

مقایسه‌ی اثربخشی درمان توأم ژل آمفوتریسین ۰/۴ درصد و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم به تنهایی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد

نازیلا پوستیان^{۱*}، ذبیح‌اله شاهمرادی^{۱*}، وحید حسینی^۲، فاطمه سخنوری^۳، ستایش سین‌دره^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثربخشی ژل آمفوتریسین موضعی بر ضایعات جلدی لیشمانیوزیس با اضافه کردن این دارو به درمان استاندارد لیشمانیوزیس بوده است.

روش‌ها: این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده روی دو گروه بیماران انجام شد. گروه اول تحت درمان هفتگی با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم قرار گرفتند. گروه دوم نیز تحت درمان هفتگی با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم و ژل موضعی آمفوتریسین ۰/۴ درصد روزانه پیامد درمان بوسیله بررسی ایندوراسیون و تغییر سایز و عوارض جانبی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین (انحراف معیار) سنی ۳۲ فرد شرکت‌کننده برابر با ۳۳/۴ (۱۴/۸) سال بود و ۲۹ نفر (۷۲/۵ درصد) از آنان را مردان تشکیل داده بودند. ۷۰ درصد از بیماران گروه گلوکانتیم تنها و ۸۰ درصد بیماران گروه آمفوتریسین بهبودی کامل یافتند. در بررسی میزان بهبودی به کمک تغییرات سایز و اندوراسیون ضایعات، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان بهبودی وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$). اثر دوره در تغییر سایز ضایعات در دو گروه دارویی دارای تفاوت معنی‌داری نبود ($P = ۰/۳۶$).

نتیجه‌گیری: قرار دادن ژل آمفولیش در کنار درمان استاندارد لیشمانیوز جلدی، باعث افزایش خفیف اثربخشی درمان می‌شود، هر چند که این بهبودی خفیف اثربخشی در مطالعه‌ی ما معنی‌دار نبود.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی؛ آمفوتریسین بی؛ گلوکانتیم؛ درمان ترکیبی

ارجاع: پوستیان نازیلا، شاهمرادی ذبیح‌اله، حسینی وحید، سخنوری فاطمه، سین‌دره ستایش. مقایسه‌ی اثربخشی درمان توأم ژل آمفوتریسین ۰/۴ درصد و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم به تنهایی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۶): ۹۷۴-۹۸۲.

مقدمه

لیشمانیوز، یک بیماری انگلی است که در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری شایع بوده و جمعیت زیادی را درگیر می‌کند (۱، ۲). این بیماری توسط انگل‌های جنس لیشمانیا ایجاد شده و از طریق نیش پشه‌ی خاکی منتقل می‌شود. اشکال مختلف آن شامل جلدی (موضعی و منتشر)، مخاطی و احشایی است که طیف بالینی از ضایعات خودبه‌خود بهبودیابنده تا موارد کشنده دارد (۳).

لیشمانیوز جلدی، در بیش از ۷۰ کشور اندمیک است و سالانه ۰/۶ تا ۱ میلیون مورد جدید گزارش می‌شود که ۹۵ درصد آن‌ها در قاره آمریکا، مدیترانه، خاورمیانه و آسیای مرکزی رخ می‌دهد (۴). ایران نیز از کانون‌های این بیماری است و سالانه بیش از ۱۳۰۰۰ مورد جدید ثبت می‌شود. دو گونه‌ی اصلی *L. tropica* (فرم شهری با زخم خشک) و *L. major* (فرم روستایی با زخم مرطوب) در ایران شایع هستند (۵).

- ۱- استادیار بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دکترای حرفه‌ای پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دکترای حرفه‌ای پزشکی، گروه پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ستایش سین‌دره؛ کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: setayesh.sindarreh@gmail.com

- ۱- تأیید تشخیص لیشمانیوز جلدی از طریق بررسی میکروسکوپی اسمیر تهیه شده از ضایعه،
 - ۲- تشخیص بالینی بیماری توسط متخصص پوست،
 - ۳- سن کمتر از ۶۰ سال،
 - ۴- رضایت آگاهانه کتبی برای شرکت در مطالعه.
- در مجموع، ۳۶ بیمار واجد شرایط پس از اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود:

- سابقه‌ی نقص ایمنی (با تأیید آزمایشگاهی)،
- بارداری یا شیردهی،
- شواهد سوء تغذیه،
- سابقه‌ی بیماری‌های قلبی، کلیوی یا کبدی،
- حساسیت دارویی به گلوکانتیم یا هرگونه منع مصرف برای داروهای مورد مطالعه.

با اعمال این معیارها و همچنین به دلیل عدم پیگیری درمان توسط ۴ بیمار، در نهایت ۳۲ بیمار مطالعه را تا پایان ادامه دادند که ۱۸ بیمار در گروه گلوکانتیم و ۱۴ بیمار در گروه ترکیبی (گلوکانتیم + آمفوتریسین) قرار گرفتند.

