

بررسی اثر درمانی آلپورینول و دوز پایین مگلو مین آنتی مونات در درمان لیشمانیوز جلدی در مناطق هیپراندمیک اصفهان

دکتر علی مؤمنی^۱، دکتر محمدرضا رئیس زاده^۱ و دکتر ملیح السادات امین جواهری^۲

خلاصه

لیشمانیوز جلدی از جمله شایع ترین بیماری های بومی منطقه اصفهان می باشد. این بیماری در بعضی از نقاط ایران به صورت هیپراندمیک وجود دارد. درمان های متعددی برای لیشمانیوز جلدی پیشنهاد شده است ولی هنوز درمان قاطعی برای این بیماری وجود ندارد. متداول ترین درمانی که برای لیشمانیوز جلدی به کار می رود، ترکیبات آنتی موان پنج ظرفیتی (گلوکانتیم و پنتوستام) است ولی متأسفانه این داروها عوارض زیادی داشته و در ضمن تنها راه مصرف آن ها تزریقی است. آلپورینول از داروهای خوراکی است که در درمان لیشمانیوز جلدی پیشنهاد شده است. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی اثر آلپورینول توأم با دوز پایین گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز جلدی و مقایسه اثر آن با دوز متداول گلوکانتیم است. این تحقیق به روش Open controlled study انجام شد. تعداد ۷۲ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی که بیماری آنها به وسیله آزمایش اسمیر مستقیم ثابت شده بود، به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان قرار گرفتند. گروه اول شامل ۳۶ بیمار که تحت درمان با گلوکانتیم تزریقی با دوز متداول (۶۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند و گروه دوم شامل ۳۶ بیمار که تحت درمان با گلوکانتیم تزریقی با نصف دوز متداول (۳۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) همراه با قرص آلپورینول خوراکی به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. نتایج حاصل در انتهای درمان و یک ماه و سه ماه پس از قطع درمان (از نظر عود مجدد) مورد ارزیابی قرار گرفتند. در گروه اول ۷۴/۲ درصد بیماران به درمان پاسخ دادند و پس از مدت سه ماه عودی نداشتند و در گروه دوم ۸۰/۶ درصد بیماران به درمان پاسخ مناسب دادند که از نظر آماری اختلاف قابل توجهی بین دو گروه مشاهده نگردید ($P=0/408$). در هیچیک از دو گروه عوارض قابل ملاحظه ای مشاهده نشد. با درمان توأم آلپورینول و گلوکانتیم می توان دوز درمانی گلوکانتیم و در نتیجه تعداد دفعات تزریق دارو را کاهش داد و امکان بروز عوارض دارو نیز کمتر خواهد شد.

واژه های کلیدی: لیشمانیوز جلدی - گلوکانتیم - آلپورینول

۱- متخصص پوست ۲- متخصص آسیب شناسی

مقدمه

لیشمانیوز جلدی یا سالک از جمله شایع‌ترین بیماری‌های بومی منطقه اصفهان می‌باشد. این بیماری در برخی از نقاط ایران به صورت هیپراندمیک وجود دارد. به طوری که در برخی از روستاها در ۷۰٪ جمعیت، جوشگاه سالک دیده می‌شود (۱۰). یکی از مخازن اصلی بیماری موش صحرائی *Rhombomys Opimus* می‌باشد. این حیوانات در مناطق آلوده به طور وسیعی پراکنده بوده، نقش عمده‌ای در انتشار بیماری دارند. عامل بیماری در مناطق هیپراندمیک روستایی *Leishmania major* و بخش‌های اندمیک شهری *Leishmania tropica* می‌باشد. فلیبوتوموس پاپاتاسی (*Phlebotomus papatasi*)، و فلیبوتوموس انصاری (*Ph. ansari*) ناقلین مهم نوع مرطوب بیماری می‌باشند (۷، ۱). اقدامات پیشگیری از جمله کنترل جونده و ناقل هنوز به طور کامل مؤثر نبوده‌اند.

