

التقصي عن فاعلية وأمان مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ في معالجة داء الليشمانيا في سورية

الصيدلانية: هديل ديب *

الدكتورة: رنا ماخوس **

(تاريخ الإيداع 2022 / 7/31 - تاريخ النشر 2022 / 9/20)

□ ملخص □

يُعد داء الليشمانيات من أخطر الأمراض الخمجية المنتشرة عالمياً، وهو مرض متعدد الأشكال يصيب الجلد أو الأغشية المخاطية أو الأعضاء الداخلية. وتبقى مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ خط العلاج الأول لداء الليشمانيات، إلا أن ارتفاع نسب الفشل العلاجي، وكثرة آثارها الجانبية، دفعنا لإجراء هذا البحث لتقييم فاعلية وأمان مركبات الأنتيموان لدى استخدامها عند المرضى المصابين بداء الليشمانيا الحشوي والجلدي.

تم إجراء الدراسة لدى 13 طفلاً مصاباً بداء الليشمانيا الحشوية، الذين تمت معالجتهم بمركبات الأنتيموان حقناً عضلياً بجرعة 20 ملغ/ كغ/ يوماً لمدة 30 يوماً، كان العلاج فعالاً لدى 11 طفلاً (84.62%)، سجّل طفلان (15.38%) مقاومة للعلاج، حدث نكس لدى طفل واحد منهما خلال فترة المتابعة والذي تم اعطاؤه الأمفوتريسين B.

أما بالنسبة للتأثيرات الجانبية المرافقة للمعالجة، كان الألم الموضعي والتورم والإحمرار مكان الحقن الأكثر شيوعاً وذلك بنسبة (100%)، الألم العضلي بنسبة (7.96%)، كما لاحظنا ارتفاع قيمة ALT بنسبة (38.46%)، ارتفاع قيمة أميلاز الدم بنسبة (7.69%)، دون تأثير على قيم اليوريا والكرياتينين .

في الجزء الثاني من الدراسة، الذي تضمن دراسة الفاعلية لدى المرضى المصابين بداء الليشمانيا الجلدية (n=90)، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: مجموعة تلقت العلاج حقناً عضلياً (IM) (n=44) ومجموعة تلقت العلاج حقناً ضمن الأفة (IL) (n=46)، كان العلاج فعالاً بنسبة (61.11%) (IM)، مقابل (47.62%) (IL)، أما نسبة الفشل العلاجي فكانت (38.89%)، (52.38%) على التوالي، أما بالنسبة للآثار الجانبية فقد سجل حدوث الألم الموضعي بنسبة (58.89%)، التهاب نسيج خلوي شديد بنسبة (4.35%) (IL)، انخفاض ضغط الدم بنسبة (6.82%) (IM)، (2.17%) (IL)، حكة معممة بنسبة (4.54%) (IM)، (2.17%) (IL)، ألم عضلي بنسبة (11.36%) (IM)، ارتفاع قيمة ALT بنسبة (25%) (IM)، ارتفاع أميلاز الدم بنسبة (9.09%) (IM)، ارتفاع في قيم الكرياتينين بنسبة (6.82%) (IM).

وفقاً لهذه الدراسة وجدنا أن العلاج بمركبات الأنتيموان كان فعالاً نسبياً لدى المرضى المصابين بداء الليشمانيا الحشوي. كما وكان أكثر فاعلية وأقل أماناً بطريق العضلي مقارنةً بالحقن ضمن الأفة وذلك عند المرضى المصابين بداء الليشمانيا الجلدي.

الكلمات المفتاحية: الليشمانيا الحشوية، الليشمانيا الجلدية، مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ، الفاعلية، الأمان.

*قسم تأثير الأدوية والسموم - طالب الدراسات العليا- كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سوريا.

**قسم تأثير الأدوية والسموم - أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سوريا.

Detection of effectiveness and safety of pentavalent antimony compounds for treatment of leishmaniasis in Syria

Pharmacist:hadeel deeb*

Dr:rana makhous**

(Received 31/7/2022.Accepted 20/9/2022)

□ABSTRACT □

Leishmaniasis is one of the most serious infectious diseases spreading worldwide. It is a polymorphic disease that affects the skin, mucous membrane, or internal organs. Pentavalent antimony compounds remain the first line of treatment for leishmaniasis. But the high rates of treatment failure, and the large number of side effects, prompted us to conduct this research to evaluate the efficacy and safety of antimony compounds when used in patients with visceral and cutaneous leishmaniasis.

In this study there were 13 children with visceral leishmaniasis, who were treated with antimony compounds intramuscularly in a dose of 20 mg/kg/day, for a 30 days period. The treatment was effective in 11 children (84.62%), two children (15.38%) had no initial response to the treatment. One of whom relapsed during the follow-up period, and was given amphotericin B.

As for side effects, local pain, swelling and redness in the injection site were the most common with a percentage of (100%), muscle pain with (7.96%). We also noticed an increase in the value of ALT by 38.46 % , an increase in the value of blood amylase by 7.69 % , and there were no detectable changes in blood urea and creatinine values.

In the second part of the study, patients with cutaneous leishmaniasis(n=90) were divided into two groups; a group that received intramuscular injection(IM) (n = 44), and a group that received intralesional injection (IL) (n = 46). The efficacy of treatment was in IM route 61.11% and in IL route was 47.62%. The treatment failure rate was (38.89%, 52.38%), respectively. Side effects included, local pain (58.89%), severe cellulitis 4.35% (IL), hypotension 6.82% (IM), 2.17% (IL), generalized pruritus 4.54% (IM), 2.17% (IL), elevated values of ALT 25% (IM),elevated blood amylase 9.09% (IM),increased blood creatinine 6.82% (IM).

According to this study, We found that treatment with antimony compounds was relatively effective in patients with visceral leishmaniasis . It was also more effective and less safe intramuscularly compared to intralesional injection in patients with cutaneous leishmaniasis.

Key words: visceral leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, pentavalent antimony compounds, efficacy, safety.

*Pharmacology and Toxicology Department-Scientific Supervision-Pharmacy Department-Tishreen University-Syria.