مداخلات درمانی

درمان مشترک و استاندارد در هر دو گروه، شامل تزریق داخل ضایعه‌ای هفتگی گلوکانتیم بود. این تزریق‌ها توسط یک پزشک آموزش دیده به صورت ایترادرمال انجام شد. روش تزریق به این شرح بود:

- از حاشیه‌ی فعال ضایعه با فواصل ۱ سانتی متری، در هر نقطه به میزان ۰.۱ میلی لیتر گلوکانتیم تزریق شد تا حدی که بلانچینگ (سفید شدن موقت پوست) مشاهده گردید.
 - در صورت عدم وجود زخم در مرکز ضایعه، به میزان ۰/۱ میلی لیتر نیز در مرکز ضایعه تزریق انجام شد.
- این درمان در هر دو گروه به منظور اطمینان از اینکه هیچ یک از بیماران از درمان مؤثر محروم نشوند، اجرا گردید.

درمان متفاوت در گروه‌ها

در گروه ترکیبی (گلوکانتیم + آمفوتریسین)، علاوه بر تزریق گلوکانتیم، بیماران تحت درمان با ژل آمفولیش ۰/۴ درصد (ژل سینا آمفولیش ۰/۴ درصد از شرکت اکسیرنانوسینا ساخت ایران) قرار گرفتند. روش استفاده از ژل به این صورت بود:

– ژل آمفولیش پس از جذب کامل گلوکانتیم و در حدود ۲۴ ساعت بعد از تزریق بر روی ضایعه مالیده شد. این بازه‌ی زمانی بر اساس توصیه‌های بالینی و جلوگیری از تداخل دارویی در نظر گرفته شد.

– ژل هر ۱۲ ساعت (صبح و شب) به مدت ۲۸ روز روی ضایعه و اطراف آن به طور کامل پوشانده شد.

ضایعات لیشمانیوز جلدی معمولاً به صورت پاپول شروع شده و به زخم پیشرونده تبدیل می‌شوند. اگرچه بسیاری از موارد خودبه‌خود بهبود می‌یابند، عوارضی مانند اسکار، عفونت ثانویه و تأثیرات روانی- اجتماعی قابل توجه هستند (۶، ۷). همچنین، ضایعات فعال می‌توانند زمینه‌ساز عفونت‌های ثانویه باشند، بنابراین درمان به موقع و مؤثر این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است (۸).

در حال حاضر، درمان اصلی لیشمانیوز بر پایه ترکیبات آنتی موان پنج ظرفیتی مانند سدیم استیوگلوکونات (Pentostam) و مگلو مین آنتی مونیات (Glucantime) استوار است. تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم به عنوان خط اول درمان لیشمانیوز جلدی ناشی از *L. tropica* و *L. major* در نظر گرفته می‌شود. با این حال، افزایش مقاومت دارویی در مناطق اندمیک، عوارض جانبی این داروها و عود بیماری در برخی از بیماران، لزوم توسعه‌ی درمان‌های جدید و مؤثر را بیش از پیش آشکار می‌سازد (۹-۱۱).

یکی از گزینه‌های درمانی جایگزین، استفاده از داروهای موضعی مانند آمفوتریسین بی لیپوزومال است. این دارو یک آنتی بیوتیک پلی‌ان است که توسط *Streptomyces nodosus* تولید می‌شود و مکانیسم اصلی اثر آن اختلال در استرول‌های غشایی است که منجر به از بین رفتن نفوذپذیری غشا و مرگ انگل می‌گردد (۱۲). اگرچه فرمولاسیون‌های مختلف این دارو در درمان بیماری‌های قارچی و لیشمانیوز احشایی استفاده می‌شوند، سمیت سیستمیک آن محدودیت‌هایی را در استفاده ایجاد کرده است. بنابراین، استفاده از فرم‌های موضعی این دارو به دلیل کاهش سمیت و افزایش ایمنی، مورد توجه قرار گرفته است (۹).

با این حال، شواهد بالینی درباره اثربخشی آمفولیش (آمفوتریسین بی لیپوزومال موضعی) در درمان لیشمانیوز جلدی محدود است، چرا که مطالعات موجود اغلب با حجم نمونه کم و روش‌های متفاوت انجام شده‌اند. این پژوهش با هدف ارزیابی تأثیر ژل آمفولیش ۰/۴ درصد به عنوان درمان کمکی همراه گلوکانتیم (درمان استاندارد) طراحی شد تا گامی در بهبود درمان این بیماری باشد.

روش‌ها

طراحی مطالعه و نمونه‌گیری

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده با کد IR.MUI.MED.REC.1399.1193 بر روی بیماران مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات پوست و سالک صدیقه طاهره، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

پیکری و ارزیابی بیماران

بیماران به صورت هفتگی توسط پزشکان معالج که از تخصیص گروه های در مانی بی اطلاع بودند (Single-blind)، مورد معاینه و بررسی قرار گرفتند. در هر ویزیت، اندازه ضایعه (با استفاده از خط کش) و نیز میزان اندوراسیون (سفتی ضایعه) اندازه گیری شد. اندازه گیری اندوراسیون به صورت بالینی و با روش پالپاسیون (لمس) توسط پزشک معالج و عکس های قبل و بعد انجام شد. همچنین بروز ضایعات جدید و علائم عفونت ثانویه ارزیابی شد. اطلاعات به دست آمده از معاینات، همراه با متغیرهای دموگرافیک، در چک لیست های استاندارد جمع آوری گردید.

