

فلوکونازول موضعی توام با تزریق موضعی گلوکانتیم در مقایسه با تزریق موضعی گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز*

دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۱، دکتر سید حسین حجازی^۲، رضا نبی پور^۳

خلاصه

مقدمه: لیشمانیوز پوستی بیماری انگلی ایران و یک معضل بزرگ بهداشتی درمانی در سطح کشور است که جز ۶ بیماری مهم عفونی و انگلی معرفی شده توسط سازمان بهداشت جهانی می باشد. هدف از این مطالعه مقایسه دو روش درمانی فلوکونازول و گلوکانتیم و گلوکانتیم به تنهایی در درمان لیشمانیوز است.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور می باشد. صد بیمار مبتلا به لیشمانیوز در این مطالعه شرکت کردند که ۵۰ بیمار تحت درمان موضعی با تزریق گلوکانتیم همراه با کرم فلوکونازول ۱٪ و ۵۰ بیمار تحت درمان موضعی با تزریق گلوکانتیم همراه با کرم پلاسبو (دارونما) قرار گرفتند. بیماران براساس تعریف در ۳ گروه شامل (بهبود همه ضایعات)، بهبود نسبی (بیش از ۵۰٪ ضایعه یا هر گونه بزرگ شدن ضایعه یا بدتر شدن وضعیت کلینیکی آن طبقه بندی شدند. بیماران حداکثر تا پایان ۱۲ هفته پیگیری شدند.

یافته‌ها: میزان التیام پارازیتولوژیک بین دو گروه در پایان هفته ۱۲ معنی دار بود ($p < 0.001$). میزان التیام بالینی بین دو گروه در پایان ۶ هفته و ۱۲ هفته هر دو معنی دار بود ($p < 0.001$ ، $p < 0.001$). زمان لازم رسیدن به بهبودی بالینی نیز در دو گروه معنی دار بود ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: در کل آنچه از این مطالعه بر می آید این است که قدرت اثر بخشی فلوکونازول تداوم با گلوکانتیم موضعی در افزایش میزان التیام بالینی، تسریع زمان لازم برای بهبودی نسبت به گلوکانتیم داخل ضایعه به تنهایی بهتر است. این مطلب از جهت کاهش عوارض جانبی ناشی از گلوکانتیم بدنبال کاهش دوز داروی گلوکانتیم مورد نیاز حایز اهمیت می باشد در این زمینه می توان این تئوری را مطرح کرد که احتمالاً گلوکانتیم روی بهبود زخم های سالک از طریق سینرژسم و همکاری ناشی از فلوکونازول افزایش می یابد و این دارو می تواند با حداقل عوارض جانبی، در دسترس بودن به عنوان یک روش درمانی موضعی کمکی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: فلوکونازول، گلوکانتیم، لیشمانیوز.

مقدمه

لیشمانیوز پوستی یک بیماری انگلی بالقوه بدشکل کننده است. ضایعات این بیماری اغلب باعث اسکارهای بد شکل به خصوص روی صورت شده که می تواند اثرات روانی عمیقی بر جا گذاشته و باعث کاهش فرصت های شغلی برای بیماران شود. درمان های جدید که هم باعث سرعت بخشیدن به پروسه

لیشمانیوز یکی از بزرگترین مشکلات سلامت جهانی بوده و جزء ۶ بیماری مهم عفونی گرمسیری بوسیله سازمان بهداشت جهانی طبقه بندی شده است. ۱۲ میلیون نفر در حال حاضر گرفتار لیشمانیوز هستند (۴-۵) شیوع فراوانی از بیماری های پوستی سالک در طی ده سال اخیر مشاهده شده است، که سالیانه ۱ تا ۵.۱ میلیون مورد جدید از بیماری شناخته می شود (۶).

* این مقاله حاصل پایان نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ دانشیار، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه قارچ و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

بهبود شده و همزمان باعث کاهش اسکار می گردد، کمک مهمی در درمان این بیماری خواهد کرد (۹ و ۵).

در عرض شش دهه اخیر درمان وریدی بلند مدت ترکیبات آنتی موان، ثابت شده است که علیه همه موارد لیشمانیا موثر بوده، اما مصرف آنها به علت قیمت بالا، توکسیسته و عوارض جانبی محدود می باشد (۷).

