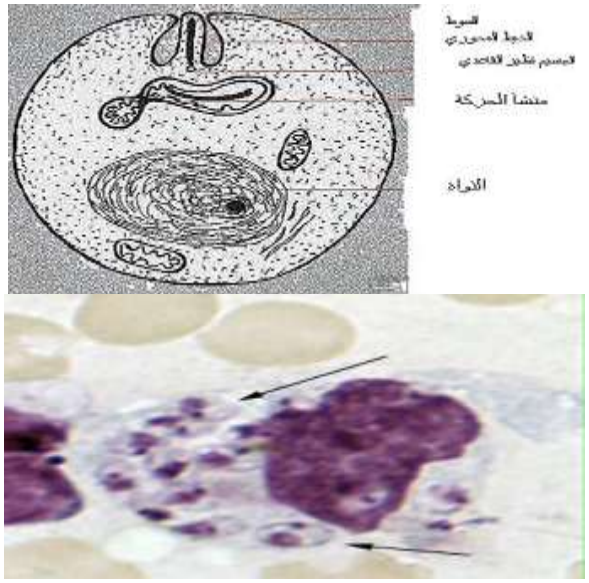
INTERNATIONAL UNIVERSITY
FOR SCIENCE & TECHNOLOGY
الجَامِعَة الدّوليّة الخَاصّة للعُلومْ وَالتّكنُولوجْيَا

طرق حديثة لعلاج داء الليشمانيات الجلدي

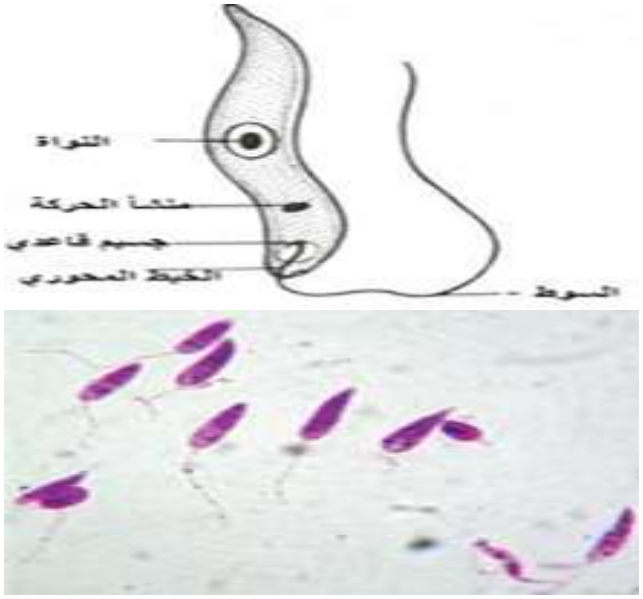
أ.د. محمد معروف

أشكال الطفيلي
الليشمانات - المشيقات



الليشمانات amastigotes

الثدييات



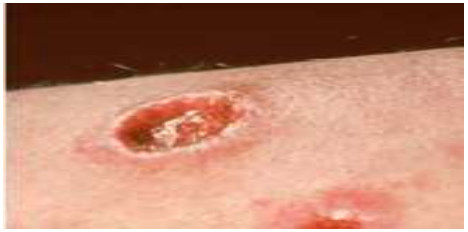
المشيقات promastigotes

الحشرة الناقلة

العامل الناقل

ذبابة الرمل Phlebotomus

التظاهرات السريرية لداء الليشمانيات



داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous leishmaniasis
شفاء عفوي خلال ٦- ١٢ شهر