داده ها پس از جمع آوری وارد نرم افزار SPSS نسخه ۲۸ (version 28, IBM Corporation, Armonk, NY) شدند. داده های کیفی به وسیله تعداد و درصد، داده های کمی با میانگین و انحراف معیار توصیف شدند. سپس در قسمت تحلیلی از آزمون های Chi-square، Independent Sample T-test، Ljung-Box، و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) مورد بررسی قرار گرفتند. در تمام مراحل تحلیل سطح معنی داری زیر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیماران

میانگین ($\pm$ انحراف معیار) سنی ۳۲ بیمار شرکت کننده که مطالعه را تا پایان ادامه دادند، ۳۳/۴ ($\pm ۱۴/۴$) سال بود. از این تعداد، ۲۶ نفر (۸۱/۳ درصد) مرد و ۶ نفر (۱۸/۷ درصد) زن بودند. اطلاعات ۱۸ بیمار در گروه در مانی گلوکانتیم به تنهایی و ۱۴ بیمار در گروه درمانی ترکیبی (گلوکانتیم + آمفولیش) مورد بررسی قرار گرفت. هیچ یک از بیماران سابقه ابتلا به لیشمانیوز جلدی یا احشایی نداشتند. شایع ترین محل بروز ضایعات، اندام های فوقانی با ۴۰ درصد بود و ۸۷/۸ درصد از ضایعات در ابتدای درمان به صورت پلاک بودند. میانگین ($\pm$ انحراف معیار) مدت زمان ابتلا تا مراجعه اولیه در کل بیماران ۲۵/۵ ($\pm ۱۵/۱$) روز بود.

عوارض جانبی و پیامدهای درمانی

دو نفر (۱۴/۳ درصد) از بیماران گروه درمانی ترکیبی (گلوکانتیم + آمفولیش) سوزش خفیف در محل ضایعه را گزارش کردند که این عارضه به حدی نبود که منجر به خروج آن ها از مطالعه شود. هیچ عارضه جانبی دیگری در هیچ یک از گروه ها گزارش نشد. همچنین، عود بیماری در هیچ یک از بیماران مشاهده نگردید.

تحلیل مقایسه ای بین دو گروه درمانی

همان گونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، بین دو گروه از نظر

متغیرهای دموگرافیک تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$). اندازه ضایعات در ویزیت های مختلف نیز بین دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد. از نظر نوع ضایعات، دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند ($P = ۰/۴۴$). با این حال، میانگین تعداد ضایعات در گروه گلوکانتیم به تنهایی ۱/۴ ($\pm ۰/۸$) و در گروه ترکیبی ۲/۳۱ ($\pm ۱/۰$) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P = ۰/۰۰۸$).

دوز دریافتی و مدت زمان بهبودی

در مورد دوز دریافتی گلوکانتیم در ویزیت های مختلف، تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین، میانگین ($\pm$ انحراف معیار) مدت زمان ابتلا تا مراجعه اولیه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P = ۰/۶۸$). مدت زمان بهبودی نسبی در گروه گلوکانتیم به تنهایی ۲/۲ ($\pm ۰/۴$) هفته و در گروه ترکیبی ۲/۱ ($\pm ۰/۳$) هفته بود. مدت زمان بهبودی کامل نیز در گروه گلوکانتیم به تنهایی ۴/۸ ($\pm ۱/۰$) هفته و در گروه ترکیبی ۳/۸ ($\pm ۰/۹$) هفته بود. تفاوت بین دو گروه از نظر مدت زمان بهبودی نسبی ($P = ۰/۵۴$) و کامل ($P = ۰/۰۷$) معنی دار نبود. (تعریف بهبودی نسبی: بهبودی ۲۵ تا ۷۵ درصد؛ بهبودی کامل: بهبودی ۱۰۰ درصد).

بررسی درصد اندوراسیون و اندازه ای اسکار

دو گروه درمانی از نظر درصد اندوراسیون در فواصل زمانی مشخص (هفته های اول تا هشتم) مقایسه شدند (جدول ۲). نتایج نشان داد که در هیچ یک از هفته های اول ($P = ۰/۸۹$)، دوم ($P = ۰/۹۷$)، سوم ($P = ۰/۷۴$)، چهارم ($P = ۰/۸۴$)، پنجم ($P = ۰/۸۷$)، ششم ($P = ۰/۸۷$)، هفتم ($P = ۰/۴۹$) و هشتم ($P = ۰/۷۴$) تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر میزان بهبودی وجود نداشت.

همچنین، اندازه ای اسکار در دو گروه در دو نقطه زمانی ۶ و ۱۲ ماه پس از شروع درمان محاسبه شد. نتایج نشان داد که تغییرات اندازه ای اسکار بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P = ۰/۸۴$) (جدول ۳).

