون (ترانسفوزیون<sup>4</sup>) می نماید. (هم چنین بخش 3.10.8 را مشاهده کنید).

### 1.3.8 تشخیص:

تشخیص تفریقی تب در بیماران شدیداً بیمار مبهم می باشد. کما و تب ممکن است به واسطه مننژوآنسفالیت یا مالاریا حاصل گردد. مالاریای مغزی با علایم ناراحتی های مننژ (مثل سفتی گردن، نور ترسی (فوتوفوبیا<sup>5</sup>) یا علامت کرنیک<sup>6</sup>) مرتبط نبوده، ولیکن

<sup>1</sup> - Glasgow coma scale

<sup>2</sup> - simple Blantyre modification

<sup>3</sup> - rehydration

<sup>4</sup> - blood transfusion

<sup>5</sup> - photophobia

<sup>6</sup> - kernig sign



ولیکن ممکن است بیمار حالت اپیستوتونیک<sup>۱</sup> (حالتی از اسپاسم در سر و مفاصل را گویند) داشته باشد. از آنجایی که مننژیت باکتریایی درمان نشده تقریباً همواره کشنده است، بایستی یک پونکسیون مایع کمری تشخیصی جهت حذف این احتمال انجام پذیرد. هم چنین هم پوشانی بالینی قابل توجهی مابین سپتی سمی، پنومونی و مالاریای سخت و شدید وجود دارد - و این شرایط ممکن است با هم وجود داشته باشند. در نواحی آندمیک از نظر مالاریا، به ویژه جاهایی که پارازیتمی در گروه سنی جوان شایع می باشد، اغلب غیر ممکن است که احتمال سپتی سمی را در یک کودک دچار شوک شده یا شدیداً بیمار فوت شده رد نمود. در جایی که ممکن است، بایستی معمولاً خون در زمان پذیرش و جهت کشت خون گرفته شده، و اگر که شکی در مورد تشخیص وجود دارد، فوراً بایستی درمان آنتی بیوتیکی آزمایشی همراه با درمان ضد مالاریایی شروع شود.

#### **4.8 درمان ضد مالاریایی اختصاصی:**

ضروری است که فوراً درمان ضد مالاریایی موثر، و تزریقی (یا رکتال) و در دوزهای کامل در مالاریای شدید ارائه گردد. دو دسته از داروها جهت درمان تزریقی مالاریای شدید در دسترس می باشند: آکالوئیدهای سینکونا (کینین و کینیدین) و مشتقات آرتمیسینین (آرتسونات، آرتمتر و آرتموتیل<sup>۲</sup>). به سبب مقاومت گسترده ای که ایجاد شده، کلروکین تزریقی دیگر جهت درمان مالاریای شدید توصیه نمی شود. سولفادوکسین - پریمتامین داخل عضلانی نیز توصیه نمی گردد.

#### **1.4.8 مشتقات آرتمیسینین:**

مشتقات متعددی از آرتمیسینین در درمان مالاریای شدید استفاده شده است، که شامل آرتمتر، آرتمیسینین، آرتموتیل و آرتسونات می باشند. کارآزمایی های تصادفی شده در مقایسه آرتسونات و کینین در آسیای جنوب شرقی، شواهد روشنی از مزایای آرتسونات را نشان می دهند. در یک کارآزمایی چند محوری، که مشتمل بر 1461 بیمار بود (که شامل 202 کودک < 15 ساله بود)، در گروه مصرف کننده آرتسونات در مقایسه با گروه مصرف کننده کینین، مرگ و میر نزدیک به 34/7% کاهش یافته بود. نتایج این ارزیابی و سایر ارزیابی های کوچک تر با هم مطابق بوده و چنین پیشنهاد

<sup>۱</sup> -opisthotonic

<sup>۲</sup> - artemotil



می کند که آرتسونات درمان انتخابی جهت بزرگسالان مبتلا به مالاریای شدید و سخت می باشد.

تا همین اواخر شواهد کافی جهت ایجاد توصیه مشابهی در کودکان، در مناطق با انتقال بالا وجود نداشت لذا دستورالعمل ها برای این گروه مهم بیماران ارجحیت آرتسونات نسبت به درمان با آرتیتر یا کینین را توصیه ننمود.

این مطلب در حال حاضر با انتشار کارآزمایی *AQUAMAT*:

*Artesunate vs. quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label randomized trial. Lancet 2010; 376: 1647–57*

که یک مطالعه چند کانونی انجام پذیرفته در کودکان آفریقائی بستری شده همراه با مالاریای شدید می باشد، تغییر یافته است. این کارآزمایی کنترلی و تصادفی شده بسیار بزرگ، که مشتمل بر 5425 کودک کمتر از 15 سال سن (< 15) در سراسر آفریقا بود، در گروه آرتسونات یک کاهش قابل توجهی نزدیک به 22/5% را در میزان مرگ و میر وقتی که با گروه کینین مقایسه شدند نشان داد. میزان وقوع تشنج، کما و هایپوگلیسمی ایجاد شده پس از (خروج از) بیمارستان نیز به میزان قابل توجهی کاهش یافت. نکته مهم این است که تفاوت محسوسی در میزان بروز عوارض شدید عصبی وجود نداشت.

### جدول 1.8 a

---

توصیه: درمان داخل وریدی یا داخل عضلانی (*IV/IM*) با آرتسونات در مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در بالغین

---

▲ آرتسونات داخل وریدی بایستی در اولویت نسبت به کینین در درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در بالغین استفاده شود. (توصیه ای مؤکد، با مدارک و شواهد با سندیت بالا)

بررسی درجه بندی (ضمیمه 8، جدول 1.1.8A را مشاهده کنید).

نشان داده شده است که مصرف داخل وریدی آرتسونات به میزان قابل توجهی احتمال مرگ حاصل از مالاریای شدید را در مقایسه با کینین داخل وریدی کاهش می دهد (6 کارآزمایی، 1938 آزمایش شونده؛ 95% CI 0/51 – 0/75، RR 0/62؛ مدرک با



سندیت بالا). مصرف آرتسونات داخل وریدی با ریسک کمتری از هایپوگلیسمی مرتبط بوده است (2 کارآزمایی، 185 آزمایش شونده؛ 0/87 – 0/25 CI 95%، RR 0/46؛ مدرک با سندیت پایین).

تفاوتی در میزان احتمال خطر عوارض شدید عصبی نشان داده نشده است (2 کارآزمایی، 1253 آزمایش شونده، مدرک با سندیت بسیار پایین).

### سایر ملاحظات:

- آرتسونات شماری از مزایای قانونمند را نسبت به کینین و بر حسب اینکه نیازمند میزان تزریق کنترل شده یا پایش قلبی نیست، دارا می باشد.

### جدول 1.8 b

---

توصیه: درمان داخل وریدی یا داخل عضلانی (IV/IM) با آرتسونات در مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در کودکان

---

▲ آرتسونات داخل وریدی بایستی در اولویت نسبت به کینین در درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در کودکان استفاده شود. (توصیه ای مؤکد، با مدارک و شواهد با سندیت بالا)

نشان داده شده است که مصرف داخل وریدی یا داخل عضلانی آرتسونات به میزان قابل توجهی احتمال مرگ حاصل از مالاریای شدید را در مقایسه با کینین داخل وریدی کاهش می دهد (4 کارآزمایی، 5765 آزمایش شونده؛ 0/90 – 0/65 CI 95%، RR 0/76؛ مدرک با سندیت بالا). مصرف آرتسونات داخل وریدی با ریسک کمتری از هایپوگلیسمی مرتبط بوده است (4 کارآزمایی، 5765 آزمایش شونده؛ 0/87 – 0/45 CI 95%، RR 0/62؛ مدرک با سندیت بالا).

تفاوتی در میزان احتمال خطر عوارض شدید عصبی در روز 28 نشان داده نشده است (3 کارآزمایی، 5163 آزمایش شونده، مدرک با سندیت متوسط).

### سایر ملاحظات:

- آرتسونات شماری از مزایای قانونمند را نسبت به کینین و بر حسب اینکه نیازمند میزان تزریق کنترل شده یا پایش قلبی نیست، دارا می باشد.



### 2.4.8 کینین:

درمان با کینین جهت مالاریای شدید قبل از توسعه روش های ارزیابی های بالینی مدرن بنیاد نهاده شده بود. چندین ترکیب نمکی از کینین جهت استفاده تزریقی فورموله شده است، ولیکن نمک دی هیدروکلراید بیشترین نمک استفاده شده می باشد. غلظت های حداکثری متعاقب مصرف داخل عضلانی کینین در مالاریای شدید مشابه متعاقب با تزریق داخل وریدی آن می باشد. مطالعات بر پایه نمای فارماکوکینتیک چنین پیشنهاد می کند که یک دوز دارویی از کینین (یعنی 20 میلی گرم از نمک آن به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن  $(20 \text{ mg/kg bw})$ ) - که دو برابر دوز نگهدارنده می باشد) زمان لازمه جهت رسیدن به غلظت های درمانی در پلاسما را کاهش می دهد. دوز نگهدارنده کینین  $(10 \text{ mg/kg bw})$  در فواصل 8 ساعته، که 8 ساعت بعد از اولین دوز آغاز می شود، استعمال می گردد (ضمیمه 9، بخش 2.3.9A را مشاهده کنید).

استعمال سریع کینین مضر می باشد. هر دوز کینین تزریقی بایستی تا آنجا که ممکن است به آرامی استفاده شود، یعنی تزریق با میزان درجه کنترل شده (که معمولاً در دکستروز 5% رقیق شده و در طی 4 ساعت تزریق می گردد). میزان تزریق نبایستی از 5 میلی گرم نمک آن به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت تجاوز کند  $(5 \text{ mg/kg bwh})$ .

### 3.4.8 کینیدین:

کینیدین به طور شایع سبب کاهش فشار خون و طولانی شدن وابسته به غلظت ریپولاریزاسیون (دوباره قطبی سازی) بطنی قلب (طولانی شدن QT) می گردد. لذا کینیدین توکسیک تر از کینین دانسته شده و بایستی تنها اگر که هیچ داروی تزریقی موثر دیگری در دسترس نباشد، استفاده گردد.

اگر که کینیدین استفاده می شود، پایش الکتروکاردیوگرافیک و ارزیابی مکرر علائم حیاتی مورد نیاز می باشد.

### 5.8 ادامه درمان:

به دنبال درمان تزریقی اولیه، و زمانی که بیمار قادر به تحمل درمان خوراکی است، ضروری است که درمان را با استفاده نمودن از داروهای ضد مالاریایی موثر خوراکی و استفاده از یک دوره کامل ACT موثر (آرتسونات به علاوه آمودیاکین یا آرتمتر به



علاوه لومفانترین یا دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پیراکین) یا آرتسونات (به علاوه کلیندامایسین یا دکسی سیکلین) یا کینین (به علاوه کلیندامایسین یا دکسی سیکلین) ادامه داده و کامل نماییم. دکسی سیکلین به علت آنکه می تواند یک بار در روز ارائه شده و در نارسایی های کلیوی تجمع نمی یابد بر سایر تتراسایکلین ها ترجیح داده می شود ولیکن از آنجایی که درمان با دکسی سیکلین تنها زمانی که بیمار به میزان کافی بهبود یافته است آغاز می گردد، دوره هفت روزه با دکسی سیکلین بعد از دوره درمانی با کینین، آرتمتر یا آرتسونات پایان می پذیرد. در زمانی که در دسترس می باشد، ممکن است که در بچه ها و زنان باردار کلیندامایسین جایگزین گردد؛ چرا که دکسی سیکلین را نمی توان به این گروه ها ارائه نمود. اگر که بیمار به طور مقدماتی با اختلال در هشیاری ارائه شود، بایستی از رژیم های درمانی حاوی مفلوکین اجتناب گردد. این به علت افزایش در بروز مشکلات عصبی - روانی مرتبطه با مفلوکین متعاقب مالاریای مغزی می باشد. توصیه کنونی که ماحصل نظر کارشناسان است ارائه داروهای ضد مالاریایی تزریقی در درمان مالاریای شدید برای حداقل 24 ساعت، از زمانی که درمان شروع می شود (البته صرفنظر از توانایی بیمار در پذیرش دهانی به موقع و اولیه داروها) یا تا وقتی که بیمار تقریباً قادر به تحمل دهانی داروها باشد و قبل از ارائه نمودن درمان ادامه دار دهانی، می باشد.

### **6.8 گزینه های درمانی پیش از مراجعه (به مراکز درمانی):**

در اکثریت کشورهای آندمیک از نظر مالاریا هنوز احتمال مرگ ناشی از مالاریای شدید در 24 ساعت اول بیشترین میزان را دارد، چرا که در این کشورها معمولاً زمان انتقالی مابین مراجعه و رسیدن به مراکز بهداشتی که در آنها قادر به استعمال درمان داخل وریدی باشند طولانی می باشد؛ و این مسئله آغاز نمودن درمان ضد مالاریایی مناسب را به تاخیر می اندازد. از آنجایی که در طول این زمان ممکن است حال بیمار وخیم تر شده یا بمیرد، توصیه شده است که بیماران با اولین دوز یکی از درمان های توصیه شده و قبل از مراجعه درمان شوند (مگر اینکه زمان مراجعه کمتر از 6 ساعت باشد). گزینه های درمانی توصیه شده پیش از مراجعه شامل آرتسونات داخل عضلانی، آرتمتر، یا کینین، یا آرتسونات رکتال می باشد (ضمیمه 8، بخش a 8-5 را مشاهده کنید). شواهد حاصل از مطالعات اخیر نشان دهنده این است که در وضعیت هایی که استعمال داروهای خوراکی امکان پذیر نبوده و تزریق داخل عضلانی غیرعملی می باشد، به



کارگیری دوز واحدی از آرتسونات رکتال به عنوان درمان پیش از مراجعه احتمال مرگ یا ناتوانی های دائمی را در بچه های کوچک کاهش می دهد.

## جدول 2.8

توصیه: درمان پیش از مراجعه جهت مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

■ اگر درمان کامل جهت مالاریای شدید (مطابق آنچه در بخش 4.9 توصیه شده است) امکان پذیر نمی باشد، بایستی در مورد بیماران مبتلا به مالاریای شدید درمان پیش از مراجعه را اعمال نموده و فوراً به مرکز درمانی مناسب جهت درمان بیشتر ارجاع نمود.

- در ذیل گزینه های درمان پیش از ارجاع اشاره شده است:

- آرتسونات رکتال،

- کینین داخل عضلانی (IM).

- آرتسونات داخل عضلانی (IM).

- آرتمتر داخل عضلانی (IM).

\* در بچه های کوچک کمتر از سن 5 سال، نشان دادن شده است که استفاده از آرتسونات رکتال ( $10\text{mg/kg}$ ) احتمال مرگ و ناتوانی های پایدار را کاهش می دهد.

1.6.8 درمان پیش از مراجعه و ادامه دار با آرتمیسینین رکتال:

استعمال یک مشتق آرتمیسینین از طریق مسیر رکتال به عنوان درمان پیش از مراجعه حتی در سطوح جامعه نیز امکان پذیر و قابل قبول می باشد.

شواهد کافی جهت نشان دادن اینکه آیا آرتسونات رکتال در مدیریت مالاریای شدید به خوبی گزینه های داخل وریدی یا داخل عضلانی می باشد، در دسترس نمی باشد.

بنابراین، توصیه، استفاده نمودن از شیاف آرتسونات یا آرتمیسینین تنها به عنوان درمان پیش از مراجعه و تا وقتی که ارجاع بیمار به مراکز که درمان کامل تزریقی با

آرتسونات، کینین یا آرتمتر ممکن باشد، است.

و هر چند اگر که مراجعه امکان پذیر نباشد، درمان رکتال بایستی تا وقتی بیمار قادر به تحمل درمان دارویی دهانی باشد، ادامه داده شود؛ در این مقطع، دوره کامل درمانی



توصیه شده ای از ACT در محدوده وقوع بیماری، جهت مالاریای وخیم نشده، می تواند استعمال گردد.

## 2.6.8 دوز داروهای ضد مالاریایی که از طریق مسیر رکتال ارائه می گردند:

### 1.2.6.8 درمان اولیه (بیش از ارجاع) با آرتسونات رکتال:

دوز واحد 10 میلی گرم / کیلوگرم وزن بدن از شیاف آرتسونات بایستی هر وقت که تشخیص احتمالی مالاریای شدید داده شد، به صورت رکتال استعمال گردد. هر گاه شیاف آرتسونات در عرض 30 دقیقه از جا گذاشتن در رکتوم از آن خارج شود، شیاف دومی را بایستی جاگذاری نموده و بعد آن، به خصوص در بچه های کوچک، ناحیه سرین (باسن) برای 10 دقیقه جهت اطمینان از ابقاء و حفظ دوز رکتال آرتسونات بایستی نگه داشته شود.

### 2.2.6.8 آرتمتر:

دوزهای استفاده شده متنوع و تجربی می باشند: 10-40 میلی گرم / کیلوگرم وزن بدن (در ساعات 0، 4 یا 12، 24، 48 و 72). برخی مطالعات دوز نگهدارنده ای معادل یک سوم تا دو سوم دوز اولیه را ارائه نموده اند.

### 3.2.6.8 کینین:

دوز داخل مقعدی استفاده شده در کارآزمایی های درمانی در آفریقا شامل 12 میلی گرم / در هر کیلوگرم وزن بدن کینین پایه (به صورت کینیماکس<sup>1</sup>، یعنی یک ترکیب آلکالوئید سینکونا<sup>2</sup> که حاوی 96/1% کینین، 2/5% کینیدین، 0/68% سینکونین<sup>3</sup> و 0/67% سینکونیدین<sup>4</sup> به صورت نمک های گلوکونات<sup>5</sup> می باشد) در هر 12 ساعت بدون یک دوز اضافه، یا 8 میلی گرم / در هر کیلوگرم وزن بدن در هر 8 ساعت بدون یک دوز اضافه می باشد. میزان ابقاء و جذب کینین وابسته به pH می باشد. نتایج حاصل از نمک های گلوکونات (pH: 4/5) نمی توانند به سایر محلول های اسیدی (نظیر نمک دی هیدروکلراید، pH: 2) تعمیم داده شوند

<sup>1</sup> - Quinimax<sup>R</sup>

<sup>2</sup> - cinchona

<sup>3</sup> - cinchonine

<sup>4</sup> - cinchonidine

<sup>5</sup> - gluconate





### جدول 3.8

#### خلاصه توصیه ها در مورد درمان مالاریای فالسی پاروم شدید

▲ مالاریای شدید یک اورژانس پزشکی است. پس از ارزیابی سریع بالینی و تایید تشخیص، بایستی بدون تاخیر و با هر داروی ضد مالاریای موثری که در دسترس است درمان با دوز کامل داروی ضد مالاریای تزریقی آغاز گردد.

▲ جهت بالغین آرتسونات به میزان 2/4 میلی گرم / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن که به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی درست در زمان پذیرش (زمان=0)، و سپس 12 و 24 ساعت بعد پذیرش، آنگاه یک بار در روز ارائه شود، درمان توصیه شده می باشد. اگر که آرتسونات تزریقی در دسترس نمی باشد آرتمتر یا کینین جایگزین های قابل قبولی می باشند: 3.2 میلی گرم آرتمتر / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی (IV) در زمان پذیرش و سپس 1.6 میلی گرم / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز ; یا 20 میلی گرم نمک کینین / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در زمان پذیرش (به صورت تلقیح داخل وریدی یا تزریق تقسیم شده داخل عضلانی)، سپس 10 میلی گرم / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن هر 8 ساعت؛ میزان تزریقی نبایستی از 5 میلی گرم نمک / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت (  $5 \text{ mg salt/ kg body weight}$  ) تجاوز کند.

▲ جهت کودکان ، آرتسونات 2/4 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی در زمان پذیرش (زمان=0) داده می شود، سپس 12 ساعت بعد و آنگاه 24 ساعت بعد، و در نهایت یک بار در روز درمان توصیه شده می باشد. اگر که آرتسونات تزریقی در دسترس نمی باشد آرتمتر یا کینین جایگزین های قابل قبولی می باشند: 3.2 میلی گرم آرتمتر / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی (IV) در زمان پذیرش و سپس 1.6 میلی گرم / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز ; یا 20 میلی گرم نمک کینین / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در زمان پذیرش (به صورت تلقیح داخل وریدی یا تزریق تقسیم شده داخل عضلانی)، سپس 10 میلی گرم / به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن هر 8 ساعت؛ میزان تزریقی نبایستی از 5



میلی گرم نمک/ به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت (  $5 \text{ mg salt/ kg body weight}$  ) تجاوز کند. ( *per hour* )

▲ داروهای ضد مالاریایی تزریقی را در درمان مالاریای شدید برای حداقل 24 ساعت ارائه نمائید، که بی درنگ آغاز می گردد ( صرف نظر از توانایی بیمار در تحمل به موقع خوراکی داروها)، و ، پس از آن ، درمان را با ارائه نمودن یک دوره کامل داروهای ذیل تکمیل نمائید:

- آرتمتر به علاوه لومفانترین،
- آرتسونات به علاوه آمودیاکین،
- دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پیراکین،
- آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین،
- آرتسونات به علاوه کلیندامایسین یا دکسی سیکلین ،
- کینین به علاوه کلیندامایسین یا دکسی سیکلین.

## 7.8 جنبه های تجربی درمان:

### 1.7.8 آرتمیسینین ها:

آرتسونات نسبت به آرتمتر یا آرتموتیل خصوصیات فارماکوکینتیکی ارجح تری را داراست، چرا که آرتسونات محلول در آب بوده و می شود که هم از طریق تزریق داخل وریدی یا داخل عضلانی ارائه گردد. آرتمتر و آرتموتیل در روغن فرموله شده و از طریق تلقیح داخل عضلانی ارائه می شوند. هر دوی این داروها به طور نامنظم و بدون قاعده، و به ویژه در بیماران شدیداً بیمار، جذب می شوند. فورمولاسیون های رکتال آرتسونات، آرتمتر، آرتمیسینین و دی هیدروآرتمیسینین وجود دارد.

دوزبندی مشتقات آرتمیسینین به میزان زیادی تجربی بوده است. دوزهای توصیه شده در این جا آنهایی هستند که گسترده ترین مطالعات در مورد آنها صورت گرفته است. تنها تغییر تازه ایجاد شده، دوز نگهدارنده بالاتری از آرتسونات تزریقی توصیه شده (  $2/4$  میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن)، می باشد که بر اساس مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، و از طریق برون یافت حاصل از مطالعات در مورد آرتسونات خوراکی، حاصل شده است. عقیده کارشناسان این است که دوز نگهدارنده توصیه شده قبلی یعنی  $1/2$  میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن ممکن است در برخی بیماران ناکافی باشد.



آرتسونات به صورت پودر اسید آرتسونیک<sup>1</sup> بسته بندی می شوند. این پودر در بی کربنات سدیم (5%) حل می شود تا تشکیل آرتسونات سدیم را بدهد. سپس محلول در تقریباً 5 میلی لیتر از دکستروز (5%) رقیق شده و از طریق تزریق داخل وریدی یا تزریق داخل عضلانی به عضله قدامی ران، به بیمار ارائه می گردد. محلول بایستی جهت هر بار استعمال به صورت تازه تهیه شده و نبایستی ذخیره گردد. آرتمتر و آرتموتیل به صورت حل شده در روغن (روغن بادام زمینی، روغن دانه کنجد) تقسیم بندی شده، و سپس به صورت تزریق داخل عضلانی در عضله قدامی ران ارائه می گردد.

### 2.7.8 کینین:

با وجود اینکه بسیاری از داروهای ضد مالاریایی بر حسب پایه بازی (قلیایی) تجویز می شوند، ولیکن به دلایل تاریخی دوزهای کینین اغلب بر حسب پایه نمکی (معمولاً نمک سولفات جهت استعمال خوراکی و نمک دی هیدروکلراید جهت استعمال تزریقی) توصیه می شوند. توصیه ها جهت دوزهای این دارو و سایر داروهای ضد مالاریایی بایستی به وضوح بیان شود که آیا پایه نمکی یا بازی اشاره شده است (دوزهای نمک های مختلف بایستی همان پایه بازی مشابه را داشته باشند). کینین هرگز نبایستی از طریق تزریق داخل وریدی یکباره ارائه شود، چرا که ممکن است کاهش شدید فشار خون کشنده حاصل گردد. کینین دی هیدروکلراید بایستی با میزان تزریق کنترل شده در محلول های سالین یا دکستروز و با درجه سرعتی که نبایستی از 5 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت تجاوز نماید، ارائه گردد. و اگر که این کار ممکن نباشد، بایستی از طریق تزریق داخل عضلانی به عضله قدام ران ارائه گردد. جهت اجتناب از آسیب رسیدن به عصب سیاتیک نبایستی به عضله باسن تزریق گردد. اولین دوز بایستی به صورت 10 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به هر ران تقسیم گردد. کینین دی هیدروکلراید رقیق نشده در غلظت  $300 \text{ mg/ml}$  اسیدی بوده ( $\text{pH}=2$ ) و زمانی که از طریق تزریق داخل عضلانی ارائه گردد دردناک و آزاردهنده خواهد بود، لذا هر دو نوع فرموله شده یا رقیق شده در غلظت های  $60-100 \text{ mg/ml}$  جهت تزریق داخل عضلانی بهترین می باشند. نمک های گلوکونات کمتر اسیدی بوده

<sup>1</sup> - artesunic acid



و زمانی که از طریق داخل عضلانی و رکتال ارائه می شوند نمک های دی هیدروکلراید تحمل می گردند.

از آنجایی که دوز اول دارویی در درمان مالاریای شدید مهمترین نقش را داراست، لذا تنها اگر که شواهد روشنی مبنی بر درمان کافی اولیه قبل از مراجعه بیمار ارائه شود، می تواند کاهش داده شود. اگرچه وقتی کینین به سرعت استعمال گردد می توانند سبب ایجاد کاهش فشار خون شدید گردد، و مصرف بیش از اندازه آن (اور دوز شدن) با کوری و کری مرتبط می باشد، ولیکن این اثرات مضر در درمان مالاریای شدید نادر می باشد. خطرات ناشی از درمان ناکافی (یعنی مرگ حاصل از مالاریا) بیشتر از خطرات درمان بیش از حد اولیه می باشد.

### **3.7.8 تعدیل و تنظیم دوزبندی در بیماری های کلیوی و نقص کارکرد کبدی:**

دوزاژ مشتقات آرتیمیسینین در موارد نقص کارکرد ارگان های حیاتی نیازمند تعدیل نمودن نمی باشد. سطوحی از کینین (و کینیدین) ممکن است در نقص شدید کارکرد ارگان های حیاتی تجمع یابند. اگر که بیمار در وضعیت اختلال کلیوی حاد باقی مانده یا دارای نقص کارکرد کبدی باشد، در این صورت دوز دارو بایستی بعد از 48 ساعت به یک سوم آن کاهش داده شود. اگر که بیماران در حال دریافت وضعیت های دیالیز خون<sup>1</sup> یا فیلتراسیون خون<sup>2</sup> باشند تعدیل دوزاژ دارو ضروری نمی باشد.

### **8.8 درمان کمکی:**

در تلاش جهت کاهش مرگ و میر بالای دور از انتظار مالاریای شدید، در کارآزمایی های بالینی درمان های کمکی متنوعی جهت عوارض مالاریا مورد ارزیابی قرار گرفته است. این درمان ها در جدول 8-1 خلاصه شده اند، و اطلاعات بیشتر در بخش 9.8 و 10.8 ارائه شده است.

<sup>1</sup> - haemodialysis

<sup>2</sup> - haemofiltration



جدول 1.8 مدیریت بالینی فوری تظاهرات و عوارض شدید مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

نحوه مدیریت فوری a	تظاهرات / عوارض
مسیر هوایی را حفظ نمایید، بیمار را بر پهلو قرار دهید، از عدم وجود سایر علل قابل درمان کما (به طور مثال هایپوگلیسمی، مننژیت باکتریایی) اطمینان حاصل کنید؛ از درمان های فرعی زیان آور، نظیر استفاده از کورتیکواستروئیدها	کما (مالاریای مغزی)
شامل استعمال اسفنج مرطوب، باد زدن، پوشش خنک کننده و داروهای تب بر می باشد. پاراستامول <sup>2</sup> بر بیشتر داروهای نفرو توکسیک ترجیح داده می شود (به طور مثال، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) <sup>3</sup> ).	تب شدید <sup>1</sup>
مسیر هوازی را باز نگه دارید؛ فوراً با دیازپام <sup>5</sup> داخل وریدی یا رکتال یا پارالدهید <sup>6</sup> داخل عضلانی درمان نمایید. گلوکز خون را کنترل نمایید.	تشنج <sup>4</sup>
گلوکز خون را کنترل نمایید. کاهش قند خون را برطرف نموده و تزریق های حاوی گلوکز آن را حفظ نمایید.	هایپوگلیسمی <sup>7</sup> (کاهش قند خون)
خون کامل تازه غربال شده (از نظر بیماری ها) را تزریق نمایید.	آنمی شدید
بیمار را در زاویه ای 45 درجه در جا تکیه داده، اکسیژن داده، یک ادرار آور ارائه نموده، تزریق داخل وریدی مایعات را متوقف نموده و لوله گذاری (در مجاری تنفسی) نمایید و فشار مثبت انتهای بازدمی یا فشار مثبت ممتد مسیرهای هوایی را در موارد کاهش شدید فشار خون ایجاد نمایید.	ادم حاد ریوی
سایر علل ناراحتی کلیوی را مستثنی کنید، تعامل مایع بدن و سدیم ادراری را کنترل نمایید، اگر که مشکل و نارسایی کلیوی ایجاد شده است فیلتراسیون خونی یا دیالیز خونی را انجام داده، یا	مشکل حاد کلیوی

<sup>1</sup> - Hyperpyrexia

<sup>2</sup> - paracetamol

<sup>3</sup> - Non-steroidal anti-inflammatory drugs

<sup>4</sup> - convulsion

<sup>5</sup> - diazepam

<sup>6</sup> - paraldehyde

<sup>7</sup> - Hypoglycaemia



اگر که در دسترس نیستند، دیالیز داخل صفاقی را انجام دهید.	
انتقال خون کامل تازه غربال شده (از نظر بیماری ها) (و اگر در دسترس باشد پلاکت ها و پلاسمای تازه فریز شده رسوب داده شده در سرما)؛ تزریق ویتامین $k$ انجام پذیرد.	انعقاد و خون ریزی خودبخودی
از کاهش قند خون، کاهش حجم مایعات بدن و سپتی سمی جلوگیری کرده یا درمان نمایید. و اگر که شدید باشد، فیلتراسیون خونی یا دیالیز خونی را انجام دهید.	اسیدوز متابولیک
مشکوک به سپتی سمی شده، جهت کشت خون گیری کنید؛ آنتی میکروب های وسیع الطیف را ارائه نموده و اختلالات همودینامیک را برطرف نمایید.	شوک

$a$ : چنین فرض می گردد که درمان مناسب ضد مالاریایی در کلیه موارد شروع خواهد شد.

### 9.8 مراقبت های حمایتی ادامه دار:

بیماران مبتلا به مالاریای شدید نیازمند مراقبت های پرستاری ویژه، و در جایی که ممکن باشد ترجیحاً در بخش مراقبت های ویژه (ICU) می باشند. مشاهدات بالینی تا آنجا که ممکن است بایستی مکرراً صورت پذیرد. این مشاهدات بایستی شامل پایش علائم حیاتی، درجه کما، و خروجی ادرار باشد. و اگر که ممکن باشد، به ویژه در بیماران ناهوشیار، بایستی گلوکز خون نیز هر چهار ساعت تحت پایش قرار گیرد.

نیازمندی های مایعات بایستی به صورت فردی ارزیابی گردد. بالغین مبتلا به مالاریای شدید نسبت به عدم تعادل مایعات بدن بسیار حساس می باشند. از طرف دیگر، کودکان بیشتر مستعد دهیدراته شدن هستند. رژیم مایعات نیز بایستی با وضعیت تزریق داروهای ضد مالاریایی متناسب باشد. فشار ورید مرکزی بایستی در محدوده 0-5cm نگاه داشته شود. اگر که در دسترس باشد، فیلتراسیون خونی بایستی خیلی زود و جهت موارد اختلالات حاد کلیوی یا موارد اسیدوز متابولیک شدید و البته بدون توجه به کسب مجدد آب بدن، آغاز گردد.

اگر که گلوکز خون  $<2/2 \text{ mmol/l}$  باشد، هایپوگلیسمی (کاهش شدید قند خون) بایستی فوراً درمان گردد (با مصرف 0/3-0/5 گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن گلوکز). بایستی در هر بیماری که وضعیتش به طور ناگهانی وخیم تر می شود به هایپوگلیسمی مشکوک بشویم.



بایستی به بیماران مبتلا به مالاریای شدید همراه با انعقاد داخل عروقی منتشر مشخص بالینی انتقال خون کامل تازه و ویتامین K صورت پذیرد.

به بیماران مبتلا به پنومونی ثانویه یا با شواهد واضح از آسپیراسیون بایستی درمان تجربی با سفالوسپورین<sup>1</sup> های نسل سوم، یا آنتی بیوتیک های مناسب با حساسیت مشخص شده در منطقه بیماری، ارائه گردد. در کودکان همراه با تب پایدار علی رغم پاک سازی انگل ها بایستی سایر علل احتمالی ایجاد تب را مستثنی نمود.

این موارد (که بایستی مستثنی گردند) شامل عفونت سیستمیک سالمونلایی<sup>2</sup> و عفونت های دستگاه ادراری، به خصوص در بیمارانی که کاتتر گذاری شده اند می باشد. هر چند، در اکثریت موارد تب پایدار، بعد از پاک سازی انگل ها هیچ عامل پاتوژن دیگری تشخیص داده نمی شود. درمان های آنتی بیوتیکی بایستی بر پایه کشت و نتایج حساسیتی (آنتی بیوگرام)، و یا، اگر که در دسترس نیست، بر پایه الگوی حساسیتی آنتی بیوتیکی منطقه انجام پذیرد.

### **10.8 جنبه های دیگری از مدیریت درمان:**

#### **1.10.8 درمان هایی که توصیه نشده است:**

تعدادی از استراتژی ها و ملاحظات حمایتی دیگر، در بیماران مبتلا به مالاریای شدید و در تلاش جهت کاهش بیشتر مرگ و میر، استفاده شده است، ولیکن تعداد بسیار اندکی با مدارک و شواهدی مبنی بر سودمندی همراه بوده و بسیاری از آنها مضر شناخته شده اند. هپارین، پروستاگلین<sup>3</sup>، دسفروکسامین<sup>4</sup>، پنتوکسی فیلین<sup>5</sup>، دکستران<sup>6</sup> با وزن مولکولی پایین، اوره، کورتیکواستروئیدهای با دوز بالا، اسید استیل سالیسیلیک<sup>7</sup>، دسفروکسامین<sup>8</sup>، آنتی بادی ضد فاکتور نکروز دهنده تومور، سیکلوسپورین<sup>9</sup>، دی کلرواستات، آدرنالین و سرم هایپرایمیون توصیه نشده اند. به

<sup>1</sup> - Cephalosporin

<sup>2</sup> - salmonella

<sup>3</sup> - prostacyclin

<sup>4</sup> Desferoxamine

<sup>5</sup> - pentoxifylline

<sup>6</sup> - dextran

<sup>7</sup> - acetyl salicylic

<sup>8</sup> - deferoxamine

<sup>9</sup> - cyclosporine



علاوه، استفاده از کورتیکواستروئیدها احتمال خون ریزی روده ای - معدی و حملات ناگهانی بیماری را افزایش داده، و زمانی که با نمونه های پلاسیبو<sup>1</sup> (نمونه هایی که دارونما دریافت نموده اند. دارونما یا پلاسیبو ماده ای است بی اثر که بدون آنکه اثرات درمانی داشته باشد، اثرات مضر جانبی نیز ندارد و در تحقیقات استفاده می گردد) مقایسه می شوند با افزایش زمان بهبود و رفع کما مرتبط بوده است (ضمیمه 8، بخش A 6.8 و A 7.8 را مشاهده نمایید).

### 2.10.8 درمان با مایعات:

درجه تقلیل و کاهش مایعات به میزان قابل توجهی در بیماران مبتلا به مالاریای شدید متفاوت می باشد.

به عنوان یک نتیجه گیری، ممکن نیست که توصیه های عمومی و کلی در مورد جایگزینی مایعات ارائه نمود. هر بیمار بایستی به طور فردی ارزیابی شده و تجدید مایعات بدن او بر اساس کمبود تخمین زده شده ارزیابی گردد. در وضعیت های با انتقال بالای بیماری، عموماً بچه ها با آنمی شدید و تنفس تند (که گاهی اوقات «مشکل تنفسی» نامیده می شود) حاصل از اسیدوز متابولیک شدید و آنمی مشاهده می شوند؛ این بیماران بایستی از طریق انتقال خون درمان شوند. به طور کلی، کودکان تجدید سریع مایعات بدن را بهتر از بالغین تحمل می کنند؛ در آنها به میزان کمتری ادم ریوی ایجاد می گردد. در بالغین، خط جداکننده بسیار باریکی مابین هیدراسیون بیش از اندازه (افزایش آب بدن)، که ممکن است ادم ریوی ایجاد کند، و کاهش هیدراسیون (کاهش آب بدن) که سبب ایجاد شوک، بدتر شدن اسیدوز و آسیب های کلیوی می گردد وجود دارد. بایستی بررسی مکرر و دقیق فشار خون ورید و داجی (سیاهرگ گردن)، تزریقات محیطی، تورم وریدی، آماس پوستی و خروجی ادرار انجام پذیرد. در جایی که تسهیلات و امکانات پرستاری اجازه می دهد، بایستی یک کاتتر به ورید مرکزی وارد شده و فشار ورید مرکزی مستقیماً اندازه گیری شود (فشار مورد نظر 0-5 cmH<sub>2</sub>O).

### 3.10.8 انتقال خون:

مالاریای شدید با پیشرفت سریع آنمی مرتبط می باشد چرا که گلبول های قرمز آلوده شده و آلوده نشده (هر دو) همولیز شده و یا توسط طحال از سیستم گردش خون جدا

<sup>1</sup> - placebo





می شوند. به شکل ایده آل، بایستی خون تازه ای که گروه خونی آن تعیین شده (یعنی تست کراس مچ در مورد آن انجام شده) تزریق گردد. و هر چند که، در اکثریت موقعیت ها خون کراس مچ شده عاری از ویروس به میزان کمی موجود می باشد. همانند حالت تجدید مایعات بدن، مطالعات کافی جهت فراهم نمودن توصیه هایی بر پایه شواهد و مدارک قوی جهت اشاره نمودن انتقال خون وجود نداشته، و لذا توصیه های ارائه شده در اینجا بر پایه عقیده کارشناسان می باشد. به طور عمومی در موقعیت های با انتقال بالا برای کودکان با سطح هموگلوبین  $5g/100 ml$  (یا هماتوکریت  $15\% <$ ) انتقال خون توصیه می گردد. در وضعیت های با انتقال پایین، در آستانه  $20\%$  از هماتوکریت (و هموگلوبین  $7g/100ml$ ) این کار توصیه می شود. و البته هر چند، این توصیه های کلی هنوز نیازمند تطابق دادن به حالت های خاص می باشد، چرا که اثرات پاتولوژیکی گسترش سریع آنمی بدتر از حالت آنمی حاد یا مزمن و در جایی که تطابق صورت گرفته و یک تغییر جهت مناسب جبران کننده در منحنی تجزیه اکسیژن وجود داشته است، می باشد.

#### 4.10.8 تعویض و انتقال خون:

گزارش های روایی بسیار و چندین سلسله از مزایای ادعا شده جهت تعویض انتقال خون (EBT) در مالاریای شدید وجود داشته ولیکن ارزیابی های مقایسه ای موجود نبوده، و بر روی اینکه آیا این کار مرگ و میر را کاهش داده و یا کارکرد آن ممکن است چگونه باشد توافق نظر و اجماع وجود ندارد. دلیل اساسی و منطقی جهت تعویض و انتقال خون به طور متنوعی مطرح گشته و در نظر گرفته می شود چنانچه:

- برداشت سلول های خونی قرمز آلوده شده از جریان خون و ، بنابراین ، کاهش دادن بار انگلی می باشد ( و اگر چه تنها مراحل نسبتاً غیر پاتوژن جریان خون برداشته می شوند؛ و این نتیجه از طریق مشتقات آرتمیسیسین نیز حاصل می گردد)؛
- با کاهش دادن سریع هر دوی بار آنتی ژنی و میزان توکسین های حاصله از انگل، و متابولیت ها و واسطه های توکسیک حاصل شده توسط میزبان عمل می کند؛ و
- با جایگزین نمودن سلول های قرمز انگلی نشده سخت شده (که در نتیجه شکننده می شوند) توسط سلول هایی با قابلیت تغییر شکل دادن بیشتر، و لذا، تخفیف دادن میزان انسداد عروق موئینه می باشد.

تعویض و انتقال خون نیازمند مراقبت های پرستاری ویژه و حجم نسبتاً زیادی از خون بوده، و دربرگیرنده ریسک خطر مشخصی می باشد. بر روی موارد اشاره شده، مزایا و



خطرات موجوده، یا بر روی جزییات عملی نظیر حجم خونی که بایستی تعویض گردد توافق نظری وجود ندارد. لذا، ایجاد هر نوع توصیه ای درباره استفاده از تعویض و انتقال خون امکان پذیر نمی باشد.

### 5.10.8 استفاده از ضد تشنج ها:

درمان تشنج ها در مالاریای مغزی با بنزودیازپین های<sup>1</sup> داخل وریدی ( و یا، اگر که ممکن نباشد، از طریق رکتال) یا پارالدهید<sup>2</sup> (مایع بی رنگ و شفافی که خواب آور و مسکن است.م) داخل عضلانی و مشابه درمان حملات ناگهانی تکرار شونده حاصل از هر عامل دیگری می باشد. در یک بررسی جامع دوسوکور<sup>3</sup> کنترل شده با دارونما (دارونما یا پلاسیبو<sup>4</sup> دارویی کاذب و بی اثر است که در تحقیقات و گاهی جهت تاثیر روانی درمان در بیماران استفاده می گردد.م) که در آن یک تزریق واحد داخل عضلانی پیشگیری کننده به میزان 20 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از فنوباربیتال<sup>5</sup> ( فنوباربیتون<sup>6</sup>) (فنوباربیتال ترکیب باربیتوریک اسید است که به عنوان خواب آور و مسکن به کار می رود.م) در کودکان مبتلا به مالاریای مغزی استفاده گردید، کاهش می در میزان تشنج ها وجود داشت، ولیکن (متاسفانه) یک افزایش قابل توجهی در میزان مرگ و میر دریافت کننده های فنوباربیتال مشاهده گردید. این مسئله از احتباس تنفسی حاصل شده، و با استفاده افزایشی از بنزودیازپین مرتبط شده است. یک دوز  $20\text{mg/kg}$  از فنوباربیتال بایستی بدون اقدامات حمایتی تنفسی ارائه گردد، و البته اینکه آیا یک دوز پایین تر موثر و بی ضررتر بوده، یا اینکه آیا اگر تهویه هوا (به بیمار) ارائه شود مرگ و میر افزایش نخواهد یافت، مطالبی هستند که هنوز دانسته نشده اند. در نبود اطلاعات بیشتر، استفاده پیشگیرانه از ضد تشنج ها توصیه نمی گردد.

### 6.10.8 استفاده همزمان از آنتی بیوتیک ها:

آستانه استعمال درمان آنتی بیوتیکی بایستی در مالاریای شدید پایین باشد (یعنی به محض مشاهده مالاریای شدید استعمال آنتی بیوتیک آغاز گردد). سپتی سمی

<sup>1</sup> - benzodiazepines

<sup>2</sup> - paraldehyde

<sup>3</sup> - double-blind

<sup>4</sup> - placebo

<sup>5</sup> - phenobarbital

<sup>6</sup> - phenobarbitone



(گندخونی) و مالاریای شدید با هم مرتبط بوده و به ویژه در کودکان یک هم پوشانی تشخیصی وجود دارد. ممکن است وخیم تر شدن بدون توضیحی از وضعیت بیمار متعاقب عفونت های باکتریایی ناگهانی رخ دهنده حاصل گردد. اگرچه باکتری های روده ای (و به طور برجسته سالمونلا<sup>۱</sup>) در اکثریت مجموعه ارزیابی ها غالب بوده اند، ولیکن تنوعی از باکتری ها از خون بیمارانی که به عنوان مبتلایان به مالاریای شدید تشخیص داده شده اند کشت داده شده است؛ لذا (بایستی) به طور مقدماتی درمان وسیع الطیف آنتی بیوتیکی و تا زمان حذف عفونت باکتریایی ارائه گردد.

## **11.8 درمان مالاریای شدید در گروه های خاص و در طی دوران بارداری:**

### **1.11.8 درمان در طی دوران بارداری:**

زنان در سه ماهه دوم و سوم بارداری بیشتر از سایر بالغین مستعد ابتلا به مالاریای شدید بوده، و، در وضعیت های با انتقال پایین، این حالت اغلب با ابتلا به ادم ریوی و هایپوگلیسمی (کاهش شدید قند خون) بغرنج تر می گردد. مرگ و میر مادرزادی تقریباً 50% می باشد، که بالاتر از موارد بالغین غیر باردار است. مرگ جنین و زایمان زود هنگام شایع می باشد. در زنان باردار مبتلا به مالاریای شدید بایستی داروهای ضد مالاریایی تزریقی در دوز کامل و بدون هیچ تاخیری ارائه گردند. آرتسونات تزریقی در سه ماهه دوم و سوم حاملگی بر کینین ترجیح داده می شود، چرا که کینین با هایپوگلیسمی عودکننده مرتبط می باشد. در سه ماهه اول بارداری، احتمال وقوع هایپوگلیسمی کمتر بوده و البته ابهامات ما نسبت به بی ضرری مشتقات آرتسونات نیز بیشتر می باشد. هر چند، با سبک و سنگین کردن این احتمال خطرها در مقابل این شواهد که آرتسونات احتمال مرگ و میر حاصل از مالاریای شدید را کاهش می دهد، ما را به این نکته می رساند که هر دوی آرتسونات و کینین ممکن است به عنوان گزینه ای (جهت درمان) و تا زمانی که مدارک بیشتری در دسترس قرار بگیرد، در نظر گرفته شوند. نبایستی درمان به تاخیر انداخته شود؛ لذا اگر که تنها یکی از داروهای آرتسونات، آرتمتر یا کینین در دسترس می باشد، بایستی با همان دارو درمان فوراً آغاز گردد.

بایستی در مراحل اولیه مشاوره مامایی درخواست شده، مراقبت های تحت نظارت متخصص بیماری های کودکان انجام پذیرفته، و گلوکز خون مکرراً کنترل شود. بایستی

<sup>۱</sup> - salmonella



انتظار هایپوگلیسمی را داشته باشیم، و اگر که بیمار در حال دریافت کینین می باشد اغلب هایپوگلیسمی عود کننده می باشد. هم چنین ممکن است فوراً و متعاقب زایمان مالاریای شدید ایجاد گردد. عفونت باکتریایی پس از زایمان گرفتاری شایع در این موارد می باشد.

## **9. درمان مالاریای ایجاد شده توسط پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اواله یا پلاسمودیوم مالاریه:**

پلاسمودیوم ویواکس، یعنی دومین مهمترین گونه ایجاد کننده مالاریای انسانی، عامل ایجاد در حدود 40% موارد مالاریا در سراسر جهان محسوب می گردد؛ این عامل گونه غالب مالاریا در خارج از آفریقا می باشد که در نواحی آندمیک آسیا، آمریکای مرکزی و جنوبی، خاورمیانه و اقیانوسیه شایع می باشد. در آفریقا، به استثنا منطقه شاخ آفریقا، نادر بوده و در آفریقای غربی تقریباً وجود ندارد.

در بیشتر نواحی که پلاسمودیوم ویواکس شایع می باشد، میزان انتقال مالاریا پایین بوده، و در نتیجه جمعیت متاثر از آن، ایمنی اندکی را نسبت به این انگل کسب می نمایند. بنابراین، افراد در کلیه گروه های سنی در ریسک بیماری قرار دارند. دو گونه انگلی دیگر مالاریای انسانی یعنی پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اواله عموماً کمتر شایع بوده، ولیکن در سراسر جهان، و به ویژه در نواحی گرمسیری آفریقا گسترده شده اند. اطلاعات بیشتر در مورد درمان آنها در ضمیمه 9 ارائه شده است. در میان چهار گونه پلاسمودیوم که انسان را تحت تاثیر قرار می دهند، تنها پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله تشکیل هیپنوزوئیت<sup>1</sup>، یعنی مراحل انگلی در کبد، را می دهند که می تواند منجر به عود<sup>2</sup> های مکرر عفونت هفته ها تا ماه ها بعد از عفونت اولیه گردد. لذا، یک عفونت واحد سبب ایجاد دفعات تکرار شده ای از بیماری می گردد. هدف از درمان مالاریای ایجاد شده به توسط پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله درمان (درمان اساسی<sup>3</sup>) هر دوی مرحله خونی و مرحله کبدی عفونت ها، و در نتیجه، به ترتیب پیشگیری از هر دوی بازگشت مجدد<sup>4</sup> (مربوط به مراحل خونی) و عود<sup>5</sup> (مربوط به

<sup>1</sup> - hypnozoites

<sup>2</sup> - relapse

<sup>3</sup> - radical cure

<sup>4</sup> - recrudescence

<sup>5</sup> - relapse



مرحله کبدی یعنی هیپنوزوئیت ها) می باشد. عفونت با پلاسمودیوم ویواکس در طی بارداری، همانند پلاسمودیوم فالسی پاروم، وزن تولد را کاهش می دهد. در اولین حاملگی، کاهش وزن تقریباً دو سوم موارد مرتبطه با پلاسمودیوم فالسی پاروم می باشد (یعنی 110 گرم در مقایسه با 175 گرم)، ولیکن غیر مشابه با عفونت های حاصل از پلاسمودیوم فالسی پاروم، این اثرات زیان آور با بارداری های متوالی کاهش نمی یابند.

### 1-1 تشخیص:

چهره های بالینی مالاریای وخیم نشده جهت تشخیص بالینی گونه عفونت مالاریایی ایجاد شده بسیار غیر اختصاصی می باشد. تشخیص مالاریای حاصل از پلاسمودیوم ویواکس بر پایه بررسی میکروسکوپی می باشد. اگرچه آزمایش های سریع تشخیصی بر پایه روش های ایمونوکروماتوگرافی جهت جداسازی مالاریای غیر فالسی پارومی در دسترس می باشد، ولیکن حساسیت آنها زمانی که تعداد انگل ها کمتر از  $500/\mu\text{l}$  (500 عدد در هر میکرولیتر خون) باشد پایین می باشد. قیمت نسبتاً بالای آنها نیز مانع دیگری جهت استفاده گسترده آنها در نواحی آندمیک بیماری می باشد. نشان گرهای مولکولی جهت تعیین ژنوتایپ انگل های پلاسمودیوم ویواکس نیز جهت به کارگیری در مطالعات اپیدمیولوژیکی و درمانی بسط داده شده اند، ولیکن این روش ها هنوز تحت بررسی می باشند.

### 2.9 حساسیت پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه نسبت به داروهای ضد مالاریایی:

داده های تازه بسیار اندکی در مورد حساسیت درون تنی<sup>1</sup> پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه نسبت به داروهای ضد مالاریایی وجود دارد. هر دوی این گونه ها بسیار حساس به کلروکین در نظر گرفته می شوند، و البته اگرچه یک گزارش اخیراً منتشر شده ای در مورد مقاومت به کلروکین در پلاسمودیوم مالاریه وجود دارد. آزمایشات چنین اشاره می کند که پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه به آمودیاکین، مفلوکین و مشتقات آرتیمیسینین نیز حساس می باشند. به حساسیت آنها نسبت به داروهای ضد مالاریایی آنتی فولات، نظیر سولفادوکسین - پیریمتامین، کمتر اطمینان می باشد.

<sup>1</sup> - *in vivo*



حساسیت پلاسمودیوم ویواکس به طور گسترده ای مطالعه شده است، و حال که روش های کشت کوتاه مدت انگل استاندارد شده است، مطالعات بالینی با مشاهدات برون تنی<sup>1</sup> نیز تایید شده اند.

به طور کلی پلاسمودیوم ویواکس هنوز هم به کلروکین حساس می باشد، و اگرچه مقاومت شایع بوده و در برخی نواحی ( به طور برجسته در اندونزی، پرو و اقیانوسیه) در حال افزایش می باشد. مقاومت به پریمتامین به سرعت در برخی نواحی افزایش یافته است، و متعاقب آن سولفادوکسین - پریمتامین نیز غیر موثر می باشد. اطلاعات ناکافی در مورد حساسیت کنونی به پروگوانیل و کلروپروگوانیل وجود دارد، و اگرچه زمانی که پروگوانیل برای اولین بار در نواحی آندمیک برای پلاسمودیوم ویواکس استفاده شده است، مقاومت به آن به سرعت جدا شده است.

به طور کلی، پلاسمودیوم ویواکس به همه داروهای ضد مالاریایی دیگر حساس بوده و تا اندازه ای به مفلوکین کمتر حساس می باشد (اگرچه مفلوکین هنوز هم موثر می باشد). بر خلاف پلاسمودیوم فالسی پاروم، مراحل غیز جنسی پلاسمودیوم ویواکس به پریماکین حساس می باشند و لذا، کلروکین به علاوه پریماکین می تواند به عنوان یک درمان ترکیبی در نظر گرفته شود.

تنها داروهای با فعالیت مشخص بر علیه هیپنوزوئیت ها 8- آمینوکینولین ها ( شامل بولوکین<sup>2</sup>، پریماکین، تافنوکین<sup>3</sup>) می باشند.

روش برون تنی استاندارد شده ای جهت ارزیابی دارویی فعالیت کشندگی هیپنوزوئیت ها وجود ندارد. ارزیابی های درون تنی چنین پیشنهاد می کند که آستانه تحمل پلاسمودیوم ویواکس به پریماکین در آسیای شرقی و اقیانوسیه بیشتر از جاهای دیگر می باشد.

### 3.9 درمان مالاریای ویواکس وخیم نشده:

#### 1.3.9 عفونت مراحل خونی:

جهت مالاریای ویواکس حساس به کلروکین ( یعنی در بیشتر مکان هایی که پلاسمودیوم ویواکس شایع می باشد)، کلروکین خوراکی در دوز نهایی 25 میلی گرم باز به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن موثر بوده و به خوبی تحمل می گردد. دوزهای نهایی

<sup>1</sup> - *in vitro*

<sup>2</sup> - *buloquine*

<sup>3</sup> - *tafenoquine*



پایین تر توصیه نمی شود، چرا که این کار ممکن است سبب ظهور و ایجاد مقاومت گردد.

کلروکین در دوز آغازین 10 میلی گرم باز به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن ارائه می گردد که با دوز 5 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعات 6، 24 و 48 بعد آن یا به طور شایع تر با دوز 10 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز دوم و 5 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز سوم دنبال می گردد. مطالعات اخیر هم چنین اثربخشی درمان های ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین توصیه شده را در درمان مالاریای ویواکس نشان داده است. استثنایی بر این مطلب آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین می باشد. هر چند یک مطالعه ای از افغانستان وجود دارد که اثربخشی خوبی را برای  $AS+SP$  گزارش کرده است، با این حال به نظر می رسد که در پلاسمودیوم ویواکس مقاومت به سولفادوکسین - پریمتامین سریع از پلاسمودیوم فالسی پاروم گسترش داده شده است؛ از این جهت روی هم رفته ممکن است که آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین در بسیاری از نواحی بر علیه پلاسمودیوم ویواکس موثر نباشد.

### 1.1.3.9 مالاریای ویواکس مقاوم به کلروکین:

شواهدی وجود دارد که آمودیاکین، مفلوکین و کینین در درمان مالاریای ویواکس مقاوم به کلروکین موثر می باشند. درمان های ترکیبی بر پایه آرتسونات بر اساس آمودیاکین، مفلوکین یا پیپراکین، با ترجیح بیشتری نسبت به تک درمانی، درمان توصیه شده انتخابی می باشند. دو ارزیابی  $DHA+PPQ$  را جهت جایگزینی برای درمان های ترکیبی بر پایه آرتسونات ( $AS+AQ, AL6$ ) در اندونزی مقایسه نموده اند. ارزیابی هایی جهت مقایسه  $DHA+PPQ$ ،  $AS+MQ$  در عفونت های تکی با پلاسمودیوم ویواکس وجود ندارد.



## جدول 1.9

توصیه ها: درمان های ترکیبی بر پایه آرتسونات (ACTs) جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین

▲ در نواحی با پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین، درمان های ترکیبی بر پایه آرتسونات (به ویژه با آنهایی که داروی همراهشان نیمه عمرهای طولانی تری دارند) جهت درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس توصیه می گردد. (جزو توصیه های ضعیف، با مدارکی با کیفیت متوسط می باشد).

بررسی بر اساس درجه بندی (ضمیمه 9، جداول 1.6.9A و 2.6.9A را مشاهده کنید). دو ارزیابی  $DHA+PPQ$  را به عنوان جایگزینی برای ACTs ( $AS+AQ$ ,  $AL6$ ) در اندونزی مقایسه نموده اند که به همه گروه ها پیرماکین نیز جهت پاک سازی مراحل کبدی انگل ها ارائه شده است.  $DHA+PPQ$  تعداد موارد عود را از روز 42 در مقایسه با  $AL$  (یک ارزیابی، 126 فرد آزمایش شونده؛  $R: 16/95\%$ ,  $CI: 0/07-0/38$ ؛ جزو مدارک با کیفیت متوسط) و  $AS+AQ$  (یک ارزیابی، 84 فرد آزمایش شونده؛  $16/95\%$   $RR: 0/05-0/49$ ؛  $CI: 0/05-0/49$ ؛ جزو مدارک با کیفیت متوسط). ارزیابی هایی که  $AS+MQ$  و  $DHA+PPQ$  را در عفونت های تکی با پلاسمودیوم ویواکس مقایسه نماید، وجود ندارد.

در روز 42، شرکت کننده های در گروه های  $DHA+PPQ$  تا اندازه ای حالت آنمیک داشتند، و اگرچه این داده ها شامل شرکت کننده های مبتلا به حالت تک عفونتی با پلاسمودیوم فالسی پاروم نیز بود، و البته برگشت عفونت پلاسمودیوم فالسی پاروم نیز با  $DHA+PPQ$  کمتر بود. این اثر احتمالاً اثری پیشگیری کننده مرتبط با نیمه عمر طولانی تر  $DHA+PPQ$  می باشد.

### سایر ملاحظات:

پانل ذکر کرده است که مزیت برنامه بندی شده این ACTs بر علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم نیز به میزان زیادی موثر می باشد. این اثر احتمالاً اثری پیشگیری کننده مرتبط با نیمه عمر طولانی تر  $DHA+PPQ$  می باشد.





### 2.3.9 مرحله کبدی عفونت:

جهت حصول درمان اساسی، عود بایستی با دادن پریماکین پیشگیری گردد. تکرر و الگوی عودها به طور جغرافیایی متنوع می باشد. در حالی که 50-60% عفونت های پلاسمودیوم ویواکس در آسیای جنوب شرقی منجر به عود می گردد، تکرر آن در اندونزی (30%) و شبه قاره هند (20-15%) کمتر می باشد. برخی از عفونت های پلاسمودیوم ویواکس در شبه جزیره کره (که در حال حاضر اکثریت موارد شمالی مالاریای انسانی را شامل می شود) دوره انکوباسیونی نزدیک به یک سال را دارا می باشند. علاوه بر این، موارد پلاسمودیوم ویواکس تظاهر یافته از هیپنوزوئیت ها عموماً از جمعیت هایی که موارد حاد ایجاد می نمایند متفاوت می باشند. فعال شدن جمعیت های هیپنوزوئیت های هترولوگ شایع ترین علت اولین عود در بیماران مبتلا به مالاریای ویواکس می باشد. لذا، بایستی کارایی پیشگیرانه پریماکین بر علیه تکرر شایع موارد عود برقرار گردد. به نظر می رسد که دوز نهایی 8- آمینو کینولین ارائه شده عامل اصلی اثرات شفا بخش و درمانی بر علیه مرحله کبدی عفونت می باشد. در مقایسه با درمان بدون پریماکین، احتمال عود به واسطه اضافه نمودن میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن پریماکین ارائه شده کاهش یافته است. پریماکین بایستی برای 14 روز داده شود.

یک مقاله مروری در مجله کوچران<sup>1</sup> هر دوی هم مقایسه مستقیم و هم غیر مستقیم رژیم درمانی 14 روزه در مقابل 5 روزه با پریماکین را گزارش کرده است. این مقاله مروری شواهد غیر مستقیمی از تفوق و برتری رژیم درمانی 14 روزه را گزارش کرده است. هیچ تفاوتی مابین رژیم درمانی 5 روزه و کلروکین به تنهایی (در 3 کارآزمایی، با 2104 بیمار شرکت کننده؛ با نسبت احتمال (OR): 1/04، و 95% فاصله اطمینان (CI) 0/64- 1/69) نشان داده نشده است، حال آنکه رژیم درمانی 14 روزه به طور قابل توجهی در کاهش دادن میزان عودها مطلوب تر بود (6 کارآزمایی، با 1072 بیمار شرکت کننده؛ OR: 0/24، با 95% CI: 0/12-0/45) دوز خوراکی رایج جهت بالغین 15 میلی گرم پایه (0/25 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز) بوده، ولیکن در آسیای جنوب شرقی، به ویژه اندونزی، و در اقیانوسیه، دوزهای بالاتر (0/5 میلی

<sup>1</sup> - Galappathy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with plasmodium vivax malaria. Cochrane Database of systematic Reviews, ۲۰۰۷, Issue ۱ (Article No.

CD۰۰۴۳۸۹).doi: ۱۰.۱۰۰۲/۱۴۶۵۱۸۵۸



گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز) مورد نیاز می باشد. وقتی پریماکین با معده خالی مصرف شود ناراحتی شکمی ایجاد می کند؛ بایستی همیشه با غذا خورده شود.

در مورد اینکه آیا بایستی پریماکین در نواحی آندمیک ارائه گردد هنوز بحث وجود دارد. عودهای تکرار شونده مالاریای ویواکس در هر سنی ناتوان کننده می باشند، و لذا بایستی از آنها پیشگیری شود. هر چند، در موقعیت هایی که انتقال بیماری شدید بوده و با درجات بالایی از عفونت مجدد همراه می باشد، به نظر نمی رسد که پیشگیری از عودها میزان بروز عفونت یا بیماری را کمتر بنماید. بنابراین، در نواحی که متحمل انتقال بالایی از بیماری هستند، مزایای به کارگیری گسترده پریماکین به عنوان مسئله ای ارجح نسبت به احتمالات خطر مرتبطه با این درمان در نظر گرفته نمی شوند. در نواحی با انتقال پایین بیماری، از طرفی دیگر، مزایای به کارگیری پریماکین در پیشگیری از موارد عود بیشتر از احتمالات خطر به کارگیری آن بوده و در بیمارانی که دچار نقص آنزیم *G6PD* نمی باشند استفاده روتین آن جهت پیشگیری عودها توصیه می گردد.

## جدول 2.9

---

### توصیه: پریماکین جهت درمان اساسی مالاریای ویواکس

---

▲ حداقل یک دوره 14 روزه پریماکین جهت درمان اساسی پلاسمودیوم ویواکس مورد نیاز می باشد.

( جزو توصیه های مستدل و قوی، با شواهد و دلایل با کیفیت بسیار پایین)

بررسی درجه بندی: ( ضمیمه 9، جدول 7.9A. 1 را مشاهده نمایید).

یک دوره 14 روزه از پریماکین به میزان قابل توجهی میزان عود پلاسمودیوم ویواکس را، در مقایسه با دوره 5 روزه، کاهش می دهد ( 2 کارآزمایی، 186 بیمار شرکت کننده؛  $RR: 0/1$ ،  $CI\%95: 0/03-0/35$ ؛ با شواهد و مدارک با کیفیت پایین).