داء الليشمانيات الحشوي Visceral leishmaniasis

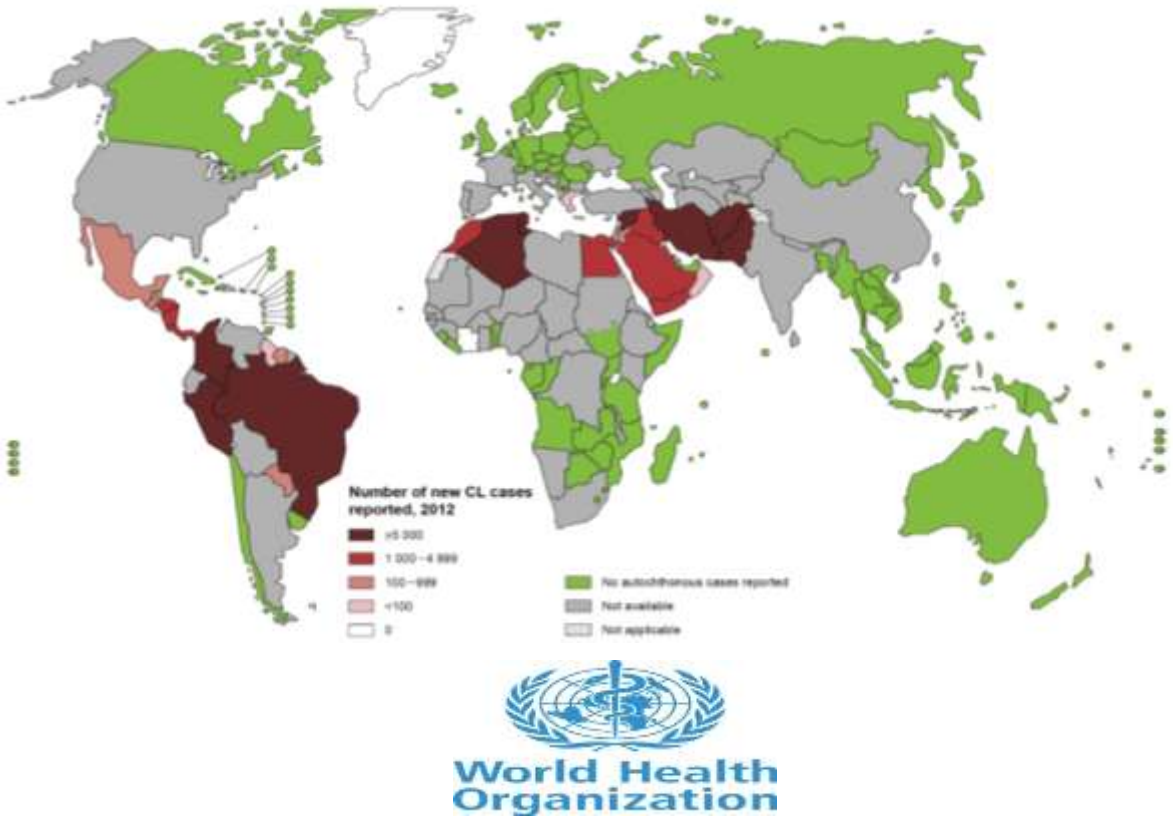
داء الليشمانيات الجلدي المخاطي Mucocutaneous leishmaniasis (MCL)

الخازن

القوارض
خازن لليشمانية الجلدية

الكلاب
خازن لليشمانية الحشوية

الوبائيات



٠,٧ – ١,٢ مليون إصابة جديدة سنوياً حول العالم

٧٥ % من الإصابات في ١٠ بلدان

سورية

أفغانستان

إيران

المغرب

السودان

أثيوبيا

البرازيل

كولومبيا – كوستاريكا- البيرو

وبائيات داء الليشمانيات
سورية (٢٠١١-٢٠١٦)

- الحرب الكونية على سورية
  - ✓ ارتفاع عدد الحالات
  - ✓ صعوبة القضاء على العامل الناقل
  - ✓ صعوبة معالجة المصابين في المناطق الساخنة
  - ✓ زيادة الانتشار في المناطق المختلفة

✓ تعقد الوضع الوبائي 85% L. tropica + 15% L. major

حالات فردية L. infantum

✓ دخول انواع جديدة **L. donovani ??**

المعالجة

لماذا يجب معالجة داء الليشمانيات الجلدي؟

أسباب وبائية	
مضعفي المناعة	الآفات الكبيرة والمزمنة والمتعددة
الحالات التجميلية غير المقبولة	التهاب الأوعية اللمفية العقدي
إصابات الأغشية المخاطية ومناطق المفاصل	

مركبات الانتموان خماسية التكافؤ

ميغلومين إنتموانات Glucantime

Rhone-Poulence, Paris

ستيبوغلوكونات الصوديوم Pentostam

Albert-David, Kolkata, India

التأثيرات الجانبية

سمية قلبية	سمية كبدية
سمية بنكرياسية	سمية دموية

آليات المقاومة ٢٠%

استقلاب الدواء	استقلاب التيول
ضخ الدواء خارج الطفيلي	

المعالجة الكلاسيكية

- **المعالجة الدوائية**
  - (Pentostam & Glucantime)
  - Amphotericin B
  - Topical paromomycin
  - **Pentamidine** isethionate
  - **itraconazole**, **fluconazole :Azoles**
  - **غير معتمدة من قبل FDA**

ملاحظات حول الأدوية المضادة لطفيليات الليشمانية

- كلفة عالية
- تأثيرات جانبية خطيرة
- بروتوكول العلاج طويل ومعقد
- سرعة ظهور الطفرات في مناطق استيطان المرض
- تختلف الأنواع المختلفة للطفيليات من حيث استجابتها للعلاج
- لا يمكن توقع الاستجابة للعلاج عند بدء معالجة داء الليشمانيات الجلدي

ملاحظات إضافية حول الأدوية المضادة لطفيليات الليشمانية

- ترخيص تصنيع **Glucantime** ليس لمعالجة الليشمانية في فرنسا
- ٢٦% من المرضى الهنود فقط يلتزمون بتعليمات تناول **Pentostam**
  Arun Kumar Haldar et al. 2011. Molecular Biology International.
- **Pentostam** تعتبره **FDA** (Investigational New Drug) **IND**

الحاجة كبيرة إلى وسائل علاجية
فعالة ضد جميع طفيليات الليشمانية

تطوير وسائل علاجية فعالة جديدة

- مشكلة لا تهم شركات الأدوية
- مشكلة لا تخص الدول الغنية
- يجب أن يحلها المهتمون من اهل الدول المصابة