تحلیل اثر دوره ی درمانی

اثر دوره ی درمانی بر تغییر اندازه ضایعات در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P = ۰/۳۶$). این یافته نشان می دهد که دو دارو از نظر تأثیر بر تغییر اندازه ضایعات در طول زمان، تفاوت معنی داری با یکدیگر ندارند (شکل ۱).

بحث

درمان لیشمانیوز جلدی حاد (Cutaneous Leishmaniasis) CL همچنان یک چالش بالینی مهم محسوب می شود. در مطالعه ی حاضر، مقایسه ای بین درمان استاندارد با گلوکانتیم به تنهایی و ترکیب آن با زل آمفوتریسین ۰/۴ درصد انجام شد. نتایج نشان داد که نرخ بهبودی

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه درمانی

متغیر	گلوکانتیم	گلوکانتیم + آمفوتریسین	P*
سن ** (سال) میانگین (انحراف معیار)	۳۳/۵ (۱۳/۱)	۳۳/۳ (۱۶/۶)	۰/۹۷
وزن ** (کیلوگرم) میانگین (انحراف معیار)	۶۷/۳ (۱۶/۳)	۷۲/۶ (۱۱/۱)	۰/۲۴
جنسیت ***	مرد	۱۲ (۷/۸)	۰/۶۷
تعداد (درصد)	زن	۲ (۳/۳)	
وضعیت تأهل ***	متأهل	۷ (۵۰)	۰/۳۴
تعداد (درصد)	مجرد یا یوه	۶ (۳۳)	
شغل ***	آزاد	۲ (۱۲/۵)	۰/۷۱
تعداد (درصد)	خانه‌دار	۴ (۲۵)	
	کارمند-کارگر	۱۰ (۶۱/۵)	
تحصیلات ***	بی‌سواد-خواندن	۲ (۱۲/۵)	۰/۶۳
تعداد (درصد)	تحصیلات ابتدایی	۱ (۶/۲)	
	سیکل	۲ (۱۲/۵)	
	دیپلم	۴ (۲۵)	
	دانشگاهی	۷ (۴۳/۷)	
محل ابتلا ***	شهر اصفهان	۴ (۲۳/۵)	۰/۳۹
تعداد (درصد)	اطراف اصفهان	۱۰ (۵۸/۸)	
	خارج از استان اصفهان	۳ (۱۷/۶)	
سابقه‌ی خانوادگی ***	درگیری اعضای خانواده ندارد	۱۵ (۸۸/۲)	۰/۹۸
تعداد (درصد)	درگیری اعضای خانواده دارد	۲ (۱۱/۸)	
سابقه‌ی قبلی ابتلا ***	سابقه‌ی قبلی ابتلا دارد	۰ (۰)	—
تعداد (درصد)	سابقه‌ی قبلی ابتلا ندارد	۱۸ (۱۰۰)	
محل ضایعه ***	سر و گردن	۱ (۵)	۰/۶۱
تعداد (درصد)	تنه	۱ (۵)	
	اندام فوقانی	۸ (۴۴/۵)	
	اندام تحتانی	۸ (۴۴/۵)	
نوع ضایعه ***	ندول	۱ (۵/۹)	۰/۴۴
تعداد (درصد)	پاپول	۲ (۱۱/۸)	
	پلاک	۱۴ (۸۲/۴)	
اندازه‌ی ضایعه ***	ویزیت اول	۷ (۲/۴)	۰/۷۸
میانگین (انحراف معیار)	ویزیت دوم	۰ (۲/۳)	۰/۱۱
	ویزیت سوم	۶ (۱/۸)	۰/۷۲
دوز ضایعه ***	ویزیت اول	۲ (۰/۳۹)	۰/۹۷
میانگین (انحراف معیار)	ویزیت دوم	۱ (۰/۳)	۰/۵۳
	ویزیت سوم	۲ (۰/۴۴)	۰/۸۸
تعداد ضایعه *** میانگین (انحراف معیار)	۱/۴ (۰/۸)	۱ (۲/۳)	۰/۰۰۸
فاصله‌ی ابتلا تا مراجعه *** (روز) میانگین (انحراف معیار)	۲۴/۱ (۱۵/۹۸)	۲۸/۰ (۱۴/۹)	۰/۶۸
مدت بهبودی نسبی *** (هفته) میانگین (انحراف معیار)	۲/۲ (۰/۴)	۱/۲ (۰/۳)	۰/۵۴
مدت بهبودی کامل *** (هفته) میانگین (انحراف معیار)	۴/۸ (۱/۰۳)	۳/۸ (۰/۹)	۰/۰۷

*** آزمون Chi-square یا Fisher's exact test

** آزمون Independent Sample T-test

* سطح معنی‌داری زیر ۰/۰۵

جدول ۲. مقایسه‌ی درصد ایندوراسیون در دو گروه بر حسب زمان

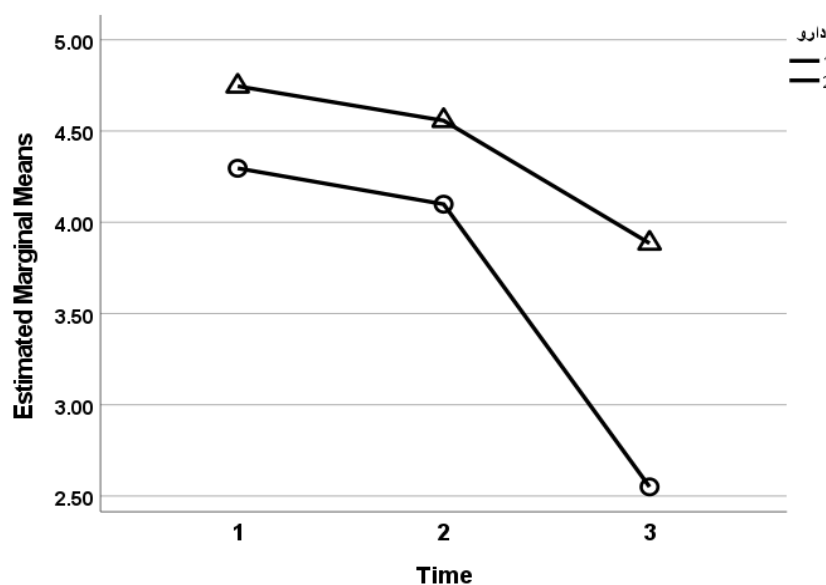
زمان	گروه	میزان بهبودی تعداد (درصد)				*P
		کمتر از ۲۵٪	۲۵ - ۵۰٪	۵۰ - ۷۵٪	۷۵ - ۱۰۰٪	
هفته ۱	گلوکانتیم	۱۰ (۵۵/۵۵)	۵ (۲۷/۷۷)	۳ (۱۶/۶۶)	۰ (۰)	۰/۸۹
	گلوکانتیم + آموتریسین	۸ (۵۷/۱۴)	۳ (۲۱/۴۳)	۳ (۲۱/۴۳)	۰ (۰)	
هفته ۲	گلوکانتیم	۷ (۳۹/۸۹)	۶ (۳۳/۳۳)	۴ (۲۲/۲۲)	۱ (۵/۵۵)	۰/۹۷
	گلوکانتیم + آموتریسین	۵ (۳۵/۷۱)	۴ (۲۸/۵۷)	۴ (۲۸/۵۷)	۱ (۷/۱۴)	
هفته ۳	گلوکانتیم	۶ (۳۳/۳۳)	۶ (۳۳/۳۳)	۵ (۲۷/۷۷)	۱ (۵/۵۵)	۰/۷۴
	گلوکانتیم + آموتریسین	۴ (۲۸/۵۷)	۳ (۲۱/۴۳)	۵ (۳۵/۷۱)	۲ (۱۴/۲۸)	
هفته ۴	گلوکانتیم	۵ (۲۷/۷۷)	۶ (۳۳/۳۳)	۶ (۳۳/۳۳)	۱ (۵/۵۵)	۰/۸۴
	گلوکانتیم + آموتریسین	۳ (۲۱/۴۳)	۴ (۲۸/۵۷)	۵ (۳۵/۷۱)	۲ (۱۴/۲۸)	
هفته ۵	گلوکانتیم	۴ (۲۲/۲۲)	۵ (۲۷/۷۷)	۷ (۳۹/۸۹)	۲ (۱۱/۱۱)	۰/۸۷
	گلوکانتیم + آموتریسین	۳ (۲۱/۴۳)	۳ (۲۱/۴۳)	۵ (۳۵/۷۱)	۳ (۲۱/۴۳)	
هفته ۶	گلوکانتیم	۳ (۱۶/۶۶)	۶ (۳۳/۳۳)	۶ (۳۳/۳۳)	۳ (۱۶/۶۶)	۰/۸۷
	گلوکانتیم + آموتریسین	۲ (۱۴/۲۸)	۳ (۲۱/۴۳)	۶ (۴۲/۸۵)	۳ (۲۱/۴۳)	
هفته ۷	گلوکانتیم	۲ (۱۱/۱۱)	۶ (۳۳/۳۳)	۷ (۳۹/۸۹)	۳ (۲۱/۴۳)	۰/۴۹
	گلوکانتیم + آموتریسین	۲ (۱۴/۲۸)	۲ (۱۴/۲۸)	۵ (۳۵/۷۱)	۵ (۳۵/۷۱)	
هفته ۸	گلوکانتیم	۵ (۵۵)	۵ (۲۷/۷۷)	۷ (۳۹/۸۹)	۵ (۲۷/۷۷)	۰/۷۴
	گلوکانتیم + آموتریسین	۱ (۷/۱۴)	۲ (۱۴/۲۸)	۵ (۳۵/۷۱)	۶ (۴۲/۸۵)	

*: آزمون Chi-square

جدول ۳. مقایسه‌ی اندازه‌ی اسکار در دو گروه بر حسب زمان

گروه	ماه ۶	ماه ۱۲	تفاوت بین ماه ۶ و ماه ۱۲		*P
			۰/۹۸	۰/۲۸	
گلوکانتیم	۴/۱ (۲/۳)	۳/۸ (۲/۲)			۰/۸۴۱
گلوکانتیم + آموتریسین	۴/۳ (۲/۱)	۳/۹ (۲/۲)	۰/۴۰ (۱/۰۴)		

