

# بررسی میزان تأثیر درمان توأم مگلومین آنتی موفات سیستمیک و پنتوکسی فیلین در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

دکتر گیتی صادقیان<sup>۱</sup>، دکتر محمدعلی نیلفروش زاده<sup>۲</sup>

۱- متخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** لیشمانیوز جلدی بیماری انگلی شایع در ایران و به خصوص در اصفهان است. در این بیماری ترکیب‌های پنج ظرفیتی آنتیموان به عنوان خط اول درمان به کار می‌رود. با توجه به افزایش مقاومت به درمان وجود عوارض جلدی این ترکیب‌ها برای یافتن درمان مؤثرتر تلاش ادامه دارد. هدف از این مطالعه مقایسه اثر درمانی مگلومین آنتی موفات (گلوکاتنیم) سیستمیک توأم با پنتوکسی فیلین خوراکی و گلوکاتنیم به تهایی در لیشمانیوز جلدی بود.

**روش اجرا:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دوسویی خبر با روش نمونه‌گیری آسان بود. جمعیت مورد مطالعه از مراجعه کنندگان به مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان انتخاب شدند. تعداد ۶۴ بیمار به دو گروه مساوی تقسیم شدند، یک گروه با گلوکاتنیم سیستمیک توأم با پنتوکسی فیلین خوراکی و گروه دیگر با گلوکاتنیم سیستمیک و دارونما به مدت ۲۰ روز درمان و برای ۳ ماه پی‌گیری شدند. پاسخ به درمان بر اساس بهبودی کامل (بهبودی کامل ضایعه از نظر بالینی بدون هیچ علامتی از سفتی و التهاب)، بهبودی نسبی (کوچک‌تر شدن ضایعه) و فقدان پاسخ به درمان (نیود تفاوت در اندازه ضایعه از نظر سفتی و التهاب) ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** ۳۲ نفر در گروه آزمون و ۳۱ نفر در گروه شاهد به طور کامل پی‌گیری شدند. بعد از اتمام ۳ ماه پی‌گیری در گروه مورد آزمون ۲۶ نفر (۸۱٪) بهبودی کامل، ۴ نفر (۱۳٪) بهبودی نسبی و ۲ نفر (۶٪) فقدان پاسخ به درمان داشتند، در حالی که این میزان در گروه شاهد به ترتیب ۱۶ نفر (۵۲٪)، ۹ نفر (۲۹٪) و ۶ نفر (۱۹٪) بود ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین عارضه‌ای از پنتوکسی فیلین در بیماران مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** کارایی درمانی گلوکاتنیم سیستمیک توأم با پنتوکسی فیلین از گلوکاتنیم به تهایی بیش تر بود.

**واژه‌های کلیدی:** لیشمانیوز جلدی، گلوکاتنیم، پنتوکسی فیلین

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۹۵؛ دوره ۹(۱)؛ ۲۱-۱۷

وصول مقاله: ۱۸/۱/۲۹ پذیرش: ۸۴/۳/۱۵

## مقدمه

پتوکسی فیلین یک مشتق سنتیک گزانین است که در درمان بیماری‌های عروق محیطی به کار می‌رود. مشخص شده است که مهار کننده TNF- $\alpha$  از طریق مهار نسخه برداری از زن مربوط عمل می‌کند<sup>(۶)</sup>. هم چنین این فاکتور سبب تقویت آنزیم نیتریک اکسید سینتاز (INOS) و افزایش تولید اکسیدنیتریک (NO) می‌شود<sup>(۷)</sup>. اکسید نیتریک به تنهایی اثر درمانی در لیشمانيوز جلدی دارد و هم در داخل و هم در خارج از بدن انگل‌های داخل ماکروفازها را از بین می‌برد<sup>(۸)</sup>. بنابراین پتوکسی فیلین علاوه بر آثار ضدالتهابی و ضد نکروتیک با مکانیسم فوق اثر ضد انگل لیشمانيای نیز دارد. از این دارو در نوع حیوانی لیشمانيوز جلدی در موش استفاده شده است. به دنبال ایجاد ضایعه سالک روی گوش موش و درمان با پتوکسی فیلین، کاهش قابل ملاحظه در وزن گوش‌ها که ناشی از التهاب بوده و نیز کاهش تعداد انگل‌ها در ضایعه مشهود بوده است.

