

مقایسه اثر امپرازول خوراکی همراه با دوز پایین مگلو مین آنتی مونیات (گلو کانتیم) سیستمیک با دوز استاندارد دارو در درمان سالک

دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۱، دکتر فریبا جعفری^۲، دکتر نازلی انصاری^۳، دکتر زهره نیلفروشان^۴، دکتر
علیرضا فیروز^۵

۱- استادیار، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان؛ ۲- استادیار، گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۳- پزشک عمومی؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان؛ ۴- متخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۵- دانشیار، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان، خط اول درمان لیشمانیوز جلدی هستند، ولی به دلیل عوارض بالقوه این داروها، کوشش برای یافتن داروی خوراکی یا موضعی با اثربخشی بالا و عوارض کم در درمان سالک ادامه دارد. هدف از این مطالعه مقایسه اثر درمانی امپرازول خوراکی همراه با دوز پایین گلو کانتیم سیستمیک با اثر گلو کانتیم سیستمیک با دوز استاندارد در لیشمانیوز جلدی بود.
روش اجرا: در طی یک کارآزمایی بالینی، ۱۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی واجد شرایط به طور تصادفی در ۳ گروه درمانی قرار گرفتند:

(۱) تزریق داخل عضلانی گلو کانتیم به مقدار ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز و دارونما خوراکی (۳ هفته)،
(۲) امپرازول خوراکی ۴۰ میلی گرم در روز و تزریق داخل عضلانی گلو کانتیم به مقدار ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز (۳ هفته)،

(۳) تزریق داخل عضلانی گلو کانتیم به مقدار ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز و دارونما خوراکی (۳ هفته).
کارآزمایی این روش درمانی، هر دو هفته تا ۳ ماه از شروع درمان در سه سطح بهبودی کامل، بهبودی نسبی و بدون بهبودی مورد بررسی و نتایج از طریق آزمون‌های X^2 ، Mann-Whitney، Kaplan-Mayer و ANOVA به کمک نرم افزار SPSS 10 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در پایان ۳ ماه، بهبودی کامل و نسبی به ترتیب در گروه ۱ (۴۳ بیمار) ۹۳٪ و ۱۰۰٪ و به طور معنی داری بیش تر از دو گروه دیگر بود. در گروه ۲ (۳۶ بیمار) بهبودی کامل و نسبی به ترتیب ۸۸/۹٪ و ۲/۸٪ و در گروه ۳ (۴۵ بیمار) ۸۰٪ و ۲/۲٪ بود. تفاوت بین گروه‌های ۲ و ۳ معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: امپرازول خوراکی و دوز پایین گلو کانتیم سیستمیک، اگرچه از گلو کانتیم سیستمیک با دوز استاندارد در درمان لیشمانیوز جلدی اثربخشی کم تری دارد ولی در بیماران پرخطر (بیماری‌های قلبی، کلیوی، کبدی) با نظر پزشک متخصص مسوول می تواند به عنوان یک درمان جایگزین، به کار برده شود.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی، گلو کانتیم، امپرازول، دارونما

مقدمه

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک)، همچنان به صورت یک معضل بهداشت جهانی باقی مانده است (۱). کشور ایران از کانون‌های مهم این بیماری به شمار می‌آید و یکی از مهم‌ترین کانون‌های هیپراندمیک بیماری، استان اصفهان است، به طوری که سالانه ۱۰ تا ۲۰ هزار زخم جدید در این منطقه گزارش می‌شود (۲).

برای این بیماری درمان‌های متعددی پیشنهاد شده است ولی هنوز درمان قاطعی برای آن وجود ندارد. مشتقات پنج ظرفیتی آنتی موان (استیوگلوکونات سدیم یا پنتوستام و مگلو مین آنتی مونیات یا گلوکانتیم)، هنوز خط اول درمان در لیشمانیوز است (۳ و ۱). این رژیم درمانی مشکلاتی چند را در پی دارد: تنها راه مصرف دارو تزریقی است، گران است، عوارض متعدد قلبی، کلیوی و کبدی دارد، در خانم‌های حامله و مبتلایان به بیماری‌های قلبی و کلیوی منع مصرف دارد و اثربخشی آن کامل نیست و معمولاً چندین دوره درمان نیاز دارد (۳).

