

## کارایی ریباورین خوراکی در درمان تب خون ریزی دهنده کریمه - کنگو

دکتر مسعود مردانی\* دکتر مریم کشتکار چهرمی\*\* دکتر کوروش هلاکوئی نائینی\*\*\* دکتر محمد زینلی\*\*\*\*

### The efficacy of oral ribavirin in treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran

M.Mardani M.Keshtkar Jahromi K.Holakoi Naini M.Zinali

#### Abstract

**Background:** Crimean-Congo Hemorrhagic fever is a fatal viral disease that occurs in some parts of Africa, Asia, Eastern Europe and Middle-East. Primarily it is a zoonosis but can be seen sporadically in humans. Recently outbreaks have been reported from Pakistan, Afghanistan, Saudi Arabia, United Arab Emirates and Iran.

**Objective:** This study was performed to determine the efficacy of oral ribavirin in treatment of CCHF cases by comparing the outcome in two treated and non-treated confirmed CCHF cases.

**Methods:** In this retrospective study 81 confirmed CCHF cases (by serology or viral culture) were evaluated for the incidence of outcome (death or recovery) in the form of an analytic case-control study. Results were analyzed by statistical tests.

**Findings:** From 69 proved CCHF cases who were treated by oral ribavirin and 12 cases who had received no drugs, 61 and 5 cases were survived respectively.

**Conclusion:** Oral ribavirin with an efficacy of 91% can be an effective medical therapy for management of Crimean-Congo hemorrhagic fever.

**Keywords:** Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Oral Ribavirin, Efficacy

#### چکیده

**زمینه:** تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو یک بیماری کشنده ویروسی است که در قسمت هایی از آفریقا، آسیا، اروپای شرقی و خاورمیانه دیده می شود. در سال های اخیر همه گیری هایی از پاکستان، افغانستان، عربستان سعودی، امارات متحده عربی و ایران گزارش شده است.

**هدف:** مطالعه با هدف تعیین کارایی ریباورین خوراکی در بهبود بیماران ثابت شده تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو انجام شد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه گذشته نگر با بررسی ۸۱ مورد بیمار ثابت شده به روش کشت ویروسی یا الیزا، بر حسب دریافت دارو و به شیوه مطالعه مورد-شاهدی تاثیر داروی ریباورین در بهبود این بیماران مورد مطالعه قرار گرفت. داده ها با استفاده از آزمون های آماری کای دو و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته ها:** از ۶۹ بیمار ثابت شده تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو که تحت درمان با ریباورین خوراکی قرار گرفته بودند، ۶۱ بیمار بهبود یافته و ۸ نفر فوت کردند. در صورتی که از ۱۲ بیمار ثابت شده که دارو دریافت نکرده بودند، تنها ۵ نفر بهبود یافتند و ۷ نفر فوت کردند.

**نتیجه گیری:** ریباورین خوراکی می تواند با کارایی معادل ۹۱٪ یک درمان مناسب جهت بیماران مبتلا به تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو باشد.

**کلید واژه ها:** تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو، ریباورین خوراکی، کارایی

\* دانشیار گروه بیماری های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\* دستیار بیماری های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\* دانشیار گروه اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\* کارشناس ارشد مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

**مقدمه :**

تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو یک بیماری کشنده ویروسی است که در قسمت هایی از آفریقا، آسیا، اروپای شرقی و خاورمیانه دیده می شود. اگر چه این بیماری بین انسان و دام مشترک است، ولی موارد تک گیر عفونت در انسان ها نیز اتفاق می افتد. در سال های اخیر همه گیری هایی از افغانستان، پاکستان، عربستان سعودی، امارات متحده عربی و ایران گزارش شده است.<sup>(۲)</sup>