در مطالعه‌ای روی ۱۰ بیمار مبتلا به لیشمانيوز جلدی مخاطی که تحت درمان توأم با آنتی‌موان و پتوکسی فیلین قرار گرفته بودند، ۹ نفر معالجه شده و تا یک سال بعد علایمی از عود مشاهده نشده است<sup>(۴)</sup>. هم چنین در گزارش دیگری، پاسخ به درمان با گلوکاتئیم همراه با پتوکسی فیلین در دو بیمار مبتلا به لیشمانيوز جلدی که به دوره‌های مکرر درمان با گلوکاتئیم به تنهایی پاسخ نداده بودند، سریع و رضایت‌بخش بوده است<sup>(۵)</sup>.

در این مطالعه درمان توأم پتوکسی فیلین به همراه گلوکاتئیم با درمان استاندارد گلوکاتئیم بدون همراه مقایسه شده است.

## روش اجرا

این مطالعه با روش کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با نمونه‌گیری آسان، در مرکز تحقیقات پوست و

لیشمانيوز جلدی در دنیای قدیم عمدهاً توسط لیشمانيا مازور، لیشمانيا تروپیکا، لیشمانيا اینفانتوم و لیشمانيا اتیوبیکا ایجاد می‌گردد. ناقل بیماری پشه فلبوتوموس است و عفونت از طریق نیش پشه منتقل می‌شود. دوره نهفته‌گی بیماری یک هفته تا سه ماه است و ضایعه به صورت یک پاپول قرمز رنگ در محل نیش پشه ظاهر می‌شود که به تدریج بزرگ‌تر شده به پلاک یا ندول و اغلب یک زخم با حاشیه بنفش رنگ تبدیل می‌شود. این زخم طی ۱۲ ماه پش‌رفت می‌کند و با به جا گذاشتن جوشگاهی فرو رفته بهبود می‌یابد<sup>(۲) و (۱)</sup>.

درمان معمول لیشمانيوز جلدی ترکیب‌های پنج ظرفیتی آنتی‌موان شامل مگلومین آنتی‌مونات (گلوکاتئیم) و سدیم استیو گلوکونات (پتوستام) است. با توجه به افزایش موارد مقاومت به درمان و نیاز به تکرار دوره‌های درمانی، تجویز عضلانی و عوارض جدی این ترکیب‌ها، برای رسیدن به روش‌های درمانی مؤثر ترجیحست و جوادمه دارد.

TNF- $\alpha$  یک مدیاتور التهابی است و از سلول‌های ارتشاجی از جمله ماکروفازها ترشح و موجب ایجاد نکروز و آسیب بافت می‌شود<sup>(۲)</sup>. این مدیاتور روی فیروبلاست‌ها اثر میتوژنیک دارد و به افزایش رسوب کلائز در بافت، افزایش تولید کلائزناز، تخریب لکوسیت‌ها و متعاقباً آزادسازی متابولیت‌های سمی و سیله سلول‌های پلی مورفونوکلر منجر می‌شود. تمامی روند فوق، مراحل اولیه و شروع التهاب مزمن است<sup>(۳)</sup>. در لیشمانيوز جلدی مخاطی که پاسخ التهابی شدید و تخریب وسیع وجود دارد، TNF- $\alpha$  به عنوان یک سیتوکاین اصلی در تخریب بافت دخیل است<sup>(۴)</sup>. هم چنین فعالیت شدید این فاکتور در ضایعه‌های جلدی و نیز در سرم بیماران مبتلا به American cutaneous leishmaniasis ایمنو‌هیستوشیمی به اثبات رسیده است<sup>(۵)</sup>.

معنی داری بود.

