

دکتر مرتضی ثمینی *
دکتر مهران روزبهانی **



گامهای جدید در درمان لیشمانیوز

مخاطی - جلدی میکند. در این نوع لیشمانیوز، انگلها ممکن است از ضایعه پوستی درمان نشده به مخاط بینی و حلق منتشر شده و باعث تخریب شدید بافت شوند. لیشمانیوز جلدی معمولاً در مدت ۲۴-۶ ماه خودبخود خوب میشود ولی درمان ضایعات حائز اهمیت است. زخمهای حاد روی پوست روبراز (غالبا " صورت) میتواند با اضافه شدن یک عفونت ثانویه منجر به ایجاد اسکارهایی شود که به زیبایی آسیب میزند. انگل لیشمانیا میتواند از راه لنف مهاجرت کرده و باعث بروز ضایعات متعدد شود. لیشمانیا تروپیکا میتواند یک واکنش آلرژیک را تسریع کرده و منجر به یک ضایعه مزمن گسترده شود. از یک پاسخ آنرژیک یا غیرفعال بویژه به لیشمانیا ایتیوپیکا و لیشما - نیا آمازوننسیس ممکن است نوع منتشری از بیماری با ضایعات متعدد نتیجه شود. در حداکثر ۵% موارد آلودگی با لیشمانیا براز - یلنسیس، ممکن است سالها پس از اولین ضایعه پوستی، انگل مجدداً در مخاط ظاهر شده و باعث تخریب ناحیه وسیعی از بافت شود. ترکیبات آنتی موان از سال ۱۹۱۱، اساس درمان

ابتلا به لیشمانیوز در سرتاسر نواحی گرمسیری و تحت گرمسیری جهان سالیانه ۲ تا ۳ میلیون مورد، و شیوع کلی آن حدود ۱۲ میلیون مورد تخمین زده میشود. انواع مختلف این بیماری توسط پارازیت‌های پروتوزوئری از جنس لیشما - نیا و از خانواده Tripanosomidae ایجاد میشوند. این انگل تک یاخته‌ای توسط پشه خاکی‌های فلبوتا ماین (Phlebotomine) به انسان منتقل میشوند. لیشمانیا دونووانی، ایجاد لیشمانیوز احشائی (کالا آزار) میکند که در کبد و طحال و مغز استخوان ایجاد عفونت کرده و میتواند کشنده باشد. لیشما - نیا تروپیکا، لیشمانیا میجور، لیشمانیا ایتیوپیکا و لیشمانیا مکزیکانا ایجاد سالک یا لیشمانیوز پوستی میکنند که معمولاً بصورت ضایعه منفرد خودبخود التیام یابنده است. گاهی نیز ضایعات چندگانه ممکن است ظاهر شود. لیشما - نیا برازیلنسیس ایجاد لیشمانیوز جلدی و

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
* واحد ژنریک شرکت پخش رازی

لیشمانیوز بوده‌اند. داروهائی که امروزه در درمان انواع مختلف این بیماری مصرف میشوند شامل دو ترکیب پنج ظرفیتی آنتی موان (Sb^V)

• لیشمانیوز جلدی معمولاً در مدت ۲۴-۶ ماه خودبخود خوب میشود، ولی درمان ضایعات حائز اهمیت است.