بررسی یافته های درمانی این بیماران از سه دهه قبل، نشان داده که هیچ گونه درمان مؤثری از آن زمان برای این بیماری وجود نداشته است. لازاروف از سرم دوران نقاهت بیمارانی که بهبود یافته بودند، به صورت عضلانی در درمان ۹۷ بیمار استفاده کرد و نشان داد که سرم دوران نقاهت فقط در روزهای اول تا سوم ابتدای بیماری مفید است به طوری که طول دوره تب را کاهش می دهد، مانع خون ریزی می شود یا از شدت آن می کاهد. بعد از آن لازاروف اطلاعات اولیه را ناکافی دانست و بررسی مداوم سرم درمانی را توصیه نمود.<sup>(۵)</sup>

میخائیلو و پاک گزارش های مشابهی داشتند ولی این درمان، پاسخ گوی موارد کشنده و شدید بیماری نبود.<sup>(۷)</sup> اگر چه داده های کشورهای همچون آفریقای جنوبی مطرح کننده اثر بخشی داروی ریباورین بوده است، ولی تا سال ۱۹۹۴ هیچ گزارشی مبنی بر درمان این بیماران با ریباورین منتشر نشده بود.<sup>(۸)</sup> از آن زمان تا کنون در اپیدمی های مختلف در نقاط پراکنده دنیا، از این دارو استفاده شده ولی هیچ مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده ای در خصوص کارایی ریباورین در درمان این بیماران انجام نشده است.<sup>(۹)</sup>

با توجه به گزارش ۸۱ مورد ثابت شده این بیماری از سال ۱۳۷۸ لغایت مهر ۱۳۸۰، توسط مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، این مطالعه گذشته نگر با هدف بررسی کارایی دارو در بیمارانی که به هر عنوان

خواسته یا ناخواسته تحت درمان با ریباورین قرار گرفته یا نگرفته بودند، انجام شد.

**مواد و روش ها :**

در این مطالعه ۸۱ نفر از بیمارانی که بیماری آنها به مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت گزارش شده و بیماری آنها توسط آزمایش آنتی بادی الیزا در آزمایشگاه های مرجع تب های هموراژیک آفریقای جنوبی- سنگال و انستیتوپاستور ایران به تأیید تشخیص رسیده بود، به صورت یک مطالعه مورد-شاهدی از تیرماه ۱۳۷۸ لغایت مهر ۱۳۸۰ بر حسب دریافت دارو و عاقبت بیماری (مرگ یا بهبود) مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات این بیماران از بررسی پرونده ها به دست آمد. مورد ثابت شده بیماری به موردی اطلاق شد که علائم بالینی همراه با آزمایش مثبت سرولوژی به روش الیزا، (IgG با یا بدون IgM) بود. در یک مورد کشت ویروسی انجام شده مثبت بود. در مواردی که بر اساس علائم بالینی و یافته های اپیدمیولوژیک مشکوک به بیماری بودند، به محض شک بالینی تحت درمان با ریباورین خوراکی قرار گرفتند و نمونه سرم آنها جهت بررسی از نظر آنتی بادی به آزمایشگاه های مرجع ارسال شد. نمونه های سرم در ۳ نوبت ارسال شدند که نمونه های دوم و سوم به فاصله ۵ و ۱۰ روز از نمونه اول گرفته شده بودند. نمونه های ارسالی از جهت سایر تب های خون ریزی دهنده (دانه، دره ریفت، زرد، لاسا، ماربورگ، ابولا و هانتاویروس) نیز بررسی شدند که همه نمونه ها منفی گزارش شدند.

ریباورین مطابق دستور سازمان جهانی بهداشت، مورد استفاده قرار گرفت : ۳۰ میلی گرم بر کیلو وزن بدن به عنوان مقدار اولیه، سپس ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم هر ۶ ساعت برای چهار روز و سپس ۷/۵ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن هر ۸ ساعت برای شش روز باقی مانده که

**جدول ۱- فراوانی بیماران بر حسب وضعیت دریافت دارو و عاقبت بیماری**

جمع		خیر		بلی		مصرف دارو عاقبت بیماری
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۸/۵	۱۵	۵۸/۴	۷	۱۱/۶	۸	مرگ
۸۱/۵	۶۹	۴۱/۶	۵	۸۸/۴	۶۱	بهبود
۱۰۰	۸۱	۱۰۰	۱۲	۱۰۰	۶۹	جمع