### یافته ها

۶۴ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی به طور مساوی در دو گروه آزمون و شاهد قرار گرفتند. در گروه آزمون و شاهد به ترتیب تعداد مردان (۵۰٪) ۱۶ و (۴۲٪) ۱۳ نفر، میانگین سنی  $27 \pm 13$  سال (حداصل ۱۰ و حداکثر ۶۰ سال) و  $31 \pm 15$  سال (حداصل ۸ و حداکثر ۴۹ سال)، میانگین زمان ابتلا  $1/2 \pm 0/7$  و  $1/3 \pm 0/7$  ماه و میانگین تعداد ضایعه ها،  $4 \pm 3$  و  $5 \pm 4$  عدد بود. اشکال بالینی بیماران گروه آزمون شامل پلاک (۶۰٪)، ندول (۲۴٪)، پاپول (۱۶٪) و گروه شاهد پلاک (۴۳٪)، ندول (۳۴٪) و پاپول (۲۳٪) بود. توزیع ضایعه ها در گروه آزمون شامل صورت (۳۵٪)، اندام فوقانی (۲۵٪)، اندام تحتانی (۲۱٪) و تن (۱۹٪) و در گروه شاهد صورت (۳۴٪)، اندام فوقانی (۲۴٪)، اندام تحتانی (۲۲٪) و تن (۲۰٪) بود. اختلاف دو گروه در هیچ کدام از موارد بالا معنی دار نبود.

۳۲ نفر در گروه آزمون و ۳۱ نفر در گروه شاهد دوره درمان و پس گیری را کامل کردند که در گروه آزمون درمان و پس گیری را کامل کردند که در گروه آزمون (۸۱٪) و (۱۳٪) نفر به ترتیب بهبودی کامل و نسبی نشان دادند و (۶٪) ۲ نفر فاقد نشانه بهبودی بودند. در گروه شاهد (۵۲٪) ۱۶ نفر بهبودی کامل، (۲۹٪) ۹ نفر بهبودی نسبی داشتند و (۱۹٪) ۶ نفر فاقد نشانه بهبودی بودند ( $P < 0.05$ ). در حین مطالعه فقط یک بیمار از گروه شاهد دچار بثورات خارش دار شد و به دنبال مصرف پتوکسی فیلین عارضه جانبی خاصی مشاهده نشد.

### بحث

در مطالعه حاضر درمان گلوکانتیم توأم با پتوکسی فیلین به صورت معنی داری مؤثرتر از درمان با گلوکانتیم توأم با دارونما بود. قبل از شروع درمان بین دو گروه از نظر سن،

سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان صورت گرفته است. بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی، که با آزمایش اسپیر مستقیم تشخیص داده شدند و بر اساس قضاؤت متخصص پوست اندیکاسیون درمان سیستمیک داشتند و برای ورود به تحقیق اعلام آمادگی کردند، مورد بررسی قرار گرفتند. زنان حامله، کودکان زیر ۵ سال و افراد دارای سابقه بیماری های قلبی - عروقی، کلیوی و کبدی از مطالعه کنار گذاشته شدند. هیچ یک از بیماران قبل از ورود به این مطالعه سابقه درمان این بیماری نداشتند. بیماران مورد مطالعه به صورت تصادفی به دو گروه آزمون و شاهد تقسیم شدند. گروه آزمون با تزریق عضلانی گلوکانتیم سیستمیک در هر روز به مقدار ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن همراه با قرص ۴۰۰ میلی گرمی پتوکسی فیلین با تجویز سه بار در روز و گروه شاهد با همان مقدار گلوکانتیم و قرص دارونما (که توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با ظاهری کاملاً مشابه پتوکسی فیلین تهیه شده بود) سه عدد در روز به مدت ۲۰ روز تحت درمان قرار گرفتند. بیماران از نوع درمان تخصیص یافته به خود در گروه های مورد مطالعه بی خبر بودند و پژوهش بررسی کننده آنان نیز از این مورد بی اطلاع بود (مطالعه دو سوی خبر). بررسی نهایی بیماران ۳ ماه بعد از پایان درمان صورت گرفت. در این زمان افراد مورد مطالعه به یکی از گروه های زیر تقسیم شدند:

۱- بهبودی کامل: بهبود کامل ضایعه ها از نظر بالینی و از بین رفتن کامل التهاب و سفتی

۲- بهبودی نسبی: کوچک شدن ضایعه

۳- فقدان بهبودی: کوچک نشدن ضایعه و پابرجا ماندن

### علایم التهاب و سفتی آن

پس از وارد کردن، داده ها با استفاده از نسخه ۱۰ نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. آزمون مورد استفاده Chi-square با قبول  $P < 0.05$  به عنوان حد