تطوير وسائل علاجية جديدة

- **تطوير وسائل علاجية لا دوائية**
- **تطوير وسائل علاجية دوائية**

ايجاد وتصميم دواء نوعي

خطة إيجاد دواء جديد

١- البحث عن فعالية مضادة لطفيليات الليشمانية بين الأدوية المتوفرة

- أدوية مستخدمة لغايات علاجية أخرى
- الأدوية السرطانية «الإفلورنيتين» – مضادات النقرس-
- الملتيفوزين
- التاموكسيفين
- دوكسوريبوسين

٢- استخدام الخلاصات النباتية المستخدمة شعبياً للعلاج

- خلاصة الطيون - نبات القسط الرومي - الشنان السوري

٣- تصميم دواء بناء على تحديد الطرق الاستقلابية الأكثر أهمية للطفيلي

- يتطلب فهم افضل لفيزيولوجيا هذه الطفيليات
- استهداف استقلاب الدسم
- مشتقات الكيتوزان
- تطوير صيغ معروفة بتأثيرها المضاد للطفيليات : الفنولات
- Gallic acid

IMPAVIDO

Meltifosin

٢٨ يوم : ١٢٠ دولار

معتمد من FDA لأنواع الطفيليات الأميركية

لا يعطى : < ١٢ سنة + < ٣٠ كغ

البحث عن فعالية مضادة لطفيليات الليشمانية بين الأدوية المتوفرة

مضادات السرطان

يمكن أن تكون في المستقبل القريب

مصدراً لمركبات مضادة لليشمانية

تأثير التاموكسيفين على طفيليات اللِّيشْمانِيَّةُ المَدارِيَّة ٢٠٠٩

- فعال على المشيقات IC50 = 6.19 µM
- فعال على الليشمانات IC50 = 4.13 µM

- الفئران BALBc المخموجة باليشمانية المدارية

✓ ٢٠ ملغ/ غ/ اليوم من التاموكسيفين لمدة ١٥ يوماً.

✓ تراجع الإصابة الجلدية عند الفئران BALBc

✓ لا شفاء كامل من الإصابة

تأثير بعض مضادات السرطان
على طفيليات الليشمانية المدارية
٢٠١٤

المجموعة	الدواء المختار
العوامل المؤلكلة	سيسبلاتين
مضادات الاستقلاب	بيميتريكسيد
مثبطات التوبوإيزوميراز I	توبوتيكان
مثبطات التوبوإيزوميراز II	دوكسوروبيسين
رابطات الدنا	داكتينومايسين
سامات المغزل	باكليتاكسيل

١ نتائج IC_{50} للأدوية المدروسة على المشيقات

الدواء	معامل الارتباط r	IC_{50} بعد ٢٤ ساعة µM	IC_{50} بعد ٤٨ ساعة µM	IC_{50} بعد ٧٢ساعة µM	IC_{50} بعد ٩٦ ساعة µM
دوكسوروبيسين	– 0.99		4.24 (0.2)		
باكليتاكسيل	– 0.99		4.33 (0.2)		
داكتينومايسين	– 0.88	لم يحدث أي تثبيط واضح للنمو	3 (0.2)		
سيسبلاتين	– 0.95			٣١.٥٥ (2.2)	
توبوتيكان	-----		لم يحدث أي تثبيط واضح للنمو	لم يحدث أي تثبيط واضح للنمو	لم يحدث أي تثبيط واضح للنمو
بيميتريكسيد	-----				

٢ نتائج IC_{50} للأدوية المدروسة على الليشمانات

الدواء	معامل الارتباط r	IC_{50} بعد ٢٤ ساعة µM	IC_{50} بعد ٤٨ ساعة µM
دوكسوروبيسين	– 0.99	لم يحدث أي تثبيط واضح للنمو	3.34 (0.2)
باكليتاكسيل	– 0.99		2.62 (0.3)
داكتينومايسين	– 0.99		2.3 (0.1)

٣ دراسة تأثير مضادات السرطان على الآفة السريرية

١- إخماج الفئران بالطفيليات

- **الفئران المستخدمة:** BALB/c عمرها ٦ – ٨ أسابيع
- حقن كل فأر بـ ٥ مليون مشيقة في القدم اليسرى
- خصص ٥ فئران لكل مجموعة معدة للعلاج بكل دواء من مضادات السرطان
- خصص ٥ فئران للمجموعة الشاهدة المعدة للمعالجة بالمصل الفيزيولوجي
- تم الانتظار ٣ أسابيع حتى تظهر الآفة السريرية

٣ دراسة تأثير مضادات السرطان على الآفة السريرية

٢ – طريقة معالجة الفئران المخموجة بالأدوية المستخدمة

كل فأر من فئران المجموعة الشاهدة

- جرعة مفردة من المصل الفيزيولوجي داخل البريتوان
- ضمن حجم ٣٠٠ مكل من المصل الفيزيولوجي