### ۱- بحث و نتیجه گیری :

این مطالعه کارآیی ریبورین را در درمان بیماران معادل ۹۱ درصد نشان داد. ریبورین یک داروی ضد ویروسی است که با مکانیسم کاملاً شناخته نشده ای با تغییر زنجیره نوکلئوتیدی سلولی، مانع از ساخته شدن mRNA ویروسی می شود.<sup>(۴)</sup> نشان داده شده است که در محیط آزمایشگاه، ریبورین در غلظت های پایین (۵ گرم بر میلی لیتر) اثرات ضد ویروس تب خون ریزی دهنده کنگو دارد.<sup>(۳)</sup> ترکیبات تزریقی ریبورین جهت درمان موارد بیماری توصیه شده اند و ریبورین خوراکی جهت پیشگیری در موارد مواجه یافته با این بیماری به صورت بیمارستانی مورد استفاده قرار گرفته، ولی کارایی بالینی آن به اثبات نرسیده است.<sup>(۱)</sup>

موفقیت فیشر و همکاران (۱۹۹۴) در درمان ۳ بیمار با ریبورین خوراکی که به صورت بیمارستانی با این ویروس آلوده شده بودند و با توجه به علائم شدید بالینی امیدیه به بهبودی آنها نمی رفت، این امید را در ذهن زنده کرد که ریبورین خوراکی می تواند در درمان این بیماران مورد استفاده قرار گیرد.<sup>(۳)</sup> با توجه به تعداد کم بیماران درمان شده توسط فیشر، نتیجه گیری قابل تعمیم به همه بیماران نبود. از آن زمان به توصیه سازمان جهانی بهداشت، موارد بیماری تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو تحت درمان با ریبورین قرار می گرفتند. از آن جا که اکثر موارد بیماری از کشورهای آفریقایی و آسیای میانه گزارش می شوند و با توجه به کمبود

در جمع دوره درمان شامل ده روز می شد. پس از شروع اولین علائم بالینی بیماری، دارو با مقادیر ذکر شده پس از گذشت زمان متوسط ۴ روز برای بیماران گروه دوم به صورت خوراکی شروع شد.

اکثر بیماران به ترتیب شیوع از سه استان سیستان و بلوچستان، اصفهان و گلستان بودند. در مورد بیماری که علی رغم دریافت دارو فوت کردند، اطلاع دقیقی از زمان شروع دارو و فوت بیماران در دست نیست. شایان ذکر است که در سال ۱۳۷۸ که اولین موارد این بیماری تشخیص داده شدند، داروی ریبورین در دسترس نبود و برای درمان مورد استفاده قرار نمی گرفت و بر این اساس موارد اولیه بیماری (۱۲ نفر) تحت درمان با ریبورین قرار نگرفتند. طبق یک سری گزارش های محدود و بنا به توصیه وزارت بهداشت از سال ۱۳۷۹ به بعد کلیه بیماران تحت درمان با این دارو مطابق مقدار پیشنهادی سازمان جهانی بهداشت قرار گرفتند (۶۹ نفر) و برای بررسی کارایی این دارو، دو گروه مذکور بر حسب عاقبت بیماری مقایسه شدند. داده ها با استفاده از نرم افزارهای STATA و Epi-Info و آزمون های آماری کای دو و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

### ۱- یافته ها :

از ۶۹ بیمار ثابت شده تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو که تحت درمان با ریبورین خوراکی قرار گرفته بودند، ۶۱ نفر بهبود یافتند و ۸ نفر فوت کردند. در صورتی که از ۱۲ بیمار ثابت شده که دارو نگرفته بودند، تنها ۵ نفر بهبود یافتند و ۷ نفر فوت کردند.

نسبت برتری خام دارو (crude odds ratio) در بهبودی بیماران معادل ۰/۰۹ با فاصله اطمینان ۹۰ درصد (۰/۲۰-۰/۴۴) برآورد شد که با قدرت آماری بیش از ۹۰ درصد کارایی دارو را در بهبودی بیماران معادل ۹۱ درصد (۰/۹-۱) نشان داد (جدول شماره ۱).