### سایر ملاحظات:

در اضافه باید گفت، در کارآزمایی های بالینی، نشان داده شده است که کلروکین به علاوه دوره 14 روزه پریماکین بر کلروکین به تنهایی، در کاهش دادن موارد عود



ارجحیت دارد (6 کارآزمایی، 1071 بیمار شرکت کننده با  $r: 0/24$ ، و  $CI\%95: 0/45$  –  $0/12$ ).

هیچ تفاوتی مابین کلروکین به علاوه دوره 5 روزه پریماکین و کلروکین به تنهایی نشان داده نشده است (3 کارآزمایی، با 2104 فرد شرکت کننده).

### فورمولاسیون:

اگر که در دسترس باشد، قرص های درجه بندی شده حاوی  $7/5$  میلی گرم یا  $15$  میلی گرم پریماکین را استعمال نمایید. زمانی که قرص های درجه بندی شده در دسترس نمی باشند، قرص های  $5$  میلی گرمی می توانند استفاده شوند.

### دوز درمانی:

طیف دوز درمانی مابین  $0/25$  و  $0/5$  میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم در روز ( $0/25-0/5 \text{ mg/kg/day}$ ) پریماکین یک بار در روز و برای  $14$  روز می باشد. (ضمیمه 3، بخش 8.3A را مشاهده کنید).

### 1.2.3.9 پریماکین و نقص آنزیم گلوکز 6 فسفات دهیدروژناز<sup>1</sup>:

این نقص ارثی وابسته به جنسیت، یعنی نقص  $G6PD$ ، با برخی ایجاد محافظت‌ها در مقابل مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم مرتبط می‌باشد، ولیکن در آنها حساسیت افزایش یافته ای نسبت به همولیز کننده‌های اکساینده وجود دارد. شیوع نقص  $G6PD$  متفاوت بوده، ولیکن می‌تواند تا حد بالای  $30\%$  هم برسد؛ کثرت های وقوع بالا تنها در نواحی که مالاریا در آنها آندمیک می‌باشد یا بوده است یافت می‌شود. شمار زیادی از ژنوتایپ های متفاوت وجود دارند، که هر یک با سطوح مختلفی از نقص همراه می‌باشند. پریماکین یک ماده اکساینده بوده و همولیزهای متعددی را در افراد مبتلا به نقص  $G6PD$  ایجاد می‌نماید. پریماکین هم چنین سبب ایجاد متهموگلوبینمی<sup>2</sup> می‌گردد (وجود متهموگلوبین در خون را متهموگلوبینمی گویند). متهموگلوبین ترکیبی است که از طریق اکسیداسیون آهن دو ظرفیتی هموگلوبین و تبدیل آن به آهن سه ظرفیتی به وجود می‌آید. م. شدت آنمی همولتیک مرتبط با

<sup>1</sup> - glucose -6- phosphate dehydrogenase deficiency

<sup>2</sup> - methemoglobinaemia



دوز پریماکین و تنوع آنزیم  $G6PD$  می باشد. خوشبختانه، پریماکین سریعاً حذف شده و لذا در صورتی که داروی بیشتری دریافت نگردد همولیز خود به خود محدود می گردد. پایش از نظر وجود نقص  $G6PD$  عموماً در خارج از بیمارستان ها در دسترس نمی باشد، و هر چند آزمایشات تشخیص سریع در حال توسعه ایجاد می باشند. بنابراین، بسیاری از بیماران از وضعیت آنزیم  $G6PD$  خود نامطمئن می باشند. اگر که در بیماری دانسته شود که مبتلا به نقص شدید  $G6PD$  است، نبایستی پریماکین ارائه گردد. در مورد اکثریت بیماران مبتلا به تنوع ملایمی از نقص آنزیم، بایستی پریماکین در دوزهای  $0/75$  میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن یک بار در هفته و برای هشت هفته ارائه گردد. اگر که در طی درمان همولیز مشخص روی دهد، بایستی مصرف پریماکین متوقف گردد.

پریماکین در زنان باردار و کودکان کمتر از چهار سال سن دارای منع استعمال می باشد. داده های معتبری در مورد ترشح و دفع پریماکین در شیر مادران وجود ندارد که تا منع استعمال آن را در زنانی که کودکانشان را از طریق سینه تغذیه می نمایند، تصدیق نماید، و هر چند، توصیه می گردد که استفاده از پریماکین در این گروه از بیماران بایستی تحت نظارت پزشکی باشد.

### جدول 3.9

---

#### خلاصه توصیه ها در مورد درمان مالاریای ویواکس وخیم نشده

---

▲ کلروکین به میزان 25 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن که در طول سه روز تقسیم می شود، در ترکیب با پریماکین به میزان  $0/25$  میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، که همراه با غذا یک بار روزانه و برای 14 روز داده می شود درمان انتخابی جهت عفونت های حساس به کلروکین می باشد. در اقیانوسیه و آسیای جنوب شرقی، دوز پریماکین بایستی  $0/5$  میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن باشد.

▲ ACTs در ترکیب با پریماکین جهت درمان مالاریای ویواکس مقاوم به کلروکین می باشد.



▲ در نقص  $G6PD$  ملایم تا متوسط، پریماکین بایستی به میزان  $0/75$  میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن یک بار در هفته و برای هشت هفته ارائه گردد. در نقص های شدید  $G6PD$ ، پریماکین منع استعمال داشته و نبایستی استفاده شود.

▲ در جائیکه  $ACT$  (به استثناء  $AS+SP$ : آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین) به عنوان خط اول درمانی جهت مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم پذیرفته شده است، ممکن است جهت مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس نیر و البته در ترکیب با پریماکین و به جهت درمان اساسی استفاده شود. آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین در بسیاری از جاها بر علیه پلاسمودیوم ویواکس موثر نمی باشد.

#### 4.9 درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم ویواکس:

اگرچه مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس به عنوان مالاریای خوش خیم<sup>1</sup>، و با یک نسبت مرگ و میر موردی بسیار پایین، در نظر گرفته می شود، ولیکن ممکن است که یک بیماری تب دار شدید و ناتوان کننده ای را نیز ایجاد نماید. این مالاریا هم چنین به ندرت، و همانند مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم، می تواند منجر به بیماری شدیدی گردد. تظاهرات مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم ویواکس که گزارش شده است شامل مالاریای مغزی، آنمی شدید، ترومبوسیتوپنی شدید (کاهش پلاکت های خون محیطی)، پان سیتوپنی<sup>2</sup> (کم شدن غیر عادی تمام عناصر سلولی خون)، زردی، پارگی طحال، ناتوانی حاد کلیوی و سندرم اختلال حاد تنفسی می باشد. آنمی شدید و ادم ریوی حاد چندان ناشایع نیستند. مکانیسم های زمینه ای تظاهرات شدید به طور کامل دانسته نشده است.

درمان فوری و موثر و مدیریت موردی بایستی همانند آنچه در مورد مالاریای فالسی پاروم شدید و وخیم شده می باشد، صورت گیرد (بخش 8 را مشاهده کنید).

#### 5.9 درمان مالاریای ایجاد شده به وسیله پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم

##### مالاریه:

مقاومت پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه به داروهای ضد مالاریایی به خوبی طبقه بندی نشده است و عفونت های ایجاد شده با این دو گونه، به طور کلی حساس

<sup>1</sup> - benign malaria

<sup>2</sup> - pancytopenia



به کلروکین در نظر گرفته می شود. تنها یک مطالعه، که در اندونزی صورت گرفته است، مقاومت به کلروکین در پلاسمودیوم مالاریه را گزارش کرده است. درمان توصیه شده جهت مالاریای عود کننده ایجاد شده به وسیله پلاسمودیوم اواله همانند آنچه که جهت حصول درمان اساسی در مالاریای ویواکس ارائه می گردد، می باشد، یعنی با کلروکین و پریکاکین می باشد. پلاسمودیوم مالاریه بایستی با رژیم استاندارد کلروکین همانند آنچه در مورد مالاریای ویواکس است درمان شود، ولیکن نیازمند درمان اساسی با پریماکین نمی باشد، چرا که هیچ نوع هیپنوزوئیتی در عفونت با این گونه تشکیل نمی شود.

### 6.9 پایش اثر بخشی درمانی جهت مالاریای ویواکس:

حساسیت به داروهای ضد مالاریایی مالاریای ویواکس نیازمند پایش جهت پیدا کردن و حساسیت نشان دادن به مقاومت ظهور یافته به کلروکین می باشد. آزمایش درون تنی 28 روزه جهت پلاسمودیوم ویواکس مشابه آنچه که جهت پلاسمودیوم فالسی پاروم است بوده، و اگرچه تفسیر و تعبیر آن تا اندازه ای متفاوت می باشد. ژنوتایپینگ می تواند یک عود<sup>1</sup> یا ظهور مجدد<sup>2</sup> را از تحصیل و اکتساب یک عفونت جدید تشخیص دهد، ولیکن تشخیص مطمئن مابین یک عود و یک ظهور مجدد امکان پذیر نمی باشد چرا که آنها از عفونتی یکسان مشتق می گردند. اگر که پارازیتمی (وجود انگل در خون) در عرض 16 روز بعد استعمال درمان برگشت نماید وجود عود غیر محتمل خواهد بود، ولیکن، بعد از آن زمان، عود از ظهور مجدد نمی تواند تفکیک گردد. هر نوع عفونت حاصل از پلاسمودیوم ویواکس که در عرض 28 روز برگشت نماید، منشاء آن هر چه باشد، می بایست مقاوم به کلروکین (یا هر نوع داروی ضد مالاریای دیگری که به آهستگی حذف می گردد) در نظر گرفته شده و درمان کافی از دارویی که ارائه شده است فراهم گردد. در مورد کلروکین، جذب کافی می تواند با اندازه گیری غلظت آن در خون کامل و در زمان برگشت عود تایید گردد. هر عفونت پلاسمودیوم ویواکس که در شرایط درون تنی و در میان غلظت خونی کلروکین  $100\text{mg/ml}$  > رشد کرده است را بایستی به عنوان مقاوم به کلروکین در نظر گرفت. کشت های کوتاه مدت برون تنی (آزمایشگاهی) به ما اجازه ارزیابی حساسیت آزمایشگاهی را می دهد.

<sup>1</sup> - relapse

<sup>2</sup> - recrudescence



هنوز نشانگرهای مولکولی جهت تشخیص مقاومت به کلروکین وجود ندارد. مقاومت به آنتی فولات می تواند از طریق ژنوتایپینگ مولکولی ژنی که آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز<sup>1</sup> (*pvdhfr*) را کد می نماید پایش و بررسی گردد. از آنجایی که *ACTs* به طور فزاینده ای جهت درمان عفونت های ویواکس و در موقعیت هایی که انگل به کلروکین مقاوم می باشد استفاده می گردد، لذا حساسیت پلاسمودیوم ویواکس به *ACTs* نیز بایستی به طور روتین پایش و بررسی گردد.

### 10. عفونت های مخلوط مالاریایی:

عفونت های مخلوط مالاریایی شایع هستند. در تایلند، علی رغم سطوح پایین انتقال مالاریا، یک سوم بیماران مبتلا به عفونت حاد پلاسمودیوم فالسی پاروم به صورت توامان با پلاسمودیوم ویواکس نیز آلوده شده اند؛ و 80% بیماران مبتلا به مالاریای حاد ویواکس دارای عفونت هم زمان پلاسمودیوم فالسی پاروم نیز می باشند. عفونت های مخلوط از طریق آزمایشات رایج میکروسکوپی کم برآورد می شوند. عفونت های مخفی پلاسمودیوم فالسی پاروم در تقریباً 75% موارد به وسیله آزمایش *RDTs* که بر پایه آنتی ژن *HRP2* می باشد، می تواند نشان داده شود، ولیکن چنین آزمایش های آنتی ژنی در جداسازی مالاریای مخفی ویواکس کمتر سودمند می باشند (به علت حساسیت پایین تر آنها). درمان های ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین (*ACTs*) بر علیه کلیه گونه های مالاریا موثر بوده، و درمان انتخابی می باشند. درمان اساسی با پریماکین بایستی به بیماران مبتلا به عفونت های تایید شده پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله، به استثناء وضعیت های با انتقال بالا که ریسک عفونت مجدد بالاست، ارائه گردد.

### 11. فوریت های پیچیده و اپیدمی ها:

زمانی که شمار زیادی از افراد در نواحی آندمیک از نظر مالاریا جایگزین می شوند، ریسک اپیدمی های مالاریای شدید وجود دارد (به ویژه زمانی که افراد ساکن در نواحی با انتقال کم یا بدون انتقال مالاریا به ناحیه آندمیک مالاریا جابجا می شوند، به طور مثال جابجایی از نواحی کوهستانی به نواحی پست و مسطح). فقدان ایمنی محافظت کننده، تجمع افراد در فضاهای رو باز و غیر پوشیده، تضعیف بهداشت عمومی و فعالیت های پیشگیرانه، وجود مشکل در دسترسی به درمان موثر، عفونت های همراه و سوء تغذیه همگی جمعیت های انسانی را در مقابل اپیدمی های مالاریایی آسیب

<sup>1</sup> - dihydrofolate reductase (*pvdhfr*)



پذیر می نمایند. چنین شرایطی برای ایجاد مقاومت انگلی به داروهای ضد مالاریایی نیز ایده آل می باشند. به همین دلایل، می بایست تلاش های ویژه ای جهت ارائه درمان ضد مالاریایی موثر و رایگان به جمعیت های در معرض خطر انجام پذیرد. اصول ذیل جهت اپیدمی ها و کلیه موارد اضطراری پیچیده ای که در نواحی با احتمال خطر مالاریا روی می دهند، یعنی جایی که مدیریت موردی بایستی کلید کار ما باشد، قابل اجرا می باشند.

## 1.1.1 تشخیص:

### 1.1.1.1 استفاده از میکروسکوپ:

در فاز حاد اپیدمی ها و وضعیت های پیچیده اورژانسی، معمولاً تسهیلات جهت تشخیص آزمایشگاهی در دسترس نبوده، یا تحت تاثیر فشار موارد بیماران نادیده گرفته می شوند که تشخیص بر پایه انگلی پیش از درمان در کلیه موارد تب دار را غیر ممکن می سازد. در چنین شرایطی، ممکن است درمان منحصراً بر پایه تاریخچه بالینی (درمان همگانی تب، بخش 1.2.11 را مشاهده نمایید) جهت بخشی از بیماران ضروری باشد. این دوره فعالیتی تنها بایستی زمانی که ثابت شده است اپیدمی ناشی از مالاریا بوده و به علت سایر بیماری های عفونی نمی باشد، پیگیری شود. پایش پاسخ بالینی به چنین درمان های بر پایه علائم، مهم می باشد، چرا که سایر عفونت ها نیز ممکن است موجود باشند. در کلیه شرایط، تشخیص بر پایه انگل جهت موارد ذیل مورد نیاز می باشد:

- تشخیص مالاریا به عنوان علت اپیدمی یک بیماری تب زا،
- پایش منحنی اپیدمی و تایید پایان یک اپیدمی؛
- جهت پیگیری پیشرفت بیماری در اطفال، زنان باردار، مبتلایان به مالاریای شدید، سوء تغذیه شدید، و موارد مشکوک به شکست های درمانی.

مورد آخر تنها با روش میکروسکوپی جهت کنترل کیفیت آزمایش های تشخیصی سریع در فیلد مورد نیاز بوده و ، لذا، ایجاد نمودن این ظرفیت به محض اینکه ممکن باشد، ضروری می باشد.

### 2.1.1.1 استفاده از آزمایش های تشخیصی سریع:

آزمایش های تشخیصی سریع مزیت سریع بودن جهت انجام بدون هیچ نیازی به تکنیسین های آزمایشگاهی مهارت دیده را در وضعیت های اپیدمیک عرضه می نمایند.





هر چند، ممکن است که پایداری حرارتی یک مشکل بوده و نتایج منفی کاذب مشاهده گردد. تجربیات کنونی با *RDTs* اشاره بر این دارد که آنها جهت تایید نمودن علت و نقطه پایانی اپیدمی های مالاریایی سودمند می باشند.

## 2.11 مدیریت مالاریای فالسی پاروم وخیم نشده:

اکثریت بیماران مالاریایی در اپیدمی ها و موارد ناگهانی غیر ایمن بوده، یا تا اندازه ای ایمن می باشند، که به معنی دیگر نسبت به بیماری شدید آسیب پذیر هستند. بایستی جستجوی فعالی جهت بیماران تب دار صورت گیرد تا اطمینان حاصل شود که تا آنجا که ممکن بوده بیشتر بیماران درمان کافی دریافت نموده اند، تا اینکه، به آمدن بیماران به یک کلینیک ثابت و مشخص تکیه بنماییم. قواعد کلی درمانی همانی است که در جاهای دیگر است (بخش 7 را مشاهده نمایید). داروهای ضد مالاریایی استفاده شده جهت درمان بایستی به میزان زیادی موثر ( $95\% >$  توانایی درمان)، و بی خطر بوده و به خوبی (توسط بیماران) تحمل شوند به طوری که پیگیری و ادامه درمان (توسط بیماران) به میزان بالایی باشد. در کلیه شرایط بایستی همیشه دوره کامل درمانی ارائه گردد. آرتمتر - لومفانترین داروی *ACT* بالغین در کیت های بهداشتی مرتبط با موارد اضطراری (*IEKH 2006*)<sup>1</sup> مقیاس مالاریایی می باشند. به طور جایگزین، *ACT* می تواند به عنوان سیاست ملی استفاده گردد.

### 1.2.11 درمان همگانی موارد تب:

درمان همگانی موارد تب، درمان نمودن موارد مشکوک شده به مالاریا بر اساس پس زمینه بالینی و بدون تایید نمودن آزمایشگاهی هر بیمار می باشد. این کار ممکن است یک اقتضاء و ضرورت عملی و سودمند موقتی در اپیدمی ها و وضعیت های ناگهانی پیچیده و زمانی که کارکنان بخش پزشکی با فشار فزاینده موارد مالاریایی در طی یک اپیدمی تایید شده مالاریایی دست و پنجه نرم می کنند، باشد. هر زمانی که این استراتژی اختیار شود، همواره بایستی یک دوره کامل درمانی ارائه گردد. درمان همگانی تب نبایستی با استعمال دارو در هم آمیخته شود (در مورد استعمال بخش 13 را مشاهده کنید).

<sup>1</sup> - <http://www.who.int/making-pregnancy-safer/documents/wb1052006in/en/>



### 3.11 نواحی مستعد وقوع اپیدمی های مالاریای فالسی پاروم / ویواکس مخلوط

شده:

در طی اپیدمی های مالاریایی فالسی پاروم / ویواکس مخلوط شده، بایستی ACTs (به استثناء آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین) جهت درمان استفاده شوند، چرا که بر علیه کلیه گونه های مالاریایی به میزان بالایی موثر می باشند.

### 4.11 نواحی مستعد اپیدمی های مالاریای ویواکس:

در نواحی های با اپیدمی های یکدست پلاسمودیوم ویواکس و در جایی که مقاومت دارویی گزارش نشده، و زمانی که علت ایجاد اپیدمی ثابت شده است، کلروکین مناسب ترین دارو می باشد. مقاومت پلاسمودیوم ویواکس به کلروکین از اقیانوسیه و آسیای جنوب شرقی گزارش شده است، که البته احتمالاً در توزیع و گسترش محدود شده است. اگرچه در حال حاضر دانسته های ناکافی جهت اجازه ارائه نمودن توصیه های خاص جهت درمان اپیدمی های پلاسمودیوم ویواکس در نواحی مشکوک به مقاومت وجود دارد.

### 5.11 درمان ضد عود در اپیدمی های مالاریای ویواکس:

درمان 14 روزه ضد عود جهت مالاریای ویواکس، در اکثریت وضعیت های اپیدمیک به علت طول زمان درمان و رعایت و انجام نه چندان مناسب آن (به توسط بیماران) غیر عملی می باشد. علاوه بر این، تا مادامی که احتمال خطر عفونت مجدد بالا می باشد این درمان استراتژی موثری نخواهد بود. اگر که شرح حال و سوابق (بیماران) به اندازه کافی نگه داشته شوند، می تواند در دوره های بعد از اپیدمی بیماران که پیش از این با شیزونت کش های خونی درمان شده اند، درمان ضد عود ارائه گردد. پریماکین بایستی به میزان 0/25-0/5 میلی گرم باز به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (0/25-0/5 mg) در دو دوز تقسیم شده روزانه و برای 14 روز ارائه گردد، چرا که شواهدی مبنی بر اینکه دوره های کوتاه تر موثر باشند، وجود ندارد. در موقعیت هایی که پریماکین بدون نظارت ارائه می گردد بایستی آموزش های بهداشتی مناسب جهت تشویق به پیگیری و تبعیت (پروسه درمانی) فراهم گردد.

### 6.11 مدیریت مالاریای فالسی پاروم شدید:



مدیریت مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در وضعیت های اپیدمیک اغلب در کلینیک های موقتی یا در موقعیت هایی که کمبود کارکنان و بار شدید کاری پایش موارد شدید را مشکل نموده است، حادث می گردد. بنابراین، درمان دارویی بایستی تا آنجا که ممکن است ساده و بی خطر، و با جدول دوزی ساده و کمترین نیاز به پایش درمان باشد. آرتمتر داخل عضلانی با رژیم ساده یک روزه و سهولت استعمال آن و علی رغم نگرانی در مورد جذب نامنظم آن گزینه درمانی جالب توجهی در موقعیت های اپیدمیک که متحمل موارد زیاد انگلی هستند، می باشد. در مقایسه، فورمولاسیون کنونی آرتسونات جهت استفاده تزریقی آن نیازمند یک پروسه دو مرحله ای تجزیه نمودن - رقیق نمودن می باشد، کینین تزریقی نیازمند تزریق وریدی یا یک رژیم درمانی داخل عضلانی سه بار در روز، و به علاوه احتیاج به پایش گلوکز خون می باشد.

تجربیات در مورد شیاف های آرتسونات و در وضعیت های اپیدمیک محدود می باشد. استفاده از آنها در بیماران شدیداً بیماری که قادر به بلع نمودن دهانی دارو نبوده و زمانی که آرتمتر داخل عضلانی (یا کینین از طریق تزریق داخل وریدی) غیر قابل دسترس است، ممکن است مناسب باشد. اگر که شیاف های آرتسونات استفاده می شود، بایستی بیماران تا آنجایی که ممکن است هر چه زودتر به سطحی از تسهیلات که در آن درمان داخل عضلانی یا داخل وریدی می تواند آغاز گردد انتقال داده شوند. زمانی که بیمار نمی تواند جابجا شود، ادامه درمان با آرتسونات رکتال و تا وقتی که داروهای خوراکی قابل استعمال باشند مناسب می باشد. ضروری است که دوره کاملی از درمان ضد مالاریایی کامل شود.



## کادر 1.11

### خلاصه توصیه ها در مورد درمان مالاریای وخیم نشده در وضعیت های اپیدمیک

▲ اصول درمانی مشابه همان چیزی است که در بخش 7 آمده است.  
▲ داروهای ACTs زیر جهت درمان ضد مالاریایی در پلاسمودیوم فالسی پاروم یا در اپیدمی های مالاریایی مخلوط پلاسمودیوم فالسی پاروم/ پلاسمودیوم ویواکس توصیه می گردند:

- آرتمتر به علاوه لومفانترین
- آرتسونات به علاوه آمودیاکین
- آرتسونات به علاوه مفلوکین

• دی هیدروآرتیمیسینین به علاوه پیراکین

▲ درمان 14 روزه ضد عود جهت بیماران مبتلا به مالاریای ویواکس ( در جایی که قابل اجرا و عملی باشد) بایستی تا دوره پس اپیدمی به تعویق انداخته شود.  
▲ درمان مالاریای شدید:

- آرتمتر از طریق مسیر داخل عضلانی (IM) یک جایگزین قابل قبول و عملی جهت درمان مالاریای فالسی پاروم شدید و در طی اپیدمی می باشد. به محض اینکه پایش و مراقبت از موارد شدید امکان پذیر شود، آرتسونات ( به صورت داخل وریدی (IV) یا داخل عضلانی) درمان انتخابی می باشد. در جایی که آرتسونات در دسترس نمی باشد کینین می تواند استفاده شود.

## 12. مدیریت موردی در زمینه حذف مالاریا:

### 1.12 استفاده از داروهای کشنده گامتوسیت<sup>1</sup> جهت کاهش انتقال

دو داروی ضد مالاریایی به ویژه بر روی گامتوسیت ها دارای اثر می باشند: پریماکین و آرتیمیسینین. این مسئله می تواند دارای مزیت خاصی در کنترل اپیدمی ها و در برنامه هایی که هدف آنها حذف مالاریا است، باشد.

<sup>1</sup> - gametocidal



پریماکین به طور انتخابی گامتوسیت ها را می کشد. به ویژه در آسیای جنوب شرقی و آمریکای جنوبی، قبل استفاده از ACTs جهت درمان مالاریای پلاسمودیوم فالسی پاروم، یک دوز خوراکی واحد 0/75 میلی گرم باز به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از پریماکین (45 میلی گرم باز بیشترین دوز برای بالغین بود) به یک داروی کشنده شیزونت های خونی کاملاً موثر و جهت حذف گامتوسیت ها و بنابراین کاهش انتقال، اضافه می شد. مطالعات در زمینه بازخورد این استراتژی بسیار محدود می باشد. در جایی که این استراتژی استفاده شده است، دوز واحدی از پریماکین به خوبی تحمل شده، و آزمایش های مقدماتی جهت تعیین نقصان آنزیم *G6PD* مورد نیاز نبوده است. در مورد کاربرد آن در آفریقا، یعنی جایی که بالاترین میزان شیوه نقصان *G6PD* در دنیا در آنجا وجود دارد، تجربیاتی وجود ندارد.

داروهای ACTs میزان حامل بودن گامتوسیت را کاهش می دهند. یک ارزیابی مقایسه ای راندوم از کاربرد ACTs و پریماکین، اثر بیشتری از ACT را نسبت به پریماکین بر روی حاملین گامتوسیتی گزارش نموده است. مطالعه تازه تری ارزش افزوده شده پریماکین به ترکیب *AS+SP* را در درمان مالاریای فالسی پاروم و در جمهوری متحده تانزانیا مقایسه نموده است. این مطالعه گزارش نموده که پریماکین گامتوسیت هایی را که بعد از درمان با *AS+SP* پابرجا باقی می ماند، من جمله آنهایی که در سطح تحت میکروسکوپی هستند، را از بین برده و پاک می نماید: که این مسئله یک مزیت افزوده ترکیب نمودن یک دوز واحد از پریماکین با یک داروی ACT را نشان می دهد<sup>1</sup>. از طرفی اضافه نمودن یک دوز واحد از پریماکین به درمان با ACT، که در برنامه هایی که در زمینه کاهش دادن انتقال هدف بندی شده اند توصیه شده است، احتمال خطر همولیز را در بیمارانی که به عنوان افراد دارای نقص آنزیم *G6PD* در نظر گرفته می شوند ایجاد می نماید. پریماکین نبایستی در زنان باردار و در بچه های کمتر از 4 سال ارائه گردد.

## 2.12 پایش و درمان همگانی:

پایش همگانی جهت تعیین حضور انگل در خون (پارازیتمی) و درمان کلیه افراد عفونی شده در ناحیه یا جمعیت مشخص شده، قطع نظر از اینکه آیا دارای بیماری

<sup>1</sup> - Shekalaghe Setal. Primaquine clears submicroscopic plasmodium falciparum gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine- pyrimethamine and artesunate. Plos ONE 2017;10:e102371. doi:10.1371/journal.pone.0172371



علامت دار هستند یا خیر، با هدف کاهش دادن میزان مخازن عفونی شده در ناحیه هدف صورت می گیرد. ممکن است به پایش و درمان همگانی در نواحی که نیاز است مخزن انگلی (یا نگهدارنده های ژن انگلی) هر چه سریع تر و به طور انتخابی کاهش داده شود اشاره گردد. هم چنین این نوع مداخلات نقش قابل توجهی را در کاهش دادن مخزن عفونی شده انگل در ناحیه ارائه شده ایفا نموده و در فازهای پیش از حذف و حذف در کنترل مالاریا بسیار سودمند می باشند (پایش و درمان همگانی یکی نبوده و نبایستی با استعمال همگانی دارو، که استعمال یک دوره کامل درمانی داروهای ضد مالاریایی در هر فرد در یک ناحیه مشخص جغرافیایی در یک روز خاص می باشد، اشتباه گرفته شود). انجام اعمال فوق نیازمند سیاستها، ظرفیت ها و آماده سازی های قابل ملاحظه ای می باشد.

### 13. استعمال همگانی دارو:

شواهدی از مزایای طولانی مدت جهت حمایت از استعمال همگانی دارو (MDA) در گروه های با جمعیت زیاد وجود ندارد. منطق عمیقی وجود دارد که MDA بایستی جهت ژنوتایپ های مقاوم به داروی انگل ها، گزینش گردد. مهم تر اینکه در جمعیت انگل هایی که با روش MDA هدف گیری شده اند، شانس بیشتری وجود دارد که در آنها مقاومت بر علیه داروهای استفاده شده ظهور بیابد. در طی اجرای اقدامات MDA، هر فردی در یک جمعیت یا ناحیه جغرافیایی تعریف شده و مشخص نیازمند این است که درمان ضد مالاریایی را در یک روز معین، و طبق یک الگوی مرتب دریافت نماید، که این شامل افرادی که (در آن زمان) بیمار نبوده و با انگل های مالاریایی عفونی نشده اند نیز می شود. بسته به موارد منع استعمال داروهای استفاده شده، زنان باردار، بچه های کوچک و سایر گروه های جمعیتی از پروسه اجرای عملیات خارج می گردند. مفهوم کلی MDA بر پایه این تفکر است که اگر کلیه افراد ساکن در ناحیه ارائه شده بتوانند در یک روز به طور هم زمان به طور موثر درمان شده و از وجود انگل های مالاریا خلاص گردند، و پس از آن نیز مرحله در فواصل یک باره یا دوباره تکرار شود، مخزن انگلی مالاریا در ناحیه می تواند به شکل موثری کاهش یافته و سرانجام حذف گردد.

یک برنامه MDA که به طور موثری تنظیم و اجرا شده باشد منجر به کاهش بسیار قابل توجهی در شیوع انگل خواهد شد. هر چند، زمانی که MDA به پایان می رسد، آندمیسیته مالاریا در ناحیه سرانجام به سطوح اصلی خود بازگشت خواهد کرد (مگر اینکه ظرفیت ناقلی به موازات آن کاهش یافته و در سطوح بسیار پایینی نگاه داشته



شود). زمانی که طول می کشد تا به سطوح اصلی انتقال (بیماری) بازگشت نماید بستگی به غالب شدن ظرفیت ناقلی خواهد داشت. (ظرفیت ناقلی: تعداد عفونت های جدید جمعیت یک ناقل ارائه شده که به ازاء هر مورد در یک روز در یک مکان و زمان توزیع شده است را، با در نظر گرفتن شرایط غیر ایمن، گویند. فاکتورهایی که بر ظرفیت ناقلی اثر می گذارند شامل: 1) تراکم آنوفل های ماده نسبت به انسان؛ 2) دوام و طول عمر پشه ها، و میزان تکرر تغذیه و تمایل آنها به گزیدن انسان؛ و 3) طول مدت چرخه خارجی<sup>1</sup> (یعنی چرخه در بدن پشه) انگل می باشد). اگر که فرایند MDA به مدت کافی طولانی در میان افراد برقرار گردد تا به از دست دادن ایمنی ذاتی آنها در مقابل مalaria منتهی گردد ممکن است بازگشت (بیماری) با میزان بالاتری با ناخوشی و مرگ و میر مرتبط شود. بازگشت (بیماری) ممکن است بازخوردهای کمتری بر حسب ناخوشی و مرگ و میر مalaria داشته باشد، اگر که تغییرات محلی در فرایند خانه سازی و موقعیت اجتماعی - اقتصادی در این ضمن منجر به کاهش تماس انسان - ناقل شود (یعنی افراد کمتر توسط پشه گزیده شوند)، و/یا اگر که دسترسی محلی به خدمات بهداشتی قابل قبول به چنان درجه ای ارتقا یابد که افراد خیلی زودتر در دوره عفونت مالاریایی تشخیص داده و درمان شوند (یعنی عفونت ها پیش از پیشرفت به سمت بیماری شدید و مرگ، و پیش از آنکه ایجاد گامتوسیت ها جهت انتقال (بیماری) رخ دهد، درمان شوند). عموماً استعمال همگانی دارو در طول دوره های نسبتاً کوتاه زمانی صورت می گیرد، حال آنکه بهبودی و ارتقا در زمینه خانه سازی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی در طول چارچوب زمانی بسیار طولانی تری رخ می دهد. مطابق با این تصویر کلی، در یک آنالیز گسترده 19 پروژه MDA که در طول دوره 1932-1999 صورت پذیرفت،

(Von seidlein L, Greenwood BM. Mass administration of antimalarial drugs. Trends in parasitology, 2003 ,19:790-796.)

تنها در یک مطالعه نشان داده شد که منجر به کاهش انتقال ماندگاری شده باشد. در طی یک MDA مطالعه خاصی در سال 1991 در جزیره آنی تیوم<sup>2</sup>، وانواتو<sup>3</sup>، پروسه دوره 9 هفته ای پیش از فصل بارانی و در جمعیتی که نسبتاً کوچک بوده (718 فرد)،

<sup>1</sup> - extrinsic cycle

<sup>2</sup> - Aneitum

<sup>3</sup> Vanuatu



به خوبی محدود شده ( جمعیت کامل یک جزیره دور افتاده در اقیانوس آرام با کمترین تماس با دنیای خارج ) ، و به خوبی کنترل شده بود ( که برآمد آن 88/3% و درمان پیشگیرانه SP رعایت و انجام پروژه بود ) صورت پذیرفت. درمان هر ماهه با به عنوان بخشی از بسته مداخله ای ( مجموعه PQ و دوز واحد هفتگی CQ هفتگی با اعمال و قوانین جهت حصول یک مقصود.م ) ، که شامل آموزش علمی و متمرکز و استفاده از ماهی های ITN بهداشتی، برنامه کنترل ناقل بر پایه پوشش کامل لاروخور<sup>1</sup> ، و یک سیستم مراقبتی بر پایه بررسی میکروسکوپی در سطح جامعه جهت پیشگیری از ورود دوباره بیماری و کنترل کلیه موارد تب دار و پایش کلیه افراد تازه وارد به جزیره بود، صورت پذیرفت. در این مطالعه کوچک و به خوبی محدود شده، با پیگیری های مجددانه 9 ساله، پلاسمودیوم فالسی پاروم از هفته پنجم محو گردید؛ و البته انتقال پلاسمودیوم ویواکس برای 5 سال دیگر یعنی تا سال 1996 ادامه داشت ( Kaneko A et al. *Malaria eradication on islands - lancet* , 2000 , 356:1560-1564).

---

<sup>1</sup> - Larvivorous fish





## فهرست ضمایم

ضمیمه 1. پروسه توسعه و تکامل دستورالعمل ها

ضمیمه 2. تطابق دستورالعمل های درمان مالاریای WHO جهت استفاده در

کشورها

ضمیمه 3. داروشناسی داروهای ضد مالاریایی

ضمیمه 4. داروهای ضد مالاریایی و انتقال مالاریا

ضمیمه 5. تشخیص مالاریا

ضمیمه 6. مقاومت به داروهای ضد مالاریایی

ضمیمه 7. مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

ضمیمه 8. درمان مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

ضمیمه 9. درمان عفونت های ناشی از پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اواله و

پلاسمودیوم مالاریه



## ضمیمه 1

پروسه توسعه و تکامل دستورالعمل ها :

### 1.1A توصیه های درمانی:

ویرایش اول «دستورالعمل های WHO جهت درمان مالاریا» در طول یک دوره 18 ماهه بسط داده شده و در سال 2006 انتشار یافته بود. روش شناسی آن ویرایش جهت شناسایی پرسش های موجود، تحقیق و مرور مدارک مشابه به همان هایی است که در ویرایش به روز شده کنونی استفاده شده است. در آن زمان متودولوژی درجه بندی به کار گرفته نشد ولیکن، در فورمولاسیون توصیه ها، مدارک بر حسب اولویت و مطابق ذیل درجه بندی شدند:

- بازنگری های رایج سیستماتیک، نظیر مرور و بازنگری های کوچران<sup>1</sup>، که مشتمل بر بیش از یک ارزیابی کنترلی تصادفی شده هستند.
- مطالعات مشاهده ای (به طور مثال، مراقبت ها (مشاهده مراقبتی بیماری ها) و داده های فارماکولوژیکال)
- توافق آراء کارشناسان

پس از انتشار اولین ویرایش دستورالعمل ها، روش های استاندارد WHO جهت توسعه و بسط دستورالعمل ارائه گردید و ، لذا، این ویرایش تجدیدنظر شده (ویرایش دوم) مطابق با روش های استاندارد به روز شده WHO جهت فرمولاسیون دستورالعمل بسط داده شد. این مهم از طریق مشاوره تکنیکی در مورد دستورالعمل های درمان مالاریا و به توسط گروه تکنیکی توسعه دهنده دستورالعمل ها، که به توسط هر دوی پروفیسور فرد بینکا<sup>2</sup> و نیک وایت<sup>3</sup> (سایر اعضا در ذیل فهرست شده است) ریاست شدند، سازمان دهی گردید. موارد بیان مغایرت با علایق و عقاید از کلیه شرکت کننده ها دریافت گردید.

اولین مشاوره تکنیکی در آوریل 2008، یعنی زمانی که چشم انداز و محدوده بازنگری دستورالعمل ها و پرسش های کلیدی مشخص شده تعیین شد، صورت پذیرفت.

<sup>1</sup> - Cochran review

<sup>2</sup> - Fred Binka

<sup>3</sup> - Nick White



متعاقب اولین گردهمایی، معاهده و قرارداد جهت تحقیق سیستمیک و بازنگری مدارک مناسب به گروه های تحقیقی از دانشکده طب گرمسیری لیورپول در لیورپول، انگلستان اعطا گردید. استراتژی های تحقیقی که به کار گرفته شد شامل جستجویی در پایگاه های اطلاعاتی ذیل بود:

- ثبت ارزیابی های گروه بیماری های عفونی مجموعه کوچران (تا ژوئن 2004)
  - ثبت مرکزی ارزیابی های کنترل شده مجموعه کوچران (CENTRAL) که در کتابخانه مجموعه کوچران انتشار یافته است (شماره 2، 2004)
  - کتابخانه کوچران (2، 2004)
  - مدلاین<sup>1</sup> (1966 تا ژوئن 2004)
  - امبیس<sup>2</sup> (1980 تا ژوئن 2004)
  - لیلان<sup>3</sup> (1982 تا ژوئن 2004)
- اصطلاحات جستجویی ذیل به کار برده شد:
- مالاریا (بدون متن) ،
  - مالاریا ( لغات کنترل شده، در مش<sup>4</sup> یا امتری<sup>5</sup>).

اصطلاحات در ترکیب با استراتژی جستجویی جهت اصلاح و بازیافت ارزیابی های بالینی کنترل شده و تصادفی شده ای که به واسطه تلاش های گروه کوچران توسعه داده شده بود، به کار برده شد. برای هر بخش از مرور و بازبینی کلمات کلیدی مرتبط با داروهای ضد مالاریایی که به طور رایج در دسترس اند به کار برده شد. هر جایی که ایجاب می کرد، با نویسندگان و گروه های تحقیقی خاص جهت اطلاعات بیشتر در مورد کار منتشر شده و کار در حال انجام تماس گرفته شد.

جهت ویرایش به روز شده 2009 (ویرایش دوم) این دستورالعمل ها، تنها توصیه های جدید در پروسه درجه بندی (GRADE) لحاظ شده اند. زیر مجموعه ای از کمیته توسعه دهنده پروفایل های درجه بندی، جهت بسط جداول درجه بندی شده و بر پایه بازنگری های سیستماتیک و نیز جهت فرموله کردن توصیه ها در اکتبر 2008 گردهم

---

<sup>1</sup> - MEDLINE

<sup>2</sup> - EMBASE

<sup>3</sup> - LILACS

<sup>4</sup> - MESH

<sup>5</sup> - EMTREE



آیی داشتند. نتیجه گیری ها بر پایه اجماع عمومی صورت گرفت و در مورد بخش هایی که عدم موافقت وجود داشت، به طور جامع بحث صورت گرفته و اجماع نظر حاصل شد. نیازی به رای قاطع وجود نداشت (مطالب ذیل را جهت جزئیات پروسه های درجه بندی و روش شناسی مشاهده نمایید).

دومین گردهمایی مشاوره تکنیکی گروه توسعه تکنیکی دستورالعمل ها در نوامبر سال 2008 صورت پذیرفت، که در آن زمان توصیه هایی که به توسط زیرمجموعه کمیته درجه بندی فرموله شده بود، مورد بازنگری قرار گرفت و پذیرفته شد. کمیته طرح و برنامه ای با جداول زمانی جهت طرح و پیش نویس دستورالعمل های پذیرفته شده برقرار گردید.

پیش نویس تجدیدنظر و اصلاح شده دستورالعمل ها جهت بازنگری دقیق به خارج از مجموعه ارسال گردید. داده های ورودی حاصل از بازنگری های خارج از مجموعه در میان اعضا کمیته تقسیم گردید. بخش هایی که مورد عدم توافق اصلی باشد، وجود نداشت، و لذا، در عوض یک گردهمایی دیگر، موارد مورد بحث کم اهمیت تر به صورت الکترونیکی برطرف گردید.

مسیر درجه بندی جهت توسعه دستورالعمل ها، که رسماً، توسط WHO و در سال 2007 پذیرفته و به کار گرفته شد، مسیری ثابت و مشخص می باشد که به صورت جهانی در حال پذیرش و به کار گرفته شدن می باشد. هدف از این روش تصریح نمودن ارتباط مابین شواهد تحقیقاتی و فورمولاسیون توصیه ها، و نیز ایجاد قضاوت های معتبر و تعیین ارجحیت هایی که وجود دارد می باشد.

\* مسیر درجه بندی شامل پروسه ای چهار مرحله ای می باشد:

1. شامل شناسایی پرسش های کلینیکی، و پیامدها و نتایج حیاتی و مهم ناشی از پاسخ دادن به این پرسش ها می باشد؛
  2. بازنگری های سیستماتیک ( مبتنی بر یک روش) مدارک و شواهد (با به کارگیری روش شناسی کوچران) و با تمرکز نمودن بر روی این برآمدها و نتایج؛
  3. ترسیم جداول درجه بندی جهت خلاصه سازی داده ها و ارزیابی کیفیت (یا قدرتمندی داده ها) شواهد و مدارک؛ و
  4. تفسیر و تأویل جدول درجه بندی و فورمولاسیون توصیه ها.
- \* شناسایی زمینه های مورد تردید:



در اولین گردهمایی تعیین دستورالعمل های درمان مalaria، پانل زمینه هایی را که بروز رسانی مطالب مورد توجه قرار گرفتند، شناسایی نمود.

بر این اساس، زیر گروهی از پانل، یعنی تحت کمیته درجه بندی به همراه هم در راستای تهیه بازنگری های سیستماتیک به روز شده و پروفایل های درجه بندی فعالیت نمودند. پس از آن، زیر کمیته مزبور جهت تصمیم گیری در مورد توصیه های حاصل شده از شواهد و مدارک و سایر مفروضات صریحاً بیان شده ملاقاتی تشکیل دادند. زمینه های ذیل شناسایی گردید:

□ اضافه نمودن دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پپراکین به فهرست توصیه شده *ACTs* (درمان های ترکیبی با آرتمیسینین) و جهت مالاریای وخیم نشده مورد ملاحظه قرار گرفت؛

□ خارج نمودن آمودیاکین به علاوه سولفادوکسین - پریمتامین از فهرست داروهای ضد مالاریایی توصیه شده جهت مالاریای وخیم نشده مورد توجه قرار گرفت؛

□ توصیه آرتسونات به علاوه مفلوکین در آفریقا، و با نگرانی خاصی که راجع به سمیت زایی/ ایجاد استفراغ دارو در کودکان وجود دارد، مورد رسیدگی مجدد قرار گرفت؛

□ نقش *ACTs* در مالاریای پلاسمودیوم ویواکس و در نواحی بدون پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین مورد ارزیابی قرار گرفت؛

□ نقش *ACTs* در مالاریای پلاسمودیوم ویواکس و در نواحی با پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین مورد ارزیابی قرار گرفت؛

□ بهترین درمان جهت درمان اساسی مالاریای پلاسمودیوم ویواکس مورد توجه قرار گرفت؛ و

□ اثربخشی نسبی آرتسونات داخل وریدی به جای کینین و جهت مالاریای شدید مورد توجه و رسیدگی قرار گرفت.

□ ارزیابی کیفیت مدارک:

مسیر درجه بندی با یک کیفیت پایه جهت هر یک از برآمدها شروع می شود. شواهدی که به توسط پانل و با هدف این ضمیمه مورد رسیدگی قرار گرفت تنها از ارزیابی های کنترل شده - تصادفی حاصل شد، که کیفیت پایه با استفاده نمودن مسیر درجه بندی به عنوان کیفیت بالا تعریف شد.

بازنگری های کوچران با استفاده نمودن از روش های استاندارد انجام پذیرفت. کلیه مقایسات نکته به نکته درمان ترکیبی با آرتسونات (*ACTs*) مورد بازنگری قرار گرفت.



برآمدهای بازنگری، که در ارزیابی های درجه بندی منعکس گردید، توسط گروه دستورالعمل های تکنیکی مالاریا مورد توافق قرار گرفت.

پانل اجزاء چهار کیفیت درجه بندی را که در ذیل توضیح داده شده است از روی هر برآمد جهت هر پروفایل ارزیابی نمود و در مورد اینکه آیا هر جزء ترکیب دارای: بدون محدودیت های جدی (تنزیل درجه داده نشدند)؛ با محدودیت های جدی و خطیر (به سطح یک تنزیل درجه داده شد)؛ یا با محدودیت های بسیار جدی (به سطح دو تنزیل درجه داده شد) می باشد داوری و قضاوت نمود. در مورد هر داوری، تصدیق و توجیه تصمیم گیری پانل در پانوشتی در ذیل هر پروفایل و تحت یک جزء کیفی مناسب ارجاع داده شد. قوانین خاص تصمیم گیری شده در ساعات فوق العاده بسط داده شد که به نظر می رسد جهت شکل دهی به پروفایل های درجه بندی در حدود این مشکل بهداشتی مناسب باشد.

1. محدودیت های طراحی: آیا طراحی ارزیابی ها برای مجموعه ای از برآمدها نقص داشته است؟

برای شرایط ناخوشایند، نظیر مرگ، پانل کافی بودن پوشش های (اطلاعاتی) تخصیص داده شده را در نظر گرفتند.

هم چنین برای شرایط ملایم تر، نظیر استفراغ، پانل جزییات لازمه را نیز مورد رسیدگی قرار دادند.

آنالیزهای حساسیتی، به استثناء ارزیابی های با کیفیت پایین، پانل را قادر به قضاوت نمودن در مورد این کرد که آیا تفاوت در کیفیت روش ها مابین ارزیابی ها محدودیت ایجاد می کند یا خیر، و، اگر چنین است، این محدودیت جدی یا خیلی جدی و خطرناک بوده است.

2. تناقض ها: آیا اندازه موثر در سرتاسر ارزیابی ها و برای یک مجموعه از برآمدها مشابه بوده است یا خیر؟

پانل برای هر ارزیابی که برآمدی را گزارش می نمود دامنه اطمینانی معادل 95% در نظر گرفتند و اینکه آیا اطلاعات با هم، همپوشانی داشته اند یا خیر را نیز مورد رسیدگی قرار دادند.



پانل هم همچنین ارزش  $I^2$  را نیز در نظر گرفته و نمودار فارست<sup>1</sup> را نیز جهت ایجاد قضاوت در مورد داده ها مورد مشاهده قرار دادند.

3. پیچیدگی: آیا شواهد و مدارک کافی جهت جمعیت مورد نظر شما و داروهای منتخب و برای یک مجموعه از برآمدها وجود دارد؟

پانل جمعیت های مورد ارزیابی، جمعیت مورد مطالعه و اینکه چگونه از آنها انتظار ایجاد تفاوت هایی در اجرای مداخلات یا کنترل در موقعیت های متفاوت می رود را نیز مورد رسیدگی قرار دادند.

اگر که پانل تنها اطلاعات مختصری در مورد اجرا و نمود برآمدها در جمعیت مورد نظر و مطلوب داشت، لذا دارو به سطح یک تنزل درجه پیدا می کرد (احتمال پیچیدگی و نادرستی جدی در داده ها).

اگر که پانل تنها اطلاعات محدود شده ای را در مورد اجرا و نمود برآمدها در جمعیت مورد نظر و مطلوب داشت، لذا دارو به سطح دو تنزل درجه پیدا می کرد (پیچیدگی و نادرستی بسیار جدی در داده ها).

4. نادرستی: آیا داده های کافی و یا اثرات نسبی مشخصی جهت مجموعه ای از برآمدها وجود دارند؟

پانل موافقت نمود که حدود و مرز مزایا و آسیب های محسوس ارزش ریسک نسبی معادل  $RR > 1.25$  بود.

اگر که دامنه اطمینان 95% جهت برآوردهای شامل مزایای محسوس (یا آسیب های محسوس) بود تفاوت مشخصی مابین گروه مداخله و کنترلی وجود نداشت، و در نتیجه پانل داده ها را به سطح یک تنزل درجه می داد (نادرستی و عدم صحت جدی داده ها).

اگر که دامنه اطمینان 95% جهت برآوردها شامل مزایا و آسیب های محسوس در گروه مداخله (دارویی) بوده پانل داده ها را به سطح دو تنزل درجه می داد (نادرستی و عدم صحت بسیار جدی داده ها).

کیفیت طبقه بندی که جهت  $RCT$  درجه بندی می شود ممکن است، ناچار، با سطوح یک، دو یا سه از درجه بالا به متوسط و تا به پایین یا بسیار پایین کیفیت تنزل درجه داده شود، و مطابق مقیاس چهار مقطعی ذیل درجه بندی می شود:

<sup>1</sup> - forest plot



□ با کیفیت و سندیت بالا (*HIGH QUALITY*):

تحقیق بیشتر جهت تغییر اطمینان ما در برآورد اثر (دارو) غیر محتمل به نظر می رسد.

□ با کیفیت و سندیت متوسط (*MODERATE QUALITY*): محتمل به نظر می

رسد که تحقیقات بیشتر تاثیر مهمی بر روی اطمینان ما در برآورد اثر (دارو) داشته باشد، و ممکن است برآورد ما را تغییر بدهد.

□ با کیفیت و سندیت پایین (*LOW QUALITY*): بسیار محتمل به نظر می رسد که

تحقیقات بیشتر تاثیر مهمی بر روی اطمینان ما در برآورد اثر (دارو) داشته باشد، و محتمل است (انتظار می رود) که برآورد ما را تغییر بدهد.

□ با کیفیت و سندیت بسیار پایین (*VERY LOW QUALITY*): (در این حالت) ما

در مورد برآوردها بسیار نامطمئن هستیم.

(لطفاً توجه نمایید که مسیر درجه بندی (*GRADE*) هم چنین روشی را جهت ارتقاء

درجه کیفیت مدارک جهت داده های تصادفی نشده تشریح می نماید که البته این حالت خارج از حیطه این ضمیمه می باشد).

### فرمولاسیون توصیه ها:

در حرکت و اقدام از بخش مدارک تا رسیدن به فرمولاسیون توصیه ها، پروسه درجه

بندی ارزش و برتری هایی را نشان می دهد که پروسه ایجاد تصمیم گیری را تحت

تاثیر قرار می دهد. پانل درجه بندی برآمدهای حیاتی یا مهم جهت پاسخ به سئوالات

بالینی را شناسایی کردند. درجه استحکام توصیه ها بر اساس یک مقیاس دو مقطعی

درجه بندی می شود:

□ ضعیف (*weak*): پانل چنین در نظر گرفت که مزایای مداخله احتمالاً بیشتر و

ارجح تر از احتمال خطر آن است؛

□ قوی (*strong*): پانل مطمئن است که مزایای مداخله بر احتمال خطر آن ارجحیت

دارد.

پروسه توسعه دستورالعمل ها و انتشار آن به طور کامل به توسط *WHO* تامین بودجه

گردید. چنین در نظر گرفته شده و طرح ریزی شده است که مدارک و شواهد بر یک

پایه سالانه بازنگری خواهد شد، و لذا این دستورالعمل ها در فاصله های معین به روز

خواهند شد. به طور مشابه، مکانیسمی جهت پایش در فواصل معین و ارزیابی استفاده

از دستورالعمل های درمانی در کشورها نیز ایجاد خواهد گردید.





## 2.1A اعضا گروه توسعه دستور العمل ها

### مشاوران موقت:

- Dr D. Baza, National Malaria Control Programme Manager, Ministry of Health, Burundi*
- Professor K. Barnes, Division of Clinical Pharmacology, University of Cape Town, South Africa*
- Professor F. Binka (Co-chairman), School of Public Health, University of Ghana, Accra, Ghana*
- Professor A. Bjorkman, Division of Infectious Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*
- Professor M. Boulos, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil*
- Professor M.A. Faiz, Department of Medicine, Dhaka Medical College, Bangladesh*
- Professor P. Garner, Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland*
- Professor O. Gaye, Service de Parasitologie, Faculte de Medecine, Universite Cheikh Anta Diop, Dakar-Fann, Senegal*
- Dr S. Lutalo, Consultant Physician, Harare Central Hospital, Zimbabwe*
- Dr A. McCarthy, Director, Tropical Medicine and International Health Clinic, Division of Infectious Diseases, Ottawa Hospital General Campus, Canada*
- Dr O. Mokuolu, Consultant Paediatrician, University of Ilorin Teaching Hospital, Nigeria*
- Dr I. Slutsker, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, United States of America*
- Dr F. ter-Kuile, Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom*
- Dr E. Tjitra, Senior Researcher, National Institute of Health & Development, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia*
- Dr N. Valecha, National Institute of Medical Research, New Delhi, India*
- Professor N. White (Co-chairman), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

### افراد مرجع:

- Dr G. Rutherford, University of California, San Francisco, CA, United States*
- Dr D. Sinclair, International Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom*
- Dr A. Terlouw, Child & Reproductive Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom*

### کارمندان دبیرخانه WHO

- Dr D. Bell, Malaria and Parasitic Diseases, WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, the Philippines*
- Dr A. Bosman, Global Malaria Programme, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr K. Carter, Malaria Regional Adviser, WHO Regional Office for the Americas/Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, United States*
- Dr M. Gomes, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr S. Hill, Essential Medicines and Pharmaceutical Policies Department, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr W. Kazadi, Inter-country Support Team, Central Africa, WHO Regional Office for Africa, Brazzaville, Republic of Congo*
- Dr K. Mendis, Global Malaria Programme, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr P. Olliaro, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr P.E. Olumese (Secretary), Global Malaria Programme, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr F. Pagnoni, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr A.E.C. Rietveld, Global Malaria Programme, WHO, Geneva, Switzerland*
- Dr P. Ringwald, Global*



*Malaria Programme, WHO, Geneva, Switzerland*

*Dr W. Were, Child and Adolescent Health and Development Department, WHO, Geneva, Switzerland*

### مرورکنندگان خارج از مجموعه:

*Dr M. De Smet, Malaria Adviser, Leader of the MSF Malaria Working Group, Medecins Sans Frontieres/Operational Centre Brussels, Belgium*

*Professor B. Greenwood, Department of Infectious & Tropical Diseases, London School of Health and Tropical Medicine, United Kingdom*

*Dr A. Schapira, Swiss Tropical Institute, Basel, Switzerland*

*Dr R. McGready, Shoklo Malaria Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

*Professor F. Nosten, Shoklo Malaria Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

*Professor Muttasingwa, Associate Member, International Seattle Biomedical Research Institute, Mother Offspring Malaria Studies (MOMS) Project, Morogoro, United Republic of Tanzania*

*Dr R. Orford, Deputy Director, PSI Global Malaria Department, Regional Innovations Office, Nairobi, Kenya*

### \*اظهار منافع و علايق:

شرکت کنندگان در مشاوره های تکنیکی بازنگري دستورالعمل های WHO جهت درمان مalaria و مرورکنندگان خبره خارج از مجموعه دستورالعمل ها منافع و علايق مرتبط با خود را مطابق با مراحل و پروسه های WHO گزارش نمودند. این مطلب به توسط اعضا کمیته به طور جامع بحث گردید. اگرچه چنین در نظر گرفته شد که هیچ کدام از این منافع و علايق اظهار شده ارتباط مستقیمی با مشاوره ها و توصیه های گردهمایی ندارد، آن دسته از اعضا پانل با منافع و علايق اظهار شده از تحت کمیته درجه بندی (GRADE) و ایجاد توصیه ها و نیز تحت کمیته ایجاد پیش نویس و طرح دستورالعمل ها خارج گردیدند. منافع اظهار شده، مطابق هر قانون WHO، از طریق دیپارتمان حقوقی WHO شفاف و تصریح گردید.

دکتر ان والچا<sup>1</sup> گزارش نمودند که به عنوان یک محقق جهت ارزیابی های بالینی که به توسط انجمن طب جهت مخاطرات مalaria<sup>2</sup> (MMV)، انجمن داروها جهت بیماری های غفلت شده ابتدایی<sup>3</sup> (DNDi) و آزمایشگاه های با مسئولیت محدود رانباکسی<sup>4</sup> حمایت

<sup>1</sup> - Dr. N. Valecha

<sup>2</sup> - Medicine for Malaria Venture (MMV)

<sup>3</sup> - Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)

<sup>4</sup> - Ranbaxy



می شدند، به خدمت گرفته شدند. در این مورد هیچ نوع مزایای مالی وجود نداشت و هیچ نوع مغایرتی با موضوع این بازنگری مشاهده نگردید. دکتر ال. اسلوسکر<sup>۱</sup> گزارش نمود که همکاری با انستیتوی تحقیقات پزشکی کنیا در مورد مطالعه کوآرتم<sup>۲</sup> در کودکان داشته است. مرکز کنترل بیماری ها (CDC) و جوهی از کارخانه سازنده دارو (یعنی شرکت داروسازی نوآرتیس<sup>۳</sup>) دریافت نداشته است. پروفیسور ا. بچورکمن<sup>۴</sup> گزارش نمودند که در مطالعه ای بر روی کوآرتم در کودکان که به توسط شرکت داروسازی نوآرتیس نظارت و حمایت گردید، همکاری نموده اند. دکتر ک. بارنز<sup>۵</sup> گزارش نمودند که به عنوان دریافت کننده گرنت هایی از بودجه جهانی جهت مبارزه با ایدز، توبرکولوزیس و مالاریا (GFATM)، بنیاد بیل و ملیندا گیتس<sup>۶</sup> (BMGF) و دپارتمان بریتانیای کبیر جهت توسعه و بسط بین المللی به منظور سنجش داروهای ضد مالاریایی بوده اند. دکتر جی موکولو<sup>۷</sup> گزارش نمودند که به عنوان محقق همکار در یک مطالعه چند کانونی جهت مقایسه نمودن آرتسونات داخل وریدی و کینین برای درمان مالاریای شدید در کودکان آفریقایی بوده اند. مطالعه به توسط دانشگاه آکسفورد، بریتانیای کبیر تامین بودجه شده است. دکتر ف. تر-کوایل<sup>۸</sup> کسب گرنتی از دو پروژه غیر انتفاعی توسعه دارویی (NDDi, MMV) را گزارش نمودند. او همچنین گرنت قبلی را از شرکت دارویی نوآرتیس دریافت کرده بود، و در حال حاضر در گروه مشاوره ای کوآرتم<sup>۹</sup> در شرکت نوآرتیس<sup>۱۰</sup> خدمت می نماید.

دکتر دی-ترلو<sup>۱۱</sup> دریافت بودجه ای تحقیقاتی از سازمانی که توسعه داروها برای بیماری های گرمسیری، من جمله مالاریا را حمایت می کرد گزارش کردند. کلیه دیگر اعضا کمیته هیچ نوع ذینفع بودن را گزارش نکردند.

<sup>۱</sup> - Dr. L. Slusker

<sup>۲</sup> - Coartem<sup>®</sup>

<sup>۳</sup> - Novartis

<sup>۴</sup> - A. A. Bjorkman

<sup>۵</sup> - Dr. K. Barnes

<sup>۶</sup> - Bill and Melinda Gates

<sup>۷</sup> - Dr. G. Mokuolu

<sup>۸</sup> - Dr. F. ter-kuile

<sup>۹</sup> - Coartem<sup>R</sup>

<sup>۱۰</sup> - Novartis

<sup>۱۱</sup> - Dr. D. Terlouw



## ضمیمه دو

### آداپته شدن دستورالعمل های درمان مالاریایی WHO جهت استفاده در کشورهای

#### 1.2 پس زمینه

دستورالعمل یک چارچوب جهانی و توصیه هایی در مورد مدیریت مالاریا، که هدف اصلی آن سیاستگذاران (درمانی) در وزارت های بهداشت (کشورها) بوده است، را فراهم می کند تا کشورها را قادر به فورموله نمودن پروتوکل های درمانی ملی اختصاصی و با جزئیات بیشتر نماید که (این پروتوکل ها) الگوهای مقاومت دارویی ضد مالاریایی محلی و ظرفیت و توانایی سرویس های بهداشتی (محلی) در کشور را نیز در نظر بگیرند. دستورالعمل ها ماهیتاً کلی و عمومی بوده، و بایستی به وسیله نواحی و کشورهای (مختلف) آداپته شوند.

این ضمیمه آغاز و راهنمایی را فراهم می نماید که کشورهای درگیر (با بیماری) بایستی در آداپته نمودن محتویات دستورالعمل های کلی و عمومی درمان مالاریا که در متن اصلی فراهم شده است، تلاش نمایند.

#### 2.2 پروسه تکامل و توسعه دستورالعمل:

هر وزارت بهداشتی (در مناطق درگیر با بیماری) بایستی در پروسه توسعه و تکامل دستورالعمل های ملی درمان مالاریا پیش قدم شوند. چهار مرحله اصلی مطرح و پیشنهادی در ذیل فهرست شده است.

□ برقراری یک کارگاه (آموزشی) ملی در مورد دستورالعمل های درمان مالاریا به عنوان اولین مرحله در سطح کشوری می باشد. این کارگاه دستورالعمل های ملی درمان مالاریای رایج را بازنگری خواهد کرد، نکات خاصی را که نیازمند اند تا توجه بشود شناسایی کرده و سیاست توصیه ها را ایجاد خواهد کرد.

□ پیش نویس و طرح نمودن دستورالعمل های ملی به روز شده درمان مالاریا می باشد. به دنبال کارگاه ملی، کمیته ملی مدیریت موردی مالاریا (یا مهادل آن) بایستی توسعه و ایجاد یک دستورالعمل درمانی ملی جدید مالاریا را مطابق با چارچوب استانداردی که در ذیل بیان شده است را در راس امور خود قرار دهد.



□ پس از آن بایستی یک کارگاه (آموزشی) توافقی در مورد دستورالعمل های ملی درمان مalaria جهت ارائه، بحث و پذیرش پیش نویس دستورالعمل های ملی درمان مalaria ترتیب داده شود.

□ صورت قطعی و عملی دادن و منتشر کردن (دستورالعمل ها). دستورالعمل های ملی درمان مalaria صورت قطعی و عملی داده شده، و رسماً تصدیق و تصویب شده و منتشر می شوند.