به همین دلیل کوشش برای یافتن داروی خوراکی یا موضعی با اثربخشی بالا و عوارض کم در سالک ادامه دارد. استفاده از ترکیبات آزول، آنتی بیوتیک‌های گروه کینولون‌ها از جمله داروهای مورد بررسی بوده‌اند که در مقایسه با گلوکانتیم اثربخشی کم‌تری داشتند (۴). به دلیل نبود شواهد بالینی کافی، استفاده از این داروها توصیه نشده است. از جمله داروهای جدید که عوارض کمی داشته امپرازول است که از ترکیبات benzimidazol بوده و در درمان بیماری‌های گوارشی به خصوص اولسر پپتیک به کار می‌رود. اما اثربخشی آن بر انگل‌های داخل سلولی مثل لیشمانیوز هم بررسی شده است (۵). محیط اسیدی و زیکول‌های فاگولیزوزومال حاوی پارازیت در ماکروفاژهای آلوده، محیطی مناسب برای تکثیر انگل است و امپرازول با همان مکانیسم مهار پمپ $H^+/K^+ATPase$

و کاهش این اسیدیته محیط را برای تکثیر انگل نامناسب می‌کند (۵).

هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثربخشی امپرازول خوراکی همراه با دوز پایین گلوکانتیم با گلوکانتیم سیستمیک با دوز استاندارد در درمان لیشمانیوز جلدی بود تا با توجه به اثر احتمالی ضد لیشمانیایی امپرازول، تأثیر اضافه کردن لیشمانیای آن به گلوکانتیم در کاهش دوز درمانی گلوکانتیم (و در نتیجه کاهش عوارض آن و نیاز به تزریق‌های مکرر) بررسی شود.

روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسو بی‌خبر انجام شد. ۱۵۰ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه سالک مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک صدیقه طاهره (س) در سال ۱۳۸۲، انتخاب شدند. نمونه‌ها با استفاده از نرم افزار کامپیوتری به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

تأیید ضایعه سالک با آزمایش اسمیر مستقیم مثبت، دریافت نکردن درمان موضعی یا سیستمیک برای سالک از قبل، نداشتن سوء تغذیه، بیماری شدید زمینه‌ای، بیماری قلبی، کلیوی یا کبدی یا سایر عللی که موجب ممنوعیت برای مصرف داروها می‌شد، قرار نگرفتن در فاصله سنی کم‌تر از ۷ و بیش از ۷۰ سال، نگذشتن بیش از سه ماه از شروع ضایعه‌ها، نبود شیردهی یا حاملگی در خانم‌ها و همچنین نبود تداخل مهم دارویی با داروهای مصرفی.

گروه‌های مورد مطالعه در سه گروه به شرح زیر قرار داده شدند:

گروه اول: درمان با گلوکانتیم با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به صورت عضلانی همراه دارونمای خوراکی به مدت سه هفته

پراکنندگی و برای تجزیه و تحلیل نتایج از آزمون‌های X^2 ، ANOVA، Mann-Whitney، Kaplan-Mayer و استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۱۵۰ بیمار واجد شرایط، ۱۲۴ نفر دوره درمان ۳ هفته‌ای خود را به طور کامل ادامه دادند، ۲۵ نفر به علت مراجعه نکردن در زمان مشخص و ۱ نفر به علت شوک آنافیلاکسی با داروی گلوکانتیم از مطالعه خارج شدند. با توجه به تقریب اضافی در بیماریابی سه گروه مزبور، خروج افراد فوق از مطالعه تورش ایجاد نکرد. جدول شماره ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران را در سه گروه نشان می‌دهد.

