

مقایسه اثر فلوکونازول خوراکی با گلوکانتیم تزریقی در سالک حاد

دکتر سرور الزمان فامیلی^۱، دکتر فخر الزمان پزشکی پور^۱، دکتر وحید سپهر^۲، مهندس محمد واحدیان^۳

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست، ۳- مربی دانشکده علوم پیراپزشکی و بهداشت؛ دانشگاه علوم پزشکی مشهد

ارزیابی شدند. تجزیه و تحلیل یافته‌ها با آزمون‌های chi-square و t و با قبول معنی داری بر روی $P < 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها: ۶ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با فلوکونازول ۴ نفر (۱۴/۹٪) بهبودی کامل، ۱۱ نفر (۳۵/۵٪) بهبودی نسبی و ۱۶ نفر (۵۱/۶٪) فاقد بهبودی بودند در حالی که این ارقام در گروه تحت درمان با گلوکانتیم به ترتیب ۱۱ نفر (۳۷/۹٪)، ۱۰ نفر (۳۴/۶٪) و ۸ نفر (۲۱/۵٪) بود ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد فلوکونازول در درمان سالک حاد کمتری نسبت به گلوکانتیم اثربخشی داشته باشد اما توصیه می‌شود کارآزمایی بالینی فراگیرتری با تعداد نمونه‌های بیشتر صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: سالک، فلوکونازول، گلوکانتیم

فصلنامه بیماری‌های پوست، زمستان ۱۳۸۳، ۳۰: ۹۷-۱۰۰

مقدمه: سالک از بیماری‌های انگلی مهم پوست است که تاکنون درمان قطعی برای آن پیدا نشده و همواره تلاش برای یافتن داروهای مناسب ادامه دارد.

هدف: مقایسه اثر فلوکونازول خوراکی با گلوکانتیم تزریقی در بیماران مبتلا به سالک حاد در بیمارستان قائم (عج) مشهد در سال ۸۱

روش اجرا: در طی سال ۱۳۸۱ تمامی بیماران مبتلا به سالک که واجد شرایط تحقیق بودند و تا اثنهای درمان حضور داشتند به دو گروه تقسیم شدند. به ۳۱ نفر فلوکونازول خوراکی به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۶ هفته و به ۲۹ نفر گلوکانتیم به صورت تزریق عضلانی به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۲۱ روز داده شد. هر دو گروه، ۶ هفته پس از شروع درمان به مدت ۳ هفته

مقدمه

سالک یکی از مهم‌ترین بیماری‌های انگلی است که سالانه در حدود ۱/۸ میلیون نفر را در دنیا گرفتار می‌کند (۱). ایران، استان خراسان و به ویژه مشهد نیز از جمله مناطق آلوده به سالک هستند که بیشترین عامل آن *Leishmania tropica* (۷۷٪) و به فرم بالینی سالک

مؤلف مسول: دکتر سرور الزمان فامیلی - مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم (عج)، بخش پوست

خشک و در مناطق خاصی *Leishmania major* (۲۳٪) و به فرم سالک مرطوب است (۲). ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی، متداول‌ترین درمان سالک است که از دیرباز مورد استفاده قرار گرفته است، ولی به دلیل عوارض جانبی و نیاز به تزریق‌های مکرر و عدم پاسخ دهی - در مواردی از بیماری - از مدت‌ها پیش مطالعاتی روی داروهای خوراکی صورت گرفته و این مطالعات همچنان ادامه دارد (۳). از جمله عواملی که در *in vitro* فعالیت ضد لیشمانیا دارند، داروهای ضد قارچ از دسته آزول هستند (۴، ۵). آنها با مهار

دمتیلاسیون وابسته به cytochrome P₄₅₀ در موقعیت ۱۴ (آلفا) لانسترول، سنتز ارگوسترول دیواره سلولی لیثمانیا را مهار می کنند و باعث تجمع استرول های ۱۴ (آلفا) - متیل می شوند (۶).

در درمان سالک، اثر داروهای مختلف گروه آزول از جمله کتوکونازول (۷،۸)، و ایتراکونازول (۹،۱۰) بررسی شده است ولی تاکنون یافته ها در باره فلوکونازول در درمان سالک کم بوده است (۱۱). با توجه به کم عارضه بودن فلوکونازول، روش استفاده خوراکی - در صورت مؤثر بودن - می تواند به عنوان یک درمان جایگزین در سالک مورد توجه قرار گیرد.

در این تحقیق بر آن شدیم تا اثر فلوکونازول را با گلوکانتیم مقایسه کنیم که مهم ترین ترکیب آنتیمنان مورد استفاده در درمان سالک در ایران است.

روش اجرا

روش مطالعه این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی بود. در طول سال ۱۳۸۱، تمامی بیماران مبتلا به سالک و واجد شرایط مطالعه که برای درمان به درمانگاه پوست بیمارستان قائم (عج) مشهد مراجعه کرده بودند به صورت نمونه گیری آسان (در دسترس) به دو گروه تقسیم شدند. در این مطالعه اطلاعات همه مراجعانی که دوره درمان را کامل کرده بودند مورد تحلیل قرار گرفت.

شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از:

- ۱- سن بیش از ۱۲ سال
- ۲- استفاده نکردن از داروهای ضد لیثمانیا در ۳ ماه گذشته
- ۳- نبود حاملگی، احتمال حاملگی و شیردهی
- ۴- وجود کمتر از ده ضایعه
- ۵- نبود تاریخچه یا وجود بیماری کبدی و کلیوی
- ۶- نبود تاریخچه آلرژی قبلی به فلوکونازول یا

گلوکانتیم

۷- مدت ضایعات کمتر از ۴ ماه

در ضمن تمام بیماران دارای اسمیر مستقیم مثبت از نظر جسم لیثمن بودند.

برای ۳۱ نفر فلوکونازول خوراکی با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزی ۲ بار به مدت ۶ هفته تجویز شد. قبل از تجویز فلوکونازول برای تمام بیماران آزمایش های عملکرد کبدی و کلیوی انجام گرفت که در همه آنها طبیعی بود. به ۲۹ نفر نیز گلوکانتیم با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به شکل تزریق عضلانی به مدت ۲۱ روز داده شد. قبل از درمان، شمارش کامل سلول های خون، آزمایشات عملکرد کبدی و کلیوی و EKG انجام گرفت که مشکل خاصی وجود نداشت. هر دو گروه ۳ و ۶ هفته پس از شروع درمان معاینه و پی گیری شدند. ضایعات در ابتدای درمان و در مراجعات بعدی از نظر قطر، ضخامت و سفتی توسط یک نفر ارزیابی می شد و در آخرین مراجعه نیز از نظر منفی یا مثبت شدن اسمیر مستقیم مورد بررسی قرار گرفت.

پاسخ بالینی نهایی در پایان هفته ششم پس از شروع درمان به صورت زیر ارزیابی شد:

بهبودی کامل: کاهش اندازه ضایعه بیش از ۷۵٪ یا منفی شدن اسمیر مستقیم یا ناپدید شدن ضایعه و ایجاد جوشگاه و نبود انگل در آن
نبود بهبودی: کاهش اندازه ضایعه، کمتر از ۳۰٪ و مثبت بودن اسمیر در انتهای درمان

بهبودی نسبی: موارد بینابینی که بین گروه بهبودی کامل و نبود بهبودی بودند.

تجزیه و تحلیل آماری با کمک نرم افزار EPI.6 و با استفاده از آزمون χ^2 تست برای تعیین اختلاف میانگین بین متغیرهای کمی و آزمون کای دو برای تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی انجام شد.

جدول شماره ۱- مشخصات جنس، سن، متوسط مدت ضایعات و متوسط تعداد ضایعات در موقع شروع درمان بر

حسب روش درمان در بیماران مبتلا با سالک

مشخصه	گروه درمانی	فلو کونازول ۳۱ نفر	گلو کانتیم ۲۹ نفر
جنس		۱۵ زن، ۱۶ مرد	۱۳ زن، ۱۶ مرد
سن (سال)		۳۲/۴ ± ۱/۳	۲۹/۳ ± ۱/۱
متوسط مدت ضایعات (ماه)		۳/۶ ± ۰/۴۵	۳/۹ ± ۰/۲۳
متوسط تعداد ضایعات		۴/۴ ± ۰/۹۳	۳/۹ ± ۱/۳۸

یافته‌ها

مشخصات بیماران از نظر جنس، سن، متوسط مدت بروز ضایعات، متوسط تعداد ضایعات در جدول شماره ۱ آمده است. در دو گروه درمان شده با فلو کونازول و گلو کانتیم از نظر این مشخصات اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

۶ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با فلو کونازول ۴ نفر (۱۴/۹٪) بهبودی کامل، ۱۱ نفر (۳۵/۵٪) بهبودی نسبی و ۱۶ نفر (۵۱/۶٪) عدم بهبودی داشتند در حالی که این ارقام در گروه تحت درمان با گلو کانتیم به ترتیب ۱۱ نفر (۳۷/۹٪)، ۱۰ نفر (۳۴/۶٪) و ۸ نفر (۲۱/۵٪) بود ($P > 0/05$). اگر چه به نظر می‌رسد گلو کانتیم مؤثرتر از فلو کونازول بوده است اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در انتهای درمان ۹ نفر از گروه درمان شده با فلو کونازول و ۱۷ نفر از گروه درمان شده با گلو کانتیم از نظر وجود لیژن در اسمیر مستقیم منفی بودند که ۵ نفر از گروه فلو کونازول و ۶ نفر از گروه گلو کانتیم با وجود منفی بودن اسمیر به علت عدم بهبودی کامل در گروه بهبودی نسبی وارد شدند.