### 3.2 محتوی

توصیه می شود که دستورالعمل های ملی درمان مalaria به شکلی مشابه دستورالعمل های WHO در مورد درمان مalaria ارائه شود. چارچوب ذیل پیشنهاد می گردد:

#### 1. مقدمه کلی

□ وضعیت اپیدمیولوژیکی و توزیع و پراکندگی انگل

□ الگوی ملی مقاومت دارویی

#### 2. تشخیص مalaria:

□ تشخیص بالینی

□ نقش تشخیص انگل شناسی

3. درمان مalaria ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم یا درمان شایع ترین گونه در کشور

□ مalaria غیر مخاطره آمیز (وخیم نشده)

- تعریف

- اهداف درمان

- توصیه های درمانی

- درمان در جمعیت ها و وضعیت های خاص

□ مalaria شدید

- تعریف

- اهداف درمان

- توصیه های درمانی

- گزینه های درمانی پیش از ارجاع (بیمار به بیمارستان)

- مدیریت (بیماران) در وضعیت های اپیدمیولوژیک

4. درمان مalaria ایجاد شده به توسط سایر گونه ها



5. مدیریت بیماری در سطوح مختلف سیستم ارائه مراقبت های بهداشتی

6- ضمیمه ها

□ ضمیمه های مناسب بایستی پیوست گردد تا اطلاعات با جزئیات بیشتری را در مورد، برای مثال، دوزاژ داروها، داده های اختصاصی در مورد اثربخشی درمانی داروهای ضد مالاریایی در کشور (مورد نظر)، و سایر شواهد و مدارک قابل دسترس جهت توصیه های درمانی، و غیره را فراهم نماید.

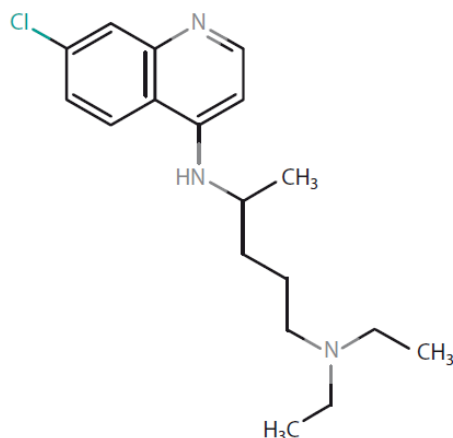


### ضمیمه 3

داروشناسی داروهای ضد مالاریایی

1.3 A کلروکین

وزن مولکولی: 436



کلروکین یک 4-آمینوکلینولین است که به طور گسترده جهت درمان و پیشگیری از مالاریا به کار برده می شود. در حال حاضر مقاومت با گستردگی وسیع آن را بر علیه عفونت های پلاسمودیوم فالسی پاروم و در اکثر بخش های دنیا بی فایده نموده است، و اگر چه هنوز اثربخشی قابل توجهی را جهت درمان عفونت های پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اوله و پلاسمودیوم مالاریه حفظ نموده است. همانند دیگر 4-آمینوکلینولین ها، درمان اساسی ایجاد نمی نماید.

کلروکین در سمیت زدایی هم<sup>1</sup> انگل تداخل ایجاد می نماید (1و2). مقاومت وابسته به تغییرات ژنتیکی در حامل ها (*PfCRT*, *PfMDR*) می باشد، که غلظت های کلروکین را در محل فعالیت آن، یعنی واکتول غذایی انگل، کاهش می دهد.

**فورمولاسیون ها:**

قرص های حاوی 100 میلی گرم یا 150 میلی گرم پایه کلروکین به صورت فسفات یا سولفات

<sup>1</sup> - haem



## فارماکوکینتیک:

کلروکین زمانی که به صورت خوراکی دریافت می شود به سرعت و تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شود، و اگرچه پیک غلظت های پلاسمایی آن به طور قابل ملاحظه ای متفاوت می باشد. متعاقب استعمال داخل عضلانی و زیر جلدی نیز جذب بسیار سریع می باشد (3-5). کلروکین به شکل وسیعی در بافت های بدن، شامل جفت و شیر مادر توزیع یافته، و حجم ظاهری نهایی بسیار زیادی از توزیع را دارا می باشد. حجم نسبتاً کوچک توزیع در قسمت داخلی (بدن) بدین معنی است که ممکن است سطوح کاردیوتوکسیک به طور زودگذر و متعاقب استعمال داخل وریدی رخ دهند، مگر آنکه میزان انتقال تزریقی قویاً تحت کنترل باشد. حدود 60% از کلروکین به پروتئین های پلازما باند شده، و دارو به آرامی از بدن و از طریق کلیه ها، و با نیمه عمر حذف نهایی تخمینی 1-2 ماه، حذف می شود. کلروکین در کبد، به طور عمده به مونودستیل کلروکین<sup>1</sup>، متابولیزه می شود که عمل مشابه بر علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم دارا می باشد.

## سمیت:

کلروکین حاشیه ایمنی پایینی را دارا بوده و در موارد اوردوز بسیار خطرناک می باشد. دوزهای بالاتر کلروکین جهت درمان آرتریت روماتوئید<sup>2</sup> استفاده می شود تا اینکه در درمان مالاریا استفاده شود، لذا اثرات زیان آور مکرراً در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مشاهده می شود. دارو به طور کلی به خوبی تحمل می شود. در عمل اثرات زیان آور محدود کننده اولیه (دارو) طعم نامطبوع آن می باشد، که ممکن است کودکان را ناراحت نماید، و خارش است، که ممکن است در بیماران با پوست تیره شدید باشد (6). سایر اثرات جانبی کمتر شایع شامل سردرد، بثورات پوستی متنوع و اختلالات گوارشی، نظیر تهوع، استفراغ و اسهال می باشد. خیلی به ندرت ممکن است سمیت سیستم عصب مرکزی شامل تشنج ها و اختلالات ذهنی رخ دهد. استفاده مزمن دارو (استفاده مداوم آن برای  $>5$  سال به عنوان پیشگیری دارویی) ممکن است منجر به اختلالات چشمی، شامل کراتوپاتی<sup>3</sup> (بیماری غیر التهابی قرنیه) و رتینوپاتی<sup>1</sup> (هر نوع بیماری غیر التهابی شبکیه) گردد.

<sup>1</sup> - monodesethylchloroquine

<sup>2</sup> - rheumatoid arthritis

<sup>3</sup> - keratopathy





سایر اثرات ناشی از شامل میوپاتی<sup>2</sup> (بیماری عضلانی)، کاهش شنوایی، حساسیت به نور و ریختن موها می باشد. اختلالات خونی، نظیر آنمی آپلاستیک<sup>3</sup> (فقدان یک عضو به علت اختلال رشد آن در موقع جنینی را آپلاستیک یا ناسازگاری گویند.م)، بی نهایت ناشی می باشند(7).

اوردوز حاد بی نهایت خطرناک بوده و در عرض چند ساعت می تواند مرگ رخ دهد. در بیماران ممکن است احساس سرگیجه و خواب آلودگی همراه با سردرد و ناراحتی گوارشی به سمت از دست دادن ناگهانی بینایی، تشنج، هایپو کالمی<sup>4</sup> (کم بودن پتاسیم خون . م)، کاهش فشار خون و آریتمی (بی نظمی) قلبی پیشرفت نماید. درمان اختصاصی (در این مورد) وجود ندارد، و اگرچه دیازپام<sup>5</sup> و اپی نفرین<sup>6</sup> (آدرنالین<sup>7</sup>) که با هم استعمال می شود سودمند می باشد (8 و 9).

### تداخلات دارویی :

تداخلات اساسی بسیار معمول می باشند. از نظر تئوری یک افزایش ریسک آریتمی و در زمانی که کلروکین با هالوفانتین یا سایر داروهایی که فواصل QT الکتروکاردیوگراف را طولانی می کنند، استفاده می شود، وجود دارد؛ امکان افزایش ریسک ایجاد تشنج در مصرف با مفلوکین وجود دارد؛ کاهش جذب با داروهای بی اثر کننده اسید (ضد اسید یا داروهایی که اسیدیته را خنثی می کنند) مشاهده می گردد؛ کاهش متابولیسم و تصفیه بدن (در مصرف همراه) با سایمتیدین<sup>8</sup> وجود دارد؛ افزایش ریسک واکنش های حاد دیستونیک (مربوط به اختلال تنوس عضلانی) در مصرف همراه با مترونیدازول؛ کاهش دسترسی زیستی آمپیلسلین<sup>9</sup> و پرازی کوانتل وجود دارد؛ کاهش اثرات درمانی تیروکسین<sup>10</sup> مشاهده شود؛ اثر متضاد ممکن بر روی اثرات ضد صرع کاربامازپین<sup>11</sup> و

<sup>1</sup> - retinopathy

<sup>2</sup> - myopathy

<sup>3</sup> - aplastic anaemia

<sup>4</sup> - hypokalaemia

<sup>5</sup> - diazepam

<sup>6</sup> - epinephrine

<sup>7</sup> - adrenaline

<sup>8</sup> - cimetidine

<sup>9</sup> - ampicillin

<sup>10</sup> - Thyroxine

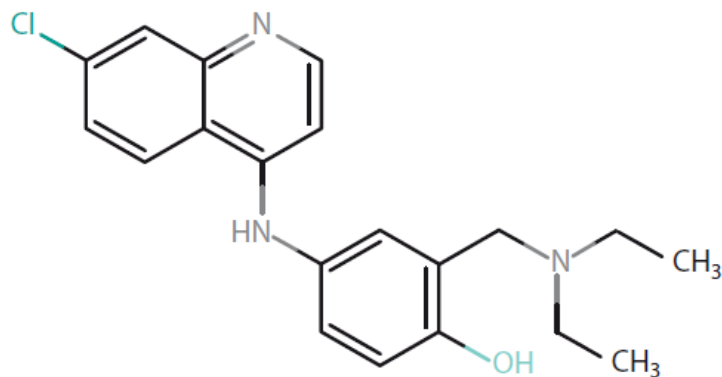
<sup>11</sup> - carbamazepine



والپروت سدیم<sup>1</sup> دیده می شود؛ و افزایش غلظت های پلاسمایی سیکلوسپورین<sup>2</sup> نیز مشاهده می شود.

### 2.3 A آمودیاکین<sup>3</sup>

وزن مولکولی: 355/9



آمودیاکین یک 4- آمینو کینولین با پایه مانیش<sup>4</sup> (یک ترکیب با پایه مانیش بتا- آمینو آمینو کتونی است که در واکنش یک آمین، فرمالدئید (یا یک آلدئید) و یک اسید کربن شکل می گیرد.) و با طرز عملی مشابه با کلروکین (یعنی با سمیت زدایی هم انگل تداخل ایجاد می کند) می باشد. این دارو بر علیه برخی استرین های مقاوم به کلروکین پلاسمودیوم فالسی پاروم موثر می باشد، و اگرچه مقاومت متقاطع نیز وجود دارد

### فورمولاسیون ها:

قرص های حاوی 200 میلی گرم پایه آمودیاکین به صورت هیدروکلراید یا 153/1 میلی گرم پایه به صورت کلروهیدرات می باشند.  
فارماکوکینتیک (بخشی از داروسازی که با جذب و دفع دارو در بدن سروکار دارد):

<sup>1</sup> - sodium valproate  
<sup>2</sup> - cyclosporine  
<sup>3</sup> - Amodiaquine  
<sup>4</sup> - Mannich



آمودیاکین هیدروکلراید فوراً از دستگاه گوارش جذب می گردد. این دارو در کبد به سرعت به متابولیت فعال دستیل آمودیاکین<sup>1</sup> تبدیل می شود، که تقریباً در همه اثرات ضد مالاریایی مشارکت می کند (10). داده های ناکافی در مورد نیمه عمر حذف نهایی پلاسمایی دستیل آمودیاکین وجود دارد. هر دوی آمودیاکین و دستیل آمودیاکین در ادرار چندین ماه پس از استعمال جدا شده اند.

### سمیت:

اثرات زیان آور آمودیاکین مشابه به کلروکین است. آمودیاکین با خارش کمتری مرتبط بوده و نسبت به کلروکین خوش طعم تر می باشد، ولیکن با احتمال ریسک بالاتری از ایجاد آگرانولوسیتوز<sup>2</sup>، و با درجات کمتر، هپاتیت و زمانی که جهت پروفیلاکسی استفاده می شود مرتبط می باشد (11). (اگرانولوسیتوز: کاهش تعداد گرانولوسیت ها در خون محیطی همراه با گلودرد، سرماخوردگی، تب و ضایعات نکروتیک در مخاط ها است. به عبارتی تقلیل فاحش یا فقدان کامل گویچه های سفید چند هسته ای در خون است که ممکن است در نتیجه واکنش سمی در برابر سولفامیدها، داروهای ضد تیروئید، املاح طلا، بعضی از ترکیبات صناعی و اشعه دادن بیش از حد به مغز استخوان حاصل گردد م.)

احتمال خطر واکنش زیان آور خطرناک در استفاده پروفیلاکسی (پیشگیری دارویی) به نظر می رسد که مابین یک نفر در هر 1000 نفر و یک نفر در هر 5000 نفر باشد ( که این پیشگیری دارویی برای زمان طولانی توصیه نمی گردد). مشخص نشده است که آیا زمانی که آمودیاکین جهت درمان مالاریا استفاده می شود احتمال خطر پایین تر می باشد یا نه. به نظر می رسد متعاقب اوردوز، کاردیوتوکسیسیتی با تکرر کمتری نسبت به کلروکین روی می دهد. گزارش شده است که دوزهای بالای آمودیاکین سبب ایجاد سنکوپ<sup>3</sup> (بی هوشی و غش)، حالت سفتی و اسپاسمی<sup>4</sup>، تشنج و حرکات غیرارادی می گردد.

### تداخلات دارویی:

داده ها ناکافی می باشند.

<sup>1</sup> - desethylamodiaquine

<sup>2</sup> - agranulocytosis

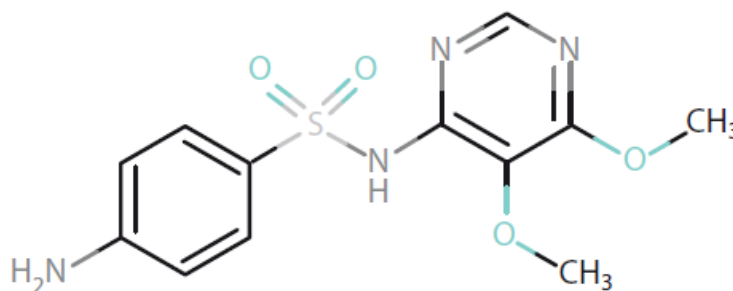
<sup>3</sup> - syncope

<sup>4</sup> - spasticity



### 3.3 A سولفادوکسین<sup>1</sup>

وزن مولکولی: 310/3



سولفادوکسین یک سولفانامید است که به آهستگی حذف می شود. بسیار اندک در آب محلول می باشد. سولفانامیدها آنالوگ های ( دو چیز که در عمل شبیه هم باشند ولی از یک منشا ناشی نشده و در اصل نیز متفاوت باشند.م) ساختاری بوده و آنتاگونیست های رقابتی پارا- آمینو بنزوئیک اسید<sup>2</sup> هستند. این داروها ممانعت کننده رقابتی دی هیدروپتروات سینتاز<sup>3</sup>، یعنی آنزیم باکتریایی که مسئول الحاق پارا آمینو بنزوئیک اسید اسید در سنتز اسیدفولیک می باشد، است.

#### فورمولاسیون ها:

سولفادوکسین در دوزهای ثابت به صورت ترکیب بیست قسمت سولفادوکسین با یک قسمت پریمتامین استفاده می شود و ممکن است به صورت خوراکی یا از طریق مسیر داخل عضلانی استعمال گردد.

قرص های حاوی 500 میلی گرم سولفادوکسین و 25 میلی گرم پریمتامین.

آمپول های حاوی 500 میلی گرم سولفادوکسین و 25 میلی گرم پریمتامین در

2/5 میلی لیتر محلول قابل تزریق جهت استفاده به صورت داخل عضلانی.

#### فارماکوکینتیک:

سولفادوکسین از دستگاه گوارش فوراً جذب می شود پیک غلظت های خونی در حدود 4 ساعت بعد از یک دوز خوراکی رخ می دهد. نیمه عمر حذف نهایی 4-9 روز است.

<sup>1</sup> - sulfadoxine

<sup>2</sup> - P- aminobenzoic acid

<sup>3</sup> - dihydropteroate synthase



حدود 95-90% به پروتئین های پلاسمایی باند می شود. این دارو به طور گسترده در بافت ها و مایعات بدن توزیع شده، و به داخل جریان خون جنینی وارد شده و از شیر مادر قابل جداسازی می باشد. دارو اصولاً بدون تغییر، بسیار به آهستگی در ادرار دفع می شود.

### سمیت:

سولفادوکسین در نمای کلی اثرات زیان آور سایر سولفونامیدها مشارکت دارد، و اگرچه واکنش ها به علت حذف آهسته آن می تواند شدیدتر باشد. ممکن است تهوع، استفراغ، آنورکسی (کم خوراکی شدید) و اسهال روی دهد. کریستالوری (وجود مواد بلوری (کریستالی) در ادرار که باعث تحریک کلیه می گردد.) سبب ایجاد درد در ناحیه کمر می شود، هماچوری<sup>1</sup> (خون شاش) و کم ادراری (الیگوری<sup>2</sup>) در مقایسه با سولفونامیدهایی که سریع تر حذف می شوند، نادر می باشد. واکنش های افزایش حساسیت ممکن است سیستم ارگان های مختلف را تحت تاثیر قرار دهد. تظاهرات جلدی می تواند شدید باشد و شامل خارش، واکنش های حساسیت به نور، التهاب فلس فلسی پوست (بیماری پوستی که با پوسته ریزی شدید، خارش، قرمزی و ریزش مو مشخص می شود.)، اریتم نودوزوم<sup>3</sup> (سرخی یا اریتم گرهی یا اریتم نود که به صورت بثورات دردناک، قرمز و گره دار که در جلو پا پیدا می شود و عموماً همراه دردهای روماتیسمی شکل است. ممکن است علامت سل، روماتیسم حاد، سپتی سمی گونوکوکی و غیره باشد.)، نکرولیز توکسیک اپی درم و سندرم استیونس - جانسن<sup>4</sup> (بیماری سیستمیکی که با تب و ضعف همراه بوده و تظاهرات بالینی مهم آن ضایعات پوست و مخاط است.) می باشد (12).

در هر بیماری که بثورات جلدی (راش) ایجاد شود، به علت احتمال خطر واکنش های شدید آلرژیک، درمان با سولفادوکسین بایستی متوقف گردد (13). هم چنین افزایش حساسیت نسبت به سولفادوکسین ممکن است سبب ایجاد نفریت بینابینی، درد در ناحیه کمر، هماچوری (خون شاش) و کم ادراری (اولیگوری) (کم شدن ترشح ادرار در حدود 100 تا 400 سانتی متر مکعب در 24 ساعت م.) گردد. این عوارض ناشی از

<sup>1</sup> - haematuria

<sup>2</sup> - oliguria

<sup>3</sup> - erythema nodosum

<sup>4</sup> - stevens - Johnson syndrome



تشکیل کریستال در ادرار (کریستالوری<sup>۱</sup>) می باشد و ممکن است با تامین مناسب آب و مایعات بدن بیمار جهت حفظ بازده و خروجی بالای ادراری، اجتناب گردد. قلیایی نمودن ادرار نیز کریستال ها را محلول تر خواهد نمود. اختلالات خونی شامل آگرانولوسیتوزیس، آنمی آپلاستیک (یا کم خونی ناساختنی، کم خونی مقاوم، درمان است که در آن ترمیم بافتی گویچه های سرخ خون انجام نمی گیرد.م)، ترومبوسیتوپنی<sup>۲</sup> (کاهش تعداد پلاکت های خون محیطی.م)، لوکوپنی<sup>۳</sup> (کم بودن تعداد گویچه های سفید در خون.م) و هیپوپروترومبین امی<sup>۴</sup> (کم شدن پروترومبین خون) گزارش شده است. آنمی حاد همولیتیک یک اختلال نادر بوده که ممکن است به واسطه آنتی بادی (خود ایمنی) بوده یا با نقص آنزیم گلوکز 6- فسفات دهیدروژناز<sup>۵</sup> (G6PD) مرتبط باشد. سایر اثرات زیان آور، که ممکن است تظاهرات یک واکنش افزایش حساسیت عمومی را نشان دهد شامل تب، نفریت بینابینی<sup>۶</sup> (التهاب بینابینی کلیه) (در این نفریت کلیه کوچک، کیستیک و دانه دانه ای شده وبه کپسولش می چسبد. بافت بینابینی افزایش یافته و دیواره های رگ ها و کورپوسکول های مالپیگی ضخیم می شوند. قلب هایپرتروفیه شده و دیواره های سرخرگ های کوچک ضخیم می گردند. لوله های مالپیگی حاوی سیلندر هیالین می شوند. در این بیماری کم شدن پیشرونده نیروی بدن، تنگی نفس، سردرد، دیسپسی، اسهال و ادرار مکرر کم رنگ آلبومین دار و سیلندر دار وجود دارد.م)، سندرمی مشابه به بیماری سرم<sup>۷</sup> (بیماری یا ناخوشی سرم یک بیماری حاد و خود محدودی است که به علت واکنش های آلرژیک و در نتیجه تزریق پروتئین های خارجی یا آلرژن به وجود می آید.م)، هپاتیت، میوکاردیت (التهاب عضله قلب)، ائوزینوفیلی ریوی، آلوئولیت (التهاب آلوئول) فیبروزه، نوروپاتی (یا پی آسیبی بیماری سیستم عصبی به خصوص بیماری استحاله ای) غیر التهابی (یک عصب یا اعصاب است.م) محیطی و واسکولیت (التهاب یک رگ.م)

<sup>۱</sup> - *crystalluria*

<sup>۲</sup> - *thrombocytopenia*

<sup>۳</sup> - *leukopenia*

<sup>۴</sup> - *hypoprothrombinaemia*

<sup>۵</sup> - *glucose -6- phosphate dehydrogenase (G6PD)*

<sup>۶</sup> - *interstitial nephritis*

<sup>۷</sup> - *serum sickness*



سیستمیک، شامل پلی آرتريت گرهی<sup>۱</sup> (نوعی بیماری رگی عودکننده منتشر تحت حاد یا مزمن که با آماس نکروز دهنده کانونی جدار سرخرگ های کوچک یا متوسط و یا سرخچه ها مشخص می گردد.م) می باشد.

آنافیلاکسی (یا شوک حساسیت فوری که زیاد شدن حساسیت بدن نسبت به یک پروتئین خارجی یا آنتی ژن اختصاصی یا هاپتن که بدن قبلاً به آن حساس شده است، می باشد. پیامد این حالت کهیر، خارش و آنژیوادم است که احتمالاً به شوک و مرگ ناشی از دیسترس تنفسی منجر می شود. عوامل معمولی ایجاد این حالت عبارت است از: زهر پرده بالان، گرده گیاهان، بعضی غذاها، سرم اسب و خرگوش، هورمون ها و آنزیم های همگن و برخی از داروها مانند پنی سیلین و لیدوکائین.م) تنها به ندرت گزارش شده است. سایر واکنش های مضر که گزارش شده است شامل هایپوگلیسمی<sup>۲</sup> (کاهش قند خون)، زردی<sup>۳</sup> در نوزادان (به ویژه نوزادان تا یک ماهگی) (ماهگی)، مننژیت غیر عفونی، خواب آلودگی، خستگی، سردرد، بی قراری، گیجی، تشنج، نوروپاتی ها، روان پریشی و کولیت (التهاب کولون) با غشاء کاذب می باشد.

---

<sup>۱</sup> - *polyarteritis nodose*

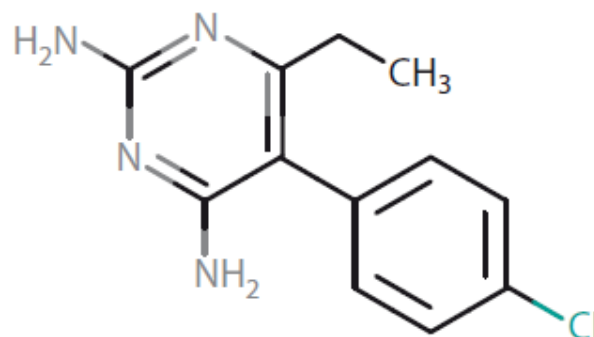
<sup>۲</sup> - *hypoglycaemia*

<sup>۳</sup> - *jaundice*



### 4.3 A پریمتامین<sup>1</sup>

وزن مولکولی: 248/7



پریمتامین یک دی آمینوپریمیدین<sup>2</sup> است که در ترکیب با یک سولفونامید، که معمولاً سولفادوکسین یا داپسون<sup>3</sup> است، استفاده می شود. این دارو فعالیت ضد مالاریایی خود را با ممانعت نمودن فعالیت آنزیم دی هیدروفولات روکتاز<sup>4</sup> پلاسمودیوم اعمال می کند لذا به طور غیر مستقیم سنتز اسیدهای نوکلئیک را در انگل های مالاریا مسدود می نماید. این دارو یک شیزونتوساید<sup>5</sup> خونی کند اثر بوده و هم چنین احتمالاً احتمالاً بر علیه اشکال پیش از گلبول قرمزی (یعنی مراحل داخل کبدی م) انگل مالاریا نیز عمل نموده و از توسعه و تکامل اسپروزویت در ناقل پشه ای نیز ممانعت به عمل می آورد. این دارو بر علیه هر چهار مالاریای انسانی موثر می باشد، و اگرچه مقاومت (به آن) به سرعت در حال ظهور می باشد.

پریمتامین همچنین در درمان توکسوپلاسموزیس<sup>6</sup>، و ایزوسپوریازیس<sup>7</sup> و به عنوان پروفیلاکسی (داروی پیشگیری) بر علیه پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی<sup>8</sup> استفاده می شود. پریمتامین زمان نه چندان طولانی است که به تنهایی به عنوان یک داروی ضد مالاریایی، تنها در ترکیب سینرژیستی (یا هم کرداری به عمل مشترک

<sup>1</sup> - pyrimethamine

<sup>2</sup> - diaminopyrimidine

<sup>3</sup> - dapsone

<sup>4</sup> - dihydrofolate reductase

<sup>5</sup> - schizonticide

<sup>6</sup> - toxoplasmosis

<sup>7</sup> - isosporiasis

<sup>8</sup> - pneumocystis carinii





عوامل به طوری که مجموعه عمل آنها از جمع جبری آثار هر یک از عوامل بیشتر باشد گویند) با سولفونامیدهای به آهستگی حذف شونده (سولفادوکسین، سولفالن<sup>۱</sup>) جهت درمان یا با داپسون جهت پروفیلاکسی استفاده می شود.

### فورمولاسیون ها:

پریمتامین به طور متداول بیشتر در ترکیبی با دوز ثابت با سولفونامیدهای به کندی حذف شونده استفاده می شود، که هر 20 قسمت سولفادوکسین با یک قسمت پریمتامین (که این مجموعه با نام تجاری فانسیدار<sup>۲</sup> ارائه می شود) ترکیب می شود که که فورمولاسیون های خوراکی و تزریقی آن وجود دارند.

□ قرص های حاوی 500 میلی گرم سولفادوکسین و 25 میلی گرم پریمتامین

□ آمپول های حاوی 500 میلی گرم سولفادوکسین و 25 میلی گرم پریمتامین در 2/5 میلی لیتر محلول قابل تزریق جهت استفاده داخل عضلانی.

### فارماکوکینتیک:

پریمتامین تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شود و پیک غلظت های پلاسمایی در طی 2-6 ساعت بعد از یک دوز خوراکی حاصل می گردد. این دارو به طور عمده در کلیه ها، ریه ها، کبد و طحال تجمع یافته و در حدود 80-90% آن به پروتئین های پلاسمایی باند می گردد. دارو در کبد متابولیزه شده و به آهستگی از طریق کلیه ها دفع می گردد. نیمه عمر پلاسمایی در حدود 4 روز است. پریمتامین از سد خونی - مغزی و جفت عبور نموده و از شیر مادر قابل جداسازی می باشد. میزان جذب ترکیب داخل عضلانی ناکامل بوده و به اندازه کافی قابل اطمینان نمی باشد که این فرمولاسیون توصیه گردد (14).

### سمیت:

به طور کلی پریمتامین به خوبی (توسط بدن) تحمل می شود. استعمال دوره های طولانی دارو ممکن است سبب افت خون سازی مرتبط با تداخل در متابولیسم اسید فولیک گردد. بثورات پوستی و واکنش های افزایش حساسیت نیز روی می دهد. دوزهای بالاتر ممکن است سبب ایجاد علائم گوارشی نظیر التهاب زبان آتروفیک، درد

<sup>۱</sup> - sulfalene

<sup>۲</sup> - fansidar



ناحیه شکمی و استفراغ، و اثرات هماتولوژیکال شامل آنمی مگالوبلاستیک<sup>۱</sup> (کم خونی که در آن گویچه های سرخ درشت هسته دار در مغز استخوان پیدا می شوند.م)، لوکوپنی<sup>۲</sup>، ترومبوسیتوپنی<sup>۳</sup> (کاهش پلاکت های خون) و پان سیتوپنی<sup>۴</sup> (کم شدن غیر عادی تمام عناصر سلولی خون را گویند.م)، و اثرات سیستم عصبی مرکزی نظیر سردرد و گیجی گردد. اوردوز حاد پریمتامین می تواند سبب ایجاد اثرات گوارشی و تحریک سیستم عصبی مرکزی همراه با استفراغ، تحریک پذیری و تشنج گردد. تاکی کاردی (افزایش ضربان قلب.م)، افت تنفسی، کلاپس جریان خون و مرگ نیز ممکن است منتج گردد. درمان موارد اوردوز با اجرای اعمال حمایتی صورت می گیرد.

### تداخلات دارویی:

استعمال پریمتامین با سایر آنتاگونیست های (عاملی مانند یک دارو که عملی مخالف داروی دیگر داشته باشد) فولات نظیر کوتریموکسازول<sup>۵</sup>، تریم توپریم<sup>۶</sup>، متوترکسات<sup>۷</sup> یا فنیتوئین<sup>۸</sup> ممکن است سبب تشدید افت فعالیت مغز استخوان گردد. زمانی که با برخی برخی بنزودیازپین ها<sup>۹</sup> ارائه می شود، احتمال خطر مسمومیت کبدی وجود دارد.

---

<sup>۱</sup> - *megaloblastic anaemia*

<sup>۲</sup> - *leukopenia*

<sup>۳</sup> - *thrombocytopenia*

<sup>۴</sup> - *pancytopenia*

<sup>۵</sup> - *cotrimoxazole*

<sup>۶</sup> - *trimethoprim*

<sup>۷</sup> - *methotrexate*

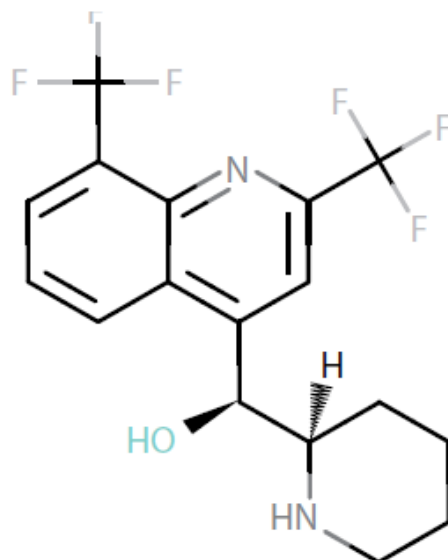
<sup>۸</sup> - *phenytoin*

<sup>۹</sup> - *benzodiazepine*



### 5.3 A مفلوکین<sup>1</sup>

وزن مولکولی: 378/3



مفلوکین یک 4-متانول کینولین بوده و به کینین مرتبط می باشد. دارو محلول در الکل بوده ولیکن تنها به میزان بسیار اندکی در آب محلول می باشد. دارو بایستی از نور محافظت شود. دارو بر علیه کلیه اشکال مالاریا موثر می باشد.

#### فرمولاسیون:

مفلوکین از طریق خوراکی به شکل نمک هیدروکلراید (250 میلی گرم پایه معادل 274 میلی گرم نمک هیدروکلراید) استعمال می گردد.  
□ قرص های حاوی 250 میلی گرم نمک (در ایالات متحده آمریکا) یا 250 میلی گرم پایه (جاهای دیگر).

#### فارماکوکینتیک:

مفلوکین نسبتاً از دستگاه گوارش جذب می شود ولیکن تنوع درون فردی مشخصی در زمان مورد نیاز جهت حصول پیک غلظت های پلاسمایی وجود دارد. تقسیم نمودن دوز  $25 \text{ mg/kg}$  در دو بخش که در فاصله 6-24 ساعت ارائه می شود میزان جذب را افزایش داده و تحمل پذیری دارو را بهبود می بخشد (15). مفلوکین دستخوش چرخه

<sup>1</sup> - mefloquine



روده ای - کبدی می گردد. دارو تقریباً به میزان 98% به پروتئین های پلاسمایی متصل شده و به طور گسترده در سراسر بدن توزیع می گردد.

فارماکوکینتیک مفلوکین ممکن است به وسیله عفونت مالاریایی و از طریق کاهش جذب و تسریع کلیرانس و پاک سازی دارو، تغییر بیابد (16 و 17). زمانی که با آرتسونات استعمال می گردد، غلظت های خونی افزایش می یابد، که احتمالاً به عنوان یک اثر غیر مستقیم افزایش جذب منجر به از بین رفتن سریع تر علائم می گردد (15). مفلوکین در مقادیر اندک در شیر مادر دفع می گردد. دارو نیمه عمر حذف طولانی در حدود 21 روز را دارا می باشد، که در مالاریا به حدود 14 روز کوتاه می شود، که احتمالاً به علت ایجاد شدن وقفه در چرخه روده ای کبدی می باشد (20-18). مفلوکین در کبد متابولیزه شده و به طور عمده در صفرا و مدفوع دفع می شود. الگوی فارماکوکینتیک دارو بعد از استعمال مخلوط راسمیک (مركب از دو ایزومر قرینه م) یک انتخاب آنانتیومری را نشان می دهد، که با پیک بالاتر غلظت های پلاسمایی و ناحیه زیر منحنی ارزش ها، و حجم پایین تر توزیع و تصفیه نهایی آنانتیومر که در مقابل آن قرار دارد همراه می باشد (21-23).

سمیت: اثرات زیان آور اندکی متعاقب درمان با مفلوکین شایع می باشد که با تکرر بیشتر شامل تهوع، استفراغ، درد ناحیه شکمی، کم خوراکی شدید (آنورکسی)، اسهال، سردرد، گیجی، از دست دادن تعادل، ایجاد احساس ملالت و بیچارگی، خواب آلودگی و اختلال در خواب، به ویژه بی خوابی و داشتن کابوس می باشد. ناراحتی های عصبی روانی (مثل حملات عصبی، آنسفالوپاتی، روان پریشی (پسیکوزیس)) در میان تقریباً یک در 10000 مسافری که مفلوکین را جهت پروفیلاکسی دریافت می کنند، یک در 1000 بیمار درمان شده در آسیا، یک در 200 بیمار درمان شده در آفریقا، و یک در 20 بیمار متعاقب مالاریای شدید روی می دهد (24-27). سایر اثرات جانبی که ندرتاً گزارش شده شامل راش های پوستی، خارش و کهیر، از دست دادن مو، سستی عضلات، اختلال کارکرد کبدی و بسیار به ندرت ترومبوسیتوپنی و لوکوپنی می باشد. اثرات قلبی - عروقی شامل کاهش فشار خون وضعیتی (مربوط به حالت و وضع بدن)، برادی کاردی<sup>1</sup> (کندی ضربان قلب و نبض) و ندرتاً، افزایش فشار خون، تاکی کاردی<sup>2</sup> )

<sup>1</sup> - brady cardia

<sup>2</sup> - tachy cardia



تندی ضربان قلب و نبض) یا تپش قلب و تغییرات اندک در نوار قلب (نوار قلب یا الکتروکاردیوگرام نواری است که تغییرات الکتریکی عضله قلب در روی آن ثبت می شود.م) می باشد. مرگ و میر متعاقب اوردوز گزارش نشده است، و اگرچه ممکن است علایم قلبی، کبدی و عصبی مشاهده گردد. مفلوکین نبایستی همراه با هالوفانتین<sup>1</sup> ارائه شود، به علت آن که سبب بیشتر شدن طول امواج QT می گردد. شواهدی مبنی بر برهم کنشهای نامطلوب با کینین وجود ندارد (28).

### تداخلات دارویی:

اگرچه مفلوکین همراه با مسدود کننده های بتا (بتابلوکرها<sup>2</sup> انواع داروهایی هستند که برای مهار تپش قلب و برطرف سازی آنژین صدری و فشار خون کاربرد دارند.م)، مسدود کننده های کانال کلسیم، آمیودارون<sup>3</sup>، پیموزید<sup>4</sup>، دیگوکسین<sup>5</sup> (یک گلیکوزید کاردیوتونیک است که از برگ های گیاه دیژیتالیس لاناتا (گل پنجه علی یا زهرالکشاتبین) به دست می آید و در درمان نارسایی احتقانی قلب به کار می رود.م) یا داروهای ضد افسردگی ارائه گردد امکان افزایش احتمال خطر آریتمی (بی نظمی در ضربان قلب) وجود دارد؛ هم چنین امکان افزایش احتمال خطر تشنج ها در زمان مصرف با کلروکین و کینین نیز وجود دارد. غلظت های مفلوکین زمانی که همراه با آمپی سیلین<sup>6</sup>، تتراسایکلین<sup>7</sup> و متوکلوپرامید<sup>8</sup> ارائه می شود، افزایش می یابد. در مورد مصرف الکل نبایستی جانب احتیاط را رعایت نمایید.

---

<sup>1</sup> - halofantrine

<sup>2</sup> - beta blocker

<sup>3</sup> - amiodarone

<sup>4</sup> - pimozide

<sup>5</sup> - digoxin

<sup>6</sup> - ampicillin

<sup>7</sup> - tetracycline

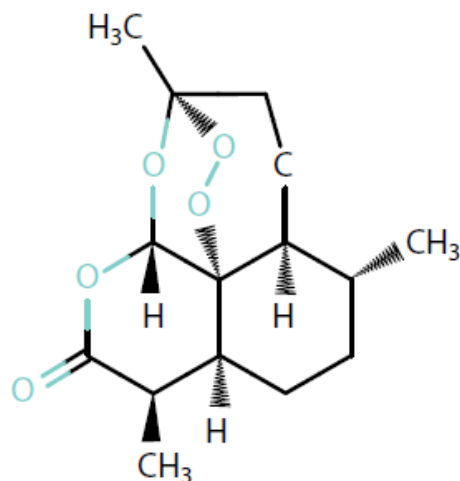
<sup>8</sup> - metoclopramide



### 6.3 A آرتمیسینین<sup>1</sup> و مشتقات آن

#### 1.6.3 A آرتمیسینین

وزن مولکولی: 282/3



آرتمیسینین که تحت عنوان کین قاسو<sup>2</sup> نیز شناخته می شود، یک سسکوئی ترین لاکتون<sup>3</sup> (*sesqui*) پیشوندی است به معنی یک و نیم برابر و *terpene* نیز به هر نوع هیدروکربنی با فرمول  $C_{10}H_{16}$  گویند که به ویژه از روغن های ضروری و رزین ها مشتق می گردند. *Lactone* به مایعی آروماتیک با فرمول  $C_{10}H_8O_4$  گویند که از تقطیر اسید لاکتیک حاصل می گردد. و سسکوئی ترین لاکتون به ترکیبی گویند که دارای سه بخش از ترین و دو بخش لاکتون باشد. م می باشد که از برگ های گیاه آرتمیسیا آنووا<sup>4</sup> (درمنه شیرین<sup>5</sup>) (درمنه یا خاراگوش یا برنجاسف گیاه بومی ایران است که از آن افسنتین می گیرند م) استخراج می گردد. این گیاه در چین برای بیش از هزاران سال جهت درمان تب استفاده شده است. این دارو یک شیزونتوساید خونی قوی و به سرعت عمل کننده بوده و بر علیه کلیه گونه های پلاسمودیوم فعال می باشد. دارو یک

<sup>1</sup> - Artemisinin

<sup>2</sup> - qinghaosu

<sup>3</sup> - sesquiterpene lactone

<sup>4</sup> - *Artemisia annua*

<sup>5</sup> - sweet wormwood



فعالیت معمولاً گسترده ای بر علیه انگل های مراحل غیر جنسی داشته و کلیه مراحل از فرم رینگ جوان تا شیزونت ها را می کشد. در مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم، آرتیمیسینین گامتوسیت ها شامل گامتوسیت های مرحله 4 را نیز می کشد، که غیر از این فقط به پریماکین<sup>1</sup> حساس می باشند. آرتیمیسینین و مشتقات آن از یک کلسیم آدنوزین تری فسفات ضروری، *pfATPase* ممانعت به عمل می آورند (29). در حال حاضر آرتیمیسینین به میزان زیادی در مقابل دی هیدروآرتیمیسینین<sup>2</sup> قوی تر و مشتقات آن یعنی آرتمتر<sup>3</sup>، آرتموتیل<sup>4</sup> و آرتسونات<sup>5</sup> کنار گذاشته شده است. سه مشتق آخری در شرایط درون تنی به دی هیدروآرتیمیسینین تبدیل (یعنی به ماده قبلی عقب گرد می کنند) می شوند. داروها بایستی به صورت درمان ترکیبی ارائه شوند تا از ایجاد مقاومت در آنها محافظت شوند.

### فرمولاسیون ها:

تنوع وسیعی از فرمولاسیون ها جهت استفاده خوراکی، تزریقی و رکتال در دسترس می باشد. این فرمولاسیون ها شامل:

- قرص ها و کپسول های حاوی 250 میلی گرم آرتیمیسینین
- شیفاف های حاوی 100 میلی گرم، 200 میلی گرم، 300 میلی گرم، 400 میلی گرم یا 500 میلی گرم از آرتیمیسینین .

### فارماکوکینتیک:

پیک غلظت های پلاسمایی به ترتیب در حدود 3 ساعت و 11 ساعت پس از استعمال خوراکی و رکتال حاصل می شود (30). آرتیمیسینین از طریق آنزیم سیتوکروم *CYP2B6, P450*<sup>6</sup> و سایر آنزیم ها به متابولیت های غیر فعال آن تبدیل می شود. آرتیمیسینین یک تولیدکننده نیرومند متابولیسم خودش می باشد. نیمه عمر حذف (دارو) تقریباً یک ساعت می باشد (31).

### سمیت:

<sup>1</sup> - primaquine

<sup>2</sup> - dihydroartemisinin

<sup>3</sup> - artemether

<sup>4</sup> - artemotil

<sup>5</sup> - artesunate

<sup>6</sup> - cytochrome p450 enzyme CYP2B6



آرتمیسینین و مشتقات آن بی خطر بوده و به طور قابل ملاحظه ای به خوبی تحمل می شوند (32، 33). ناراحتی های گوارشی ملایم، گیجی، احساس صدا در گوش، کمبود رتیکولوسیت در خون (رتیکولوسیتوپنی<sup>۱</sup>)، نوتروپنی<sup>۲</sup> (کاهش نوتروفیل ها)، افزایش مقادیر آنزیم های کبدی، و غیر طبیعی شدن امواج الکتروکاردیوگراف (نوار قلب)، شامل برادی کاردی و طولانی شدن فواصل QT می باشد و البته اگرچه بیشتر مطالعات هیچ نوع غیر طبیعی بودن امواج الکتروکاردیوگراف را مشاهده ننموده اند. تنها اثر مخرب خطرناک گزارش شده با این گروه از داروها واکنش افزایش حساسیت نوع یک در تقریباً یک در 3000 بیمار می باشد (34).

در مطالعات حیوانی نوروکسیسیتی، به ویژه همراه با دوزهای بسیار بالای داخل عضلانی آرتموتیل و آرتمتر، گزارش شده است، ولیکن در موارد انسانی اثبات نشده است (35-37).

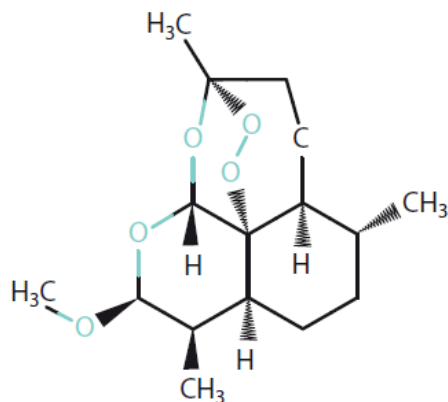
به طور مشابه، در مطالعات حیوانی شواهدی از مرگ جنین ها و تظاهرات غیر طبیعی مورفولوژیکی در اوایل بارداری نشان داده شده است (37a). آرتمیسینین در سه ماهه اول بارداری ارزیابی نشده است لذا بایستی تا زمانی که اطلاعات بیشتری در دسترس باشد در بیماران سه ماهه باردار مبتلا به مالاریای وخیم نشده اجتناب گردد.

### تداخلات دارویی:

مشخص نمی باشد.

### 2.6.3A آرتمتر:

وزن مولکولی: 298/4



<sup>۱</sup> - reticulocytopenia

<sup>۲</sup> - neutropenia





آرتمتر متیل اتر دی هیدروآرتمیسینین می باشد. این دارو نسبت به آرتمیسینین یا آرتسونات در چربی محلول تر می باشد. دارو می تواند به صورت یک تزریق داخل عضلانی با پایه روغنی یا خوراکی ارائه شود. هم چنین دارو می تواند همراه با لومفانترین<sup>1</sup> ( که قبلاً تحت عنوان بنفلومتول<sup>2</sup> اشاره می شد) جهت درمان ترکیبی هم فرموله شود.

#### فرمولاسیون ها:

- کپسول های حاوی 40 میلی گرم آرتمتر
- قرص های حاوی 50 میلی گرم آرتمتر
- آمپول های حاوی محلول قابل تزریق جهت تزریق داخل عضلانی حاوی 80 میلی گرم آرتمتر در یک میلی لیتر جهت بالغین یا 40 میلی گرم آرتمتر در یک میلی لیتر جهت استفاده در کودکان.

به صورت هم فرموله با لومفانترین :

- قرص های حاوی 20 میلی گرم آرتمتر و 120 میلی گرم لومفانترین .

#### فارماکوکینتیک:

پیک غلظت های پلاسمایی در حدود 2-3 ساعت پس از استعمال خوراکی دارو حاصل می شود (38). متعاقب تزریق داخل عضلانی، جذب بسیار متغیر می باشد، به ویژه در کودکان با پرفوزیون ( تزریق قطره قطره مایعات را گویند.م) محیطی ضعیف: به طور کلی پیک غلظت های پلاسمایی بعد از حدود 6 ساعت رخ داده ولیکن جذب آهسته و نامنظم بوده و زمان رسیدن به پیک می تواند تا 18 ساعت یا در برخی موارد حتی بیشتر طول بکشد (39-41). آرتمتر به متابولیت فعال یعنی دی هیدروآرتمیسینین متابولیره می گردد. پس از استعمال داخل عضلانی، آرتمتر به طور غالب یافت شده، حال آنکه پس از استعمال خوراکی دارو دی هیدروآرتمیسینین فراوان تر می باشد. بیوترانسفورماسیون ( برگشت و تبدیل یک ماده توسط رویدادهای طبیعی که در بدن یک موجود زنده اتفاق می افتد را گویند.م) از طریق آنزیم سیتوکروم *CYP3A4, P450* صورت می گیرد. خود القایی متابولیسم کمتر از آرتمیسینین می باشد. آرتمتر تا 95% به پروتئین های پلازما باند می شود. نیمه عمر حذف دارو تقریباً یک ساعت بوده،

<sup>1</sup> - lumfantrine

<sup>2</sup> - benflumetol



ولیکن متعاقب استعمال داخل عضلانی فاز حذف دارو به علت جذب پیوسته آن طولانی تر می شود. در ناراحتی های کلیوی یا کبدی هیچ نوع متغیری در دوز دارو ضروری نمی باشد.

### سمیت:

در تمام گونه های حیوانی که آزمایش شده است، تزریق داخل عضلانی آرتمتر و آرتموتیل سبب ایجاد یک الگوی انتخابی غیر عادی آسیب نوروئی به هسته های ساقه مغز (قسمت ساقه مانند مغز که از دیال سفال (مربک از قسمت عقبی-جلویی یعنی هیپوتالاموس و اپی تالاموس) مغز میانی، پل و پیاز نخاع ساخته شده است. م) می گردد. نورو توکسیسیتی در حیوانات آزمایشگاهی مرتبط، غلظت های خونی ادامه داری است که متعاقب استعمال داخل عضلانی حاصل می گردد (42)، چرا که این حالت زمانی که همان دوزها به صورت خوراکی، یا با دوزهای مشابه داروهای محلول در آب نظیر آرتسونات ارائه می شوند بسیار کمتر روی می دهد.

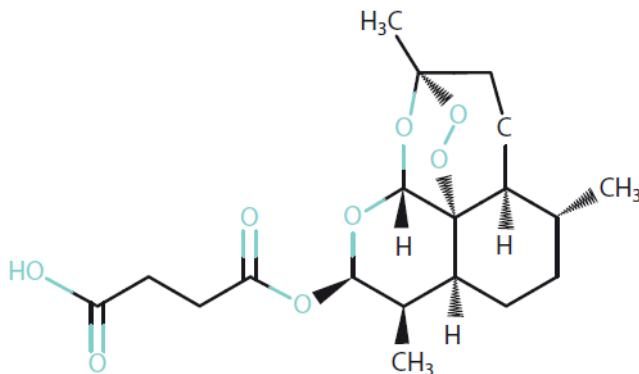
مطالعات بالینی، نورو فیزیولوژیکی و آسیب شناسی در انسان یافته های مشابهی با کاربرد درمانی این ترکیبات نشان نداده است (40). توکسیسیتی از جهات دیگر مشابه با آرتمیسینین می باشد.

تداخلات دارویی:

مشخص نشده است.

### 3.6.3 A آرتسونات<sup>1</sup>

وزن مولکولی: 384/4



<sup>1</sup> -Artesunate



آرتسونات نمک سدیم استر همی سوکسینات<sup>۱</sup> آرتمیسینین می باشد (استر ماده ای است که از ترکیب اسید و الکل به دست می آیدم). دارو در آب محلول بوده ولیکن پایداری ضعیفی در محلول های آبی و در  $pH$  خنثی یا اسیدی دارد. در شکل قابل تزریق، اسید آرتسونیک<sup>۲</sup> در بی کربنات سدیم تهیه می گردد تا تشکیل آرتسونات سدیم را فوراً قبل از تزریق بدهد.

آرتسونات می تواند به صورت خوراکی، رکتال یا از مسیرهای تزریق داخل عضلانی یا داخل وریدی ارائه شود. در حال حاضر هم فرمولاسیون (با سایر داروها) در دسترس نمی باشد.

#### فرمولاسیون ها:

- قرص های حاوی 50 میلی گرم یا 200 میلی گرم آرتسونات سدیم.
- آمپول هایی جهت تزریق داخل عضلانی یا داخل وریدی حاوی 60 میلی گرم از اسید آرتسونیک بدون آب<sup>۳</sup> همراه با یک آمپول جدا حاوی محلول بی کربنات سدیم 5%.
- کپسول های رکتال حاوی 100 میلی گرم یا 400 میلی گرم آرتسونات سدیم.

#### فارماکوکینتیک:

آرتسونات به سرعت جذب می شود، و پیک غلظت های پلاسمایی آن به ترتیب پس از 1/5 ساعت، 2 ساعت و 0/5 ساعت بعد از استمال خوراکی، رکتال و تزریق داخل عضلانی آن حاصل می گردد (43-47). این دارو تقریباً تماماً به متابولیت فعال یعنی دی هیدروآرتمیسینین تبدیل می گردد (30). حذف آرتسونات بسیار سریع بوده، و میزان فعالیت ضد مالاریایی آن با میزان حذف دی هیدروآرتمیسینین (که نیمه عمر آن تقریباً 45 دقیقه است) تعیین می گردد (40). میزان اتصال به پروتئین ها نامعلوم می باشد. در ناراحتی های کلیوی یا کبدی هیچ نوع تغییری در دوز دارو ضروری نمی باشد.

#### توکسیسیتی:

همانند آرتمیسینین می باشد.

<sup>۱</sup> -Hemisuccinate

<sup>۲</sup> -artesunic acid

<sup>۳</sup> -anhydrous artesunic acid

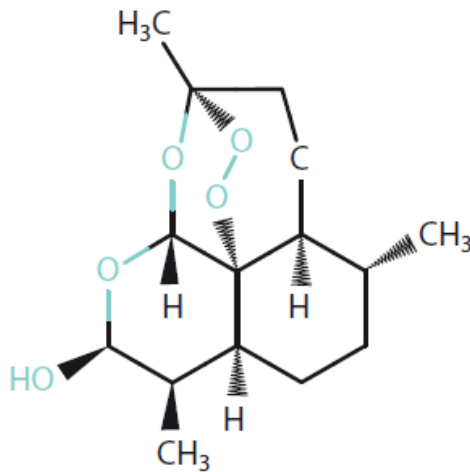


### تداخلات دارویی:

مشخص نشده است.

### 4.6.3A دی هیدروآرتمیسینین

وزن مولکولی: 284/4



دی هیدروآرتمیسینین متابولیت فعال اصلی مشتقات آرتمیسینین بوده، ولیکن هم چنین می تواند به صورت خوراکی و رکتالی به عنوان یک دارو در جای خودش ارائه شود. دارو نسبتاً در آب غیر محلول بوده، و نیازمند فرمولاسیون با گیرنده های (ماده ای که برای جذب یا ترقیق دارویی کاربرد دارد) مناسب جهت تامین جذب مناسب و کافی می باشد. دارو درجات درمانی مشابه آرتسونات خوراکی را حاصل می نماید. در حال حاضر یک فرمولاسیون با دوز ثابت همراه با پیپراکین<sup>1</sup> به عنوان یک درمان جدید جدید ترکیبی بر پایه آرتمیسینین امیدبخش تحت بررسی می باشد.

### فرمولاسیون:

□ قرص های حاوی 20 میلی گرم، 60 میلی گرم یا 80 میلی گرم دی هیدروآرتمیسینین.

□ شیاف های حاوی 80 میلی گرم دی هیدروآرتمیسینین

### فارماکوکینتیک:

دی هیدرو آرتمیسینین سریعاً متعاقب استعمال خوراکی جذب می شود، و بعد از حدود 2/5 ساعت به سطوح پیک خود می رسد. جذب از طریق مسیر رکتال تا اندازه

<sup>1</sup> - pipraquine



ای آهسته تر می باشد، که سطوح پیک در حدود 4 ساعت پس از استعمال دارو حاصل می شود. اتصال به پروتئین پلاسما در حدود 55% می باشد. نیمه عمر حذف دارو تقریباً 45 دقیقه و از طریق گلوکونیداسیون روده ای و کبدی می باشد (48).

**سمیت:**

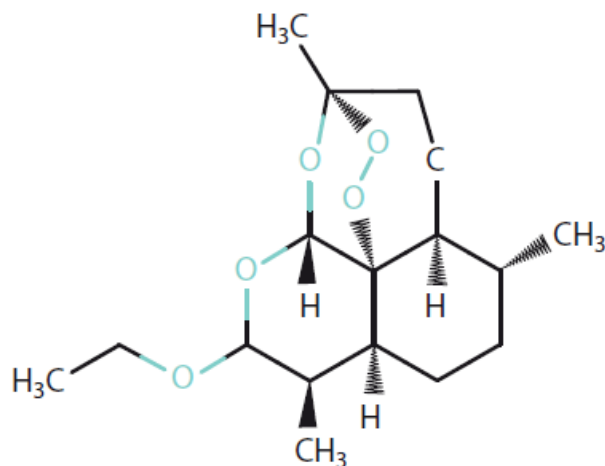
همانند آرتمیسینین می باشد.

**تداخلات دارویی:**

مشخص نشده است.

**5.6.3A آرتموتیل<sup>1</sup>**

وزن مولکولی: 312/4



آرتموتیل، اتیل اتر آرتمیسینین بوده، و به میزان زیادی مرتبط با آرتمتر که به طور وسیع تری استفاده می شود، می باشد. دارو با پایه روغنی است لذا در آب نامحلول می باشد. این دارو تنها از طریق تزریق داخل عضلانی ارائه می شود.

**فرمولاسیون:**

□ آمپول های حاوی 150 میلی گرم آرتموتیل در 2 میلی لیتر از محلول قابل تزریق.

**فارماکوکینتیک:**

<sup>1</sup> - Artemotil



اطلاعات چاپ شده کمتری در مورد آرتموئیل نسبت به آرتمتر وجود دارد. جذب آهسته تر و بسیار نامنظم تر می باشد، و در برخی بیماران آرتموئیل غیر قابل جداسازی از پلاسما حتی تا بیش از 24 ساعت پس از استعمال دارو نیز مشاهده شده است.

**سمیت:**

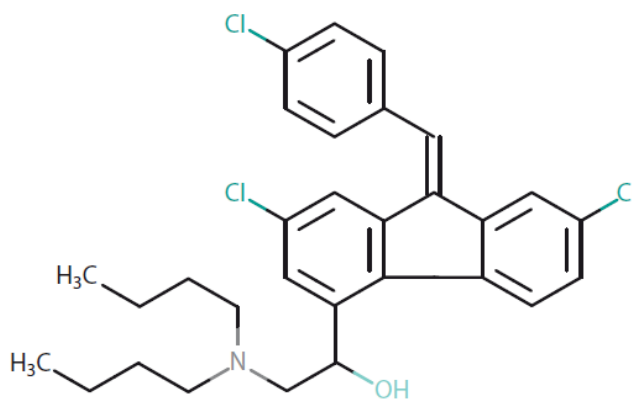
همانند آرتمیسیپین می باشد.

**تداخلات دارویی:**

مشخص نشده است.

**7.3 A لومفانترین<sup>1</sup> (بنفلومتول<sup>2</sup>)**

وزن مولکولی: 528/9



لومفانترین متعلق به داروهای ضد مالاریایی گروه آریل آمینوالکل<sup>3</sup>، که شامل کینین<sup>4</sup>، کینین<sup>4</sup>، مفلوکین<sup>5</sup> و هالوفانترین<sup>6</sup> نیز می باشد، است. این دارو مکانیسم فعالیت مشابهی به داروهای این گروه دارد. لومفانترین یک مشتق فلوئور<sup>7</sup> بی اثر (فلوئور عنصر شیمیایی از خانواده هالوژن ها یا گازهای بی اثر با عدد اتمی<sup>9</sup> و وزن مولکولی

<sup>1</sup> - Lumefantrine

<sup>2</sup> - benflumetol

<sup>3</sup> - arylaminoalcohol

<sup>4</sup> - quinine

<sup>5</sup> - mefloquine

<sup>6</sup> - halofantrine

<sup>7</sup> - flurine



18/9984 و علامت اختصاری  $F$  می باشد. است که در چین ساخته شده است. دارو تنها به صورت ترکیب خوراکی هم فرموله شده با آرتمتر در دسترس می باشد. این درمان ترکیبی با مشتقات آرتیمیسینین ( $ACT$ ) به میزان زیادی بر علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم به چند دارو موثر می باشد.

### فرمولاسیون:

تنها به صورت ترکیب خوراکی هم فرموله شده با آرتمتر در دسترس می باشد.  
□ قرص های حاوی 20 میلی گرم آرتمتر و 120 میلی گرم لومفانترین.

### فارماکوکینتیک:

دسترسی زیستی خوراکی متغیر بوده و به میزان زیادی وابسته به استعمال دارو همراه با غذاهای چرب می باشد (49 و 38). میزان جذب دارو پس از یک وعده غذایی نزدیک 108% افزایش یافته و در بیماران مبتلا به مالاریای حاد نسبت به بیماران بهبود یافته پایین تر می باشد. پیک سطوح پلاسمایی تقریباً 10 ساعت پس از استعمال دارو حاصل می گردد. نیمه عمر حذف نهایی در حدود 3 روز می باشد.

### سمیت:

علی رغم مشابه بودن با خصوصیات ساختاری و فارماکوکینتیک هالوفانترین، لومفانترین به طور قابل توجهی فواصل  $QT$  الکتروکاردیوگراف را طولانی نمی نماید، و سمیت قابل توجه دیگری نیز ندارد (50). در حقیقت به نظر می رسد دارو به شکل قابل توجهی به خوبی (توسط بدن) تحمل می گردد. به طور کلی اثرات جانبی گزارش شده ملایم می باشند - تهوع، ناراحتی شکمی، سردرد و گیجی - و این علائم نمی توانند از علائم مالاریای حاد تشخیص داده شوند.

### تداخلات دارویی:

کارخانه سازنده آرتمتر - لومفانترین اجتناب از موارد ذیل را توصیه می کند: آب میوه گریپ فروت، داروهایی که از آریتمی های قلبی جلوگیری کرده یا آنها را آرام می کنند (آنتی آریتمیک)، نظیر آمیودارون<sup>1</sup>، دیسوپیرامید<sup>2</sup>، فلکاینید<sup>3</sup>، پروکاینامید<sup>4</sup> و کینیدین؛

<sup>1</sup> - amiodarone

<sup>2</sup> - disopramide

<sup>3</sup> - flecainide

<sup>4</sup> - procainamide

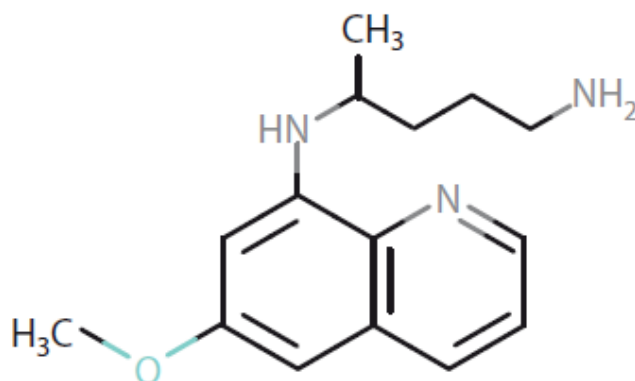


کینیدین؛ ضد باکتری هایی، نظیر ماکرولیدها<sup>1</sup> و کینولون ها<sup>2</sup>؛ کلیه داروهای ضد افسردگی؛ ضد قارچ ها نظیر ایمیدازول<sup>3</sup> و تریازول<sup>4</sup>؛ ترفنادین<sup>5</sup>؛ سایر داروهای ضد مالاریایی؛ کلیه داروهای ضد اختلالات روانی؛ و بتابلوکرها<sup>6</sup> (داروهایی که برای مهار تپش قلب و برطرف سازی آنژین صدری و فشار خون کاربرد دارد.) نظیر متوپرولول<sup>7</sup> و سوتالول<sup>8</sup>.

هرچند، شواهدی مبنی بر اینکه استعمال همزمان این داروها می تواند مضر باشد در دسترس نمی باشد.

### 8.3A پریماکین<sup>9</sup>

وزن مولکولی: 259/4



پریماکین یک 8-آمینوکینولین<sup>10</sup> بوده و بر علیه اشکال داخل کبدی کلیه انواع انگل مالاریا موثر می باشد. این دارو جهت فراهم نمودن درمان اساسی<sup>11</sup> مالاریای پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم مالاریه، و در ترکیب با یک داروی شیزونتوساید

<sup>1</sup> - macrolides

<sup>2</sup> - quinolone

<sup>3</sup> - imidazole

<sup>4</sup> - triazole

<sup>5</sup> - terfenadine

<sup>6</sup> - betablocker

<sup>7</sup> - metoprolol

<sup>8</sup> - sotalol

<sup>9</sup> - primaquine

<sup>10</sup> - 8-aminoquinoline

<sup>11</sup> - radical cure





خونی جهت انگل های داخل گلبول قرمزی به کار می رود. هم چنین پریماکین دارای اثرات گامتوسیدال<sup>1</sup> بر علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم بوده و دارای فعالیت مشخص بر علیه مراحل خونی پلاسمودیوم ویواکس (و در برخی موارد بر علیه مراحل غیر جنسی پلاسمودیوم فالسی پاروم) می باشد. مکانیسم عمل دارو ناشناخته است.

فرمولاسیون:

□ قرص های حاوی 5 میلی گرم، 7/5 میلی گرم یا 15 میلی گرم از پریماکین پایه به شکل دی فسفات.

فارماکوکینتیک:

پریماکین فوراً از دستگاه گوارش جذب می شود. پیک غلظت های پلاسمایی در حدود 1-2 ساعت پس از استعمال دارو حاصل شده و سپس کاهش یافته، و با نیمه عمر حذف گزارش شده 3-6 ساعت می باشد (51). پریماکین به طور گسترده در بافت های بدن توزیع می گردد. دارو به سرعت در کبد متابولیزه می شود. متابولیت اصلی آن کربوکسی پریماکین<sup>2</sup> است، که ممکن است با استعمال مکرر دارو در پلاسما تجمع یابد.