مقاله های مختلفی در سال های اخیر منتشر شده که در جستجوی برنامه مناسبتری برای درمان با Antimony می باشد (۳۵-۴۶). مطالعاتی که اثرات درمان با Low Dose گلوکانتیم را بررسی کرده است نشان دادند، نه تنها چنین برنامه ای، میزان پذیرش درمان توسط بیماران را بالایی برد، بلکه کاهش در عوارض جانبی ناخواسته و تحمل دارویی به همراه دارد (۴۷-۵۲). فواید دیگر آن اجرای ساده، راحتی بیمار و صرفه اقتصادی از طریق کاهش تعداد آمپول می باشد که مطلب کم اهمیتی در کشورهای در حال توسعه نیست (۱۲ و ۲۵). مطالعات اخیر نشان دهنده برتری روش های موضعی نسبت به سیستمیک می باشد (۲۶ و ۳۷). همچنین یکسری از مطالعات دیگر بیان کرد که درمان ترکیبی باعث از بین بردن نیاز به دوره درمانی ثانویه Meglumine Antimoniate که با بسیاری عوارض جانبی مضر جدی و هزینه های بالاتر همراه است، می شود (۵۳-۵۹). این نوع درمان همچنین باعث می شود که کاهش سایز زخم با سرعت بیشتری صورت پذیرد. این نتایج بیان می کند که روش درمان ترکیبی برای درمان لیشمانیوز پوستی تازه تشخیص داده شده ناشی از انواع لیشمانیا، موثرتر از مونوتراپی می باشد (۵). در عرض ۲۰ سال اخیر علاقه زیادی نسبت به درمان لیشمانیوز توسط ترکیبات

ضد قارچ آزولی صورت گرفته است که به علت تشابه بین غشای سلولی قارچ و لیشمانیا و احتمالاً تأثیر یکسان آنها می باشد. (۱۲ و ۶۲-۳۴)

کتوکنازول و ایتروکنازول با موفقیت های متغیری در درمان لیشمانیوز جلدی بوده است. مطالعات کارآزمایی بالینی اخیر از بهبودی ۷۹٪ ضایعات سالک در بیمارانی که ۲۰۰ mg/kg فلوکونازول به مدت ۶ هفته دریافت کرده اند در مقایسه با گروه پلاسبو نشان می دهد. (۲۲ و ۷)

با توجه به مطالب فوق، این مطالعه جهت مقایسه دو روش درمانی فلوکونازول به همراه گلوکانتیم و گلوکانتیم به تنهایی در درمان لیشمانیوز طراحی شده است.

روش ها

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور می باشد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر است. سن ۵ سال یا بیشتر، نبود تعداد زخم ها بیشتر از ۵ عدد نبود زخم بر روی صورت یا گوش، اثبات آلودگی انگلی بیمارانی که دارای اندیکاسیون تزریق داخل جلدی هستند به مطالعه وارد می شوند. زمان شروع بیماری آنها کمتر از ۴ ماه باشد.

معیارهای خروج عبارتند از: ضایعات اسپوروتریکوئید یا ضایعات اقماری، افراد با حساسیت به آمینوگلیکوزیدها، افرادی که داروهای ایمونوساپرسیو مصرف کرده باشند (در طول ۶ ماه گذشته)، زنان باردار و شیرده، سابقه دریافت درمان موضعی یا سیستمیک ضد لیشمانیوز در ماه گذشته، بیمارانی که دارای اندیکاسیون درمان با گلوکانتیم

سیستمیک و یا سایر درمان‌ها هستند، بیمارانی که دارای حساسیت شدید به گلوکانتیم موضعی و یا فلوکونازول موضعی هستند و سابقه حساسیت به ترکیبات azole دارند.

