

مقایسه اثربخشی آزیترومايسين خوراکی و مگلو مین آنتی مونیات (گلو کانتیم) در درمان لیثمانیوز جلدی

دکتر پوران لایق^۱، دکتر محمد جواد یزدان پناه^۱، دکتر سید مسعود دادخواه^۲، دکتر محمد تقی شاکری^۳،
دکتر الهام محمدی وثوق^۴

۱- استادیار گروه پوست، ۲- دستیار گروه پوست، ۳- استادیار گروه آمار حیاتی، ۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

زمینه و هدف: مقاومت به ترکیب های آنتی موان ۵ ظرفیتی و عوارض این داروها در درمان سالک، نیاز به داروی جایگزین مؤثر را نشان می دهد. هدف از این مطالعه مقایسه اثر آزیترومايسين خوراکی و گلو کانتیم سیستمیک در لیثمانیوز جلدی بود.

روش اجرا: ۴۷ بیمار مبتلا به سالک مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان قائم (عج) مشهد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۲۰ بیمار (با ضایعه) با آزیترومايسين خوراکی روزانه ۵۰۰ میلی گرم به مدت ۵ روز متوالی در ماه و به مدت ۴ ماه و ۲۷ بیمار (با ۵۸ ضایعه) با گلو کانتیم سیستمیک روزانه ۶۰ mg/kg و به مدت ۲۰ روز تحت درمان قرار گرفتند. گروه آزیترومايسين به طور ماهانه و گروه گلو کانتیم سیستمیک در انتهای درمان و سپس ۱/۵ ماه بعد از درمان مورد معاینه قرار گرفتند.

یافته ها: در پایان مطالعه، ۱۰/۳٪ ضایعه ها در گروه تحت درمان با آزیترومايسين بهبود کامل، ۲۷/۶٪ ضایعه ها بهبودی نسبی یافته و ۶۲/۱٪ بهبود نشان ندادند در حالی که در گروه تحت درمان با گلو کانتیم سیستمیک ۳۴/۵٪ ضایعه ها بهبودی کامل و ۱۳/۸٪ بهبودی نسبی یافته و ۵۱/۷٪ بهبود نیافتند (P=۰/۰۳۶).

نتیجه گیری: در درمان لیثمانیوز جلدی، گلو کانتیم سیستمیک بر آزیترومايسين خوراکی ارجح است. تفاوت نتیجه مطالعه حاضر نسبت به مطالعه های پیشین می تواند به سوش های متفاوت انگل مربوط باشد که به مطالعه های In vitro نیازمند است. از سوی دیگر شاید به توان با طولانی تر کردن دوره درمان با آزیترومايسين خوراکی، نتایج بالینی قابل قبول تری به دست آورد.

واژگان کلیدی: لیثمانیوزیس جلدی، آزیترومايسين، گلو کانتیم

فصلنامه بیماری های پوست ۱۳۸۵، دوره ۹ (۴): ۳۰۳-۳۰۷

وصول مقاله: ۱۴/۱۱/۲۴ پذیرش ۱۵/۳/۲۴

مقدمه

ابتلا به لیثمانیوز جلدی از طریق گزش پشه خاکی آلوده به انگل ایجاد می شود. هر ساله ۱/۵ میلیون نفر جدید به این بیماری مبتلا می شوند (۱) و ۹۰ درصد تمام موارد فقط در ۶ کشور روی می دهد که شامل افغانستان، برزیل، ایران، پرو، عربستان سعودی و سوریه است (۲). در ایران سالک وسیله گونه های لیثمانیا تروپیکا (شهری) یا لیثمانیا ماژور (روستایی) ایجاد می شود (۳). از علل افزایش اخیر

شیوع این بیماری می توان به مهاجرت جمعیت و نیروی کار در حجم زیاد، از طریق پروژه های جدید کشاورزی - صنعتی که مردم غیرایمن را به مناطق اندمیک می آورد، رشد سریع و بدون برنامه شهرنشینی، مهاجرت از روستا به شهر اشاره کرد (۴).