سمیت:

مهمترین اثرات جانبی شامل آنمی همولیتیک در بیماران مبتلا به نقص آنزیم *G6PD*، سایر عیوب مسیر پنتوز فسفات<sup>3</sup> متابولیسم گلوکز در گلبول قرمز، یا برخی دیگر انواع هموگلوبینوپاتی<sup>4</sup> می باشد (52). در بیماران مبتلا به واریانت آفریقایی نقص آنزیم *G6PD*، دوره استاندارد پریماکین عموماً یک آنمی خوش خیم خودمحدود شونده ایجاد می نماید. در واریانت های مدیترانه ای و آسیایی، همولیز ممکن است بسیار شدیدتر باشد. اگر که دارو با معده خالی استعمال شود ممکن است دوزهای درمانی نیز سبب ایجاد دردهای شکمی شوند. دوزهای بالاتر می تواند سبب ایجاد تهوع و استفراغ

<sup>1</sup> - gametocytocidal

<sup>2</sup> - carboxyprimaquine

<sup>3</sup> - pentose phosphate pathway

<sup>4</sup> - haemoglobinopathy



گردد. مت هموگلوبینمی<sup>۱</sup> نیز ممکن است روی دهد. سایر اثرات ناشایع شامل آنمی خفیف و لوکوسیتوزیس<sup>۲</sup> می باشد.

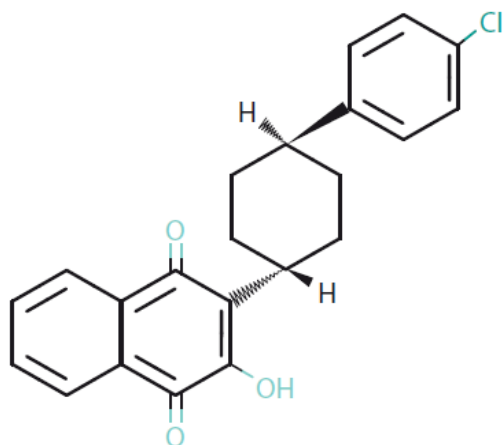
اوردوز ممکن است منجر به لوکوپنی، آگرانولوسیتوزیس، علایم گوارشی، آنمی همولیتیک و متهموگلوبینمی همراه با سیانوز گردد.

### تداخلات دارویی:

از داروهایی که محتمل به افزایش احتمال خطر همولیز یا سرکوب فعالیت مغز استخوان هستند بایستی اجتناب گردد.

### 9.3A آتوواکون<sup>۳</sup>

وزن مولکولی: 366/8



آتوواکون یک داروی ضد انگلی هیدروکسی نفتوکینون<sup>۴</sup> است که بر علیه کلیه گونه های پلاسمودیوم فعال می باشد. این دارو همچنین از تکامل مراحل پیش از گلبول قرمز در کبد، و تکامل اووسیت<sup>۵</sup> در پشه ممانعت به عمل می آورد. دارو جهت درمان مالاریا با پروگوانیل<sup>۶</sup> ترکیب می شود- که دارای خاصیت هم افزایی (سینرژیک) می باشد. آتوواکون در نقل و انتقال الکترونی سیتوکروم تداخل ایجاد می نماید.

### فرمولاسیون:

<sup>۱</sup> - methaemoglobinaemia

<sup>۲</sup> - leukocytosis

<sup>۳</sup> - Atovaquone

<sup>۴</sup> - hydroxynaphthoquinone

<sup>۵</sup> - oocyte

<sup>۶</sup> - proguanil



آتوواکون جهت درمان مalaria به صورت هم فرموله با پروگوانیل در دسترس می باشد.  
□ قرص های پوشش دار حاوی 250 میلی گرم آتوواکون و 100 میلی گرم هیدروکلراید پروگوانیل جهت بالغین.  
□ قرص های حاوی 62/5 میلی گرم آتوواکون و 25 میلی گرم هیدروکلراید پروگوانیل جهت استفاده کودکان.

### فارماکوکینتیک:

آتوواکون از دستگاه گوارش به میزان کمی جذب می شود ولیکن دسترسی زیستی آن متعاقب استعمال خوراکی دارو می تواند به واسطه دریافت دارو همراه با غذاهای چرب بهبود یابد. دسترسی زیستی در بیماران مبتلا به ایدز کاهش می یابد. آتوواکون 99% به پروتئین های پلاسما باند شده و نیمه عمر پلاسمایی در حدود 66-70 ساعت را دارا می باشد که در نتیجه چرخه دوباره داخل کبدی می باشد.  
دارو تقریباً منحصراً به صورت داروی تغییر نیافته در مدفوع دفع می گردد. غلظت های پلاسمایی به میزان قابل توجهی در اواخر بارداری کاهش می یابد (53).

### سمیت:

به طور کلی آتوواکون به خوبی تحمل می گردد (54). بشورات پوستی، سردرد، تب، بی خوابی، تهوع، اسهال، استفراغ، افزایش آنزیم های کبدی، کمی وجود سدیم خون (هایپوناترمی<sup>1</sup>)، و، بسیار به ندرت، اختلالات خونی، نظیر آنمی و نرتروپنی<sup>2</sup>، همگی گزارش شده است.

### تداخلات دارویی:

ممکن است کاهش غلظت های پلاسمایی در استعمال همزمان با متوکلوپرامید<sup>3</sup>، تتراسیکلین و هم چنین احتمالاً آسیکلوویر<sup>4</sup> (نوعی نوکلئوتید پورینی غیر حلقوی صناعی با اثر انتخابی ضد ویروسی بر ضد ویروس تبخال یا هرپس سیمپلکس می باشد.م)، داروهای ضد اسهال، بنزودیازپین ها<sup>5</sup>، سفالوسپورین ها<sup>1</sup>، ملین ها، داروهای

<sup>1</sup> -hyponatraemia

<sup>2</sup> -neutropenia

<sup>3</sup> - metoclopramide

<sup>4</sup> -acyclovir

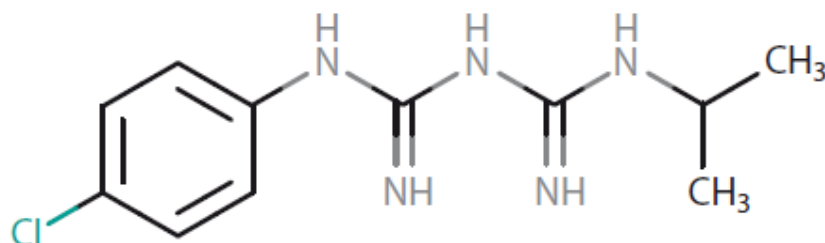
<sup>5</sup> - benzodiazepine



مخدر و پاراستامول<sup>2</sup> (یا همان استامینوفن.م) روی دهد. از نظر تئوری، این دارو ممکن است سایر داروهای قویاً باند شونده بر پروتئین را از مکان های اتصال به پروتئین موجود در پلازما خارج نموده و جای آنها را بگیرد.

### 10.3 A پروگوانیل<sup>3</sup>

وزن مولکولی: 253/7



پروگوانیل یک ترکیب بی گوانید<sup>4</sup> می باشد که در بدن از طریق آنزیم سپتوکروم P450 پلی مرفیک CYP2C19 به متابولیت فعال، یعنی سیکلوگوانیل<sup>5</sup> متابولیزه می شود. تقریباً 3% جمعیت های قفقازی و آفریقایی و 20% افراد شرقی «متابولیزه کننده های ضعیف<sup>6</sup>» بوده و به میزان قابل توجهی بیوترانسفورماسیون پروگوانیل به سیکلوگوانیل در آنها کاهش یافته است (55 و 56).

سیکلوگوانیل از آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز<sup>7</sup> پلاسمودیال ممانعت به عمل می آورد. ترکیب مادر (اصلی) دارای فعالیت ضد مالاریایی ذاتی ضعیفی از طریق مکانیسمی ناشناخته می باشد. احتمالاً بر علیه اشکال پیش از فرم های داخل گلبولی انگل فعال بوده و یک شیزونتوساید خونی آرام می باشد. پروگوانیل فعالیت اسپرونوتوسیدال<sup>8</sup> نیز

<sup>1</sup> - cephalosporins

<sup>2</sup> - paracetamol

<sup>3</sup> - proguanil

<sup>4</sup> - biguanide

<sup>5</sup> - cycloguanil

<sup>6</sup> - poor metabolizer

<sup>7</sup> - dihydrofolate reductase

<sup>8</sup> - sporontocidal



دارا می باشد، که گامتوسیت ها<sup>1</sup> را برای پشه آنوفل غیر عفونی می سازد. پروگوانیل به عنوان نمک هیدروکلراید و در ترکیب با آتوواکون ارائه می گردد. پروگوانیل به تنهایی جهت درمان استفاده نمی شود چرا که مقاومت به آن بسیار به سرعت در حال توسعه می باشد. سیکلوگوانیل قبلاً به عنوان یک سوسپانسیون روغنی امبونات<sup>2</sup> و از طریق تزریق داخل عضلانی استعمال می گردید.

### فرمولاسیون :

- قرص های 100 میلی گرمی هیدروکلراید پروگوانیل حاوی 75 میلی گرم پروگوانیل پایه در هم فرموله شدن با آتوواکون
- قرص های پوشش دار حاوی 250 میلی گرم آتوواکون و 100 میلی گرم هیدروکلراید پروگوانیل جهت بالغین .
- قرص حاوی 62/5 میلی گرم آتوواکون و 25 میلی گرم هیدروکلراید پروگوانیل جهت استفاده در کودکان.

### فارماکوکینتیک:

پروگوانیل فوراً از دستگاه گوارش و متعاقب استعمال خوراکی جذب می شود. پیک سطوح پلاسمایی در حدود 4 ساعت روی می دهد، و در سه ماهه سوم بارداری کاهش می یابد. در حدود 75% به پروتئین های پلاسما باند می شود. پروگوانیل در کبد به متابولیت ضد فولات فعال آن، یعنی سیکلوگوانیل، متابولیزه می شود، و پیک سطوح پلاسمایی سیکلوگوانیل یک ساعت پس از پیک سطوح پلاسمایی داروی مادر ( یعنی پروگوانیل) روی می دهد. نیمه عمرهای حذف هر دوی پروگوانیل و سیکلوگوانیل تقریباً 20 ساعت می باشد (57 و 58). حذف دارو در حدود 50% در ادرار صورت می گیرد، که 60% آن داروی تغییر نیافته و 30% سیکلوگوانیل می باشد، و مقدار بیشتری از دارو در مدفوع دفع می گردد. مقادیر اندکی در شیر مادر حضور دارند. حذف سیکلوگوانیل از طریق حذف ترکیب مادر تعیین می گردد. بیوترانسفورماسیون پروگوانیل به سیکلوگوانیل و از طریق CYP2C19 در بارداری و در زنانی که قرص ضد بارداری خوراکی دریافت می نمایند کاهش می یابد (59 ، 60 ، 61) .

### سمیت:

<sup>1</sup> - gametocytes

<sup>2</sup> - the embonate



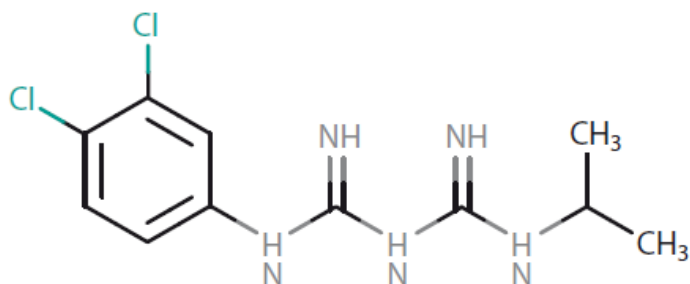
جدای از عدم تحمل ملایم گوارشی، اسهال و به ندرت اولسراسیون برفکی و از دست دادن اثرات مضر کمی مرتبط با دوزهای معمول هیدروکلراید پروگوانیل وجود دارد. تغییرات خونی (آنمی مگالوبلاستیک و پان سیتوپنی) در بیماران مبتلا به آسیب های شدید کلیوی گزارش شده است. آوردوز ممکن است ناراحتی اپی گاستر (مربوط به بالای شکم و روی معده.م)، استفراغ و هماچوری (خون شاش) ایجاد کند. پروگوانیل بایستی در بیماران مبتلا به آسیب های کلیوی با احتیاط استفاده شود و بایستی دوز متناسب با درجه آسیب کاهش یابد.

### تداخلات دارویی:

ممکن است تداخلات در استعمال همزمان وارفارین<sup>1</sup> ( ترکیبی ضد انعقاد.م) روی دهد. جذب پروگوانیل در استعمال همزمان تریسیلیکات منیزیم<sup>2</sup> (ترکیبی است از اکسید منیزیم و دی اکسید سیلیس با نسبت های متفاوتی آب که به عنوان ضد اسید معده مورد استفاده قرار می گیرد.م) کاهش می یابد.

### 11.3A کینین<sup>3</sup>

وزن مولکولی: 324/4



کینین آلکالوئیدی است که از پوست درخت گنه گنه<sup>4</sup> مشتق می گردد. چهار آلکالوئید آلکالوئید ضد مالاریایی می تواند از پوست درخت مشتق شود: کینین (آلکالوئید اصلی)، کینیدین<sup>5</sup>، سینکونین<sup>1</sup> و سینکونیدین<sup>2</sup>. کینین ال - استرئوایزومر<sup>3</sup> کینیدین می باشد. می باشد.

<sup>1</sup> - warfarin

<sup>2</sup> - magnesium trisilicate

<sup>3</sup> - Quinine

<sup>4</sup> - cinchona

<sup>5</sup> - quinidine



کینین به طور مقدماتی بر روی مرحله تروفوزوئیت بالغ تکامل انگلی عمل نموده و نمی تواند از پدیده جداسازی جریان خون یا سکوئستریشن<sup>4</sup> (در پلاسمودیوم فالسی پاروم بعد از مرحله تروفوزوئیت جوان به تدریج که انگل در داخل گلبول قرمز رشد می کند در بعضی از سویه ها در سطح خارجی گلبول قرمز انگل دار دانه های دکمه ای شکل به نام نابز *knobs* به وجود می آید که به عنوان گیرنده *receptor* سلول های آندوتلیال عروق عمل می کنند و به این ترتیب در آنها چسبندگی نسبت به جدار مویرگ ها ایجاد می گردد که سبب می شود گلبول های حاوی انگل های رشد کرده به جدار مویرگ ها بچسبد و متوقف گردند که به این پدیده *sequestration* گویند.م) یا تکامل بیشتر مراحل رینگ در حال گردش پلاسمودیوم فالسی پاروم جلوگیری کند. مشابه سایر داروهای ضد مالاریایی مشابه از نظر ساختاری، کینین مراحل جنسی پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اوله را نیز می کشد، ولیکن گامتوسیت های بالغ پلاسمودیوم فالسی پاروم را نمی کشد. دارو مراحل پیش از گلبول قرمزی انگل های مالاریا را نمی کشد (منظور مراحل داخل کبدی م). مکانیسم های فعالیت ضد مالاریایی آن به نظر می رسد شامل ممانعت از سمیت زدایی هم<sup>5</sup> انگل در واکنش غذایی باشد، ولیکن به خوبی دانسته نشده است.

### فرمولاسیون:

- قرص های کینین هیدروکلراید، کینین دی هیدروکلراید، سولفات کینین و بی سولفات کینین به ترتیب حاوی 82%، 82% و 59/2% کینین پایه می باشد.
- محلول های قابل تزریق کینین هیدروکلراید، کینین دی هیدروکلراید و سولفات کینین به ترتیب حاوی 82%، 82% و 82/6% کینین پایه می باشد.

### فارماکوکینتیک:

خصوصیات فارماکوکینتیک کینین به طور قابل توجهی به وسیله عفونت مالاریایی تغییر می یابد، که به نسبت شدت بیماری با کاهش در حجم ظاهری توزیع و پاک

<sup>1</sup> - cinchonine

<sup>2</sup> - cinchonidine

<sup>3</sup> - l-stereoisomer

<sup>4</sup> - sequestration

<sup>5</sup> - haem detoxification



سازی دارو صورت می گیرد (62 و 16). در کودکان زیر سن 2 سال مبتلا به مالاریای شدید، غلظت های دارو اندکی بیشتر از کودکان بزرگتر و بالغین می باشد (63). شواهدی مبنی بر کینتیک وابسته به دوز وجود ندارد. کینین به سرعت و تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب شده و پیک غلظت های پلاسمایی در طی 3-1 ساعت پس از استعمال خوراکی بنیان سولفات یا بی سولفات دارو حاصل می گردد (64). دارو پس از تزریق داخل عضلانی در مالاریای شدید به خوبی جذب می شود (66 و 65). اتصالات پلاسما- پروتئین، و به طور عمده به آلفا 1- اسید گلیکو پروتئین<sup>1</sup>، در افراد سالم 70% بوده ولیکن در بیماران مبتلا به مالاریا به حدود 90% افزایش می یابد (69-67).

کینین، به طور گسترده در سرتاسر بدن شامل مایع مغزی نخاعی (7-2% مقادیر پلاسمایی)، شیر مادر (تقریباً 30% غلظت های پلاسمای مادری) و جفت توزیع می گردد (70). متابولیسم کلی از طریق آنزیم سیتوکروم P450 یعنی CYP3A4 در کبد روی می دهد و حذف متابولیت های قطبی تر به طور عمده در کلیه صورت می گیرد (72 و 71). اولین متابولیت یعنی 3- هیدروکسی کینین<sup>2</sup> تقریباً در 10% فعالیت ضد مالاریایی ترکیب مادر شرکت می کند، ولیکن ممکن است در اختلالات کلیوی تجمع یابد (73). دفع در ادرار اسیدی افزایش می یابد. میانگین نیمه عمر حذف در افراد سالم در حدود 11 ساعت، در مالاریای وخیم نشده 16 ساعت و در مالاریای شدید 18 ساعت می باشد (62). مقادیر اندکی در صفرا و بزاق دفع می گردد.

#### سمیت:

استعمال کینین یا نمک های آن مرتباً سبب کمپلکسی از علائم می گردد که تحت عنوان سینکونیزم<sup>3</sup> شناخته می شوند، و در شکل ملایم آن با صفات زیر مشخص می گردد: وزوز (در گوش)، اختلال در شنیدن صدای بلند، سردرد، تهوع سرگیجه و احساس درماندگی در فرد<sup>4</sup>، و در برخی موارد اختلال دید (7). تظاهرات شدیدتر شامل استفراغ، درد شکمی، اسهال و احساس چرخش و دوران شدید (احساس چرخش یا حرکت در خویشتن (سرگیجه سوپروکتیو) یا احساس چرخش محیط اطراف (سرگیجه

<sup>1</sup> - acid glycoprotein

<sup>2</sup> - 3- hydroxyquinine

<sup>3</sup> - cinchonism

<sup>4</sup> - dysphoria





اوپژکتیو) می باشد. واکنش های افزایش حساسیت به کینین از کهیر، برونکو اسپاسم، برافروختگی پوست و تب، ترومبوسیتوپنی با واسطه آنتی بادی و آنمی همولیتیک تا سندرم همولیتیک - اورمیک<sup>۱</sup> تهدید کننده حیات طیف بندی می شوند. همولیز یکپارچه و برجسته همراه با اختلال کلیوی (تب پیشاب سیاه<sup>۲</sup>) به طور اپیدمیولوژیکی و تاریخچه ای با کینین ارتباط داده شده است، ولیکن سبب شناسی آن نامشخص باقی مانده است (74). مهمترین اثر مضر در درمان مالاریای شدید هایپوگلیسمی (کاهش قند خون) هایپرانسولینمیک (با افزایش ترشح انسولین) می باشد (75). این حالت تا اندازه ای در بارداری (50% زنان درمان شده با کینین مبتلا به مالاریای شدید در اواخر بارداری) شایع است. تزریق های داخل عضلانی کینین دی هیدروکلراید اسیدی بوده ( $pH=2$ ) و سبب ایجاد درد، نکروز موضعی و در برخی موارد تشکیل آبسه شده، و در نواحی آندمیک یک عامل شایع فلج عصب سیاتیک می باشند. ممکن است کاهش فشار خون و توقف ناگهانی ضربان قلب از تزریق سریع داخل وریدی حاصل گردد. کینین داخل وریدی تنها بایستی از طریق انفوزیون<sup>۳</sup> (عمل وارد کردن محلولی مانند نمک در سیاهرگ به منظور استفاده درمانی) ارائه شود، و هرگز از اینجکشن<sup>۴</sup> (وارد کردن مایع به طور مستقیم به داخل یک بافت بدنی، محوطه بدنی یا یک عضو لوله ای شکل بدن) استفاده نشود.

کینین سبب تقریباً 10% از موارد طولانی تر شدن فواصل QT نوار قلبی (الکتروکاردیوگرام) می شود - که به طور عمده به عنوان یک نتیجه سبب اندکی پهن تر شدن QRS می گردد (75). اثر دارو بر روی ریبولاریزاسیون<sup>۵</sup> (دوباره قطبی شدن یا برقراری سازی نمایش آثار مخالف در انتهای بدن) و رتیکولار کمتر از مواردی است که همراه با کینیدین مشاهده می شود. کینین به عنوان داروی سقط آور استفاده شده است، ولیکن شواهدی مبنی بر اینکه این دارو سبب سقط، زایمان زودرس یا نابهنجاری (حالت غیر طبیعی و بدشکل شدن) جنینی در کاربرد درمانی شود، وجود ندارد.

<sup>۱</sup> - haemolytic-uraemic

<sup>۲</sup> - black water fever

<sup>۳</sup> - infusion

<sup>۴</sup> - injection

<sup>۵</sup> - repolarization



اوردوز کینین ممکن است سبب توکسیسیتی چشمی، شامل کوری ناشی از توکسیسیتی مستقیم شبکیه، و اثرات سمی روی قلب شود، و می تواند کشنده باشد (76). اثرات کاردیوتوکسیک کمتر از موارد مشاهده شده در کینیدین بوده و شامل اختلال برقراری جریان (مواج قلبی)، آریتمی (تغییر ریتم طبیعی به ویژه در مورد ضربان قلب)، آنژین<sup>1</sup> (هر بیماری که دارای علائم اسپاسمی و حمله های خفه کننده باشد و در آن احساس خفگی و تنگی و فشار به وجود آید.م) و کاهش فشار خون می باشد که منتهی به ایست قلبی و اختلال در گردش خون می شود. درمان به میزان زیادی، با توجهی که به حفظ و نگهداری فشار خون، گلوکز، و کارکرد کلیوی و بر درمان آریتمی داده می شود حمایت و تقویت می گردد.

### تداخلات دارویی:

از نظر تئوری نگرانی وجود دارد که داروهایی که ممکن است سبب طولانی شدن فواصل QT شوند نبایستی با کینین ارائه شوند، و اگرچه اینکه آیا کینین احتمال خطر آریتمی افزایش ضربان بطنی ناشی از طبابت را افزایش می دهد یا نه، هنوز اثبات نشده است. احتمالاً از استفاده ممانعت کننده ها یا آرام کننده های آریتمی (آنتی آریتمیک ها)، نظیر فلکاینید<sup>2</sup> و آمیودارون<sup>3</sup>، بایستی اجتناب شود. ممکن است افزایش احتمال خطر آریتمی های بطنی با آنتی هیستامین ها نظیر ترفنادین<sup>4</sup> و با داروهای ضد اختلالات روانی مثل پی موزاید<sup>5</sup> و تیوریدازین<sup>6</sup> وجود داشته باشد.

از مصرف هالوفانتین که سبب طولانی شدن مشخص QT می گردد، بایستی اجتناب گردد ولیکن ترکیب دارو با سایر داروهای ضد مالاریایی، نظیر لومفانتین و مفلوکین بی خطر می باشد. کینین غلظت پلاسمایی دیگوکسین<sup>7</sup> (یک گلیکوزید کاردیوتونیک که از برگ های گیاه دیژیتالیس لاناتا به دست می آید و در درمان نارسایی احتقانی قلب به کار می رود.م) را افزایش می دهد. سایمتیدین<sup>8</sup> از متابولیسم کینین ممانعت به عمل

<sup>1</sup> - angina

<sup>2</sup> - flecainide

<sup>3</sup> - amiodarone

<sup>4</sup> - terfenadine

<sup>5</sup> - pimozide

<sup>6</sup> - thioridazine

<sup>7</sup> - digoxin

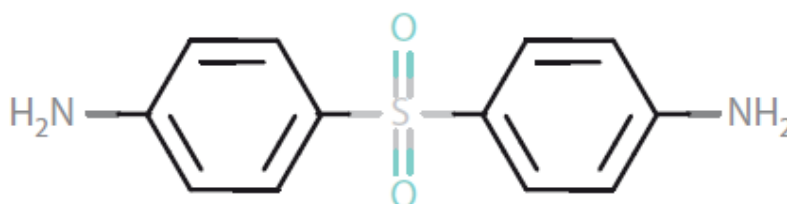
<sup>8</sup> - cimetidine



می آورد، که سبب افزایش سطوح کینین (در خون) می گردد و ریفامپیسین<sup>1</sup> کلیرانس کلیرانس متابولیت را افزایش می دهد که منتهی به غلظت های پلاسمایی پایین شده و سبب افزایش میزان شکست درمانی می گردد (77).

### 12-3 A تتراسیکلین<sup>2</sup>

وزن مولکولی: 444/4



تتراسیکلین ها گروهی از آنتی بیوتیک ها هستند که اصالتاً از گونه خاصی از استرپتومایسس<sup>3</sup> مشتق می گردند (استرپتومایسس جنسی از شیزومیست ها (راسته آکتینومیستال ها) اند که در خاک زندگی می کنند و بعضی از انواع آن نیز بیماری زا هستند.م)، ولیکن اکثراً در شکل صناعی آن استفاده می شود. تتراسیکلین ممکن است به تنهایی به صورت خوراکی یا داخل وریدی به صورت کمپلکس نمک هیدروکلراید یا فسفات استعمال می گردد. هر دوی این کمپلکس ها محلول در آب می باشند، هر چند ترکیبات داخل وریدی تنها برای چند ساعت پایدار هستند.

تتراسیکلین ممانعت کننده اتصال آمینوآسیل -  $tRNA$ <sup>4</sup> در طی سنتز پروتئین می باشد. آنها طیف گسترده ای از کاربردها، من جمله درمان برخی عفونت های باکتریایی را دارا هستند: کلامیدیا<sup>5</sup>، ریکتزیا<sup>1</sup>، مایکوپلاسما<sup>2</sup>، بیماری لایم<sup>3</sup>، بروسلا<sup>4</sup>، تولارمی<sup>5</sup>،

<sup>1</sup> - rifampicin

<sup>2</sup> - tetracycline

<sup>3</sup> - streptomyces

<sup>4</sup> - aminoacyl- tRNA

<sup>5</sup> - Chlamydia



تولارمی<sup>5</sup>، طاعون<sup>6</sup> و وبا<sup>7</sup>. داکسی سیکلین یک تتراسیکلین صناعی با نیمه عمری طولانی تر است، که جداول دوزبندی را آسان تر می نماید.

### فرمولاسیون:

□ کپسول ها و قرص های حاوی 250 میلی گرم تتراسیکلین هیدروکلراید، که معادل 231 میلی گرم تتراسیکلین پایه می باشد.

### فارماکوکینتیک:

حدود 80-60% تتراسیکلین از دستگاه گوارش و متعاقب استعمال خوراکی جذب می شود. جذب در حضور یون های فلزی دو و سه ظرفیتی که با آنها تشکیل کمپلکس های پایدار، نامحلول می دهد کاهش می یابد. لذا ممکن است جذب همراه با غذا یا شیر لطمه ببیند. فرمولاسیون با فسفات ممکن است جذب را بهبود بخشد. پیک غلظت های پلاسمایی 1-3 ساعت بعد از بلع روی می دهد. تتراسیکلین 50-20% به پروتئین های پلازما باند می شود. دارو به طور گسترده در سرتاسر بدن توزیع می گردد، و اگرچه کمتر از داکسی سیکلین که چربی دوست تر است توزیع می شود. غلظت های بالا در شیر مادر حضور داشته (حدود 60% سطوح پلاسمایی) و همچنین به سرعت در طول جفت منتشر شده، و در مکان های تشکیل استخوان جدید و تکامل دندان ها قرار می گیرد. نیمه عمر تتراسیکلین در حدود 8 ساعت می باشد؛ 70-40% در ادرار و از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می گردد. باقی مانده در مدفوع و صفرا دفع می گردد. چرخه دوباره داخل کبدی حذف کامل را کندتر می نماید.

### سمیت:

کلیه تتراسیکلین ها نمای مشابه از اثرات زیان آور را دارا می باشند. اثرات گوارشی، نظیر تهوع، استفراغ و اسهال، به ویژه در دوزهای بالاتر، شایع بوده، و ناشی از تحریک مخاطی می باشد.

<sup>1</sup> - *Rickettsia*

<sup>2</sup> - *Mycoplasma*

<sup>3</sup> - *Lyme disease*

<sup>4</sup> - *Brucella*

<sup>5</sup> - *tularaemia*

<sup>6</sup> - *plague*

<sup>7</sup> - *cholera*



خشکی دهان، التهاب زبان، التهاب عمومی دهان (استوماتیت)<sup>1</sup>، اختلال در بلع (دیس فاژی)<sup>2</sup> و اولسراسیون مری نیز گزارش شده است. رشد بیش از اندازه کاندیدا<sup>3</sup> و سایر باکتری ها روی می دهد، که احتمال می رود به علت اختلالات در فلور گوارشی به عنوان نتیجه جذب ناکامل دارو باشد. این اثر همراه با داکی سیکلین کمتر مشاهده می شود، که به علت جذب بهتر می باشد. التهاب کولون (کولیت) سودوممبرانوس<sup>4</sup> (مربوط به غشا کاذب)، مسمومیت کبدی و پانکره آتیت (التهاب لوزالمعده) نیز گزارش شده است.

تتراسیکلین در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی تجمع یافته و ممکن است سبب ناراحتی کلیوی شود. در مقابل داکی سیکلین کمتر تجمع یافته و در بیماران همراه با آسیب کلیوی ترجیح داده می شود. استفاده از تتراسیکلین تاریخ مصرف گذشته می تواند منجر به ایجاد سندرم فانکونی<sup>5</sup> قابل برگشت (سندرم فانکونی حالتی است که با پیدایش اسید آمینه در ادرار، گلیکوزوری کلیوی و کاهش فسفات های ادراری مشخص می گردد.) شود که با پلی اوری<sup>6</sup> (افزایش مقدار ادرار) و تشنگی بیش از حد<sup>7</sup> همراه با<sup>7</sup> همراه با تهوع، گلیکوزوری<sup>8</sup> (پیدایش قند در ادرار)، آمینواسیدوری<sup>9</sup>، هیپوفسفاتی<sup>10</sup> هیپوفسفاتی<sup>10</sup> (کم شدن غیر طبیعی فسفات های خون)، هیپوکالمی<sup>11</sup> (کم شدن پتاسیم خون)، و هایپراوریکمی<sup>12</sup> (وجود مقدار زیادی اسید اوریک در خون) و با اسیدوز<sup>13</sup> و پروتئینوری<sup>14</sup> مشخص می گردد.

<sup>1</sup> - stomatitis

<sup>2</sup> - dysphagia

<sup>3</sup> - candida

<sup>4</sup> - pseudomembranous colitis

<sup>5</sup> - fanconi- type syndrome

<sup>6</sup> - polyuria

<sup>7</sup> - polydipsia

<sup>8</sup> - glycosuria

<sup>9</sup> - aminoaciduria

<sup>10</sup> - hypophosphataemia

<sup>11</sup> - hypokalaemia

<sup>12</sup> - hyperuricaemia

<sup>13</sup> - acidosis

<sup>14</sup> - proteinuria



این اثرات به حضور محصولات ناشی از دژنراسیون دارو، به ویژه ایندرواپی تتراسیکلین<sup>۱</sup> نسبت داده شده است.

تتراسیکلین در دندان های شیری و دائمی و در طی تشکیل آنها ته نشین شده و سبب تغییر رنگ دندان ها و هایپوپلازی<sup>۲</sup> (رشد نامل یک بافت یا عضو که در نتیجه به اندازه اندازه حالت کامل و بالغ آن عضو یا بافت نمی رسد.م) مینای دندان (مینا بافت آهکی از منشاء اکتودرمی است که تاج دندان را می پوشاند.م) می گردد. آنها همچنین در نواحی کلسیفیه (آهکی) شده در استخوان و ناخن ها ته نشین شده و با رشد استخوان در اطفال جوان و زنان باردار تداخل ایجاد می کند. افزایش فشار داخل جمجمه ای نیز در بالغین و نوزادان اثبات شده است. هم چنین استفاده از تتراسیکلین در بارداری با کبد چرب<sup>۳</sup> حاد مرتبط دانسته شده است. لذا تتراسیکلین نبایستی در زنان باردار یا شیردهنده، یا کودکان با سن بیش از ۸ سال ارائه شود. واکنش های افزایش حساسیت نیز رخ می دهد، و اگرچه کمتر از موارد افزایش حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های بتا-لاکتام<sup>۴</sup> شایع می باشند. بثورات پوستی، واکنش های دارویی ثابت، تب دارویی، آنژیوادم<sup>۵</sup>، کهیر، پریکاردیت<sup>۶</sup> (التهاب برون شامه قلب را گویند.م) و آسم<sup>۷</sup> همگی گزارش شده است. ممکن است حساسیت به نور، و، ندرتاً، آنمی همولیتیک، ائوزینوفیلی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی ایجاد شود. لوپوس اریتماتو<sup>۸</sup> (التهاب پوست همراه با تکه های دیسک مانند که دارای لبه های برجسته قرمز رنگ و مرکزی فرو رفته است و به صورت فلس ها یا پوسته هایی که پوسته پوسته می شوند و جای آنها به صورت لکه های سفید رنگ تیره رنگ باقی می ماند، در می آیند.م) سیستمیکی که از قبل حضور داشته ممکن است بدتر شود و تتراسیکلین در بیماران با بیماری محرز منع استعمال دارد.

تداخلات دارویی:

<sup>۱</sup> - anhydroepitetracycline

<sup>۲</sup> - hypoplasia

<sup>۳</sup> - fatty liver

<sup>۴</sup> -  $\beta$ -lactam

<sup>۵</sup> - angioedema

<sup>۶</sup> - pericarditis

<sup>۷</sup> - asthma

<sup>۸</sup> - lupus erythmatosus

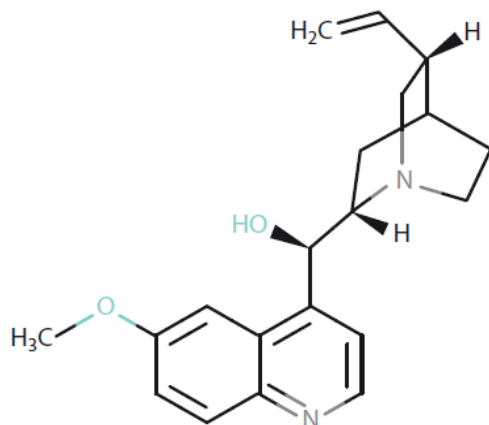


جذب داروهای خانواده تتراسیکلین در استعمال هم زمان با کاتیون ها ( عنصر یا عناصری که در تجزیه الکتریکی یک الکترولیت به طرف قطب منفی می روند، یعنی تمام فلزات و هیدروژن، را کاتیون گویند.م)، نظیر آلومینیوم، بیسموت<sup>۱</sup> (فلزی خاکستری رنگ با عدد اتمی 83، وزن اتمی 209 و علامت اختصاری *Bi*، که املاح آن در ضایعات التهابی معده و روده و در درمان سیفلیس به کار می رود.م)، کلسیم، آهن، روی و منیزیم کاهش می یابد. لذا از استعمال آنها با آنتی اسیدها، ترکیبات آهن، لبنیات و برخی از دیگر غذاها بایستی اجتناب گردد. نفروتوکسیسیتی<sup>۲</sup> ( مسمومیت یا خراب کنندگی یاخته های کلیوی) ممکن است با استفاده داروهای ادرار آور، متوکسی فلوران<sup>۳</sup> یا سایر داروهای بالقوه نفروتوکسیک بدتر شود.

از داروهای بالقوه هپاتوتوکسیک بایستی اجتناب گردد. داروهای خانواده تتراسیکلین غلظت های دیگوکسین<sup>۴</sup> ( یک گلیکوزید کاردیوتونیک که از برگ های گیاه دیژیتالیس لاناتا به دست می آید و در درمان نارسایی احتقانی قلب به کار می رود.م)، لیتیوم<sup>۵</sup> و تئوفیلین<sup>۶</sup> را افزایش و غلظت های پلاسمایی آتوواکون<sup>۷</sup> و همچنین اثربخشی داروهای داروهای ضد حاملگی خوراکی را کاهش می دهد. این داروها ممکن است با فعالیت داروهای خانواده پنی سیلین رقابت (آنتاگونیست) نمایند و لذا نبایستی به طور هم زمان ارائه شوند.

### 13-3 A داکسی سیکلین<sup>۸</sup> (تتراسیکلین را نیز مشاهده کنید)

وزن مولکولی: 444/4



- <sup>۱</sup> - bismuth
- <sup>۲</sup> - nephrotoxicity
- <sup>۳</sup> - methoxyflurane...
- <sup>۴</sup> - digoxin
- <sup>۵</sup> - lithium
- <sup>۶</sup> - theophylline
- <sup>۷</sup> - atovaquone
- <sup>۸</sup> - Doxycycline



داکسی سیکلین یکی از مشتقات تتراسیکلین با کاربرد مشابه تتراسیکلین می باشد. ممکن است این دارو به علت نیمه عمر طولانی تر، جذب قابل اطمینان تر و نمای بی ضرری بهتر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، یعنی موقعیتی که ممکن است با احتیاط استفاده شود، بر تتراسیکلین ترجیح داده شود. دارو نسبتاً در آب غیر محلول بوده ولیکن در چربی بسیار محلول است. ممکن است دارو به صورت خوراکی یا داخل وریدی ارائه شود.

دارو به صورت نمک هیدروکلراید یا کمپلکس فسفات، یا به صورت کمپلکسی که از هیدروکلراید و کلرید کلسیم تهیه شود، در دسترس می باشد.

#### فرمولاسیون:

- کپسول ها و قرص های حاوی 100 میلی گرم نمک داکسی سیکلین به صورت هیدروکلراید.

#### فارماکوکینتیک:

داکسی سیکلین فوراً و تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب شده و جذب آن چندان متاثر از حضور غذا نمی باشد. پیک غلظت های پلاسمایی 2 ساعت بعد از استعمال دارو روی می دهد. حدود 80-95% آن متصل به پروتئین بوده و نیمه عمر آن 10-24 ساعت می باشد (78). دارو به طور گسترده در بافت ها و مایعات بدن توزیع می گردد. در بیماران با کارکرد طبیعی کلیوی، 40% داکسی سیکلین در ادرار دفع می گردد، و اگرچه این مقدار اگر که ادرار قلیایی شده باشد، بیشتر می شود. دارو ممکن است در نارسایی کلیوی تجمع یابد. هرچند، قسمت اعظم دوز دارویی در مدفوع ترشح می گردد.

#### سمیت:





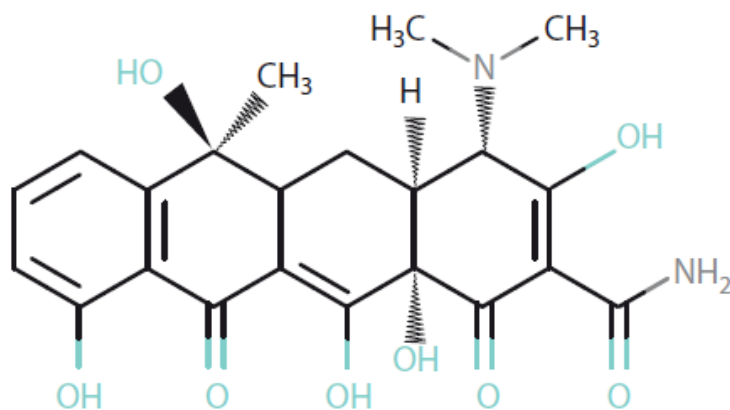
همانند تتراسیکلین می باشد. اثرات گوارشی کمتر از تتراسیکلین بوده، و هر چند اگر که آب ناکافی همراه با قرص ها یا کپسول ها مصرف شود اولسراسیون مری هنوز می تواند به عنوان یک مشکل تلقی گردد. در بیماران مبتلا به اختلالات کلیوی تجمع کمتری از دارو وجود دارد. داکسی سیکلین نبایستی به زنان باردار یا شیرده، یا کودکان بیش از 8 سال سن ارائه گردد.

تداخلات دارویی:

داکسی سیکلین نسبت به سایر داروهای خانواده تتراسیکلین تمایل کمتری جهت اتصال به کلسیم را دارا می باشد، لذا ممکن است همراه با غذا یا شیر داده شود. هر چند، آنتی اسیدها (بی اثرکننده اسید دارو یا عاملی است که اسیدیته محیط را خنثی نماید.) و آهن ممکن است هنوز جذب را متاثر نمایند. متابولیسم ممکن است به واسطه داروهایی که موجب تولید آنزیم های کبدی می شوند، نظیر کاربامازپین<sup>1</sup>، فنیتوئین<sup>2</sup> (که ماده ای ضد تشنج است.)، فنوباریتال<sup>3</sup> و ریفامپیسین<sup>4</sup> و یا به واسطه واسطه استفاده مزمن از الکل تسریع گردد.

### 14.3 A کلیندامایسین<sup>5</sup>

وزن مولکولی: 425



- <sup>1</sup> - carbamazepine
- <sup>2</sup> - phenytoin
- <sup>3</sup> - Phenobarbital
- <sup>4</sup> - rifampicin
- <sup>5</sup> - clindamycin



کلیندامایسین یک آنتی بیوتیک لینکوزامید<sup>۱</sup> می باشد، یعنی یک مشتق کلرینه شده لینکومایسین است. این دارو در آب بسیار محلول است. دارو از مراحل اولیه سنتز پروتئین از طریق مکانیسمی مشابه به داروهای خانواده ماکرولید<sup>۲</sup> ممانعت به عمل می می آورد. دارو ممکن است از راه دهان به شکل کپسول های حاوی هیدروکلراید یا به صورت ترکیبات مایع خوراکی حاوی هیدروکلراید پالمیتات<sup>۳</sup> استعمال گردد.

کلیندامایسین به طور تزریقی به صورت فسفات هم از طریق داخل عضلانی یا مسیر داخل وریدی ارائه می گردد. دارو جهت درمان عفونت های باکتریایی بی هوازی و گرم مثبت، با بزیوزیس<sup>۴</sup>، توکسوپلاسموزیس<sup>۵</sup> و پنومونی ناشی از پنوموسیسیس تیس کارینی<sup>۶</sup> کارینی<sup>۶</sup> به کار می رود.

#### فرمولاسیون:

□ کپسول های حاوی 75 میلی گرم، 150 میلی گرم یا 300 میلی گرم کلیندامایسین پایه به شکل هیدروکلراید.

#### فارماکوکینتیک:

در حدود 90% یک دوز دارویی متعاقب استعمال خوراکی دارو جذب می گردد. غذا مانع جذب نمی شود ولیکن ممکن است آن را به تاخیر بیاندازد. فسفات کلیندامایسین و هیدروکلراید پالمیتات فوراً جهت تشکیل داروی آزاد هیدرولیز می شوند. پیک غلظت ها ممکن است در عرض یک ساعت در کودکان و 3 ساعت در بالغین حاصل گردد.

<sup>۱</sup> - *lincosamide*

<sup>۲</sup> - *macrolides*

<sup>۳</sup> - *palmitate hydrochloride*

<sup>۴</sup> - *babesiosis*

<sup>۵</sup> - *toxoplasmosis*

<sup>۶</sup> - *pneumocystis carinii*



دارو به طور گسترده در بدن توزیع شده، و اگرچه داخل مایع مغزی نخاعی وارد نمی گردد. دارو از جفت عبور کرده و در شیر مادر مشاهده می گردد. تا 90% به پروتئین های پلاسمایی باند شده و در لوکوسیت ها، ماکروفاژها و صفرا تجمع می یابد. نیمه عمر 2-3 ساعت بوده ولیکن ممکن است در نوزادان و بیماران مبتلا به نارسایی های کلیوی طولانی تر شود. کلیندامایسین تحت تاثیر متابولیسم به متابولیت های فعال ان-دی متیل<sup>1</sup> و سولفوکسید<sup>2</sup> و همچنین برخی متابولیت های غیرفعال تبدیل می گردد. حدود 10% دوز دارویی به صورت داروی فعال یا متابولیت ها در ادرار و حدود 4% در مدفوع دفع می شود. باقی مانده به صورت متابولیت های غیر فعال دفع می شود. دفع آرام بوده و در طی چندین روز رخ می دهد. کلیندامایسین از بدن به واسطه دیالیز به طور موثر جداسازی نمی گردد.

#### سمیت:

اسهال در 20-2% بیماران روی می دهد. در برخی ممکن است کولیت با غشاء کاذب در طی یا پس از درمان ایجاد گردد، که می تواند کشنده باشد. سایر اثرات گوارشی گزارش شده شامل تهوع، استفراغ، درد شکمی و احساس طعم ناخوشایند در دهان می باشد. در حدود 10% بیماران واکنش افزایش حساسیت ایجاد می گردد. این واکنش ممکن است به شکل بثورات پوستی، کهیر یا آنافیلاکسی<sup>3</sup> ( شوک حساسیت فوری.م) باشد. سایر اثرات زیان آور شامل لوکوپنی، آگرانولوسیتوز ( کاهش تعداد گرانولوسیت ها در خون محیطی)، ائوزینوفیلی، ترومبوسیتوپنی، سرخی یا اریتم مولتی فرم<sup>4</sup> ( نوعی اریتم حاد که سمی یا آلرژیک بوده همراه با اشکال مختلف پاپول ها، تکه ها و ماکول ها است.م) ، پلی آرتریت<sup>5</sup> ( التهاب چند سرخرگ)، زردی و آسیب های کبدی می باشد. برخی فرمولاسیون های تزریقی حاوی بنزیل الکل<sup>6</sup> می باشند، که ممکن است در نوزادان سبب سندرم « نفس نفس زدن<sup>7</sup> » که کشنده است، گردد.

#### تداخلات دارویی:

<sup>1</sup> - N- demethyl

<sup>2</sup> - sulfoxide

<sup>3</sup> - anaphylaxis

<sup>4</sup> - erythema multiforme

<sup>5</sup> - polyarthritis

<sup>6</sup> - benzyl alcohol

<sup>7</sup> - gasping syndrome



کلیندامایسین ممکن است اثرات داروهای با فعالیت بلوک کننده عصبی عضلانی را افزایش دهد و یک خطر بالقوه ای از دپرس تنفسی وجود دارد. ممکن است اثرات افزایشی دپرس کننده تنفسی نیز در استفاده مواد مخدر روی دهد. کلیندامایسین ممکن است عملی متضاد با فعالیت اعصاب مقلد پاراسمپاتیک (ایجاد اثری مشابه به عصب پاراسمپاتیک<sup>1</sup> بر روی یک قسمت بدن را گویند.م) را داشته باشد.

### 15.3A داروشناسی داروهای ضد مالاریا در شرایط و گروه های خاص

#### 1.15.3A بی ضرری و تحمل پذیری داروهای ضد مالاریایی در اطفال

اطفال زیر 12 ماه سن نسبت قابل توجهی از بیماران در کشورهای آندمیک مالاریا را تشکیل می دهند. هنوز مطالعات اندکی بالاخص بر روی این طیف سنی متمرکز شده، که تا اندازه ای به علت دغدغه های اخلاقی و نیز به جهت مشکلات تکنیکی در نمونه گیری می باشد. بچه های بسیار کوچک نمی توانند خودشان اثرات مضر را گزارش نمایند، و لذا تشخیص این موارد بستگی به والدین و مشاهداتی است که مسئولان رسمی بهداشتی صورت می دهند. به علاوه، ارزیابی های بالینی پیش از عرضه تجاری داروهای جدید در زیر جمعیت های مهم شامل نوزادان (79)، انجام نگرفته و، هنوز تفاوت های فارماکوکینتیک بالقوه مهمی در نوزادان در قیاس با بچه های بزرگ تر و بالغین وجود دارد (80).

#### جذب دارویی:

$pH$  معده در هنگام تولد معمولاً 6-8 بوده ولیکن در عرض چند ساعت به حدود 2 کاهش یافته و سپس دوباره بالا می رود تا اینکه آکلریدی تقریبی برای چند روز روی می دهد.

هم چنان که مخاط معده ایجاد می گردد، اسیدیتی آن دوباره تا سن 3 سالگی یعنی زمانی که به مقادیر بالغین نایل می شوند، افزایش می یابد. زمان تخلیه معده در نوزادان طولانی می شود (تا بیش از 8 ساعت) و تنها پس از 6 ماه به مقادیر زمانی بالغین نزدیک می شود. تزریقات داخل عضلانی نیز در بچه های کوچک می تواند مشکل ساز و نامعلوم باشد. ممکن است نوزادان مبتلا به مالاریای حاد یا شدید بی نهایت دچار افت بدنی شوند که به موجب آن جریان خون احشایی، عضلانی و پوستی کاهش می یابد.

<sup>1</sup> - *parasympathomimetics*



این وضعیت ممکن است منجر به جذب دارویی آهسته، نامنظم یا ناکامل شده و در نتیجه آن در زمانی که سرعت و کفایت انتقال دارو حیاتی می باشد در کسب سطوح درمانی دارو تاخیر صورت می گیرد.

### توزیع دارو:

حجم نسبتاً زیاد آب خارج سلولی و کلی بدن در نوزادان منتهی به حجم های ظاهری بیشتری از توزیع (دارو) می گردد. مجموع چربی های بدن پس از تولد برای 9 ماه اول زندگی به طور پیوسته و یکنواخت افزایش یافته ولیکن سپس تا دوره بلوغ کاهش می یابد. این تغییرات در ترکیب بدن می تواند حجم توزیع و تصفیه دارو را تعدیل نماید. حجم کبد به ازاء وزن بدن در نوزادان نسبت به بالغین بیشتر بوده و کبد طی دو سال اول زندگی متحمل رشد سریعی می گردد. مغز در بچه های کوچک به طور نامتناسب بزرگ بوده، و سد مغزی خونی نسبتاً نارس بوده، و مشارکت بیشتری را در حجم توزیعی دارو ایفا می نماید. در نهایت هم چنین توزیع دارو به واسطه اتصالات کمتر به پروتئین در دوره نوزادی همراه با داروی آزاد بیشتر بوده و لذا افزایش کلیرانس دارو تحت تاثیر قرار می گیرد. هم چنین وضعیت اولی ممکن است منتهی به احتمال خطر بیشتری از توکسیسیتی گردد.

### متابولیسم دارویی:

سیستم اکسیداز با کارکرد پیچیده تحت عنوان سیتوکروم P450 مهمترین سیستم بیوترانسفورماسیون تشکیل دهنده بسیاری از آنزیم ها و ایزوآنزیم ها می باشد. به طور کلی، این سیستم های آنزیمی در زمان تولد نارس می باشد. لذا کلیرانس نسبتاً پایینی از بیشتر داروهای متابولیزه شده در 2-3 ماه اول زندگی وجود دارد. مابین 2 و 6 ماهگی کلیرانس سریع تر از بالغین بوده و برای بیشتر داروها از 6 ماهگی تا 2 سالگی حتی بیشتر هم می باشد (نیمه عمر حذف برای داروهای متابولیزه شده در نوزادان سن 6 ماه تا 2 سال 0/6 برابر بالغین می باشد).

### کلیرانس کلیوی:

میزان فیلتراسیون گلومرولار تنها در حدود سن 6 ماهگی به سطوح مطابق با سطح - حجم بالغین می رسد. لذا در مورد داروهایی که تکیه بر حذف کلیوی دارند، ممکن است نیمه عمرهای حذف در نوزادان بسیار کوچک به بیش از 2-3 برابر بیشتر از



بالغین برسد. پس از 2 ماهگی، نیمه عمرها تا حدود سن 2 سالگی کوتاه تر (0/5 - 0/35 برابر بالغین) می گردد.

### 2.15.3A سوء تغذیه و داروهای ضد مالاریایی

مالاریا و سوء تغذیه مکرراً با هم حضور دارند. ارتباط مابین مالاریا و وضعیت تغذیه ای، پیچیده و برای بسیاری از سال ها موضوع بحث بوده است (81). با فرض اینکه نسبت قابل توجهی از کودکان دچار سوء تغذیه دنیا در کشورهای آندمیک از نظر مالاریا زندگی می نمایند (82) مهم است که دانسته شود چگونه وضعیت داروهای ضد مالاریایی در زمانی که سوء تغذیه شدید می باشد، ممکن است متاثر گردد.

در این بخش تغییرات فیزیولوژیکی که در بیماران دچار سوء تغذیه روی می دهد را مطرح کرده و اینکه چگونه این تغییرات ممکن است خصوصیات فارماکوکینتیک داروهای ضد مالاریایی را تحت تاثیر قرار دهد، با مطرح نمودن مطالعات اندکی که در مورد وضعیت داروهای ضد مالاریایی در افراد دچار سوء تغذیه در دسترس می باشد، مورد بحث قرار می دهیم.

توجه: در بازنگری مقالات واضح بود که بسیاری از مطالعات در جمعیت ها و وضعیت هایی که درجاتی از سوء تغذیه مورد انتظار بوده است، انجام پذیرفته است. هر چند، این مطلب تنها به ندرت به عنوان یک مغشوش کننده ممکنه جهت اثربخشی دارو اشاره شده است، و هر چند موارد نادری وجود دارد که به وضوح در آنها به نظر بیاید که بیماران دچار سوء تغذیه به طور متفاوتی نسبت به سایر بیماران به درمان پاسخ بدهند (83). چندین مطالعه اجرایی جهت مشاهده برآمدهای درمانی به ویژه در این گروه از بیماران در حال طرح ریزی می باشد.

#### تعاریف:

طرق مختلفی جهت طبقه بندی نمودن سوء تغذیه وجود دارد. مطالعات مقدماتی تر طبقه بندی ولکام<sup>1</sup> را به کار می بردند: در این جا وزن بدن به صورت درصدی از وزن استاندارد (50 امین درصد مقدار هاروارد) ارائه می شود: وزن کم 60-80 %، ماراسموس<sup>2</sup> (ضعف روزافزون به خصوص در کودکان را گویند.م) 60%؛ کواشیورکور<sup>3</sup> (سندرمی

<sup>1</sup> - Wellcome classification

<sup>2</sup> - marasmus

<sup>3</sup> - kwashiorkor



ناشی از کمبود شدید پروتئین همراه با تغییرات مشخصی که در پیگمانتاسیون پوست و مو پدید می آید.م) 80-60% + ادم؛ کواشیورکور تحلیل رونده<sup>1</sup> 60% + ادم. سایر مطالعات به مقیاس هایی نظیر وزن کم- در مقابل- قد ( لاغر شدن و تحلیل رفتن)؛ وزن کم- در مقابل- سن ( وزن کم داشتن)؛ یا قد کوتاه- در مقابل- سن ( کوتاه ماندن) اشاره کرده و اندیکاتورهای آنترپومتریکی<sup>2</sup> ( تن پیمایی یا انسان سنجی: اندازه گیری ابعاد انسان به منظور بدست آوردن وضع و حالت شکل بدن از لحاظ کمیت است.م) و استانداردهای مرجع را به کار می برند. سوء تغذیه از نظر پروتئین- انرژی به صورت طیفی از شرایط پاتولوژیک تعریف می شود که از فقدان هم زمان، البته در نسبت های مختلف، پروتئین و کالری ها ناشی می گردد، و با تکرر بیشتر در نوزادان و بچه های کوچک روی داده و عموماً با عفونت ها مرتبط می باشد (84).

### فارماکوکینتیک:

□ جذب:

بی اشتهایی، اسهال و استفراغ شایع می باشد. بی اشتهایی بر جذب داروهای که نیازمند استعمال همزمان غذاهای چرب می باشند اثر خواهد گذاشت، و دسترسی زیستی خوراکی در بیماران دچار استفراغ یا آنهایی که دارای زمان عبور (غذایی) سریع می باشند کاهش خواهد یافت. آتروفی مخاط روده، که در سوء تغذیه شدید پروتئین - انرژی روی می دهد، نیز از جذب ممانعت به عمل می آورد. ممکن است در کودکان مبتلا به تورم اندام های پایینی چنین انتظار برود که تغییری در جذب حاصل از تزریق داخل عضلانی داشته باشند. بیماران مبتلا به سوء تغذیه پروتئین - انرژی بارها به سبب عدم کفایت سیستم گردش خونی که مرتبط با برادی کاردی<sup>3</sup> ( کندی ضربان قلب و نبض)، کاهش فشار خون و کاهش برون ده قلبی می باشد، پرفوزیون<sup>4</sup> (بیشتر منظور از این واژه تزریق قطره قطره مایعات است.م) محیطی ضعیفی را دارا می باشند. لذا ممکن است انتظار برود جذب داخل عضلانی و احتمالاً داخل رکتال داروها آهسته تر از بیماران بدون سوء تغذیه پروتئین - انرژی باشد. تحلیل توده عضلانی ممکن است تکرار تزریقات داخل عضلانی را مشکل نماید.

<sup>1</sup> - marasmic kwashiorkor

<sup>2</sup> - anthropometric

<sup>3</sup> - bradycardy

<sup>4</sup> - perfusion



## □ توزیع:

حجم نهایی آب بدن به نسبت درجه سوء تغذیه افزایش می یابد، که به طور عمده به سبب افزایش و بسط مایع خارج سلولی می باشد ( که در بیماران ادماتوز<sup>1</sup> واضح تر می باشد). لذا می تواند انتظار برود که حجم توزیع برخی داروها بیشتر بوده و غلظت های پلاسمایی آن کمتر باشد. آلبومین مهمترین پروتئین پلاسمایی جهت اتصال بسیاری از داروها بوده، ولیکن در سوء تغذیه پروتئین- انرژی از آنجایی که نقصان در تغذیه روی می دهد هایپوآلبومینمی<sup>2</sup> در اثر کاهش سنتز آلبومین حاصل می گردد. از نظر تئوری این مسئله در مورد داروهای با اتصال بالا ( به آلبومین) می تواند منتهی به افزایشی در مقدار داروی باند نشده گردد، که ممکن است هم حذف (دارو)، چرا که داروی بیشتری جهت متابولیسم در دسترس قرار می گیرد، و هم سمیت بالقوه آن را افزایش دهد. پروتئین های پلاسمایی دیگری وجود دارند که با شدت کمتری، به واسطه کاهش سنتز، تحت تاثیر قرار می گیرند، و اگر که این پروتئین ها قادر به اتصال به مقداری از داروی آزاد باشند آن وقت ممکن است افزایش در فراکشن های آزاد به اندازه ای که انتظار می رود زیاد نباشد.

## □ متابولیسم

انفیلتراسیون چربی روی داده ولیکن زردی (سندرمی که با هیپر بیلی روبینمی و رسوب رنگدانه صفراوی در پوست و غشاء های مخاطی مشخص می شود. در این بیماری رنگ بیمار دارای زردی مشخص است.م) شایع نیست مگر آنکه سپتی سمی رخ دهد. تست های کارکرد کبدی ممکن است غیر نرمال بوده و آنزیم های چرخه اوره کاهش می یابند. کودکان مبتلا به کواشیورکور<sup>3</sup> قبل از شروع درمان نسبت به فاز بهبودی میزان بیشتری از کلروکین تغییر نیافته را دفع می کنند (85). این مطلب چنین پیشنهاد می کند که کارکرد کبدی در طی فاز حاد کواشیورکور ناکافی می باشد. مطالعات حیوانی نشان داده است که برخی سیستم های آنزیمی، نظیر سیتوکروم P450، در حضور سوء تغذیه مشخص کاهش فعالیت داشته اند.

## □ حذف:

<sup>1</sup> - edematous

<sup>2</sup> - hypoalbuminaemia

<sup>3</sup> - kwashiorkor





به جهت کاهش برون ده قلبی، کلیه ها کمتر از مقدار معمول یعنی 25% جریان خون کلیوی را دریافت می کنند. میزان فیلتراسیون گلومرولار، جریان خون کلیوی و کارکرد توبولار همگی نشان داده شده که ناکافی بوده، و با دهیتراتاسیون پیوسته ترکیب می گردند. ممکن است چنین انتظار برود که داروهای وابسته به دفع کلیوی تحت چنین شرایطی غلظت های پلاسمایی افزایش یافته ای را دارا باشند. دفع غیر طبیعی داروها در صفر نیز در سوء تغذیه شدید پروتئین - انرژی شرح داده شده است.

### داروهای ضد مالاریا و سوء تغذیه پروتئین - انرژی:

#### □ کلروکین :

اطلاعات کمی در مورد کینتیک (مقاله علمی دگرگونی یا درجه تغییر یک فاکتور مخصوص در بدن که معمولاً عنوان واحدهای مقدار در ثانیه را دارند)، کلروکین در بیماران دچار سوء تغذیه در دسترس می باشد. کودکان مبتلا به کواشیورکور پیش از نوتوانی تغذیه ای نسبت بالایی از کلروکین را به متابولیت های آن دفع می کنند (85). احتمال می رود که متابولیسم کلروکین توسط کبد به شکل نامناسبی در سوء تغذیه پروتئین - انرژی متاثر گردد. در مطالعه ای در مورد فارماکوکینتیک کلروکین در پنج کودک مبتلا به کواشیورکور (اما بدون مالاریا)، پیک غلظت های پلاسمایی دارو تقریباً یک سوم مقادیر افراد سالم کنترلی بود (به طور میانگین  $40+30 \text{ ng/ml}$  در مقایسه با  $134+99 \text{ ng/ml}$ )، ولیکن زمان لازم برای رسیدن به سطوح پیک و نیمه عمرهای حذف دارو به طور قابل توجهی متفاوت نبود، که اشاره بر کاهش جذب می نماید. هم چنین کاهش متابولیسم کلروکین به متابولیت آن، یعنی دستیل کلروکین<sup>1</sup>، وجود داشت که وجود برخی آسیب ها به متابولیسم دارو را پیشنهاد می نماید. هر چند، مطالعه میزان اتصال به پروتئین پلاسما یا توزیع دارو را در نظر نگرفته بود. در حال حاضر هیچ توصیه ای جهت تغییرات دوز دارویی در بیماران مبتلا به سوء تغذیه پروتئین - انرژی وجود ندارد (86).

#### □ کینین:

<sup>1</sup> - desethyl chloroquine



سه مطالعه که کینتیک کینین در بیماران دچار سوء تغذیه را بررسی نموده، چاپ شده است. اولی از نیجریه فارماکوکینتیک یک دوز خوراکی کینین به میزان  $10\text{mg/kg}$  را در شش کودک مبتلا به کواشیورکور و هفت کنترل طبیعی که تحت مراقبت یک کلینیک پیشگیری مالاریا بودند، مقایسه نمود (87). کودکان 3-1 سال سن داشتند. مقادیر نهایی پروتئین و آلبومین پلاسما در کودکان مبتلا به کواشیورکور 74% و 67% مقادیر کودکان گروه کنترل بود. جذب کینین در گروه کواشیورکور نسبت به گروه کنترل کمتر بود (زمان میانگین جهت رسیدن به غلظت ماکزیمم  $t_{max}$   $2/5 \pm 0/3$  ساعت در مقایسه با  $1/5 \pm 0/6$  ساعت است)؛ غلظت پلاسمایی ماکزیمم ( $C_{max}$ ) نیز کمتر بود ( $1/7 \pm 0/5 \mu\text{mol/l}$  در مقایسه با  $2/4 + 0/3 \mu\text{mol/l}$ ). میزان کلیرنس کینین در کواشیورکور کمتر از یک سوم مقادیر بیماران خوب تغذیه شده ( $\text{mg/min}$   $31/5 \pm 8/5$  در مقایسه با  $108/5 \pm 34/8 \text{mg/min}$ ) و نیمه عمر حذف دارو نیز طولانی بود ( $15 \pm 4/4 \text{h}$  در مقایسه با  $8 \pm 1/3 \text{h}$ ). مولفین چنین استنباط کرده اند که ترکیب سوء تغذیه، کاهش اتصال به پروتئین پلاسما و کاهش متابولیسم در کبد مسئول تفاوت های مشاهده شده، می باشند. هیچ تغییر دوز دارویی پیشنهاد نگردید.