كل فأر من فئران مجموعات الدراسة

- جرعة مفردة من الدواء داخل البريتوان
- ٣٠٠ مكل من المصل الفيزيولوجي

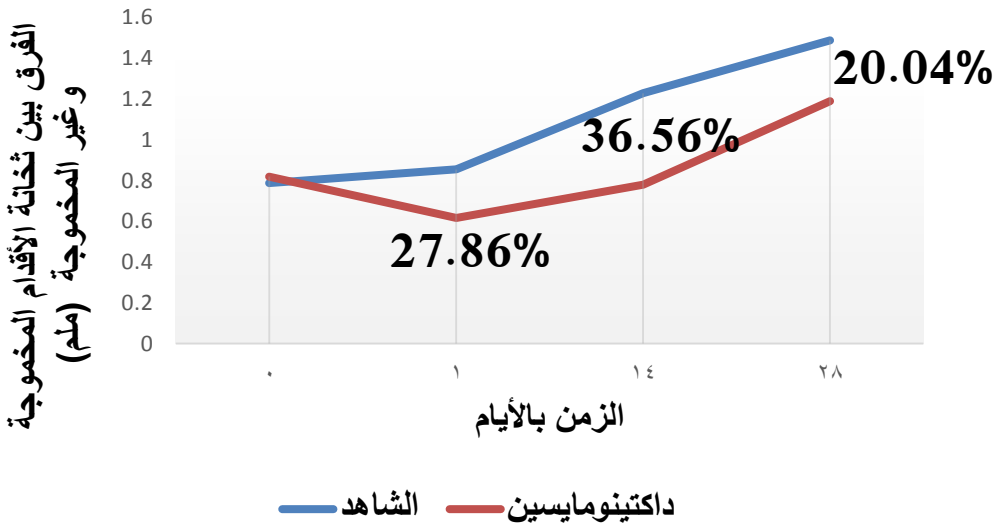
مضاد السرطان	الجرعة المستخدمة من كل دواء
دوكسوروبيسين	١٢ ملغ/كغ
باكليتاكسيل	٣٦ ملغ/كغ
داكتينومايسين	٠.٥ ملغ/كغ

FDA

x 12

٣ نتائج تأثير الدواء على الآفات السريرية لدى الفئران

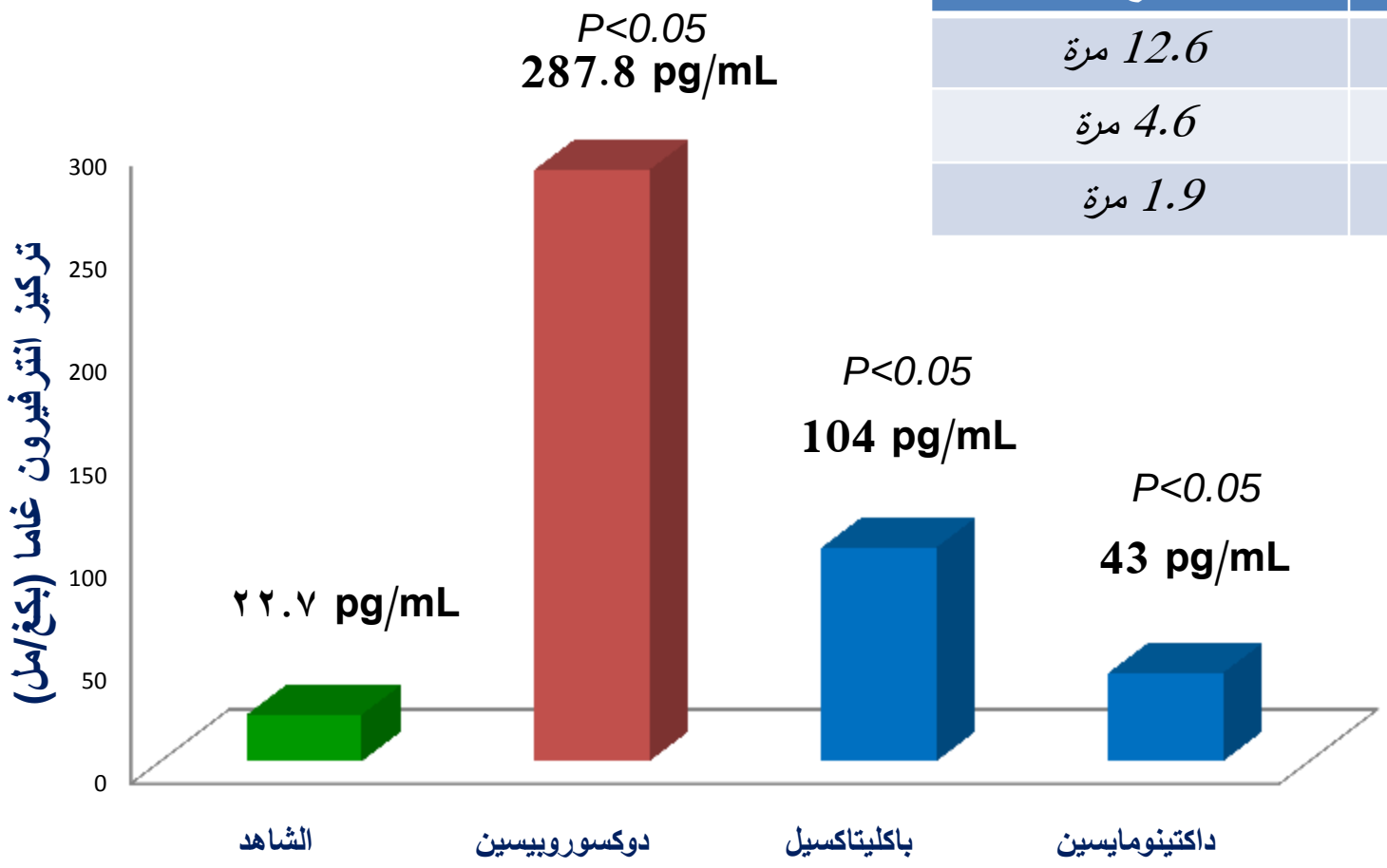
الدواء	الجرعة المفردة داخل البريتوان (ملغ/كغ)	التراجع في حجم الآفة بعد ٢٤ ساعة (%)
دوكسوروبيسين	١٢	٩٦.٨٣ *P<0.05*
باكليتاكسيل	٣٦	53.75 *P<0.05*
داكتينومايسين	٠.٥	٢٧.٨٦ *P<0.05*