*: آزمون Independent Sample T-test



شکل ۱. مقایسه‌ی اثر دوره دو گروه دارویی بر تغییرات سائز ضایعات

گروه ۱ = گلوکانتیم، گروه ۲ = گلوکانتیم + آموتریسین

در گروه ترکیبی ۸۰ درصد و در گروه گلوکانتیم تنها ۷۰ درصد بود. هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود، اما بهبودی در گروه ترکیبی سریع تر حاصل شد که این ارتباط نیز از نظر آماری معنی دار نبود. این یافته‌ها حاکی از آن است که اگرچه استفاده توأم از ژل آمفوتریسین ممکن است فواید بالینی محدودی داشته باشد، اما تأثیر چشمگیری بر بهبود پیامدهای درمان ندارد.

یافته‌های مطالعه ما در مورد اثربخشی درمان، با نتایج پژوهش‌های پیشین که تأثیر عوامل اضافی بر درمان لیشمانیوز را بررسی کرده‌اند، همسو است. به عنوان نمونه، Ono و همکاران موفقیت‌های قابل توجهی را در استفاده از آمفوتریسین B لیپوزومی برای درمان لیشمانیوز جلدی حاد ناشی از لیشمانیا ماژور گزارش کردند. این نتایج نشان‌دهنده پتانسیل بالای این روش در موارد مقاوم به درمان‌های رایج مانند گلوکانتیم است (۱۳).

همچنین، Layegh و همکاران دریافتند که آمفوتریسین B لیپوزومی موضعی، اثربخشی قابل مقایسه‌ای با گلوکانتیم داخل ضایعه دارد و از این رو می‌توان آن را به عنوان یک گزینه درمانی جایگزین در نظر گرفت (۱۴).

یافته‌های ما با نتایج مطالعه‌ی Eskandari و همکاران که به بررسی عوارض ژل SinaAmpholeish بر روی ۲۷ داوطلب سالم پرداخته بود، تفاوت‌هایی دارد. در آن مطالعه مشخص شد که استفاده دو بار در روز از این ژل هیچ عارضه پوستی ایجاد نکرد، اما مصرف سه بار در روز منجر به بروز ضایعات پوستی در دو بیمار شد (۱۵).

علاوه بر این، متغیرهایی مانند دمای پوست، هیدراسیون پوست، شاخص ملانین، اریتم و لیپید سطحی، تفاوت معنی‌داری بین گروه مصرف‌کننده دارو و گروه دارونما نشان ندادند. در مطالعه ما، تعداد کمی از بیمارانی که ژل آمفولیش دریافت کرده بودند، سوزش خفیف در ناحیه‌ی تحت درمان را گزارش کردند. برخلاف مطالعه Eskandari و همکاران، عوارض مشاهده شده در پژوهش ما به حدی نبود که باعث خروج بیماران از مطالعه شود. Eskandari و همکاران همچنین اشاره کردند که اثربخشی سستی آمفوتریسین در مقایسه با آنتی‌مونال‌ها در درمان لیشمانیوز جلدی حاد، محدود تلقی می‌شد. این موضوع از این ایده حمایت می‌کند که اگرچه ترکیب درمان‌ها ممکن است اثربخشی را افزایش دهد، اما شواهد بالینی قوی‌تری برای اثبات پیشرفت‌های درمانی قابل توجه در مقایسه با تک‌درمانی مورد نیاز است (۱۵).

مطالعه‌ی دیگری توسط Khamesipour و همکاران با هدف بررسی اثربخشی و عوارض درمان موضعی با آمفوتریسین بی‌لیپوزومال ۰/۴ درصد انجام شد. در این مطالعه، ۱۴ بیمار تحت درمان استاندارد لیشمانیوز پوستی به همراه آمفوتریسین موضعی یا

آمفوتریسین موضعی به تنهایی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که ۹۵ درصد از بیماران تحت درمان با آمفوتریسین و ۹۲ درصد از بیماران تحت درمان استاندارد به همراه آمفوتریسین بهبودی کامل داشتند، در حالی که کمترین میزان اثربخشی مربوط به درمان استاندارد به تنهایی بود. با این حال، حجم نمونه این مطالعه محدود بود. در بررسی عوارض جانبی، دو بیمار به دلیل سوزش شدید در محل زخم از مطالعه خارج شدند. در مطالعه‌ی حاضر نیز بیماران دریافت‌کننده درمان ترکیبی نتایج قابل قبولی از نظر بهبودی نشان دادند، اگرچه تفاوت معنی‌داری با بیماران دریافت‌کننده گلوکانتیم به تنهایی وجود نداشت. همچنین، مدت زمان بهبودی کامل و نسبی در بیماران دریافت‌کننده گلوکانتیم به همراه آمفولیش کمتر بود، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. علاوه بر این، در مطالعه‌ی حاضر هیچ یک از بیماران عوارض جانبی که منجر به خروج از مطالعه شود را تجربه نکردند. بنابراین، این ترکیب دارویی همچنان نیاز به بررسی بیشتر از نظر بروز عوارض جانبی دارد (۱۶).