درمان‌های متعددی برای این بیماری پیشنهاد شده است ولی هنوز درمان قاطعی برای آن وجود ندارد. متداول‌ترین درمانی که برای لیشمانیوز جلدی به کار می‌رود، ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان، گلوکاتیم (*meglumine antimoniate*) و پنتوستام (*sodium stibogluconate*) است (۱۳). ولی متأسفانه این داروها کاملاً مؤثر نبوده، معمولاً چندین دوره درمان لازم است و توأم با عوارض به خصوص در استفاده از دوز بالا می‌باشند. از عوارض این داروها می‌توان تهوع، استفراغ، اسهال، بثورات پوستی، سردرد، سرگیجه، آریتمی‌های قلبی و هیپوتانسیون را نام برد (۱۳). در ضمن این داروها گران بوده و تنها راه مصرف آن‌ها تزریقی است. به همین دلیل کوشش جهت یافتن داروی خوراکی یا موضعی مؤثر بر سالک ادامه دارد. از جمله داروهای خوراکی که در درمان این بیماری پیشنهاد می‌شود، آلپورینول است (۶). از این دارو به صورت همراه با رژیم متداول گلوکاتیم در درمان موارد مقاوم سالک استفاده شده است (۸). در این مطالعه آلپورینول توأم با دوز پایین گلوکاتیم در درمان سالک استفاده شده است. هدف اصلی این مطالعه ارزیابی اثر آلپورینول توأم با دوز پایین گلوکاتیم در درمان لیشمانیوز جلدی و مقایسه اثر آن با دوز متداول گلوکاتیم است.

روش اجرا

این تحقیق به روش *Open controlled study* انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مراجعه کننده به درمانگاه سالک بیمارستان امین اصفهان در سال ۱۳۷۷ بودند. نحوه جمع‌آوری

اطلاعات از طریق معاینه توسط پزشک و تکمیل فرم‌های مخصوص بود. در این فرم‌ها علاوه بر ثبت نام و نام خانوادگی، سن، جنس، آدرس و تاریخ معاینه، محل ضایعات پوستی بر روی نموداری از سطح قدامی و خلفی تمام بدن ترسیم شده و تعداد ضایعات و نوع ضایعه (فرم کلینیکی ضایعه) بر اساس شماره‌های ریاضی ثبت می‌گردید. همچنین اندازه هر ضایعه (برحسب میلی‌متر) و مدت زمان شروع ضایعه نیز نوشته می‌شد. بیماران قبل از شروع درمان و روزهای ۷، ۱۴، ۲۱، ۵۱ و ۱۱۱ پس از شروع درمان معاینه گردیده و در هر جلسه اطلاعات (اندازه ضایعات قبلی، مشخصات ضایعات جدید در صورت بروز و...) در یک برگ از فرم مخصوص وارد گردیده و به پرونده بیمار اضافه می‌شد. عوارض مربوط به داروهای مصرف شده نیز در فرم‌های مخصوص خود وارد می‌گردید.

تعداد ۷۲ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی (سالک) که بیماری آنها به وسیله آزمایش اسمیر مستقیم تأیید شده بود، به طور اتفاقی (*Randomized*) در دو گروه (هر گروه ۳۶ نفر) قرار داده شدند. بیمارانی انتخاب شدند که:

- ۱) بیماری آنها بوسیله آزمایش اسمیر مستقیم تأیید شده بود.
 - ۲) از شروع ضایعات بیش از ۴ ماه نگذشته بود.
 - ۳) قبلاً درمان موضعی یا سیستمیک برای سالک دریافت نکرده بودند.
 - ۴) اندیکاسیون تجویز درمان سیستمیک برای سالک را داشتند.
 - ۵) سوء تغذیه و بیماری شدید زمینه‌ای یا ممنوعیتی برای تجویز دارو نداشتند.
- بیمارانی که واجد شرایط فوق نبودند و همچنین کودکان زیر پنج سال و خانم‌های حامله و شیرده از مطالعه حذف گردیدند. لازم به ذکر است که همه بیماران از مناطق هیپراندمیک اصفهان که سالک نوع مرطوب (*Leishmania major*) در آن شایع است، انتخاب شدند.

یک گروه تحت درمان با آلپورینول خوراکی (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) توأم با گلوکاتیم با دوز پایین (۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند و گروه دیگر تحت درمان با رژیم متداول گلوکاتیم (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. بیماران در روزهای ۵، ۷، ۱۴، ۲۱، ۵۱ و ۱۱۱ توسط پزشک معاینه گردیدند و برای هر بار ویزیت یک برگ از فرم مخصوص تکمیل شد (بدین ترتیب بیماران یک ماه و سه ماه پس از اتمام درمان از نظر عود مجدد مورد بررسی قرار گرفتند). پس از پایان دوره

Archive of SID

درمان (روز ۲۱)، ضایعات در ۲۱ بیمار (۶۰٪) به طور کامل بهبود یافت.

۷ بیمار (۲۰٪) بهبود نسبی داشتند و در ۷ بیمار (۳۰٪) هیچ بهبودی مشاهده نشد (جدول ۲).