در مطالعه دیگری، در گابون<sup>1</sup>، هشت کودک مبتلا به سوء تغذیه کلی غیر مرتبط با کواشیورکور (به صورت داشتن یک نسبتی از دور آرنج دست چپ: به دور سر که  $< 0/279$  می باشد، تعریف می گردد ( $< 0/279$  «ازنج دست چپ») با هفت

کودک با وضعیت تغذیه ای طبیعی مقایسه شدند (88). کودکان در سن 60-9 ماهگی بودند. تنها در دو کودک متعاقباً داشتن مالاریا تایید گردید، و اگرچه کلیه کودکان در زمان مراجعه تب دار بودند. میانگین سطوح آلبومین سرم در دو گروه به ترتیب  $28/7$  و  $31$  بود. هر کودک دوز دارویی معادل  $16\text{mg/kg}$  کینین پایه ( $25\text{mg/kg}$  کینین رزورسین هیدروکلراید<sup>2</sup>؛ با نام تجاری کینیماکس<sup>3</sup>) را از طریق تزریق عمقی داخل عضلانی دریافت کردند که 12 ساعت بعد با دوز دیگری معادل  $8\text{mg/kg}$  دنبال گردید.  $t_{max}$  به شکل قابل توجهی در کودکان دچار سوء تغذیه کوتاه تر بود ( $1/1 \pm 0/4 \text{h}$  در مقایسه با  $2/2 \pm 1/2 \text{h}$ ). هیچ نوع تفاوتی جهت  $C_{max}$ ، حجم توزیع دارو یا اتصال

<sup>1</sup> - Gabon

<sup>2</sup> - quinine resorcin hydrochloride

<sup>3</sup> - Quinimax



پروتئین مشاهده نگردید. کلیرنس به شکل قابل توجهی در کودکان دچار سوء تغذیه سریع تر بوده ( $4/4 \pm 3/6 \text{ ml/min/kg}$  در مقایسه با  $2/3 \pm 1/4 \text{ ml/min/kg}$ )، و نیمه عمر کوتاه تر ( $6/3 \pm 1/8 \text{ h}$  در مقایسه با  $10/1 \pm 3/4 \text{ h}$ ) بود. غلظت در 12 ساعت بعد در کودکان دچار سوء تغذیه کمتر بود ( $3/3 \pm 1/6 \text{ mg/ml}$  در مقایسه با  $5/3 \pm 1/6$ ). ارتباط قابل توجهی مابین نیمه عمر حذف دارو و «نسبت دور آرنج دست چپ: به دور سر» وجود دارد. نسبت مابین ناحیه زیر منحنی هیدروکسی کینین<sup>1</sup>، متابولیت اصلی کینین، و زیر منحنی کینین به میزان قابل توجهی در گروه دچار سوء تغذیه بالاتر بوده و به شکل قابل توجهی مرتبط با «نسبت دور آرنج دست چپ: به دور سر» می باشد، که اشاره بر افزایش متابولیسم کینین در بیماران دچار سوء تغذیه می نماید.

مولفین پیشنهاد می کنند که فاصله استعمال دارو در کودکان دچار سوء تغذیه بایستی به 8 ساعت کاهش یابد، تا اینکه غلظت های پلاسمایی کینین مشابه غلظت هایی که در کودکان با تغذیه نرمال یافت می شود حاصل گردد.

در سومین مطالعه، از نیجریه، 40 کودک در چهار گروه تقسیم بندی شدند: کودکان با تغذیه طبیعی با یا بدون مالاریای مغزی، و کودکان دچار سوء تغذیه ( $>2SD$ ) پایین تر از میزان ارزش میانه برای حداقل 2 مورد از موارد ذیل: وزن - در مقابل - قد، وزن - در مقابل - سن و قد - در مقابل - سن) با یا بدون مالاریای مغزی (89). طیف سنی مطالعه شده 24-72 ماه بود. بیماران مبتلا به کواشیورکور مستثنی شدند. کلیه بیماران  $4/7 \text{ mg/kg}$  کینین پایه (یعنی معادل  $8 \text{ mg/kg}$  کینیماکس) را از طریق تزریق داخل وریدی در طول 4 ساعت دریافت نمودند. تزریق ها در مورد کودکان مبتلا به مالاریای مغزی هر 8 ساعت تکرار شدند.  $C_{max}$  در کودکان دچار سوء تغذیه بالاترین مقدار بود، و در آنهایی که مبتلا به مالاریا نبودند نسبت به آنهایی که مبتلا به مالاریا بودند بالاتر بود ( $8/5 \pm 4/7 \text{ mg/l}$  در مقایسه با  $7/7 \pm 2 \text{ mg/l}$ )؛ این مقدار در گروه های کنترل بدون و با ابتلا به مالاریا پایین ترین مقدار بود ( $3 \pm 2/1 \text{ mg/l}$  و  $6/6 \pm 3 \text{ mg/l}$ )؛ تفاوتی در مورد دو گروه های دچار سوء تغذیه و کنترل مبتلا به مالاریا مابین ناحیه زیر منحنی برای 0-8 ساعت و نیمه عمر حذف دارو وجود نداشت، ولیکن کلیه مقادیر بالاتر از مقدار در کنترل های بدون مالاریا بود. از طرف دیگر کلیرنس پلاسمایی کینین و حجم

<sup>1</sup> - hydroxy quinine



توزیع دارو در این سه گروه کمتر از کنترل های بدون مالاریا بود. غلظت های پلاسمایی آلفا 1- گلیکوپروتئین<sup>1</sup> و فراکشن های متصل شده به پروتئین- دارو در سه گروه ذکر شده افزایش داشت. کودکان دچار سوء تغذیه کلیرنس انگلی آهسته تری داشتند ولیکن تفاوت محسوس نبود. مولفین نتیجه گرفتند که سوء تغذیه کلی شدید و مالاریای مغزی اثر مشابهی بر روی فارماکوکینتیک کینین در کودکان داشته و دیگر اینکه تغییرات به واسطه مالاریای مغزی ایجاد شده در وضعیت کینین (در این حالت) تشدید نشده اند. آنها توصیه نمودند که جداول دوزبندی کنونی نبایستی در کودکان مبتلا به سوء تغذیه تغییر یابند.

### □ سولفادوکسین<sup>2</sup> - پریمتامین<sup>3</sup>:

مطالعاتی در مورد کینتیک سولفادوکسین - پریمتامین در بیماران دچار سوء تغذیه موجود نمی باشد. هر چند، داده های مشاهده شده در کودکان مهاجر رواندایی نشان داده است که کودکان دچار سوء تغذیه (که به صورت وزن- در مقابل - قد > (کمتر از 80% میانه مرجع با یا بدون ادم تعریف می شود) شکست درمانی محتمل تر از کودکان بدون سوء تغذیه بوده است (86% در مقایسه با 58%) (83). شمارش اولیه انگلی بالاتر و ایمنی میزبان، و نیز تفاوت های فارماکوکینتیک، نیز ممکن است در این یافته ها دخالت داشته باشند.

### □ تتراسیکلین:

شماری از اندک مطالعاتی بر روی کینتیک تتراسیکلین در بالغین دچار سوء تغذیه در هند صورت پذیرفته است. یک مطالعه کینتیک تتراسیکلین داخل وریدی و خوراکی را در بالغین مرد دچار سوء تغذیه و سالم مقایسه نموده است (90). در مقایسه با گروه کنترل، بیماران دچار سوء تغذیه اتصالات پروتئینی کمتر، نیمه عمر حذف دارویی کوتاه تر و کاهش حجم توزیعی دارو را دارا بودند. مولفین پیشنهاد می کنند که جهت حفظ سطوح تتراسیکلین در بالای حداقل غلظت ممانعت کننده (از رشد انگل)، بایستی فاصله دوز دارویی کاهش یابد. نتیجه گیری مشابهی به توسط مطالعه دیگری حاصل شد که در این مطالعه توزیع سریع تر تتراسایکلین و کلیرانس کامل تر نیز در گروه دچار سوء تغذیه دریافت گردید (91). هم چنین همان مؤلف، در مطالعه ای مجزا، بر

<sup>1</sup> - Alpha 1-glycoprotein

<sup>2</sup> - sulfadoxin

<sup>3</sup> - pyrimthamine



جذب خوراکی در مقایسه با تزریق داخل وریدی تتراسیکلین در انواع گوناگون سوء تغذیه مطالعه نمود. جذب خوراکی در بیماران مبتلا به سوء تغذیه پروتئین-انرژی و پلاگر<sup>1</sup> (نوعی بیماری آندمیک منطقه اروپای جنوبی و مرکزی است که به علت فقر اسیدنیکو تینیک ظاهر می شود و به شکل لکه های قرمز عود کننده بر روی پوست بدن همراه با پوسته ریزی ضعیف، اختلال گوارش، تشنج و غیره مشخص می شود.م) آهسته تر از بیماران مبتلا به آنمی یا بیماران با نقصان کمپلکس ویتامین B و کنترل های سالم بود. در مطالعه سومی، در بیماران مبتلا به ادم تغذیه ای در مقایسه با کنترل های سالم مشاهده گردید که  $C_{max}$  و ناحیه زیر منحنی مقادیر افزایش یافته، و کلیرانس و حجم توزیع کاهش یافته است (یعنی برخی تفاوت ها با بیماران دچار سوء تغذیه غیر مبتلا به ادم مشاهده گردید) (92).

#### □ داکسی سیکلین<sup>2</sup>:

یک مطالعه ای در هند کینتیک داکسی سیکلین ارائه شده به صورت خوراکی به بیماران بالغ را بررسی نموده است (93). در گروه دچار سوء تغذیه ناحیه زیر منحنی، نیمه عمر حذف و میزان اتصال پروتئین پلاسمایی کاهش، و میزان کلیرانس افزایش داشت. کلیرانس کلیوی در گروه کنترل و بیماران دچار سوء تغذیه مشابه بود. مولفین چنین خلاصه نمودند که افزایش کلیرانس تام بدن در مورد داکسی سیکلین ممکن است ناشی از متابولیسم بالاتر در بیماران دچار سوء تغذیه باشد. حالت پایدار و ثابت سطوح  $C_{max}$  پلاسمایی نسبت به بیماران سالم پایین تر بوده ولیکن هنوز در طیف درمانی قرار داشت.

این یافته ها چنین ارائه می کند که دوز توصیه شده به نظر ضروری نمی رسد.

#### □ سایر داروهای ضد مالاریایی:

مطالعاتی در مورد کینتیک کلیندامایسین<sup>3</sup>، آمودیاکین<sup>4</sup>، مشتقات آرتیمیسینین<sup>5</sup> (دی هیدروآرتیمیسینین<sup>1</sup>)، آرتیتر<sup>2</sup> - لومفانتترین<sup>3</sup>، مفلوکین<sup>4</sup> یا کینتیک پریماکین<sup>5</sup> در بیماران دچار سوء تغذیه وجود ندارد.

<sup>1</sup> - pellagra

<sup>2</sup> - Doxycycline

<sup>3</sup> - clindamycin

<sup>4</sup> - amodiaquine

<sup>5</sup> - artemisinin derivatives



### نتیجه گیری:

دلایل بسیاری وجود دارد که ممکن است فارماکوکینتیک ( دارویی) در بیماران دچار سوء تغذیه در مقایسه با آنهایی که خوب تغذیه شده اند، متفاوت باشد. هر چند، احتمالاً به استثنا کینین<sup>۵</sup>، داده های ناکافی جهت تغییر دوزهای اختصاصی که توصیه شده است در دسترس می باشد.

---

<sup>۱</sup> - *dihydro artemisinin*

<sup>۲</sup> - *artemeter*

<sup>۳</sup> - *lumefantrine*

<sup>۴</sup> - *mefloquine*

<sup>۵</sup> - *primaquine*

<sup>۶</sup> - *quinine*



### 16.3A مراجع:

1. Krugliak M, Ginsburg H. Studies on the antimalarial mode of action of quinoline-containing drugs: time-dependence and irreversibility of drug action, and interactions with compounds that alter the function of the parasite's food vacuole. *Life Sciences*, 1991, 49:1213-1219.
2. Bray PG et al. Access to hemoitin: the basis of chloroquine resistance. *Molecular Pharmacology*, 1998, 54:170-179.
3. Gustafsson LL et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983, 15:471-479.
4. Walker O et al. Plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in children during and after chloroquine treatment for malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983;16:701-705.
5. White NJ et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *New England Journal of Medicine*, 1988, 319:1493-1500.
6. Mnyika KS, Kihamia CM. Chloroquine-induced pruritus: its impact on chloroquine utilization in malaria control in Dar es Salaam. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 94:27-31.
7. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27:25-61.
8. Riou B et al. Treatment of severe chloroquine poisoning. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318:1-6.
9. Clemessy JL et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Critical Care Medicine*, 1996, 24:1189-1195.
10. Winstanley PA et al. The disposition of amodiaquine in Zambians and Nigerians with malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 29:695-701.
11. Hatton CS et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, 1986, 1:411-414.
12. Miller KD et al. Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35:451-458.
13. Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, 69:297-304.
14. Winstanley PA et al. The disposition of oral and intramuscular pyrimethamine/sulphadoxine in Kenyan children with high parasitaemia but clinically non-severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 33:143-148.
15. Price R et al. Pharmacokinetics of mefloquine combined with artesunate in children with acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43:341-346.
16. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 30:263-299
17. Simpson JA et al. Population pharmacokinetics of mefloquine in patients with acute falciparum malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 66:472-484.



18. Slutsker LM et al. Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990, 68:53–59.
19. Karbwang J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mefloquine in Thai patients with acute falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, 69:207–212.
20. Nosten F et al. Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 31:556–559.
21. Svensson US et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of artemisinin and mefloquine enantiomers in patients with falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 58:339–351.
22. Gimenez F et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in healthy Caucasians after multiple doses. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 83:824–827.
23. Bourahla A et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in young children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 50:241–244.
24. Bem JL, Kerr L, Stuerchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 95:167–179.
25. ter Kuile FO et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, 73:631–642.
26. Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. *Fact or fiction? Drug Safety*, 1995, 12:370–383.
27. Mai NTH et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet*, 1996, 348:917–921.
28. Supanaranond W et al. Lack of a significant adverse cardiovascular effect of combined quinine and mefloquine therapy for uncomplicated malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:694–696.
29. Eckstein-Ludwig U et al. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 2003, 424:957–961.
30. Navaratnam V et al. Pharmacokinetics of artemisinin-type compounds. *Clinical Pharmacokinetics*, 2000, 39:255–270.
31. Ashton M, Nguyen DS, Nguyen VH, et al. Artemisinin kinetics and dynamics during oral and rectal treatment of uncomplicated malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 63:482–493.
32. Ribeiro IR, Olliaro P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Médecine Tropical (Mars)*, 1998, 58(3 Suppl.):50–53.
33. Price R et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:547–555.
34. Leonardi E et al. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:182–183.
35. Van Vugt M et al. A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:65–69.





36. Kissinger E et al. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 63:48–55.
37. Hien TT et al. Neuropathological assessment of artemether-treated severe malaria. *Lancet*, 2003, 362:295–296.
- 37a. *Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy*. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/MAL/2003.1094)
38. Ezzet F, Mull R, Karbwang J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:553–561.
39. Murphy SA et al. The disposition of intramuscular artemether in children with cerebral malaria; a preliminary study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:331–334.
40. Hien TT et al. Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:4234–4239.
41. Mithwani S et al. Population pharmacokinetics of artemether and dihydroartemisinin following single intramuscular dosing of artemether in African children with severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57:146–152.
42. Brewer TG et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88 (Suppl. 1):S33–36.
43. Bethell DB et al. Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe Plasmodium falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:195–198.
44. Batty KT et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 45:123–129.
45. Newton PN et al. Antimalarial bioavailability and disposition of artesunate in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44:972–997.
46. Krishna S et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509–516.
47. Ilett KF et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53:23–30.
48. Newton PN et al. Comparison of oral artesunate and dihydroartemisinin antimalarial bioavailabilities in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1125–1127.
49. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
50. van Vugt M et al. No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:964–967.



51. Mihaly GW et al. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984, 17:441-446.
52. Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Medical Journal*, 1976, 2:1227-1229.
53. McGready R et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:545-552.
54. Sabchareon A et al. Efficacy and pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children with multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:201-206.
55. Helsby NA et al. The pharmacokinetics and activation of proguanil in man: consequences of variability in drug metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 30:593-598.
56. Kaneko A et al. Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics*, 1999, 9:317-326.
57. Wattanagoon Y et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 24:775-780.
58. Hussein Z et al. Population pharmacokinetics of proguanil in patients with acute P. falciparum malaria after combined therapy with atovaquone. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 42:589-597.
59. Wangboonskul J et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 44:247-251.
60. McGready R et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:553-557.
61. Veenendaal JR, Edstein MD, Rieckmann KH. Pharmacokinetics of chlorproguanil in man after a single oral dose of Lapudrine. *Chemotherapy*, 1988, 34:275-283.
62. White NJ et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Medicine*, 1982, 73:564-572.
63. van Hensbroek MB et al. Quinine pharmacokinetics in young children with severe malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 54:237-242.
64. Supanaranond W et al. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 40:49-52.
65. Waller D et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular quinine in Gambian children with severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84:488-491.
66. White NJ. Optimal regimens of parenteral quinine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:462-464.
67. Silamut K et al. Binding of quinine to plasma proteins in falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1985, 34:681-686.
68. Silamut K et al. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomuroid) and plasma protein binding of quinine in falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:311-315.



69. Mansor SM et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria infection on the plasma concentration of alpha 1-acid glycoprotein and the binding of quinine in Malawian children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:317–321.
70. Phillips RE et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1986, 21:677–683.
71. Hall AP et al. Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1973, 14:580–585.
72. Pukrittayakamee S et al. A study of the factors affecting the metabolic clearance of quinine in malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 52:487–493.
73. Newton PN et al. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:69–72.
74. Bruce-Chwatt LJ. Quinine and the mystery of blackwater fever. *Acta Leidensia*, 1987, 55:181–196.
75. White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1983, 5:173–175.
76. Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *Lancet*, 1985, 1:384–385.
77. Pukrittayakamee S, et al. Adverse effect of rifampicin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:1509–1513.
78. Newton PN et al. The Pharmacokinetics of oral doxycycline during combination treatment of severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49:1622–1625.
79. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2004, 27:535–554.
80. Ginsberg G et al. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*, 2004, 113(4 Suppl.):973–983.
81. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 182(Suppl. 1):S37–S53.
82. de Onis M et al. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bulletin of the World Health Organization*, 1993, 71:703–712.
83. Wolday D et al. Sensitivity of Plasmodium falciparum in vivo to chloroquine and pyrimethamine-sulfadoxine in Rwandan patients in a refugee camp in Zaire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:654–656.
84. Wellcome Trust Working Party. Classification of infantile malnutrition. *Lancet*, 1970, 2:302–303.
85. Wharton BA, McChesney EW. Chloroquine metabolism in kwashiorkor. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1970, 16:130–132.
86. Walker O et al. Single dose disposition of chloroquine in kwashiorkor and normal children – evidence for decreased absorption in kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 23:467–472.



87. Salako LA, Sowunmi A, Akinbami FO. Pharmacokinetics of quinine in African children suffering from kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1989, 28:197–201.
88. Treluyer JM et al. Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatric Research*, 1996, 40:558–563.
89. Pussard E et al. Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 65:500–510.
90. Shastri RA, Krishnaswamy K. Undernutrition and tetracycline half life. *Clinica Chimica Acta*, 1976 66:157–164.
91. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Tetracycline kinetics in undernourished subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 1981, 19:409–413.
92. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Tetracycline absorption in malnutrition. *Drug-Nutrition Interactions*, 1981, 1:23–29.
93. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Pharmacokinetics and plasma steady state levels of doxycycline in undernutrition. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1982, 14:785–789.



## ضمیمه 4

### داروهای ضد مالاریا و انتقال مالاریا

#### 1.4A اصول کلی انتقال مالاریا

مالاریا به توسط پشه های متعلق به جنس آنوفل<sup>1</sup> در میان جمعیت های انسانی گسترش داده می شود. پشه ماده زمانی که یک وعده غذایی از خون فرد بیمار را دریافت می کند به وسیله گامتوسیت ها<sup>2</sup>، یعنی مراحل جنسی انگل، آلوده می شود. گامتوسیت ها در بدن حشره برای یک دوره 6-12 روزه تکامل بیشتری می یابند، که بعد از این مدت انگل های تغییر شکل یافته تحت عنوان اسپوروزوئیت<sup>3</sup> ها می توانند یک انسان را از طریق گزش پشه آلوده شده، آلوده نمایند.

شدت انتقال مالاریا در یک ناحیه میزان درجاتی است که افراد با انگل های مالاریا و به وسیله پشه های آلوده شده تلقیح می شوند. این میزان تحت عنوان «میزان تلقیح سالیانه توسط حشرات»<sup>4</sup> یا *EIR* بیان می شود، که میزان گزش های پشه آلوده کننده که توسط یک فرد در یک سال دریافت می شود، می باشد. *EIR* به میزان زیادی اپیدمیولوژی مالاریا و الگوی بیماری بالینی در یک ناحیه را تعیین می نماید. حد نهایی طیف انتقال مالاریا در بخش های کمی از آفریقای گرمسیری یافت می شود. یعنی جایی که *EIRs* معادل 500-1000 می تواند حاصل گردد (1). حد پایین طیف (انتقال) *EIRs* معادل 0/01 یا کمتر است، که در آب و هوای معتدل قفقاز و آسیای مرکزی یعنی جایی که انتقال مالاریا تنها فقط حفظ می گردد، یافت می شود. مابین این بازه ها موقعیت هایی با مالاریای فصلی غیر پایدار، نظیر بیشتر آسیا و آمریکای لاتین، وجود دارد که *EIRs* در آنها در زیر 10 قرار می گیرد، و اغلب حدود 1-2 می باشد، و نیز موقعیت هایی پایدار ولی فصلی مالاریا، که در بیشتر آفریقای غربی، یعنی جایی که *EIR* در طیف 10-100 می باشد، قرار دارد.

نسبت پشه های آلوده شده در یک محل مرتبط با تعداد انسان های عفونی شده و عفونی کننده در ناحیه می باشد؛ بنابراین، پایین آوردن عفونی بودن اشخاص عفونی

<sup>1</sup> - *Anopheles*

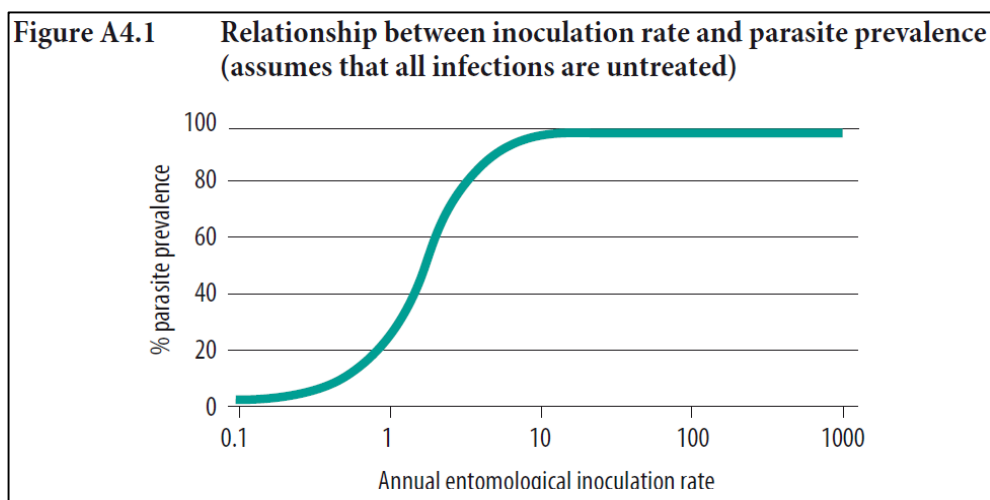
<sup>2</sup> - *gametocytes*

<sup>3</sup> - *sporozoites*

<sup>4</sup> - *annual entomological inoculation rate (EIR)*



شده برای ناقلین پشه ای در کاهش انتقال مالاریا و در نتیجه کاهش بروز<sup>1</sup> و شیوع<sup>2</sup> بیماری دخیل خواهد بود. هرچند ارتباط مابین *EIR* و شیوع مالاریا پیچیده بوده، و این ارتباط به واسطه اندازه ایمنی به مالاریا، الگوی اکتساب و از دست دادن آن، و اینکه آیا در منطقه درمان دارویی موثری وجود دارد یا نه، تحت تاثیر قرار می گیرد. ارتباط فرضی که در شکل A4-1 ارائه شده است چنین در نظر گرفته است که درمان دارویی وجود ندارد. در نواحی با انتقال پایین یعنی جایی که *EIRs* زیر 1 یا 2 می باشد، کاهش در میزان تلقیح منجر به کاهش تقریباً متناسبی در میزان شیوع مالاریا ( البته میزان بروز آن) خواهد شد. در *EIRs* بیش از 10، یعنی جایی که فراوانی زیادی در مخازن عفونی کننده وجود دارد، کاهش بزرگ در انتقال نیازمند ایجاد برخورد و تاثیر قابل توجهی بر شیوع مالاریا می باشد. هر چند تجربیات در زمینه مداخلات اصلی، نظیر استفاده از پشه بندهای آغشته به حشره کش و درمان های ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین، چنین پیشنهاد می کنند که، مداخلات موثر کاهش دهنده انتقال در اکثریت موقعیت ها در کاهش نسبت مرگ و میر<sup>3</sup> و حتی ناخوشی و بیماری<sup>4</sup> مفید به فایده می باشند (2و3).



<sup>1</sup> - incidence  
<sup>2</sup> - prevalence  
<sup>3</sup> - mortality  
<sup>4</sup> - morbidity



## 2.4 A تاثیر داروها بر روی انتقال مالاریا

داروها می توانند منجر به کاهش انتقال مالاریا از طریق دو مکانیسم شوند:

1- درمان به موقع و موثر عفونت خونی مالاریا با هر داروی ضد مالاریایی که تعداد گامتوسیت ها را با حذف مراحل غیر جنسی خونی که گامتوسیت ها از آنها مشتق می شود، کاهش خواهد داد. پاک سازی سریع تر انگل های خونی غیرجنسی اثر بیشتری بر روی کاهش عفونت زایی خواهد داشت. خصوصیات بالقوه ضد عفونت آرتمیسینین، بنابراین تا اندازه ای ناشی از عمل پاک سازی سریع انگلی آنها می باشد. در پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اوله، گامتوسیت ها دوره تکاملی کوتاهی را دارا بوده (2-3 روز) و گامتوسیت های بالغ دارای زندگی کوتاهی می باشند. لذا، درمان موثر عفونت خونی با مراحل غیرجنسی به تنهایی جهت از میان بردن عفونت زایی برای پشه ها کافی خواهد بود. در پلاسمودیوم فالسی پاروم، گامتوسیت ها زمان بیشتری برای تکامل نیاز دارند (حدود 12 روز) و از انگل های جوان (مروزوئیت<sup>1</sup>) بالغ می شوند. در جریان خون محیطی، ممکن است گامتوسیت ها برای بیش از چندین هفته عفونی باقی بمانند. از این رو، عفونت زایی عفونت پلاسمودیوم فالسی پاروم می تواند برای چندین هفته پس از آنکه بیمار به طور موفقیت آمیز درمان شده است باقی بماند، مگر اینکه یک درمان خاص ضد گامتوسیتی (به طور مثال پریماکین، ذیل را مشاهده نمایید) استفاده شود.

2. از طریق کم کردن عفونت زایی انگل یا اثر مستقیم بر روی گامتوسیت ها (گامتوسیتوسیدال<sup>2</sup>) و یا اثر بر روی مراحل تکاملی انگل در پشه (اثر اسپورونتیسیدال<sup>3</sup>) (جدول 1.4؛ شکل 2.4A). در گذشته کلروکین به طور گسترده جهت درمان بیماری حاصل از پلاسمودیوم فالسی پاروم (انگل های خونی در مراحل غیر جنسی) استفاده می گردید، که بر علیه گامتوسیت های جوان نیز عمل می نماید، ولیکن اثر سرکوب کنندگی بر روی (5) عفونت زایی گامتوسیت های بالغ عفونت زاء نداشت (6)، و حتی ممکن است آن را (توانایی عفونت زایی را) افزایش دهد. در مقابل، سولفادوکسین - پریمتامین حامل بودن گامتوسیت را افزایش داده ولیکن عفونت زایی آنها را کاهش می دهد (6-8).

<sup>1</sup> - merozoite

<sup>2</sup> - gametocytocidal

<sup>3</sup> - sporonticidal



آرتمیسینین موثرترین داروی گامتوسیتوسیدال در میان آنهاست که به طور رایج جهت درمان عفونت خونی به مراحل غیر جنسی به کار می رود (9-13). این داروها گامتوسیت های جوان را تخریب نموده، و از ورود گامتوسیت های عفونی جدید به داخل جریان خون جلوگیری می کنند، ولیکن اثر اندکی بر روی گامتوسیت های بالغ، که ممکن است در زمان درمان در جریان خون حضور داشته باشند، دارا می باشد (12). پریماکین، یک داروی 8-آمینوکینولین<sup>1</sup>، که به طور گسترده به عنوان یک داروی هیپنوزوئیتیسیدال<sup>2</sup> و جهت پیشگیری از عودهای<sup>3</sup> پلاسمودیوم ویواکس استفاده می شود، بر روی گامتوسیت های بالغ اثر کرده و پاک سازی گامتوسیت را تسریع می نماید (12). افزودن پریماکین به ACTs (درمان های ترکیبی با آرتمیسینین) در درمان عفونت های پلاسمودیوم فالسی پاروم سودمند خواهد بود، چرا که این دارو بر روی گامتوسیت های بالغ عفونت زا، که آرتمیسینین اثر اندک داشته یا هیچ اثری بر روی آنها ندارد، اثر می گذارد (14).

**Table A4.1 Effects of some commonly used antimalarials on the infectivity of *P. falciparum* to the mosquito**

Drug	Effect of treatment			Overall effect on suppressing infectivity <sup>a</sup>
	Gametocytocidal	Sporonticidal		
	Viability of young sequestered gametocytes	Viability of mature circulating gametocytes	Infectivity of gametocytes to mosquitoes	
Chloroquine	Reduces	No effect (4)	Enhances (5)	+
Sulfadoxine-pyrimethamine	No effect	Increases (5-7)	Suppresses (5-7)	±
Artemisinin derivatives	Greatly reduces (8-11)	Little effect (11)	Unknown	+++
Primaquine	Unknown	Greatly reduces (11)	Unknown	+++
Quinine (4)	No effect	No effect	No effect	None

<sup>a</sup> ±: No overall effect; +: moderate effect; ++: high effect; +++: very high effect

#### 1.2.4A در موقعیت های با انتقال پایین تا متوسط:

بیشترین نتیجه مستقیم پایین آوردن عفونت زایی انگل به توسط استفاده از داروها، در نواحی با انتقال پایین یعنی در جایی که بیماران علامت دار اکثریت مخازن عفونت زا را

<sup>1</sup> - 8-aminoquinoline

<sup>2</sup> - hypnozoiticidal

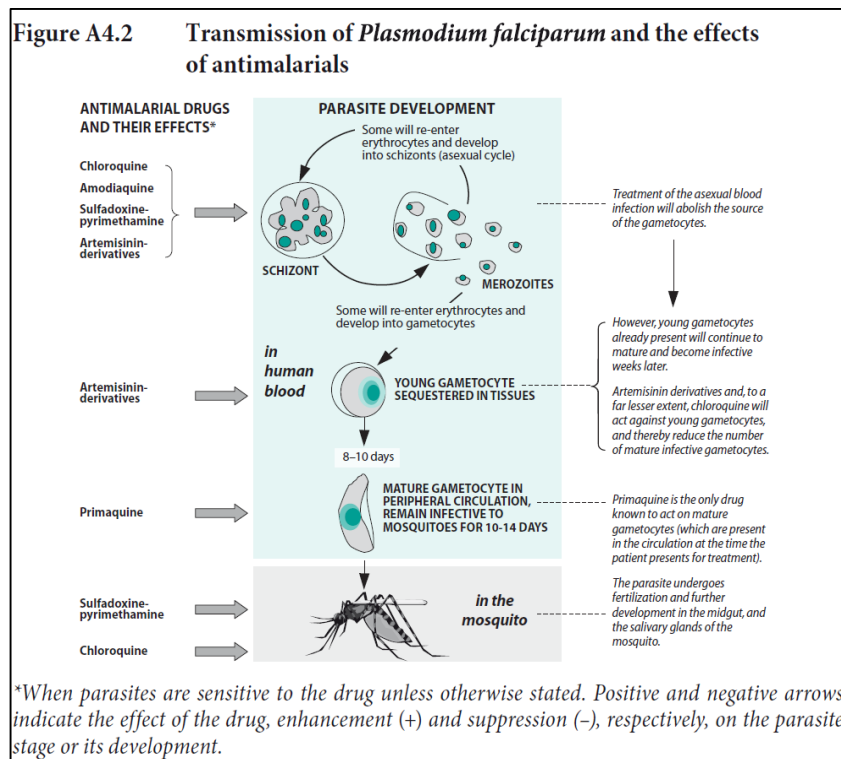
<sup>3</sup> - relapses





تشکیل می دهند، مشاهده می شود. در این مکان ها، استراتژی جهت کوتاه نمودن دوره عفونی بودن بیماران و نیز کاهش عفونت زایی گامتوسیت ها، تاثیر مشخصی بر روی انتقال مalaria خواهد داشت. در این موقعیت ها، کاهش در انتقال تقریباً به طور متناسب سبب کاهش شیوع<sup>1</sup> عفونت و بروز<sup>2</sup> بیماری خواهد شد.

بنابراین، در نواحی با انتقال پایین تا متوسط، تدارک و پیش بینی درمان موثر و فوری بیماران مالاریایی، هم به عنوان ابزاری جهت حصول اهداف درمانی جهت کاهش مرگ و میر<sup>3</sup> و بیماری زایی<sup>4</sup>، و هم به عنوان هدف بهداشت عمومی جهت کاهش دادن انتقال، مهم می باشد. به علاوه، استفاده از داروهای گامتوسیتوسیدال<sup>5</sup> خاص در کوتاه نمودن انتقال یاری خواهد نمود.



<sup>1</sup> - prevalence

<sup>2</sup> - incidence

<sup>3</sup> - mortality

<sup>4</sup> - morbidity

<sup>5</sup> - gametocytocidal



## 2.2.4 A در موقعیت های با انتقال شدید

در وضعیت های با انتقال شدید، افراد آلوده شده ولی بدون علامت بخش مهمی از مخازن عفونت را تشکیل می دهند. اگرچه موارد درمان شده (به طور عمده کودکان) تراکم بالاتری از گامتوسیت ها را دارا بوده و عفونت زایی نیز مسلماً مرتبط با تراکم گامتوسیتی است، با این حال کودکان تنها یک نسبتی از مخازن عفونت را تشکیل می دهند (15). این مطلب، همراه با این حقیقت که، در وضعیت های با انتقال بالا، کاهش قابل توجهی در میزان انتقال جهت ایجاد تاثیر بر روی شیوع انگل (و بروز بیماری) مورد نیاز می باشد، حالت اجتناب ناپذیری را جهت معرفی یک ترکیب متوقف کننده عفونت زایی به جدول درمانی ایجاد می نماید. هر چند، هم چنان که تلاش های کنترل مalaria در کشورهای با آندمیسیته بالا شدت می یابد، میزان انتقال کاهش یافته و رژیم های دارویی کاهش دهنده عفونت زایی نقش موثری در حفظ و نگهداری این دستاوردها ایفا می نمایند.

### کاربرد داروهای ضد مالاریایی جهت کاهش عفونت زایی:

- در موقعیت های با انتقال پایین توجیه می گردد؛
- در موقعیت های با انتقال بالا و زمانی که میزان انتقال به واسطه کنترل موثر مalaria پایین آورده شده است سودمند خواهد بود.

## 3.4 A استراتژی هایی جهت کاهش انتقال انگل های مقاوم به دارو:

کاربرد مداوم دارویی که انگل تا اندازه ای (به آن) مقاوم شده است مزیتی انتخابی به انگل های مقاوم خواهد بخشید و انتقال آنها را تسهیل خواهد نمود. در حضور دارو، عفونت های اندک مقاوم تراکم بالاتری از گامتوسیت ها را نسبت به آنهایی که حساس هستند ایجاد می نمایند (17، 16، 11، 10، 7 و 6). مقاومت دارویی منتهی به بازگشت مجدد<sup>1</sup> خواهد شد، که با درجات بالاتر حاملین گامتوسیتی نسبت به عفونت های اولیه مرتبط می باشد. لذا، عفونت های مقاوم به دارو، نسبت به انواع حساس گامتوسیت های بیشتری ایجاد می نمایند. دوماً، نشان داده شده است که گامتوسیت های حامل ژن های مقاومت برای پشه ها عفونی تر هستند. آنها تراکم بالاتری از انگل ها (اووسیست ها<sup>2</sup>) را در پشه ها ایجاد نموده، نسبت بالاتری از پشه ها را نسبت به آنهایی که حامل

<sup>1</sup> - recrudescence

<sup>2</sup> - oocyst



ژن های حساس هستند آلوده می نمایند (12، 8 و 7). مطالعات مولکولی بر روی انتقال دو ژن پلاسمودیوم فالسی پاروم که مرتبط با مقاومت با کلروکین می باشند یعنی ژن های *pfCRT* , *pfMDR* نشان داده است که گامتوسیت هایی که حامل این ژن ها می باشند اووسیت های بیشتری تولید نموده و هم چنین نسبت به گامتوسیت های ژنوتایپ حساس برای پشه ها عفونت زا تر هستند (17).

دو نکته ای که جهت توجه اهمیت دارد این است که:

□ استفاده مداوم از داروی غیر موثر به طور انتخابی انتقال انگل مقاوم به دارو را افزایش و پراکندگی آنها را تسریع خواهد نمود؛

□ درمان به موقع بیماران مالاریایی با یک داروی ضد مالاریایی موثر بیشترین شانس حذف گسترش انگل های مقاوم به دارو را ایجاد می نماید.

وقتی کاهشی در درجات انتقال، به طور مثال، به واسطه کنترل ناقل، حاصل می گردد، این فرایند گسترش انگل های استرین های هم حساس و هم مقاوم را خواهد کاست، ولیکن شواهد چنین پیشنهاد می کنند که، در فقدان حضور فشار دارویی، انگل های مقاوم در مقایسه با استرین های حساس در وضعیت حیاتی نامناسبی قرار خواهند گرفت (19 و 18). لذا شرایط سخت گیرانه در مورد انتقال که از طریق کنترل پشه ها حاصل می گردد، منجر به حذف انتخابی انگل های مقاوم به دارو خواهد گردید (20).

این مطلب به واسطه تجربیات حاصل از فیلد در موارد ذیل تایید شده است:

□ زیمبابوه<sup>1</sup>، یعنی جایی که اسپری نمودن خانه با حشره کش ها جهت کاهش انتقال مالاریا با کاهشی در مقاومت دارویی مرتبط بوده است (20)؛

□ در مناطق کانونی در هندوستان و سریلانکا، ترکیبی از ابزارهای شدید کنترل ناقل و تغییر مسیر در جهت استفاده از داروی موثر منتهی به کاهش مشخصی و، در برخی موارد، حتی حذف پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم به کلروکین از کانون ها گردیده است؛

□ تایلند غربی، جایی که سطوح بالای مقاومت به مفلوکین در دهه 1990 غالب و فراگیر و به کارگیری پشه بندهای آغشته به حشره کش ها و درمان ترکیبی با

<sup>1</sup> - Zimbabwe



آرتمیسینین (*ACTs*) جهت درمان مالاریا با افزایشی در حساسیت برون تنی<sup>۱</sup> پلاسمودیوم فالسی پاروم به مفلوکین همراه گردید (22).

زمانی که انگل به دارویی که جهت اهداف درمانی به کار می رود مقاوم بشود، محتمل به نظر نمی رسد که داشتن خصوصیات ضد عفونت زایی در همان دارو کمکی به کاهش گسترش انگل های مقاوم بنماید بلکه، بالعکس، آن دارو مساعد برای گسترش انگل های مقاوم نسبت به انواع حساس به واسطه فراهم نمودن مزیت حیاتی برای گامتوسیت هایی که حامل ژن مقاومت هستند، خواهد بود (23). هر چند، اگر که، دارویی با داروی دیگری که فعالیت متوقف کنندگی انتقال داشته و اهداف بیوشیمیایی متفاوتی را در انگل دارا باشد، ترکیب گردد، آنگاه انتقال انگل های مقاوم به داروی اول را بلوک خواهد نمود. بنابراین، در یک درمان ترکیبی با آرتمیسینین (*ACT*)، مشتقات آرتمیسینین احتمال ظهور و گسترش انگل های مقاوم به داروی شریک را، به علت آنکه آن دارو زمان پاک سازی از انگل کوتاه تری داشته و دارای خصوصیات ضد- عفونی می باشد، کاهش خواهد داد (11، 17، 24).

در حالیکه روش های کنترل ناقلین، نظیر اسپری نمودن حشره کش های ابقایی و به کارگیری پشه بندهای آغشته به حشره کش ها، به طور کلی برروی جمعیت انگلی می توانند و خواهند اثر گذاشت، داروهای ضد مالاریایی که انتقال را متوقف می نمایند تنها بر روی انگل های عفونت هایی که درمان می شوند، اثرگذاری خواهند داشت. این اثر، در موقعیت های با انتقال بالا، به علت افراد عفونی شده ای که بیمار هستند حتی کمتر خواهد بود، و تنها یک نسبت کوچکی از درمان مخازن انگلی را تشکیل خواهد داد؛ بنابراین، درمان دارویی بر علیه عفونت اثر کمتری نسبت به روش های کنترل ناقلین در کاستن گسترش انگل های مقاوم خواهند داشت.

سایر نکات مهم مطابق ذیل می باشد:

□ کاهش انتقال از طریق کنترل پشه به کاهش گسترش مقاومت دارویی کمک خواهد نمود؛

□ استراتژی درمانی جهت کاستن گسترش موتانت های مقاوم به درمان نیازمند ترکیبی از داروهای شفابخش با داروی دیگری، که دارای اثرات سرکوب گری عفونت بر روی اهداف انگلی است ( که در دو دارو متفاوت می باشند) خواهد بود. غیر محتمل به

<sup>۱</sup> - *in vitro*



نظر می رسد که قرار گرفتن هر دو خصوصیت در همان دارو بر علیه گسترش انگل های مقاوم محافظت ایجاد نماید؛

چنین استراتژی های درمانی با روش های کنترل پشه ها در پیشگیری از گسترش مقاومت دارویی اثر هم افزایی (سینرژستیک) خواهند داشت.

#### **4.4A خلاصه و نتیجه گیری:**

داروهای ضد مالاریایی نقش مهمی را در کاهش انتقال مالاریا و در کاستن گسترش انگل های مقاوم به دارو ایفا می نمایند. درمان به موقع عفونت های خونی، از قبیل فراهم آوردن دسترسی مناسب به تشخیص و درمان، به خودی خود، در کاهش انتقال مالاریا موثر خواهد بود. داروهای ضد مالاریایی با فعالیت های خاص سرکوبگری عفونت (به طور مثال مشتقات آرتیمیسینین، پریماکین) حتی بیشتر انتقال مالاریا را کاهش خواهند داد و تقریباً در کلیه درجات شدت انتقال عمل می کنند، ولیکن در میان استراتژی های متوقف نمودن انتقال که در حال حاضر جهت کاستن گسترش مقاومت دارویی در دسترس می باشد، کنترل پشه ها به ویژه، بیشترین تاثیر را خواهد داشت. استراتژی های درمانی جهت کاهش گسترش انگل های مقاوم به درمان نیازمند استفاده نمودن از داروها در ترکیب با یک داروی (یا داروهای) شریک که دارای اثرات متوقف کنندگی عفونت باشند، خواهند بود. این مطالب بایستی در تعیین فرمولاسیون سیاست های ملی درمانی در نظر گرفته شود. سرکوب و متوقف نمودن عفونت زایی مالاریا بایستی به عنوان یک جزء مهم فعالیت ها در توسعه داروهای ضد مالاریایی در نظر گرفته شود.



## 5.4 A مراجع:

1. Hay SI et al. Annual Plasmodium falciparum entomological inoculation rates (EIR) across Africa: literature survey, internet access and review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000. 94:113-127.
2. Lengeler C, Smith TA, Armstrong-Schellenberg J. Focus on the effect of bed nets on malaria morbidity and mortality. *Parasitology Today*, 1997. 13:123-124.
3. Molineaux L. Malaria and mortality: some epidemiological considerations. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1997, 91:811-825.
4. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malaria Journal*, 2008, 7(Suppl 1):S8.
5. Bruce-Chwatt L. *Chemotherapy of malaria*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1981.
6. Hogh B. The differing impact of chloroquine and pyrimethamine/sulfadoxine upon the infectivity of malaria species to the mosquito vector. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58:176-182.
7. Robert V et al. Gametocytemia and infectivity to mosquitoes of patients with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria attacks treated with chloroquine or sulfadoxine plus pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:210-216.
8. von Seidlein L et al. Risk factors for gametocyte carriage in Gambian children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65:523-527.
9. von Seidlein L et al. A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58:638-644.
10. Targett G et al. Artesunate reduces but does not prevent post treatment transmission of Plasmodium falciparum to Anopheles gambiae. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1254-1259.
11. Drakeley CJ et al. Addition of artesunate to chloroquine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Gambian children causes a significant but short-lived reduction in infectiousness for mosquitoes. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:53-61.



12. Pukrittayakamee S et al. Activities of artesunate and primaquine against asexual- and sexual-stage parasites in falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:1329–1334.
13. Chotivanich K et al. Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50:1927–1930.
14. Shekalaghe S et al. Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. *PLoS ONE*, 2007, 2:e1023.
15. Githeko, AK et al. The reservoir of *Plasmodium falciparum* malaria in a holoendemic area of western Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:355–358.
16. Handunnetti et al. Features of recrudescence of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections confer a survival advantage on parasites, and have implications for disease control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:563–567.
17. Hallett RL et al. Combination therapy counteracts the enhanced transmission of drug-resistant malaria parasites to mosquitoes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:3940–3943.
18. De Roode JC et al. Host heterogeneity is a determinant of competitive exclusion or coexistence in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 2004. 271:1073–1080.
19. De Roode JC et al. Competitive release of drug resistance following drug treatment of mixed *Plasmodium chabaudi* infections. *Malaria Journal*, 2004, 3:33–42.
20. Molyneux DH et al. Transmission control and drug resistance in malaria: a crucial interaction. *Parasitology Today*, 1999, 15:238–240.
21. Mharakurwa S et al. Association of house spraying with suppressed levels of drug resistance in Zimbabwe. *Malaria Journal*, 2004, 3:35.
22. Nosten F et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet*, 2000, 356:297–302.
23. Hastings IM. Gametocytocidal activity in antimalarial drugs speeds the spread of drug resistance, *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:1206–1217.
24. White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: Rationale for combination chemotherapy for malaria, *Parasitology Today*, 1996, 12:399–401.



## ضمیمه 5

### تشخیص مالاریا

#### 1.5 A تشخیص بر پایه علائم (بالینی):

مالاریا عامل شایع تب و بیماری در نواحی آندمیک می باشد (1 و 2)؛ ولیکن تشخیص دقیق مالاریا با استفاده از مجموعه معیارهای بالینی امکان پذیر نمی باشد، چرا که آثار و علائم مالاریا، به طور مثال تب، لرز، سردرد و بی اشتهایی، غیر اختصاصی بوده و در بسیاری از بیماری ها و شرایط شایع می باشند. مناسبت معیارهای تشخیص بالینی خاص مطابق شدت انتقال، گونه انگل مالاریا و سایر عوامل متداول ایجاد تب از ناحیه ای به ناحیه ای دیگر تفاوت می نماید (3). ممکن است سایر بیماری هایی که هم زمان با مالاریا روی می دهند نیز در تظاهرات بیماری اثر بگذارد. اچ آی وی<sup>1</sup> / ایدز<sup>2</sup> می تواند احتمال خطر اکتساب مالاریا یا پیشرفت بیماری به مالاریای شدید را، بسته به انتقال مالاریا در منطقه و سن بیماران، افزایش دهد؛ ولیکن ایدز همچنین می تواند منتهی به افزایش در بروز بیماری های تب داری که مالاریا نمی باشند گردد، که پیچیده تر کننده ترین مطلب در تشخیص مالاریا بر پایه علائم می باشد (4).

ممکن است استفاده از سیستم هایی که به طور تفصیلی و جزء به جزء به نشانه ها و علائم بالینی مالاریا اهمیت داده و آنها را طبقه بندی می کنند دقت تشخیص بالینی را بهبود بخشد، ولیکن هنوز هم نتایج از نظر حساسیت و اختصاصیت در درجات پایین قرار دارند. مطالعاتی در گامبیا<sup>3</sup> حساسیت 70-88% و ویژگی 63-82% را حاصل نمود. هم چنین ممکن است این روش ها جهت انجام و نظارت تحت شرایط عملی پیچیده باشند، و بسیاری از علائم کلیدی و نشانه های مالاریا در یک منطقه، ممکن است در جاهای دیگر غیر کاربردی باشد (6 و 5).

مروری بر ده مطالعه اشاره بر این دارد که استفاده محدودکننده تر از الگوریتم های بالینی (الگوریتم به روش گام به گام حل مسئله مثلاً برای رسیدن به تشخیص گفته می شود.م) تنها منجر به صرفه جویی ناچیزی در بهای دارو و در مقایسه با استفاده از

<sup>1</sup> - HIV

<sup>2</sup> - AIDS

<sup>3</sup> - Gambia





تشخیص بر پایه تب می گردد، و در مناطق با شیوع بالا، این کار به میزان زیادی احتمال از دست دادن (تشخیص ندادن) عفونت های مالاریایی را افزایش می دهد (7).

### 2.5 A میکروسکوپ نوری:

وقتی که روش میکروسکوپی به خوبی انجام پذیرد علاوه بر فراهم نمودن تشخیصی با درجات بالای حساسیت و اختصاصیت، به ما اجازه کمیت سنجی انگل های مالاریا و تعیین هویت گونه های آلوده کننده را نیز می دهد. روش میکروسکوپ نوری (به علت سختی هایی) در تعلیم افراد و نظارت نمودن بر انجام کار آنها هزینه های نسبتاً بالایی را شامل می گردد، ولیکن، به ویژه، زمانی که تعداد موارد بالا باشد هزینه های عملی پایین می آید. ممکن است تکنیک های میکروسکوپی در تشخیص بیماری های غیر مالاریایی نیز به کار گرفته شوند.

این روش به عنوان « استاندارد فیلد<sup>1</sup> » در نظر گرفته می شود و در مقابل حساسیت و اختصاصیت سایر روش ها نیز بایستی ارزیابی گردد. یک میکروسکوپیست ماهر قادر به جداسازی انگل های غیر جنسی در تراکمی کمتر از 10 انگل در هر میکرولیتر ( $\mu l$ ) می باشد، ولیکن تحت شرایط تیپیک فیلد محدوده حساسیت تقریباً 100 انگل در هر میکرولیتر است (8). روش میکروسکوپ نوری دارای مزایای مهمی می باشد که شامل:

هزینه مستقیم پایین، البته اگر که زیرساختارهای حفظ و نگهداری سرویس خدماتی در دسترس باشد،

حساسیت بالا، البته اگر که کیفیت میکروسکوپ بالا باشد،

تفریق مابین گونه های پلاسمودیوم،

قابلیت پایش پاسخ به درمان،

قابلیت استفاده جهت تشخیص بسیاری از موارد دیگر.

حفظ و نگهداری کیفیت خوب روش میکروسکوپی به دلایل چندی می تواند مشکل باشد: نیاز به آموزش مناسب و نظارت بر کارکنان آزمایشگاه؛ نیاز به اتکا بر جریان الکتریسیته؛ تاخیر در تهیه و آماده نمودن نتایج بیماران؛ و نیاز جهت حفظ اطمینان از کیفیت و کنترل خدمات آزمایشگاهی.

<sup>1</sup> - field standard



تلاش های چندی جهت بهبود روش میکروسکوپی مalaria انجام پذیرفته است، ولیکن هیچ کدام بهتر از روش کلاسیک رنگ آمیزی گیمسا<sup>1</sup> و میکروسکوپی با روغن ایمرسیون<sup>2</sup> ( یعنی مشاهده گسترش تهیه شده و رنگ آمیزی شده با گیمسا تحت عدسی 100× شیئی همراه با روغن ایمرسیون که لازمه استفاده از عدسی 100× شیئی می باشد.) جهت انجام مراحل در موقعیت های مراقبت بهداشتی تیبیک نبوده است.

### 3.5 A تست های تشخیص سریع:

تست های تشخیص سریع آزمایشات ایمونوکروماتوگرافیک می باشند که آنتی ژن های اختصاصی - آنتی ژن را در یک نمونه خون نوک انگشت<sup>3</sup> جداسازی می نمایند. برخی تست ها تنها یک گونه (پلاسمودیوم فالسی پاروم) را جداسازی نموده و سایرین یکی یا تعداد بیشتری از گونه های دیگر انگل های مalariaی انسانی را ( پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اواله) جداسازی می نمایند (10-12). این تست ها در اشکال مختلف به صورت تجاری در دسترس می باشند، به طور مثال به صورت نوار (دپ استیک<sup>4</sup>)، کاست<sup>5</sup> یا کارت<sup>6</sup>. کاست ها و کارت ها جهت استفاده در شرایط دشوار خارج از مراکز و تسهیلات بهداشتی ساده تر می باشند.

اجرا و تفسیر تست های سریع تشخیصی نسبتاً ساده می باشند، و این روش ها نیازمند جریان الکتریسیته یا تجهیزات خاصی نمی باشد. WHO توصیه می نماید که چنین آزمایشاتی بایستی حساسیتی بیش از 90% (>90%) در جداسازی پلاسمودیوم ها در تراکمی بیش از 100 انگل در هر میکرولیتر خون، داشته باشد. WHO فهرستی از شرکت های سازنده تست های تشخیص سریع (RDT) که دارای گواهینامه

ISO/ 13485 : 2003 به عنوان مدرکی از کیفیت ساخت می باشند را ارائه می نماید، که این فهرست قابلیت اجرای تست های تجاری در دسترس را بررسی می نماید. آزمایشات رایج بر پایه جداسازی پروتئین غنی از هیستیدین<sup>7</sup> (HRP2) که اختصاصی پلاسمودیوم فالسی پاروم می باشد، لاکتات دهیدروژناز پلاسمودیومی<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Giemsa- staining

<sup>2</sup> - Oil- immersion

<sup>3</sup> - finger- prick

<sup>4</sup> - dipstick

<sup>5</sup> - cassette

<sup>6</sup> - card

<sup>7</sup> - histidin – rich protein 2 (HRP2)



(*PLDH*) اختصاصی برای همه (گونه ها)<sup>۲</sup> یا اختصاصی گونه<sup>۳</sup> یا آلدولاز<sup>۴</sup> اختصاصی همه (گونه ها) می باشند. این آنتی ژن ها خصوصیات مختلفی را دارا می باشند، که ممکن است بر مناسب بودن آنها جهت استفاده در وضعیت های مختلف اثر بگذارد، و در زمان ایجاد سیاست های توسعه *RDT* بایستی این مطلب مدنظر قرار بگیرد. این آزمایشات مزایای بالقوه بسیاری را دارا می باشند، که شامل:

□ توانایی در فراهم نمودن سریع نتایج؛

□ نیازمندی های کمتری جهت آموزش و تربیت افراد کارآموده لازم است (مثلاً، یک کارمند بهداشت عمومی در عرض یک روز می تواند آموزش داده شود)؛

□ تقویت اطمینان بیمار در تشخیص و به طور کلی به مرکز بهداشتی.

هم چنین معایب بالقوه ای نیز وجود دارد، که شامل:

□ احتمال تفسیر نادرست یک نتیجه به صورت مثبت، به طوری که در بیماران مبتلا به پارازیتمی ناشی از ناخوشی دیگری، به ویژه زمانی که ایمنی میزبان بالا باشد، دلالت بر حضور مالاریا بکند؛

□ عدم توانایی، در مورد برخی از *RDTs* ها، در تمایز عفونت های جدید از یک عفونت که اخیراً و به طور موثر درمان شده است؛ این مسئله ناشی از تداوم آنتی ژن های خاص هدف (مثل *HRP2*) در خون برای 1-3 هفته پس از درمان موثر می باشد؛

□ حساسیت غیرقابل پیش بینی در فیلد (20-13)؛ این مشکل با احتیاط انجام دادن (آزمایش)، آزمایش نمودن مراحل، و انتقال و ذخیره سازی مناسب می تواند تقلیل یابد. *WHO* آزمایش نمودن بچ (لات)<sup>۵</sup> را پیش از استفاده در فیلد تسهیل می نماید (بچ (یا لات) به سری تولید شده از یک محصول بیولوژیک مثل واکسن اشاره می کند، به عبارتی به مجموعه مثلاً واکسنی که در یک پروسه تولیدی حاصل می گردد شماره ای می دهند که دلالت بر شماره بچ (لات) آن سری تولید می کند.م).

<sup>۱</sup> - *plasmodium lactate dehydrogenase (PLDH)*

<sup>۲</sup> - *pan- specific*

<sup>۳</sup> - *species- specific*

<sup>۴</sup> - *aldolase*

<sup>۵</sup> - *Lot (batch)*



حساسیت های منتشر شده در مورد *RDTs* جهت پلاسمودیوم فالسی پاروم و در مورد برخی محصولات که به طور گسترده استفاده می شوند از طیف های قابل مقایسه با روش های خوب میکروسکوپی در فیلد ( $90\% >$  حساسیت در زمانی که 100-500 انگل در میکرولیتر خون وجود دارد) تا موارد بسیار ضعیف (50-40%) را ارائه نموده است. عموماً حساسیت ها جهت سایر گونه ها کمتر می باشد. ممکن است دلایل جهت حساسیت پایین شامل: ساخت ضعیف تست توسط شرکت سازنده؛ آسیب ناشی از مواجهه با دما یا رطوبت بالا؛ آماده سازی و تفسیر نادرست توسط کاربران انتهایی؛ و تنوع در آنتی ژن هدف (12) باشد. مطالعات متعدد نشان داده است که کارکنان بهداشتی، داوطلبان و عاملان بخش خصوصی می توانند با آموزش و نظارت کافی، *RDTs* را به طور صحیح استفاده نموده و تشخیص دقیق مالاریایی را فراهم نمایند.

انتظار می رود که استفاده از یک تشخیص تایید کننده با هر دوی هم روش میکروسکوپی یا *RDTs* استفاده زیادی از داروهای ضد مالاریایی را با اطمینان از اینکه درمان در بیماران با عفونت مالاریایی تایید شده، در مقابل درمان همه بیماران همراه با تب، هدف بندی شده است کاهش بدهد. هر چند، اگر چه ممکن است متولیان بهداشت مایل به اجرای تست های تشخیصی باشند، ولیکن همیشه بر طبق نتایج رفتار نمی کنند. این مطلب به ویژه زمانی که تست ها منفی باشند مصداق می یابد. لذا، مهم است که از دقت و صحت تشخیص بر پایه انگل اطمینان حاصل نموده و این مطلب را به کاربران نهایی نشان داده، و آنها را با تدابیری جهت مدیریت کافی هر دوی نتایج مثبت و منفی آماده نماییم.

#### **4.5 A تشخیص ایمنولوژیکی و روش های جداسازی مولکولی بر پایه *PCR*:**

جداسازی آنتی بادی های ایجاد شده در مقابل انگل ها، که ممکن است جهت مطالعات اپیدمیولوژیکی مفید باشند، جهت استفاده در مدیریت بیماران مشکوک به داشتن مالاریا به اندازه کافی نه حساس بوده و نه اختصاصی می باشد.

تکنیک های جداسازی *DNA* انگل، بر پایه واکنش زنجیره ای پلی مرز<sup>1</sup> بسیار حساس بوده و جهت جداسازی عفونت های مخلوط، به ویژه در موارد تراکم پایین انگلی بسیار سودمند می باشند. آنها جهت مطالعه بر روی مقاومت دارویی و سایر

<sup>1</sup> - polymerase chain reaction (*PCR*)



تحقیقات اپیدمیولوژیکی اختصاصی شده (22) نیز مفید بوده، ولیکن به طور کلی در نواحی آندمیک مالاریا جهت استفاده در مقیاس بالا در فیلد در دسترس نمی باشند.



## 5.5 A مراجع:

### A5.5 References

1. Marsh K et al. Clinical algorithm for malaria in Africa. *Lancet*, 1996, 347:1327-1329.
2. Redd SC et al. Clinical algorithm for treatment of *Plasmodium falciparum* in children. *Lancet*, 347:223-227.
3. WHO Expert Committee on Malaria. Twentieth report. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 892).
4. Nwanyanwu OC et al. Malaria and human immunodeficiency virus infection among male employees of a sugar estate in Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:567-569.
5. Bojang KA, Obaro S, Morison LA. A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian children. *Tropical Medicine and International Health*, 2000, 5:231-236.
6. Olaleye BO et al. Clinical predictors of malaria in Gambian children with fever or a history of fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:300-304.
7. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:45-52.
8. World Health Organization. Malaria diagnosis. Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, 66:575.
9. Kawamoto F, Billingsley PF. Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy. *Parasitology Today*, 1992, 8:69-71.
10. *Malaria diagnosis: new perspectives*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/CDS/RBM/2000.14).
11. *Malaria rapid diagnosis: making it work*. Geneva, World Health Organization, 2003 (RS/2003/GE/05(PHL)).



12. *The use of rapid diagnostic tests*. Geneva, Roll Back Malaria, WHO Regional Office for the Western Pacific and UNDP/World Bank/WHO/UNICEF Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2004.
13. Gaye O et al. Diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria using ParaSight F, ICT malaria PF and malaria IgG CELISA assays. *Parasite*, 1998, 5:189–192.
14. Ricci L et al. Evaluation of OptiMAL Assay test to detect imported malaria in Italy. *New Microbiology*, 2000, 23:391–398.
15. Iqbal J et al. Diagnosis of imported malaria by Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH) and histidine-rich protein 2 (PfHRP-2)-based immunocapture assays. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:20–23.
16. Rubio JM et al. Limited level of accuracy provided by available rapid diagnosis tests for malaria enhances the need for PCR-based reference laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 39:2736–2737.
17. Coleman R et al. Field evaluation of the ICT Malaria Pf/Pv immunochromatographic test for the detection of asymptomatic malaria in a Plasmodium falciparum/vivax endemic area in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 66:379–383.
18. Craig MH et al. Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:258–265.
19. Huong NM et al. Comparison of three antigen detection methods for diagnosis and therapeutic monitoring of malaria: a field study from southern Vietnam. *Tropical Medicine and International Health*, 7:304–308.
20. Mason DP et al. A comparison of two rapid field immunochromatographic tests to expert microscopy in the diagnosis of malaria. *Acta Tropica*, 2002, 82:51–59.
21. Voller A. The immunodiagnosis of malaria. In: Wernsdorfer WH, McGregor I. *Malaria*, Vol.1. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988:815–827.
22. Bates I, Ibora J, Barnish G. Challenges in monitoring the impact of interventions against malaria using diagnostics. In: *Reducing malaria's burden. Evidence of effectiveness for decision-makers*. Washington, DC, Global Health Council, 2003:33–39 (Global Health Council Technical Report).



## ضمیمه 6

### مقاومت به داروهای ضد مالاریایی

#### 1.6A مقدمه:

به طور رایج، تست های دم دستی (و کارآمدی) جهت تعیین حساسیت انگل مالاریا به داروهای ضد مالاریایی وجود ندارد. لذا، پایش (در این زمینه) نیازمند تعیین وضعیت حساسیت از نظر جغرافیایی و ظهور و گسترش مقاومت دارویی می باشد. اطلاعات حاصله ما را در انتخاب راهنمای درمانی و پایش بینی الگوهای مقاومت دارویی در آینده یاری خواهد نمود.