فعالیت شدید TNF- $\alpha$  نیز مشاهده شده است. شایان ذکر این که بیماران مزبور با درمان توأم آنتی موان و پنتوکسی فیلین بهبود کامل یافته‌اند(۵). هم چنین گزارش شده است که پنتوکسی فیلین از طریق تحریک افزایش تولید اکسید نیتریک اثر ضد لیشمایوز جلدی مراجعت مطالعه نیز که روی بیماران مبتلا به لیشمایوز جلدی مراجعت کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک در اصفهان صورت گرفت، درمان توأم گلوکاتئیم و پنتوکسی فیلین، مؤثرتر از درمان با گلوکاتئیم به تنهایی بود. در این مطالعه هم چنین عارضه‌ای از پنتوکسی فیلین در بیماران مورد آزمون دیده نشد.

به هر حال اگر چه به تحقیق‌های وسیع تری برای اثبات مؤثرتر بودن این درمان توأم نیاز است، ولی می‌توان پیشنهاد کرد در مواردی که ضایعه‌های لیشمایوز جلدی وسیع تر و نکروتیک هستند و نیز در مواردی که ضایعه‌ها به درمان با گلوکاتئیم پاسخ مناسب نمی‌دهند، اضافه کردن پنتوکسی فیلین به درمان استاندارد با گلوکاتئیم می‌تواند مؤثر واقع شود.

جنس و دوره بیماری، تعداد ضایعه‌ها، شکل بالینی ضایعه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

درمان رایج لیشمایوز جلدی ترکیب‌های پنج ظرفیتی آنتی موan است که به صورت تزریق عضلانی یا وریدی تجویز می‌شوند. با توجه به مقاومت حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد به درمان (۱۰)، به تکرار دوره‌های درمانی، اعم از تزریق عضلانی یا وریدی آن، نیاز است ولی پر عارضه بودن و نیز قیمت بالای دارو موجب احساس نیاز به درمان مؤثرتر و جایگزین می‌شود. پنتوکسی فیلین که یک مهار کننده TNF- $\alpha$  است سبب تقویت آثار مفید ترکیب‌های آنتی موan و پس‌رفت واکنش التهابی و در نتیجه کاهش آسیب بافتی در بیماران با لیشمایوز جلدی مخاطی شد که به درمان با ترکیب‌های آنتی موan مقاوم بودند (۴). هم چنین این دارو در لیشمایوز جلدی در موش با کاهش تمایل به ایجاد واکنش در ماکروفائزها، القاء تخریب بیشتر انگل‌ها به کمک این سلول‌ها را موجب شده است(۹). در بیوپسی و بررسی اینتوهیستوشیمی از ضایعه‌های بیماران مبتلا به لیشمایوز جلدی مقاوم به ترکیب‌های آنتی موan در برزیل، علاوه بر وجود انگل،

## References

- 1-Lemer EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintrob BU, editors. Cutaneous medicine and surgery. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia W.B. Saunders Company; 1996; p. 1163-70.
- 2-Steinhoff M, Griffiths CEM, Church MK, Luger TA. Inflammation. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. 7<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 2004; 9.1-9.67.
- 3-Mirshahi S, Soria J, Mirshahi M, et al. Expression of elastase and fibrin in venous leg ulcer biopsies: A pilot study of pentoxifylline versus placebo. Journal Cardiovas Pharmacol 1995; 2: 101-05.
- 4-Lessa H, Machado P, Lima F, et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 87-89.
- 5-Bafica A, Fabiano O, Luiz A, et al. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. Int J Dermatol 2003; 42: 203-20.

- 6-Doherry GM, Jensen JC, Alexander HR, et al. Pentoxyfylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; 110:192-98.
- 7-Hacbe KH, Gonzalez-Roman N, Nigmeiger SM, et al. Differential effect of pentoxyfylline on the hepatic inflammatory response in porcine liver cell cultures. Increase in inducible nitric oxide synthase expression. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 1137-44.
- 8-Davidson RN, Yardley V, Craft SL, et al. A topical nitric oxide-generating therapy for cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 314-22.
- 9-De Sa Olirvra T, Cupp Neto M, Martins BJ, et al. Action of pentoxyfylline on experimental cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania amazonensis*. *Feminist Oswaldo Cruz* 2000; 95: 477-82.
- 10-Momeni A, Amin Javaheri M. Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 40-43.