حدوث نكس بعد ٤ أسابيع

٤ نتائج مقايسة مستويات انترفيرون غاما في مصل الفئران بعد أسبوع من المعالجة

الدواء	مستويات انترفيرون غاما مقارنة مع الشاهد
دوكسوروبيسين	12.6 مرة
باكليتاكسيل	4.6 مرة
داكتينومايسين	1.9 مرة



البحث عن العلاجات الشعبية الفعالة

نبات الطيون - نبات القسط الرومي - الشنان السوري

- الخلاصات الميتانولية

- IC50 بالنسبة للمشيقات الليشمانية المدارية
- ٩,٨ مكغ/مل من خلاصة الطيون
- ٢٧,٩٥ مكغ/مل من خلاصة الشنان
- ٣١,٣٣ مكغ/مل من خلاصة القسط الرومي

- IC50 بالنسبة لليشمانات طفيليات الليشمانية المدارية
- ١٢,٣٤ مكغ/مل من خلاصة الطيون
- ٣٦,٤٦ مكغ مل من خلاصة الشنان
- ٣٨,٤٤مكغ/مل من خلاصة القسط الرومي.

نبات الطيون

- أكثر فعالية من البينتوستام في الزجاج
- خلاصتي الشنان والقسط الرومي أقل فعالية منه.

- علاج الفئران المخموجة بمشيقات الليشمانية المدارية لمدة أسبوعين
  - ✓ خلاصة الطيون لوحدها
  - ✓ بالبينتوستام لوحده
  - ✓ عدم اختفاء الإصابة بشكل كامل ضمن فترة تطبيق العلاج.

- أهمية البحث في خلاصة الطيون عن مشتقات جديدة مضادة لليشمانية

اصطناع مشتقات جديدة

- **تصميم دواء بناء على تحديد الطرق الاستقلابية الأكثر أهمية للطفيلي**
  - **استهداف استقلاب الدسم**
  - **مشتقات الكيتوزان**
  - **تطوير صيغ معروفة بتأثيرها المضاد للطفيليات : الفنولات**
  - **Gallic acid الكاتشينات**

- **مشتقات الكيتوزان**

✓ تأثير جيد

✓ لا تأثيرات جانبية لها

✓ تحضير هلامة لاستخدامها لعلاج الأشكال الجلدية

- **حمض الغاليك (تفاح – أوراق الشاي) ومشتقاته**
- تأثير أقوى من البنتوستام عند استخدام تراكيز متماثلة
- لا تأثيرات جانبية
- تحضير هلامة لاستخدامها لعلاج الأشكال الجلدية

أفضل انجاز

- دوكسوروبيسين
- حمض الغاليك

تطوير وسائل علاجية جديدة

- ✓ وسائل علاجية دوائية
- ✓ وسائل علاجية لا دوائية : داء الليشمانيات الجلدي
- وسائل علاجية لا دوائية كلاسيكية
  - ✓ الفحم الثلجي

معالجات لا دوائية حديثة لداء الليشمانيات الجلدي

- تم تطوير وسائل أخرى هامة وأعطت نتائج جيدة
- ١- هلامة سللوزية لا تحتوي أية مواد دوائية : «الكيتوزان»
  - هامة جدا للآفات الوجهية
  - تستخدم لوحدها
  - بالمشاركة مع البنتوستام : تقصر زمن العلاج
- ٢- Minicutter
  - تقنية الجراحة الكهربائية ثنائية القطب
  - هامة جدا للآفات اللاوجهية
- الحرارة بالامواج فوق الصوتية