بزرگ ترین مشکل در زمینه مقاومت دارویی در مورد پلاسمودیوم فالسی پاروم روی می دهد. در مورد ایجاد مقاومت در پلاسمودیوم فالسی پاروم به سبب بار فراوان بیماری ایجاد شده توسط این گونه، پتانسیل کشندگی آن، کشش بیماری به اپیدمی شدن، و بهای داروهای کاندید شده برای جایگزینی جهت مناطقی که وجود مقاومت دارویی در آن ها محرز شده است، سبب نگرانی ویژه ای می شود. مقاومت به کلروکین در پلاسمودیوم ویواکس، به ویژه در اقیانوسیه غربی روی می دهد ولیکن گزارش های بسیار اندکی در مورد مقاومت در پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اوله (اگرچه مطالعات بسیار اندکی وجود داشته است) وجود دارد.

این ضمیمه مقاومت را تعریف کرده، و اینکه چطور مقاومت افزایش و گسترش می یابد را بررسی کرده، و راه هایی که می توان آن را پایش نمود شرح داده می شود.

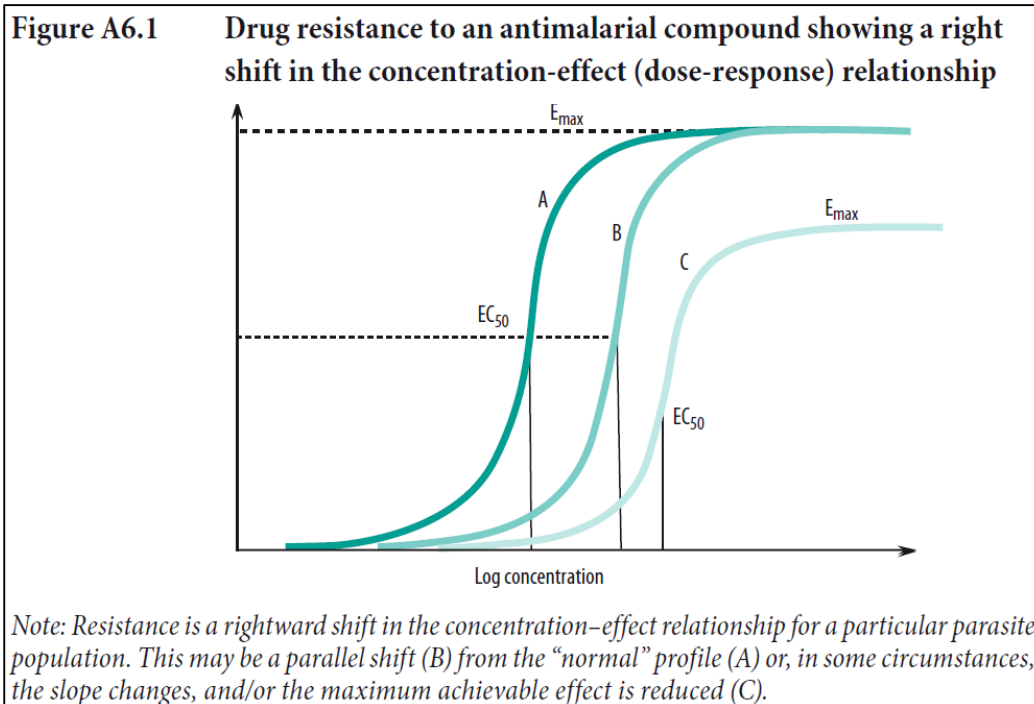
#### 2.6A تعریف:

مقاومت دارویی داروهای ضد مالاریا تحت عنوان توانایی بقا و/یا تکثیر یک استرین انگلی علی رغم استعمال و جذب صحیح یک داروی ضد مالاریایی در دوزی که به طور طبیعی توصیه شده است، تعریف می گردد. مقاومت دارویی یک ترکیب ضد مالاریایی منجر به تغییری مستقیم در ارتباط مابین غلظت اثر دارو (دوز دارویی - پاسخ) می گردد (شکل 1.6A). از آنجایی خصوصیات فارماکوکینتیک داروهای ضد مالاریایی در افراد مختلف به طور گسترده ای متنوع می باشد، احتمالاً تعریف مقاومت بایستی شامل نمایی از غلظت پلاسمایی «نرمال» داروی فعال مورد نظر یا در مورد یک پایش دارو (دارویی که در شکل بلع شده فعال نبوده و نیازمند تغییر و تبدیل شیمیایی از طریق





پروسه های متابولیکی جهت فعال شدن از نظر فارماکوکینتیکی می باشد)، نمای «رمال» متابولیت های فعال از نظر متابولیکی را نیز شامل شود. مقاومت به داروهای ضد مالاریایی ضرورتاً همان « شکست درمانی» مالاریا نمی باشد، که به معنی ناکامی در پاک سازی پارازیتی مالاریا و/ یا ناکامی در بهبود علایم بالینی علی رغم استعمال داروی ضد مالاریایی می باشد. لذا اگرچه ممکن است مقاومت دارویی منتهی به شکست درمانی شود، ولیکن همه شکست های درمانی به واسطه مقاومت دارویی ایجاد نمی گردند. هم چنین شکست درمانی می تواند از دوزبندی نادرست، مشکلاتی در تبعیت از درمان (یا قبول درمان توسط بیمار)، کیفیت پایین دارویی، تداخلاتی با سایر داروها، اشکال در جذب دارو، یا عدم تشخیص بیمار حاصل گردد. جدای از منتهی شدن به مدیریت نامناسب موردی، کلیه این فاکتورها ممکن است گسترش واقعی مقاومت دارویی را به واسطه مواجهه انگل با سطوح ناکافی دارویی تسریع نمایند.





### 3.6 A ظهور و گسترش مقاومت به داروهای ضد مالاریایی:

ایجاد مقاومت در دو بخش می تواند در نظر گرفته شود: رویدادهای اولیه ژنتیکی که موتانت های مقاوم را ایجاد می نماید؛ و پروسه های انتخابی بعدی که مزیت بقا در حضور سطوح دارویی منتهی به انتقال ترجیحی موتانت های مقاوم و، لذا، گسترش مقاومت می گردد. در نبود داروهای ضد مالاریایی، ممکن است موتانت های مقاوم وضع نامساعدی در بقا داشته باشند. این «بهای سازگاری» مکانیسم مقاومت ممکن است زمانی که فشار دارویی برداشته شود، منجر به کاهش شیوع مقاومت گردد.

در جائیکه مکانیسم های مقاومت مشابه هستند (مقاومت - متقاطع) ممکن است مقاومت به یک دارو جهت ایجاد مقاومت به داروی دیگر انتخاب گردد.

همانندی های زیادی با مقاومت آنتی بیوتیکی وجود دارد، به ویژه مقاومت به داروهای ضد- توبرکولوزیس<sup>1</sup>، که همانند مالاریا، ژن های مقاومت قابل انتقال در ظهور مقاومت دخیل نمی باشند (3-1). در مدل های تحقیقاتی، موتاسیون های مقاومت دارویی می تواند بدون انتقال پشه ای (یعنی بدون ریکامبیناسیون میوتیک<sup>2</sup>) و به واسطه مواجهه شمار زیادی از انگل های مالاریا (در شرایط برون تنی، در حیوانات، یا، هم چنانکه در گذشته انجام می گرفت، در افراد داوطلب) به غلظت های دارویی نیمه- درمانی گزینش گردد(4).

فاکتورهای گوناگونی تمایل به ایجاد مقاومت دارویی به داروهای ضد مالاریایی را تعیین می نمایند (5):

- کثرت وقوع ذاتی و داخلی که تغییرات ژنتیکی روی می دهند؛
- درجه مقاومت (تغییر در رابطه غلظت - اثر دارو، شکل 1.6 A) که به واسطه تغییرات ژنتیکی ایجاد می گردد؛
- بهای سازگاری به مکانیسم های مقاومت؛
- نسبت کلیه عفونت های قابل انتقالی که با دارو مواجه می شوند (فشار انتخابی)؛
- تعداد انگل هایی که با دارو مواجه می شوند؛
- غلظت های دارویی که این انگل ها مواجه می شوند؛
- خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهای ضد مالاریایی؛

<sup>1</sup> - tuberculosis

<sup>2</sup> - meiotic recombination



- الگوهای فردی (دوزبندی، طول مدت دارو، و تبعیت از درمان) و گروهی (کیفیت، در دسترس بودن، توزیع دارو) استفاده از دارو؛
- نمای ایمنی جوامع و افراد؛
- حضور هم زمان سایر داروهای ضد مالاریایی یا موادی در خون که انگل به آنها مقاوم نمی باشد.

ظهور مقاومت می تواند بر حسب ایجاد احتمالی ظهور مسیر دونوو<sup>1</sup> (که یک رویداد نادر است) و گسترش بعدی آن در نظر گرفته شود. انگل های مقاوم، اگر که حضور داشته باشند، زمانی که انگل ها با غلظت های دارویی «انتخابی»<sup>2</sup> (نیمه درمانی) مواجه شوند، گزینش خواهند شد. «انتخاب» در این مقوله به معنی غلظت داروهای است که انگل های حساس را ریشه کن خواهند نمود ولیکن هنوز اجازه رشد جمعیت انگلی مقاوم را نیز خواهند داد به طوری که آنها سرانجام به فرد دیگری انتقال می یابند. از آنجایی که مقاومت دونوو در میان انگل های مالاریا به صورت راندوم پدیدار می گردد، بیماران غیر ایمن آلوده شده با شمار زیادی از انگل هایی که درمان ناکافی دریافت کرده اند (به علت کیفیت پایین دارویی، تبعیت ضعیف از درمان، استفرغ درمان خوراکی و غیره) منبع بالقوه مقاومت دونوو می باشند. این مطلب اهمیت تجویز صحیح دارو، تبعیت مناسب از رژیم دارویی تجویز شده، و نیز ارائه رژیم های درمانی که هنوز در بیماران هایپرپارازیتیک به میزان بالا می باشد را بیان می کند. پاسخ ایمنی اختصاصی اصلی که عفونت علامت دار اولیه در مالاریای فالسی پاروم را کنترل می نماید به واسطه آنتی ژن سطحی مختلف (*pfEMP1*) ایجاد می گردد. جمعیت انگل از این پاسخ ایمنی به واسطه تغییر آنتی ژن سطحی خود در غالب توالی های خاص تغییرات می گریزند.

احتمال انتخاب نمودن یک انگل مقاوم از عفونت اولیه بسته به ایجاد درجات تغییرات و درجات تشکیل انگل های مقاوم زنده می باشد.

پس از آن گسترش موتانت های مقاوم انگل های مالاریا به واسطه استفاده وسیع الطیف داروهای با فاز حذف طولانی تسهیل می گردد. این مسئله یک «فیلتر انتخابی» فراهم می نماید، که اجازه عفونت با انگل های مقاوم را داده حال آنکه فعالیت ضد مالاریایی

<sup>1</sup> - *de novo*

<sup>2</sup> - *selective*



باقی مانده از عفونت با انگل های حساس پیشگیری می نماید. داروهای به آهستگی حذف شوند، نظیر مفلوکین<sup>1</sup> (نیمه عمر حذف نهایی  $(T_{1/2} B)$  2-3 هفته می باشد) یا کلروکین<sup>2</sup> ( $(T_{1/2} B)$  1-2 ماه)، در خون باقی مانده و فیلتری انتخابی برای ماه ها پس از توقف استعمال دارو فراهم می آورند.

### **A 1.3.6 شدت انتقال و انتخاب و گسترش مقاومت**

ظهور مجدد<sup>3</sup> و متعاقب آن انتقال عفونتی که یک انگل مالاریای مقاوم دنوو<sup>4</sup> را ایجاد می کند جهت انتشار و ازدیاد مقاومت ضروری می باشد (5). گامتوسیت هایی که ژن های مقاومت را دربردارند تا زمانی که حاملین مقاومت به تعدادی نزدیک به مقادیری که بیماری را ایجاد می کند افزایش نیابند ( $107 >$  انگل) به تراکم های قابل انتقال نخواهند رسید (6). لذا جهت پیشگیری از گسترش مقاومت از عفونتی که از یک مقاومت دنوو حاصل شده است، بایستی از تولید گامتوسیت ها توسط عفونت های مقاومی که دچار ظهور مجدد شده است پیشگیری نمود. در این که آیا مقاومت با سرعت بیشتری در موقعیت های با انتقال پایین یا بالا ایجاد می گردد، بحث وجود داشته است (7 و 8) ولیکن، جدای از محاسبات تئوریک، مطالعات اپیدمیولوژیکی به وضوح به موقعیت های با انتقال پایین به عنوان منبع مقاومت دارویی اشاره کرده اند. هر دوی مقاومت به کلروکین و مقاومت در سطوح بالا به سولفادوکسین<sup>5</sup> - پریمتامین در پلاسمودیوم فالسی پاروم در آسیای جنوب شرقی ایجاد شده و، متعاقباً، به آفریقا اشاعه یافته است (9).

در نواحی با انتقال پایین، اکثریت عفونت های مالاریایی علامت دار بوده و لذا انتخاب در زمینه درمان روی می دهد. معمولاً در یک فرد شمار نسبتاً زیادی از انگل ها با داروهای ضد مالاریایی در غلظت هایی که به طور حداکثری موثر می باشند مواجه می گردند ولیکن در یک نسبت متغیری از بیماران، به دلایلی که قبلاً اشاره شد، غلظت های خونی پایین بوده و ممکن است جهت مقاومت انتخاب گردند.

<sup>1</sup> - mefloquine

<sup>2</sup> - chloroquine

<sup>3</sup> - recrudescence

<sup>4</sup> - de novo

<sup>5</sup> - sulfadoxin- pyrimethamine



در نواحی با انتقال بالا، اکثریت عفونت ها بدون علامت بوده و در طی زندگی مکرراً عفونت ها کسب می گردند.

مالاریای علامت دار و گاهی اوقات کشنده در سال های اول زندگی روی داده، ولیکن، پس از آن، احتمالاً به طور فزاینده ای بدون علامت می باشند. این مطلب حالتی از ایمنی ناکامل (پیش ایمنی<sup>۱</sup>) را منعکس می کند، که در آن عفونت، معمولاً در سطوح پایین عفونت هایی که سبب ایجاد علامت می شوند، کنترل می گردد. درجه ای که پیش ایمنی حاصل می گردد بسته به شدت انتقال دارد. در موارد انتقال شدید مالاریا، افراد هنوز هم درمان های ضد مالاریایی را در طول زندگی دریافت می کنند (اغلب به طور غیر مقتضی جهت سایر عفونت های تب زا)؛ ولیکن این «درمان ها» به میزان زیادی غیر مرتبط با پیک های پارازیتمی بوده، و به موجب آن احتمال انتخاب جهت ایجاد مقاومت کاهش می یابد.

ایمنی به میزان قابل توجهی ظهور مقاومت را کاهش می دهد (9). دفاع میزبان به عنوان یک اثر ضد انگلی اصلی دخیل بوده، و هر موتانت مقاوم به داروی خود به خود حاصل شده انگل مالاریا بایستی نه تنها با غلظت های داروی ضد مالاریای موجود بلکه با ایمنی میزبان نیز برخورد نماید.

این کار بدون توجه به مقاومت انگل ها به داروهای ضد مالاریایی آنها را می کشد، و احتمال بقای انگل (مستقل از داروها) در کلیه مراحل چرخه انتقال را کاهش می دهد. در مورد عفونت مرحله خونی، ایمنی به طریقی مشابه داروهای ضد مالاریایی هم در حذف نمودن موتانت های مقاوم نادر دونوو و هم در توقف انتقال آنها عمل می کند (یعنی مشابه درمان ترکیبی عمل می کند). همچنین ایمنی درجات درمانی داروهای ناموفق (یعنی داروهایی که در مقابل مقاومت ناکام بوده اند) را بهبود می بخشد، که به موجب آن توفیق نسبی انتقال انگل های مقاوم را کاهش می دهد. حتی اگر یک موتانت مقاوم در مقابل درمان دارویی اولیه بقا یافته و تکثیر بیابد، شانس اینکه این مسئله منجر به تعداد کافی گامتوسیت ها جهت انتقال بشود به علت ایمنی بر علیه مراحل غیرجنسی (که میزان تکثیر را کاهش داده و تراکم انگل را به سطحی که عفونت کنترل شود پایین می آورد) و ایمنی مسدود کننده، انتقال کاهش می یابد. بعلاوه، محتمل است که سایر ژنوتایپ های انگلی در رقابت با انگل های مقاوم جهت دسترسی به سلول

<sup>۱</sup> - premunition



های قرمز حضور بیابند، که احتمال پیدایش زیاد مکانیسم‌های مقاومت چندژنی یا رقابت در تغذیه پشه آنوفل را افزایش می‌دهد (10).  
وقایع ژنتیکی که مقاومت دارویی به ضد مالاریاها را ایجاد می‌کنند (که میزان زنده بودن<sup>1</sup> انگل‌ها را حفظ می‌کنند) خود به خودی و نادر می‌باشند. تصور می‌شود که آنها مستقل از داروها عمل می‌کنند. مکانیسم‌های مقاومتی که شرح داده شده است شامل موتاسیون‌هایی در ژن‌ها یا تغییراتی در تعداد کپی ژن‌ها که مرتبط با هدف داروها یا پمپ‌هایی است که بر غلظت‌های داخل انگلی دارو اثر می‌گذارند، می‌باشد. ممکن است یک رویداد ژنتیکی واحد تمام آن چیزی باشد که مورد نیاز می‌باشد، یا ممکن است وقایع چندگانه جدا از هم ضروری باشد (اپیستازیس<sup>2</sup>).  
به نظر می‌رسد انگل‌های پلاسمودیوم فالسی پاروم در آسیای جنوب شرقی به طور اساسی افزایش تمایلی جهت ایجاد مقاومت دارویی را دارا باشند.

### 2.3.6 فارماکوکینتیک داروهای ضد مالاریایی و انتخاب مقاومت

#### 1.2.3.6 A جذب

احتمال گزینش یک موتاسیون دونوو که در طی فاز آغازین درمانی مقاوم به داروهای ضد مالاریایی باشد بسته به تکرر وقایع ژنتیکی به ازاء هر انگل، تعداد انگل‌های موجود، ایمنی در فرد عفونی شده، و ارتباط مابین سطوح دارویی دریافت شده و درجه مقاومت ارائه شده توسط انگل جهش یافته می‌باشد. اگر که طیف غلظت‌های خونی (دارو) حاصل شده در بیمار به میزان قابل توجهی تا رسیدن به غلظت‌هایی که 90% از تکثیر (مقادیر  $IC_{90}$ ) اکثریت موتانت‌های مقاوم ممانعت‌کننده ( $IC_{90R}$ ) افزایش یابد، در این حالت مقاومت نمی‌تواند در فاز حاد درمان گزینش گردد به طوری که حتی از تکثیر موتانت‌های مقاوم جلوگیری می‌شود. بر عکس، اگر که درجه مقاومت ایجاد شده به واسطه رویداد ژنتیکی بسیار کوچک باشد، ممکن است روزنه امید (برای انگل جهش یافته !!م) جهت گزینش ناچیز باشد. مشروط بر اینکه یک چنین دریچه‌ای برای گزینش وجود دارد، در نتیجه طیف‌های گسترده تری از پیک غلظت‌های داروهای ضد مالاریایی و مقادیر میانه نزدیک تر به بازه  $IC_{90R}$  وجود دارد که احتمال بیشتری از گزینش موتانت در بیمار را فراهم می‌کند.

<sup>1</sup> - viability

<sup>2</sup> - epistasis



پیک غلظت های دارویی به واسطه جذب، حجم توزیع و دوز دارو تعیین می گردد. چندین داروی ضد مالاریایی ( به طور قابل توجهی لومفانترین<sup>1</sup>، هالوفانترین<sup>2</sup>، آتوواکون<sup>3</sup> و، به میزان کمتری، مفلوکین<sup>4</sup>) چربی دوست<sup>5</sup>، آب گریز<sup>6</sup> بوده و بسیار متغیر جذب می شوند (تنوع درون فردی در دسترسی زیستی<sup>7</sup> بیش از 20 برابر می باشد). تنوع درون فردی حجم های توزیع دارو پایین تر در نظر گرفته شده (معمولاً کمتر از 5 برابر) اما، وقتی با جذب متغیر با هم در نظر گرفته شود، برآمد پیک غلظت های خونی داروهای ضد مالاریایی در تنوع درون فردی قابل توجه خواهد بود. منابع اصلی دوزبندی های پایین و کم به طور کلی شامل خود درمانی های ناصحیح، به علت تبعیت ضعیف از رژیم صحیح دارویی تجویز شده، داروهای با کیفیت پایین، عدم کنترل دسترسی به دارو و خرید رژیم های دارویی با دوز ناصحیح، استفاده از داروهای زیر استاندارد که در مغازه ها یا بازارها خریداری شده، و استعمال ناصحیح دارو در خانه می باشد. عفونت حاد منبع اصلی گزینش مقاومت دونوو می باشد. لذا داروهای با کیفیت مطمئن، آموزش، تجویز صحیح دارو، تبعیت خوب از درمان، و بسته بندی و فرمولاسیون بهینه شده، نقش های اساسی را در پیشگیری از ظهور مقاومت به داروهای ضد مالاریایی ایفا می نمایند.

### 2.2.3.6A درجات حذف دارو

در برخی از نقاط دنیا، ممکن است شدت انتقال به بزرگی سه گزغش عفونی کننده به ازاء هر فرد در هر روز باشد. یک فرد، در این وضعیت، که درمان ضد مالاریایی را جهت مالاریای علامت دار شده دریافت می کند نه فقط انگل های ایجاد کننده عفونت را، بلکه هر عفونت جدیداً دریافت شده ای که در طی فاز حذف دارو از کبد خارج می گردند را نیز با دارو مواجه می نماید؛ لذا نیمه عمر حذف نهایی طولانی تر مواجهه بیشتری را سبب می گردد. طول نیمه عمر حذف نهایی یک عامل تعیین کننده مهم جهت تمایل به انتخاب یک داروی ضد مالاریایی برای ایجاد مقاومت می باشد (13-15). برخی

<sup>1</sup> - lumefantrine

<sup>2</sup> - halofantrine

<sup>3</sup> - atovaquone

<sup>4</sup> - mefloquine

<sup>5</sup> - lipophilic

<sup>6</sup> - hydrophobic

<sup>7</sup> - bioavailability



داروهای ضد مالاریایی سریعاً حذف شونده (به طور مثال مشتقات آرتیمیسینین) هیچ گاه غلظت های دارویی متوسطی را به انگل های عفونی کننده مالاریا ارائه نمی کنند، چرا که آنها به طور کامل در عرض چرخه زندگی دو روزه انگل غیر جنسی حذف می شوند. سایر داروها (به طور مثال مفلوکین، کلروکین) نیمه عمر حذف طولانی معادل هفته ها یا ماه ها را دارا می باشند، که فرصت گزینش (به ایجاد مقاومت دارویی) را به طور مبسوط به انگل می دهد.

به استثناء مشتقات آرتیمیسینین، حداکثر نسبت های کاهندگی انگلی داروهای ضد مالاریایی (درجات کشندگی) از 1000 برابر در هر چرخه تجاوز نمی کند (16). لذا متعاقب شیذوگونی کبدی، مواجهه حداقل دو سیکل غیر جنسی (4 روز) با غلظت های درمانی دارو جهت ریشه کنی انگل های مرحله خونی که از کبد خارج می شوند مورد نیاز می باشد. حتی با حداکثر درجات مرگ در انگل های حساس و حداکثر درجات رشد در انگل های مقاوم، انگل های مقاوم تنها در سومین چرخه غیرجنسی از انگل های حساس پیشی می گیرند. لذا، داروهای به سرعت حذف شونده (نظیر مشتقات آرتیمیسینین یا کینین) نمی توانند در طی فاز حذف شدن گزینش کنند. بدیهی است که درجات بالاتر مقاومت به واسطه موتاسیون مقاومت ایجاد می گردد (یعنی IC90R بالاتر نسبت به IC90 جهت انگل های حساس، IC90S) که در پیچه وسیع تری از فرصت گزینش را فراهم می آورد.

گامتوسیتمی آشکار در موارد ظهور مجدد<sup>1</sup> نسبت به عفونت های آغازین محتمل تر است. لذا، اگر که مقاومت دونوو در یک عفونت حاد علامت دار درمان شده ایجاد گردد، احتمال انتقال از عفونت بعدی حاصل از ظهور مجدد (که دربرگیرنده ژن های جدید مقاومت اند) بیشتر از یک عفونتی است که به تازگی در طی فاز حذف داروهای ضد مالاریایی ارائه شده جهت عفونت های قبلی، کسب شده است. این مطلب حتی اگر که همان تراکم انگلی را نیز کسب نموده باشد مصداق داشته و صحیح می باشد (17).

### 3.3.6 A گسترش مقاومت

چندین مدل ریاضی جهت بررسی گسترش مقاومت به داروهای ضد مالاریایی طراحی شده است (19، 18، 15 و 10). گسترش مقاومت با توفیق و برتری تولید مثلی که به

<sup>1</sup> - recrudescence





واسطه مکانیسم مقاومت ایجاد می گردد تعیین می شود. این مطلب از افزایش حاملین گامتوسیتی که مرتبط با شکست درمانی (هم حاصل از عفونت اولیه و هم از بازگشت مجدد بعدی عفونت) است، دهنده ها (دونور<sup>1</sup>ها)، و فشار انتخابی حاصل از غلظت های باقی مانده داروهای ضد مالاریایی به کندی حذف شونده در دریافت کننده های مستعد (مقاومت) حاصل می گردد. نیمه عمر حذف طولانی در پریودهای طولانی پس از درمان پیشگیری دارویی (شیمیوپروفیلاکسی) حاصل می گردد.

ممکن است مقاومتی که به واسطه موتاسیون های چندگانه در یک لوکوس واحد کد می شود در دو فاز هم پوشاننده رخ دهد: فاز یک که دارو به وسیله انگل بهتر تحمل شده، ولیکن دوزهای دارویی معمولاً هنوز عفونت را پاک سازی می کنند، فاز دو که شکست های بالینی شروع به روی دادن می نمایند. این فاز دوم بسیار سریع بوده، و ضروری است که برنامه های نظارتی در مکان وجود داشته و قادر به پایش تغییرات از فاز یک، فاز دو باشند. ممکن است فاز یک، در نواحی با انتقال بالا سریع تر رخ دهد، ولیکن (در این حالت) فاز بعدی آهسته تر است. درمان ترکیبی به میزان قابل توجهی درجات پیدایش مقاومت را آهسته می کند، ولیکن این مطلب بایستی قبل از اینکه مقاومت قابل توجهی به هر دو ترکیب بوجود بیاید، مورد توجه قرار گیرد.

#### **4.6 A پیشگیری از مقاومت با استفاده از درمان ترکیبی:**

تئوری بنیادی درمان ترکیبی عفونت های سل (توبرکولوزیس<sup>2</sup>)، جذام (لپروسی<sup>3</sup>) و اچ آی وی<sup>4</sup> به خوبی شناخته شده، و اخیراً به مالاریا نیز تعمیم داده شده است (23، 20، 18، 5، 4). اگر که دو دارو با طرز عمل متفاوت و بنابراین، مکانیسم های مقاومتی متفاوت به صورت ترکیبی استفاده شوند، آنگاه احتمال ایجاد مقاومت به هر دو دارو به ازای هر انگل حاصل احتمال هر یک از آن داروها به تنهایی به ازای هر انگل می باشد.

برای مثال، اگر که احتمال ایجاد مقاومت به هر دوی داروی  $A$  و داروی  $B$  به ازای هر انگل 1 در  $10^{12}$  باشد، آنگاه یک موتانت مقاوم به طور همزمان در یک به ازای  $10^{24}$  انگل به طور خود به خودی روی خواهد داد. از آنجایی که فرض می شود تقریباً  $10^{17}$  انگل در کل دنیا، و با مجموع نهایی کمتر از  $10^{20}$  در یک سال وجود دارد، چنین

<sup>1</sup> - donor

<sup>2</sup> - tuberculosis

<sup>3</sup> - leprosy

<sup>4</sup> - HIV



انگل های هم زمان مقاومی، تقریباً هر 10000 سال یک بار پدیدار خواهند شد - که در مقابل داروهایی که انگل همیشه با آنها به صورت ترکیب مواجه می شود ایجاد می گردد. لذا، احتمال پایین تر ایجاد مقاومت دونوو<sup>1</sup> به ازاء هر انگل منجر به تاخیر بیشتری در ظهور مقاومت می گردد.

مقاومت پایدار به مشتقات آرتیمیسینین تاکنون مشخص نشده، و تاکنون نتوانسته است که در آزمایشگاه ایجاد شود، که پیشنهاد می کند ممکن است این مطلب به راستی بسیار نادر باشد.

مقاومت دونوو به کلروکین نیز بسیار نادر بوده، و به نظر می رسد تنها دو بار در دنیا و در طی دهه اول مصرف شدید آن در دهه 1950 ایجاد شده و گسترش داده شده است (24).

از طرف دیگر، مقاومت به آنتی فولات<sup>2</sup> ها و آتوواکون<sup>3</sup> نسبتاً مکرر ایجاد شده (به طور مثال مقاومت به آنتی فولات در عرض دو سال اول استفاده پروگوانیل<sup>4</sup> در شبه جزیره مالایا<sup>5</sup> در سال 1947 در سطوح بالا ایجاد گردید) و در مدل های آزمایشگاهی می تواند فوراً ایجاد گردد (21 و 14). بر خلاف پس زمینه مقاومت به کلروکین، مقاومت به مفلوکین<sup>6</sup> در طول یک پرئود شش ساله و در مرز شمال غربی تایلند پدیدار گردید (25). مشتقات آرتیمیسینین در ترکیب با سایر داروهای ضد مالاریایی به علت درجات کشندگی بسیار بالای آنها (میزان کاهش انگل حدود 10000 برابر در هر چرخه)، فقدان اثرات جانبی و نبود مقاومت مشخص، موثر می باشند (5).

در مورد خصوصیات فارماکوکینتیک ایده آل یک داروی ضد مالاریایی بسیار بحث و تبادل نظر شده است. حذف سریع به ما این اطمینان را می دهد که غلظت های باقی مانده فیلتری انتخابی جهت انگل های مقاوم فراهم می نمایند؛ ولیکن داروهایی با این خصوصیت (اگر که به تنهایی استفاده شود) بایستی برای حداقل 7 روز ارائه شود، و تبعیت از رژیم های درمانی 7 روزه ضعیف می باشد. برای موثر بودن در یک رژیم درمانی سه روزه، معمولاً نیازی به این است که نیمه عمر حذف دارویی بیش از 24

<sup>1</sup> - *de novo*

<sup>2</sup> - *antifolate*

<sup>3</sup> - *atovaquone*

<sup>4</sup> - *proguanil*

<sup>5</sup> - *Malaya*

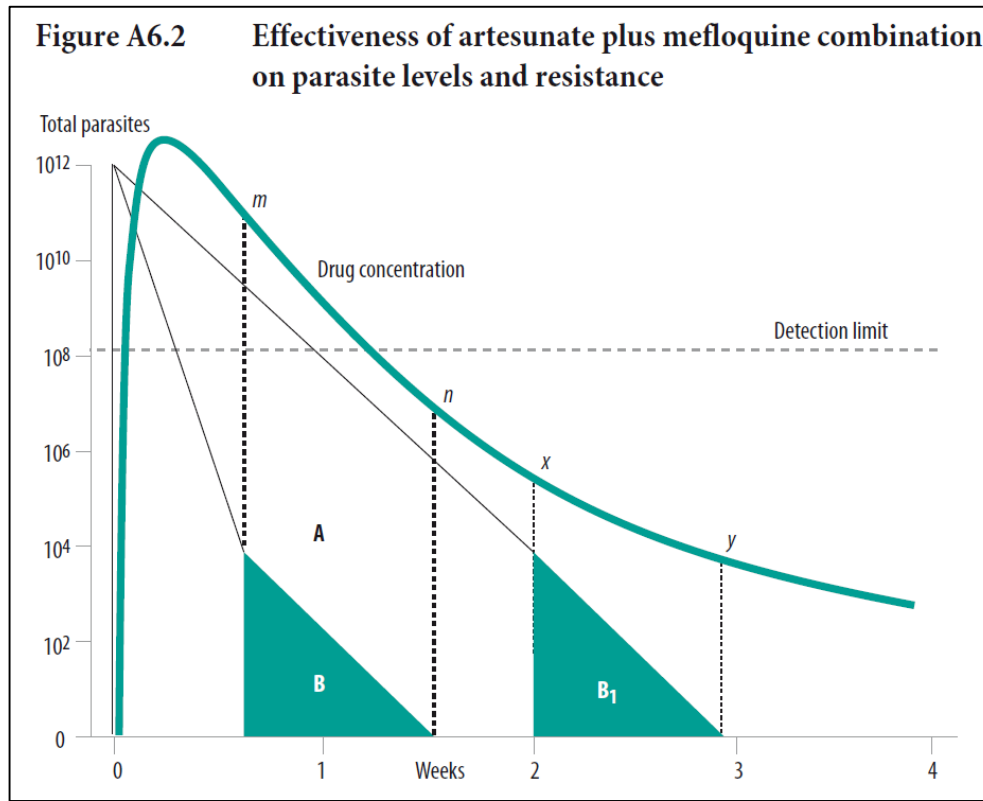
<sup>6</sup> - *mefloquine*



ساعت باشد. ترکیبات مشتقات آرتمیسینین ( که بسیار به سرعت حذف می شوند) برای سه روز، با یک داروی به آهستگی حذف شونده، نظیر مفلوکین، ارائه می شوند، که اگر تبعیت از درمان خوب باشد محافظت کاملی بر علیه ظهور مقاومت به مشتقات آرتمیسینین را فراهم کرده، اما دنباله به کندی حذف شونده مفلوکین را به صورت محافظت نشده رها می نمایند. شاید مقاومت بتواند در میان انگل های باقی مانده ای که هنوز به وسیله مشتقات آرتمیسینین کشته نشده اند ایجاد گردد.

هر چند، تعداد انگل هایی که تنها با مفلوکین مواجه می شوند کسر کوچکی (کمتر از 0/00001%) از انگل هایی است که در عفونت های حاد علامت دار حضور دارند. به علاوه، این انگل های باقی مانده با سطوح نسبتاً بالایی از مفلوکین مواجه شده، و حتی اگر حساسیت کاهش یافته باشد، ممکن است این سطوح (دارویی) جهت ریشه کنی عفونت کافی باشد (شکل 2.6A). هر چند، دوزهای با دنباله طولانی مفلوکین، فیلتری انتخابی جهت انگل های مقاومی که از جاهای دیگر حاصل شده است فراهم می نماید، و ، بنابراین، در گسترش مقاومت در زمانی که ایجاد می گردد مشارکت می نمایند. هنوز در مرز شمال غربی تایلند، ناحیه ای با انتقال پایین که مقاومت به مفلوکین هم اکنون ایجاد شده است، به کارگیری سیستماتیک ترکیب آرتسونات- مفلوکین به طور برجسته ای در توقف مقاومت و نیز کاهش میزان وقوع مالاریا موثر می باشد (26) و (25). به نظر می رسد این استراتژی در پیشگیری از ظهور مقاومت دونوو<sup>1</sup> در سطوح بالاتر انتقال، یعنی جایی که هنوز عفونت های با حجم زیستی بالا منبع اصلی مقاومت دونوو را تشکیل می دهند، موثر باشد.

<sup>1</sup> - de novo



### توجه:

شکل ترکیب آرتسونات<sup>1</sup> به علاوه مفلوکین را نشان می دهد. اگر که آرتسونات ارائه نگردد، آنگاه تعداد انگل هایی که تنها با مفلوکین مواجه شده اند از طریق ناحیه  $A$  ارائه می گردد؛ با ترکیبی که برای سه روز استعمال شده است تعداد انگل هایی که تنها با مفلوکین مواجه شده اند از طریق ناحیه  $B$  نشان داده می شود (100 میلیون بار کمتر). به علاوه، اگر که آرتسونات ارائه نشود ( $x$  تا  $y$ ) سطوح مفلوکین زمانی که با  $B$  مواجه می شود نسبت به زمانی که با همان تعداد انگل ( $B_1$ ) مواجه می شود بالاتر ( $m$  تا  $n$ ) خواهد بود. اگر که انگلی حاوی موتاسیون مقاومت به مفلوکین دونوو وجود داشته باشد، آنگاه چنین انگلی بایستی هنوز به آرتسونات حساس باشد. لذا احتمال گزینش یک موتانت مقاوم 100 میلیون بار کاهش می یابد؛ از آنجایی که تنها حداکثر 100000 انگل پس از روز چهارم با تنها مفلوکین مواجه می شوند (یعنی سیکل سوم)، و هر انگل مقاوم به آرتسونات که در ابتدا به وسیله آرتسونات گزینش شده است به واسطه

<sup>1</sup> - artesunate



همراهی با مفلوکین همیشه کشته خواهند شد. به عنوان نتیجه، ترکیب نمودن موثرتر بوده، انتقال را کاهش داده و از ظهور مقاومت به هر دو دارو پیشگیری می نماید.

## 5.6 A پایش مقاومت به داروی ضد مالاریایی

### 1.5.6 A روش های پایش

گسترش سریع مقاومت به داروهای ضد مالاریایی در طول چند دهه اخیر نیاز به پایش را به جهت اطمینان از مدیریت مناسب موارد بالینی، توانایی جداسازی به موقع تغییرات الگوی مقاومت، و پیشنهاد اینکه در کجا سیاست‌های ملی درمان مالاریا بایستی تجدیدنظر شود، افزایش داده است. پروسه های پایش در دسترس شامل آزمایش اثربخشی درمانی ( که تحت عنوان آزمایش درون تنی<sup>1</sup> نیز شناخته می شود) می باشد. این پروسه شامل ارزیابی های مکرر برآمدهای بالینی و انگل شناسی درمان در طی یک دوره ثابتی از زمان پیگیری درمانی<sup>2</sup> جهت جداسازی هر نوع ظهور مجدد علائم و نشانه های بالینی مالاریا و/ یا انگل ها در خون می باشد، که بر کاهش حساسیت انگل به داروی خاصی اشاره می کند. سایر روش ها شامل مطالعات برون تنی<sup>3</sup> حساسیت انگل به داروها در محیط کشت و مطالعه نقاط موتاسیون ها یا نسخه پردازی در ژن های مقاومت انگلی با روش های مولکولی و اندازه گیری غلظت های خونی داروهای ضد مالاریایی می باشد.

### 2.5.6 A گزارش شکست های درمانی:

گزارش موارد شکست درمانی و کاهش حساسیت دارویی اغلب اولین مدرک مهم جهت نشان دادن ایجاد مقاومت گسترده تر در یک ناحیه می باشد. اگرچه چنین مدرکی در معرض خطا می باشد، چرا که بدون تلاش زیادی در مراکز بهداشتی خارج از مرکز قابل جمع آوری می باشد. اگر که استاندارد و ثبت شوند، چنین گزارش هایی می توانند یک مشارکت قابل قبولی در سیستم های ملی اخطار به موقع داشته باشند؛ این مطلب پایش مقرون به صرفه به واسطه برنامه های ملی را تسهیل می نماید.

## 6.6A معیار تغییر سیاست داروی ضد مالاریایی:

<sup>1</sup> - *in vivo*

<sup>2</sup> - *follow-up*

<sup>3</sup> - *in vitro*



دستورالعمل های درمان مالاریای *WHO* توصیه نموده است که بایستی سیاست درمان ضد مالاریایی وقتی درجات شکست درمانی به طور قابل ملاحظه ای پایین تر از درجات توصیه شده قبلی است، تغییر یابند. این تغییر اصلی دسترسی به داروهای بسیار موثر و شناسایی هر دوی نتیجه مقاومت دارویی، بر حسب ناخوشی<sup>۱</sup> و مرگ و میر<sup>۲</sup>، و نیز اهمیت درجات بالای درمانی در کنترل مالاریا را منعکس می نماید. در حال حاضر توصیه می شود اگر که نسبت نهایی شکست درمانی از 10% تجاوز نماید بایستی تغییر در خط اول درمانی آغاز گردد. هر چند، تصدیق شده است که تصمیم به تغییر ممکن است به واسطه شماری از سایر فاکتورها تحت تاثیر قرار بگیرد؛ این فاکتورها شامل: شیوع و توزیع جغرافیایی شکست های درمانی گزارش شده؛ عدم رضایت فراهم کنندگان سرویس های بهداشتی و یا بیماران از درمان؛ زمینه سیاسی و اقتصادی؛ و در دسترس بودن جایگزین هایی قابل تهیه و خرید جهت درمانی که معمولاً استفاده می شود.

---

<sup>۱</sup> - morbidity

<sup>۲</sup> - mortality



## 7.6 A مراجع:

1. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1997, 94:12106–12111.
2. Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:363–373.
3. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1999, 354:721–738.
4. Peters W. *Chemotherapy and drug resistance in malaria*, 2nd ed. London, Academic Press, 1987.
5. White NJ. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1999, 354:739–749.
6. Jeffery GM, Eyles DE. Infectivity to mosquitoes of *Plasmodium falciparum* as related to gametocyte density and duration of infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1955, 4:781–789.
7. Mackinnon MJ, Hastings IM. The evolution of multiple drug resistance in malaria parasites. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:188–195.
8. Hastings IM, Mackinnon MJ. The emergence of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 1998, 117:411–417.
9. Roper C et al. Intercontinental spread of pyrimethamine-resistant malaria. *Science*, 2004, 305:1124.
10. Dye C, Williams BG. Multigenic drug resistance among inbred malaria parasites. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1997, 264:61–67.
11. White NJ. Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 34:1–10.
12. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
13. Watkins WM, Mosobo M. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulphadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1973, 87:75–78.
14. Nzila AM et al. Molecular evidence of greater selective pressure for drug resistance exerted by the long-acting antifolate pyrimethamine/sulfadoxine compared with the shorter-acting chlorproguanil/dapsone on Kenyan *Plasmodium falciparum*. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:2023–2028.
15. Hastings I, Watkins WM, White NJ. The evolution of drug-resistance in malaria: the role of the terminal elimination half-life. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 2002, 357:505–519.



16. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1413–1422.
17. Price RN et al. Risk factors for gametocyte carriage in uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:1019–1023.
18. Curtis CF, Otoo LN. A simple model of the build-up of resistance to mixtures of antimalarial drugs. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 80:889–892.
19. Hastings IM. The origins of antimalarial drug resistance. *Trends in Parasitology*, 2004, 20:512–518.
20. Peters W. Drug resistance – a perspective. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969, 63:25–45.
21. Peters W. The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 47:499–508.
22. Chawira AN et al. The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81:554–558.
23. White NJ et al. Averting a malaria disaster. *Lancet*, 1999, 353:1965–1967.
24. Su X et al. Complex polymorphisms in an approximately 330 kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa. *Cell*, 1997, 91:593–603.
25. Nosten F et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand; a prospective study. *Lancet*, 2000, 356:297–302.
26. Brockman A et al. *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive artesunate-mefloquine use. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:537–544.





## ضمیمه 7

### مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم

جداول درجه بندی<sup>1</sup> در این بخش بر پایه بازنگری های کوچران<sup>2</sup> تحت عنوان «درمان های ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین جهت درمان مالاریای وخیم نشده» که در سال 2009 چاپ شده است، می باشد (1). این بازنگری جهت پاسخ به سوالات اختصاصی (مرتبط با استفاده کنونی درمان ترکیبی بر پایه آرتیمیسینین (ACTs) کمیته تخصصی مالاریای WHO استفاده شد. شواهدی مبنی بر اثربخشی آرتیمر<sup>3</sup> به علاوه لومفانترین<sup>4</sup> در آفریقا، آرتسونات<sup>5</sup> به علاوه آمودیاکین<sup>6</sup> در آفریقا و آرتسونات به علاوه مفلوکین<sup>7</sup> در آسیا و آمریکای جنوبی در این جا ارائه نشده است، چرا که پرسش های جدیدی پیرامون کاربرد آنها وجود نداشت. چارچوبی از روش شناسی این بازنگری در ذیل ارائه می شود.

#### هدف:

هدف مقایسه اثرات ACTs با سایر ترکیبات ضد مالاریایی ACT و غیر ACT جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم بود. این بازنگری محدود به ACTs شده بود، چرا که محصولات هم فرموله شده به طور رایج در دسترس بوده یا به زودی در دسترس قرار می گیرند. داروهای گنجانده شده شامل: دی هیدروآرتیمیسینین<sup>8</sup> به علاوه پپیراکین<sup>9</sup>؛ آرتسونات به علاوه مفلوکین، آرتیمر به علاوه لومفانترین (6 روز)، آرتسونات به علاوه آمودیاکین، آرتسونات به علاوه سولفادوکسین - پیریمتامین<sup>10</sup> و آمودیاکین به علاوه سولفادوکسین - پیریمتامین می باشد.

<sup>1</sup> - GRADE tables

<sup>2</sup> - Cochran review

<sup>3</sup> - artemeter

<sup>4</sup> - lumefantrine

<sup>5</sup> - artesunate

<sup>6</sup> - amodiaquine

<sup>7</sup> - mefloquine

<sup>8</sup> - dihydroartemisinin

<sup>9</sup> - piperaquine

<sup>10</sup> - pyrimethamine



## روش های تحقیق:

تحقیقی در آگوست 2008 در دفتر ثبت اختصاصی گروه بیماری عفونی کوچران، دفتر ثبت مرکزی ارزیابی های کنترل شده کوچران (مرکزی<sup>1</sup>)، مدلاین<sup>2</sup>، ایم بیس<sup>3</sup>، لیلکس<sup>4</sup> و کارآزمایی های کنترل شده<sup>5</sup> (mRCT) و با استفاده از واژه های جستجوی جستجوی « مالاریا<sup>6</sup>» و « آرت<sup>7</sup>» یا « دی هیدروآرت<sup>8</sup>»، انجام پذیرفت.

## معیارهای داخلی<sup>9</sup>:

شامل ارزیابی های تصادفی شده نکته به نکته تفصیلی ACTs در درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم تایید شده به طریق میکروسکوپی در بالغین و کودکان بود.

## جمع آوری داده ها و آنالیز آنها:

دو مؤلف به طور مستقل ارزیابی ها را جهت قابل قبول بودن، احتمال خطا و استخراج داده ها بررسی نمودند. نتایج داده های اولیه در راستای پروتکل WHO جهت ارزیابی و پایش اثربخشی داروهای ضد مالاریایی جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از فالسی پاروم (2003) آنالیز شد و داروها با استفاده از نسبت های احتمال خطر و دامنه اطمینان 95% مقایسه شدند. برآیندهای ثانویه شامل اثرات بر روی پلاسمودیوم ویواکس، گامتوسیت ها، هموگلوبین و نتایج زیان آور دارو بود.

## نتایج:

در نهایت 47 ارزیابی مناسب معیارهای داخلی بودند. همه پنج ترکیب ACTs نشان دادند که درجات شکست 10% < (کمتر از 10%) همگام با توصیه های WHO دارا بودند.

<sup>1</sup> - CENTRAL

<sup>2</sup> - MEDLINE

<sup>3</sup> - EMBASE

<sup>4</sup> - LILACS

<sup>5</sup> - meta Register of Controlled Trials (mRCT)

<sup>6</sup> - malaria

<sup>7</sup> - arte

<sup>8</sup> - dihydroarte

<sup>9</sup> - intrinsic criteria



### 1.7 A پرسش:

آیا  $ACTs$  نسبت به  $AQ+SP$  جهت درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم ارجحیت دارد؟

پس زمینه:

$AQ+SP$  در ویرایش اول « دستورالعمل های درمان مالاریای *WHO* » به عنوان یک داروی ضد مالاریایی و توصیه شده تنها به صورت یک ابزار موقتی و در صورتی که  $ACTs$  در دسترس نبود اشاره شده بود.

مسیر درجه بندی:

مزایا و معایب  $ACTs$  که به طور متداول توصیه می شود نسبت به  $AQ+SP$  با استفاده از آنالیز چندگانه نکته به نکته  $ACTs$  ارزیابی گردید (تاریخ جستجو: آگوست 2008).

1. آیا  $DHA+PPQ$  نسبت به  $AQ+SP$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در آفریقا ارجحیت دارد؟ (جدول درجه بندی 1.1.7 A را مشاهده کنید).

2. آیا  $AS+MQ$  نسبت به  $AQ+SP$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در آفریقا ارجحیت دارد؟ (جدول درجه بندی 2.1.7 A را مشاهده نمایید).

3. آیا  $AL$  نسبت به  $AQ+SP$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده پلاسمودیوم فالسی پاروم در آفریقا ارجحیت دارد؟ (جدول درجه بندی 3.1.7 A را مشاهده نمایند).

4. آیا  $AS+AQ$  نسبت به  $AQ+SP$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده پلاسمودیوم فالسی پاروم در آفریقا ارجحیت دارد؟ (جدول درجه بندی 4.1.7 A را مشاهده نمایید).

زمانی که این شواهد ارزیابی شدند، پانل درجه بندی *WHO* مهم بودن فاکتورهای ذیل را مورد توجه قرار دادند:

\* آیا شرط لازم است که  $ACTs$  درجات شکست درمانی نهایی کمتر از 10% را داشته باشد (جهت مستثنی نمودن عفونت های جدید تنظیم شده است)؛

\* توصیه ها به  $ACTs$  به عنوان جایگزینی جهت  $AQ+SP$  علاقه مند هستند؛



\* در نبود شواهد جهت پیشنهاد تفاوت های مهم در اثرات مضر جدی، و نظر به عواقب بالقوه کشنده درمان ناکافی، تنها برآمدی که به عنوان یک اهمیت حیاتی در نظر گرفته می شود درجه شکست تحقیقات تنظیم شده (بر پایه) *PCR* بود؛  
\* اثرات نسبی بر روی پلاسمودیوم ویواکس در این تصمیم گیری در نظر گرفته نشد.

### سایر ملاحظات:

محتمل است که در دسترس بودن مستمر *SP* و *AQ* به عنوان تک درمانی ها منتهی به افزایش سطوح مقاومت شده و طول دوره مفید بودن این داروها به عنوان شریک (درمانی) برای مشتقات آرتیمیسینین را کوتاه تر نماید.

### تصمیم

بر اساس این جداول، پانل درجه بندی *WHO* قویاً توصیه می کند که نبایستی *AQ+SP* به مدت طولانی تری به عنوان درمان جهت مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم توصیه گردد.



**GRADE Table A7.1.1**  
Is DHA+PPQ superior to AQ+SP for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria in Africa?

Quality assessment		Summary of findings					Quality	Importance				
		No. of patients	Effect	Relative risk (95% CI)	Absolute							
No. of studies	Design	DHA + PPQ	AQ + SP	Other considerations	Imprecision	Indirectness	Inconsistency	Limitations				
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 28 PCR adjusted <sup>1</sup>												
2	Randomized trial <sup>2</sup>	14/408 (3.4%)	45/394 (11.4%)	None	No serious imprecision <sup>8</sup>	Serious <sup>6,7</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious limitations <sup>3,4</sup>	RR 0.3 (0.17–0.54)	80 fewer per 1000 (from 52 fewer to 95 fewer)	MODERATE	CRITICAL
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 28 PCR unadjusted <sup>1</sup>												
2	Randomized trial <sup>2</sup>	28/422 (6.6%)	77/426 (18.1%)	None	No serious imprecision <sup>8</sup>	Serious <sup>6,7</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	RR 0.37 (0.25–0.55)	114 fewer per 1000 (from 81 fewer to 136 fewer)	MODERATE	IMPORTANT
TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte development (in those negative at baseline)												
1	Randomized trial	7/184 (3.8%)	10/183 (5.5%)	None	Very serious <sup>10</sup>	Serious <sup>6,11</sup>	Not applicable	No serious limitations <sup>9</sup>	RR 0.7 (0.27–1.79)	17 fewer per 1000 (from 40 fewer to 43 more)	VERY LOW	IMPORTANT
HARMS: serious adverse events (including deaths)												
1	Randomized trial	0/187 (0%)	0/187 (0%)	None	Very serious <sup>12</sup>	Serious <sup>11</sup>	Not applicable	No serious limitations <sup>9</sup>	Not estimable	Not estimable	VERY LOW	IMPORTANT
HARMS: early vomiting – not reported <sup>13</sup>												
0												IMPORTANT



نظر پانل:

در یکی از این دو کارآزمایی ها (رواندا)، درجه نهایی شکست (درمانی) (*PCR* تنظیم شده بود) با *AQ+SP* از حداکثر 10% که *WHO* توصیه می نماید تجاوز کرده بود.

نتیجه گیری پانل:

*DHA+PPQ* از *AQ+SP* در درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم موثرتر است (مدارک با سندیت متوسط).

هیچ تفاوتی در اثرگذاری بر روی گامتوسیت ها نشان داده نشده است (مدارک با سندیت بسیار پایین).

هیچ تفاوتی در بروز نتایج جدأ مضر نشان داده نشده است (مدارک با سندیت بسیار پایین).

1. هم چنین یک کارآزمایی (2) شکست درمانی را در روز 42 گزارش کرده و تفاوتی را نشان نداده است.

2. بورکینافاسو (2) و رواندا (3).

3. محدودیت های جدی وجود ندارد: چنین قضاوت می شود که پنهان نگه داشتن سهم اختصاص یافته در کلیه کارآزمایی هایی که این

برآمد را گزارش کرده اند در « احتمال کم خطا» بوده باشد؛ کارکنان آزمایشگاه در یک کارآزمایی نسبت به بودجه درمانی بی اطلاع بودند.

4. لطفأ توجه نمایند که به علت نیمه عمر طولانی تر آن، ممکن است شکست درمانی با *DHA+PPQ* در این نقطه از زمان کم اهمیت پنداشته شود.

5. هیچ تناقض جدی وجود ندارد: ناهمگونی (*heterogeneity*) پایین می باشد.

6. پیچیدگی خطرناک و جدی: بسبب درجات متنوع مقاومت به *AQ*، *SP*، تعمیم نتایج به سایر نواحی غیر قابل اطمینان می باشد.

7. ارزیابی هایی در بورکینافاسو (ناحیه هولواندمیک) و رواندا (که انتقال تعیین نشده است) انجام شده است؛ بچه های با سن کمتر از 6 ماه (<6) و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.

8. عدم دقت جدی وجود ندارد: هر دوی محدوده های 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها دلالت بر مزیت قابل ملاحظه *DHA+PPQ* نسبت به *AQ+SP* دارند.

9. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان کردن سهم اختصاص یافته کافی بود؛ ارزیابی به صورت کور (عدم آگاهی افراد از ارزیابی) نبود.

10. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: دامنه اطمینان 95% وسیع می باشد که شامل مزیت یا صدمات قابل ملاحظه با هر یک از داروها نسبت به سایرین می باشد.

11. پیچیدگی جدی وجود دارد: تنها یک ارزیابی این برآمد را گزارش کرده است (2).

12. عدم دقت بسیار جدی: هیچ نتیجه ای ثبت نشده است؛ غیرمحمتمل است که ارزیابی های با این اندازه درجاتی را جداسازی کرده ولیکن اثرات مضر جدی مهم را جدا نکرده باشند.

13. یک ارزیابی (2) استفراغ دارو در روز 0 (صفر) را گزارش می نماید (به عنوان یک معیار مستثنی کننده و نه به عنوان یک برآمد) و البته هیچ تفاوتی را نیافتند.



**GRADE Table A7.1.2**  
**Is AS+MQ superior to AQ+SP for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria in Africa?**

Quality assessment	Summary of findings							Importance					
	No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		No. of patients	Effect	Quality		
<b>EFFICACY: total failure day 28 PCR adjusted<sup>1</sup></b>													
1	Randomized trial <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4,5</sup>	Very serious <sup>6</sup>	None	None	0/142 (0%)	0/154 (0%)	Not estimable	Not estimable	VERY LOW	CRITICAL
<b>EFFICACY: total failure day 28 PCR unadjusted</b>													
1	Randomized trial <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4,5</sup>	Very serious <sup>7</sup>	None	None	2/144 (1.4%)	2/156 (1.3%)	RR 1.08 (0.15–59)	1 more per 1000 (from 11 fewer to 80 more)	VERY LOW	IMPORTANT
<b>TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte carriage day 7</b>													
1	Randomized trial <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4,5</sup>	No serious imprecision <sup>8</sup>	None	None	0/145 (0%)	19/161 (11.8%)	RR 0.03 (0–0.47)	114 fewer per 1000 (from 63 to 118 fewer)	LOW	IMPORTANT
<b>HARMS: serious adverse events (including deaths)</b>													
1	Randomized trial	Serious <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4,5</sup>	Very serious <sup>9</sup>	None	None	0/145 (0%)	0/161 (0%)	Not estimable	Not estimable	VERY LOW	IMPORTANT
<b>HARMS: early vomiting – not reported</b>													
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT



### نظر پانل:

این مقایسه تنها به وسیله یک ارزیابی از سنگال گزارش شده است، که نتایج بسیار اندکی داشته و نتیجه گیری نمی تواند صورت گیرد.

### نتیجه گیری پانل:

ممکن است  $AS+MQ$  بر روی گامتوسیت ها نسبت به  $AQ+SP$  موثرتر باشد (شواهد با سندیت پایین).

1. لطفاً توجه نمایید که به علت نیمه عمر طولانی آن، ممکن است شکست درمانی با  $AS+MQ$  در این مقطع زمانی کم اهمیت پنداشته شود.

2. سنگال (4).

3. محدودیت های جدی وجود دارد: پنهان نمودن سهم اختصاص داده شده تحت عنوان «غیرواضح» ارزیابی شده و هیچ نوع عدم آگاهی شرح داده نشده است.

4. پیچیدگی های جدی وجود دارد: تنها یک ارزیابی از سنگال این برآمد را گزارش کرده است، احتمالاً تعمیم این نتایج به سایر کشورها غیرمعتبر می باشد.

5. بچه های با سن کمتر از 1 سال ( $<1$ ) و زنان باردار یا شیرده از ارزیابی خارج شدند.

6. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: هیچ نوع نتایجی در این ارزیابی وجود نداشت.

7. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: دامنه اطمینان  $CI$  95% وسیع بوده و شامل مزایا و معایب قابل ملاحظه ای در مورد هر یک از داروها نسبت به سایرین می باشد.

8. عدم دقت جدی وجود ندارد: هر دوی محدوده های دامنه اطمینان 95% دلالت بر مزیت قابل ملاحظه  $AS+MQ$  نسبت به  $AQ + SP$  می نماید؛ در روز چهارده در کلیه مشارکت کنندگان در هر دو گروه گامتوسیت هایشان پاک سازی شده بود.

9. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: در این ارزیابی نتایج مضر جدی وجود نداشت؛ غیر محتمل است که ارزیابی با این اندازه درجه ای را جداسازی کرده ولیکن اثرات مضر جدی مهم را جدا نکرده باشد.





**GRADE Table A7.1.3**

**Is AL superior to AQ+SP for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria in Africa?**

Quality assessment		Summary of findings					Quality	Importance				
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			No. of patients	Effect		
							AL	AQ + SP	Relative risk (95% CI)	Absolute		
<b>EFFICACY: total failure (<i>P. falciparum</i>) day 28 PCR adjusted – Africa (excluding Burkina Faso)<sup>1</sup></b>												
3	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3,4</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	Serious <sup>6,7</sup>	No serious imprecision <sup>8</sup>	None	8/460 (1.7%)	67/459 (14.6%)	RR 0.12 (0.06–0.24)	128 fewer per 1000 (from 111 fewer to 137 fewer)	MODERATE	CRITICAL
<b>EFFICACY: total failure (<i>P. falciparum</i>) day 28 PCR unadjusted – Africa (excluding Burkina Faso)</b>												
4	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3,4</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	Serious <sup>6,7</sup>	No serious imprecision <sup>8</sup>	None	144/978 (14.7%)	398/971 (41%)	RR 0.35 (0.3–0.41)	267 fewer per 1000 (from 242 fewer to 287 fewer)	MODERATE	IMPORTANT
<b>EFFICACY: total failure (<i>P. falciparum</i>) day 28 PCR adjusted – Burkina Faso<sup>9</sup></b>												
2	Randomized trial <sup>10</sup>	No serious limitations <sup>11</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	Very serious <sup>12</sup>	Very serious <sup>13</sup>	None	10/360 (2.8%)	8/390 (2.1%)	RR 1.39 (0.55–3.47)	8 more per 1000 (from 9 fewer to 52 more)	VERY LOW	CRITICAL
<b>EFFICACY: total failure (<i>P. falciparum</i>) day 28 PCR unadjusted – Burkina Faso</b>												
2	Randomized trial <sup>10</sup>	No serious limitations <sup>11</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	Very serious <sup>12</sup>	No serious imprecision <sup>14</sup>	None	73/423 (17.3%)	22/404 (5.4%)	RR 3.17 (2.01–5.01)	117 more per 1000 (from 55 more to 217 more)	LOW	IMPORTANT
<b>TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte carriage day 14<sup>15</sup></b>												
4	Randomized trial	Serious <sup>16</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious indirectness	Serious <sup>17</sup>	None	8/761 (1.1%)	19/775 (2.5%)	RR 0.46 (0.21–1.01)	13 fewer per 1000 (from 20 fewer to 0 more)	LOW	IMPORTANT
<b>HARMS: serious adverse events (including deaths)</b>												
5	Randomized trial	No serious limitations <sup>18</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious indirectness	Very serious <sup>13</sup>	None	16/1319 (1.2%)	18/1365 (1.3%)	RR 1.08 (0.56–2.08)	1 more per 1000 (from 6 fewer to 14 more)	LOW	IMPORTANT
<b>HARMS: early vomiting – not reported<sup>19</sup></b>												
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT



**نظر پانل:** داده حاصل از ارزیابی های اختصاصی نشان داده که درجات شکست درمانی با  $AQ+SP$  در دو ارزیابی از میان پنج ارزیابی از استاندارد WHO که 10% می باشد تجاوز نموده است.

**نتیجه گیری پانل:**

در بیشتر نواحی که مطالعه شده است، کلیه داروها موثرتر از  $AQ+SP$  در درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم می باشند (شواهد با سندیت متوسط). کلیه داروها نسبت به  $AQ+SP$  بر روی گامتوسیت ها موثرتر می باشند (مدارک با سندیت اندک). هیچ تفاوتی در بروز اثرات غیرجدی مشاهده نشده است (شواهد با سندیت اندک).

1. لطفاً توجه نمایید که به علت نیمه عمر طولانی درمانی آن، شکست درمانی با  $AL6$  ممکن است در این مقطع زمانی کم اهمیت پنداشته شود.
2. رواندا (5)، سنگال (4) و اوگاندا (6).
3. محدودیت های جدی وجود ندارد: در دو تا از سه ارزیابی پنهان نگه داشتن سهم اختصاص داده شده تحت عنوان «احتمال کم خطا» ارزیابی شده است؛ آنالیز حساسیت جهت خارج نمودن ارزیابی هایی با مخفی کاری های غیر واضح به طور اساسی نتایج را تغییر نمی دهد.
4. تنها در یک ارزیابی عدم آگاهی کافی (کور بودن تحقیق) وجود داشت.
5. تناقض جدی وجود نداشت: ناهمگونی (*heterogeneity*) اندک بود.
6. پیچیدگی های جدی وجود دارد: تنوع قابل ملاحظه ای در اثربخشی  $AQ+SP$  وجود دارد، که تعمیم نتایج به سایر وضعیت ها را غیر معتبر می سازد.
7. ارزیابی های انجام شده در اوگاندا (مزواندیمیک)، رواندا (انتقال گزارش نشده است) و سنگال (انتقال متوسط) می باشد. بچه های با سن کمتر از 6 ماه و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.
8. عدم دقت جدی وجود ندارد: هر دوی محدوده های 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها دلالت بر مزیت قابل ملاحظه  $AL6$  نسبت به  $AQ+SP$  دارد.
9. هم چنین داده های حاصل از یک ارزیابی در بورکینافاسو در روز 42 در دسترس می باشد.
10. بورکینافاسو (2 و 7).
11. محدودیت های جدی وجود ندارد: در یک کارآزمایی پنهان نمودن سهم اختصاص داده شده تحت عنوان «احتمال کم خطا» ارزیابی شده است و در سایر کارآزمایی ها مشخص نبوده است؛ یک کارآزمایی بدون آگاهی افراد (کور) بوده است.
12. پیچیدگی های بسیار جدی وجود دارد: به نظر می رسد درجات شکست درمانی با  $AQ+SP$  به طور غیر معمولی در بورکینافاسو پایین باشد؛ این نتایج نایستی به سایر کشورها تعمیم داده شود.
13. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: هر دوی محدوده 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها وسیع می باشد که شامل مزایا و مضرات قابل ملاحظه ای با هر یک از داروها نسبت به سایرین می باشد.
14. عدم دقت جدی وجود ندارد: هر دوی محدوده 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها دلالت بر مزیت قابل توجه  $AQ+SP$  نسبت به  $AL6$  می نماید.
15. داده ها همچنین برای روز 7 و جائیکه حاملین گامتوسیت همراه با  $AL6$  به طور قابل ملاحظه ای پایین تر می باشند، در دسترس می باشد.
16. محدودیت های جدی وجود دارد: دو تا از چهار کارآزمایی پنهان نمودن سهم اختصاص داده شده ناکافی داشتند؛ خارج کردن این کارآزمایی ها به طور قابل ملاحظه ای نتایج را به نفع  $AL6$  تغییر جهت می دهد.
17. عدم دقت جدی وجود دارد: دامنه اطمینان 95% مجموع ارزیابی ها مشتمل بر مزیت قابل ملاحظه  $AL6$  بوده و هیچ تفاوتی مابین دو دارو وجود نداشت.
18. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان نگه داشتن سهم اختصاص داده شده در سه کارآزمایی تحت عنوان «احتمال پایین خطا» ارزیابی گردید.



19. دو کارآزمایی استفرغ دارو در روز 0 (صفر) را گزارش نمودند (به عنوان یک معیار مستثنی کننده و نه به عنوان یک برآمد) و البته هیچ تفاوتی را

نیافتند.

GRADE Table A7.1.4										
Is AS+AQ superior to AQ+SP for treating uncomplicated <i>P. falciparum</i> malaria in Africa?										
Quality assessment		Summary of findings					Effect			
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AS + AQ	AQ + SP	Relative risk (95% CI)	Quality
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 28 PCR adjusted										
5	Randomized trial <sup>1</sup>	No serious limitations <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	No serious indirectness <sup>4</sup>	Very serious <sup>5</sup>	None	73/1137 (6.4%)	136/1020 (13.3%)	Not pooled	VERY LOW
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 28 PCR unadjusted										
7	Randomized trial	No serious limitations <sup>6</sup>	Serious <sup>7</sup>	No serious indirectness <sup>4</sup>	Very serious <sup>5</sup>	None	635/2089 (30.4%)	718/1888 (38%)	Not pooled	VERY LOW
TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte carriage day 14										
3	Randomized trial	No serious limitations <sup>8</sup>	Serious <sup>7</sup>	No serious indirectness <sup>4</sup>	Very serious <sup>5</sup>	None	8/548 (1.5%)	13/346 (3.8%)	Not pooled	VERY LOW
HARMS: serious adverse events (including deaths)										
7	Randomized trial	No serious limitations <sup>6</sup>	No serious inconsistency <sup>9</sup>	No serious indirectness <sup>4</sup>	Serious <sup>10</sup>	None	20/2116 (0.9%)	35/1944 (1.8%)	RR 0.61 (0.36–1.03)	MODERATE
HARMS: early vomiting – not reported										
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT

نظر پانل:



درجه شکست نهایی (تصحیح شده با PCR) با  $AQ+SP$  در سه تا از پنج کارآزمایی از استاندارد WHO که 10% می باشد تجاوز نمودند، با این حال هنوز هم این ترکیب در ماداگاسکار و سنگال به خوبی اجرا می شود.

این تنوع در اجرا احتمالاً عکس العملی به تنوع مقاومت به ترکیبات آن می باشد.

### نتیجه گیری پانل:

ممکن است  $AS+AQ$  نسبت به  $AQ+SP$  در درمان گامتوسیت ها موثرتر باشد (در روز 7 نه روز 14) (مدارک با سندیت پایین)

1. ماداگاسکار (8)، رواندا (3)، سنگال (4) و اوگاندا (6 و 9)

2. محدودیت های جدی وجود ندارد: در سه کارآزمایی پنهان نگه داشتن سهم اختصاص یافته تحت عنوان «احتمال پایین خطا» ارزیابی گردید؛ خارج نمودن کارآزمایی هایی با کتمان ناکافی نتایج را اساساً تغییر نمی دهد؛ کارکنان آزمایشگاه در چهار کارآزمایی نسبت به اعتبارات اختصاصی و بودجه ناآگاه بودند.

3. تناقض جدی وجود دارد: ناهمگونی (*heterogeneity*) بالا بود؛ در سه کارآزمایی  $AS+AQ$  بهتر از  $AQ+SP$  عمل کرد، ولیکن هنوز هم  $AQ+SP$  در ماداگاسکار و سنگال به خوبی اجرا می گردد.

4. پیچیدگی جدی وجود ندارد: ارزیابی ها در یک تنوعی از کشورهای افریقایی انجام پذیرفته است. بچه های با سن کمتر از 6 ماه و زنان باردار یا شیرده از ارزیابی خارج شدند.

5. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: داده ها تجمیع نشده اند؛ احتمالاً اثر درمانی در بین موقعیت ها متغیر می باشد.

6. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان نمودن سهم اختصاص یافته در پنج کارآزمایی تحت عنوان «احتمال پایین خطا» ارزیابی شده است؛ خارج نمودن کارآزمایی هایی با کتمان ناکافی نتایج را اساساً تغییر نمی دهد؛ در پنج کارآزمایی کارکنان آزمایشگاه نسبت به اعتبارات و بودجه ناآگاه بودند.

7. تناقض جدی وجود دارد: ناهمگونی بالا بوده و لذا داده ها تجمیع نیافتند.

8. محدودیت های جدی وجود ندارد: در دو کارآزمایی پنهان نمودن اعتبارات و سهم اختصاص یافته تحت عنوان «احتمال پایین خطا» ارزیابی شدند.

9. تناقض جدی وجود ندارد: ناهمگونی پایین بود.

10. عدم دقت جدی وجود دارد: دامنه اطمینان 95% مجموع ارزیابی ها شامل مزیت قابل ملاحظه  $AS+AQ$  نسبت به  $AQ+SP$  و عدم تفاوت مابین دو دارو بود.



**2.7 A پرسش:** آیا در یک رژیم ترکیبی جهت مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم دوز سه روزه آرتسونات بر دوز یک روزه آن مقدم است؟

Quality assessment							Summary of findings					
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect		Quality	Importance
							AS 3 days	AS 1 day	Relative risk (95% CI)	Absolute		
EFFICACY: parasitological failure (including re-infections) by day 28 (follow-up 28 days)												
5	Randomized trial	No serious limitations <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness <sup>2</sup>	No serious imprecision <sup>3</sup>	None	236/818 (28.9%)	382/816 (46.8%)	RR 0.62	Not pooled	VERY LOW	CRITICAL

1. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان نگه داشتن سهم اختصاص یافته در پنج تا از مطالعات کافی بود و در شش مطالعه مشخص نبود (10).
2. پیچیدگی جدی وجود ندارد: پنج کارآزمایی هر دوی بالغین و کودکان را ارزیابی نمودند و یک کارآزمایی تنها کودکان را ارزیابی نمود.
3. عدم دقت جدی وجود ندارد: حد بالایی دامنه اطمینان 95% مجموع ارزیابی ها برتری محسوس آرتسونات را پیشنهاد می نمایند.

### 3.7 A پرسش:

آیا  $DHA+PPQ$  جایگزینی برای درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین ( $ACTs$ ) توصیه شده جهت درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم می باشد؟  
پس زمینه:

$DHA+PPQ$  یک داروی ضد مالاریایی نسبتاً جدید می باشد، که در ویرایش اول دستورالعمل های درمان مالاریای  $WHO$  جزو  $ACT$  توصیه شده بود.

### مسیر درجه بندی:

مزایا و معایب  $DHA+PPQ$  با استفاده از آنالیز چندگانه نکته به نکته  $RCTs$  در مقابل  $ACTs$  که به طور رایج تولید می گردد، ارزیابی گردید ( جستجوی داده: آگوست 2008).

1. آیا  $DHA+PPQ$  جایگزینی برای  $AS+MQ$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در آسیا و آمریکای جنوبی می باشد؟ (جدول درجه بندی 3.7 A را مشاهده کنید).



2. آیا  $DHA+PPQ$  جایگزینی برای  $AL6$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در سراسر جهان می باشد؟ (جدول درجه بندی  $A$  2.3.7 را مشاهده کنید).

3. آیا  $DHA+PPQ$  جایگزینی برای  $AS+AQ$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در سراسر جهان می باشد؟ (جدول درجه بندی  $A$  3.3.7 را مشاهده نمایید).

(مقایسه نکته به نکته  $DHA+PPQ$  در مقابل  $AS+SP$  موجود نیست).

در زمان ارزیابی نمودن این مدارک، پانل درجه بندی  $WHO$  مهم بودن فاکتورهای ذیل را مورد توجه قرار داد:

- شرط لازم است که  $ACTs$  درجه شکست درمانی نهایی کمتر از 10% را دارا باشد (جهت مستثنی کردن عفونت های جدید تعدیل و تنظیم شده است)؛
- توصیه ها علاقه مند می باشند که  $DHA+PPQ$  به عنوان یک جایگزین، نه یک جانشین، باشد، چرا که مزایایی در به کارگیری طیف در دسترس  $ACTs$  وجود دارد؛
- در نبود شواهدی جهت اشاره به وجود تفاوت های مهم در اثرات مضر جدی، و با توجه به عواقب بالقوه کشنده درمان ناکافی، تنها برآمدی که دارای اهمیت حیاتی در نظر گرفته می شود درجات شکست درمانی تنظیم شده بر پایه  $PCR$  می باشد؛
- اثرات نسبی بر روی پلاسمودیوم ویواکس در این تصمیم گیری در نظر گرفته نشد.

### سایر ملاحظات:

برخی نگرانی ها هنوز باقی مانده ، که ممکن است دوز دی هیدروآرتمیسینین در تولیدات هم فرموله شده کمتر از حالت بهینه باشد. در زمان چاپ کتاب، هنوز دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پیپراکین به عنوان محصول تولید شده بر اساس استانداردهای  $GMP$  در دسترس نبود.

### تصمیم گیری

بر اساس این جداول، پانل درجه بندی  $WHO$  قویاً توصیه می نماید که  $DHA+PPQ$  جهت درمان مالاریای وخیم نشده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم در سراسر جهان به فهرست  $ACTs$  (درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین) توصیه شده اضافه گردد.



**GRADE Table A7.3.1**  
Is DHA+PPQ an alternative to AS+MQ for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria in Asia and South America?

Quality assessment		Summary of findings					Effect Relative risk (95% CI)	Absolute Risk	Quality	Importance		
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations					No. of patients DHA + PPQ	AS + MQ
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 63 PCR adjusted – Asia <sup>1</sup>												
3	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	No serious inconsistency <sup>4</sup>	No serious indirectness <sup>5</sup>	No serious imprecision <sup>6</sup>	None	10/604 (1.7%)	21/458 (4.6%)	RR 0.39 (0.19–0.79)	28 fewer per 1000 (from 10 fewer to 37 fewer)	HIGH	CRITICAL
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 63 PCR unadjusted – Asia <sup>1</sup>												
3	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	No serious inconsistency <sup>4</sup>	No serious indirectness <sup>5</sup>	No serious imprecision <sup>6</sup>	None	73/667 (10.9%)	78/515 (15.1%)	RR 0.73 (0.54–0.98)	41 fewer per 1000 (from 3 fewer to 69 fewer)	HIGH	IMPORTANT
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 63 PCR adjusted – South America												
1	Randomized trial <sup>7</sup>	No serious limitations <sup>8</sup>	Not applicable	Serious <sup>9</sup>	Very serious <sup>10</sup>	None	4/211 (1.9%)	0/224 (0%)	RR 9.55 (0.52–176.35)	Not estimable	VERY LOW	CRITICAL
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 63 PCR unadjusted – South America												
1	Randomized trial <sup>7</sup>	No serious limitations <sup>8</sup>	Not applicable	Serious <sup>9</sup>	No serious imprecision <sup>11</sup>	None	12/219 (5.5%)	2/226 (0.9%)	RR 6.19 (1.4–27.35)	47 more per 1000 (from 4 more to 237 more)	MODERATE	IMPORTANT
TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte development (in those negative at baseline)												
4	Randomized trial	No serious limitations <sup>3</sup>	No serious inconsistency <sup>4</sup>	No serious indirectness <sup>5</sup>	No serious imprecision <sup>12</sup>	None	29/814 (3.6%)	8/635 (1.3%)	RR 3.01 (1.37–6.63)	26 more per 1000 (from 5 more to 73 more)	HIGH	IMPORTANT
HARMS: serious adverse events (including deaths)												
8	Randomized trial	No serious limitations <sup>13</sup>	No serious inconsistency <sup>4</sup>	No serious indirectness	Very serious <sup>14</sup>	None	12/1465 (0.8%)	8/1152 (0.7%)	RR 0.9 (0.38–2.15)	1 fewer per 1000 (from 4 fewer to 8 more)	LOW	IMPORTANT
HARMS: early vomiting												
5	Randomized trial	Serious <sup>15</sup>	No serious inconsistency <sup>4</sup>	No serious indirectness	Serious <sup>16</sup>	None	74/833 (8.9%)	88/785 (11.2%)	RR 0.87 (0.66–1.14)	15 fewer per 1000 (from 38 fewer to 16 more)	LOW	IMPORTANT



نظر پانل:

در این کارآزمایی ها، هر دوی داروها در روز 63 درجات شکست درمانی نهایی کمتر از 10% را دارا بودند (بر پایه PCR) که در راستای توصیه های WHO بود.

نتیجه گیری پانل:

$DHA+PPQ$  حداقل به همان اندازه  $AS+MQ$  در آسیا در درمان پلاسمودیوم فالسی پاروم موثر می باشد (مدارک با سندیت بالا).

$DHA+PPQ$  به اندازه  $AS+MQ$  بر روی گامتوسیت ها موثر نمی باشد (مدارک با سندیت بالا).

تفاوتی در میزان بروز اثرات مضر جدی نشان داده نشده است (مدارک با سندیت پایین).

1. داده ها در مورد شکست درمانی در روزهای 42 و 28 نیز در دسترس می باشند و تفاوتی مابین دو دارو نشان داده نشد.
2. کامبوج (11) و تایلند (12 و 13).
3. محدودیت های جدی وجود ندارد: چنین قضاوت می شود که پنهان نمودن سهم اختصاص داده شده در کلیه کارآزمایی هایی که این برآمد را گزارش نموده اند به صورت «احتمال پایین خطا» بوده است؛ کارکنان آزمایشگاه در دو کارآزمایی نسبت به تحقیق بی اطلاع بودند.
4. تناقض جدی وجود ندارد: ناهمگونی (*heterogeneity*) پایین بود.
5. پیچیدگی جدی وجود ندارد: کارآزمایی ها در آسیا (کامبوج و تایلند) و در نواحی با انتقال پایین و ناپایدار انجام پذیرفت؛ بچه های با سن کمتر از یک سال  $< 1$  و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.
6. عدم دقت جدی وجود ندارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها شامل برتری محسوس  $DHA+PPQ$  نسبت به  $AS+MQ$  و مزیت های غیرمحسوس آن بود.
7. پرو (14).
8. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان نمودن سهم اختصاص داده شده تحت عنوان «احتمال پایین خطا» ارزیابی شد؛ هیچ نوع عدم آگاهی در این کارآزمایی شرح داده نشد.
9. پیچیدگی جدی وجود دارد: تنها یک کارآزمایی، در پرو در وضعیت انتقال پایین انجام پذیرفت: بچه های با سن کمتر از 5 سال و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.
10. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها وسیع بوده و شامل مزایا و معایب محسوس هر دارو نسبت به سایرین می باشد.
11. عدم دقت جدی وجود ندارد: هر دوی محدوده های 95% دامنه اطمینان برتری محسوس  $AS+MQ$  نسبت به  $DHA+PPQ$  را پیشنهاد می نماید.
12. پیچیدگی جدی وجود ندارد: کارآزمایی در آسیا و آمریکای جنوبی و در موقعیت های با انتقال پایین و غیرپایدار انجام پذیرفت.
13. محدودیت های جدی وجود ندارد: چنین قضاوت می شود که کنمان اعتبارات اختصاص داده شده 7 تا 8 کارآزمایی در «احتمال پایین خطا» قرار داشته است.
14. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها مشتمل بر مزایا یا معایب محسوس هر دو دارو نسبت به سایرین می باشد.
15. محدودیت های جدی وجود دارد: کلیه کارآزمایی ها آشکار بوده و تصور می شود که از نظر عدم آگاهی افراد (کور بودن تحقیق) در «احتمال بالای خطا» قرار داشته باشند.
16. عدم دقت جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها مشتمل بر برتری محسوس  $DHA+PPQ$  نسبت به  $AS+MQ$  و عدم تفاوت مابین داروها بوده است.





**GRADE Table A7.3.2**

Is DHA+PPQ an alternative to AL6 for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria worldwide?

Quality assessment	Summary of findings							Quality	Importance				
	No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			No. of patients	Effect		
								DHA + PPQ	AL	Relative risk (95% CI)	Absolute		
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 42 PCR adjusted <sup>1</sup>													
4	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3,4</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious indirectness <sup>6</sup>	No serious imprecision <sup>7</sup>	None	None	24/662 (3.6%)	48/524 (9.2%)	RR 0.42 (0.26–0.67)	53 fewer per 1000 (from 30 fewer to 68 fewer)	HIGH	CRITICAL
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 42 PCR unadjusted <sup>1</sup>													
4	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	Serious <sup>8</sup>	No serious indirectness <sup>6</sup>	Serious <sup>9</sup>	None	None	143/781 (18.3%)	235/711 (33.1%)	Not pooled	Not pooled	LOW	IMPORTANT
TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte development (in those negative at baseline)													
3	Randomized trial	No serious limitations <sup>10</sup>	Very serious <sup>11</sup>	No serious indirectness <sup>12</sup>	Very serious <sup>13</sup>	None	None	25/555 (4.5%)	42/523 (8%)	Not pooled	Not pooled	VERY LOW	IMPORTANT
HARMS: serious adverse events (including deaths)													
4	Randomized trial	No serious limitations <sup>3</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious indirectness <sup>6</sup>	Very serious <sup>14</sup>	None	None	10/992 (1%)	6/972 (0.6%)	RR 1.61 (0.59–4.41)	4 more per 1000 (from 2 fewer to 20 more)	LOW	IMPORTANT
HARMS: early vomiting													
2	Randomized trial	Serious <sup>15</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	No serious indirectness	Very serious <sup>14</sup>	None	None	18/575 (3.1%)	13/572 (2.3%)	RR 1.38 (0.68–2.78)	9 more per 1000 (from 7 fewer to 41 more)	VERY LOW	IMPORTANT



نظر پانل:

در این کارآزمایی ها هر دو دارو در روز 42 درجات شکست درمانی (بر پایه PCR) کمتر از 10% دارا بودند که در راستای توصیه های WHO بود.

نتیجه گیری پانل:

*DHA+PPQ* نسبت به *AL6* در درمان مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم موثرتر است (مدارک با سندیت بالا).

هیچ تفاوتی در میزان بروز اثرات مضر جدی نشان داده نشده است (مدارک با سندیت پایین).

1. داده ها در مورد شکست درمانی در روز 28 نیز در دسترس می باشند ولیکن اطلاعات سودمندتری فراهم نمی آورد.
2. بورکینافاسو (2)، اندونزی (15) و اوگاندا (16 و 17).
3. محدودیت های جدی وجود ندارد: در کلیه کارآزمایی ها پنهان نگاه داشتن سهم اختصاص یافته کافی بود؛ کارکنان آزمایشگاه در سه کارآزمایی نسبت به تحقیقات بی اطلاع (کور بودن تحقیقات) بودند.
4. لطفاً توجه نمایید که به علت نیمه عمر طولانی تر آن، ممکن است شکست درمانی با *DHA+PPQ* در این مقطع زمانی دست کم پنداشته شود.
5. تناقض جدی وجود ندارد: ناهمگونی پایین بوده است.
6. پیچیدگی جدی وجود ندارد: کارآزمایی ها در آفریقا (بورکینافاسو و اوگاندا) و آسیا (اندونزی) و در نواحی با انتقال بالا، متوسط و غیر پایدار انجام پذیرفت؛ کودکان با سن کمتر از 6 ماه و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.
7. عدم دقت جدی وجود نداشت: هر دوی محدوده های 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها دلالت بر برتری محسوس *DHA+PPQ* به *AS+MQ* می نماید.
8. تناقض جدی وجود دارد: ناهمگونی بالا بوده و لذا داده ها تجمیع نمی یابند؛ هر چند، کلیه کارآزمایی ها متمایل به *DHA+PPQ* بودند ولیکن اندازه این برتری در میان موقعیت های مختلف متنوع می باشد.
9. عدم دقت جدی وجود دارد: عدم تجمیع داده ها برتری قابل توجه ولیکن متغیر *DHA+PPQ* نسبت به *AL6* را پیشنهاد می نماید.
10. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان نمودن سهم اختصاص یافته در سه کارآزمایی کافی بود؛ کارکنان آزمایشگاه در دو کارآزمایی نسبت به تحقیق بی اطلاع بودند.
11. تناقض جدی وجود دارد: ناهمگونی بالا بوده و لذا داده ها تجمیع نیافتند، دو کارآزمایی برتری *DHA+PPQ* را نشان داده و یک کارآزمایی تفاوتی نیافت.
12. پیچیدگی جدی وجود ندارد: کارآزمایی ها در آفریقا در وضعیت های با انتقال متوسط تا بالا انجام پذیرفت.
13. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: داده ها تجمیع نیافتند.
14. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها گسترده بوده و شامل مزایا و معایب قابل ملاحظه هر دارو نسبت به سایر داروها می باشد.
15. محدودیت های جدی وجود دارد: کارکنان و شرکت کنندگان (در تحقیق) نسبت به تحقیق بی اطلاع نبودند (تحقیق کور نبود).



**GRADE Table A7.3.3**  
Is DHA+PPQ an alternative to AS+AQ for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria worldwide?

Quality assessment		Summary of findings							Effect	Relative risk (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
		No. of patients											
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DHA + PPQ	AS + AQ					
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 28 PCR adjusted <sup>1</sup>													
2	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3,4</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	Serious <sup>6</sup>	No serious imprecision <sup>7</sup>	None	11/326 (3.4%)	22/303 (7.3%)	RR 0.47 (0.23–0.94)	39 fewer per 1000 (from 4 fewer to 56 fewer)	MODERATE	CRITICAL	
EFFICACY: total failure ( <i>P. falciparum</i> ) day 28 PCR unadjusted <sup>1</sup>													
2	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	No serious inconsistency <sup>5</sup>	Serious <sup>6</sup>	No serious imprecision <sup>7</sup>	None	29/344 (8.4%)	54/335 (16.1%)	RR 0.53 (0.35–0.81)	76 fewer per 1000 (from 31 fewer to 105 fewer)	MODERATE	IMPORTANT	
TRANSMISSION POTENTIAL: gametocyte carriage – not measured <sup>8</sup>													
2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT	
HARMS: serious adverse events (including deaths)													
1	Randomized trial	No serious limitations <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>9</sup>	Very serious <sup>10</sup>	None	0/168 (0%)	3/166 (1.8%)	RR 0.14 (0.01–2.71)	15 fewer per 1000 (from 18 fewer to 31 more)	VERY LOW	IMPORTANT	
HARMS: early vomiting													
1	Randomized trial	Serious <sup>11</sup>	Not applicable	Serious <sup>9</sup>	Very serious <sup>10</sup>	None	7/168 (4.2%)	13/166 (7.8%)	RR 0.53 (0.22–1.3)	37 fewer per 1000 (from 61 fewer to 23 more)	VERY LOW	IMPORTANT	



### نظر پانل:

در این ارزیابی ها، هر دو دارو درجات شکست درمانی نهایی (بر پایه PCR) در روز 28 کمتر از 10% را داشتند که در راستای توصیه های WHO بود.

### نتیجه گیری پانل:

1. کارآزمایی (18) برآمدها را در روز 42 ام هم گزارش کرده است ولیکن در این مقطع زمانی احتمال از دست دادن امکان پیگیری بسیار زیاد (>20%) بود.
2. اندونزی (18) و رواندا (3).
3. محدودیت های جدی وجود ندارد: در کلیه کارآزمایی هایی که این برآمد را گزارش نمودند پنهان نمودن سهم اختصاص یافته کافی بود؛ کارکنان آزمایشگاه در کلیه کارآزمایی ها نسبت به تحقیق بی اطلاع بودند.
4. لطفاً توجه نمایید که به علت نیمه عمر طولانی تر آن، ممکن است در این مقطع زمانی شکست درمانی با  $DHA+PPQ$  کم اهمیت پنداشته شود.
5. تناقض جدی وجود ندارد: ناهمگونی پایین بود.
6. پیچیدگی جدی وجود دارد: تنها یک کارآزمایی در آفریقا (رواندا، شدت انتقال گزارش نشده است) و یک کارآزمایی در آسیا (اندونزی، با انتقال غیر پایدار) انجام پذیرفته است؛ کودکان کمتر از یک سال سن و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند؛ به علت درجات متغیر مقاومت به آمودیآکین، به نظر می رسد تعمیم (داده ها) به سایر نواحی غیر قابل اطمینان باشد.
7. عدم دقت جدی وجود ندارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها مشتمل بر برتری محسوس و غیر محسوس  $DHA+PPQ$  نسبت به  $AS+AQ$  می باشد.
8. هر دوی کارآزمایی ها گزارش نمودند که تفاوت مشخصی در حامل بودن گامتوسیت ها وجود نداشت، ولیکن اشکال ارائه نشده است.
9. پیچیدگی جدی وجود دارد: تنها یک کارآزمایی (18) این برآمد را ارزیابی نموده است.
10. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان بسیار وسیع بوده و شامل برتری یا معایب محسوس هر دارو نسبت به سایر داروها می باشد.
11. محدودیت های جدی وجود دارد: این کارآزمایی به صورت آشکار بوده و کارکنان یا شرکت کنندگان در کارآزمایی نسبت به آن بی اطلاع نبودند.



## 4.7 A مراجع:

1. Sinclair D et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009:CD007483.
2. Zongo I et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:1453–1461.
3. Karema C et al. Safety and efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine (Artekin) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwandan children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 100:1105–1111.
4. Faye B et al. Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malaria Journal*, 2007, 6:80.
5. Fanello CI et al. A randomised trial to assess the safety and efficacy of artemether-lumefantrine (Coartem®) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:344–350.
6. Dorsey G et al. Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2007, 297:2210–2219.
7. Zongo I et al. Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2007, 369:491–498.
8. Menard D et al. Randomized clinical trial of artemisinin versus non-artemisinin combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Madagascar. *Malaria Journal*, 2007, 6:65.
9. Yeka A et al. Artemisinin versus nonartemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomized clinical trials from four sites in Uganda. *PLoS Medicine*, 2005, 2:e190.
10. Adjuik M et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet*, 2004, 363:9–17.
11. Janssens B et al. A randomized open study to assess the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:251–259.
12. Ashley EA et al. Randomized, controlled dose-optimization studies of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190:1773–1782.
13. Ashley EA et al. Randomized, controlled study of a simple, once-daily regimen of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated, multidrug-resistant falciparum malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:425–432.



14. Grande T et al. A randomised controlled trial to assess the efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Peru. *PLoS ONE*, 2007, 2:e1101.
15. Ratcliff A et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369:757-765.
16. Kanya MR et al. Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of malaria: a randomized trial. *PLoS Clinical Trials*, 2007, 2:e20.
17. Yeka A et al. Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated malaria: a randomized trial to guide policy in Uganda. *PLoS ONE*, 2008, 3:e2390.
18. Hasugian AR. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and post treatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1067-1074.



## ضمیمه 8

### درمان مالاریای شدید حاصل از پلاسمودیوم فالسی پاروم

جداول درجه بندی این بخش بر پایه بازنگری های کوچران تحت عنوان «آرتسونات در مقابل کینین جهت درمان مالاریای شدید» که در سال 2007 چاپ شده است، می باشد (1). خلاصه چهارچوبی از متودولوژی این بازنگری در ذیل ارائه می گردد.

#### هدف:

هدف نهایی مقایسه آرتسونات با کینین جهت درمان مالاریای شدید می باشد.

#### معیارهای داخلی:

شامل کارآزمایی های تصادفی کنترل شده مقایسه آرتسونات با کینین در بالغین و کودکان مبتلا به مالاریای شدیدی که قادر به دریافت دارو از طریق دهان نمی باشند، است.

تحقیقی در دسامبر 2008 در مورد دفتر ثبت تخصصی گروه بیماری های عفونی کوچران، دفتر ثبت مرکزی کارآزمایی های کنترل شده کوچران (CENTRAL)، LILACS، EMBASE، MEDLINE، تارنمای ISI علوم<sup>1</sup> و ثبت چندگانه کارآزمایی های کنترل شده (mRCT) و با استفاده از کلمات جستجوی «آرتسونات» و «کینین» صورت پذیرفت. خلاصه مذاکرات گردهمایی به طور دستی جستجو شد.

#### جمع آوری و آنالیز داده ها:

دو مولف کارآزمایی ها را از نظر شایستگی برای انتخاب، احتمال خطا و داده های استخراج شده به طور مستقل ارزیابی نمودند. برآمدها شامل مرگ، عواقب نورولوژیکی، زمان بهبودی از کما، زمان مرخصی از بیمارستان، زمان پاک سازی تب و زمان پاک سازی انگل، اثرات زیان آور جدی، هایپوگلیسمی و سایر اثرات زیان آور بود. داروها با استفاده از نسبت های احتمال خطر جهت داده های دو گزینه ای، تفاوت های میانه محسوس جهت داده های متوالی و پیوسته و 95% دامنه های اطمینان مقایسه شدند.

#### نتایج:

شش کارآزمایی که 1938 شرکت کننده را ثبت نمود به معیارهای داخلی پرداختند. نتایج در ذیل ارائه شده است.

<sup>1</sup> - ISI web of science



## 1-8 پرسش :

آیا آرتسونات نسبت به کینین در درمان مالاریای شدید ارجحیت دارد؟

پس زمینه :

در ویرایش اول توصیه های *WHO* جهت درمان مالاریا آرتسونات به عنوان جایگزینی برای کینین جهت درمان مالاریای شدید توصیه شده بود.

مسیر درجه بندی:

آرتسونات با استفاده از آنالیز چندگانه نکته به نکته *RCTs* با کینین مقایسه گردید ( جستجوی داده ها: ژانویه 2007).

1. آیا آرتسونات نسبت به کینین در درمان مالاریای شدید ارجحیت دارد؟ ( جدول درجه بندی 1.8A را مشاهده نمایید).

در زمان ارزیابی این مدارک پانل درجه بندی *WHO* مهم بودن فاکتورهای ذیل را در نظر داشت:

تمام شش مطالعه ای که در بازنگری قرار داشت در آسیا انجام پذیرفته بود؛  
 یک کارآزمایی بزرگ که داده های مربوط به هر دوی بالغین و کودکان را لحاظ نموده بود بیشترین قسمت اطلاعات را فراهم نمود ولیکن داده ها به طور جداگانه برای کودکان گزارش نشده بود؛

بیشترین موارد مرگ ناشی از مالاریای شدید در کودکان افریقایی روی می دهد؛  
 کودکان تصویر متفاوتی از مالاریای شدید را در مقایسه با بالغین ارائه می نمایند؛  
 پنج کارآزمایی آرتسونات داخل وریدی و یک کارآزمایی آرتسونات داخل عضلانی را به کار بردند.

سایر ملاحظات:

بر خلاف کینین، استعمال آرتسونات نیازمند پایش قلبی نمی باشد و، لذا، ممکن است در موقعیت های کم درآمد گزینه عملی تری باشد.

تصمیم گیری:

بر پایه این جداول، پانل درجه بندی *WHO* قویاً توصیه می نماید که بایستی آرتسونات با ارجحیت نسبت به کینین در درمان مالاریای شدید و در آسیا استفاده گردد.





**GRADE Table A8.1.1**

Is artesunate superior to quinine for treating severe malaria in endemic areas?

Quality assessment		Summary of findings						Quality	Importance		
		No. of patients		Effect		Relative risk (95% CI)	Absolute				
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision			AS	QN		
<b>EFFICACY: death</b>											
6	Randomized trial	No serious limitations <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness <sup>2</sup>	No serious imprecision	133/975 (13.6%)	214/963 (22.2%)	RR 0.62 (0.51–0.75)	84 fewer per 1000 (from 56 to 109 fewer)	HIGH	CRITICAL
<b>EFFICACY: neurological sequelae at discharge</b>											
2	Randomized trial	No serious limitations <sup>3</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>4</sup>	Very serious <sup>5</sup>	8/656 (1.2%)	3/597 (0.5%)	RR 2.21 (0.64–7.63)	6 more per 1000 (from 2 fewer to 33 more)	VERY LOW	CRITICAL
<b>EFFICACY: time to hospital discharge (days)</b>											
1	Randomized trial	Very serious <sup>6</sup>	Not applicable <sup>7</sup>	No serious indirectness	Very serious <sup>5</sup>	59	54	–	MD 0.10 (–1.34 to 1.54)	VERY LOW	IMPORTANT
<b>HARMS: hypoglycaemia (routine monitoring)</b>											
2	Randomized trial	Serious <sup>8</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>9</sup>	No serious imprecision	12/96 (12.5%)	24/89 (27%)	RR 0.46 (0.25–0.87)	146 fewer per 1000 (from 35 fewer to 203 fewer)	LOW	CRITICAL



**نظر پانل:** شواهد بسیار اندکی در مورد آرتسونات در مقابل کینین در کودکان موجود می باشد.

**نتیجه گیری پانل:**

- آرتسونات داخل وریدی در کاهش دادن موارد مرگ در مالاریای شدید موثرتر می باشد (شواهد با سندیت بالا). تفاوتی در میزان درجات عواقب نورولوژیک مشاهده نشد (شواهد با سندیت بسیار پایین). ممکن است آرتسونات منجر به هایپوگلیسمی کمتری گردد (شواهد با سندیت پایین).
1. محدودیت های جدی وجود ندارد: در دو تا از شش کارآزمایی پنهان نمودن سهم اختصاص یافته ناکافی بود؛ هر چند، پانل صلاح دانست که این ها را به عنوان یک زیر گروه تحت درجه بندی قرار ندهند، در آنالیزهایی که این کارآزمایی ها را از پروسه تحقیق خارج نمودند، اهمیت نتایج یا حد مطلق نتایج تحت تاثیر قرار نگرفت.
2. پیچیدگی جدی وجود ندارد: چهار کارآزمایی تنها بالغین را ثبت کردند، یک کارآزمایی تنها کودکان را ثبت نموده و یک کارآزمایی بزرگ کودکان و بالغین را ثبت نمود؛ از کل 1938 شرکت کننده، 1664 نفر بالغ و 274 نفر کودک بودند؛ آنالیز زیر گروهی از کارآزمایی که تنها بالغین را ثبت کرده بود اهمیت این نتایج را تحت تاثیر قرار نداد و، لذا، تصمیم گرفته شد که این برآمد بر پایه پیچیدگی تحت درجه بندی قرار نگیرد.
3. محدودیت های جدی وجود ندارد: این تحقیق وسیع *RCT* کاملاً آشکار بود و اگرچه پنهان نمودن سهم اختصاص یافته تحت عنوان کافی طبقه بندی گردید؛ از 10 بیماری که با پیامدهای نورولوژیکی باقی مانده از بیمارستان مرخص شدند، پنج نفر 1 پیامدهای روانی، چهار نفر مشکلات مزمن در حفظ تعادل (یکی از آنهايي که پیامدهای روانی و لرزش داشتند) و دو نفر فلج موضعی نیمه بدن داشتند؛ چنین احساس شد که این اثرات زیان بار به کمترین میزان تاثیرگذار بوده و لذا، تصمیم گرفته شد که فقط سبب فقدان عدم آگاهی افراد تحقیق تحت درجه بندی قرار نگیرد.
4. پیچیدگی جدی وجود دارد: یک کارآزمایی بزرگ هر دوی موارد بالغین و کودکان را ثبت نمود و یک کارآزمایی تنها موارد کودکان را ثبت کرد؛ 1259 مورد از 1533 شرکت کننده بالغ بودند ولیکن گزارش نشده است که داده های چه تعداد از افراد بالغ در این برآمد به کار رفته است؛ در بالغین نسبت به کودکان کمتر احتمال ایجاد پیامدهای نورولوژیکال می رود.
5. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان مجموع ارزیابی ها شامل برتری محسوس هر دو آرتسونات و کینین بود.
6. محدودیت های بسیار جدی وجود دارد: این ارزیابی از نظر پنهان نمودن سهم اختصاص یافته ناکافی بود. و به صورت آشکار انجام پذیرفته شد.
7. غیرقابل قبول است: تنها یک کارآزمایی است.
8. محدودیت های جدی وجود دارد: یکی از دو کارآزمایی از نظر پنهان نمودن سهم اختصاص یافته ناکافی بوده و به صورت آشکار انجام پذیرفتند.
9. پیچیدگی جدی وجود دارد: یک کارآزمایی تنها موارد بالغین و یک کارآزمایی تنها موارد کودکان را ثبت کرده بودند؛ 85 فرد شرکت کننده بالغ بوده و 72 فرد شرکت کننده کودک بودند ولیکن گزارش نشده است که داده های چه تعدادی از افراد بالغ در این برآمد به کار رفته است.



## 2.8 A پرسش:

آیا دوز دارویی کینین ( $20 \text{ mg/kg}$ ) به دوز غیر دارویی آن ارجحیت دارد؟

### خلاصه:

یک بازنگری سیستماتیک، و یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی متعاقب آن در کودکان، تفاوت محسوسی در میزان مرگ و میر مابین رژیم های کینین با دوزهای بالای اولیه کینین و آنهایی که بدون دوز دارویی بودند را نیافتند. هر چند، زمان پاک سازی انگل و تب در اولی کاهش یافته بود.

### مزایا:

یک بازنگری سیستماتیک (تاریخ جستجو: 2002، سه *RCTs*، 94 فرد) (2). و در سال های بعد یک *RCT* دیگر (3).

بازنگری سیستماتیک تفاوت محسوسی در میزان مرگ و میر مابین گروهی که یک دوز بالای اولیه از کینین ( $\text{mg/kg}$  نمک 20 یا  $\text{kg}$  پایه  $16 \text{ mg}$  که از طریق داخل عضلانی یا به واسطه تزریق داخل وریدی ارائه شدند) و متعاقب آن یک دوز استاندارد کینین را دریافت نمودند، و گروهی که دوز استاندارد را بدون دوز دارویی دریافت نمودند، نیافتند ( دو *RCTs*،  $2/35$  ( 2 تا از 35 مورد م.)،  $5/7$ %) در گروهی که دوز بالای اولیه دریافت نمودند فوت نمودند، و  $5/37$  ( 5 تا از 37 مورد)  $13/5$ %) در گروه بدون دوز دارویی فوت کردند؛

احتمال خطر نسبی:  $0/43$ ، در  $95\%$  دامنه اطمینان  $0/09 - 2/15$  (2). در یکی از تحقیقات *RCTs* (39 کودک) تفاوت محسوسی مابین دو گروه در متوسط زمان بهبود هوشیاری ( 14 ساعت با یک دوز اولیه بالا، 13 ساعت بدون دوز دارویی، تفاوت میانه محسوس (*WMD*) یک ساعت، با دامنه اطمینان  $95\%$  (*CI*)  $8/8$  - ساعت تا  $10/8$  + ساعت ) (4) زمان های پاک سازی انگل و برطرف سازی تب در گروه با دوز اولیه بالا نسبت به گروه بدون دوز دارویی کوتاه تر بود ( زمان پاک سازی انگل: دو تحقیق *RCTs*، 67 فرد، با *WMD* معادل  $7/4$  ساعت، با  $95\%$  *CI* -  $13/2$  - ساعت تا  $1/6$  - ساعت ؛ زمان برطرف سازی تب، دو تحقیق *RCTs*، 68 فرد، با *WMD*  $11/1$  ساعت و  $95\%$  - 20 ساعت تا  $2/2$  - ساعت).

تحقیق *RCT* بعدی ( 72 کودک با سن 8 ماهگی - تا 15 سالگی در توگو، 2000 - 1990) تفاوت محسوسی مابین گروه دریافت کننده دوز اولیه بالای کینین داخل



وریدی ( 20 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم در طول چهار ساعت، سپس 10 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم هر 12 ساعت) و آنهایی که دوز دارویی دریافت نکردند ( 15 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم هر 12 ساعت) در میزان مرگ و میر نیافتند ( 2 نفر از 35 نفر (6%) با یک دوز بالای اولیه، 2 نفر از 37 نفر (5%) بدون دوز دارویی، ریسک نسبی  $1/06$ ،  $CI$  95% :  $0/16 - 7/1$  (3). هم چنین تفاوت قابل ملاحظه ای مابین دو گروه از نظر بهبود هوشیاری (35/5 ساعت در دوز اولیه بالا، 28/6 ساعت بدون دوز دارویی،  $WMD + 6/9 h$ ، با دامنه اطمینان  $CI$  95% -  $0/6$  - ساعت تا  $14/4$  + ساعت) یا زمانی که 100% انگل ها پاک سازی شوند (48 ساعت در مقایسه با 60 ساعت) مشاهده نگردید.

### معایب:

بازنگری سیستماتیک تفاوت محسوسی مابین گروه هایی که یک دوز بالای اولیه کینین را دریافت کرده بودند و آنهایی که دوز دارویی نداشتند در میزان درجات هایپوگلیسمی نیافت (در دو تحقیق  $RCTs$ ، 4 نفر از 35 تا (11%) فرد دچار هایپوگلیسمی با دوز اولیه بالا بودند، 3 نفر از 37 نفر (8%) بدون دوز دارویی بودند، ریسک نسبی ( $RR$ )  $1/39$ ، با دامنه اطمینان  $CI$  95% :  $0/32 - 6$  (2). در یک تحقیق  $RCT$  (33 فرد) که در بازنگری گنجانده شد، در گروه دریافت کننده دوز اولیه بالا از دست دادن جزئی و زودگذر شنوایی به طور محسوسی افزایش داشت (10 نفر از 17 تا (59%) در مقایسه با 3 نفر از 16 تا (19%)، ریسک نسبی ( $RR$ ) :  $3/14$ ، با دامنه اطمینان  $CI$  95% :  $1/05 - 9/38$  (5) در تحقیق  $RCT$  دیگری (39 کودک)، تفاوت محسوسی مابین دو گروه از نظر عواقب نورولوژیکی وجود نداشت (1 نفر از 18 تا (6%) با دوز بالای اولیه، 2 نفر از 20 نفر (10%) بدون دوز دارویی؛ ریسک نسبی ( $RR$ )  $0/51$ ، با دامنه اطمینان  $CI$  95% :  $0/06 - 5/91$  (4).

### 3.8 A پرسش:

آیا کینین داخل عضلانی به اندازه کینین داخل وریدی موثر می باشد؟

### خلاصه

یک تحقیق  $RCT$  در کودکان تفاوت محسوسی مابین کینین داخل وریدی و داخل عضلانی در مدت زمان های بهبودی یا مرگ نیافتند. هر چند، ممکن است مطالعه فاقد قدرت لازم جهت جداسازی تفاوت های مهم بالینی مابین درمان ها بوده باشد.



### مزایا:

بازنگری سیستماتیک وجود ندارد. یک تحقیق *RCT* (59 کودک با سن کمتر از 12 سال ( $< 12$ ))، کنیا، (1989-1990)، کینین داخل وریدی را (دوز دارویی 20 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم ( $20\text{ mg salt/kg}$ ) که فوراً به میزان 10 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم در هر 12 ساعت ادامه می یابد) با دوز استاندارد کینین که از طریق تزریق داخل وریدی ارائه شد ( $10\text{ mg salt/kg}$  در هر 12 ساعت) در مالاریای شدید ناشی از فالسی پاروم مقایسه نمود (4). کارآزمایی تفاوت محسوسی در مرگ و میر، زمان متوسط پاک سازی انگل یا زمان بهبودی در توانایی آشامیدن یا راه رفتن (بیمار) نیافت، با این حال ممکن است فاقد توانایی در جداسازی تفاوت های مهم بالینی بوده باشد (مرگ و میر: 3 نفر از 20 تا 15%) در کینین داخل عضلانی فوت نمودند، 1 نفر از 18 تا 5/6%)، در کینین داخل وریدی، ریسک نسبی 2/7، دامنه اطمینان (*CI*) 95%: 0/3 - 23/7؛ میانگین زمان پاک سازی انگل: 57 ساعت در مقایسه با 58 ساعت، *WMD* - 1 ساعت، با دامنه اطمینان (*CI*) 95%: 12/2 - ساعت تا 10/2+ ساعت؛ متوسط زمان های بهبودی در آشامیدن 47 ساعت در مقایسه با 32 ساعت، *WMD* +15 ساعت، با دامنه اطمینان (*CI*) 95%، 5/6 - ساعت تا 35/6+ ساعت؛ متوسط زمان های بهبودی در (توانایی) راه رفتن (بیمار) 98 ساعت در مقایسه با 96 ساعت می باشد، *WMD* +2 ساعت، با دامنه اطمینان (*CI*) 95%: 24/5 - ساعت تا 28/5+ ساعت).

### معایب:

عواقب نورولوژیکی در دو کودک در گروه تزریق داخل عضلانی گزارش شد، و یک کودک در گروه داخل وریدی عواقب ناپایدار نورولوژیکی که اختصاصی نشده بودند را نشان دادند یعنی 2 نفر در 20 تا 10%) در مقایسه با 1 نفر در 18 تا 5/6%)، ریسک نسبی (*RR*): 1/8 و دامنه اطمینان (*CI*) 95%: 0/2 - 18/2 (4).

### 4.8 A پرسش:

آیا آرتمتر داخل عضلانی به اندازه کینین داخل وریدی موثر می باشد؟



### خلاصه:

دو بازنگری سیستماتیک و سه تحقیق *RCTs* متعاقب آن، تفاوت محسوسی در درجات مرگ مابین گروه هایی که آرتمتر و کینین را جهت مالاریای شدید دریافت نمودند، یافت نکرد.

### مزایا:

دو بازنگری سیستماتیک (6 و 7) و سه تحقیق *RCTs* متعاقب آن انجام پذیرفت (10-8). اولین بازنگری (داده های جستجو شده گزارش نشده است، 7 تحقیق *RCTs*، 1919 فرد بالغ و کودک) داده های افراد شرکت کننده را آنالیز نمودند (6).

تفاوت محسوسی در میزان مرگ و میر مابین آرتمتر داخل عضلانی و کینینی که از طریق تزریق داخل وریدی یا تلقیح داخل عضلانی ارائه شود (آخری تنها در یک تحقیق *RCT*) در مالاریای شدید ناشی از فالسی پاروم یافت نگردید (میزان مرگ و میر در 136 فرد از 961 نمونه (14%) در مورد آرتمتر، 164 فرد از 958 نمونه (17%) در مورد کینین؛ با نسبت احتمال 0/80، با دامنه اطمینان (95% CI) 1/02 - 0/62) . پاک سازی انگل با آرتمتر سریع تر از با کینین بود (نسبت احتمال (OR) : 0/62 با دامنه اطمینان (95% CI) 0/56 - 0/69). بازنگری تفاوت محسوسی در سرعت بهبود کما، زمان پاک سازی تب یا عواقب نورولوژیکال مابین آرتمتر و کینین را نیافت (زمان بهبود کما با OR: 1/09، و دامنه اطمینان (95% CI) 1/22 - 0/97؛ زمان پاک سازی تب با OR: 1/01، و دامنه اطمینان (95% CI) 1/15 - 0/90؛ عواقب نورولوژیکال، با OR: 0/82، و دامنه اطمینان (95% CI) 1/15 - 0/59).

دومین بازنگری (جستجوی داده ها: سال 1999، 11 تحقیق *RCTs*، 2142 فرد شرکت کننده) کاهش اندک محسوسی در میزان مرگ و میر را در آرتمتر داخل عضلانی در مقایسه با کینین داخل وریدی یافتند (OR: 0/72، با دامنه اطمینان (95% CI) 0/57-0/91) (7). هر چند، با آنالیز دقیق تر، سه کارآزمایی کم کیفیت تر که تفاوت محسوسی در میزان مرگ و میر نیافته بودند از تحقیق خارج شدند (OR: 0/79، 95% CI: 1/05 - 0/59). بازنگری تفاوت محسوسی در بهبود عواقب نورولوژیکی مابین گروه های آرتمتر و کینین نیافت (OR: 0/8، با دامنه اطمینان (95% CI) : 0/52 - 1/25).



اولین تحقیق *RCT* بعدی ( 105 فرد در سنین 40- 15 سال مبتلا به مالاریای مغزی در بنگلادش) آرتیتر داخل عضلانی را ( در ابتدا 160 میلی گرم، سپس 80 mg/kg یک بار در روز) با کینین داخل وریدی ( دوز دارویی 20 mg/kg، سپس 10 mg/kg در هر 8 ساعت) مقایسه نمودند (8). تفاوت محسوسی در میزان درجات مرگ و میر مابین گروه های آرتیتر و کینین یافت نشد ( 9 نفر در میان 51 فرد ( 18%) در مقایسه با 10 نفر در میان 54 فرد ( 19%)،  $OR: 0/94$ ، با دامنه اطمینان  $(CI) 95\%: -2/55 - 0/35$ ). متوسط زمان برطرف سازی تب و زمان بهبود کما به طور محسوسی در آرتیتر نسبت به کینین طولانی تر بود (زمان برطرف سازی تب 58 ساعت در مقایسه با 47 ساعت،  $WMD$  11 ساعت بود، با دامنه اطمینان  $(CI) 95\%: -20/4 - 1/6$  ساعت؛ زمان بهبود کما 74 ساعت در مقایسه با 53 ساعت،  $WMD$  20/8 ساعت؛ دامنه اطمینان  $(CI) 95\%: 3/6 - 38$  ساعت). تفاوت محسوسی در زمان متوسط پاک سازی انگل مابین آرتیتر و کینین وجود نداشت (52 ساعت در مقایسه با 61 ساعت،  $WMD$  -8/6 ساعت، با دامنه اطمینان  $(CI) 95\%: -22/5 - 5/3$  ساعت).

دومین تحقیقات *RCT* متعاقب آن ( 41 کودک مبتلا به مالاریای شدید در سودان، 40 مورد آنالیز شده) آرتیتر داخل عضلانی را (3/2 mg/kg دوز دارویی، سپس 1/6 mg/kg یک بار در روز) با کینین داخل وریدی ( با دوز دارویی 20 mg/kg، سپس 10 g/kg در هر 8 ساعت) (11). چنین دریافت شد که آرتیتر به طور محسوسی زمان برطرف سازی تب را افزایش داده ولیکن تفاوت محسوسی مابین آرتیتر و کینین در زمان پاک سازی انگل یافت نشد (زمان متوسط برطرف سازی تب با آرتیتر 30/5 ساعت، با کینین 18 ساعت،  $P=0/02$ ؛ زمان متوسط پاک سازی انگل 16 ساعت در مقایسه با 22/4 ساعت،  $P>0/05$ ). در گروه آرتیتر مرگی وجود نداشت، و یک کودک در گروه کینین فوت نمود ( 0 نفر در 20 فرد (0%) در مقایسه با 1 نفر در 21 فرد (5%)، ارزش  $P$  گزارش نشده بود).

سومین تحقیق *RCT* بعدی (77 کودک دچار کما در سنین سه ماهگی تا 15 سالگی با مالاریای مغزی) آرتیتر داخل عضلانی را (1/6 mg/kg در هر 12 ساعت) با کینین داخل وریدی (10 mg/kg در هر 8 ساعت) مقایسه نمود (10). این تحقیق تفاوت محسوسی در میزان درجات مرگ مابین گروه های آرتیتر و کینین نیافت (سه نفر از 38 فرد (8%) در مقایسه با دو نفر از 39 فرد (5%)، ارزش  $P$  گزارش نشده است).



تفاوت محسوسی مابین دو گروه در زمان متوسط برطرف نمودن تب، زمان بهبودی کما و زمان پاک سازی انگل وجود نداشت (زمان پاک سازی تب 31 ساعت در مقایسه با 36 ساعت؛ زمان بهبودی از کما 21 ساعت در مقایسه با 26 ساعت؛ زمان پاک سازی انگل 36 ساعت در مقایسه با 41 ساعت؛ برای هیچ کدام از مقایسه ها ارزش  $P$  گزارش نشده است).

#### معایب:

دو بازنگری سیستماتیک (6 و 7) و یک تحقیق  $RCTs$  بعدی (4) تفاوت محسوسی را در عواقب نورولوژیکی مابین گروه های آرتمتر و کینین نیافتند (بازنگری های سیستماتیک، بخش مزایا را مشاهده نمایید؛ در کارآزمایی بعدی 3 نفر از 51 فرد (6% ) همراه با آرتمتر، 1 نفر از 54 نفر (2%) همراه با کینین، با  $RR: 3/18$ ، و دامنه اطمینان  $(CI) 95\% : 0/34 - 29/56$  بود). هر چند در بازنگری اولی، درجات برآمد ترکیبی مرگ یا عواقب نورولوژیکی در مورد آرتمتر کمتر از کینین بود (با  $OR : 0/77$  ، با دامنه اطمینان  $95\% : 0/62 - 0/96$  ،  $P = 0/02$  ) (6).

دومین تحقیق  $RCT$  متعاقب آن چنین دریافت که در یک کودک درمان شده با کینین هایپوگلیسمی ایجاد گردید . ( 0 نفر از 20 فرد (0%) در مورد آرتمتر، و یک نفر از 21 فرد (5%) در مورد کینین ) (9). در هر دو گروه درمانی بعد 28 روز پس از پیگیری بیماری هیچ نوع مشکلات نورولوژیکال گزارش نگردید.

نظر پانل:

سومین کارآزمایی کنترلی و تصادفی شده دوزهای دارویی آرتمتر یا کینین را در آغاز درمان به کار نگرفت (10). یک تحقیق  $RCT$  بعدی چهارمی هم وجود داشت ( 52 فرد)؛ هر چند مشخص نبود که آیا افراد شرکت کننده مالاریای شدید داشته اند یا نه و برآمدها به شکلی ضعیف گزارش شده است.

#### 5.8 A پرسش:

درمان پیش از ارجاع بیمار با آرتسونات رکتال:

آیا آرتسونات رکتال بایستی در ارجحیت نسبت به کینین استفاده شود؟

خلاصه :

داده هایی حاصل از کارآزمایی هایی با قدرت آماری کافی جهت ارزیابی تفاوت هایی در میزان مرگ و میر متعاقب درمان با آرتسونات و کینین رکتال در افراد مبتلا به مالاریای





متوسط یا شدید وجود ندارد. هدف کارآزمایی های انجام شده تعیین بی ضرری و اثربخشی آرتسونات رکتال به عنوان درمان پیش از ارجاع بیمار در جایی که دسترسی به درمان غیر خوراکی وجود ندارد، بود. مقایسه مابین آرتسونات رکتال و آرتسونات داخل وریدی یا کینین داخل وریدی و داخل عضلانی جهت ارزیابی پاسخ پارازیتولوژیکال و بالینی در 12 یا 24 ساعت بلافاصله بعد درمان، انجام پذیرفته است (11 و 12).

### مزایا:

دو مطالعه تصادفی شده، آشکار و فاز II و سه مطالعه تصادفی شده آشکار فاز III در افراد مبتلا به مالاریای نسبتاً شدید، انجام پذیرفت، یعنی در بیمارانی که نمی توانند داروها را از طریق دهان دریافت نموده ولیکن فاقد چهره های بالینی مالاریای شدید و مشکلات آنها بوده اند (11 و 12). بیماران موجود در گروه آرتسونات در مطالعات فاز III اگر که پارازیتمی آنها به زیر 60% پارازیتمی پایه کاهش نیافت یا اگر که آنها به طور بالینی بدتر شده و چهره های مالاریای شدید، تشنج یا کما در عرض 24 ساعت درمان در آنها ایجاد شد، از تحقیق خارج شدند. آرتسونات بلافاصله پس از درمان در کلیه معیارهای اثربخشی اثر برتری داشت. در کودکان درمان شده با آرتسونات، 80 نفر از 87 فرد (92%) دارای بار انگلی پایین تر از 60% پایه، در مقایسه با 3 نفر از 22 فردی (14%) که کینین را دریافت کردند، بودند (RR: 0/09، با دامنه اطمینان (CI) 95%: 0/19 - 0/04،  $P < 0/0001$ ). در بالغین، در گروه آرتسونات 26 نفر از 27 فرد (96%) در مقایسه با گروه کینین که 3 نفر از 8 فرد (38%) بود، در ساعت 12 پارازیتمی پایین تر از 60% پایه را دارا بودند (RR: 0/06، با دامنه اطمینان (CI) 95%: 0/44 - 0/01،  $P < 0/001$ ). تفاوت در ساعت 24 ام محسوس تر بود. در کلیه بالغین و در 84 نفر از 87 فرد کودک آرتسونات و/ یا دی هیدروآرتمیسینین در عرض 12 ساعت در پلاسما جدا شدند.

### معایب:

استعمال واحدی از شیاف آرتسونات در دوز  $10 \text{ mg/kg}$  در هر دوی کودکان و بالغین به خوبی تحمل شد. در میان گروه های درمانی تفاوت محسوسی در کثرت وقوع اثرات زیان آور (که تحت عنوان هر نوع علامت جدید، بدتر شدن هر نوع علائم موجود، و نشانه ها یا مقادیر غیر نرمال آزمایشگاهی تعریف می شود) وجود نداشت. به غیر از



واکنش های موضعی در محل تزریق داخل عضلانی کینین در سه بیمار بالغ، تعدادی از اثرات زیان آور که رخ داده شده می تواند به مالاریای فالسی پاروم یا یک بیماری که از پیش وجود داشته است نسبت داده شود.

### 6.8 A پرسش:

آیا دگزامتازون<sup>1</sup> بایستی به طور روتین ارائه شود؟

#### خلاصه:

یک بازنگری سیستماتیک تفاوت محسوسی در میزان مرگ و میر مابین دگزامتازون و دارونما نیافت، ولیکن خون ریزی های گوارشی و حملات بیماری همراه با دگزامتازون شایع تر می باشند.

#### مزایا:

یک بازنگری سیستماتیک (تاریخ جستجو: 1999، دو تحقیق *RCTs*، 143 فرد مبتلا به مالاریای شدید/ مغزی درمان شده با کینین) دگزامتازون را با دارونما در طول 48 ساعت مقایسه نمود (13). یک تحقیق *RCT* در اندونزی انجام پذیرفت، و تحقیق دیگری در تایلند انجام شد. بازنگری ها تفاوت محسوسی در میزان مرگ و میر نیافتند (14 نفر از 71 فرد (20%) همراه با دگزامتازون، 16 نفر از 72 فرد (25%) همراه با دارونما، *RR*: 0/89، با دامنه اطمینان  $(CI) 95\% : 0/47 - 1/68$ ). یک تحقیق *RCT* میانگین زمان طولانی تری را مابین شروع درمان و رفع کما با دگزامتازون نشان دادند (76 ساعت در مقایسه با 57 ساعت،  $P < 0/02$ ) (14)، ولیکن سایر تحقیقات تفاوت محسوسی را نیافتند (83/4 ساعت در مقایسه با 80 ساعت،  $WMD + 3/4h$ ، با دامنه اطمینان  $95\% : -31/3 - 38/1$  ساعت) (15).

#### معایب:

بازنگری چنین دریافت که دگزامتازون به طور محسوسی خون ریزی گوارشی و حملات بیماری را در مقایسه با دارونما افزایش داده است (خون ریزی های گوارشی در 7 نفر از 71 فرد (10%) همراه با دگزامتازون، و 0 نفر از 72 فرد (0%) همراه با دارونما، *RR*: 8/17، با دامنه اطمینان  $95\% : 1/05 - 63/6$ ؛ حملات بیماری در 1 نفر از 71 فرد (15/5%) در مقایسه با 3 نفر از 72 فرد (4%)، *RR*: 3/32، با دامنه اطمینان  $95\% : 1/05 - 10/47$ ) (13).

<sup>1</sup> - dexamethasone



### نظر پانل:

اثری از استروئید<sup>۱</sup> بر روی میزان مرگ و میر نشان داده نشده است، ولیکن کارآزمایی ها کوچک بودند. اثر آن بر روی ناتوانی گزارش نشده است.

### 7.8 A پرسش:

آیا فنوباربیتال<sup>۲</sup> بایستی به بیماران داده شود؟

بازنگری کوچران، تاریخ جستجو: 2004 انجام پذیرفت (16). سه تحقیق *RCTs* با 573 شرکت کننده نهایی معیارهای داخلی را مورد بررسی قرار دادند. هر سه تحقیق فنوباربیتال را با دارونما یا بدون درمان مقایسه نمودند. در دو کارآزمایی که در آنها پنهان نمودن سهم اختصاص یافته (به افراد شرکت کننده) کافی بود، مرگ در گروه دریافت کننده ضد تشنج شایع تر بود ( $RR: 2$ ، با دامنه اطمینان 95%: 1/2-3/33، مدلی با اثرات تثبیت شده). در هر سه کارآزمایی، مصرف فنوباربیتال با موارد کمتری از تشنج نسبت به گروه دارونما یا بدون درمان مرتبط بود ( $RR: 0/3$ ، با دامنه اطمینان 95% ( $CI$ ): 0/45 – 0/19 مدلی با اثرات تثبیت شده).

---

<sup>۱</sup> - steroid

<sup>۲</sup> - Phenobarbital



## 8.8 A مراجع:

1. Jones KL, Donegan S, Llloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database System Reviews*, 2007, Issue 4 (Article No. CD005967). doi: 10.1002/14651858
2. Lesi A, Meremikwu M. High first dose quinine for treating severe malaria. *The Cochrane Library*, 2003, Issue 2 (Oxford: Update Software. Search date 2002; primary sources Cochrane Infectious Diseases Group specialized trials register, Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, LILACS, conference proceedings, researchers working in the field, and hand searches of references).
3. Assimadi JK et al. Traitement du paludisme cérébral de l'enfant africain par les sels de quinine : comparaison d'un schéma avec dose de charge à un schéma classique sans dose de charge [Intravenous quinine treatment of cerebral malaria in African children: comparison of a loading dose regimen to a regimen without loading dose]. *Archives de Pédiatrie*, 2002, 9:587-594.
4. Pasvol G et al. Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children: a randomized comparison of three regimens. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 45:702-713.
5. Tombe M, Bhatt KM, Obel AOK. Quinine loading dose in severe falciparum malaria at Kenyatta National Hospital, Kenya. *East African Medical Journal*, 1992, 69:670-674.
6. Artemether Quinine Meta-analysis Study Group. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:637-650 (search date not reported; primary sources MEDLINE, Cochrane, and discussions with an international panel of malaria clinical investigators).
7. McIntosh HM, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001 (Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Cochrane Infectious Diseases Group Trials Register, MEDLINE, BIDS, Science Citation Index, EMBASE, African Index Medicus, LILACS, hand searches of reference lists and conference abstracts, and contact with organizations and researchers in the field and pharmaceutical companies).
8. Faiz A et al. A randomized controlled trial comparing artemether and quinine in the treatment of cerebral malaria in Bangladesh. *Indian Journal of Malariology*, 2001, 38:9-18.
9. Adam I et al. Comparison of intramuscular artemether and intravenous quinine in the treatment of Sudanese children with severe falciparum malaria. *East African Medical Journal*, 2002, 79:621-625.
10. Satti GM, Elhassan SH, Ibrahim SA. The efficacy of artemether versus quinine in the treatment of cerebral malaria. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 2002, 32:611-623.
11. Krishna S et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509-516.