صد بیمار شرکت کننده به صورت تصادفی شده (Randomized) با استفاده از نرم افزار تصادفی ساز (Randomized Allocation) به یکی از دو گروه درمانی اختصاص می‌یابند. ۵۰ بیمار تحت درمان موضعی گلوکانتیم همراه با پلاسبو و ۵۰ بیمار تحت درمان موضعی فلوکونازول و تزریق موضعی گلوکانتیم قرار می‌گیرند. برای بیماران پرسشنامه استاندارد تهیه می‌گردد که در آن مشخصات بیمار شامل سن، جنس، تعداد، نوع و محل ضایعات ثبت گردیده و اندازه ضایعات در دو بعد با کولیس اندازه‌گیری شده و سطح ضایعه محاسبه گردید. همچنین میزان ایندوراسیون ضایعه نیز مشخص شد. بعد از توجیه اهداف و فواید طرح، از بیماران جهت شرکت در مطالعه رضایتنامه اخلاقی اخذ می‌گردد.

در گروه تحت درمان با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای هفته ای ۳ بار تا زمان بهبودی کامل زخم (کاهش ایندوراسیون و reepithelization کامل ضایعه) تا حداکثر ۶ هفته قرار گرفتند و در گروه مورد تحقیق تحت درمان با کرم ۱٪ فلوکونازول موضعی ساخت دانشکده دارو سازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به صورت کرم های ۳۰ گرمی ۲ بار در روز برای ۶ هفته قرار داده شدند. کرمهای موضعی توسط پزشک دارو ساز کد بندی شده و کدهای دارو پس از مشخص شدن نتایج باز می‌گردد.

بیماران بر اساس تعریف در ۳ گروه طبقه بندی شدند. **Cure**: بهبودی در مرحله cure به معنی

Reepitelization کامل همه ضایعات است. **بهبود متوسط (partial)**: بیشتر از ۵۰٪ کاهش در اندازه ضایعات. **عدم پاسخ (Unmodified)**: عدم تغییر آشکار در وضعیت کلینیکی ضایعه (۳۳) یا هرگونه بزرگ شدن ضایعه یا بدتر شدن وضعیت کلینیکی آن

بهبودی کلینیکی به صورت تشکیل بیش از ۵۰٪ بافت اپیتلیال جدید در هر ضایعه و کاهش اندازه، ضخامت و عمق ضایعات با ایندوریشن و اولسر می باشد، که توسط یک مشاهده گر (پزشک متخصص پوست) در هر بار ویزیت، برآورد و ثبت شد. بهبودی پاراکلینیکی منفی شدن اسمیر ضایعات در پایان ماه سوم (هفته ۱۲) است. اسمیر ضایعات از حاشیه برجسته زخم گرفته شده و پس از رنگ آمیزی گیمسا مشاهده شد. بیماران ۲ ماه بعد از بهبودی از نظر عود کوتاه مدت ضایعات مجدداً معاینه می‌شوند. بیماران تحت درمان با فلوکونازول که در هفته ۸ عدم بهبودی کلینیکی، عدم تشکیل بافت اپیتلیال جدید و یا پیشرفت ضایعه داشته باشند از مطالعه خارج می‌گردند و با نظر پزشک متخصص پوست، تحت درمان مناسب قرار می‌گیرند.

کلیه اطلاعات جمع آوری شده در پرسشنامه‌ها وارد کامپیوتر شده و با نرم افزار SPSS version 18 و آزمونهای آماری chi square، تجزیه و تحلیل می‌گردند.

یافته‌ها

همان طور که در جدول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است هیچ یک از مشخصات دموگرافیک اولیه بین ضایعات وارد شده به هر یک از ۲ گروه، به جز از نظر مساحت اولیه از نظر سایر ویژگی‌ها تفاوت معنی

داری ندارد. $P = 0.36 = 0.6$ برای جنس و $P = 0.18$ برای محل ضایعات و $P = 0.15$ برای نوع ضایعات). در این مطالعه از مجموع ۱۰۰ نفر مورد مطالعه، ۳۹ (۷۸٪) مرد و ۱۱ (۲۲٪) زن در گروه فلوکونازول، و ۳۴ (۸۶٪) مرد و ۱۶ (۳۲٪) زن در گروه پلاسبو قرار گرفتند. محل ضایعات در در گروه فلوکونازول ۱۴ (۲۸٪) پا و ۰ (۰٪) تنه، ۱ (۲٪) گردن و ۳۵ (۷۰٪) روی دست بود و در گروه پلاسبو ترتیب ۹ (۱۸٪) پا و ۲ (۴٪) تنه و ۳ (۶٪) گردن و ۳۶ (۷۲٪) دست بود.