**D.Rana Makhous:Professor assistant in Faculty of Pharmacy-Tishreen University-Syria.

المقدمة :

داء الليشمانيات هو أحد الأمراض المتوطنة في الجمهورية العربية السورية، والتي تعد مصدر قلق كبير للصحة العامة، خاصة بعد الحرب التي تعتبر أرضية مثالية لتفشي الأمراض المعدية. [1]

أدرجت منظمة الصحة العالمية (WHO) داء الليشمانيات كواحد من أكثر الأمراض التي يتم تجاهلها ويقدر أن 350 مليون شخص معرضون لخطر هذا المرض. [2]

داء الليشمانيات هو مرض طفيلي ينتقل عن طريق الحشرات، حيث تنقل ذبابة الرمل (الفاصدة) الإصابة طفيليات الليشمانيا إلى البشر أو الثدييات الأخرى من خلال لدغاتها. [2]

في العشر سنوات الأخيرة حدثت زيادة ملحوظة في عدد الإصابات بداء الليشمانيا الجلدي وبعض الإصابات بداء الليشمانيا الحشوي في سوريا، شملت معظم محافظات سورية ومناطق لم تتعرض سابقاً للإصابة، وحسب إحصائيات وزارة الصحة السورية فقد بلغ عدد الإصابات المسجلة بداء الليشمانيا الجلدي 78500 إصابة وذلك عام 2017. [3]

يمكن أن يتظاهر داء الليشمانيات بأشكال مختلفة، داء الليشمانيات الجلدي (CL)، داء الليشمانيات الجلدي المخاطي (ML)، داء الليشمانيات الحشوي (VL). [4]

يعد داء الليشمانيات الحشوي من أخطر أشكال المرض ويمكن أن يكون قاتلاً بنسبة 100% إذا ترك دون علاج، يتميز بالحمى، الشحوب، الضخامات الحشوية، نقص عناصر الدم الثلاثة (نقص الكريات الحمراء، نقص الكريات البيضاء، نقص الصفيحات الدموية) [5]، أما داء الليشمانيات الجلدي فيتسبب حدوث آفات جلدية على هيئة عقيدات متقرحة، وتترك ندبات دائمة وإعاقات مشوهة في حال غياب المعالجة. [5] الشكل (١)



(ب)

(أ)

الشكل (١): الأشكال السريرية لداء الليشمانيا: (أ) داء الليشمانيا الحشوية، (ب) داء الليشمانيا الجلدي [٦].

لا تزال مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ [ميغلومين أنتيموان (Glucantime®)، وستيوغلوكونات الصوديوم (Pentostam®)] الخيار الأول لعلاج جميع الأشكال السريرية لداء الليشمانيات، على الرغم من الاستجابة العلاجية المتغيرة والقلق المتزايد من فشل العلاج. [٧]



تشمل ردود الفعل السلبية الخطيرة الناجمة عن استخدام هذه الأدوية السمية الكبدية، الكلوية، والبنكرياسية وتأثيرها على القلب من جهة وإحداثها للألم العضلي، وألم موضعي أثناء الحقن، التحسس، انخفاض ضغط الدم من جهة ثانية.[٨]

أهمية البحث وأهدافه:

أولاً (أهمية البحث: تكمن أهمية البحث فيما يلي:

- ✓ ارتباط داء الليشمانيات بمضاعفات خطيرة في حال غياب المعالجة أو عدم فاعليتها.
- ✓ ارتفاع معدلات المقاومة للأدوية وزيادة معدلات النكس.
- ✓ ترافق المعالجة بالعديد من الآثار الجانبية التي تحد من استعمالها أحياناً.

ثانياً (أهداف البحث:

التقصي عن فاعلية وأمان مركبات الأنتنموان خماسية التكافؤ في معالجة داء الليشمانيات في سورية.

طرائق البحث ومواده:

١-٣ مجموعة المرضى:

شملت الدراسة 13 طفلاً مُصاباً بداء الليشمانيات الحشوية، و90 مريضاً مُصاباً بداء الليشمانيات الجلدية من المرضى المراجعين لمركز الليشمانيات في محافظة طرطوس، وذلك خلال الفترة الممتدة ما بين 2021/4/1 وحتى 2022/4/30.

تمّ تشخيص الإصابة بداء الليشمانيات لدى هؤلاء المرضى اعتماداً على المعايير المعتمدة للتشخيص، تمّ وضعهم على علاج بمركبات الأنتنموان خماسية التكافؤ وذلك بجرعة ومدة علاج حسب كل نوع من داء الليشمانيات. ثم درسنا فاعلية وأمان هذه الأدوية من خلال مراقبة الأعراض السريرية والمخبرية قبل البدء بالعلاج وفي نهايته. شملت معايير المشاركة في هذه الدراسة ما يلي:

• مرضى مُصابين بداء الليشمانيات الحشوية أو الجلدية شُخص لديهم الداء حديثاً.

• من مختلف الأعمار

• ذكور وإناث

بينما شملت معايير الاستبعاد التالي:

• المرضى الذين تلقوا علاجاً آخرًا.

• المرضى الذين لديهم اضطرابات: كبدية وكلوية وبنكرياسية وقلبية.

تمّ تصميم استبيان خاص بكل مريض لتسجيل المعلومات الشخصية (العمر، الجنس، الوزن). وتمّ الحصول على الموافقة من قبل الأفراد أو المسؤولين عنهم والمشمولين بالدراسة شفهيًا وتعبئة الاستبيان

٣-٢ المواد المستخدمة في البحث:

٣-٢-١ العتائد Kits:

✓ عتيدة Amylase

✓ عتيدة Urea

✓ عتيدة ناقلة أمين ألانين (ALT) Alanine aminotransferase

✓ عتيدة الكرياتينين Creatinine

٤-٢-١ مركبات المعالجة:

تم استخدام إحدى مركبات الأنتيمون إما الـ Glucantime أو Pentostam

النتائج والمناقشة:

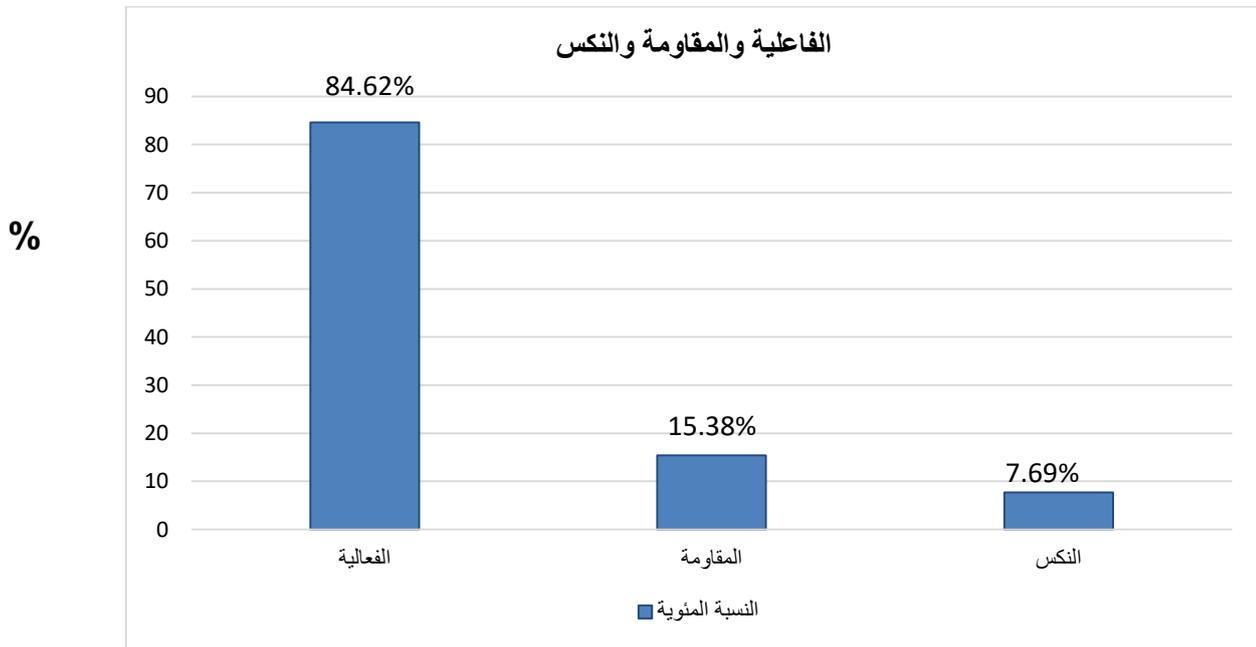
أولاً (المرضى المصابين بداء الليشمانيات الحشوية:

أجرينا هذه الدراسة لدى 13 طفلاً مُصاباً بداء الليشمانيات الحشوية والذين تراوحت أعمارهم من 1-9 سنوات، وكانت الحمى أكثر الأعراض شيوعاً وذلك بنسبة 100%، ووفقاً للفحوصات السريرية والمخبرية كان 10 أطفال يعانون من تضخم الكبد والطحال وذلك بنسبة (76.92%) و 3 أطفال يعانون من ضخامات حشوية وعقدية بنسبة (23.08%)، وكان 10 أطفال يعانون من نقص الكريات البيض بنسبة (76.92%)، و 8 أطفال يعانون نقص تعداد الصفيحات الدموية (61.54%)، و 8 أطفال كان لديهم خضاب أقل من 8 g/dl وذلك بنسبة (61.54%)، و 11 طفلاً كان لديهم ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) أعلى من 30 ملم/الساعة، وذلك قبل البدء بالعلاج بنسبة قدرها (84.62%). تم إعطاءهم إحدى مركبات الأنتيمون الخماسية (ميغلومين أنتيمون) بجرعة 20 ملغ/كغ/يوم، حقناً عضلياً، لمدة 30 يوماً مع إمكانية التمديد في حال حدوث مقاومة للعلاج. لتقييم الفاعلية والسمية المحتملة لمركبات الأنتيمون تم إجراء التحاليل الدموية قبل البدء بالعلاج وفي نهاية العلاج، تم تعريف الفشل العلاجي على أنه استمرار الأعراض السريرية والمخبرية، مدة العلاج أكثر من 30 يوماً (مقاومة للعلاج)، النكس بعد شهر أو ثلاثة أشهر من الشفاء، كانت النتائج على الشكل التالي:

كان العلاج فعالاً عند 11 طفلاً بنسبة (84.62%) والذين سجّلوا تحسناً في العلامات السريرية والمخبرية ، في حين سجّل طفلان (ذكر وأنثى) (15.38%) حدوث مقاومة لديهما واحتاجوا لتمديد فترة العلاج (لمدة ٤٠ يوماً)، حدث نكس عند أحدهما خلال فترة المتابعة والذي تم اعطائه الأمفوتريسين B كما موضح بالجدول (1) والشكل (2):

الجدول(1): المقاومة والنكس عند المعالجة بمركبات الأنتيموان عند مرضى المصابين بالليشمانيا الحشوية.

النسبة المئوية	العدد		العلاج
%15.38	2	إيجابي	مقاومة للعلاج (مدة علاج < 30 يوماً)
%84.62	11	سلبي	
% 0	0	إيجابي	متابعة النكس بعد شهر من الشفاء
%100	13	سلبي	
%7.69	1	إيجابي	متابعة النكس بعد 3 أشهر من الشفاء
%92.31	12	سلبي	



الشكل (2): النسب المئوية للفاعلية والمقاومة والنكس عند المرضى المصابين بداء الليشمانيا الحشوية.

أما بالنسبة للتأثيرات الجانبية فقد كانت هذه الأدوية جيدة التحمل نوعاً ما، وكان الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً هو الألم الموضعي والتورم والإحمرار مكان الحقن وذلك بنسبة (100%) الذي استدعى إيقاف العلاج بشكل مؤقت، أما بالنسبة للألم العضلي لوحظ عند طفل واحد (7.96%) لكن لم يستدع إيقاف العلاج، كما لم نلاحظ أي حالات انخفاض لضغط الدم، أما بالنسبة لتأثيراتها الأخرى فلقد لاحظنا ارتفاع قيمة ALT عند 5 حالات وذلك بنسبة (38.46%) وبمقارنة المتوسطات الحسابية لقيم ALT قبل العلاج وفي نهايته تبيّن عدم وجود فرق ذي أهمية إحصائية ($P=0.2083$)، كما لاحظنا ارتفاع قيم أميلاز الدم عند جميع المرضى لكن دون الوصول للحد المرجعي الطبيعي الأعلى باستثناء مريض واحد ارتفعت قيمته فوق الحد الأعلى وذلك بنسبة (7.69%)، كان الارتفاع في متوسط قيمة أميلاز الدم قبل وفي نهاية العلاج هاماً من الناحية الإحصائية ($P=0.0088$)، دون تأثير يذكر على قيم اليوريا والكرياتينين كما موضح بالجدول (2).