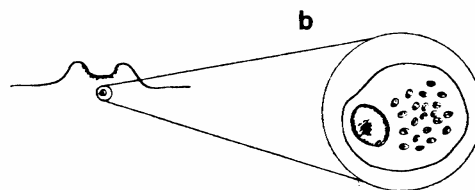
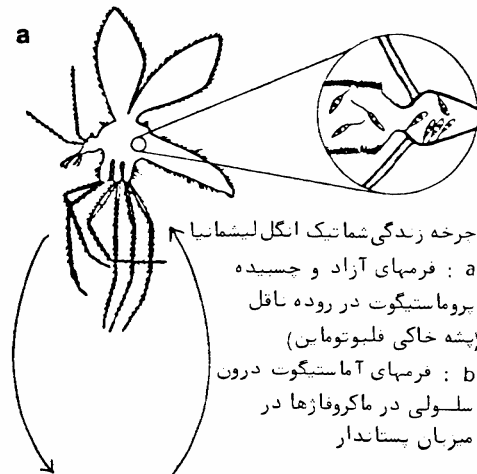
یعنی سدیم استیوگلوکونیت و مگلو مین آنتی-مونیت یا N-متیل-گلوکامین آنتی مونیت سدیم (گلوکانتیم)، آمفوتریسین B، پنتا-میدین و اخیراً "اینترفرون گاما میباشند. مکانیسم اثر ترکیبات آنتی موان پنج ظرفیتی دقیقاً روشن نیست، احتمالاً ترکیبات آنتی-موان به عوامل SH- موجود در پروتئینها متصل شده و ایجاد تیوآنتی مونیت هارا میکنند. معلوم نیست که تیوآنتی مونیتها در بدن توسط Sb^V ساخته میشوند یا نه. بعضیها عقیده دارند که فورم پنج ظرفیتی در بدن احیا شده و تبدیل به Sb^{III} شده و بعداً به عوامل SH متصل میشود. آنتی موان سه ظرفیتی آنزیم فسفوفروکتوکیناز را مهار می کند. این آنزیم، آنزیم محدودکننده سرعت در گلیکولیز است و اورگانسمی که نموش وابسته به متابولیسم بیهوازی گلوکز باشد بدون فعالیت این آنزیم قادر به ادامه حیات نمیشود. معلوم نیست، مکانیسم اثر Sb^V روی پروتوزوئرنیز مثل Sb^{III} است یا نه. Sb^V کمتر از Sb^{III} سمی هستند. با این حال ترکیبات Sb^V داروهای ایده آل نیستند و محدودیتهائی دارند. اخیراً "با استفاده از سیستم های جدید تحویل دهنده دارو (drug delivery system) و

استفاده توأم از ترکیبات Sb^V و گاما-اینترفرون نتایج با ارزشی در درمان لیشمانیوز بدست آمده است. معایبی که برای ترکیبات Sb^V وجود دارند شامل مؤثر نبودن آنها از راه خوراکی، طولانی بودن دوره درمان، مؤثر نبودن در ۱۵% موارد، داشتن سمیت شدید مخصوصاً "روی قلب و کلیه میباشند. در مواردی که درمان با ترکیبات Sb^V با شکست مواجه شود از داروهای دیگر مثل پنتامیدین، میاگرین و آمفوتریسین B استفاده میشود که اینها هم باید مدت طولانی از راه تزریقی مصرف شوند و سمیتشان نیز مشخص تر است.

امروزه سعی بر این است که با بررسی بیشتر بیوشیمی و متابولیسم انگل لیشمانیا، فرمهای از این داروها ساخته شود که مؤثر بوده و روش درمان نیز ساده تر باشد. برای دستیابی به این هدف اشاره به ۴ نکته درباره بیولوژی انگل لیشمانیا مهم است:

- ۱- در میزبان پستاندار، انگل در درون سلول یعنی در فاگولیزوزوم فاگوسیت های منو-نوکلئرز زندگی و تکثیر می یابد که فرم آماستیگوت (Amastigote) نامیده میشود. بنابراین طراحی فرم دارویی باید در ارتباط با این فرم آماستیگوت باشد نه در ارتباط با پروماستیگوت تازکدار خارج سلولی (شکل ۱). ذخیره شدن دارو در محیط اسیدی داخل سلولهای ماکرو-فاژ نیز اهمیت دارد.
- ۲- مسیرهای بیوشیمیائی و حساسیت انواع مختلف لیشمانیا به داروها متفاوت است.
- ۳- محل های مختلف عفونت، نیازهای فارما-کولوژیکی و روشهای تحویل داروی متفاوتی را نیاز دارند.
- ۴- پاسخ ایمنی بیمار در فعالیت بعضی از داروها اهمیت دارد.

اخیراً" ترکیبات آنتی‌موان ۵ ظرفیتی را همراه اینترفرون گامای بازسازی شده، در درمان لیشمانیوز احشائی بکار برده‌اند. دلیل این توأم درمانی، این بوده که در لیشمانیوز احشائی، سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی (ماکروفاژها) قادر به شناسائی آنتی‌ژن لیشما- نیا نیستند. این واقعیت با اندازه‌گیری