ترکیبات آنتی موان ۵ ظرفیتی که درمان استاندارد سالک هستند علاوه بر گرفتاری های حاصل از تزریقی بودن و قیمت آن، موجب عوارض قابل توجه قلبی، کلیوی

مؤلف مسوول: دکتر پوران لایق - مشهد، بیمارستان قائم (عج)، بخش بیماری های پوست

پست الکترونیک: Pوران_Layegh@yahoo.com

۳- تاریخچه آلرژی قلبی به گلوکانتیم یا آزیترومایسین یا سایر ماکرولیدها
 ۴- حاملگی، شیردهی
 ۵- مصرف هم‌زمان آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم و منیزیم، تئوفیلین، فنی توئین، باربیتورات‌ها، کاربامازپین و سیکلوسپورین
 ۶- درمان دیگری برای سالک به طور هم‌زمان یا در سه ماه قبل از شروع مطالعه
 ۷- غیرقابل اعتماد بودن بیمار از لحاظ مراجعه و پی‌گیری

بیماران واجد شرایط فوق با اهداف پژوهش، آشنا شدند و در صورت اعلام رضایت به شرکت در طرح، فرم رضایت‌نامه را امضا کردند. پس از ثبت مشخصات فردی (شامل نام و نام خانوادگی، جنس و سن) و هم‌چنین مشخصات بیماری (شامل تعداد ضایعه‌ها، مدت زمان بروز بیماری تا آغاز درمان) به صورت تصادفی در یکی از دو گروه مورد (درمان شده با آزیترومایسین خوراکی) یا گواه (گلوکانتیم سیستمیک) قرار گرفتند.

در بیماران گروه مورد، آزیترومایسین با دوز روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم برای ۵ روز متوالی در هر ماه و برای حداکثر ۴ ماه و در اطفال ۷ تا ۱۵ سال با دوز ۱۲/۵-۱۰ mg/kg روزانه و با دوره مشابه بزرگسالان تجویز شد. برای بیماران گروه شاهد نیز گلوکانتیم عضلانی با دوز روزانه ۶۰ mg/kg برای ۲۰ روز تجویز شد.

بیماران هر دو گروه در ابتدای درمان مورد معاینه قرار گرفتند و مشخصه‌های ضایعه‌های آن‌ها (اندازه بزرگ‌ترین قطر اندوراسیون) ثبت شد. در گروه آزیترومایسین معاینه‌های ماهانه حداکثر تا ۴ ماه و در گروه گلوکانتیم دو معاینه، یکی در انتهای درمان و دیگری ۴۵ روز پس از آن صورت گرفت و مشخصه‌های ضایعه‌ها مجدداً به ثبت رسید. پاسخ نهایی در پایان هر نوبت معاینه به صورت زیر

و کبدی نیز می‌شوند که در افراد مسن بارزتر است (۵). علاوه بر آن چه که گفته شد، در موارد مقاومت به این داروها، نیاز به داروی مؤثر دیگری حس می‌شود.
 آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی اریترومایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین، ترکیب‌های حلقوی بزرگ دارای حلقه لاکتونی با اتصال‌های قندی هستند (۶). آثار *in vitro* آزیترومایسین روی لیشمانیا ماژور نشان داد که این دارو مرگ آماستیگوت‌های داخل سلولی را افزایش می‌دهد و آثار بالقوه ضد لیشمانیایی دارد (۷). آزیترومایسین خوراکی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۵ روز متوالی در ماه در ۲۰ بیمار با سالک جلدی ناشی از لیشمانیا برازیلینسیس در ۸۵ درصد موارد سبب بهبودی شد ولی زمان بروز بهبودی، از ۶۰ تا ۱۲۰ روز متفاوت بود (۸). اثربخشی آزیترومایسین در سالک جلدی در مطالعه دیگری نیز ذکر شده است (۹). با توجه به کم‌عارضه بودن آزیترومایسین، این روش درمانی خوراکی در صورت مؤثر بودن می‌تواند به عنوان یک درمان جایگزین در لیشمانیوز جلدی مورد توجه قرار گیرد. این مطالعه با هدف مقایسه اثر آزیترومایسین خوراکی با گلوکانتیم سیستمیک صورت گرفت.

روش اجرا

این کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۴ در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان قائم (عج) مشهد و پس از آگاه کردن بیمار از روش کار و اخذ رضایت از وی یا والدین وی به اجرا درآمد. معیار ورود به مطالعه شامل ابتلا به سالک جلدی تأیید شده با اسمیر و رنگ‌آمیزی گیمسا و با سیر کم‌تر از ۶ ماه و معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:

- ۱- بیماران با سن پایین‌تر از ۷ سال
- ۲- تاریخچه یا وجود بیماری کبدی، قلبی یا کلیوی

ارزیابی شد.