الجدول(2): التأثيرات الجانبية المخبرية لمركبات الأنتومان عند المرضى المصابين بداء (VL)

المتغير	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري (M \pm SD)	مقدار التغيير	P value
ALT قبل العلاج (U/L)	30.62 \pm 13.97	9.08	0.2083
ALT نهاية العلاج (U/L)	39.69 \pm 15.01		
اليوريا قبل العلاج (mg/dl)	20.08 \pm 7.27	0.15	0.7266
اليوريا نهاية العلاج (mg/dl)	20.23 \pm 6.47		
الكرياتينين قبل العلاج (mg/dl)	0.91 \pm 0.21	0.02	0.8056
الكرياتينين نهاية العلاج (mg/dl)	0.92 \pm 0.21		
أميلاز قبل العلاج (U/L)	42 \pm 23.36	36.54	0.0088
أميلاز نهاية العلاج (U/L)	78.54 \pm 45.75		

ثانياً (المرضى المصابين بداء الليشمانيا الجلدية:

شملت الدراسة 90 مريضاً مُصاباً بداء الليشمانيا الجلدية (69 ذكراً، 21 أنثى) من مختلف الأعمار حيث تراوحت أعمارهم من 1-60 سنة وتم تقسيمهم إلى فئتين عمريتين (أطفال وبالغين)، وتراوحت أعداد الآفات من 1-12 آفة متوزعة في مختلف أنحاء الجسم، حيث كان التوضع الأعلى في اليدين والقدمين والوجه، تم علاجهم بإحدى مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ، وذلك بعد تأكيد تشخيص الإصابة.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين علاجيتين :

مجموعة أولى: تم اعطاؤها مركبات الأنتيموان حقناً عضلياً.

مجموعة ثانية: تم اعطاؤها مركبات الأنتيموان حقناً ضمن الآفة.

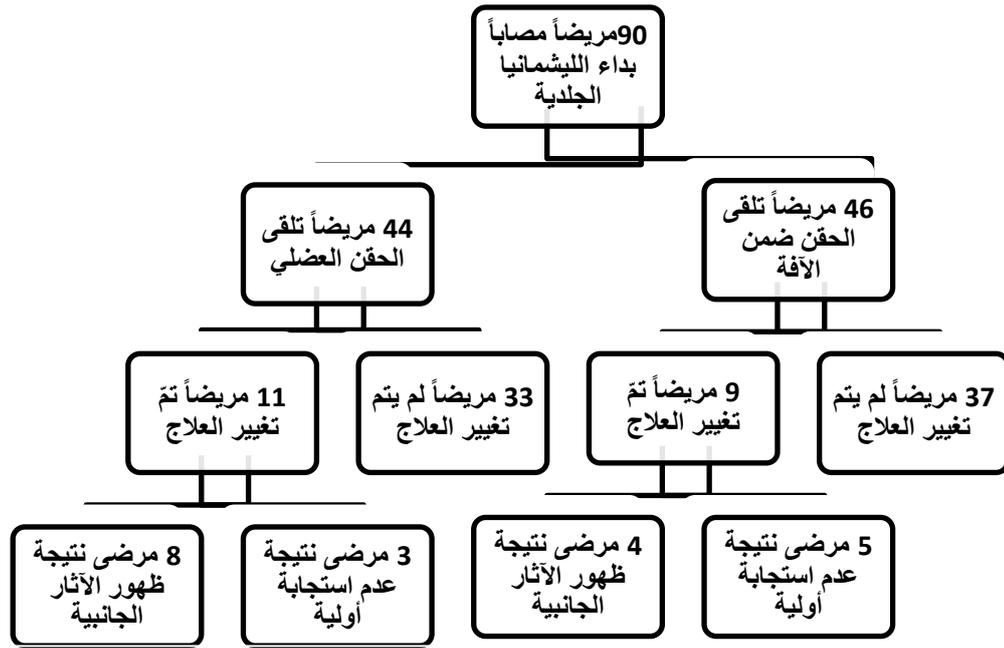
وذلك اعتماداً على عدد وحجم وموقع الآفات، حيث تم وصف الحقن العضلي عند المرضى الذين يعانون من 4 آفات وما فوق، قطر الآفة كبير (< 3 سم)، وفي حال الآفات المتوزعة على الأنف أو العين أو الرقبة أو المفصل. أما باقي الحالات فلقد تم وصف الحقن ضمن الآفة لها وذلك بجرعة ومدة علاج مختلفة. [14] ففي الحقن العضلي تم استخدام جرعة حسب الوزن 20 ملغ/كغ/يوم (كحد أقصى) لمدة 20 يوماً وتم إجراء التحاليل المخبرية (وظائف الكبد ALT، وظائف الكلية (بوله، كرياتينين)، وظائف البنكرياس (أميلاز الدم) لمراقبة السمية المخبرية المحتملة المرتبطة بالعلاج وذلك قبل البدء بالعلاج وفي نهايته، قياس ضغط الدم قبل البدء بالعلاج وأسبوعياً حتى نهاية العلاج، أما الحقن ضمن الآفة فكان بجرعة 0.3-1.5 مل أسبوعياً بمعدل 7 جلسات وذلك حتى انحسار الارتشاح (مع إمكانية تمديد العلاج في حال وجود مقاومة للعلاج في كلا طريقتي الإعطاء)، وخلال هذه الفترة تم مراقبة الفاعلية والآثار الجانبية عند المجموعتين.

المجموعة الأولى البالغ عددهم 44 مريضاً (36 ذكور، 8 إناث) تلقوا العلاج حقناً عضلياً، أما المجموعة

الثانية البالغ عددهم 46 مريضاً (33 ذكور، 13 إناث) تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة.

تم تغيير العلاج عند بعض مرضى الدراسة إما نتيجة عدم الاستجابة الأولية (الذين تلقوا علاجاً آخر مشارك)، أو بسبب حدوث آثار جانبية (الذين تم استبعادهم من دراسة الفاعلية). حيث تم تغيير العلاج عند 11 مريضاً من مجموعة المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً عضلياً، بينهم 3 مرضى نتيجة عدم الاستجابة الأولية للعلاج و8 مرضى الباقين نتيجة ظهور الآثار الجانبية .

أما المرضى الذين تلقوا الحقن ضمن الآفة والبالغ عددهم 46 مريضاً تم تغيير العلاج عند 9 مرضى، منهم 5 مرضى نتيجة عدم الاستجابة الأولية للعلاج و4 مرضى نتيجة ظهور الآثار الجانبية كما موضح بالشكل(3).



الشكل (3): تغيير العلاج عند المرضى المصابين بداء اللشمانيا الجلدية.

• مراقبة الفاعلية الدوائية لمركبات الأنتموان في طريقتي العلاج العضلي وضمن الآفة:

تلقى 70 مريضاً العلاج حتى نهاية الدورة العلاجية الأولى (٢٠ يوم في الحقن العضلي، 7 جلسات في الحقن ضمن الآفة).

في مجموعة المرضى الذين تلقوا الحقن العضلي كان العلاج فعالاً لدى 22 مريضاً (17 ذكراً، 5 إناث) وذلك بنسبة (61.11%)، بينما 14 مريضاً (13 ذكراً، 1 أنثى) بنسبة (38.89%) لم يكن العلاج فعالاً لديهم .

أما مجموعة المرضى الذين تلقوا الحقن ضمن الآفة كان العلاج فعالاً لدى 20 مريضاً (12 ذكراً، 8 إناث) بنسبة (47.62%)، و22 مريضاً (17 ذكراً، 5 إناث) لم يكن العلاج فعالاً وذلك بنسبة (52.38%).

وتم تعريف الفشل العلاج على أنه عدم الاستجابة الأولية للعلاج (استمرار الآفة النشطة وظهور آفات جديدة في محيط الآفة الأولية)، مقاومة للعلاج (تمديد فترة العلاج لدورتين علاجيتين 40 يوماً)، أو عودة الآفة لظهور بعد الشفاء (النكس) خلال فترة متابعة 1-3 أشهر [14].

كما ذكرنا سابقاً تم تغيير العلاج عند 3 مرضى بنسبة (6.82%) نتيجة عدم الاستجابة الأولية للحقن العضلي لمركبات الأنتموان، بينما لم يستجب 5 مرضى للحقن ضمن الآفة (10.87%).

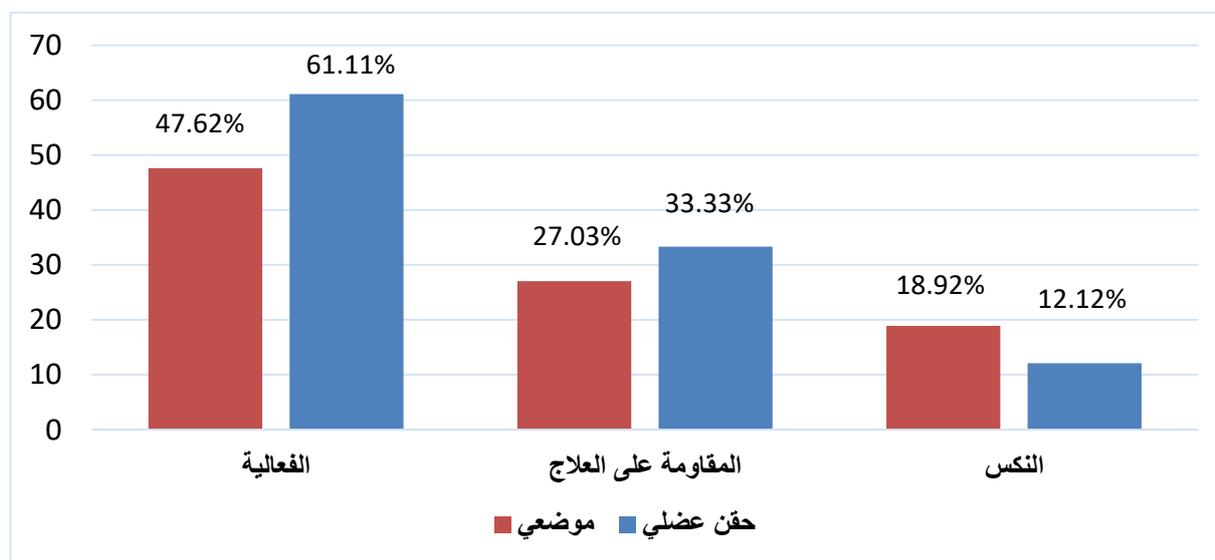
كانت نسب المقاومة متقاربة بين طريقتي العلاج، ففي الحقن العضلي سجل مقاومة لدى 8 مرضى جميعهم ذكور بنسبة (24.24%)، أما في الحقن ضمن الآفة سجل 10 مرضى (7 ذكور، 3 إناث) وذلك بنسبة (27.03%).

أما بالنسبة لعودة الآفة (النكس)، المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً عضلياً حيث حدث نكس لدى 4 مرضى بنسبة (12.12%)، منهم مريضاً واحداً بعد شهر من الشفاء و3 مرضى بعد ثلاثة أشهر من الشفاء (3 ذكور، 1 إناث). أما المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة حدث نكس لدى 7 مرضى بنسبة (18.92%)، منهم 3 مرضى خلال الشهر الأول من الشفاء و4 مرضى خلال ثلاثة أشهر من الشفاء (7 ذكور).

عند تطبيق اختبار كاي مربع Chi square test لمقارنة النسب المئوية لفاعلية مركبات الأنتيموان بين مجموعات المرضى الموزعة بناءً على طريقة الاعطاء تبين عدم وجود فارق هام إحصائياً ($P=0.233$) كما موضح بالجدول (3) والشكل (4).

الجدول (3): عدم الاستجابة الأولية للعلاج والمقاومة والنكس عند المرضى (CL).

P value	فشل المعالجة				المتغير	
	حقن ضمن الآفة		حقن عضلي		إيجابية	عدم الاستجابة الأولية
	النسبة المئوية	التكرار	النسبة المئوية	التكرار		
0.233	%10.87	5	%6.82	3	إيجابية	عدم الاستجابة الأولية
	%89.13	41	%93.18	41		
	%27.03	10	%24.24	8	إيجابية	المقاومة للعلاج
	%72.97	27	%75.76	25		
0.565	%18.92	7	%12.12	4	سلبية	
	%81.08	30	%87.88	29		
0.435					إيجابي	النكس



الشكل (4): النسب المئوية لعدم الاستجابة الأولية والمقاومة والنكس عند المرضى المصابين بداء (CL).

العلاقة بين الفاعلية والعوامل المختلفة عند مجموعتي الدراسة:

قمنا بدراسة العوامل المختلفة التي يمكن أن تكون قد أثرت على فاعلية مركبات الانتموان عند مجموعتي المرضى المُعالجين بهذه الأدوية.

العلاقة بين الفاعلية والجنس:

عند مقارنة الفاعلية بين الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار كاي مربع Chi square test تبين عدم وجود اختلاف هام إحصائياً بين المجموعتين ($P > 0.05$) كما موضح بالجدول (٤).

الجدول (٤): العلاقة بين الفاعلية والجنس لدى مرضى CL.

الفاعلية						
		ذكور		اناث		المتغير
p value	النسبة المئوية	التكرار	النسبة المئوية	التكرار		
0.221	43.33	13	16.67	1	لا	حقن عضلي
	56.67	17	83.33	5	نعم	
0.0227	58.62	17	38.46	٥	لا	حقن ضمن الآفة
	41.38	12	61.54	٨	نعم	

العلاقة بين الفاعلية والعمر:

عند مقارنة فاعلية مركبات الانتموان بين الفئات العمرية لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار كاي مربع Chi square test تبين عدم وجود اختلاف هام إحصائياً بين المجموعتين ($P > 0.05$) كما موضح بالجدول (٥).

الجدول (٥): العلاقة بين الفاعلية والعمر لدى مرضى CL.

الفاعلية						
		بالغين		اطفال		المتغير
p value	النسبة المئوية	التكرار	النسبة المئوية	التكرار		
0.35	41.94	13	20	1	لا	حقن عضلي
	58.06	18	80	4	نعم	
0.662	50	14	57.14	٨	لا	حقن ضمن الآفة
	50	14	42.86	٦	نعم	

• مراقبة الآثار الجانبية السريرية عند طريقتي العلاج العضلي وضمن الآفة:

- ✓ كان الألم الموضعي أكثر الآثار الجانبية شيوعاً بين المرضى وذلك عند 53 مريضاً بنسبة (58.89%) في حين أن 37 مريضاً لم يعانون من ألم الموضعي بنسبة (41.11%)، حيث تركزت النسبة الكبرى عند المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً عضلياً وذلك عند 35 مريضاً (66.04%)، بينما لوحظ عند 18 مريضاً (33.96%) من المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة.
- ✓ أما بالنسبة للتحسس الذي يتمثل (بالإحمرار والتورم، الشرى الجلدي، التهاب النسيج الخلوي، حكة معمة، انخفاض ضغط الدم) والذي لوحظ بنسبة أعلى عند المرضى الذين تلقوا الحقن العضلي (12 مريضاً حدث لديه

احمرار وتورم بنسبة 27.27%، و 5 مرضى 11.36% عانوا من ألم عضلي (تم إيقاف العلاج عند ثلاثة منهم) و مريضان حدث لديهم شرى خفيف لم يستدع إيقاف العلاج وذلك بنسبة 4.54%)، و 3 مرضى حدث لديهم انخفاض ضغط الدم (تم إيقاف العلاج لديهم) بنسبة 6.82%، حكة معممة عند مريضين بنسبة 4.54% (وتم إيقاف العلاج لديهم)، أما بالنسبة للآثار التي ظهرت عند الحقن ضمن الآفة فكانت انخفاض ضغط الدم عند مريض واحد بنسبة 2.17%، حكة معممة عند مريض واحد بنسبة 2.17%، التهاب نسيج خلوي عند مريضين بنسبة 4.35% (تم إيقاف العلاج عند جميع هؤلاء المرضى)، شرى خفيف عند 7 مرضى بنسبة 5.21% (بدون إيقاف العلاج)

✓ تم مراقبة الآثار الجانبية المخبرية من خلال مراقبة قيم (Urea, Amylase, ALT)،

(Creatinine) قبل العلاج وفي نهاية العلاج وذلك عند المرضى الذين تلقوا الحقن العضلي (n=36).

سجل جميع المرضى قيماً طبيعية لأميلاز الدم قبل البدء بالعلاج بمتوسط قدره 50.72 U/L، لوحظ في نهاية العلاج ارتفاع قيمه عند جميع المرضى لكن دون الوصول للحد المرجعي الأعلى باستثناء 4 مرضى بنسبة 31.82% حيث كان لديهم قيم أميلاز أعلى من الحد المرجعي وذلك بمتوسط قدره 81.97U/L، وكان هذا الارتفاع هاماً من الناحية الإحصائية ($P < 0.0001$)، أما بالنسبة لقيم ALT فقد كانت طبيعية عند جميع المرضى قبل البدء بالعلاج بمتوسط قدره 21.83U/L، وفي نهاية العلاج ارتفعت قيمه عند معظم المرضى دون أن تصل للحد المرجعي الأعلى باستثناء 11 مريضاً بنسبة 25% كان لديهم قيم ALT أعلى من الحد المرجعي الأعلى وذلك بمتوسط قدره 41.67 U/L، أيضاً كان هذا الارتفاع هاماً من الناحية الإحصائية ($P < 0.0001$)، أما بالنسبة لقيم اليوريا والكرياتينين والتي كانت ضمن الحدود الطبيعية عند جميع المرضى قبل البدء بالعلاج وذلك بمعدلات وسطية قدرها 19.61 و 0.64 على التوالي، وفي نهاية العلاج ارتفعت قيم اليوريا عند معظم المرضى دون الوصول للحد المرجعي الأعلى بمتوسط قدره 28.89mg/l، أما بالنسبة لقيم الكرياتينين والتي لوحظ ارتفاع قيمها عند جميع المرضى دون الوصول للحد المرجعي الأعلى باستثناء 3 مرضى وذلك بمتوسط قدره 1.01mg/l. وكان الارتفاع في كلا القيمتين هاماً إحصائياً ($P < 0.0001$). كما موضح بالجدول (٦)

الجدول(6): التأثيرات الجانبية المخبرية لمركبات الأنتيموان عند المرضى المصابين بداء (CL)

<i>P value</i>	مقدار التغيير	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري (M ± SD)	المتغير
< 0.0001	19.83	21.83 ± 6.05 41.67 ± 17.25	ALT قبل العلاج (U/L)
			ALT نهاية العلاج (U/L)
< 0.0001	9.28	19.61 ± 6.73 28.89 ± 9.97	اليوريا قبل العلاج (mg/dl)
			اليوريا نهاية العلاج (mg/dl)
< 0.0001	0.36	0.64 ± 0.31 1.01 ± 0.30	الكرياتينين قبل العلاج (mg/dl)
			الكرياتينين نهاية العلاج (mg/dl)
< 0.0001	31.25	50.72 ± 21.04 81.97 ± 24.84	أميلاز قبل العلاج (U/L)
			أميلاز نهاية العلاج (U/L)

١- مناقشة النتائج:

لا تزال مركبات الأنتيموان الخط الأول لعلاج داء الليشمانيات في جميع أنحاء العالم لأكثر من 80 عاماً [٩]، وتختلف الجرعة ومدة العلاج من دولة إلى أخرى، بسبب الاختلاف في حساسية الطفيليات لمركبات الأنتيموان [١٠]. ففي الجمهورية العربية السورية تعطى بجرعة 20 ملغ/كغ/يومياً، حقناً عضلياً لمدة 30 يوماً في الليشمانيات الحشوية، أما في الليشمانيات الجلدية تعطى بطريقي اعطاء، إما حقناً عضلياً بجرعة 20/ملغ/كغ/يوم لمدة 20 يوماً، وحقن ضمن الآفة بجرعة 0.3-1.5 مل أسبوعياً بمعدل 7 جلسات وذلك حتى انحسار الارتشاح. أظهرت النتائج أن المرضى المصابين بداء الليشمانيات الحشوية البالغ عددهم 13 مريضاً والذين تراوحت أعمارهم من (1-9) سنوات، كان العلاج فعالاً عند 11 طفلاً (84.62%)، في حين سجل طفلان (15.38%) مقاومة للعلاج واحتاجوا لتمديد فترة العلاج، وحدث نكس عند أحدهما خلال فترة المتابعة (خلال 3 أشهر) والذي تم اعطاؤه الأمفوتريسين B فيما بعد. ولقد سببت هذه المعالجة حدوث ألم موضعي بشكل أساسي وبعض الأعراض التحسسية وحدوث ارتفاع هام إحصائياً في قيم ALT والبولية والكرياتينين وأميلاز الدم عند تطبيق الحقن العضلي.

وتتفق هذه النتائج مع العديد من الدراسات، منها الدراسة التي أجريت عام 2016 في إيران لدى 156 طفلاً مصاباً بداء الليشمانيا الحشوية والذين تم إعطاؤهم مركبات الأنتيموان، كان العلاج فعال عند جميع المرضى بإستثناء 7 حالات تم استبدال العلاج نظراً لعدم الاستجابة السريرية وذلك بنسبة 4.49%، وتوفي 5 حالات بنسبة 3.21%، ويمكن أن يعزى سبب الاختلاف في النتائج إلى اختلاف حجم العينة بشكل أساسي. [١١]

الدراسة التي أجريت عام 2015 في البرازيل لدى 89 مريضاً (من مختلف الأعمار) مصاباً بداء الليشمانيا الحشوية بهدف تقييم الفاعلية والسمية المحتملة لمركبات الأنتيموان، حيث تم شفاء 74 مريضاً بنسبة 83.14%، تم استبدال العلاج بالأمفوتريسين عند 12 مريضاً بنسبة 13.48% وذلك نتيجة استمرار الأعراض السريرية والمخبرية، في حين توفي 3 مرضى بنسبة 3.37%، كانت نتائج الفاعلية مشابهة لدراستنا نسبياً، لكن ظهرت السمية التي قادت لموت 3 مرضى في دراستهم بنسبة أعلى وقد يعزى ذلك لكونها شملت مرضى من مختلف الأعمار، أما بالنسبة لظهور الآثار الجانبية فقد تجلت بالطفح الجلدي دون حدوث تغيرات في قيم الضغط عند جميع المرضى بعد العلاج. [١٢]

أما الدراسة التي أجريت عام 2009 في تركيا لدى 13 طفلاً مصاباً بداء الليشمانيا الحشوية، حيث تلقى 12 مريضاً مركبات الأنتيموان الخماسية، أما المريض الأخير عولج مباشرة بالأمفوتريسين نتيجة سوء حالته. حدث فشل علاجي (نكس) عند طفلين بنسبة 16.67% وذلك بعد 6 أشهر من الشفاء، تم استبدال العلاج عند مريض نتيجة الآثار الجانبية.

حيث اختلفت مع دراستنا بفترة حدوث النكس ويمكن أن يعزى السبب لطول فترة المتابعة بعد الشفاء. [١٣]

ولقد اختلفت عن الدراسة التي أجريت عام 2000 في الهند لدى 320 مريضاً مصاباً بداء الليشمانيا الحشوية، حيث أظهرت هذه الدراسة أن العلاج التقليدي باستخدام مركبات الأنتيموان لم يكن فعالاً بين المرضى في منطقة شمال بيهار، حيث بلغ معدل الفشل العلاجي 65% والتي تعتبر مرتفعة نسبياً، وقد يكون سبب ذلك الموقع الجغرافي لمنطقة بيهار التي تعتبر أول منطقة بالعالم تشهد فشلاً علاجياً واسع النطاق وهذا نتيجة للاستخدام العشوائي لمركبات الأنتيموان. [١٤]

أما بالنسبة للمرضى المصابين بداء الليشمانيا الجلدي فقد كان العلاج فعالاً بنسبة 61.11% عند المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً عضلياً، مقابل 47.62% عند المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة، أما نسبة الفشل العلاجي فكانت 38.89% عند الحقن العضلي و52.38% عند الحقن ضمن الآفة، ولقد كانت الآثار الجانبية المرافقة للعلاج قليلة نسبياً واقتصرت على ألم موضعي مكان الحقن وبعض الأعراض التحسسية لدى الإعطاء ضمن الآفة، أما لدى الإعطاء الجهازي فلقد حدثت نفس الآثار الجانبية وبمعدل تقريباً عند المرضى المصابين بداء الليشمانيا الحشوية.

وهذا يتفق مع الدراسة التي أجريت في إيران عام 2013 والتي تهدف لدراسة فاعلية مركبات الأنتيموان في علاج داء الليشمانيا الجلدية، وذلك عند 137 مريضاً حيث تلقوا العلاج حقناً عضلياً (n=95) أو حقناً ضمن الآفة (n=38)، لم يكن هنالك ارتباطات بين العمر والجنس وطريقة الإعطاء (IM,IL)، حيث بلغ معدل فاعلية العلاج عند المرضى الذين تلقوا الحقن العضلي 72 مريضاً بنسبة (75.8%)، بينما بلغ معدل فاعلية العلاج

عند المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة 31 مريضاً بنسبة (81.6%)، وهذا يختلف عن نتائج دراستنا التي أظهرت فيها المعالجة الجهازية فاعلية أعلى من الموضعية وقد يعزى ذلك إلى أن غالبية المرضى في هذه الدراسة تلقوا العلاج حقناً عضلياً أما في دراستنا كان عدد المرضى متساوي تقريباً.

فيما يتعلق بالآثار الجانبية التي لوحظت في هذه الدراسة، حدث تحسس لدى 9 مرضى بنسبة (5.8%)، التهاب نسيج خلوي لدى 3 مرضى بنسبة (1.9%) ممن تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة، إغماء بعد الحقن عند مريضين بنسبة (1.3%) [حدث عند أحد هذين المريضين نتيجة انخفاض ضغط الدم]، ألم عضلي شديد لدى مريضين بنسبة (1.3%) [١٥].

في الدراسة التي أجريت في البرازيل عام 2020 لمقارنة الفاعلية والسمية لمركبات الأنتيموان وفق طريقتي الاعطاء حقناً عضلياً وحقناً ضمن الآفة، بلغت فاعلية العلاج عند المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً عضلياً (95.3%)، والمرضى الذين تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة (75.9%)، وكان معدل ظهور الآثار الجانبية أعلى عند المرضى الذين تلقوا العلاج حقناً عضلياً (الذي أدى في كثير من الأحيان لإيقاف العلاج) مقارنة بالمرضى الذين تلقوا العلاج حقناً ضمن الآفة وهذا يتفق مع نتائج دراستنا نسبياً [١٦].

ونظراً لصغر حجم عينة مرضى اللشمانيا الحشوية واقتصارها على الأطفال، فمن الصعب إجراء مقارنة في فاعلية هذه المركبات لدى مرضى اللشمانيا الحشوية والجلدية، لكن أظهر اختبار الفاعلية فرقاً إحصائياً هاماً بين الطريق العضلي والحقن ضمن الآفة في علاج اللشمانيا الجلدية.

أما بالنسبة للآثار الجانبية فلقد لوحظت عند المرضى المصابين بداء اللشمانيا الجلدية بنسبة أعلى من المرضى المصابين بداء اللشمانيا الحشوية، وقد يعزى ذلك ربما إلى أن مرضى اللشمانيا الحشوية كان جميعهم من الأطفال، بينما مرضى اللشمانيا الجلدية كان معظمهم من البالغين وذلك بسبب ارتفاع معدل الاطراح بالدرجة الأولى واختلاف الحركية الدوائية بين الأطفال والبالغين، وبالتالي فإن الأطفال يتحملون هذه الأدوية بشكل أفضل [١٧].

٦- الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج من هذه الدراسة أن مركبات الأنتيموان كانت فعالة نسبياً عند المرضى المصابين بداء اللشمانيا الحشوية، كما وكانت أكثر فاعلية وأقل أماناً بطريق الحقن العضلي مقارنة بالحقن ضمن الآفة وذلك لدى مرضى اللشمانيا الجلدية، كما لم يكن هنالك ارتباط هاماً إحصائياً بين فاعليتها والعمر والجنس وطريقة الإعطاء وذلك لدى مرضى اللشمانيا الجلدية. وبالمحصلة نستطيع القول أن مركبات الأنتيموان الخماسية ماتزال تملك فاعلية في معالجة داء اللشمانيات سواء أعطيت جهازياً أو موضعياً لكن هنالك حالات مقاومة على العلاج قد بدأت بالظهور من شأنها أن تثير القلق، كذلك فإن الآثار الجانبية التي تراكمت مع إعطائها والتي استدعت إيقاف العلاج في بعض الأحيان، تجعل من الضروري وضع خطة علاجية بديلة في حال حدوث ذلك.

ونوصي بـ:

• تطبيق المعالجة بمركبات الأنتيموان الخماسية لفترة أطول (40 يوماً IM، 10 جلسات IL) لضمان

الحصول على الفاعلية العلاجية.

• التشخيص المبكر لهذا المرض لما له أهمية في نجاح المعالجة.

• إجراء التحاليل الدموية باستمرار لمراقبة الآثار الجانبية وخاصة عند كبار السن.

المراجع

- 1-Alexey Youssef., et al., Visceral and Cutaneous Leishmaniasis in a City in Syria and the Effects of the Syrian Conflict. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* , 2019, 101(1): p. 108-112.
- 2- Mohammad Reza Taghavi1., et al., Visceral leishmaniasis in an adult case in Northeast of Iran: *A case report and literature review*, *Clinical case Reports*, 2020, 8(12): p.3208-3212.
- 3-Mohamad Ismaiel., et al., *Typing of Leishmania Species Responsible of Cutaneous Lesions in the Syrian Coast*. Tishreen University Journal. Health Sciences Series, 2020. 42(5): p.191-198.
- 4-Silva-Carvalho, R, *Amorphous polysaccharide-drug formulations for intramacrophagic treatment of infectious diseases*. Universidade do Minho Escola de Engenharia, 2022.
- 5-Oryan, A. and M. Akbari, *Worldwide risk factors in Leishmaniasis*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2016. 9(10): p. 925-932.
- 6-O, keeffe, A., *Development of Novel predictive 2D and 3D in Vitro Models for Anti-Leishmanial Drug Testing*. 2018, London School of Hygiene & Tropical Medicine.
- 7-Ricardo Rojas, et al., *Resistance to Antimony and Treatment Failure in Human Leishmania (Viannia) Infection*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193(10): p. 1375-1383.
- 8- Ana Oliveira., et al., *Severe adverse reactions to meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis: A report of 13 cases in the southwestern region of Brazil*. *Tropical Doctor*, 2009, 39: p.180- 128.
- 9-J. K. Aronson. *Meyler's Side Effects of Drugs(Sixteenth Edition)*, *The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, Antimony and antimonials.2016: p.619-624
- 10-Nathaniel K Copeland ,et al., *Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review*. *Curr Opin Infect Dis*. 2015, 28:p. 426–4.
- 11- Abdinia, B., et al., *Pediatric visceral leishmaniasis in northwest of Iran*. *Medicine*, 2016 95:4:p. 1-4.
- 12- Lindon Johoson Diniz Silveira.,et al., *Historical series of patients with visceral leishmaniasis treated with meglumine antimoniate in a hospital for tropical diseases*, Maceio-AL, Brazil, 2015, 57(1): p.33-8.
- 13- Yilnaz, E., et al., *Visceral Leishmaniasis in 13 Pediatric Patients in Turkey: Treatment Experience*. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* , 2009, 33 (4): p.259 – 262.
- 14- Sundar, S., et al., *Failure of Pentavalent Antimony in Visceral Leishmaniasis in India: Report from the Center of the Indian Epidemic*. *Clinical Infectious Diseases*. 2000, 31(4): p. 1104-1107
- 15-Mohammadzadeh, M., et al ., *Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran* . *Journal of Infection and Public Health*. 2013,6:p. 120-124.
- 16-Herbert, J., et al., *Safety profile of meglumine antimoniate intralesional infiltration for cutaneous leishmaniasis*. *Expert Review of Anti-infective Therapy*,2020, 18(4):p.1-8.
- 17-A. E. Kip., et al., *Clinical Pharmacokinetics of Systemically Administered Antileishmanial Drugs*. *Clin Pharmacokinet*, 2018,57: p. 151-176.