شکل ۱

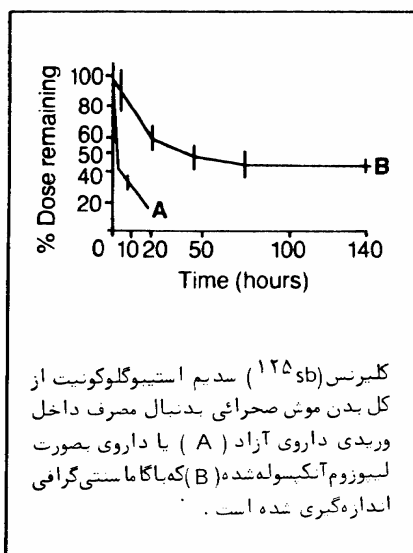
بلاستوژنزیس T- سل‌ها و اندازه‌گیری اینترفرون- کین ۲ و اینترفرون گاما بررسی شده و نقص فانکشن ماکروفاژها که شامل کاهش تولید اینترفرون- لوکین ۱، کاهش شکل‌گیری ملکولهای histocompatibility Complex II و افزایش تولید PGE₂ میباشند بطور in vitro مشاهده شده است.

اخیراً" با ارزیابی مجدد فارماکوکینتیک داروها و ابداع فرمولاسیونهای جدید سیستم- های جدید تحویل دارو، کارآئی داروهای موجود را افزایش داده‌اند. نشان داده شده که در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی و احشائی، دوز مداوم و بالاتر سدیم استیوگلو- کونیت قابل تحمل بوده و شکست درمان را بطور قابل توجهی کاهش میدهد. دوز مرسوم این دارو یعنی ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن دو ساعت پس از تزریق داخل عضلانی حداکثر غلظت خونی ۱۰ میکروگرم در هر میلی‌لیتر خون ایجاد میکند که ۸۰% آنتی‌موان در عرض ۲۴ ساعت دفع شده و یک غلظت پلاسمائی تحت درمانی (Subtherapeutic) را برای بقیه مدت درمان ایجاد میکند. اخیراً" نوعی مدل دو بخشی سه مرحله‌ای پیشنهاد شده که در آن ۲۰ میلی‌گرم Sb^v بازاء هر کیلوگرم وزن بدن یکبار یا ۱۰ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم سه بار در روز، غلظت‌های درمانی بالاتری را در خون ایجاد میکنند.

سیستم‌های جدید فرمولاسیون و تحویل دارو: استراتژی دیگر، افزایش کارآئی داروهای ضد لیشمانیوز موجود، تغییر در فرمولاسیونها و اصلاح تحویل دارو به محل عفونت لیشمانیائی است. میدانیم که سیستم رتیکولو آندوتلیال (RES) کبد و طحال مسئول اصلی برداشت حامله‌های ذره‌ای و وزیکولی داروها از جریان خون هستند. محدودیت مصرف حاملین دارو در اغلب بیماریها، در مورد درمان کالا آزار مزیت تلقی میشود زیرا آماستیگوت‌های لیشما- نیا دونووانی ساکن همین سلولهای RES هستند. اولین بار در اواخر دهه ۱۹۷۰ نشان

داده شده که سدیم استیوگلوکونیت و مگلو مین - آنتی مونیت که در لیپوزومها (Liposomes) جای داده شده (Encapsulated) ، در مدل‌های حیوانی جونده ۲۰۰ تا ۷۰۰ مرتبه مؤثرتر از داروی آزاد می‌باشند که این اصلاح قابل توجه در کارآئی دارو مدیون تحویل مستقیم دارو به جایگاه درون سلولی یعنی سلولهای حاوی انگل ، رلیز آهسته آنتی موان ، افزایش نیمه عمر پلاسمائی و افزایش ذخیره کیدی - طحالی دارو میباشد . با این مشاهده شرکت داروئی ولکام شروع به تحقیق درباره ساخت تجاری فرآورده لیپوزومی سدیم استیو - گلوکونیت کرد و با بهره‌گیری از روش تبخیر reverse phase یک فرمولاسیون لیپوزومی را با مشخصات آنکسولایشن زیاد ، احتباس آنتیموان و پایداری همراه با انتشار مناسب و مورد نیاز عضوی ساخت (شکل ۲) . این فرآورده در ۴ درجه سانتی‌گراد بمدت چهار سال کارآئی خود را حفظ میکند . گرچه عیب پارنترال بودن را بیدک میکشد ولی شکست درمان و اثرات جانبی با سدیم استیوگلوکونیت لیپوزومی بطور قابل توجهی کم است و کم شدن دوره درمان به ۱ الی ۳ دوز ، استقبال بیمار از پذیرش این نوع درمان را افزایش خواهد داد . ادامه همکاری شرکت ولکام و انستیتو تحقیقاتی Walter Reed Army روی این پروژه دلگرم کننده است و چشم اندازهایی را برای آزمایشات بالینی در سالهای آینده دارد . آمفوتریسین B نیز بصورت آنکپسوله در لیپوزومها علیه عفونتهای تجربی بالیشما - نیادونووانی بکار رفته ولی مثل آنتی موانهای لیپوزومی بهبودی اساسی ایجاد نکرده است . این فرآورده در جوندگان و میمونها علیه لیشمانیا دونووانی مؤثر بوده و چون سمیت