در روز ۵۱ (یک ماه پس از اتمام درمان) بهبود بالینی و بیولوژیک در ۲۶ بیمار (از ۳۵ بیمار) مشاهده گردید (۷۴/۲٪) ولی در ۹ بیمار (۲۵/۸٪) ضایعات از نظر بالینی یا بیولوژیک فعال بودند. پیگیری بیمارانی که بهبودی کامل یافته بودند، پس از سه ماه عود مجدد نشان نداد.

گروهی که رژیم آلوپورینول و گلوکانتیم (با دوز پایین) دریافت کرد شامل ۳۱ بیمار بود (۲۶ مرد و ۵ زن) و تعداد کل ضایعات در این گروه ۹۱ عدد بود. دوره متوسط بیماری قبل از شروع درمان ۴۶/۷ روز بود (جدول ۱). در پایان دوره درمان (روز ۲۱) ضایعات در ۲۳ بیمار (۷۴٪) به طور کامل بهبود یافته بود. در ۳ بیمار (۹/۶٪) پاسخ نسبی و در ۵ بیمار (۱۶/۱٪) عدم پاسخ به درمان مشاهده گردید (جدول ۲). یک ماه پس از اتمام دوره درمان بهبود بالینی و بیولوژیک در ۲۵ نفر (از ۳۱ بیمار) (۸۰/۶٪) مشاهده گردید ولی در ۶ بیمار (۱۹/۴٪) ضایعات هنوز فعال بود. پیگیری بیمارانی که بهبودی کامل یافته بودند پس از سه ماه عود مجدد نشان نداد.

داروها به سهولت توسط بیماران مصرف گردید. تنها در ۶ بیمار از گروهی که آلوپورینول و گلوکانتیم با هم دریافت کرده بودند، درد خفیف شکم و تهوع مشاهده گردید. در گروهی که رژیم متداول گلوکانتیم دریافت کرده بودند، یک نفر دچار بثورات پوستی گردید و چهار نفر دچار ضعف و درد ژنرالیزه عضلانی گردیدند. بررسی‌های آزمایشگاهی انجام شده قبل و بعد از درمان در حد نرمال بود.

درمان، بیماران بر اساس کاهش اندازه ضایعات تا ترمیم کامل در سه گروه گرفتند:

۱) بهبود کامل (۲) بهبود نسبی (۳) عدم پاسخ
قبل از شروع درمان و پس از اتمام دوره درمان آزمایش شمارش کامل خون و تست‌های کبدی برای بیماران انجام شد. پس از اتمام دوره درمان نیز اسمیر مجدد از ضایعات انجام شد. برای ضایعاتی که به طور کامل بهبود نیافته بودند، در روز ۵۱ (یک ماه پس از اتمام درمان) اسمیر انجام شد تا پاسخ انگل به درمان (بهبودی بیولوژیک) ارزیابی گردد.

ضایعاتی کاملاً بهبود یافته تلقی می‌شدند که علاوه بر بهبود کامل بالینی، اسمیر آنها نیز منفی بود. بهبود نسبی به سه حالت اطلاق می‌گردید:

الف) کاهش اندازه یا کاهش تعداد یا کاهش اندوراسیون ضایعات (ولی نه بهبود کامل)

ب) بهبود بالینی ولی اسمیر مثبت

ج) عود مجدد

برای بررسی نتایج از آزمون آماری Odds Ratio استفاده شد.

نتایج

۷۲ بیمار (۵۶ مرد و ۱۶ زن) با ۲۱۶ ضایعه وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۶۶ بیمار بطور کامل دوره درمان را به اتمام رساندند [۵۰ مرد (۷۵/۷٪) و ۱۶ زن (۲۴/۳٪)]. سن متوسط بیماران ۲۲/۴ سال بود (پایین‌ترین سن ۵ سال و بالاترین سن ۴۸ سال بود).

۶۶ بیمار به طور کامل بررسی شدند. گروهی که رژیم استاندارد گلوکانتیم دریافت کرد، شامل ۳۵ بیمار بود (۲۴ مرد و ۱۱ زن) که تعداد کل ضایعات در آنها ۱۰۵ عدد بود. دوره متوسط بیماری قبل از شروع درمان ۴۵ روز بود (جدول ۱). در انتهای

جدول ۱: توصیف جمعیت مورد مطالعه

| دارو | تعداد بیماران | جنس | | میانگین سن (برحسب سال) | تعداد کل ضایعات مورد مطالعه در هر گروه | دوره متوسط بیماری (برحسب ماه) |
|-------|---------------|-----|----|------------------------|--|-------------------------------|
| | | مرد | زن | | | |
| MA | ۳۵ | ۲۴ | ۱۱ | ۲۰/۲ | ۱۰۵ | ۱/۵۷ |
| MA+AL | ۳۱ | ۲۶ | ۵ | ۲۳/۶ | ۹۱ | ۱/۶۷ |
| کل | ۶۶ | ۵۰ | ۱۶ | ۲۱/۹ | ۱۹۶ | ۱/۶۲ |

جدول ۲: پاسخ بالینی و انگل‌شناسی بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی درمان شده با MA یا MA+AL (روز ۲۱ - انتهای درمان)

| دارو | بهبود کامل | بهبود نسبی | موارد از دست رفته | تعداد بیماران |
|-------|------------|------------|-------------------|---------------|
| MA | ۲۱ | ۷ | ۷ | ۳۵ |
| AL+MA | ۲۳ | ۳ | ۵ | ۳۱ |

AL= Allopurinol

MA= Meglumine antimoniate

داروها در ۸۵-۷۰٪ بیماران مؤثر می‌باشند (۱۳). اثرات ضد لیشمانیایی آلپورینول در خارج از بدن (*in vitro*) مشاهده شده است (۶). این دارو در آزمایشگاه (*in vitro*) اثر ضد لیشمانیایی استیبوگلوکونات را تقویت می‌کند (۲). آلپورینول در درمان ۶ بیمار از ۱۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز احشائی که به استیبوگلوکونات پاسخ نداده بودند، موفق بوده است (۵). آلپورینول ریبوزید در لیشمانیوز جلدی آمریکایی مورد استفاده قرار گرفته و مؤثر بوده است (۱۲). استفاده از آلپورینول توأم با گلوکاتیم در درمان لیشمانیوز راجعه (recidivans) گزارش شده است (۸).

مکانیسم اثر واقعی آلپورینول هنوز تحت بررسی است ولی به نظر می‌رسد که آلپورینول ریبونوکلوئید (متابولیت آلپورینول در انگل) باعث مهار آنزیم‌های متابولیزه‌کننده پورین در انگل می‌شود که با اثر بر RNA منجر به کاهش تولید پروتئین می‌گردد.

با توجه به اینکه اکثر واکنش‌های جانبی ترکیبات آنتی‌موان وابسته به دوز می‌باشد، دوز پایین این داروها ممکن است با عوارض جانبی کمتری همراه بوده و ضمناً تعداد تزریق را نیز کاهش دهد.

این تحقیق اولین بررسی بالینی اثر آلپورینول توأم با دوز پایین گلوکاتیم در درمان لیشمانیوز جلدی است. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هیچگونه اختلافی بین دو گروه درمان شده وجود نداشته و با استفاده توأم از آلپورینول و گلوکاتیم اثر ضد لیشمانیایی گلوکاتیم افزایش می‌یابد. در این مطالعه ثابت شد که دوز پایین گلوکاتیم توأم با آلپورینول به اندازه رژیم متداول (دوز بالای) گلوکاتیم مؤثر است. تمام بیماران این رژیم دارویی توأم را به خوبی تحمل کرده و در هیچکدام عارضه جانبی مهمی ایجاد نشد.

از لحاظ آماری برای تخمین معیار اختلاف بین دو گروه از بالاترین حد تخمین odds ratio استفاده شد. برای آزمون فرضیه صفر، Odds ratio با ۹۵٪ اطمینان محاسبه شد. ضریب اطمینان (confidence interval) بالاتر از ۱ بود که نشان می‌داد P-value بالاتر از ۰/۰۵ می‌باشد. اختلاف قابل توجهی بین دو گروه مشاهده نگردید (P-value=۰/۴۰۸).

بحث

لیشمانیوز جلدی بعنوان یک مشکل بزرگ سلامتی در بسیاری از مناطق تروپیکال (tropical) و ساب تروپیکال (subtropical) جهان محسوب می‌گردد (۳). این بیماری در کشور ایران (و به خصوص منطقه اصفهان) شایع می‌باشد (۱). لیشمانیوز جلدی یک بیماری خود محدود شونده است و ۹۰٪ ضایعات اولیه به طور خود به خود در طول زمان بهبود می‌یابند (۴). در لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم به دلیل اینکه پس از بهبودی جوشگاهی زشت و هسپویگمانته ایجاد می‌گردد، درمان مورد توجه قرار می‌گیرد. به خصوص در مواردی که ضایعه در ناحیه صورت واقع شده باشد. علل دیگر درمان، جلوگیری از عفونت باکتریال ثانویه و جلوگیری از مزمن شدن بیماری است (۹).