طبق جدول ۲ همان طور که مشاهده می کنیم بعد از ۶ هفته در گروه تحت درمان با تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با کرم فلوکونازول موضعی ۲۱ نفر (۴۲٪) بهبودی کامل (Cure)، ۱۵ نفر (۳۰٪) بهبودی نسبی و ۱۴ نفر (۲۸٪) عدم بهبود داشتند.

در گروه تحت درمان با کرم پلاسبو همراه با تزریق موضعی گلوکانتیم در پایان ۶ هفته ۷ نفر (۱۴٪) بهبودی کامل (Cure)، ۱۷ نفر (۳۴٪) بهبودی نسبی و ۲۶ نفر (۵۲٪) عدم بهبودی صورت پیدا کردند.

در گروه مورد تحقیق با کرم فلوکونازول موضعی تا پایان ۶ هفته تنها ۱۴ ضایعه (۲۸٪) عدم بهبودی داشتند. ۲ نفر ضایعه آنها بدتر شد. و مجبور به ورود به طرح کلوکانتیم سیستمی طبق صلاحدید پزشک قرار گرفت و همان طور که نتایج نشان می دهد فراوانی نسبی التیام بالینی بین دو گروه در پایان ۶ هفته داری تفاوت معنا داری می باشد ($P < 0.01$).

طبق جدول ۳ در پایان ۱۲ هفته در گروه درمان گلوکانتیم موضعی توأم با فلوکونازول موضعی، ۳۲ نفر (۶۴٪) بهبودی کامل (Cure) و تعداد ۸ نفر (۱۶٪) بهبود نسبی داشتند و ۱۰ نفر (۲۰٪) روند بدتر شدن

ضایعات را پیش گرفتند.

در گروه تحت درمان با پلاسبو با گلوکانتیم موضعی، ۱۹ نفر (۳۸٪) بهبودی کامل (Cure)، ۷ نفر (۱۴٪) بهبودی نسبی و ۲۴ نفر (۴۸٪) عدم بهبودی داشتند.

تفاوت درمانی نسبی التیام بالینی بین دو گروه در پایان ۱۲ هفته معنا دار می باشد ($P < 0.001$).

در گروه فلوکونازول موضعی در پایان ۱۲ هفته ۳۲ نفر (۶۴٪) اسمیر منفی و ۱۸ نفر (۳۶٪) اسمیر مثبت داشتند.

این نتایج در گروه تحت درمان با پلاسبو به ترتیب (۶۴٪) ۳۲ نفر منفی و (۳۸٪) ۱۹ نفر مثبت می باشد.

طبق محاسبات آماری صورت گرفته تفاوت فراوانی نسبی التیام پارازیتولوژیک بین ۲ گروه در پایان هفته ۱۲ معنی دار وجود دارد ($P < 0.001$).

این دوراسیون اولیه بر حسب مشاهده پزشک بصورت تجربی با سه عدد ۱+ و ۲+ و ۳+ نشانه داده شده است که در گروه فلوکونازول موضعی ۷ نفر (۱۴٪) و در گروه پلاسبو ۹ نفر (۱۸٪) این دوراسیون اولیه ۱+ داشتند. این دوراسیون اولیه ۲+ در گروه فلوکونازول موضعی ۱۴ (۲۸٪) و در گروه پلاسبو ۱۷ (۳۴٪) و این دوراسیون اولیه ۳+ در گروه فلوکونازول موضعی ۲۹ (۵۸٪) و در گروه پلاسبو ۲۴ نفر (۴۸٪) بود ($p = 0.02$).

بحث

نتایج بدست آمده از این مطالعه حاکی از آن است که تفاوت فراوانی نسبی میزان التیام پارازیتولوژیک بین دو گروه در هفته ۱۲ معنا دار بوده و این نشان دهنده اثر

طبق بررسی های آزمایشگاهی انجام شده، این ماده سبب ممانعت رشد آماسیتیگوت های لیشمانیا در محیط های کشت می گردد (۱۳، ۱۴). کتوکونازول اولین دارویی از دسته azole می باشد که برای درمان لیشمانیوز جلدی (CL) استفاده شده است (۴۹، ۵۹).