### ± مراجع :

۱. چینی کار صادق، فیاض احمد، میراحمدی رامین، مظاهری وحیده. بررسی سرولوژیک انسان و دام های مشکوک به بیماری تب هموراژیک کریمه-کنگو به روش الیزای اختصاصی در نقاط مختلف ایران. مجله حکیم، دوره چهارم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۰، ۳۰۰-۲۹۴
۲. مردانی مسعود، شیوع تب هموراژیک کریمه-کنگو در ایران. مجله بیماری های عفونی و گرمسیری، شماره ۱۱، سال چهارم، ۱۳۷۸، ۲۳-۱۹
3. Fisher Hoch, Khan JK, Rehman S, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995; 19: 346(8973): 472-5
4. Goodman & Gilman. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed, 1996, 1214-1215
5. Lazarev VN. Therapy of patients ill with Crimean Congo hemorrhagic fever with Sera of convalescent, *Mater 16. Nauch, Sess Inst Polio Virus Entesefalitov* 1969; 2:142 in Russian (in English NAMRU3 T 937)
6. Mikhailo GI. On the epidemiology of an acute infectious hemorrhagic dis. *Klin Med (Mosk)* 1946; 124: 67, (in Russian)
7. Pak T P. Epidemiological zonation of CCHF in Tadjik SSR zh. *Microbiol Epidemiol Immunobiol* 1972; 49: 112 in Russian. (in English NAMRU3 T 615)
8. Swanpoel R, Leham P Abbot JC, Burt FG, Grobbelaar AA. Epidemiology, diagnosis, clinical pathology and treatment of Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) in South Africa. *Preceeding and abstracts of the 7<sup>th</sup> international congress of virology, Berlin, 1990*
9. WHO. Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Fact sheet No 208, December 1998

امکانات در این مناطق و در دسترس نبودن ریباورین تزریقی، شکل خوراکی دارو می تواند قابل دسترس، ارزان و موثر به حساب آید. لازم به ذکر است که جهت بررسی کارایی داروها قوی ترین مطالعه های اپیدمیولوژیک، مطالعه های کارآزمایی بالینی تصادفی شده هستند که در این زمینه با توجه به کشندگی بالای ویروس، از نظر اخلاقی امکان پذیر نیست. لذا مطالعه های مشاهده ای تحلیلی از جمله مطالعه مورد-شاهدی مورد توجه قرار می گیرند. در صورت طراحی درست و با در نظر گرفتن داده های متغیرهای مخدوش کننده و حذف اثر آنها و همچنین توجه سایر تورش ها، این مطالعه ها می توانند جایگزین خوبی در اندازه گیری کارایی داروها باشند. بدیهی است با توجه به در دسترس نبودن داده های متغیرهای مخدوش کننده در سابقه بیماران، مطالعه حاضر نمی تواند پاسخ گوی کامل در زمینه حذف اثر متغیرهای مخدوش کننده و تورش های بالقوه باشد. البته مطالعه حاضر بزرگ ترین مطالعه از نظر تعداد بیماران گزارش شده است و بیش ترین تعداد بیماران درمان شده را نیز شامل می شود، لذا نتایج آن به خوبی قابل تفسیر و تعمیم به سایر بیماران است. با توجه به قدرت آزمون (بیش از ۹۰ درصد) که کارایی دارو را در درمان بیماران معادل ۹۱ درصد نشان داد، ریباورین خوراکی درمان قابل قبولی برای کنترل علائم و بهبودی بیماران مبتلا به تب خون ریزی دهنده کریمه-کنگو محسوب می شود ولی قضاوت در مورد اثربخشی ریباورین خوراکی به صورت قطعی، نیازمند مطالعه های بیش تر در اقصی نقاط ایران و کشورهای درگیر با این بیماری است.

### ± سپاسگزاری :

بدین وسیله از راهنمایی های ارزنده استاد دکتر ابوالحسن ندیم تشکر می نمایم.