لم يتم تقييم فعاليتها في سورية

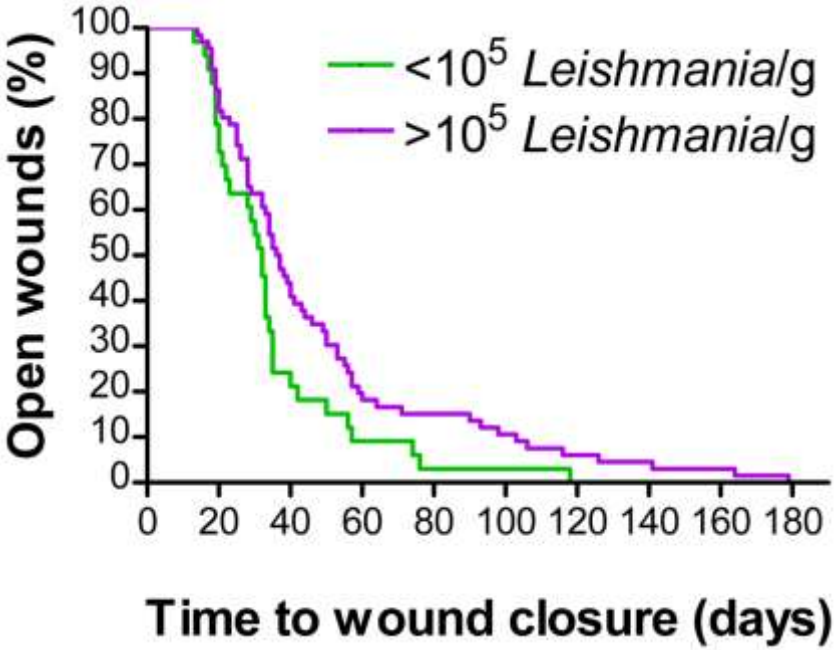
استخدام Minicutter
للمعالجة بالجراحة الكهربائية عالية التردد ثنائية القطب

Stahl et al. PLOS Infectious Diseases

90% من آفات الليشمانية الجلدية المسببة بالليشمانية المدارية خلال **60 إلى 100يوم** تبعاً لحمل الطفيلي في الآفات

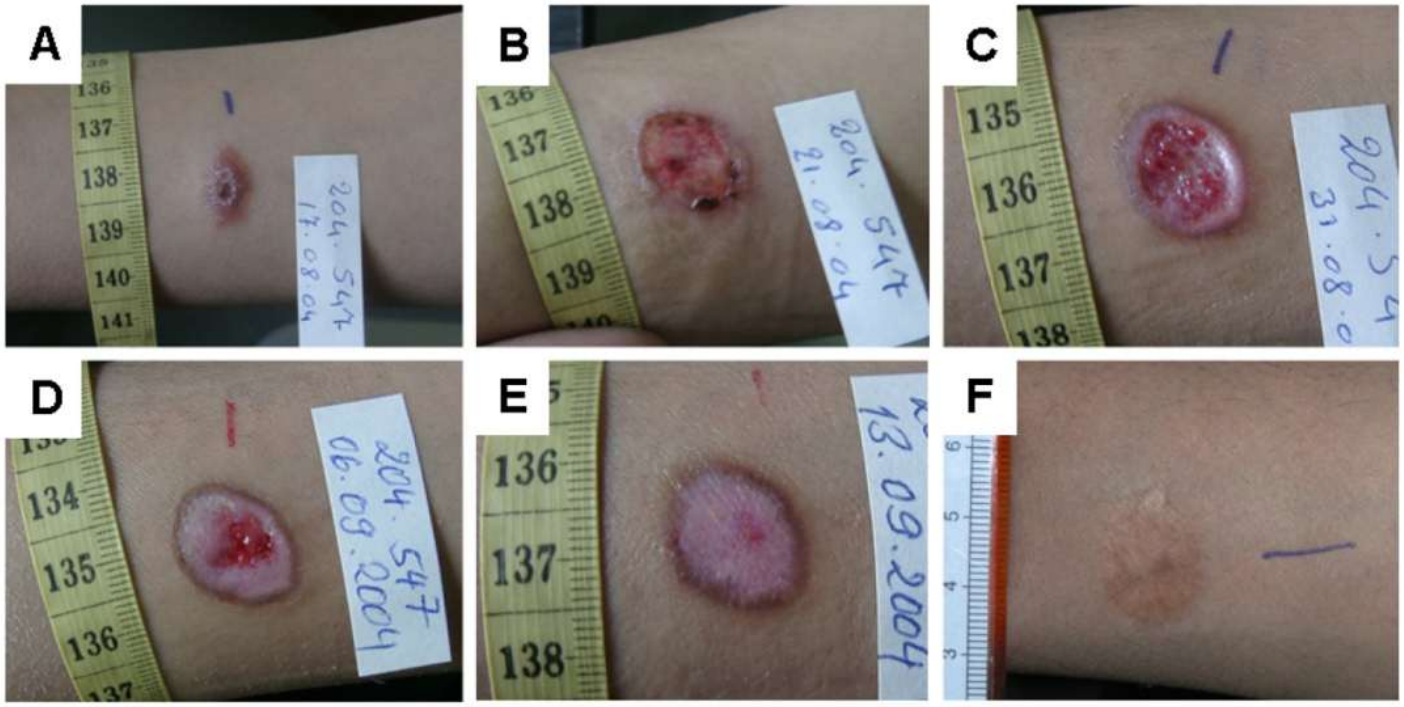
خلال ٢ شهور : عدد الطفيليات $< 10^5$ طفيلي/غرام من النسيج

خلال ٣ شهور : عدد الطفيليات $< 10^5$ طفيلي/غرام من النسيج



KLS martin GROUP

معالجة آفات الليشمانية المدارية المفتوحة بواسطة Minicutter
(Kabul trial, L. tropica only)



CL lesion of boy aged 12, post debridement dressing with physiol. saline in polyacrylate jelly.