Sergiosonego- krone و همکاران در سال از فلوکونازول موضعی ۰.۲٪ برای درمان بیماری filamentous fungal keratitis استفاده نمودند (۷۴) در یک مطالعه فلوکونازول با دوز mg/kg ۸۰ به مدت چهارده روز به همراه باگلوکانتیم در درمان لیشمانیوز استفاده شده و سبب افزایش غلظت خونی و فارماکودینامیک و فارموکوکینتیک آن در مقایسه با گلوکانتی و پلاسبو شد (۴۸).. در یک مطالعه دو سویه کور بر روی ۲۰۰ بیمار با لیشمانیوز جلدی مشخص شد که فلوکونازول خوراکی برای به مدت ۶ هفته یک داروی خوب و موثر است (۲۲).

پیشنهادات

قدرت اثر بخشی فلوکونازول موضعی توأم با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای در مقایسه با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای به تنهایی در افزایش میزان بهبودی موضعی، تسریع زمان بهبودی و کاهش اندازه قابل ملاحظه ضایعات بهتر و بیشتر است.

با توجه به اینکه کرم فلوکونازول موضعی ۱٪ داروی بی خطر است و با قیمت کم در دسترس میباشد می توان از آن به عنوان داروی کمکی در درمان لیشمانیا استفاده کرد.

بالای فلوکونازول موضعی همراه با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای در مقایسه با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای به تنهایی بوده است (۶۴٪ در گروه فلوکونازول در برابر ۳۸٪ در گروه پلاسبو بهبودی کامل داشتند).

تفاوت توزیع فراوانی میزان التیام بالینی بین ۲ گروه معنا دار می باشد بوده که نشان دهنده تفاوت قابل ملاحظه بین قدرت اثر بخشی زیاد شیوه درمانی فلوکونازول موضعی همراه با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای در مقایسه با آمپول گلوکانتیم داخل ضایعه ای به تنهایی می باشد.

لیشمانیوز جلدی بیماری اندمیک در بسیاری از کشور ها از جمله ایران است که با وجود ارائه درمانهای متعدد هنوز یک درمان موثر و ساده برای این بیماری مورد تایید قرار نگرفته است (۸). کوشش برای یافتن داروی خوراکی یا موضعی با اثر بخشی بالا و عوارض کم در درمان لیشمانیوز جلدی همچنان ادامه دارد (۲۰، ۱۸، ۲۳) درمان موضعی برای لیشمانیوز جلدی در مناطق آندمیک به طور وسیعی مورد استفاده قرار گرفته است. درمان های موضعی شامل تزریقات داخل ضایعه و استفاده از پمادهای موضعی می باشد. پمادهای موضعی از جمله پارامومایسین، کلروپرومازین و میکلونازول موضعی برای درمان ضایعات لیشمانیوز جلدی استفاده می شود (۶۵) داروهای خانواده Imidazole (کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول و ...) داروهایی هستند که دارای توانایی فعالیت ضد انگل Leishmania هستند و در واقع از سنتز استرول جلوگیری می کنند (۴۴، ۴۳).

References

1. Cordon MA. Control of the leishmaniasis. Am J Clin Dermatol 1990;93(2):80-92.
2. Zeegelaar JE, Fabre wR. Imported tropical infectious in travelers. Am J Clin Dermatol 2008;9(4):219-32.