دارو را پس از آنکپسولیشن ۲ تا ۴ برابر کم میکند اجازه مصرف دوزهای بالاتر را میدهد . در حال حاضر آمفوتریسین B لیپوزومی توسط اسکوتیب بیشتر برای میکوزهای سیستمیک در حال تکامل تجارتي است و امید است که برای لیشمانیوز نیز سودمند باشد . توسعه سیستم‌های تحویل دارو از نوع لیپوزومی احتمالاً " در درمان لیشمانیوز جلدی و جلدی - مخاطی نیز باعث اصلاح درمان این بیماریها خواهد شد .
 اخیراً " پمادی مرکب از ۱۵% پارومومایسین و ۱۲% (Methyl benze thonium chloride) MBCI بمدت ۱۰ تا ۳۰ روز در بیماران آلوده به لیشمانیا میجور و تروپیکا و ایتوپیکا بکار رفته و در بیش از ۱۰۰ مورد درمان با موفقیت انجام



شکل ۲

گرفته شده است . MBCI یک اثر ضد میکروبی و ضد لیشمانیوز شناخته شده دارد ، ولی مهم تر اینکه این ماده باعث افزایش جذب دارو میشود . از دیگر افزایش دهنده‌های نفوذ

(Penetration enhancer) که برای کمک به عبور داروهای ضد لیشمانیا از طبقه شاخی پوست بکار رفته دی‌متیل سولفوکساید است که همراه پارومومایسین و نیز همراه کتوکونازول در یک پماد برای درمان ضایعات جلدی بکار رفته است .

● اخیراً ترکیبات آنتی‌موان ۵ ظرفیتی را همراه اینترفرون - گامای بازسازی شده در درمان لیشمانیوز احشائی بکار برده‌اند .

روش جدید درمان لیشمانیوز احشائی با Sb^V و اینترفرون گاما :

لیشمانیوز احشائی در قسمتهائی از افریقا ، امریکای شمالی و جنوبی ، اروپای شرقی و جنوبی و آسیا دیده میشود . از نشانه‌های مهم آن تب ، هیپتواسپلنومگالی ، کم‌خونی ، و لوکوپنی هستند . در این بیماری یک ایمونو-سپرشن سلولهای منونوکلنار برای آنتی‌ژن اختصاصی وجود دارد ، بطوریکه در این بیماران نقص تولید اینترفرون گاما در آزمایشگاه ثابت شده است . در یک بررسی که اخیراً روی ۱۷ بیمار مبتلا به لیشمانیوز احشائی بوسیله Sb^V و اینترفرون گاما انجام گرفت ، بیماران در دو گروه ۸ و ۹ نفره قرار گرفتند . گروه اول لیشمانیوز احشائی مقاوم به دوره‌های قبلی درمان با Sb^V را داشته و گروه دوم بیماری سخت‌ولی قبلاً "درمان نشده‌راداشته‌اند . همه اعضاء این گروه تظاهرات همورائیک مثل خون دماغ و پتشی داشته و ضریب لیشمانیای آنها در اسپیرات طحال حداقل +۳ بوده است . همه بیماران این دو گروه تظاهرات بالینی

بیماری را داشته و تستهای سرولوژیک برای آنتی‌بادی لیشمانیا مثبت بوده و گستره اسپیرات طحالی که با روش گیمسا رنگ‌آمیزی شده در همه آنها لیشمانیای آماستیگوت (فرم درون سلولی بدون فلاژل) را نشان داده است . اینترفرون گاما بازسازی شده انسانی که در این مطالعه بکار رفته از سوشهای اشیشیاکولی که پلاسمید حاوی ژن مربوط به سنتز اینترفرون - گامای انسان به آن تزریق شده ، گرفته شده است . اینترفرون گاما یک گلیکوپروتئین با وزن ملکولی ۲۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ دالتون است که منبع اصلی آن T - سلها هستند ، نشان داده شده که در حضور لنفوکینها ، نمو سلول را مهار ، شکل‌گیری ملکولهای histocompatibility complex class I را تحریک و ماکروفاژها را برای کشتن سلولهای تومور تجهیز و سیتوتوکسیسیته NK (Natural-Killer-Cell) را افزایش میدهد . علاوه بر اثر ضد ویروسی ، اثر ضد میکروبی ماکروفاژها را نیز افزایش داده و فعالیت انواع سلولهای میزبان را علیه پاتو-

● از نشانه‌های مهم لیشمانیوز احشائی ، تب ، هپاتو اسپلنو مگالی ، کم‌خونی و لوکوپنی هستند .

ژنهای میکروبی از جمله باکتریها و پروتوزوئرها افزایش میدهد . اینترفرون گامای خارجی ، در مدل‌های *In vitro* ظرفیت ماکروفاژها را برای حذف عفونتهای لیشمانیائی افزایش داده و با Sb^V ایجاد سینرژسم میکند . این اینترفرون در بیماران مبتلا به سرطان ، اثر

ضد توموری داشته است. سالم بودن اینترفرون - گامای بازسازی شده انسانی از راه پارنترال در بیماران مبتلا به جذام ، سرطان ، ایدز و گرانولوما توزیس مزمن نشان داده شده است . اثر جانبی اصلی آن تب بوده که به آسانی تب برها مثل اسهال - تا مینوفن و دی پیرون کنترل شده است . در بعضی از بیماران خستگی ، درد عضلانی و سردرد ایجاد میشود . آنتی موان پنج ظرفیتی بکاررفته در این مطالعه N - متیل گلوکامین آنتی مونیت (گلوکانتیم) بوده که هر میلی لیتر آن ۸۵ میلی گرم Sb^V دارد .

بیماران گروه اول، روزانه ۱۰۰ میکروگرم بازاء هر مترمربع سطح بدن اینترفرون گاما را از راه داخل عضلانی و ۲۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم آنتی موان پنج ظرفیتی را بمدت ۱۰ روز دریافت کرده و در روز دهم مجدداً " مورد بررسی قرار گرفته و آسپیرات دوم طحالی از آنها تهیه شده است. اگر بیمار از لحاظ بالینی اصلاح شده ولی آسپیرات طحالی او از لحاظ لیشمانیا مثبت بوده، ۱۰ روز دیگر توأم درمانی با همان دوز ادامه یافته و پس از خاتمه دوره درمان، اگر باز هم آسپیرات طحالی

● لیشمانیوز احشائی در قسمت‌هایی از افریقا، امریکای شمالی و جنوبی، اروپای شرقی و غربی و آسیا دیده میشود.

مثبت بوده، درمان ۱۰ تا ۲۰ دوز دیگر با اینترفرون گاما و آنتی موان ادامه یافته، منتها دوز اینترفرون به ۴۰۰ میکروگرم برای هر مترمربع در روز افزایش یافته است. با این روش درمان، اگر

نشانه‌های لیشمانیازیس هنوز باقی بوده و ایندکس لیشمانیا در آسپیرات طحالی +۳ یا بیشتر بوده، درمان با اینترفرون + آنتی موان ناموفق تلقی شده است (بیمار شماره ۷۰۶).

● لیشمانیا دونوانی ایجاد لیشمانیوز احشائی (کالا آزار) می‌کند که در کبد و طحال و مغز استخوان ایجاد عفونت کرده و می‌تواند کشنده باشد.

بیماران گروه ۲ نیز ۱۰۰ میکروگرم اینترفرون - گاما برای هر مترمربع سطح بدن و ۲۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم آنتی موان پنج ظرفیتی در روز و بمدت ۱۰ روز دریافت کرده‌اند، اگر بیمار آفرایل (afebrile) بوده و خونریزی نداشته و آسپیرات طحالی منفی بود، مصرف دارو قطع، ولی اگر ضریب لیشمانیا در آسپیرات طحال +۱ و +۲ بوده اینترفرون متوقف و آنتی موان پنج ظرفیتی ۱۰ روز دیگر ادامه می‌یافته است. در دو تن از بیماران که بهبودی بالینی ایجاد شده ولی ایندکس لیشمانیا در آسپیرات طحالی +۳ بوده، درمان با اینترفرون گاما و آنتی موان، ۱۰ روز دیگر ادامه یافته است. درمان موقعی موفق تلقی شده که درجه حرارت بدن بمدت ۲۴ ساعت یا بیشتر کمتر از ۳۷/۵ درجه سانتی‌گراد باشد و اندازه طحال کاهش یافته، خونریزی وجود نداشته، ضریب لیشمانیا در آسپیرات طحال صفر یا +۱ بوده و حداقل یکی از موارد زیر نیز وجود داشته باشد:

تعداد سلولهای سفید 4×10^6 در لیتر، هماتوکریت ۳۰٪ و یا افزایش وزن ۱۰٪، و

حداقل تا سه ماه نشانه‌های لیشمانیازیس از بین رفته باشند .
اولین بیمار خانمی بوده که لیشمانیازیس احشائی مقاوم داشته و ۷ دوره درمان با آنتی-موان (جمعا ۹۰ روز) را در ۲۰ ماه قبل دریافت

● در لیشمانیازیس مخاطبی-جلدی، انگلها ممکن است از ضایعه پوستی درمان نشده به مخاط بینی و حلق منتشر شده و باعث تخریب شدید بافت شوند.

کرده بود ، ولی هنوز تب مداوم ، تورم شکم ، کاهش وزن ، پان سیتوپنی و اپی ستاکسی داشته و آزمایش اسپیرات طحال او ایندکس لیشما-را ۵+ نشان داده است . این بیمار ده روز تحت درمان با اینترفرون گاما و آنتی موان قرار گرفته و یک روز پس از اتمام درمان ، اسپیرات طحال او برای لیشمانیا منفی بوده است . براساس این پاسخ قابل توجه ، ۷ بیمار دیگر مبتلا به لیشمانیازیس احشائی مقاوم و ۹ بیمار از قبل درمان نشده مبتلا به این بیماری (گروه ۲) تحت درمان قرار گرفته‌اند .
علی‌رغم اینکه گروه اول به آنتی موان مقاوم بوده‌اند توأم درمانی با اینترفرون و آنتی موان در آنها ، شش نفر از هشت بیمار را بطور متوسط ۵±۱ ماه آسیمیتوماتیک (بدون علائم) نگه داشته است . دو بیمار دیگر این گروه ابتدا از لحاظ بالینی بهبودی یافته‌اند . یکی از آنها پس از ۴۰ روز آفبرایل شده و تعداد لوکوسیت‌هایش افزایش یافته ولی در اسپیرات

طحال او لیشمانیا باقی بوده که در عرض چند هفته بیماری عود بالینی کرده و ضریب لیشما-نیای او از ۱+ به ۴+ رسیده است . ادامه درمان ۲۰ روز دیگر نیز این ضریب را اصلاح نکرده و لذا به بیمار آمفوتریسین B تجویز شده (دوز کل ۷۰۰ میلی‌گرم) و ضریب لیشما-نیای او پس از ۳۵ روز درمان به ۱+ رسیده و سه ماه پس از پایان دوره درمان با آمفوتریسین B اسپیرات طحال او فاقد لیشمانیا بوده است . بیمار دیگر این گروه نیز پس از توأم درمانی از لحاظ بالینی بهبودی یافته و ضریب لیشمانیای او در اسپیرات طحال از ۶+ به ۳+ رسیده ولی در طول دو هفته بعد ، علائم بیماری بدتر شده و ضریب لیشمانیا مجدداً ۵+ رسیده است . در این بیمار ۴۵ روز آمفوتریسین B (حداکثر دوز ۴۵۰ میلی‌گرم) مصرف شده و ضریب لیشمانیا ۱+ شده و سه ماه بعد طحال او کوچک شده و اسپیرات آن فاقد لیشمانیا بوده است .