در بررسی تغییرات اندازه‌ی ضایعه و بهبودی در طول زمان، مطالعه ما تفاوت معنی‌داری بین روش‌های درمانی مختلف مشاهده نکرد. این یافته با نتایج کرمان و همکاران همسو است که موفقیت بالای درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه (۱۰۰ درصد) را برای برخی از انواع لیشمانیوز جلدی گزارش کردند. این موضوع نشان می‌دهد که برخی فرمول‌های درمانی ممکن است بدون نیاز به عوامل اضافی، به تنهایی اثربخشی کافی داشته باشند (۱۷).

علاوه بر این، باید به پیچیدگی درمان لیشمانیوز جلدی توجه کرد که تحت تأثیر عوامل جغرافیایی و تنوع بالینی بیماری قرار دارد. Shamsi Meymandi و همکاران با اشاره به اثربخشی روش‌های مختلف درمانی، بر اهمیت اتخاذ رویکردهای مناسب در استراتژی‌های درمانی لیشمانیوز جلدی تأکید کردند، اگرچه یافته‌های خاص آن‌ها در مورد درمان ترکیبی لیزر CO2 و گلوکانتیم ذکر نشد (۱۸).

با وجود بهبود جزئی در اثربخشی که در مطالعه‌ی ما مشاهده شد، عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار، سؤالات مهمی را در مورد بهینه‌سازی درمان و نقش درمان‌های ترکیبی در آینده لیشمانیوز جلدی مطرح می‌کند. یافته‌های ما می‌تواند به تحقیقات آینده در مورد درمان‌های کمکی یا اصلاح پروتکل‌های درمانی مرسوم کمک کند تا اطمینان حاصل شود که هم اثربخشی و هم تحمل‌پذیری درمان در عمل بالینی به حداکثر می‌رسد (۱۹، ۲۰).

مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌های مهمی همراه بود که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرند: حجم نمونه کم به دلیل محدودیت بودجه که ممکن است بر عدم معناداری آماری تأثیر گذاشته باشد، طراحی تک‌مرکزی که تعمیم‌پذیری نتایج را محدود می‌کند، و عدم

تنوع در سیر بالینی آن، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و بر روی بیماران دارای حداقل دو ضایعه مشابه (برای مقایسه همزمان دو روش درمانی) انجام شود. یافته‌های ما نشان می‌دهد اگرچه ترکیب آمفوتریسین با گلوکانتیم بهبود بالینی بیشتری نشان داد، ولی عدم معنی‌داری آماری، نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه استراتژی‌های درمانی لیشمانیوز جلدی را برجسته می‌سازد. این نتایج بر اهمیت توسعه‌ی رژیم‌های درمانی شخصی‌سازی شده برای بیماران مختلف تأکید دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترای عمومی رشته‌ی پزشکی با کد ۳۹۹۱۰۰۶ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات این موسسه و نیز مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

بررسی تفاوت‌های گونه‌ای لیشمانیا در بیماران با پراکندگی جغرافیایی مختلف. این محدودیت‌ها لزوم انجام مطالعات آتی با نمونه‌های بزرگتر، طراحی چندمرکزی و بررسی اختصاصی گونه‌های مختلف لیشمانیا را نشان می‌دهد.

با وجود محدودیت‌های اجرایی، این مطالعه دارای نکات مثبتی نیز بود. در این مطالعه اثربخشی ژل آمفولیش ۰/۴ درصد به عنوان یک درمان ترکیبی در کنار تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم مورد بررسی قرار گرفت و با توجه به ضرورت تعیین درمان‌های جدید و ترکیبی برای لیشمانیوز جلدی می‌تواند مفید و کاربردی واقع شود. همچنین آمفوتریسین لیپوزومال موضعی یک داروی نسبتاً جدید و نیازمند مطالعه بیشتر می‌باشد که مطالعه‌ی ما می‌تواند در زمینه شناسایی اثرات جانبی آن کمک کننده باشد.

نتیجه‌گیری

استفاده‌ی همزمان ژل آمفولیش با درمان استاندارد لیشمانیوز موجب بهبود نسبی اثربخشی شد، هرچند این افزایش در مطالعه‌ی ما از نظر آماری معنی‌دار نبود. با توجه به ماهیت خودمحدودشونده بیماری و

References

1. Taslimi Y, Zahedifard F, Rafati S. Leishmaniasis and various immunotherapeutic approaches. *Parasitology* 2018; 145(4): 497-507.
2. Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(5): e0007253.
3. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018; 392(10151): 951-70.
4. Leishmaniasis: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
5. Razavi MR, Shirzadi MR, Mohebbi M, Yaghoobi-Ershadi MR, Vatandoost H, Shirzadi M, et al. Human Cutaneous Leishmaniasis in Iran, Up to Date-2019. *J Arthropod Borne Dis* 2021; 15(2): 143-51.
6. Bennis I, Thys S, Filali H, De Brouwere V, Sahibi H, Boelaert M. Psychosocial impact of scars due to cutaneous leishmaniasis on high school students in Errachidia province, Morocco. *Infect Dis Poverty* 2017; 6(1): 46.
7. World Health Organization. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, Switzerland; 2010.
8. Steverding D. The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors* 2017; 10(1): 82.
9. Eskandari SE, Firooz A, Nassiri-Kashani M, Jaafari MR, Javadi A, Miramin-Mohammadi A, et al. Safety evaluation of nano-liposomal formulation of amphotericin B (sina amphotericin) in animal model as a candidate for treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Arthropod Borne Dis* 2018; 12(3): 269-75.
10. Akbari M, Oryan A, Hatam G. Immunotherapy in treatment of leishmaniasis. *Immunol Lett* 2021; 233: 80-6.
11. Masmoudi A, Maalej N, Mseddi M, Souissi A, Turki H, Boudaya S, et al. Glucantime injection: benefit versus toxicity. *Med Mal Infect* 2005; 35(1): 42-5.
12. Saha AK, Mukherjee T, Bhaduri A. Mechanism of action of amphotericin B on *Leishmania donovani* promastigotes. *Mol Biochem Parasitol* 1986; 19(3): 195-200.
13. Ono M, Takahashi K, Taira K, Uezato H, Takamura S, Izaki S. Cutaneous leishmaniasis in a Japanese returnee from West Africa successfully treated with liposomal amphotericin B. *J Dermatol* 2011; 38(11): 1062-5.
14. Layegh P, Rajabi O, Jafari MR, Emamgholi Tabar Malekshah P, Moghiman T, Ashraf H, et al. Efficacy of topical liposomal amphotericin B versus intralésional meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Parasitol Res* 2011; 5(20): 56-65.
15. Eskandari SE, Firooz A, Nassiri-Kashani M, Jaafari MR, Javadi A, Mohammadi AM, et al. Safety evaluation of topical application of nano-liposomal form of amphotericin B (SinaAmpholeish) on healthy volunteers: phase I clinical trial. *Iranian J Parasitol* 2019; 14(2): 190-7.
16. Khamesipour A, Mohammadi A, Jaafari M, Eskandari S, Tasbihi M, Javadi A, et al. Pilot study of safety and

- efficacy of topical liposomal amphotericin B for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2022; 28(9): 658-63.
17. Karamian M, Bojd MF, Salehabadi A, Hemmati M, Barati D. Effectiveness of meglumine antimoniate against *L. tropicain* a recently emerged focus of cutaneous leishmaniasis in Birjand, eastern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2015; 21(4): 280-6.
18. Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, Heshmatkhah A. Efficacy of CO2 laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(5): 587-91.
19. Alam E, Abbas O, Moukarbel R, Khalifeh I. Cutaneous leishmaniasis: an overlooked etiology of midfacial destructive lesions. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(2): e0004426.
20. Farajzadeh S, Hakimi Parizi M, Haghdost AA, Mohebbi A, Mohammadi S, Pardakhty A, et al. Comparison between intralesional injection of zinc sulfate 2% solution and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute old world dry type cutaneous leishmaniasis: a randomized double-blind clinical trial. *J Parasit Dis* 2016; 40(3): 935-9.

Evaluation of Combined Therapy of Amphotericin and Glucantim in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis

Nazila Poostiyan¹, Zabihollah Shahmoradi², Vahid Hosseini³, Fatemeh Sokhanvari⁴,
Setayesh Sindarreh⁵

Original Article

Abstract

Background: The aim of the present study was to investigate the effectiveness of topical amphotericin gel on leishmaniasis cutaneous lesions by adding this drug to the standard treatment of leishmaniasis.

Methods: This randomized clinical trial was conducted on two groups of patients. The first group was treated with weekly intralesional injections of glucantime alone. The second group was treated weekly with intralesional injections of glucantime and 0.4% amphotericin topical gel daily.

Findings: The mean (standard deviation) age of 32 participants in the study was 33.4 (14.8) and 29 (72.5%) of them were men. 70% of patients in the glucantime alone group and 80% of patients in the amphotericin group showed complete cure. There was no significant difference between the two groups in terms of the outcome by examining changes in size and induration of the lesions ($P>0.05$). Results of repeated measures revealed that the effect of the course was significant for the change in the size of the lesions in the two drug groups ($P=0.36$).

Conclusion: The combination of amphotericin gel with the standard treatment of cutaneous leishmaniasis causes a slight increase in the effectiveness of the treatment, although this slight improvement was not significant in our study.

Keywords: Leishmaniasis, Cutaneous, Amphotericin B, Meglumine Antimoniate, Drug Therapy, Combination

Citation: Poostiyan N, Shahmoradi Z, Hosseini V, Sokhanvari F, Sindarreh S. **Evaluation of Combined Therapy of Amphotericin and Glucantim in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(866): 974- 82.

1- Assistant Professor of Dermatology, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Department of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor of Dermatology, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Department of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- MD, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- MD, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- MSc of Epidemiology, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Setayesh Sindarreh, MSc of Epidemiology, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: setayesh.sindarreh@gmail.com