



## نگرشی بر یک داروی جدید برای درمان لیشمانیوز

ترجمه: دکتر مجتبی تاران

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی کرمانشاه

قرار نمی‌گیرند. بنابراین، معرفی یک داروی ساده، خوراکی و مناسب برای درمان لیشمانیوز ضروری و منطقی به نظر می‌رسد. میلترفوسین (Impavido) یکی از آنالوگ‌های فسفاتیدیل کولین است که در ابتدا برای درمان متاستاز پوستی ناشی از سرطان پستان مورد استفاده گرفت. بعد از این‌که مشخص شد لیشمانیا از نظر بیوشیمیایی به سلول‌های سرطانی شباهت دارد اثرات ضدلیشمانیایی این دارو در محیط کشت و موجودات زنده اثبات گردید. این دارو باعث القای آپوپتوز در سلول‌های

از آنجایی که استفاده از روش‌های درمانی رایج از قبیل ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان مثل پنتاستوم (استیبوگلوکونات سدیم) و گلوکانتیم (مگلومین آنتیموان) به‌عنوان داروهای رده اول درمانی لیشمانیوز دارای عوارض جانبی زیادی بوده و علاوه بر آن، به دلیل نیاز به تزریقات مکرر و دردناک، طولانی بودن دوره مصرف، گرانی قیمت، احتمال عود بیماری و این‌که در همه موارد موثر واقع نمی‌شوند و همچنین به دلیل این‌که داروهای رده دوم شامل پنتامیدین و آمفوتریسین B به علت گرانی بودن و توکسیسیتی به‌طور گسترده مورد استفاده

سرطانی مختلف می‌شود اما هنوز مشخص نیست که آیا میلنفوسین باعث القای آپوپتوز در گونه‌های مختلف لیشمانیا می‌شود یا خیر.

Navin و همکاران نشان دادند که این دارو باعث ایجاد مرگ شبیه به آپوپتوز در لیشمانیا دونووایی می‌شود.

همچنین میلنفوسین باعث مهار فعالیت آنزیم پروتئیناز کیناز C (PKC) و مهار فسفاتیدیل کولین می‌شود. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که این دارو باعث مهار ترانس لوکاسیون فسفاتیدیل - سیتیدیل ترنسفرز (CTP)، یک آنزیم کلیدی در سنتز فسفاتیدیل کولین می‌شود.

تحقیقات تکمیلی نشان داده‌اند که این دارو باعث مهار سنتز اسفنگومیلین و به دنبال آن افزایش سرامید داخل سلولی می‌شود، افزایش سرامید داخل سلولی آپوپتوز سلول‌های سرطان را تحریک می‌کند.

مطالعه بر روی گونه لیشمانیا مکزیکانا نشان داده است که این دارو باعث اختلال در متابولیسم لیپید - اتر، بیوسنتز گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) و ترانس داکشن سیگنال‌های سلولی می‌شود.

در سال ۱۹۸۷، Croft اثر آلكاليل فسفو کولین‌ها را بر روی آماسیگوت‌های لیشمانیا دونووایی در ماکروفاژ صفاق موش بررسی کرد، در این مطالعه دوز موثر ۵۰ درصد (ED50) میلنفوسین، ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به دست آمد. همچنین دوز مصرفی موثر دارو ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۵ روز در همه موارد ارگانسیم‌ها را از بین برد.

در مطالعات بالینی مرحله ۱، ۲ و ۳ برای درمان

بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی با استفاده از کیسول میلنفوسین در هند، زمانی که این بیماران با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۲۸ روز تحت درمان قرار گرفتند، ۹۵ درصد افراد درمان شدند. در سال ۱۹۸۷ میلنفوسین به‌عنوان داروی خوراکی در درمان لیشمانیوز احشایی در هندوستان گزارش شد.

در سال ۲۰۰۲ این دارو به‌عنوان داروی ضدلیشمانیا توسط سازمان بهداشت جهانی به ثبت رسید. مطابق مطالعات انجام گرفته در مرحله ۲ و ۳ در کودکان مبتلا به لیشمانیوز احشایی ۹۶ - ۹۴ درصد درمان با موفقیت انجام گردیده است.

Soto و همکاران میلنفوسین را برای درمان لیشمانیوز جلدی در کلمبیا که عامل آن لیشمانیا پانامانسیس است، مورد استفاده قرار دارند. در این مطالعه دوز ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۲۸ روز دارای ۹۱ درصد کارایی بود.

بررسی به عمل آمده در ایران نشان می‌دهد که میلنفوسین یک داروی موثر برای درمان لیشمانیوز جلدی ناشی از لیشمانیا ماژور است و در مقایسه با گلوکانتیم راحت‌تر تجویز می‌شود. این دارو از گلوکانتیم گران‌تر است (با نسبت ۱۴۰ : ۴۰ دلار) اما با در نظر گرفتن کل هزینه‌های درمانی، گرانی این دارو با هزینه پایین مراقبت با دارو جبران می‌شود.

بررسی‌های صورت پذیرفته بر روی حیوانات نشان می‌دهد که میلنفوسین دارای اثرات سقط‌کننده و تراوتوژنیک می‌باشد. بنابراین، این دارو نباید برای زنان حامله تجویز گردد.

گلوکانتیم برای درمان لیشمانیوز جلدی ناشی از لیشمانیا ماژور در ایران موثر است. در پایان می‌توان گفت که مطالعات بیشتری برای بررسی مکانیسم اثر این دارو بر روی سویه‌های مقاوم لیشمانیا لازم است.

#### منابع

1. Vanlerberghe V. Diap G. Guerin PJ. Meheus F. Drug policy for visceral leishmaniasis: Cost-effectiveness analysis. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 274 - 283.
2. Sindermann H. Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100S: S17 - S20.

اثرات جانبی این دارو عبارتند از: ناراحتی معده و روده، تهوع، استفراغ، درد شکم، افزایش بعضی از آنزیم‌های کبدی و افزایش کراتینین سرم. در بررسی انجام شده در ایران مشخص گردید که بیشتر بیماران دوز درمانی ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۲۸ روز را تحمل می‌کنند و در این دوز، قدرت درمانی دارو ۸۳ درصد می‌باشد.

با اهمیت‌ترین مزیت میلتهفوسین راحتی تجویز این دارو (به صورت خوراکی) می‌باشد. براساس داده‌های بالینی و انگل‌شناختی به دست آمده در فواصل زمانی دو هفته، سه ماه و شش ماه بعد از پایان دوره درمان، این دارو حداقل به اندازه

**یادآوری:** علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.