3. Ingrid MR, AsratH, Beak-scan C, et al. Age – Related Alteration Of Arginase Activity Impacts On Severity of Leishmaniasis. *Plos Neglected Trop Diseases*. 2008;2(5):44-57.
4. Dedet JP. Topical morphine for the treatment of cutaneous leishmaniasis, *Med Hypotheses*. 2008;70(1):81-4. Monzote L, Montalvo AM, Almanonni S, Scull R, Miranda M, Abreu J. Role of Imiquimod and Parenteral Meglumine Antimoniate in the Initial Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1549–1554.
5. Al- Jaser M, el- Yazigi A, Kojan M, croft SL. distribution and elimination of antimony following administration of sodium selenite 1995; 39: 516-9.
6. Herhun NC. management of cutaneous leishmaniasis. *J*, 2001; 14: 151-4.
7. William, H., Markle, MD., and Khalid, M. cutaneous leishmaniasis: Recognition and treatment *American Family Physician* 2004;69: 1455-1460.
8. Sadeh G, et al. Efficacy of local heat therapy by radiofrequency in the treatment of cutaneous leishmaniasis, compared with intralesional injection of meglumine antimoniate. *clin Exp Dermatol* 2007;32(4):371-4.
9. Alrajhi A. fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis major. *N Engl J med* 2002; 346: 891-895.
10. Miguel DC. Tamoxifen is effective in the treatment of leishmania amazonensis infections in mice. *Plos Negl Trop Dis* 2008;11:2(6):e249.
11. De Oliveira-Neto MP, Mattos Mda S. An alternative antimonial schedule to be used in cutaneous leishmaniasis when high doses of antimony are undesirable, *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(4):323-6.
12. Berman J. Recent developments in leishmaniasis ; epidemiology , diagnosis , and treatment. *J*, 7:33-38.
13. Masmodi A, Maalej N. Adverse effects of intralesional Glucantime in treatment of cutaneous leishmaniasis. *Med Mal Infect* 2006;36(4):226-8.
14. Munir A, Janjua SA, Hussain I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16(2):60-4.
15. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, et al. Resistance to antimony and treatment failure in human Leishmania (Viannia) infection. *J Infect Dis* 2006; 193:1375.
16. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):233-31.
17. Schubach Ade O, Marzochi KB, Moreira JS, Schubach TM, Araújo ML, Vale AC, Passos SR, Marzochi MC. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol* 2008;47(2):109-24.
18. Silva, SY., Rueda, LC., Lopez, M., Velez, ID., Rueda- Clausen, CF., Smith, DJ., Mundz, G., Mosquera, H., Silva, FA, et al. Double blind, randomized controlled trial, to evaluate the effectiveness of controlled nitric oxide releasing patch versus meglumine antimonite in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trials* 2006;792:14.
19. Stone G, Kozary PH. Cutaneous Leishmaniasis mandle 1 2005- chapter 273-p.3149-3153, Churchill Living stone.
20. Crez A, Rainy PM, Herwaldt BL. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis, *J infect Dis* 2007; 195:602.
21. Stephen B, Christopher G. Rooks Text book of dermatology 2005; 3245 – 3242.
22. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, et al. Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006;123(3):399-410.
23. Murray HW, Berman JD, Davies, CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis *Lancet* 2005;366:1561.
24. Monzote L, Montalvo AM, Almanonni S, Scull R, Miranda M, Abreu J. Role of Imiquimod and Parenteral Meglumine Antimoniate in the Initial Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1549–1554.
25. Silva SY, Rueda LC, Márquez GA, et al. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. 2004;13: 20-7.
26. Akilov OE, Kosaka B. Parasiticidal effect of delta – aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis in direct and mediated through the killing of host cell. *Exp Dermatol* 2007;16(8).651-60.
27. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Hasan T. Topical treatment of persistent cutaneous leishmaniasis with paromomycin. *Hautarzt* 2007;58(8):689-90.
28. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by L. major. *Eur J Dermatol* 2005;15(2):85-7.
29. Firooz A, Khatami A, Khamesipour A, Nassiri-Kashani M, Behnia F, Nilforoush-zadeh M. Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2005;4(1):73-9.