A: Ulcerated lesion before treatment located on the forearm.

B: 4 d after Electro-surgery,

C: Formation of granulation tissue and beginning epithelialization after 15 d,

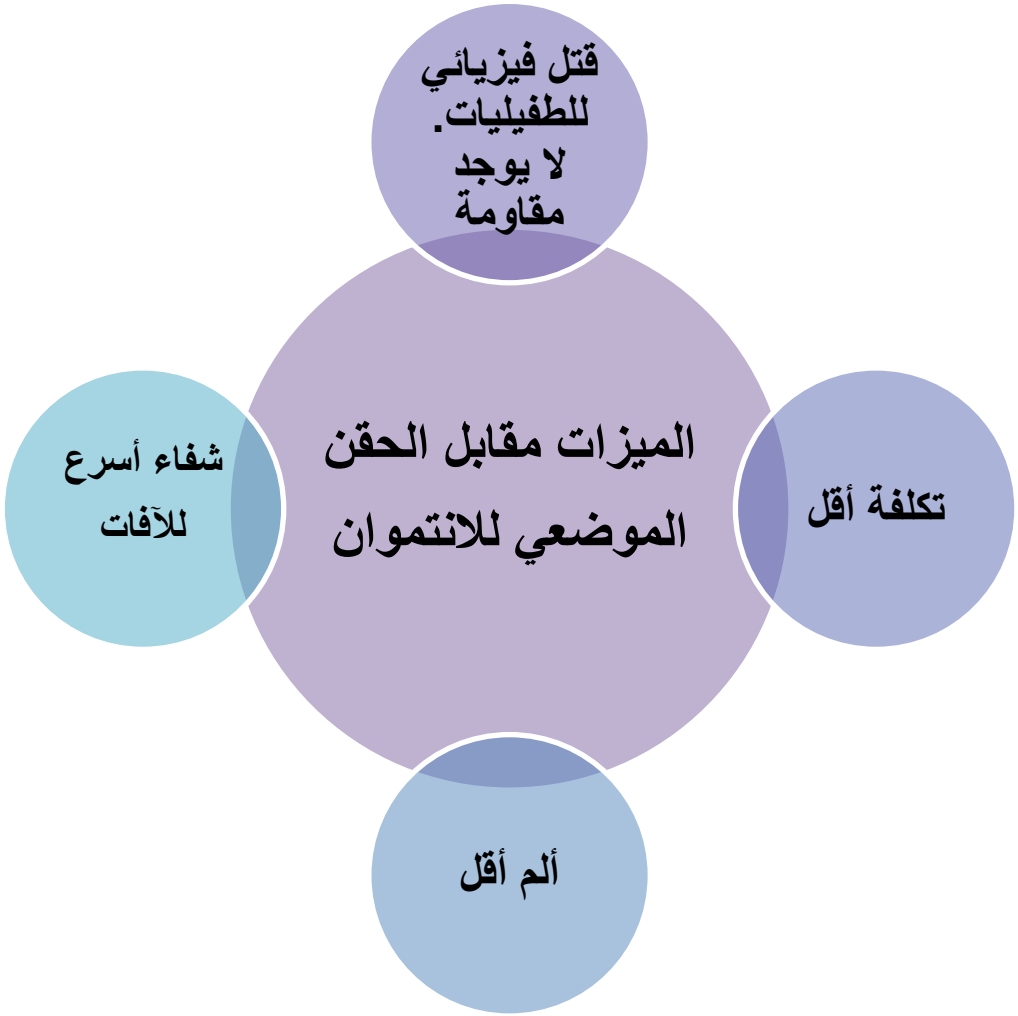
D: Progressing epithelialization (d 19),

E: Complete wound closure after 27 d,

F: Follow-up after 20 months revealed a flat scar with hyperpigmentation.

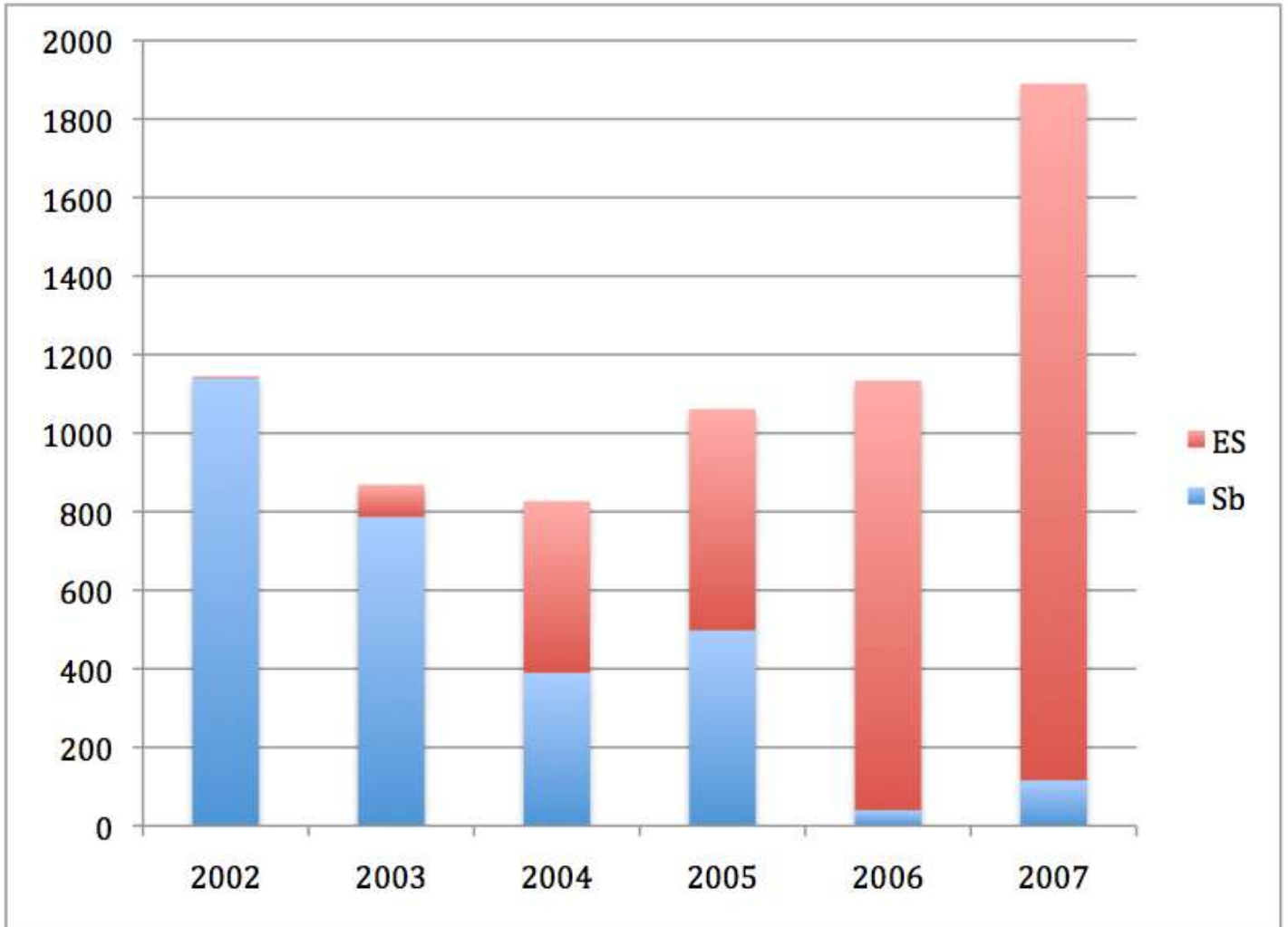
PLOS | NEGLECTED TROPICAL DISEASES A Peer-Reviewed, Open Access Journal

ميزات المعالجة الكهربائية باستخدام Minicutter بعد حقن المخدرات الموضعية بواسطة Dermojet



الاستخدام المتزايد للمعالجة بـ Minicutter مقابل المعالجة الكيميائية بالانتموان في كابول/أفغانستان

H. Darmangar, MD thesis, Med. Faculty of Freiburg in preparation



LeiProtect®

ضماد سللوزي نصف صلب

فيلم سللوزي يستخدم لحماية آفات الليشمانية الجلدية وعلاجها

- يطبق LeiProtect على الآفات بعد تنظيف اليدين بـ LeiClean.
- يجف بعد ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة ويبقى ملتصقاً على الجلد لمدة ٢٤ ساعة.
- يطبق طبقة جديدة فوق الطبقة القديمة كل ٢٤ ساعة.
- يتم إزالة طبقات LeiProtect من قبل الطبيب المعالج كل أسبوع بواسطة Prontosan.
- يتم توثيق النتائج بتصوير المريض والآفات الجلدية قبل وبعد المعالجة.
- معدل شفاء ٢ أسابيع مقارنة مع ٩ أسابيع للبنتوستام

LeiClean & LeiProtect®

حالة من الحالات المعالجة في الوجه في أفغانستان 03/2014

قبل المعالجة | الأسبوع الثاني | 14الأسبوع

ميزات المعالجة بمشاركة

LeiClean & LeiProtect® (see abstract ECMID 04/2017)

- هذه العلاجات الجديدة

- تطوير بروتوكول جديد لعلاج الليشمانية في سورية؟؟

- قيد التحضير

شكراً لإصغائكم