درمان متداول لیشمانیوز جلدی ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان می‌باشد. این داروها گران بوده و تنها راه مصرف آنها تزریق است. در ضمن ممکن است مصرف آنها موجب بروز عوارض جانبی شود. مکانیسم اثر این داروها مهار آنزیم فسفوفروکتوکیناز در انگل و جلوگیری از تولید آدنوزین تری فسفات می‌باشد (۱۱). مقدار توصیه شده ۲۰-۱۵ mg از استیبوگلوکونات به ازای هر کیلوگرم وزن بدن [معادل ۶۰ mg/kg/day از ملح سدیم استیبوگلوکونات (گلوکاتیم)] به مدت ۲۰ روز می‌باشد. این

Summary**Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Combination of Allopurinol and Low Dose of Meglumine Antimoniate**A. Momeni, MD.¹, MR. Raiszadeh, MD.¹ and MS. Amin-Javaheri, MD.²

1. Dermatologist 2. Pathologist

Cutaneous leishmaniasis is one of the most prevalent endemic disease in Isfahan which is also hyperendemic in other parts of Iran. Different treatments have been suggested for cutaneous leishmaniasis, however no definite treatment has been found. The most common treatment for cutaneous leishmaniasis is glucantim and pentostam, however these drugs have significant side effects and can only be used intravenously. Allopurinol is one of the oral medicines suggested for the treatment of cutaneous leishmaniasis. The goal of this study is to determine the healing effect of Allopurinol with low doses of glucantim, on the treatment of cutaneous leishmaniasis, and its comparison with the standard glucantim treatment regimen. In this open controlled study a total of 72 patients infected with cutaneous leishmaniasis were divided randomly into two groups. The first group consists of 36 subjects which were treated for 20 days with intravenous glucantim (60mg/kg) and the second group (36 subjects) were treated simultaneously with glucontim (30mg/kg) and Allopurinol tablets. The results were evaluated at the end of treatment period, one month and 3 months following the treatment. In the first group 74.2% and in the second group 80.6% of the patients responded well to the treatment with no recurrence of the disease. No significant difference was observed between the two groups ($P=0.408$). Significant side effects were not observed in either of the groups. Therefore based on this results, it can be concluded that with simultaneous treatment of Allopurinol and glucantim, one may reduce the number of injections and the side effects of the drugs.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(3): 169-174

key words: *Cutaneous leishmaniasis, Meglumine antimoniate, Allopurinol*

References

1. Azmoudeh M. Report on leishmaniasis in Iran. Islamic Republic of Iran, Ministry of Health, Treatment and Medication Education, 1990.
2. Chung CN, Gachihi G, Muigai R, et al. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. III. Successful treatment using a combination of sodium stibogluconate plus allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79(5): 715-718.
3. Grevelink SA and Lerner EA. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(2 pt1): 257-262.
4. Heung - chong BA. Oriental sore; a look at trends in and approach to the treatment of leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1986; 25: 615-622.
5. Kager Pa, Rees PH, Wellde BT, Hockmeyer WT and Lyerly WH. Allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; 75(4): 556-559.
6. Martinez S and Marr JJ. Allopurinol in the treatment of American cutaneous

- leishmaniasis. *N Engl J M* 1992; 326(11): 741-744.
7. Momeni AZ and Aminjavaheeri M. Clinical picture of cutaneous leishmaniasis in Isfahan, Iran. *Int J Dermatol* 1994; 33(4): 260-265
 8. Momeni AZ and Aminjavaheeri M. Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1995; 34(2): 129-133.
 9. Momeni AZ, Yotsumoto S, Mehregan DR, *et al.* Chronic lupoid leishmaniasis. Evaluation by polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1996; 132(2): 198-202.
 10. Nadim A, Seyedi rashti MA. Briefe review of the epidemiology of various types of leishmaniasis in Iran. *Acta Med Iran* 1971; 99: 106-110.
 11. Roberts WL, Berman JD and Rainey PM. In vitro Antileishmanial properties of tri and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrob Agents Chmother* 1995; 39(6): 1234-1239.
 12. Saenz RE, Paz HM, Johnson CM, *et al.* Treatment of American cutaneous leishmaniasis with orally administered allopurinol riboside. *J Infect Dis* 1989; 160(1): 153-158.
 13. Weinrauch L and el-On J. Current therapy of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1987; 26(9): 567-568.