۱) بهبودی قابل توجه یا بهبودی کامل: کاهش اندازه اندوراسیون ضایعه بیش از ۷۵ درصد، یا از بین رفتن ضایعه و منفی شدن اسمیر مستقیم
 ۲) فاقد بهبودی: کاهش اندازه اندوراسیون کم تر از ۳۰ درصد
 ۳) بهبودی نسبی: موارد بینابینی که بین دو گروه فوق قرار می گرفتند.
 یافته‌ها با استفاده از آزمون t مستقل و آزمون مجذور کای، با در نظر گرفتن مرز معنی داری اختلاف‌ها روی $P < 0.05$ ، مقایسه شد. در این پژوهش از نسخه ۱۰ نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

نمونه‌ها در کل ۵۱ نفر بودند که ۴ نفر از آن‌ها به دلیل مراجعه نکردن برای کنترل، مصرف نکردن صحیح دارو یا نبود امکان پی گیری آن‌ها، از مطالعه خارج شدند و ۴۷ بیمار (با ضایعه) این مطالعه را کامل کردند به طوری که

۲۰ نفر (با ۲۹ ضایعه) در گروه مورد (آزیترومايسين) و ۲۷ نفر (با ۵۸ ضایعه) در گروه شاهد (گلو کانتیم سیستمیک) قرار گرفتند.
 در گروه گلو کانتیم ۱۶ مرد و ۱۱ زن و در گروه آزیترومايسين ۸ مرد و ۱۲ زن تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد دو گروه به ترتیب ۲۲/۷۸۰۱۳/۱۷ و ۲۰۰۱/۸۰ سال بود. میانگین تعداد ضایعه‌ها در گروه گلو کانتیم ۲/۱۵۰۱/۳۸ و در گروه آزیترومايسين ۱/۸۰۱/۵۸ عدد بود. میانگین مدت بیماری در دو گروه گلو کانتیم و آزیترومايسين به ترتیب ۶/۴۴۰۴/۰۶ و ۹/۱۰۵/۸۷ ماه بود. اختلاف دو گروه از نظر متغیرهای بالا به لحاظ آماری معنی دار نبود. نتیجه معاینه‌های پایان دوره درمان و میزان بهبودی ضایعه‌ها در دو گروه و درصد آن‌ها، در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. مقایسه میزان بهبود ضایعه‌ها در روش‌های گلو کانتیم سیستمیک و آزیترومايسين خوراکی، بیانگر اثربخشی بیش تر گلو کانتیم سیستمیک بود ($P=0.036$).

جدول شماره ۱- توزیع مبتلایان به لیسمانیوز جلدی بر اساس نوع درمان دریافتی و پاسخ آنان

کل	آزیترومايسين	گلو کانتیم	میزان بهبودی	
			تعداد	بهبودی کامل
۲۳	۳	۲۰	تعداد	بهبودی کامل
٪۲۶/۴	٪۱۰/۳ (٪۰-۲۳/۳)	٪۳۴/۵ (٪۱۲/۶-۱۵/۰)	درصد (CI*)	
۱۶	۸	۸	تعداد	بهبودی نسبی
٪۱۸/۴	٪۲۷/۶ (٪۲۱/۷-۳۲/۵)	٪۱۳/۸ (٪۱۰/۳-۱۷/۳)	درصد (CI*)	
۴۸	۱۸	۳۰	تعداد	نبود بهبودی
٪۵۵/۲	٪۶۲/۱ (٪۵۹/۳-۶۴/۹)	٪۵۱/۷ (٪۵۰/۱-۵۳/۴)	درصد (CI*)	
۸۷	۲۹	۵۸	تعداد	کل
٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	درصد	

* 95% Confidence interval

صورت گرفت سه بیمار مسن، تحت درمان قرار گرفتند و پس از ۳ دوره درمان، بهبود یافتند. یک نفر از این سه مورد دچار عود شد که مجدداً با آزیترومایسین تحت درمان قرار گرفت (۱۰).

نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر در خصوص اثربخشی آزیترومایسین با مطالعه‌های صورت پذیرفته قبلی متفاوت است (۸). به نظر می‌رسد اختلاف نتایج در مطالعه حاضر با مطالعه‌های قبلی به سوش انگل بستگی دارد که در ناحیه مورد این مطالعه بیش تر از نوع لیشمانیا تروپیکا ولی در بررسی Prata و همکارانش از نوع لیشمانیا برازیلیسیس بوده است. برای بررسی اثر این دارو روی انگل لیشمانیا تروپیکا بنابر این اجرای مطالعه‌های برون‌زاد (in vitro) نیز منطقی به نظر می‌رسد. از سوی دیگر با توجه به بالاتر بودن میزان درصد بهبودی نسبی ضایعه‌های تحت درمان با داروی آزیترومایسین نسبت به گلوکانتیم در مطالعه حاضر (۲۷/۶ درصد در مقابل ۱۳/۸ درصد ضایعه‌ها، جدول شماره ۱) شاید به توان با طولانی‌تر کردن دوره درمان با آزیترومایسین خوراکی در مورد ضایعه‌های لیشمانیوز جلدی توسط *L tropica* نتایج بالینی قابل قبول‌تری به دست آورد.

تشکر و قدردانی

در این پژوهش از همکاری همکاران ارجمند جناب آقای دکتر وحید مشایخی و جناب آقای دکتر احمد رضا طاهری متشکریم.

در گروه آزیترومایسین، هیچ عارضه‌ای مشاهده نشد در صورتی که در گروه گلوکانتیم، در محل تزریق عوارضی شامل دردهای عضلانی، اریتم و خارش مشاهده شد.

بحث

ترکیب‌های آنتی‌موان ۵ ظرفیتی متداول‌ترین درمان سالک هستند ولی گرفتاری‌های استفاده، اعم از تزریقی بودن و آثار جانبی و عوارض احتمالی آن و هم‌چنین نیاز به تزریق‌های مکرر و از سوی دیگر پاسخ ندادن بعضی موارد، از مدت‌ها پیش موجب شده است که مطالعه‌هایی روی داروهای خوراکی صورت گیرد.

در بررسی Prata و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در برزیل که روی ۲۰ مورد سالک ناشی از لیشمانیا برازیلیسیس با دوز آزیترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه برای ۵ روز متوالی در هر ماه صورت گرفت، در کل ۸۵ درصد بیماران بهبود یافتند که ۳۰ درصد پس از ۶۰ روز، ۳۵ درصد پس از ۹۰ روز و ۲۰ درصد پس از ۱۲۰ روز بهبود نشان دادند (۸).

در مطالعه‌ای که Tanyukel و همکارانش در سال ۲۰۰۳ صورت دادند، آثار آزیترومایسین را به صورت *in vitro* روی لیشمانیا ماژور بررسی کردند و چنین استنتاج کردند که آزیترومایسین میزان مرگ آماسیگوت‌های داخل سلولی را افزایش می‌دهد و دارای آثار بالقوه ضد لیشمانیایی است (۷).

در بررسی که در سال ۲۰۰۴ روی لیشمانیوز احشایی

References

- 1-Desjeux P. Cutaneous leishmaniasis: public health aspects and controls. Clin Dermatol 1996; 14: 417-23.
- 2-Klaus SN, Frankenburg S, Ingbar A. Epidermiology of cutaneous leishmaniasis. Clin Dermatol 1999; 17: 257-60.
- 3-Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspect. Clin Dermatol 1996; 14: 425-31.

- 4-Oumeish OY. Cutaneous leishmaniasis: a historical perspective. *Clin Dermatol* 1999; 17: 249-54.
- 5-Lopez FV, Hay RJ. Parasitic worms and protozoa. In: Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C (editors). *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004: 32.1-48.
- 6-Chamoers HF. Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, clindamycin and streptogramins. In: Katzung BG (editor). *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw Hill, 2004: 754-72.
- 7-Tanyuksel M, Bas AL, Araz E, Aybay C. Determination of intracellular efficacies of azithromycin against *Leishmania major* infection in human neutrophils in vitro. *Cell Biochem Funt* 2003; 21: 93-96.
- 8-Prata A, Silva-Vergara ML, Costa L, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 65-69.
- 9-Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: efficacy of pentavalent antimony for treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Hyg* 2005; 72: 421-22.
- 10-Silva Vergara ML, Silva Ide A, Maneira FR, et al. Azithromycin in treatment of mucosal leishmaniasis. *Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 175-77.