میزان بهبودی کامل پس از ۳ ماه از شروع درمان (۱۲ هفته) در گروه تحت درمان با گلوکانتیم با دوز استاندارد و دارونما ۹۳ درصد، در گروه تحت درمان با امپرازول و گلوکانتیم با دوز پایین ۸۹ درصد، در گروه تحت درمان با گلوکانتیم با دوز پایین و دارونما ۸۰ درصد بود ($P < 0/05$).

میزان بهبودی در سیر زمان در گروه گلوکانتیم با دوز استاندارد و دارونما و گلوکانتیم با دوز پایین و امپرازول بهتر از گروه سوم بود ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۱).

میزان بهبودی در هر یک از گروه‌های تحت مطالعه در هفته‌های مختلف، شامل هفته‌های ۲ و ۴ و ۶ و ۸ و ۱۲ بررسی و معلوم شد که به جز دو هفته اول، در ادامه تفاوت بین سه گروه در ادامه درمان معنی‌دار بوده است.

درصد فراوانی و میزان بهبودی ضایعه‌ها در هر گروه به تفکیک نوع و محل آن‌ها در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، بین میزان بهبودی و نوع ضایعه در هر گروه اختلاف معنی‌داری دیده نشد. همچنین توزیع محل ضایعه‌ها در سه گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

گروه دوم: درمان با گلوکانتیم با دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به صورت عضلانی همراه با امپرازول خوراکی ۴۰ میلی گرم در روز به مدت سه هفته
گروه سوم: درمان با گلوکانتیم با دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به صورت عضلانی همراه با دارونمای خوراکی به مدت سه هفته

دارونمای خوراکی از هر لحاظ با کپسول‌های امپرازول مشابه بوده و همانند امپرازول، روزانه دو عدد تجویز شد. گلوکانتیم با دوز پایین، با استفاده از نرمال سالین، هم حجم با گلوکانتیم با دوز استاندارد، توسط همکار داروساز طرح در سه گروه تهیه شده بود.
مراجعات واجد شرایط فوق با اهداف طرح آشنا شدند و در صورت رضایت به شرکت در طرح، فرم رضایت نامه را با ذکر نام و نام خانوادگی، نشانی و تاریخ مراجعه امضا کردند. بیماران در مراجعه اول و سپس در مراجعات بعدی (هر دو هفته به مدت ۶ هفته متوالی و در پایان ماه دوم و سوم از شروع درمان) توسط یکی از پزشکان معاینه و فرم پرسشنامه از نظر پاسخ به درمان و عوارض دارویی تکمیل می‌شد. در طول مدت مطالعه بیماران و پزشک معاینه کننده از نوع درمان اطلاع نداشتند و تنها بعد از اتمام طرح کد داروها در اختیار قرار گرفت.

پس از پایان دوره درمان و پی‌گیری، بیماران بر اساس نحوه پاسخ به درمان در یکی از سه گروه بهبودی کامل سالک (بهبودی کامل ضایعه از نظر بالینی و انگل‌شناسی - اسمیر مستقیم منفی)، بهبودی نسبی (کاهش اندازه یا سفتی ضایعه یا بهبودی بالینی ولی بدون بهبودی انگل‌شناسی یا عود مجدد در زمان پی‌گیری) و بدون بهبودی (ضایعه بدون تغییر بالینی) قرار داده شدند.