بحث

در مطالعه انجام شده بین دو گروه از نظر سن، جنس و نیز مدت بروز ضایعات در موقع شروع درمان اختلاف

معنی‌داری وجود نداشت. با توجه به نتیجه این مطالعه فلو کونازول در مقایسه با گلو کانتیم در بهبود سالک اثر کمتری داشته اما این اختلاف به سطح معنی‌دار نرسیده است.

در مطالعه Alrajhi و همکاران وی در عربستان، میزان تأثیر فلو کونازول در مقایسه با دارونما در بهبودی کامل سالک ناشی از L. major ۵۹٪ در مقابل ۲۱٪ بوده است (۱۱).

شاید علت عمده تأثیر نکردن این دارو در سالک در منطقه مورد مطالعه ما (شهر مشهد) به این دلیل باشد که عامل سالک در این منطقه عمدتاً L. tropica (۲) و در مطالعه Alrajhi، L. major بوده است. همچنین ممکن است اختلاف فرمولاسیون داروی فلو کونازول موجود در ایران نسبت به داروی مورد استفاده در مطالعه عربستان نیز عاملی در اختلاف نتیجه بین مطالعه ما و عربستان باشد.

شایان ذکر است که گران بودن فلو کونازول، طول مدت زیاد درمان و سیر بهبودی خود به خودی بالاتر در سالک ناشی از L. major و نیز مقایسه نشدن فلو کونازول با گلو کانتیم به عنوان درمان استاندارد سالک در مطالعه Alrajhi، انتخاب فلو کونازول را به عنوان درمان جایگزین ترکیبات آنتیموان در درمان سالک زیر سوال برده است (۱۲، ۱۳). به هر حال از این مطالعه می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که فلو کونازول در بهبودی سالک نسبت به گلو کانتیم ارجح نبوده است.

وسیع تر با حجم نمونه بیشتر انجام شود.

در خاتمه یادآور می‌شود محققان توصیه می‌برای تعیین اثر فلوکونازول روی سالک کنند در مراکز دیگر مطالعات

منابع

- 1-The World Health Report 1996: fighting disease, fostering development. Geneva World Health Organization. 1996: 50.
- ۲- ولی زاده م، دیلمی اصل ع، فتی ع و همکاران. تعیین گونه‌های لیشمانیا عامل لیشمانیوز جلدی در مشهد با استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال. خلاصه مقالات چهارمین همایش سراسری انگل شناسی و بیماری‌های انگلی ایران. مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۸۲: ۲۱۶.
- 3-Bearman JD. Human leishmaniasis: clinical diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997; 24: 684-703.
- 4-Beach DH, Goad LJ, Holz GGJr. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania promatigotes*. Mol Biochem Parasitol 1988; 31: 449-62.
- 5-Berman JD, Gallalee JV. In vitro anti leishmanial activity of inhibitors of steroid biosynthesis and combinations of anti leishmanial agents. J Parasitol 1987; 73: 671-73.
- 6-Hart DT, Lauwers WJ, Willemsens G, et al. Perturbation of sterol biosynthesis by itraconazole and ketoconazole in *Leishmania mexicana* infected macrophages. Mol Biochem Parasitol 1989; 33: 123-34.
- 7-Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 1992; 165: 528-34.
- 8-Saens RE, Poz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. Am J Med 1990; 89: 147-55.
- 9-Albanese G, Girogetti P, Santagostine L, et al. Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole. Arch Dermatol Res 1989; 125: 1540-42.
- 10-Momeni AZ, Jalayer T, Emanjomah M, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole: randomized double-blind study. Arch Dermatol 1996; 132: 784-86.
- 11-Alrajhi AA, Ibrahim EA, Devol E, et al. Fluconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. N Eng J Med 2002; 346: 891-95.
- 12-Zvulunov A, Klaus S, Vardy D. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis. N Eng J Med 2002; 374: 370-71.
- 13-Gonzalez U. Fluconazole for cutaneous leishmaniasis: looking for a better treatment. Arch Dermatol 2002; 138: 164-66.