هشت نفر از بیماران گروه ۲ نیز با این روش با موفقیت درمان شده و فقط در یک بیمار پس از ۱۰ روز درمان ایندکس لیشمانیا در اسپیرات طحال ۱+ مانده که ۶ هفته بعد ، تب عود کرده و مجدداً " ایندکس ۳+ شده است . این بیمار متعاقباً " ۲۰ میلی‌گرم برابر هر کیلوگرم در روز بمدت ۲۰ روز دیگر آنتی موان پنج ظرفیتی دریافت کرده و علائم بیماری فروکش و پارازیت در اسپیرات طحالی از بین رفته است . در هر دو گروه ۲۰۱ ، در عرض یک هفته پس از تکمیل درمان ، اندازه طحال کم شده و وزن ۱۵ نفر آنها افزایش داشته و ۲۰ تا ۳۰ روز پس از پایان درمان یک پاسخ بلاستوژنیک مثبت به آنتی ژن لیشمانیا وجود داشته است . نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ۷۵٪ از

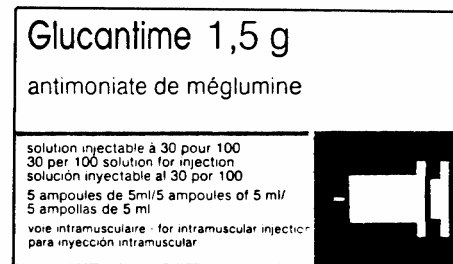
میگردد. گاما اینترفرون توانایی ماکروفاژها را برای از بین بردن پاتوژنهای درون سلولی افزایش میدهد. نتیجه گرفته میشود که مصرف توأم اینترفرون گاما و آنتی موان پنج ظرفیتی در درمان لیشمانیوز احشائی شدید مقاوم به Sb^V یا قبلا "درمان نشده، مؤثر است. گرچه اینترفرون احتمالاً، ایمونوساپرشن موجود در لیشمانیوز احشائی را اصلاح میکند ولی نمیتوان اثراتی مثل افزایش تجمع درون سلولی آنتی موان، تغییر دادن فارماکوکینتیک آنتی موان و بالاخره ایجاد اثر سینرژیستی بین اینترفرون و آنتی موان را رد نمود.

مآخذ

- 1—Badaro, R, et al, Treatment of visceral Leishmaniasis with Pentavalent antimony and interferon gamma, the New Eng. J. of Med. Jan 4, 16-20, 1990.
- 2—Croft, S.L; Recent development in the chemotherapy of Leishmaniasis, TIPS, 9(10): 376 - 381, 1988.
- 3—Finch, R. G. Antiprotozoal Drugs, in: Modern Pharmacology (Craig, C. R. and Stitzel, R. F. eds), Little Brown and company, Boston/Toronto, 738-739, 1986.
- 4—Gold Smith, R. S. Antiprotozoal Drugs, in: Basic and clinical Pharmacology (Katzung, B. G. ed), Prentice - Hall International Inc. U.S.A., 659-660, 1989.

۵— شمینی، مرتضی، شیمی درمانی، ۵۷۹-۵۷۴، ۱۳۶۲.

بیماران مقاوم به آنتی موان پنج ظرفیتی، با مصرف توأم آنتی موان و اینترفرون گاما درمان میشوند و ۲۵% باقی مانده نیز علاوه بر این نوع درمان، با گرفتن آمفوتریسین B درمان شده اند. در بیماری که قبلاً "لیشمانیوز آنها



درمان نشده بود، ۸۹% به مصرف توأم آنتی موان و اینترفرون جواب مثبت داده و در همه بیماران علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماری اصلاح شده، وزن آنها زیاد و اندازه طحال و ایندکس لیشمانیا در اسمیر طحالی اصلاح شده اند. با مقایسه این روش درمان با یک عده از بیماران دیگر مبتلا به لیشمانیوز احشائی که فقط با آنتی موان پنج ظرفیتی تحت درمان بوده اند ملاحظه شده که با توأم درمانی اندازه طحال خیلی زیادتر کاهش یافته و دوره درمان نیز کم شده است. این مشاهده نیاز به تأیید با مقایسه دو سوکور دارد. توضیح مهم درباره کارآئی اینترفرون گاما در این بررسی، افزایش یافتن کشته شدن درون سلولی انگل لیشمانیا توسط آن است. پاسخ ایمنی طبیعی مستلزم تأثیر متقابل ماکروفاژها و T سلها است. ماکروفاژها، آنتی ژن راشناسائی و Processed کرده، تولید یک منوکین یعنی اینترلوکین 1 می کنند. اینترلوکین 1، T سلها را فعال کرده و یک پاسخ بلاستوژنیک را باعث میشود که منجر به تولید یک لنفوکین (اینترلوکین ۲) و اینترفرون گاما و سایر سایتوتوکسینها