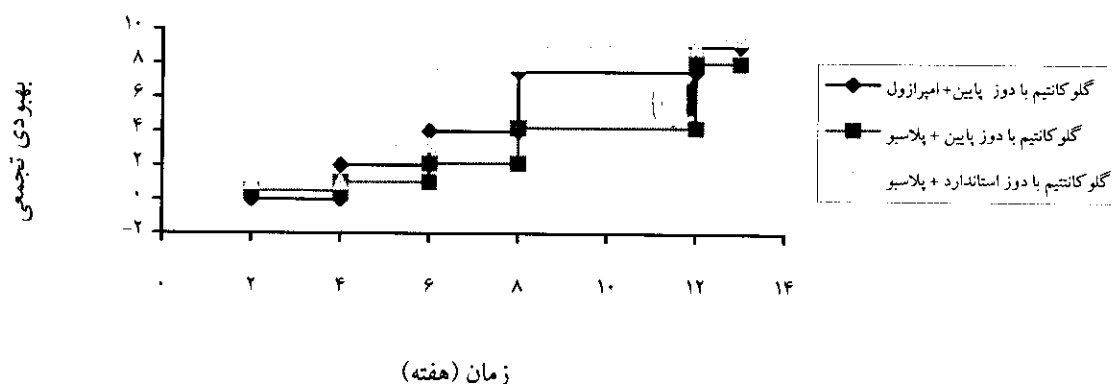
اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نسخه‌ی ۱۰ نرم افزار SPSS مورد بررسی قرار گرفت. برای توصیف داده‌ها از آمارهای توصیفی شامل شاخص‌های حد مرکزی و

در گروه گلوکانتیم استاندارد، تنها ۲ مورد اریتم و خارش دیده شد. در گروه گلوکانتیم با دوز پایین و امپرازول، ۹ بیمار دچار عارضه شدند که ۱ بیمار سلولیت، ۲ بیمار اریتم و خارش، ۲ بیمار ادم و سلولیت، ۲ بیمار ادم و ۲ بیمار اریتم و خارش را با هم نشان دادند. در گروه گلوکانتیم با دوز پایین و دارونما ۳ بیمار گرفتار عارضه شدند که ۱ مورد سلولیت، ۱ مورد اریتم و خارش و ۱ مورد شوک بود.

جدول شماره ۱ - توزیع مبتلایان به لیشمانیوز جلدی بر اساس گروه درمانی و مشخصات فردی

P value	گروه گلوکانتیم با دوز پایین + دارونما	گروه گلوکانتیم با دوز پایین + امپرازول	گروه گلوکانتیم با دوز استاندارد + دارونما	تعداد
	۴۵	۳۶	۴۳	سن (سال)
۰/۲۳	۲۹/۱ ± ۱۴/۷	۲۷/۸ ± ۹/۸	۳۳/۱ ± ۱۷/۵	جنس
				مرد
۰/۵۸	۳۳(۷۱/۷)	۲۳(۶۳/۹)	۳۲(۷۴/۴)	زن
	۱۳(۲۸/۲)	۱۳(۳۶/۱)	۱۱(۲۵/۶)	تعداد ضایعه‌ها
۰/۳۷	۲/۸۲ ± ۲/۴۱	۲/۱۷ ± ۱/۴۰	۲/۸۶ ± ۳/۰۲	طول مدت ضایعه‌ها (به هفته)
۰/۰۰۹*	۷/۶ ± ۳/۳	۵/۹۷ ± ۳/۴	۸/۲ ± ۳	

• تنها بین گروه دریافت کننده گلوکانتیم استاندارد با گروه دریافت کننده گلوکانتیم با دوز پایین و امپرازول اختلاف معنی دار وجود داشت.



نمودار شماره ۱ - توزیع مبتلایان به لیشمانیوز جلدی بر اساس گروه‌های درمانی و پاسخ به درمان در زمان‌های پی‌گیری

جدول شماره ۲- توزیع مبتلایان به لیشمانیوز جلدی بر اساس گروه‌های درمانی، نوع ضایعه‌ها و میزان بهبودی آن‌ها

مشخصات ضایعه	گلوکانتیم با دوز استاندارد و دارونما (فراوانی/بهبودی)	گلوکانتیم با دوز پایین + امپرازول (فراوانی/بهبودی)	گلوکانتیم با دوز پایین + دارونما (فراوانی/بهبودی)
نوع ضایعه			
پاپول	۲/۲	۱/۲	۳/۲
ندول	۰/۰	۹/۱۲	۳/۳
پلاک	۴۰/۴۳	۲۹/۳۴	۳۶/۴۴
اولسر	۱۷/۱۹	۱۴/۱۶	۷/۹
اسکار	۰/۰	۰/۰	۰/۰
اسپوروتریکوئید	۱/۱	۱/۱	۰/۰
Patch	۰/۰	۰/۰	۱/۱
محل ضایعه			
صورت	۷/۷	۶/۸	۳/۳
گردن	۰/۰	۲/۲	۰/۰
دست	۲۳/۲۵	۱۵/۲۰	۲۴/۳۱
پا	۱۹/۲۲	۱۸/۱۹	۱۶/۲۰
بدن	۴/۴	۲/۲	۱/۳

بحث

برای یافتن دارویی مؤثر، کم عارضه، با روش استعمال آسان که بتواند جانشین ترکیب‌های پنج ظرفیتی آنتی موان شود یا به تعدیل دوز آن کمک کند، هدف اصلی این مطالعه بوده است. در این مطالعه درصد بهبودی در پایان هفته ۱۲ در گروه تحت درمان با گلوکانتیم با دوز استاندارد و دارونما (گروه اول) ۹۳٪، در گروه گلوکانتیم با دوز پایین و امپرازول (گروه دوم) ۸۸/۹٪ و در گروه تحت درمان با گلوکانتیم با دوز پایین و دارونما (گروه سوم) ۸۰٪ بود که اثرات درمانی گلوکانتیم با دوز استاندارد به‌تر از ۲ گروه دیگر و اثرات درمانی گلوکانتیم با دوز پایین به همراه امپرازول به‌تر از استفاده از گلوکانتیم با دوز پایین و دارونما بوده است.

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک) مشکل بزرگ سلامتی در ایران و مخصوصاً منطقه اصفهان قلمداد می‌شود (۲۰۶). عامل آن بیش‌تر *L. tropica* و *L. major* و مخزن واقعی آن *Rhombomys opimus* است که در مناطق گرفتار به‌طور وسیعی پراکنده هستند و ارتباط وسیعی با گسترش سالک دارند. فلیوتوموس پاپاتاسی و فلیوتوموس سرژانتی و فلیوتوموس انصاری که گونه‌های مختلف پشه خاکی هستند مهم‌ترین عوامل انتقال دهنده‌اند (۲۰۶). به دلیل نبود درمان‌های قطعی از یک سو و وجود سوش‌های متفاوت و اشکال بالینی مختلف بیماری از سوی دیگر، کم‌تر بیماری را می‌توان نام برد که به اندازه سالک، درمان‌های مختلفی برای آن پیشنهاد شده باشد. کوشش

اندازه گیری شود می تواند به عنوان راهنمایی در تعیین دوزاژ مؤثر امپرازول در درمان لیشمانیوز جلدی قلمداد شود. به علاوه نقش اکسید نیتریک (NO) در کشته شدن اجسام لیشمن در ماکروفاژها اخیراً مطرح شده است. لانوپرازول که یکی دیگر از مهارکننده های پمپ پروتونی است، می تواند باعث افزایش تولید اکسید نیتریک در سلول های مخاطی شود. این دو شاهد تاییدکننده ی فوق، قادرند اهمیت و نقش تولید NO در فعالیت آنسی لیشمانیایی امپرازول را مطرح کنند (۹ و ۱۰).

اگر چه درمان خوراکی امپرازول با گلوکانتیم با دوز پایین نتایج درمانی به تری نسبت به گلوکانتیم با دوز پایین و دارونما نشان داد اما عوارض منجر به قطع درمان در این گروه بیش تر بود که با توجه به عوارض شناخته شده هر دو دارو، مطالعات بیش تری را می طلبد. با توجه به کم عارضه بودن امپرازول، بررسی های تکمیلی تر با دوزهای متفاوت این دارو می تواند امکان جانشین شدن امپرازول را به جای درمان های کنونی سالک مطرح کند که بالقوه دارای سمیت بالایی هستند. درمان توأم امپرازول خوراکی و دوز پایین گلوکانتیم را می توان به عنوان یک درمان جایگزین، به خصوص در بیماران پرخطر (مانند بیماران مبتلابه بیماری های قلبی، کلیوی، کبدی) به کار برد. لذا برای بیماری لیشمانیوز انجام مطالعه های بعدی با دوزهای بالاتر امپرازول، با یا بدون سایر داروها توصیه می شود.

طبق مطالعه ای که Olivera و همکارانش روی لیشمانیوز دنیای جدید (ایجاد شده توسط لیشمانیا برزیلینسیس) با تجویز دوز آنسی موان کمتر از ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به جای ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه، انجام دادند، میزان بهبودی مشابه بود (۸۴٪) و عوارض کم تری (۶٪) مشاهده شد. این مطالعه پیشنهاد می کند که برای بیماران مسن و کودکان از این دوز استفاده شود (۷). در مطالعه مشابه دیگری که توسط شاباخ انجام گرفت، اثر درمانی گلوکانتیم با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در درمان لیشمانیوز پوستی در امریکا یکسان گزارش شد (۸). طبق مطالعه ای که برای بررسی اثر امپرازول بر انگل لیشمانیا به صورت *in vitro* انجام گرفت، امپرازول در غلظت های مختلف، با توجه به pH محیط کشت، اثرات متفاوتی دارد. اگر چه امپرازول بر غشا خارجی انگل عمل می کند، ولی در pH=۷/۲ حتی در غلظت ۱۵۰ μM نیز هیچ اثری نداشته ولی در pH=۵/۵ در غلظت ۵۰ μM ، تا ۵۰٪ و در غلظت ۱۵۰ μM ، ۹۰٪ تا ۹۵٪ رشد انگل را متوقف کرده است (۵). بنابر این، اثرات ضد انگل امپرازول احتمالاً به علت اثر مهار آبی پمپ K^+ -ATPase از نوع P در غشا سلولی است. این پمپ در نگه داری هموستاز pH داخل سلولی و خروج پروتون در غشا اجسام لیشمن نقش دارد. از طرفی اگر pH داخل سلولی انگل و غلظت داخل سلولی امپرازول پس از درمان

References

- 1-Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 363-70.
- ۲- اردهالی ص، رضایی ح ر، ندیم ا. انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها، تهران، مرکز نشر دانشگاهی ۱۳۶۴.
- ۳- نیلفروش زاده م ع، صادقیان گک. لیشمانیوز جلدی، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۳۸۱.
- 4-Ophir J, Krakowski A, Brenner S, et al. Miconazole treatment for cutaneous leishmaniasis. J Infect Dis 1983; 148: 1168.

- 5-Jiang S, Meadows J, Anderson SA, et al. Antileishmanial activity of the antiulcer agent omeprazole. *Antimicrobial Agent Chemotherapy* 2002; 46: 2569-74.
- ۶-اصیلیان ع. لیشمانیوز جلدی و روش‌های درمانی و پیش‌گیری آن، انتشارات علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۱.
- 7-Oliveira Neto MP, Schubuch A, Mutto SM, et al. A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 651-55.
- 8-Oliveira Neto MP, Schubuch A, Mattos M, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dose (5mg/kg/d) and high dosage (20mg/kg/d) antimony regimens. *Pathol Biol* 1997; 45: 490-96.
- 9-Murakami I, Satoh H, Asano S, Maeda R. Role of capsaicin-sensitive sensory neurons and nitric oxide in the protective effect of lansoprazole, a proton pump inhibitor, on the gastric mucosa in rats. *Jap J Pharmacol* 1996; 72: 137-47.
- 10-Liew FY, Millott S, Parkinson C, et al. Macrophage killing of Leishmania parasite in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. *J Immunol* 1990; 144: 4794-97.