12. Barnes KI et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomized study. *Lancet*, 2004, 363:1598–1605.
13. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. In: *The Cochrane Library*, 2003, Issue 2 (Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Trials Register of the Cochrane Infectious Diseases Group and Cochrane Controlled Trials Register).
14. Warrell DA et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *New England Journal of Medicine*, 1982, 306:313–319.
15. Hoffman SL et al. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 1988, 158:325–331.
16. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, Issue 2 (Article No. CD002152). doi: 10.1002/14651858



## ضمیمه 9

### درمان عفونت های حاصل از پلاسمودیوم ویواکس<sup>1</sup>، پلاسمودیوم اواله<sup>2</sup> اواله<sup>2</sup> و پلاسمودیوم مالاریه<sup>3</sup>

#### 1.9 A مقدمه:

پلاسمودیوم ویواکس دومین گونه اصلی مالاریای انسانی می باشد؛ تخمین زده می شود که مشارکت آن در ایجاد موارد مالاریایی در سراسر جهان در طیفی از 41-8% را شامل شود (3، 2، 1)، و البته این انگل گونه غالب مالاریا در بسیاری از نواحی خارج آفریقا می باشد. این گونه در خاورمیانه، آسیا، غرب اقیانوس آرام و آمریکای مرکزی و جنوبی شایع می باشد. این گونه در آفریقا نادر بوده و به علت شیوع بالای فنوتایپ دافی منفی<sup>4</sup> (در افراد آفریقایی) تقریباً در آفریقای غربی وجود ندارد (3). در بیشتر نواحی که پلاسمودیوم ویواکس شایع می باشد، درجات پایین بوده و، لذا، جمعیت های تحت تاثیر تنها یک ایمنی نسبی به این انگل حاصل می نمایند. در نتیجه، افراد در کلیه سنین، بالغین و کودکان مثل هم، در معرض خطر حصول عفونت های پلاسمودیوم ویواکس می باشند (3). جایی که هر دوی پلاسمودیوم فالسی پاروم و پلاسمودیوم ویواکس شایع هستند، درجات بروز پلاسمودیوم ویواکس نسبت به پلاسمودیوم فالسی پاروم متمایل به داشتن پیک در افراد با سنین جوان تر می باشند (4).

دو گونه دیگر انگل مالاریای انسانی، یعنی پلاسمودیوم مالاریه، که در سطوح پایین در تقریباً کلیه نواحی آندمیک از نظر مالاریای دنیا شایع است، و پلاسمودیوم اواله، که محدود شده ترین توزیع در میان کلیه گونه ها را دارا بوده و در آفریقا، گینه نو و فیلیپین شایع می باشد (5).

در میان چهار گونه پلاسمودیومی که انسان ها را متاثر می نمایند، تنها پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله توانایی تشکیل هیپنوزوئیت<sup>5</sup> (مراحل نهفته انگلی در کبد

<sup>1</sup> - *Plasmodium vivax*

<sup>2</sup> - *p. ovale*

<sup>3</sup> - *p. malariae*

<sup>4</sup> - *Duffy negative phenotype*

<sup>5</sup> - *hypnozoite*



که می تواند منجر به عود<sup>1</sup> عفونت ها هفته ها تا ماهها پس از عفونت اولیه گردد) را دارا می باشند.

پلاسمودیوم ویواکس ترجیحاً به رتیکولوسیت ها<sup>2</sup> (رتیکولوسیت ها یا همان گلبول های قرمز نارس حاوی گرانول هایی (بقایای هسته ای) هستند که با رنگ های حیاتی نظیر کریزیل آبی درخشان و آبی اوانس به صورت آبی تیره رنگ می شوند. رتیکولوسیت ها معمولاً در عرض 4 ساعت بعد از آزادسازی اریتروسیت ها در خون ناپدید می شوند. م) تهاجم نموده، و این مسئله ممکن است منجر به آنمی گردد. عفونت های مکرر منجر به آنمی مزمن می گردد که می تواند ناتوان کننده بوده، و بدین طریق سبب آسیب رساندن به انسان و توسعه اقتصادی در جمعیت های متاثر شده از بیماری گردد. در نواحی که هر دوی پلاسمودیوم فالسی پاروم و پلاسمودیوم ویواکس با یکدیگر وجود دارند، تلاش های شدید کنترل مالاریایی منجر به حصول تاثیری سریع و عمده بر روی پلاسمودیوم فالسی پاروم می گردد (که پلاسمودیوم ویواکس به عنوان بار مالاریایی باقی مانده به جای می ماند، چنانکه به مداخلات (درمانی) بیشتر عکس العمل نشان می دهد). به عنوان نتیجه پلاسمودیوم ویواکس در برخی نواحی دنیا در حال افزایش می باشد (3). مدیریت موردی مناسب مالاریای پلاسمودیوم ویواکس در به حداقل رساندن بار جهانی مalaria کمک خواهد نمود.

اگرچه، به طور سنتی پلاسمودیوم ویواکس به عنوان مالاریای خوش خیم شناخته می شود، ولیکن می تواند سبب ایجاد یک بیماری تب دار شدید و ناتوان کننده گردد. هم چنین پلاسمودیوم ویواکس می تواند منجر به بیماری شدید با درگیری ته سازه ها (ساختمانی که در انتهای الیاف عصبی قرار دارد و کارش احساس یا جنبش آوری است) که تهدید کننده حیات است مشابه با بیماری مالاریای شدید و وخیم شده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم گردد. مطالعات اخیر در استان پاپوا<sup>3</sup>، اندونزی (6)، و گینه جدید پاپوا (7) پلاسمودیوم ویواکس را به عنوان یک علت اصلی ایجاد ناخوشی<sup>4</sup> و مرگ و میر<sup>5</sup> مalaria به ویژه در بچه های کوچک (زیر 2 سال سن) و کودکان برجسته

<sup>1</sup> - relapse

<sup>2</sup> - reticulocyte

<sup>3</sup> - Papua

<sup>4</sup> - morbidity

<sup>5</sup> - mortality



می‌نماید، که تقریباً به همان نسبت بالای موارد شدید مالاریایی به واسطه پلاسمودیوم فالسی پاروم در این گروه سنی، محسوب می‌گردد. مالاریای شدید ویواکس به همان گستردگی طیف پاتولوژی که در مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم مشاهده می‌گردد حضور داشته که طیفی از شوک توکسیک و مالاریای مغزی تا اختلال چندگانه اعضا را شامل می‌شود (9 و 8). در طی بارداری، عفونت با پلاسمودیوم ویواکس، همانند پلاسمودیوم فالسی پاروم، به علت آنمی مزمن، سکونستریشن و سیتوکین‌های پیش التهابی در جفت وزن هنگام تولد را کاهش داده (10-12)، و ریسک مرگ نوزاد را افزایش می‌دهد. در اولین بارداری، این کاهش تقریباً دو سوم آن چیزی است که مرتبط با پلاسمودیوم فالسی پاروم می‌باشد، ولیکن به نظر نمی‌رسد که اثرات با بارداری های متوالی کاهش یابد؛ البته، در یک مجموعه مطالعاتی بزرگی که این مطلب مورد بررسی قرار گرفت، این حالت افزایش یافته بود (12).

### 2.9 A تشخیص:

تشخیص مالاریای ویواکس بر پایه میکروسکوپی می‌باشد. تست های تشخیص سریع بر پایه روش های ایمونوکروماتوگرافی جهت جداسازی مالاریای غیر فالسی پاروم در دسترس می‌باشد. هر چند، حساسیت آنها جهت جدا نمودن پارازیتی کمتر از 500 انگل در هر میکرولیتر ( $\leq 500/\mu l$ ) پایین می‌باشد (13-20).

قیمت نسبتاً بالاتر تست های تشخیص پلاسمودیوم ویواکس در مقایسه با تست های پلاسمودیوم فالسی پاروم مانع دیگری جهت کاربرد آنها در مقیاس وسیع در نواحی آندمیک می‌باشد. مارکهای مولکولی جهت ژنوتایپینگ انگل های پلاسمودیوم ویواکس در مورد ژن دی هیدروفولات ردوکتاز ( $dhfr$ )، در دسترس بوده، و در مورد ژن های مسئول مقاومت به کلروکین تحت توسعه و تکامل می‌باشد.

### 3.9 A درمان:

اهداف درمان پلاسمودیوم ویواکس دو وجهی است: پایان دادن به عفونت حاد خونی، جهت درمان علایم بالینی و پاک سازی هیپنوزوئیت ها از کبد جهت پیشگیری از عودهای بیشتر می‌باشد. این مطلب (درمان دو وجهی) تحت عنوان درمان اساسی<sup>1</sup> شناخته می‌شود.

<sup>1</sup> - radical cure





پیش از سال 2004، مطالعات نسبتاً کمی در مورد درمان پلاسمودیوم ویواکس وجود داشت. تنها 11% از 435 کارآزمایی های چاپ شده در مورد داروهای ضد مالاریایی بر روی مالاریا ناشی از پلاسمودیوم ویواکس بوده است (21). پس از آن، چندین کارآزمایی بر روی اثربخشی درمان های ترکیبی بر پایه آرتمیسینین جهت درمان مالاریای ویواکس وجود داشته است (24-22).

### **1.3.9 A رژیم خوراکی استاندارد:**

درمان تکی با کلروکین ( 25 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در طول 3 روز) به عنوان درمان استاندارد جهت مالاریای ویواکس، و به علت اینکه انگل در بیشتر جاهای دنیا حساس به کلروکین باقی می ماند، توصیه می گردد.

پریماکین (0/25 یا 0/5 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در یک دوز واحد روزانه برای 14 روز) به عنوان مکمل درمان استاندارد و با هدف ریشه کن نمودن انگل های غیر فعال<sup>1</sup> در کبد و پیشگیری از عودها استفاده می گردد. اگرچه در گذشته دوره های کوتاه تر پنج روزه پریماکین استفاده شده است، شواهد دلالت بر این دارد که رژیم های دارویی 14 روزه در پیشگیری نمودن عودها ارجحیت دارد (26 و 25).

دوز اپتیمم پریماکین در نواحی جغرافیایی تفاوت می کند، که بسته به طبیعت عودکنندگی استرین عفونی کننده داشته، و در بیماران با وزن بدنی سنگین نامشخص باقی می ماند (27). این ترکیب نمودن کلروکین و پریماکین درمانی را جهت حصول بهبود اساسی مالاریای ویواکس فراهم می نماید.

هم چنین پریماکین فعالیت ضعیفی بر علیه انگل های مرحله خونی دارا می باشد. لذا، رژیم درمان اساسی مالاریای ویواکس با کلروکین و پریماکین، برابر با تعریف درمان ترکیبی می باشد. ترکیب نمودن هر نوع داروی ضد مالاریایی با پریماکین بر علیه عفونت های پلاسمودیوم ویواکس درجات درمانی را بهبود خواهد بخشید (29، 28، 22-24)، و لذا، در درمان عفونت های مقاوم به کلروکین پلاسمودیوم ویواکس مفید می باشند.

### **2.3.9 A درمان پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین**

داده هایی که تاکنون در مورد اثربخشی درمانی در دسترس می باشند دلالت بر این دارند که پلاسمودیوم ویواکس در اکثریت مناطق دنیا حساس به کلروکین باقی مانده

<sup>1</sup> - dormant parasite



است (22، 30-44) و البته به استثناء اندونزی یعنی جایی که درجات بالای شکست درمانی در طیف 5-84% و در روز 28 پس از پیگیری درمان گزارش شده است (50-45، 29، 22). گزارشاتی از شکست کلروکین به عنوان هم درمان و هم پیشگیری بر علیه مالاریای پلاسمودیوم ویواکس از چندین کشور و ناحیه دیگری که گونه در آن ها آندمیک می باشد، وجود دارد (54-51). برخی از این مطالعات غلظت های داروی کلروکین را اندازه گیری نکرده بودند، لذا قابل تردید و سؤال است که آیا این یافته ها قویاً مقاومت تعریف شده به کلروکین را نشان داده اند (58-55، 44، 42، 40، 39، 35).

به طور کلی داروهای ضد مالاریایی که بر علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم موثر هستند بر علیه سایر مالاریاهای انسانی نیز موثر می باشند. استثناء بر این مطلب سولفادوکسین - پریمتامین می باشد که پلاسمودیوم ویواکس معمولاً به آن مقاوم می باشد. نظر به شیوع بالای موتاسیون های *dhfr* (دی هیدروفولات ردوکتاز) در پلاسمودیوم ویواکس (*pvdhfr*)، مقاومت به سولفادوکسین - پریمتامین در این انگل سریع تر از پلاسمودیوم فالسی پاروم ایجاد شده، و در نتیجه پلاسمودیوم ویواکس مقاوم در نواحی که این دارو جهت درمان مالاریای فالسی پاروم استفاده می شود شایع می شود (67-59، 38). هم چنانکه اخیراً شواهد ذیل اشاره می کند زمانی که آرتمیسینین با یک داروی شریک موثر ترکیب شود، درجات درمانی عالی را در هر دوی استرین های حساس و مقاوم به کلروکین پلاسمودیوم ویواکس فراهم می نماید: *AL* درجات درمانی قابل مقایسه با *CQ* را در درمان پلاسمودیوم ویواکس که حساس به *CQ* می باشد ایجاد می نماید (68، 69). در نواحی حضور مقاومت به *CQ*، دو درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین، یعنی *DHA+PPQ* (71 و 70) و *AS+AQ* (70)، در ترکیب با پریماکین، درجات بالای درمانی را فراهم نموده است. درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین با داروهای شریکی که دارای نیمه عمر طولانی تری هستند، نظیر *DHA+PPQ*، نسبت به آنهایی که با نیمه عمر کوتاه تر هستند در کاهش موارد عود موثرتر می باشند (71 و 70).

سایر درمان های تک دارویی که جهت درمان مالاریای پلاسمودیوم ویواکس آزمایش شده است و البته با درجات متنوعی از اثربخشی بوده اند شامل آمودیاکین<sup>1</sup> (30-20)

<sup>1</sup> - Amodiaquine



میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن که در طول سه روز ارائه می شود)، که به طور موثری جهت درمان مالاریای ویواکس مقاوم به کلروکین استفاده شده است (72) و به خوبی تحمل شده است (توسط بیمار) (73-75) بوده است. احتمال ریسک عود مالاریای پلاسمودیوم ویواکس بدون درمان با پریماکین در طیفی مابین 5-80% یا بیشتر می باشد، که به میزان زیادی بستگی به مکان جغرافیایی آن داشته و ، لذا، جهت درمان اساسی پریماکین بایستی (به پروتکل درمانی) اضافه شود. اندکی تهوع، استفراغ و درد شکمی واکنش های زیان آوری هستند که به طور شایع گزارش می شوند. (75).

□ مفلوکین<sup>1</sup> (15 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به عنوان یک دوز واحد) به میزان زیادی با موفقیت درمانی 100% موثر شناخته شده است (38).

□ داکسی سیکلین به تنهایی (100 میلی گرم دوبار در روز برای 7 روز) درجات درمانی ضعیفی را در پلاسمودیوم ویواکس فراهم می نماید (47).

□ مشتقات آرتیمیسینین، به صورت تک درمانی برای 3-7 روز، اثربخشی ضعیفی را در مالاریای ویواکس با درجات درمانی 47-77% در روز 28 نشان داده است (56، 38، 23). اضافه نمودن پریماکین به این رژیم های درمانی درجات درمانی در روز 28 را به 100% بهبود می بخشد (76 و 23).

□ کینین (10 میلی گرم نمک به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن سه بار در روز برای 7 روز) (72) نیز بر علیه پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به CQ موثر بوده، ولیکن به علت سمیت آن و در نتیجه تبعیت ضعیف از این رژیم درمانی درمان ایده آلی نمی باشد. مطالعه ای در تایلند نشان داد که درمان مالاریای ویواکس با کینین منجر به عودهای اولیه می گردد. این مطلب ممکن است به علت این باشد که کینین دارای نیمه عمر کوتاه تری بوده و فعالیت ضد هیپنوزوئیتی ندارد (38).

بهترین ترکیب ها جهت درمان پلاسمودیوم ویواکس آنهایی هستند که حاوی پریماکین، در زمانی که در دوزهای ضد هیپنوزوئیتی ارائه می شود، می باشند (77، 78)، (75، 57، 40، 38، 30، 28). لذا درمان های توصیه شده جهت پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به CQ ، ACTs (به استثناء AS+SP) ترکیب شده با پریماکین در دوزهای ضد هیپنوزوئیتی می باشد (ذیل را مشاهده کنید).

<sup>1</sup> -Mefloquine



بر خلاف پلاسمودیوم فالسی پاروم، پلاسمودیوم ویواکس نمی تواند به صورت ممتد در شرایط برون تنی کشت داده شود؛ لذا تعیین حساسیت آزمایشگاهی (برون تنی) پلاسمودیوم ویواکس به داروهای ضد مالاریایی مشکل تر می باشد. ارزیابی درون تنی اثربخشی درمانی داروها بر علیه مالاریای پلاسمودیوم ویواکس نیز به واسطه مشکلات موجود در تمایز بازگشت مجدد<sup>1</sup> ناشی از عفونت های مقاوم به دارو از عودها<sup>2</sup> پیچیده شده است. فاصله مابین عفونت اولیه و تکراری می تواند به عنوان یک راهنمای کلی به کار برده شود. اگر که بازگشت عفونت در عرض 16 روز از شروع درمان عفونت اولیه ظاهر یابد، تقریباً با اطمینان بازگشت مجدد ناشی از شکست درمانی می باشد. بازگشت مابین روز 17 و 28 ممکن است به واسطه بازگشت مجدد انگل های مقاوم به کلروکین بوده و یا بسبب عود باشد. پس از روز 28، هر نوع بازگشت احتمالاً نشان دهنده عودی در عفونت حساس به کلروکین پلاسمودیوم ویواکس می باشد (79). بازگشت پارازیتمی ویواکس در حضور سطوح خونی کلروکین بیش از  $100 \text{ ng/ml}$ ، و ژنوتایپ انگلی مشابه با عفونت اولیه ای که به وسیله واکنش زنجیره پلی مرز جداسازی شده است، اشاره بر این دارد که مقاومت به کلروکین بیشتر به دلیل عفونت اولیه است تا اینکه به علت عود عفونت باشد.

### 3.3.9 A درمان پیشگیرانه جهت عودها:

پریماکین تنها داروی در دسترس و موجود در بازار است که می تواند مخازن نهفته هیپنوزوئیت های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوله را که سبب ایجاد عود می شوند حذف نماید. به طور کلی جمعیت های پلاسمودیوم ویواکس که از هیپنوزوئیت ها حاصل می شوند از جمعیت هایی که توسط موارد حاد ایجاد می شوند متفاوت می باشند (69).

شواهدی وجود ندارد که دوره های درمانی کوتاه تر از 14 روز در پیشگیری نمودن از عودها موثر باشند (81، 80، 57، 40). هر چند در گذشته در برخی کشورها دوره های 5 روزه پریماکین به عنوان درمان ضد عود استفاده شده است، شواهد نشان می دهند که دوره 14 روزه در اثربخشی ارجحیت دارد (26 و 25). درجات عود و حساسیت به پریماکین به طور جغرافیایی متفاوت می باشد. میزان وقوع گزارش شده موارد عود در

<sup>1</sup> - *recrudescence*

<sup>2</sup> - *relapse*



طیفی از 26-11% می باشد؛ که از 7% در هند (82 و 57) تا 49-51% در افغانستان (80) می باشد. ممکن است موارد عود پس از شروع درمان اساسی یک تا چهار برابر رخ دهند (83 و 81). در بیماران درمان شده با کلروکین، اولین عود اغلب به واسطه غلظت های فعال دارویی کلروکین سرکوب می گردد و ، لذا، به طور بالینی یا پارازیتولوژیکی تظاهر نمی یابد.

اولین عود تظاهر یافته به طور بالینی در هر زمانی پس از روز 16 و بیشتر تا چهار سال متعاقب عفونت اولیه گزارش شده است (86-84). ایمنی میزبان نیز به عنوان یک عامل کمکی اصلی در پاسخ درمانی بر علیه عودها در نظر گرفته می شود (87). ریسک فاکتورهای مرتبط با عودها شامل جنسیت ماده، پارازیتمی پایه بالاتر، تعداد روزهای کوتاه تری با علائم پیش از بروز علائم پایه، و دوز پایین تری از پریماکین می باشد (84). سایر فاکتورهایی را که بایستی در نظر گرفته شوند شامل وزن بدن، درجات عود طبیعی و پاسخ محلی (افراد) به پریماکین می باشد (88).

هیپنوزوئیت های بسیاری از استرین های پلاسمودیوم ویواکس به دوز نهایی  $210mg$  پریماکین حساس می باشند (89، 84، 80، 78، 55، 38، 28). عفونت با استرین چسون<sup>1</sup> یا استرین های مقاوم به پریماکین که در نواحی جنوبی اقیانوسیه و آسیای جنوب شرقی شایع می باشند نیازمند دوزاژ بالاتری از پریماکین (یعنی  $22/5 mg$  یا  $30mg$  در روز برای 14 روز جهت حصول دوز نهایی  $315mg$  یا  $420mg$ ) جهت پیشگیری از عودها می باشد (90، 77، 57). پریماکین در بیماران مبتلا به نقص ارثی آنزیم گلوکز-6- فسفات دهیدروژناز دارای منع استعمال می باشد (92 و 91) (بخش 6.3.9 A در مورد اثرات مضر و تمایل به استفاده از پریماکین بر اساس پایش نقص  $G6P6^2$  را مشاهده نمایید). اگرچه دوره طولانی 14 روزه پریماکین یک عیب آشکار می باشد، نشان داده شده است که تبعیت ضعیف از درمان 14 روزه نظارت نشده با پریماکین، می تواند از طریق آموزش بیماران به طور موثری برطرف گردد (93). دوره های درمانی و پرئودهای پیگیری طولانی ارزیابی اثربخشی پریماکین را مشکل نموده است. لذا، شناسایی استرین های پلاسمودیوم ویواکس که مقاوم به کلروکین و/یا پریماکین هستند چالش های عمده ای را فراهم می نماید.

<sup>1</sup> - Chesson

<sup>2</sup> - glucose -6- phosphate dehydrogenase (G6PD)



داروهای جایگزین جهت درمان اساسی مالاریایی ناشی از پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین و/ یا پریماکین بسیار مورد نیاز می باشند. داروهای جدید، یعنی تافنوکین<sup>1</sup> و بولاکین<sup>2</sup>، در حال حاضر به عنوان یک جایگزین پریماکین در پیشگیری از عودها تحت بررسی می باشند (94). هر چند، این ها دارای پتانسیل ایجاد همولیز در افراد دچار نقص آنزیم *G6PD* می باشند.

### **A 3-4-9 درمان مالاریای ویواکس شدید و وخیم شده:**

مدیریت فوری و موثر بایستی مشابه همان چیزی باشد که در مورد مالاریای فالسی پاروم وخیم شده و شدید اعمال می شود (در بخش 8 از متن اصلی بیان شده است).

### **A 3.9.5 درمان مالاریای ایجاد شده به واسطه پلاسمودیوم اواله<sup>3</sup> و پلاسمودیوم مالاریه<sup>4</sup>**

مقاومت پلاسمودیوم اواله و پلاسمودیوم مالاریه به داروهای ضد مالاریایی به خوبی مشخص نشده است، و عموماً این عفونت ها حساس به کلروکین در نظر گرفته می شوند. تنها یک مطالعه واحد در اندونزی مقاومت پلاسمودیوم مالاریه به کلروکین را گزارش نموده است (64). درمان توصیه شده جهت بهبود اساسی پلاسمودیوم اواله، مالاریای ایجاد کننده عود، مشابه همان چیزی که در مورد پلاسمودیوم ویواکس بود، یعنی با کلروکین و پریماکین می باشد. شیوع بالای وضعیت نقص آنزیم *G6PD* در نواحی آندمیک برای پلاسمودیوم اواله همان احتیاط هایی را که در استفاده پریماکین در بخش *A 3.9.6* بیان شده است ایجاب می نماید، و البته پلاسمودیوم مالاریه هیپنوزوئیت تشکیل نمی دهد، و لذا نیازمند بهبود اساسی با پریماکین نمی باشد.

### **A 3.9.6 اثرات مضر و موارد منع استعمال:**

به طور کلی کلروکین به خوبی تحمل می شود. اثرات جانبی شایع شامل احساس گیجی ملایم، تهوع، استفراغ، درد ناحیه شکمی و خارش می باشد (87، 72 و 4). پریماکین می تواند موجب همولیز تهدید کننده حیات در افرادی که دچار نقص آنزیم *G6PD* هستند، گردد (بخش *A 3.3.9* را مشاهده نمایید).

<sup>1</sup> - tafenoquine

<sup>2</sup> - bulaquine

<sup>3</sup> - p. ovale

<sup>4</sup> - p. malariae



به نظر می رسد که شدت آنمی همولیتیک مرتبط با دوز پریماکین و تنوع آنزیم *G6PD* باشد (108). متهموگلوبینمی<sup>1</sup> در بیماران مالاریایی درمان شده با پریماکین مرتبط با نقص *G6PD* می باشد (109). گزارش شده که دوره کامل پریماکین، که به صورت دوز روزانه 0/25 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن برای 14 روز ارائه می شود، در جمعیت هایی که نقص *G6PD* وجود نداشته یا فوراً قابل تشخیص می باشد، بی خطر می باشد، ولیکن در افرادی که مبتلا به نقص ملایم آنزیم *G6PD* هستند می تواند همولیز خود محدود شونده ای را ایجاد نماید (35، 55، 57). برای کاهش احتمال خطر همولیز در چنین افرادی، یک رژیم متناوب پریماکین به میزان 0/75 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم به طور هفتگی برای 8 هفته تحت نظارت پزشکی می تواند ارائه شود. این رژیم دارویی بی خطر و موثر می باشد (92). در افراد بدون نقص *G6PD*، دوز بالایی از پریماکین (30 میلی گرم در روز) در آسیای جنوب شرقی و در طی یک پیگیری درمان 28 روزه جهت استرین چسون مالاریایی پلاسمودیوم ویواکس بی خطر و موثر نشان داده شده است (23، 77، 90). در نواحی که شیوع نقص آنزیم *G6PD* نسبتاً بالا باشد، آزمایش تعیین نقص *G6PD* پیش از استعمال پریماکین مورد نیاز می باشد (شکل 1.9A را مشاهده نمایید). پریماکین در طول بارداری و در نوزادان، و از آنجایی که داده های محدودی در مورد بی خطری آنها در این گروه ها در دسترس می باشد، توصیه نمی گردد (79). درد و / یا کرامپ شکمی در زمانی که پریماکین با شکم خالی ارائه شود به طور شایع گزارش شده است. سمیت گوارشی مرتبط با دوز دارو بوده، و با دریافت پریماکین همراه با غذا بهبود می یابد. پریماکین ممکن است سبب ضعف، احساس ناراحتی در قفسه سینه، آنمی همولیتیک، متهموگلوبینمی (که در سلول های قرمز غیر همولیزه روی می دهد)، لوکوپنی، و سرکوب رده های میلوئید<sup>2</sup> گردد. بنابراین، پریماکین نایستی در شرایطی که مستعد ایجاد گرانولوسیتوپنی<sup>3</sup> هستند، از جمله آرتریت روماتوئید<sup>4</sup> و لوپوس ارتیماتوز<sup>5</sup>، ارائه گردد.

<sup>1</sup> - Methemoglobinemia

<sup>2</sup> - myeloid

<sup>3</sup> - granulocytopenia

<sup>4</sup> - rheumatoid arthritis

<sup>5</sup> - lupus erythematosus



#### 4.9 A پایش اثربخشی درمانی:

نظر به ظهور مقاومت به کلروکین و در جهت بهبود درمان مالاریای ویواکس نیاز به پایش حساسیت به داروهای ضد مالاریایی در پلاسمودیوم ویواکس می باشد. یک سیستم آزمایشی در شرایط برون تنی<sup>1</sup> جهت ارزیابی حساسیت انگل به داروهای ضد مالاریایی ایجاد شده است (95، 96). یک شکل تغییر یافته آزمایش میکرو استاندارد WHO در شرایط برون تنی که جهت تعیین حساسیت پلاسمودیوم فالسی پاروم، به داروهای ضد مالاریایی به کار می رود به طور موفقیت آمیزی جهت ارزیابی نمودن حساسیت جمعیت های پلاسمودیوم ویواکس به داروهای ضد مالاریایی و جهت پایش اثربخشی داروهای ضد مالاریایی جدید با اندازه گیری حداقل غلظت ممانعت کنندگی آن<sup>2</sup> (MIC)، و غلظت هایی که 50% و 90% ممانعت از رشد را فراهم می کنند (IC<sub>90</sub>, IC<sub>50</sub>) (97 و 89) به کار گرفته شده است. WHO اخیراً یک پروتکل تجدید نظر شده ای را جهت پایش درون تنی اثربخشی درمانی کلروکین در مالاریای پلاسمودیوم ویواکس را معرفی نموده است (98).

پروتکل تجدیدنظر شده شامل اندازه گیری سطوح خونی کلروکین، ژنوتایپینگ با PCR و استفاده از مارکهای مولکولی (که تنها برای ژن *dhfr* (دی هیدروفولات ردوکتاز) در دسترس می باشد) جهت کمک به شفاف نمودن و تکمیل تصویر ظاهری مقاومت دارویی می باشد. فهم بهتر اساس مکانیسم مولکولی مقاومت دارویی در پلاسمودیوم ویواکس نیازمند بهبود پایش مقاومت به کلروکین می باشد.

#### 5.9A غلظت ها و توصیه ها:

رژیم استاندارد خوراکی کلروکین یعنی 25 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن که در طول سه روز ارائه می شود به علاوه پریماکین در دوز پایین (0/25 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز برای 14 روز) یا بالا (0/75 - 0/5 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز برای 14 روز) جهت بهبود اساسی<sup>3</sup> مالاریای حاصل از پلاسمودیوم ویواکس حساس به کلروکین و در بیماران بدون نقص آنزیم G6PD موثر و بی خطر می باشد.

<sup>1</sup> - *in vitro*

<sup>2</sup> - *minimal inhibitory concentration (MIC)*

<sup>3</sup> - *radical cure*





در نواحی که عفونت های ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم و یا پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به دارو شایع می باشد، رژیم دارویی بایستی به طور موثر جهت درمان هر دو گونه به کار برده شود. یک درمان ترکیبی بر پایه آرتمیسینین (به ویژه دی هیدروآرتمیسینین به علاوه پیپراکین) که شامل سولفادوکسین - پریمتامین نمی باشد انتخاب مناسبی خواهد بود.

استفاده از پریماکین در دوز بالا (0/75- 0/5 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز برای 14 روز)، همراه با کلروکین یا سایر داروهای ضد مالاریایی موثر، جهت تلاش در پیشگیری عودهای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس های مقاوم به پریماکین یا تحمل کننده پریماکین ضروری می باشد.

رژیم پریماکین 0/75 میلی گرم پایه به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن یک بار در هفته برای 8 هفته به عنوان درمان ضد عود<sup>1</sup> جهت مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوله و در بیماران مبتلا به نقص ملایم آنزیم *G6PD* توصیه می گردد. تلاش های مضاعفی جهت ارزیابی درمان های جایگزین برای استرین<sup>2</sup> های پلاسمودیوم ویواکسی که مقاوم به کلروکین هستند، مورد نیاز می باشد. نیازهای فوری شامل برقراری کشت پلاسمودیوم ویواکس در شرایط برون تنی که به ما اجازه ارزیابی حساسیت های دارویی را می دهد، تحقیقت جهت بهبود دانسته های ما در مورد مکانیسم های مولکولی مقاومت دارویی، و بسط و توسعه ابزارهای بهتری جهت ژنوتایپینگ پلاسمودیوم ویواکس احساس می گردد.

#### 6.9 A پرسش:

بهترین درمان جهت مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس در نواحی حضور پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین چیست؟

#### پس زمینه:

از آنجایی که *ACTs*، به طور گسترده ای در دسترس بوده و مقاومت به کلروکین نیز گسترده تر شده است، ارزیابی اثرات *ACTs* بر روی پلاسمودیوم ویواکس مهم می باشد.

مسیر درجه بندی:

<sup>1</sup> - anti-relapse therapy

<sup>2</sup> - strain



مزایا و معایب *ACTs* در مقابل درمان های استاندارد جهت پلاسمودیوم ویواکس ارزیابی گردید (جستجوی داده ها: ژانویه 2009).

1. آیا *ACTs* در نواحی وجود پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین (*CQ*) از *CQ* موثرتر است؟ (مدارکی در دسترس نیست)

2. آیا در نواحی وجود پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین *ACTs* همراه با پیریماکین در کاهش عودهای پلاسمودیوم ویواکس از *CQ* با پیریماکین موثرتر است؟ (مدارکی در دسترس نمی باشد).

3. آیا در نواحی همراه با پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به *CQ* یک *ACT* (به علاوه پیریماکین) موثرتر از داروی دیگری جهت درمان پلاسمودیوم ویواکس می باشد؟ (جداول درجه بندی 1.9.6 و 2.6.9 را مشاهده نمایید).

در زمان ارزیابی نمودن این مدارک پانل درجه بندی *WHO* فاکتورهای ذیل را مهم در نظر گرفتند:

*ACTs* اثر ذاتی بر روی مرحله کبدی پلاسمودیوم ویواکس نداشته و لذا بهبود اساسی نیازمند پیریماکین می باشد.

در نواحی همراه با مقاومت به کلروکین توصیه ها علاقمند *ACTs* به عنوان جایگزینی برای کلروکین می باشند.

### سایر ملاحظات:

احتمالاً توانایی *ACTs* در به تاخیر انداختن یا کاهش عودهای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس انعکاسی از خصوصیات فارماکوکینتیک دارو می باشد. *DHA+PPQ* به طور قابل ملاحظه ای نسبت به *AL6* , *AS+AQ* نیمه عمر طولانی تری داشته و نیمه عمری مشابه به *AS+MQ* را دارا می باشد.

### تصمیم گیری:

بر پایه این مدارک، پانل درجه بندی *WHO* توصیه ضعیفی در مورد اینکه ممکن است *DHA+PPQ* جهت درمان پلاسمودیوم ویواکس نسبت به *AL6* , *AS+AQ* ارجحیت داشته باشد را ارائه نمودند.



**GRADE Table A9.6.1**

Is one ACT (plus primaquine) more effective than another at treating *P. vivax* in areas with CQ resistant *P. vivax*?

Quality assessment		Summary of findings							Quality	Importance	
		No. of patients			Effect						
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DHA + PPQ	AS + AQ	Relative risk (95% CI)	Absolute	
EFFICACY: recurrence of <i>P. vivax</i> parasitaemia – by day 63 – not reported <sup>1</sup>											
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	CRITICAL
EFFICACY: recurrence of <i>P. vivax</i> parasitaemia – by day 42											
1	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4</sup>	No serious imprecision <sup>5</sup>	None	3/41 (7.3%)	20/43 (46.5%)	RR 0.16 (0.05–0.49)	391 fewer per 1000 (from 237 fewer to 442 fewer)	MODERATE CRITICAL
EFFICACY: recurrence of <i>P. vivax</i> parasitaemia – by day 28											
1	Randomized trial <sup>12</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4</sup>	No serious imprecision <sup>5</sup>	None	0/42 (0%)	11/43 (25.6%)	RR 0.04 (0–0.73)	246 fewer per 1000 (from 69 fewer to 256 fewer)	MODERATE IMPORTANT
EFFICACY: failure to initially clear <i>P. vivax</i> – days 0–3											
1	Randomized trial	No serious limitations <sup>6</sup>	Not applicable	Serious <sup>4</sup>	Serious <sup>7</sup>	–	0/54 (0%)	0/60 (0%)	Not estimable	Not estimable	LOW IMPORTANT
PUBLIC HEALTH BENEFIT: anaemia <sup>8</sup>											
1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT
HARMS: serious adverse events <sup>9</sup>											
1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT



### نظر پانل:

تنها یک کارآزمایی  $DHA+PPQ+PQ$  را در مقابل  $AS+AQ+PQ$  و جهت درمان پلاسمودیوم و یواکس مقایسه نموده است.

### نتیجه گیری پانل:

$DHA+PPQ$  به میزان قابل توجهی در کاهش دادن موارد عود در روز 42 بهتر عمل می کند (مدارک با سندیت متوسط).

ممکن است برخی مزایا در استفاده نمودن از  $DHA+PPQ$  (داروهایی با نیمه عمرهای طولانی تر) در کاهش دادن شیوع آنمی وجود داشته باشد.

1. به واسطه نیمه عمر طولانی  $DHA+PPQ$  احتمال می رود که این ترکیب هنوز هم برخی اثرات پیشگیرانه را در روز 42 فراهم بیاورد. امکان دارد که اگر که پیگیری بیماری ادامه داشته باشد اثرات مشاهده شده در روز 42 از دست بروند (و وجود نداشته باشند).

2. پاپوا، اندونزی (70)، در 114 بیمار تصادفی مواجهه شده با  $DHA+PPQ$  یا  $AS+AQ$ .

3. محدودیت های جدی وجود ندارد: مطابقت با دوره و پنهان نگه داشتن سهم اختصاص یافته کافی بود؛ به کلیه بیماران پیشنهاد یک دوره تحت نظارت قرار نگرفته ای از پریماکین بدون جزییات بیشتر در مورد اینکه چه کسی این درمان را دریافت یا کامل کرد داده شد؛ تنها کارکنان آزمایشگاه نسبت به درمان اختصاص یافته بی اطلاع بودند.

4. پیچیدگی جدی وجود دارد: تنها یک کارآزمایی این مقایسه را ارزیابی کرده بود؛ محتمل به نظر نمی رسد که بتوان این نتیجه را به سایر وضعیت ها تعمیم داد؛ بچه های با سن  $<1$  سال و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.

5. عدم دقت جدی وجود نداشت: هر دوی محدوده های 95% دامنه اطمینان دلالت بر مزیت محسوس  $DHA+PPQ$  نسبت به  $AS+AQ$  می نمایند.

6. محدودیت های جدی وجود دارد: مطابقت با دوره و پنهان نگه داشتن سهم اختصاص یافته کافی بود.

7. پیچیدگی جدی وجود دارد: پارازیتمی پلاسمودیوم و یواکس در کلیه بیماران در هر دوی گروه های موجود در این کارآزمایی به شکل موفقیت آمیزی برطرف گردید؛ کارآزمایی های بیشتری جهت تایید نمودن عدم وجود هر نوع تفاوت مهم دیگری ضروری می باشد.

8. یک کارآزمایی (70) دریافت که نسبت آنمیک بودن ( $Hb < 10 \text{ g/dl}$ ) در گروه درمان شده با  $AS+AQ$  در روز 7 ( $P=0/04$ ) و روز 28 ( $p=0/019$ ) به طور محسوسی بالاتر بود، ولیکن این چهره های بالینی جهت شرکت کننده های مبتلا به عفونت تکی پلاسمودیوم و یواکس، یا عفونت تکی پلاسمودیوم فالسی پاروم یا عفونت مخلوط در پایه بود؛ هر دوی پلاسمودیوم و یواکس و پلاسمودیوم فالسی پاروم در طی پیگیری درمانی در گروه درمان شده با  $S+AQ$  شایع تر بود.

9. سه اثر مضر جدی در گروه درمان شده با  $AS+AQ$  وجود داشت و هیچ نوع اثری در درمان با  $DHA+PPQ$  وجود نداشت. هر چند این اثرات ممکن است تنها در بیماران مبتلا به پلاسمودیوم فالسی پاروم روی داده باشد لذا این گروه در این جدول وارد نشده اند.



**GRADE Table A9.6.2**  
Is one ACT (plus primaquine) more effective than another at treating *P. vivax* in areas with CQ resistant *P. vivax*?

Quality assessment		Summary of findings										Quality	Importance		
		No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients	Effect	Relative risk (95% CI)			Absolute	
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
EFFICACY: recurrence of <i>P. vivax</i> parasitaemia – by day 63 - not reported <sup>1</sup>															
EFFICACY: recurrence of <i>P. vivax</i> parasitaemia – by day 42															
1	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4</sup>	No serious imprecision <sup>5</sup>	None	5/55 (9.1%)	40/71 (56.3%)	RR 0.16 (0.07–0.38)	473 fewer per 1000 (from 349 fewer to 524 fewer)	MODERATE	CRITICAL			
EFFICACY: recurrence of <i>P. vivax</i> parasitaemia – by day 28															
1	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4</sup>	No serious imprecision <sup>5</sup>	None	1/65 (1.5%)	19/74 (25.7%)	RR 0.06 (0.01–0.44)	242 fewer per 1000 (from 144 fewer to 254 fewer)	MODERATE	IMPORTANT			
EFFICACY: failure to initially clear <i>P. vivax</i> – days 0–3															
1	Randomized trial <sup>2</sup>	No serious limitations <sup>3</sup>	Not applicable	Serious <sup>4</sup>	Serious imprecision <sup>6</sup>	None	0/90 (0%)	0/85 (0%)	Not estimable	Not estimable	LOW	IMPORTANT			
PUBLIC HEALTH BENEFIT: anaemia <sup>7</sup>															
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	
HARMS: serious adverse events – not reported															
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	



### نظر پانل:

تنها یک کارآزمایی  $DHA+PPQ$  را در مقابل  $AL6+PQ$  و جهت درمان نمودن پلاسمودیوم و یواکس مقایسه نمود.

### نتیجه گیری پانل:

$DHA+PPQ$  در کاهش دادن عودها در روز 42 به طور محسوسی بهتر عمل می کند (مدارک با سندیت متوسط).

ممکن است در استفاده نمودن از  $DHA+PPQ$  (داروهایی با نیمه عمرهای طولانی تر) برخی مزایا در کاهش دادن شیوع آنمی وجود داشته باشد.

1. به واسطه نیمه عمر طولانی  $DHA+PPQ$ ، محتمل است که هنوز هم این ترکیب برخی از اثرات پیشگیرانه را در روز 42 فراهم آورد. محتمل است که چنانچه پیگیری درمان صورت گیرد اثرات مشاهده شده در روز 42 از دست بروند.

2. در پاپوا، اندونزی، 175 شرکت کننده به طور تصادفی با  $DHA+PPQ$  یا  $AL$  (71) مواجه شدند. همچنین کلیه بیماران دوره 14 روزه پریماکین که از روز 28 شروع شده بود را دریافت کردند؛ این مطلب منعکس کننده جریان طبیعی نبود.

3. محدودیت های جدی وجود ندارد: پنهان نمودن سهم اختصاص داده شده تحت عنوان «ریسک پایین خطا» ارزیابی شد؛ کارکنان آزمایشگاه نسبت به تحقیق بی اطلاع بودند، ولیکن عدم اطلاع دیگری وجود نداشت.

4. پیچیدگی جدی وجود دارد: تنها یک کارآزمایی جهت این مقایسه شناسایی شده است؛ ممکن است امکان پذیر نباشد که این مطلب را به سایر وضعیت ها تعمیم داد؛ بچه های با وزن کمتر از 10 کیلوگرم ( $<10kg$ ) و زنان باردار یا شیرده از تحقیق خارج شدند.

5. عدم دقت وجود نداشت: هر دوی محدوده های 95% دامنه اطمینان دلالت بر برتری و مزیت محسوس  $DHA+PPQ$  نسبت به  $AL$  می نماید.

6. عدم دقت جدی وجود دارد: پارازیتمی با پلاسمودیوم و یواکس در کلیه شرکت کنندگان در هر دو گروه این کارآزمایی به طور موفقیت آمیزی برطرف گردید؛ کارآزمایی های بیشتری جهت تایید فقدان هر نوع تفاوت مهم دیگری ضروری می باشد.

7. یک کارآزمایی (71) چنین دریافت که در روز 42 نسبت بیماران که آنمیک بودند ( $Hb < 10g/dl$ ) به طور محسوسی در  $DHA+PPQ$  پایین تر بود ( $p=0/019$ )، ولیکن این چهره ها (بالینی) در شرکت کننده های مبتلا به عفونت تکی پلاسمودیوم و یواکس، یا عفونت تکی پلاسمودیوم فالسی پاروم یا عفونت مخلوط در سطوح پایه وجود نداشت. هر دوی هم پلاسمودیوم و یواکس و هم پلاسمودیوم فالسی پاروم در طی پیگیری های درمانی در گروه درمان شده با  $AL6$  شایع تر بودند.



## 7.9A پرسش:

آیا دوره 14 روزه پریماکین نسبت به دوره 5 روزه آن جهت پیشگیری عودهای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس ارجحیت دارد؟

**پس زمینه:** پریماکین گسترده ترین داروی استفاده شده جهت درمان مرحله کبدی پلاسمودیوم ویواکس می باشد. رژیم درمانی بین کشورها متفاوت می باشد.

### مسیر درجه بندی:

مدارک وارد شده در این جدول بر پایه بازنگری کوچران تحت عنوان «پریماکین جهت پیشگیری نمودن عودها در افراد مبتلا به مالاریای پلاسمودیوم ویواکس» که در سال 2007 چاپ شده است می باشد (99). در جهت اهداف این دستورالعمل مقیاس برآمدها از نسبت احتمال<sup>1</sup> (که در بازنگری استفاده شده بود) به نسبت خطر<sup>2</sup> برای ثبات (بیشتر آن) تبدیل شده است.

1. آیا دوره 14 روزه پریماکین نسبت به دوره 5 روزه آن جهت پیشگیری نمودن عودهای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس ارجحیت دارد؟ (جدول درجه بندی 1.7.9A را مشاهده نمایید). در زمان ارزیابی نمودن این مدارک پانل درجه بندی WHO فاکتورهای ذیل را مهم در نظر گرفتند:

□ ACTs اثر ذاتی و اساسی بر روی مرحله کبدی پلاسمودیوم ویواکس نداشته و لذا بهبود اساسی نیازمند پریماکین می باشد.

### سایر ملاحظات:

علاوه بر مقایسه مستقیم ارائه شده، بازنگری کوچران مدارک غیر مستقیمی از ارجحیت رژیم 14 روزه گزارش نموده است. تفاوتی مابین رژیم پنج روزه و کلروکین به تنهایی نشان داده نشده است (3 کارآزمایی، 2104 شرکت کننده؛ OR: 1/04، با 95% دامنه اطمینان (CI): 0/64 - 1/69)، حال آنکه رژیم 14 روزه به طور محسوسی در کاهش دادن موارد عود بهتر بوده است (6 کارآزمایی، 1072 شرکت کننده؛ OR: 0/24، با 95% دامنه اطمینان (CI): 0/12 - 0/45).

**تصمیم گیری:** پانل درجه بندی WHO اکیداً توصیه می نماید که جهت درمان اساسی پلاسمودیوم ویواکس پریماکین برای 14 روز ارائه شود.

<sup>1</sup> - odds ratio

<sup>2</sup> - risk ratio



**GRADE Table A9.7.1**  
**Is PQ (14 days) superior to PQ (5 days) in preventing relapses of *P. vivax* in adults and children in endemic areas?**

Quality assessment		Summary of findings					Quality	Importance			
No. of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			No. of patients	Effect	
							PQ (14 d.) + CQ	Relative risk (95% CI)	Absolute		
EFFICACY: <i>P. vivax</i> parasitaemia detected at > 30 days after starting primaquine											
2	Randomized trial <sup>1</sup>	Serious <sup>2</sup>	Not applicable	Serious <sup>3</sup>	No serious imprecision <sup>4</sup>	None	2/94 (2.1%)	RR 0.1 (0.03–0.35)	235 fewer per 1000 (from 170 fewer to 253 fewer)	LOW	CRITICAL
EFFICACY: <i>P. vivax</i> parasitaemia detected at > 30 days after starting primaquine, excluding new infections by PCR											
1	Randomized trial <sup>5</sup>	Serious <sup>6</sup>	Not applicable	Serious <sup>7</sup>	Very serious <sup>8</sup>	None	2/31 (6.5%)	RR 0.48 (0.1–2.45)	69 fewer per 1000 (from 120 fewer to 193 more)	VERY LOW	CRITICAL





## نظر پانل:

این مقایسه مستقیم تنها به توسط دو کارآزمایی کوچک ارزیابی شده است.

## نتیجه گیری پانل:

دوره 40 روزه پریماکین ممکن است درجه عود پلاسمودیوم ویواکس را بیشتر (>) از 30 روز پس از پریماکین کاهش دهد (مدرک با سندیت پایین).

هر چند، یک کارآزمایی بسیار هوشمند جهت خارج نمودن عفونت های جدید به وسیله PCR تلاش نمود ولیکن تفاوت آماری نیافت (مدرک با سندیت بسیار پایین).

1. برزیل (25) و هند (26).

2. محدودیت های جدی وجود دارد: در هر دو کارآزمایی پنهان نمودن سهم اختصاص یافته نامشخص بود؛ ویلالوبوس 61 نفر از 79 فرد شرکت نموده در تحقیق را به مدت 90 روز تحت پیگیری قرار داد (25)؛ گوگتای بیش از 77% افراد شرکت کننده را برای 6 ماه تحت پیگیری قرار داد (26).

3. پیچیدگی جدی وجود دارد: هر دو کارآزمایی تنها افراد بالغ را ثبت نمودند و اگرچه در یک کارآزمایی تعریف فرلد بالغ شامل افراد بالای سن 12 سال بود.

4. عدم دقت جدی وجود ندارد: مرز بالاتر 95% فاصله اطمینان مجموع ارزیابی ها، اشاره بر مزیت قابل توجه پریماکین (14 روز) نسبت به پریماکین (5 روز) می نماید.  
5. هند (26).

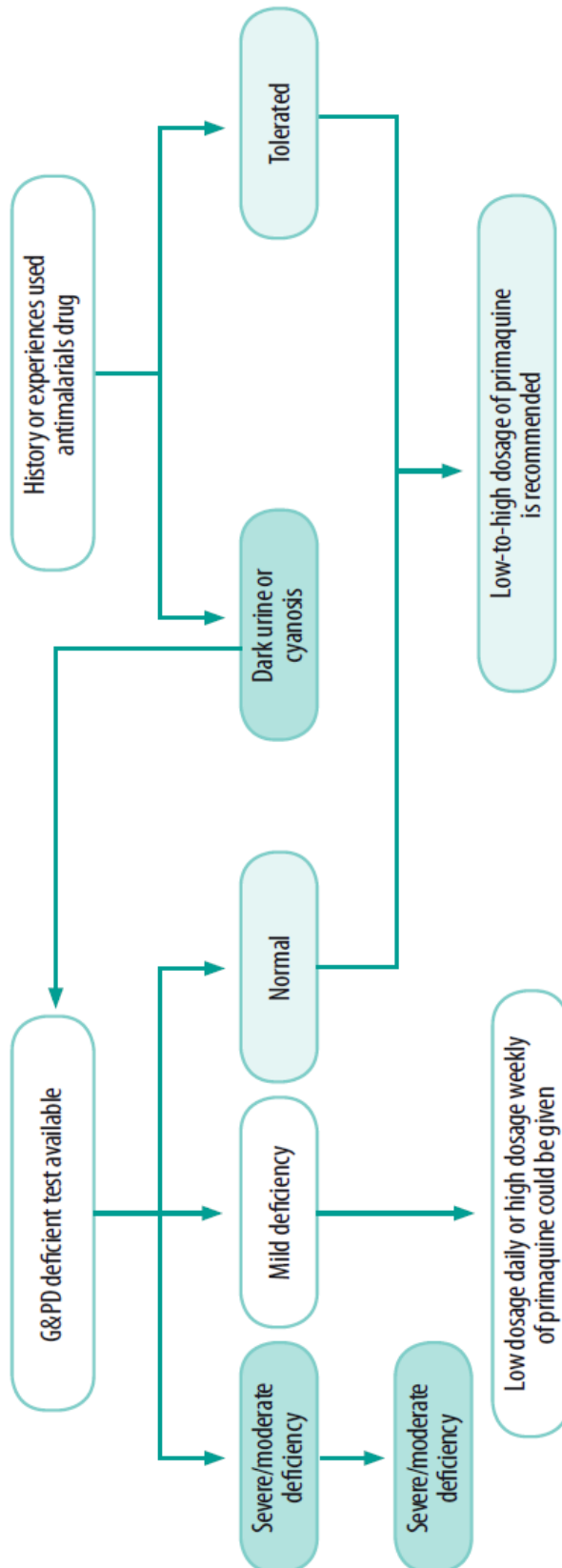
6. محدودیت های جدی وجود دارد: پنهان نمودن سهم اختصاص یافته نامشخص بود.

7. پیچیدگی جدی وجود دارد: این کارآزمایی تنها افراد بالای 12 سال سن را به کار گرفت.

8. عدم دقت بسیار جدی وجود دارد: 95% دامنه اطمینان شامل هر دوی هم مزایا و هم معایب قابل توجه همراه با پریماکین (14 روزه) بود.



Figure A9.1 Use of primaquine based on G6PD-deficiency screening





## 7.9 A مراجع:

1. *World Malaria Report 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/malaria/wmr2008/malaria2008.pdf>, accessed 27 October 2009).
2. Hay SI et al. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet*, 2004, 4:327–336.
3. Mendis K et al. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:97–106.
4. Tjitra E. Improving the diagnosis and treatment of malaria in Eastern Indonesia [dissertation]. In: *Menzies School of Health Research*. Darwin, Australia, Northern Territory University, 2001.
5. Lysenko AJ, Beljaev A. An analysis of the global distribution of *Plasmodium ovale*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, 40:383–394.
6. Poespoprodjo JR et al. Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1704–1712.
7. Genton B et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Medicine*, 2008, 5:e136.
8. Beg MA et al. Cerebral involvement in benign tertian malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 67:230–232.
9. Mohapatra MK et al. Atypical manifestations of *Plasmodium vivax* malaria. *Indian Journal of Malariology*, 2002, 38:18–25.
10. Udomsangpetch R et al. Rosette formation by *Plasmodium vivax*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:635–637.
11. Fried M et al. Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *Journal of Immunology*, 1998, 160:2523–2530.
12. Nosten F et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet*, 1999, 354:546–549.
13. Tjitra E et al. Field evaluation of the ICT malaria *Pf/P.v* immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in patients with a presumptive clinical diagnosis of malaria in eastern Indonesia. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, 37:2412–2417.
14. Coleman RE et al. Field evaluation of the ICT *Pf/Pv* immunochromatographic test for the detection of asymptomatic malaria in a *Plasmodium falciparum/vivax* endemic area in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 66:379–383.
15. Iqbal J, Khalid N, Hira PR. Comparison of two commercial assays with expert microscopy for confirmation of symptomatically diagnosed malaria. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, 40:4675–4678.



16. Farcas GA et al. Evaluation of the Binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69:589–592.
17. Figueiredo FAF et al. Performance of an immunochromatography test for vivax malaria in the Amazon region, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 2003, 37:390–392.
18. Forney JR et al. Devices for rapid diagnosis of malaria: evaluation of prototype assays that detect *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 and a *Plasmodium vivax*-specific antigen. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41:2358–2366.
19. Kolaczinski J et al. Comparison of the OptiMAL rapid antigen test with field microscopy for the detection of *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*: considerations for the application of the rapid test in Afghanistan. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2004, 98:15–20.
20. United Nations Children’s Fund (UNICEF)/United Nations Development Programme (UNDP)/World Bank/World Health Organization (WHO) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR). *Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 1*. Geneva, WHO, 2008 ([http://www.finddiagnostics.org/resource-centre/reports\\_brochures/malaria-diagnostics-report-2009.html](http://www.finddiagnostics.org/resource-centre/reports_brochures/malaria-diagnostics-report-2009.html) (accessed 27 October 2009)).
21. Myint HY et al. A systematic overview of published antimalarial drug trials. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98: 73–81.
22. Fryauff DJ et al. Survey of in vivo sensitivity to chloroquine by *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in Lombok, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56:241–244.
23. Silachamroon U et al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69:14–18.
24. Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends in Parasitology*, 2003, 19:115–120.
25. Villalobos-Salcedo JM et al. In-vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondônia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2000, 94:749–758.
26. Gogtay NJ et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, 93:809–812.
27. Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. Short report: a consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:393–395.
28. Tjitra E et al. Randomized comparative study of chloroquine and halofantrine in vivax malaria patients. *Medical Journal of Indonesia*, 1995, 4:30–36.
29. Baird JK et al. Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *Journal of Investigative Dermatology*, 1995, 171:1678–1682.



30. Tan-ariya P et al. Clinical response and susceptibility in vitro of *Plasmodium vivax* to the standard regimen of chloroquine in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:426–429.
31. Baird JK et al. Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:409–411.
32. Baird JK et al. Chloroquine sensitive *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:412–413.
33. Baird JK et al. Survey of resistance to chloroquine of falciparum and vivax malaria in Palawan, the Philippines. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:413–414.
34. Fryauff DJ et al. Survey of resistance in vivo to chloroquine of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in North Sulawesi, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:82–83.
35. Looareesuwan S et al. Chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* in Thailand. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, 93:225–230.
36. Fryauff DJ et al. In vivo responses to antimalarials by *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* from isolated Gag Island of northwest Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:542–546.
37. Taylor WRJ et al. Assessing drug sensitivity of *Plasmodium vivax* to halofantrine or chloroquine in southern, central Vietnam using an extended 28-day in vivo test and polymerase chain reaction genotyping. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:693–697.
38. Pukrittayakamee S et al. Therapeutic responses to different antimalarial drugs in vivax malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44:1680–1685.
39. McGready R et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:180–184.
40. Yadav RS, Ghosh SK. Radical curative efficacy of five-day regimen of primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *Journal of Parasitology*, 2002, 88:1042–1044.
41. Nandy A et al. Monitoring the chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* from Calcuta and Orissa, India. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2003, 97:215–220.
42. Baird JK et al. Chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in Guyana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:339–348.
43. Castillo CM, Osorio LE, Palma GI. Assessment of therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a Malaria transmission free area in Columbia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2002, 97:559–562.
44. Ruebush TK et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69:548–552.
45. Baird JK et al. In vivo resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* at Nabire, Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56:627–631.



46. Fryauff DJ et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in transmigration settlements of West Kalimantan, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59:513–518.
47. Taylor WRJ et al. Chloroquine/doxycycline combination versus chloroquine alone and doxycycline alone for the treatment of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in northeastern Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:223–228.
48. Fryauff DJ et al. The drug sensitivity and transmission dynamics of human malaria on Nias Island, North Sumatra, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:447–462.
49. Maguire JD et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. *Lancet*, 2002, 360:58–60.
50. Sumawinata IW et al. Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Indonesian Papua. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68:416–420.
51. Schuurkamp GJ et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:121–122.
52. Myat-Phone-Kyaw et al. Emergence of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Myanmar (Burma). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87:687.
53. Marlar-Tham et al. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:307–308.
54. Dua VK, Kar PK, Sharma VP, Chloroquine resistant *Plasmodium vivax* malaria in India. *Tropical Medicine and International Health*, 1996, 1:816–819.
55. Buchachart K et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2001, 32:720–726.
56. Phan GT et al. Artemisinin or chloroquine for blood stages *Plasmodium vivax* malaria in Vietnam. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:858–864.
57. Gogtay NJ et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapse in *Plasmodium vivax* infections. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, 93:809–812.
58. Alecrim MC, Alecrim W, Macedo V. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1999, 32:67–68.
59. Young MD, Burgens RW. Pyrimethamine resistance in *Plasmodium vivax* malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 20:27–36.
60. Laing ABG. Hospital and field trials of sulformethoxine with pyrimethamine against Malaysian strains of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*. *Medical Journal of Malaysia*, 1968, 23:5–19.



61. Doberstyn EB et al. Treatment of vivax malaria with sulfadoxine-pyrimethamine and with pyrimethamine alone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1979, 73:15-17.
62. De Pecoulas PE et al. Sequence variations in the *Plasmodium vivax* dihydrofolate reductase thymidylate synthase gene and their relationship with pyrimethamine resistance. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1998; 92:265-273.
63. Imwong M et al. Association of genetic mutations in *Plasmodium vivax dhfr* with resistance to sulfadoxine-pyrimethamine geographical and clinical correlates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:3122-3127.
64. Maguire JD et al. Chloroquine or sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during an epidemic in Central Java, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:655-668.
65. Tjitra E et al. Efficacies of artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine and chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine in vivax malaria pilot studies: relationship to *Plasmodium vivax dhfr* mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:3947-3053.
66. Imwong M et al. Novel point mutations in the dihydrofolate reductase gene of *Plasmodium vivax*: evidence for sequential selection by drug pressure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:1514-1521.
67. Hasting MD et al. Dihydrofolate reductase mutations in *Plasmodium vivax* from Indonesia and therapeutic response to sulfadoxine plus pyrimethamine. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:744-7450.
68. Kolaczinski K et al. Sulfadoxine-pyrimethamine plus artesunate compared with chloroquine for the treatment of vivax malaria in areas co-endemic for *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*: a randomized non-inferiority trial in eastern Afghanistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:1081-1087.
69. Krudsood S et al. Clinical efficacy of chloroquine versus artemether-lumefantrine for *Plasmodium vivax* treatment in Thailand. *Korean Journal of Parasitology*, 2007, 45:111-114.
70. Hasugian AR et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and post treatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1067-1074.
71. Ratcliff A et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomized comparison. *Lancet*, 2007, 369:757-765.
72. The use of antimalarial drugs. Report of an informal consultation. Geneva, World Health Organization, 2001.
73. Cooper RD, Rieckmann KH. Efficacy of amodiaquine against a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium vivax*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84:473.
74. Rieckmann KH. Monitoring the response of malaria infections to treatment. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990, 68:759-760.



75. Tjitra E. *Randomized comparative study of the therapeutic efficacy of chloroquine alone versus combined chloroquine plus sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine alone for the treatment of vivax malaria in Bangka island, Indonesia* (report of the WHO funded study). Jakarta, National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health, Indonesia, 2003.
76. da Silva RS et al. Short course schemes for vivax malaria treatment. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2003, 36:235–239.
77. Fryauff DJ et al. Halofantrine and primaquine for radical cure of malaria in Irian Jaya, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1997, 91:7–16.
78. Valibayov A et al. Clinical efficacy of chloroquine followed by primaquine for *Plasmodium vivax* treatment in Azerbaijan. *Acta Tropica*, 2003, 88:99–102.
79. Baird JK et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56:621–626.
80. Rowland M. Durrani N. Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:641–643.
81. Dua VK, Sharma VP. *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2001, 95:655–659.
82. Adak T, Sharma VP, Orlov VS. Studies on the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Delhi, India. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59:175–179.
83. Kitchener SJ, Auliff AM, Rieckmann KH. Malaria in the Australian Defense Force during and after participation in the International Force in East Timor (INTERFET). *Medical Journal of Australia*, 2000, 173:583–585.
84. Duarte EC et al. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65:471–476.
85. Durante ME et al. Case report: an unusual late relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68:159–160.
86. Pukrittayakamee S et al. Therapeutic responses to antimalarial and antibacterial drugs in vivax malaria. *Acta Tropica*, 2004, 89: 351–356.
87. White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends in Parasitology*, 2002, 18:458–464.
88. Goller JL et al. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 76:203–207.
89. Congpuong K et al. Sensitivity of *Plasmodium vivax* to chloroquine in Sa Kaeo Province, Thailand. *Acta Tropica*, 2002, 83:117–121.
90. Wilairatana P et al. Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:973–977.





91. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1336–1345.
92. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27:25–61.
93. Leslie T et al. Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria - a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98:168–173.
94. Walsh DS et al. Efficacy of monthly Tafenoquine for prophylaxis of *Plasmodium vivax* and multidrug-resistant *P. falciparum* malaria. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190: 1456–1463.
95. Chotivanich K et al. Ex-vivo short-term culture and developmental assessment of *Plasmodium vivax*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95: 677–680.
96. Tسانور O et al. An in vitro system for assessing the sensitivity of *Plasmodium vivax* to chloroquine. *Acta Tropica*, 2002, 83:49–61.
97. Russell BM et al. Simple in vitro assay for determining the sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from fresh human blood to antimalarials in areas where *P. vivax* is endemic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:170–173.
98. *Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria*. Geneva, World Health Organization, 2003.
99. Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1 (Article No. CD004389). doi: 10.1002/14651858