30. Sindermann, H, Engel, J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Tran R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100 Suppl 1:S17.
31. Arevalo I, Tulliano G, Quispe A, et al. Role of imiquimod and parenteral meglumine antimony in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1148.
32. De Oliveira-Neto MP, Mattos Mda S. Successful therapeutic response of resistant cases of mucocutaneous leishmaniasis to a very low dose of antimony. *J Drugs Dermatol* 2006;39(4):376-8.
33. Davies CN, Kaye P, Croh SL. Leishmaniasis; new approaches to disease control. *BMJ* 2003; 326: 377- 82.
34. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De vol EB, Khariat M, Fris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania major. *N. Engl. J Med* 2003; 346: 891-5.
35. Gangneux J, et al. Experimental evaluation of second line oral treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania infantum --- antimicrobial Agents and chemotherapy. *N. Engl. J Med* 1998;18:172- 174.
36. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2006;45(7):819-21.
37. William, H., Markle M, Khalidoun M. Cutaneous leishmaniasis: Recognition and treatment American Family Physician. 2004;69: 1455-1460.
38. Castillo D, Arevalo J, Herrera F, et al. Leishmanicidal evaluation of extracts from native plants of the Yucatan peninsula. *Fitoterapia*. 2007;78(4):315-8.
39. Flores N, Cabrera G, Jiménez IA, et al. Spirolactone iridoids might be responsible for the anti-leishmanial activity of a Peruvian traditional remedy made with Himatanthus sucuba (Apocynaceae). *J Ethnopharmacol* 2007;112(2):410-4.
40. Stefanidou MP, Antoniou M, Koutsopoulos AV, et al. Activity of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* grown in Cuba against *Leishmania amazonensis*. *Chemotherapy* 2006;52(3):130-6.
41. Barbara J. A potent agent for wound healing. *Wound care*. *J Wound Care* 2002;12: 295-99.
42. Rex JH, Benneth JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl. J Med* 1994;371:30.
43. Coodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845- 51.
44. Lumya A, Nermeen A. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *J Ethnopharmacol* 2006;20(3):80-82.
45. Momeni AZ. Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole, randomized double-blind study. *Arch Dermatol* 1996; 137(1):784-6.
46. Harrison J. *Internal medicine: text book of internship: Philadelphia, W.B. Saunders Company*, 2005:1800-1822.
47. William H, Markle M, Khalidoun M. Cutaneous Leishmaniasis: Recognition and treatment American Family Physician. 2004;69:1455-1460.
48. El Wakil SS. Plant crude extracts could be the solution: extracts showing in vivo antitumorogenic activity. *Pak J Pharm Sci* 2008;21(2):159-71.
49. Bourgou S, Ksouri R, Bellila A, Skandrani I, Falleh H, Marzouk B. Nigella sativa oil for prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity: an experimental model. *Am J Nephrol* 2008;28(3):517-22. Boskabady MH, Javan H, Sajady M, Rakhshandeh H. Nigella sativa and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposure in rats. *Neurochem Res*. 2008;33(3):579-88.
50. Bansal V, Medhi B, Pandhi P. Biologic dressing in burns. *J Craniofac Surg* 2008;19(4):923-8.
51. Schmall R. The secret of the black seed: an ancient healing remedy for the modern healer. *Beginnings* 2007;27(3):14-5.
52. Ait Mbarek L, Ait Mouse H, Elabbadi N, et al. In vitro hypoglycemic activity of methanolic extract of some indigenous plants. *Pak J Pharm Sci*. 2007;20(4):268-73.
53. Ootom SA, Al-Safi SA, Kerem ZK, Alkofahi A. Effects of aqueous extracts of medicinal plants on MNNG-treated rat hepatocytes in primary cultures. *J Ethnopharmacol* 2007;112(1):199-202.
54. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *J Ethnopharmacol* 2007;110(1):105-17.
55. Abbas AT, Abdel-Aziz MM, Zalata KR, Abd Al-Galel Tel-D. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol Lett* 2006;106(1):72-81.
56. Tahraoui A, El-Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. The use of medicinal herbs by diabetic Jordanian patients. *J Herb Pharmacother* 2006;6(2):31-41.
57. El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiyama H. Comparison of potential chemotherapeutic agents, 5-fluorouracil, green tea, and thymoquinone on colon cancer cells. *Biomed Sci Instrum* 2006;42:350-6.

58. Perumal Samy R, Pachiappan A, Gopalakrishnane P, et al. In vitro antimicrobial activity of natural toxins and animal venoms tested against *Burkholderia pseudomallei*. *BMC Infect Dis* 2006; 6:100.
59. Abdel-Fattah NS, Nada OH. Effect of propolis versus metronidazole and their combined use in treatment of acute experimental giardiasis. *J Egypt Soc Parasitol*. 2007;37(2 Suppl):691-710.
60. Lauchli S. Alternative methods for wound treatment. *MMW Fortschr Med*. 2007;149(46):41-2. Ozugurlu F, Sahin S, Idiz N, Akyol O, Ilhan A, Yigitoglu R, Isik B. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol Lett* 2006;106(1):72-81.
61. Khattab MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res* 2007;21(5):410-4.
62. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, et al. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(16):7782-8.
63. El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiyama H. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol* 2000;49(1):63-74.
64. El Gazzar M, El Mezayen R, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC. Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on peripheral blood eosinophil count, IgG1 and IgG2a, cytokine profiles and lung inflammation in murine model of allergic asthma. *Egypt J Immunol* 2005;12(1):95-102.
65. Rooks Text book of dermatology / Edited by Toney Burns, Stephen Brethnactt, Neil, Christopher Griffiths, Black Well Publishing, Vol 1, chapter 32 Parasitic Worms and Protozoa – P.3245 – 3242.
66. Drugs of parasitic infectin. *Med Let Drugs Ther*; August 2004
67. Sundar, S, Chakravarty, J, Rai VK, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: response to 15 daily versus alternate-day infusion. *Clin Infect Dis* 2007; 45:556.
68. Jeronimo, SMB, de Queiroz Sousa, A, Pearson, RD. leishmaniasis. In/; *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, Guerrant, R Walker, DH, Weller. PF, (Eds) 2006. P.1095.
69. Van der Meide WF, Peekel I, van Thiel PP, Schallig HD, de Vries HJ, Zeegelaar JE, Faber WR. Treatment assessment by monitoring parasite load in skin biopsies from patients with cutaneous leishmaniasis, using quantitative nucleic acid sequence-based amplification, *Clin Exp Dermatol* 2008;12:23-26.
70. De Padua Vidigal C, Marcussi VM. Enzyme immunoassay using *Leishmania* (Vianna) *braziliensis* antigens for laboratorial diagnosis of American cutaneous Leishmaniasis. *Acta Trop* 2008;16:89-92..
71. Patrício FJ, Costa GC, Pereira PV, et al. Optimization of Topical Therapy for *Leishmania major* Localized Cutaneous Leishmaniasis Using a Reliable C57BL/6 Model. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;1(2):e34.
72. Asilian A, Sadeghinia A., Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Dermatology* 2004; 43:281-283.
73. Xuejun C, Hiruma M, Shiraki Yandogawa H. Combination therapy of once- weekly Fluconazole (100, 150, or 300 mg) with topical application of Ketoconazole cream in the treatment of onychomycosis. *Jpn. J. Infect. Dis* 2004; 57: 260-263.

Topical Fluconazole Combined with Local Glucantime Injection Compared with Local Glucantime Injections in Treatment of Leishmaniasis*

Mohammad Ali Nilforooshzadeh MD¹, Seyed Hossein Hejazi MD², Reza Nabipour³

Abstract

Background: Leishmaniasis is one of the 6th important infectious diseases in the world that has been certificated as an endemic disease in Iran. The aim of this study was comparison of two methods of treatment included fluconazole with glucantime and glucantime alone in treatment of leishmaniasis.

Methods: In this double blind prospective clinical trial, 100 patients with confirmed cutaneous leishmaniasis were enrolled and randomized in to two groups. Fifty patients (group A) treated with topical fluconazole twice daily along with intralesional of glucantime once weekly until complete healing of the ulcer of for maximum of 6 weeks and fifty patients (group B) were treated with topical placebo twice daily along with intralesional injection of glucantime once weekly until complete healing of the ulcer of for maximum of 6 weeks, The patients were followed for three months.

Finding: In group A, 32 (64%) patients had complete cure whereas in the group B, 19 (38%) patients achieved complete cure with significantly difference ($p < 0.001$)

Conclusion: the efficacy of fluconazole along with glucantime is more than placebo along glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Also Fluconazole decrease the time of healing and the dose of glucantime that is needed for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Future studies are warranted.

Keywords: Fluconazole, Glucantime, Leishmaniasis.

*This paper derived from a medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹. Associate Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

². Associate Professor of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Medical Student, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mohammadali Nilforooshzadeh MD, Email: