



## بررسی تأثیر "امودپساید" در درمان عفونت های کرم قلاب دار و تریکوریس تریکیورای انسانی

چکیده

موسی احمدی<sup>۱</sup>  
شاهد احمدی<sup>۲</sup>  
سید مهدی امیرزاده<sup>۳</sup>

**مقدمه:** درمان های فعلی برای عفونت های کرمی منتقله از خاک در انسان، اثربخشی کمی در برابر تریکوریس تریکیورا دارند. امودپساید (Emodepside) - دارویی که در دامپزشکی کاربرد دارد و استفاده از آن در درمان اونکوسکیازانسانی در حال گسترش است - در حال حاضر به عنوان کاندید درمانی پیشنهادی برای عفونت های کرمی منتقل شونده از خاک، مطرح شده است.

**روش مطالعه:** ما برای ارزیابی اثربخشی و بی خطری امودپساید در درمان عفونت های کرم قلاب دار و تریکوریس تریکیورای انسانی، دو فاز، آزمون های کنترل شده، تصادفی و با محدوده دوز معین را پیش بردیم؛ در یک گروه امودپساید را (به صورت تک دوز خوراکی در دوز های ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ میلی گرمی) به طور تصادفی به تعداد مساوی از بزرگسالان ۱۸ تا ۴۵ ساله که تخم کرم قلاب دار یا تریکیورا از نمونه مدفوع آنها جدا شده بود، اختصاص دادیم. در گروه دیگر داروی آلبندازول بصورت تک دوز خوراکی ۴۰۰ میلی گرمی و یا دارونما مورد استفاده قرار گرفتند. نتیجه اولیه، به صورت درصد شرکت کنندگان بهبود یافته از عفونت تریکیورا و عفونت کرم قلاب دار در روزهای ۱۴ تا ۲۱ پس از درمان با امودپساید و با استفاده از تکیک اسمیرضخیم-Ka to-Katz مشخص گردید. وجود یا عدم وجود عارضه دارویی در ساعت ۳، ۲۴ و ۴۸ پس از دریافت داروی فوق یا دارونما مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** در مجموع ۶۷۶ نفر در ترایال مربوط به *T. trichiura* و ۱۷۷ نفر نیز در آزمون مربوط به کرم قلاب دار، شرکت داده شدند. میزان پاسخ درمانی موردنظر برای *T. trichiura* در دوز ۵ میلی گرم امودپساید، ۸۵٪ و با ۹۵٪ فاصله اطمینان {CI} ۲۵ نفر از ۳۰ شرکت کننده بدست آمد که بیشتر از پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با دارونما (سه نفر از ۲۶ شرکت کننده، ۱۰٪) و گروه تحت درمان با آلبندازول (۵ نفر از ۳۰ شرکت کننده، ۱۷٪)؛ با ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI) بود. در گروه کرم قلاب دار، ارتباط وابسته به دوز نشان داده شد: در این گروه درمان با امودپساید ۵ میلی گرمی، میزان بهبودی مشاهده شده ۳۲٪ (۶ نفر از ۱۹ شرکت کننده) بود و در درمان با دوز ۳۰ میلی گرمی امودپساید، این میزان ۹۵٪ (۱۸ نفر از ۱۹ شرکت کننده) بود؛ میزان بهبودی مشاهده شده در گروه دارونما ۱۴٪ (۳ نفر از ۲۱ شرکت کننده) و در گروه تحت درمان با آلبندازول ۷۰٪ (۱۴ نفر از ۲۰ شرکت کننده) بود. (فاصله اطمینان "CI" در همه گروه ها ۹۵٪ بود). در گروه های تحت درمان با امودپساید، سردرد، تاری دید و سرگیجه شایع ترین عوارض جانبی گزارش شده در ساعت ۳ و ۲۴ پس از درمان بودند. بروز عوارض، به طور کلی به شکل وابسته به دوز افزایش یافته است. اغلب عوارض جانبی از نظر شدت خفیف و خودمحدودشونده بودند؛ عوارض جانبی متوسط به مقدار کم وجود داشت اما هیچ عارضه جدی و شدیدی مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** در بررسی فوق داروی امودپساید در برابر عفونت های کرم قلاب دار و تریکوریس تریکیورا، اثربخشی نشان داد

**کلید واژه ها:** تریکوریس تریکیورا (*Trichuris trichiura*), عفونت کرم قلاب دار (Infec-), Infectious disease (Emodepside), امودپساید (tion), Hookworm

### وابستگی سازمانی نویسنده گان

۱. گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، نویسنده مسئول. پست الکترونیک: mousa.ahmadi1344@yahoo.com

۲. گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

شیرده، افرادی که همزمان داروهای دیگری مصرف میکردند و یا افرادی که در ۴ هفته اخیر از داروهای خدکرم استفاده کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

قبل از ثبت نام، برای همه افراد شرکت کننده اهداف، روش‌ها، مزایا و خطرات احتمالی کارآزمایی‌ها و حقوق شرکت کنندگان در کارآزمایی توضیح داده شد و همه افراد فوق رضایت آگاهانه به زبان محلی kiswahili اخذ گردید.

از تماشی افرادی که رضایت آگاهانه ارائه کردند دعوت شد تا دو نمونه مدفعه را ارسال کنند. تکنسین های آزمایشگاهی با تجربه از هر نمونه مدفعه دو اسمیر ضخیم Kato-katz تهیه کردند. تکنسین های از میکروسکوپ نوری برای تجزیه و تحلیل اسمیرها از نظر وجود تخمهای T. trichiura و A. lumbri- coides استفاده کردند

### پوشنش و تصادفی سازی

با استفاده از یک توالی توزیع تصادفی تولید شده توسط کامپیوتر، شرکت کنندگان برای دریافت ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ یا ۳۰ میلی گرم امودپساید، ۴۰۰ میلی گرم آلبندازول یا دارونما تقسیم شدند. تصادفی سازی با روش permuted blocks randomization انجام و انداره بلوک‌های ۸ و ۱۶ به طور تصادفی انتخاب شد. در هر کارآزمایی، شرکت کنندگان بر اساس شدت آلدگی به دو دسته تقسیم شدند: برای T. trichiura، گروه اول: تعداد کمتر تخم و شدت کمتر عفونت (۱ تا ۹۹۹ تخم در هر گرم مدفعه). در مقایسه با گروه دوم: تعداد بیشتر تخم و شدت متوسط یا شدید (≤ ۱۰۰۰ تخم در هر گرم مدفعه)؛ و در مورد کرم قلابدار تعداد کم (۱ تا ۱۹۹۹ تخم در هر گرم مدفعه) در مقایسه با شدت متوسط یا شدید (≤ ۲۰۰۰ تخم در هر گرم مدفعه). توالی‌های تصادفی سازی شده توسط یک متخصص آمار که در فعالیت‌های میدانی شرکت نداشت، تهیه شد. تکنسین های آزمایشگاه و پژوهشکار در گیر در مطالعه، از گروه‌ها بی اطلاع بودند.

برای پنهان کردن وظایف گروه از محققی که دوز آزمایشی را تجویز کرده بود، از پاکت‌های مات مهر و موم شده با کد شناسایی درمان شرکت کنندگان استفاده شد. همه شرکت کنندگان به طور خصوصی با محقق برای دریافت دوز داروی خود ملاقات کردند.

### روش کار

قبل از تجویز درمان یا دارونما، شرکت کنندگان صبحانه دریافت کردند و تحت معاینه فیزیکی و ارزیابی بالینی قرار گرفتند. که طی آن اطلاعات مربوط به جنس، سن، وزن، قدر، دمای بدن و سایر ویژگی‌ها جمع آوری شد. سپس شرکت کنندگان یک دوز خوارکی ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ یا ۳۰ میلی گرم امودپساید (به صورت یک تا شش قرص ۵ میلی گرمی، ساخت شرکت Bayer، ۴۰۰ میلی گرم آلبندازول به صورت یک قرص Zentel ساخت GlaxoSmithKline) یا دارونما (به صورت یک قرص) را با یک لیوان آب دریافت کردند. در پایان کارآزمایی‌ها، به همه شرکت کنندگان یک دوز واحد از آلبندازول مطابق با دستورالعمل‌های ملی پیشنهاد شد. جزئیات کامل در مورد انجام آزمایشات در پروتکل ارائه شده است.

### نظرارت بر کارآزمایی:

تاییدیه اخلاق از وزارت بهداشت زنگبار، آذانس غذا و داروی زنجبار و کمیته اخلاق شمال غرب و مرکز سوئیس اخذ شد. این کارآزمایی‌ها مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی و Good clinical practice اجرا شدند. با بر قرض‌های امودپساید و دارونما را اهدا کرد اما (این اهدای) طراحی و اجرای کارآزمایی‌ها را تحت تاثیر قرار نداد. همه نویسنده‌گان صحبت و کامل بودن داده‌ها و وفاداری کارآزمایی را به پروتکل، تضمین می‌کنند.

### نتایج و پیامدها:

نتیجه اولیه، میزان بهبودی عفونت HIV و کرم قلابدار T. trichiura

**مقدمه:** سه تا از اصلی ترین کرم‌های منتقله از خاک شامل کرم قلاب دار (آنکیلوستوما دئودناله و نکاتورآمریکانوس)، تریکوریس تریکیورا (کرم شلاقی) و اسکارایس لمبوریکوئیدس می‌باشند. بیش از ۱/۵ میلیارد نفر در سراسر جهان حاصل به یکی از این گونه‌های کرم‌های منتقل شونده از خاک، مبتلا هستند<sup>(۱)</sup>. بیشتر افراد این جمعیت آلووده، در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری با دسترسی ضعیف به منابع آب سالم و بهداشتی ساکن هستند<sup>(۲) و (۳)</sup>. عفونت‌های متوسط تا شدید ناشی از تریکوریس تریکیورا و یا کرم قلابدار یا هردوی آنها، معمولاً ظاهرات بالینی ای شامل در در ناحیه شکم، اسهال، کم خونی فقر آهن و سندروم اسهال خونی تریکوریس، دارند<sup>(۴) و (۵)</sup>. داروهای ضدکرم کم عارضه برای کترول این عفونتهای منتقله از خاک و کاهش میزان عوارض مربوطه، در دسترس است اما اثربخشی این داروها بسیار متغیر است.

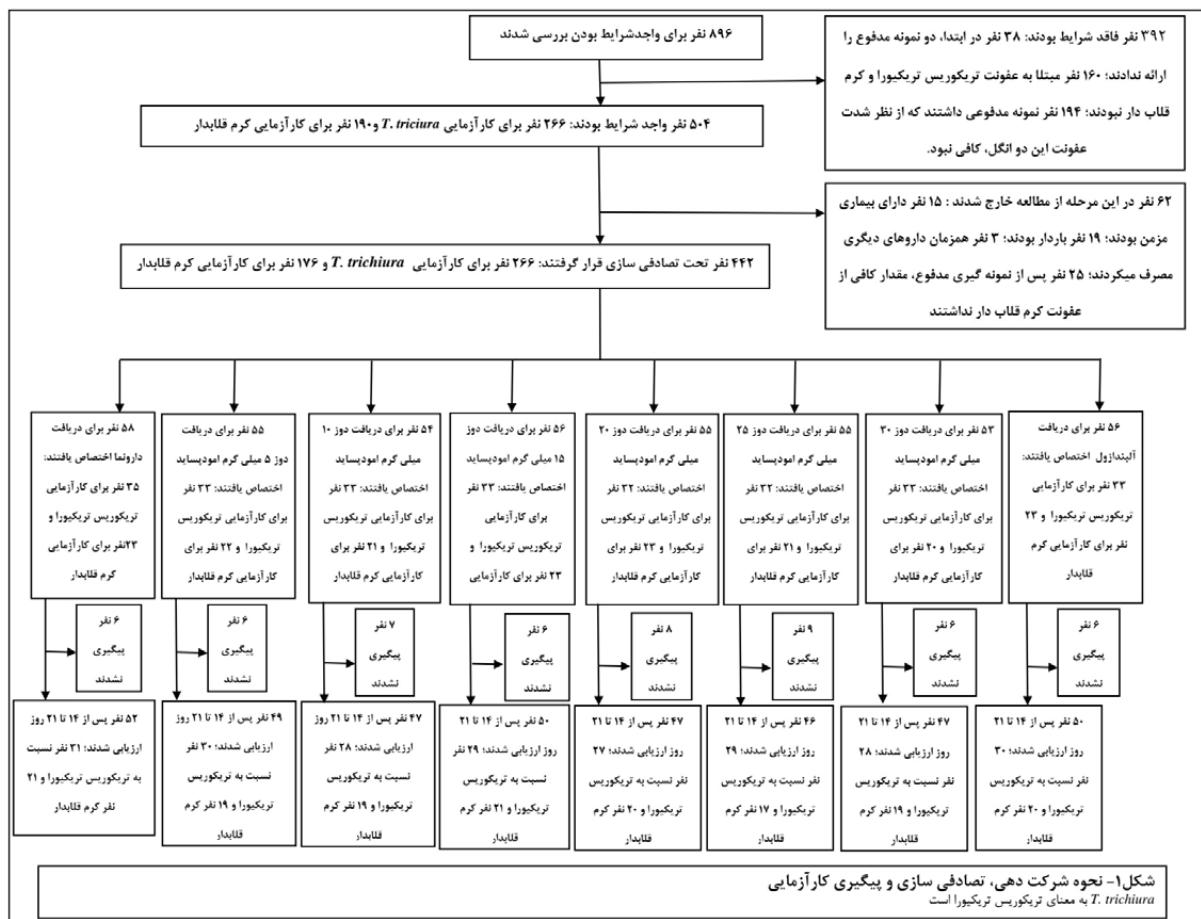
استفاده گسترده از داروهای (با ساخار) بنزایمیدازول نظیر آلبندازول و مبندازول، هنگام تجویز بصورت تک دوز، اثر بخشی کمی را دریابر عفونت T. trichiura نشان داده است اما اثربخشی آن در عفونت کرم قلاب دار در حد رضایت بخش و این اثر بخشی، در راه اخیر سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای بیماری‌های استوایی که مورد غفلت و اهمال قرار گرفته‌اند، حرکت از وضعیت "کترول" عفونت‌های کرمی منتقله از خاک، به سمت "حذف" این عفونت‌های عناوی یک مشکل بهداشت عمومی بوده است.<sup>(۶)</sup> (۷) با این حال، کارایی ضعیف داروهای ضدکرم فعلی با توجه و تأکید به روی T. trichiura<sup>(۷)</sup> مانع برای از بین بردن این عفونت‌ها است. بنابراین داروهای ضدکرم جدیدی مورد نیاز است. امودپساید دارویی نیمه ساختگی مشتق شده از PF1۰۲۲A و یکی از اعضای کلاس سیکلواکتابدیپسی پیتید است. تحقیقات گسترده در رابطه با استفاده از امودپساید برای درمان انکوسرکیاز انسانی در حال انجام است<sup>(۸)</sup> داروی فوق، مکانیسم عمل منحصر بفردی درآمد نمایدها<sup>(۹)</sup> از جمله کرم‌های مقاوم به بنزایمیدازول دارد<sup>(۱۰)</sup> و در مدل‌های آزمایشگاهی، عملکرد فوق العاده آن در برابر کرم‌های منتقل شونده از خاک، از جمله T. muris و کرم‌های قلاب دار، نشان داده شده است.

دو آزمون تصادفی کترولی برای بررسی درصد شرکت کنندگان بهبود یافته از T. trichiura با امودپساید (کارآزمایی<sup>(۱)</sup>) و کرم قلاب دار (کارآزمایی<sup>(۲)</sup>) و تخمین رابطه دوز-پاسخ، انجام شد. همچنین میزان کاهش تخم کرم‌های قلاب دار با امودپساید، خطرات و عوارض جانبی و کارایی آن در برابر عفونت هم‌زمان با A. lumbricoides مورد ارزیابی قرار گرفتند.

### روش‌ها:

#### طراحی کارآزمایی و شرکت کنندگان:

در پنج منطقه اجرایی (Njuguni, Piki, Mtemani, Mapofu و Ndagoni uni) در جزیره پمبا، تانزانیا، دو کارآزمایی فاز ۲a با کترول دارونما به صورت تصادفی یک سویه کور با محدوده دوز معین، (به صورت investigator-initiated) انجام شد. بزرگسالان ۱۸ تا ۴۵ سال که تخم کرم قلاب دار و یا تریکوریس تریکیورا در مدفعه آنان به مقدار ۴۸ تخم در هر گرم مدفعه را در حاصل ۲ تا ۴ اسمیر ضخیم Kato-Katz شناسایی شده بود، در کارآزمایی تریکوریس تریکیورا و کرم قلاب دار انتخاب شدند. افراد مبتلا به عفونت هم‌زمان کرم قلابدار و تریکوریس، فقط مجاز به شرکت در یک کارآزمایی بودند. افرادی که میزان کم خونی شدید (با تعریف هموگلوبین کمتر از ۸ گرم در دسی لیتر)، دیابت ملیتوس، عفونت HIV و یا عفونت سل، مادران باردار و یا



T. trichi- ۱۶۳ و ura عفونت با دو و سه انگل بیشتر از کارآزمایی شدت عفونت بین گروه‌ها متعادل بود. (جدول ۱).

#### **T. trichiura** اثر بخشی در باری عفونت

از ۶۶ شرکت کننده در کارآزمایی T. trichiura یا دارونما (placebo) دریافت کرده بودند، ۲۳۲ نفر حداقل یک نمونه مذفوتو را ارائه کردند و در تجزیه و تحلیل ما، گنجانده شدند. در کمترین دوز امودپساید (۵ میلی گرم) میزان بهبودی بدست آمده ۸٪. (با فاصله اطمینان ۹۵٪) را نشان داد. میزان بهبودی با دوز ۱۵ میلی گرم از امودپساید به ۹٪. (با فاصله اطمینان ۹۵٪) افزایش یافت. میزان بهبودی با دوز های ۲۰، ۲۵ و ۳۰ میلی گرمی تها کمی بیشتر شده بود. (جدول ۲ و شکل ۲). مقایسه های تعقیبی ((Post-huc دوتایی) دوز ها نشان داد که ۵ میلی گرم امودپساید در برابر T. trichiura اثربخشی بیشتری نسبت به آلبندازول (میزان درمان مشاهده شده، ۸۳ درصد در مقابل ۱۷ درصد) و همچنین نسبت به دارونما دارد (میزان درمان مشاهده شده، ۱۰٪). اثربخشی امودپساید در برابر عفونت T. trichiura، با توجه به دوز تجویز شده براساس وزن، در شکل ۲ نمایش داده شده است.

در این مطالعه مشخص شد که میزان کاهش تخم الگوی مشابهی با میزان بهبودی دارد (شکل ۸۱). در گروه امودپساید با دوز ۵ میلی‌گرمی، میانگین هندسی، نشان دهنده میزان کاهش تخم به ۹۹/۶٪ بود. (فاصله اطمینان ۹۵٪) در گروه امودپساید ۱۵ میلی‌گرمی نیز این عدد ۹۹/۶٪ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪). میانگین هندسی در همه گروههایی که امودپساید با هر دوزی دریافت کرده بودند، کاهش قابل توجه تخانگل را نسبت به گروهی که آبندازوی ۷۶٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪)، و یا دارونما (۴۷/۳٪) دریافت کرده بودند نشان داده است. همه شرکت‌کنندگانی که ۲۵ میلی‌گرم امودپساید دریافت

در گروههای امودپساید، ۱۴ تا ۲۱ روز پس از درمان و با استفاده از اس米尔 ضخیم Kato-Katz تبیین شد. و نتایج ثانویه (اصلی) ۱۴ تا ۲۱ روز پس از درمان بر اساس میزان کاهش تخم *T. trichiura* و تخم کرم قلابیدار، میزان بهبودی عفونت *A. lumbricoides* و پروفایل عوارض جانبی مشخص گردید.

### **خطرات و عوارض احتمالي**

محققان، وجود عوارض دارویی را ۳ و ۴۸ ساعت پس از دریافت درمان یا دارونمای پرسش از شرکت کنندگان مورد بررسی و ارزیابی قرار دادند. با استفاده از اطلاعات ارائه شده توسط شرکت کنندگان، پزشکان این کارآزمایی شدت عوارض جانبی را بر اساس National Cancer Institute's Terminology ملی سرطان (In-CCTC) Substitute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Events) و نسخه ۵/۰ آن درجه بندی کردند. تمام شرکت کنندگانی که عوارض جانبی آن ها بیش از ۴۸ ساعت ادامه داشت، توسط یکی از پزشکان کارآزمایی ویزیت شدند یا به بیمارستان Chake-Chake متقل شدند و تحت درمان قرار گرفتند. تیم کارآزمایی متعاقباً این شرکت کنندگان را تا رفع عوارض جانبی دنبال کرد.

نتائج:

شرکت کنندگان در فاصله زمانی دوم آگوست ۲۰۲۱ تا دهم دسامبر ۲۰۲۱، تعداد ۸۹۶ نفر از نظر مجاز بودن برای شرکت کردن در کارآزمایی، غربالگری شدند. در مجموع ۴۴۲ نفر تمام معیارهای کارآزمایی را (از جمله تشخیص *T. trichiura*) یا تخم *T. trichiura* کرم قلابدار در حداقل دو اسمیر ضخیم Kato-Katz و شدت عفونت حداقل ۴۸ تخم در هر گرم مدفعه) داشتند و به صورت تصادفی ۲۶۶ نفر برای آزمایش *T. trichiura* و ۱۷۶ برای آزمایش کرم قلابدار(hook worm) انتخاب شدند. (شکل ۱). تعداد عفونت همزمان (coinfections) در کارآزمایی کرم قلابدار (به ترتیب

جدول ۱- ویژگی های جمعیتی و بالینی در ابتداء*									مشخصه
آیندزادول		امواد پسید							دارونما
تعداد بیماران	میانه سن - سال (IQR)	۳۰ میلی گرم	۲۵ میلی گرم	۲۰ میلی گرم	۱۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	۵ میلی گرم		
کارآزمایی تریکورس تریکورس									
۲۳	۲۳	۲۴	۲۲	۲۳	۲۳	۲۳	۲۳	۲۵	تعداد بیماران
(۴۰-۱۹) ۲۵	(۳۹-۲۰) ۲۶	(۳۶-۲۴) ۳۰	(۳۰-۱۹) ۲۴	(۳۵-۱۹) ۳۰	(۳۵-۱۹) ۲۱	(۳۵-۲۰) ۲۶	(۴۱-۲۴) ۳۲		میانه سن - سال (IQR)
(۶۱) ۲۰	(۷۷) ۲۴	(۶۸) ۲۳	(۶۲) ۲۰	(۷۹) ۲۶	(۷۳) ۲۴	(۶۷) ۲۲	(۶۳) ۲۲		چنستیت خانم (%)
(۶۱-۵۲) ۵۶	(۶۲-۴۶) ۵۸	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۳-۵۰) ۵۹	(۶۰-۵۰) ۵۶	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۸-۵۱) ۵۹	(۷۰-۵۲) ۵۸		میانه وزن - کیلوگرم (IQR)
(۱۶۸-۱۵۳) ۱۶۲	(۱۶۳-۱۵۲) ۱۵۴	(۱۶۷-۱۵۳) ۱۵۸	(۱۶۳-۱۵۵) ۱۵۸	(۱۶۲-۱۵۰) ۱۵۶	(۱۶۲-۱۵۰) ۱۵۷	(۱۶۵-۱۵۳) ۱۵۹	(۱۶۴-۱۵۶) ۱۶۰		میانه قد - سانتی متر (IQR)
۲۸۰/۵	۲۷۷/۵	۲۶۱/۹	۲۴۰/۱	۲۶۵/۵	۱۹۱/۳	۲۴۲/۳	۲۴۷/۸		میانگین هندسی
									تعداد تخم در هر گرم مدفع
۶۴۷/۶	۱۵۳۲	۶۹۴/۱	۴۲۱/۶	۵۲۱/۳	۴۴۴/۷	۴۰۳/۱	۵۷۱/۷		میانگین حسابی
									تعداد تخم در هر گرم مدفع
شدت غفوت - تعداد (%)									
(۸۸) ۲۹	(۸۸) ۲۹	(۸۵) ۲۹	(۸۸) ۲۸	(۸۸) ۲۹	(۸۸) ۲۹	(۸۸) ۲۹	(۸۹) ۳۱		شدت کم
(۱۲) ۴	(۶) ۲	(۱۵) ۴	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴		شدت متوسط
*	(۶) ۲	*	*	*	*	*	*		شدت زیاد
عفونت همざمان انگل - تعداد (درصد)									
(۹) ۳	(۹) ۳	(۱۲) ۴	(۱۶) ۵	(۹) ۳	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۴) ۵		کرم قلاب دار
(۱۵) ۵	(۲۴) ۸	(۲۱) ۷	(۲۸) ۹	(۱۵) ۵	(۲۷) ۹	(۳۳) ۱۱	(۳۷) ۱۳		اسکارس لومبریکوپلیدس
(۳) ۱	(۳) ۱	(۶) ۲	(۶) ۲	(۳) ۱	(۳) ۱	(۶) ۲	(۶) ۲		کرم قلابدار و آسکارس لومبریکوپلیدس
کارآزمایی کرم قلاب دار									
۲۳	۲۰	۲۱	۲۳	۲۳	۲۱	۲۲	۲۳	تعداد بیماران	

(۳۹-۲۴) ۳۰	(۳۶-۲۴) ۳۰	(۳۶-۲۸) ۳۰	(۴۲-۲۲) ۳۷	(۳۹-۲۲) ۲۹	(۳۵-۲۴) ۳۰	(۳۳-۱۹) ۲۷	(۳۴-۲۰) ۳۰	میانه سن - سال (IQR)	
(۵۲/۲) ۱۲	(۵۲) ۱۱	(۴۳) ۹	(۷۰) ۱۶	(۶۵) ۱۵	(۵۲) ۱۱	(۴۱) ۹	(۵۲) ۱۲	چنستیت خانم (%)	
(۶۱-۵۲) ۵۶	(۶۲-۴۶) ۵۸	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۳-۵۰) ۵۹	(۶۰-۵۰) ۵۶	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۸-۵۱) ۵۹	(۷۰-۵۲) ۵۸	میانه وزن - کیلوگرم (IQR)	
(۱۶۸-۱۵۳) ۱۶۲	(۱۶۳-۱۵۲) ۱۵۴	(۱۶۷-۱۵۳) ۱۵۸	(۱۶۳-۱۵۵) ۱۵۸	(۱۶۲-۱۵۰) ۱۵۶	(۱۶۲-۱۵۰) ۱۵۷	(۱۶۵-۱۵۳) ۱۵۹	(۱۶۴-۱۵۶) ۱۶۰	میانه قد - سانتی متر (IQR)	
۲۲۲/۲	۲۴۵/۳	۱۸۶/۷	۲۲۴/۲	۱۶۴/۳	۲۹۴	۲۲۵/۷	۲۶۵/۵	میانگین هندسی	
								تعداد تخم در هر گرم مدفع	
۵۷۷/۲	۴۴۵/۸	۲۸۹/۱	۶۷۲/۶	۴۶۶/۲	۶۶۹/۴	۴۲۶/۹	۴۹۳/۳	میانگین حسابی	
								تعداد تخم در هر گرم مدفع	
شدت غفوت - تعداد (%)									
(۹۱) ۲۱	(۱۰۰) ۲۰	(۱۰۰) ۲۱	(۹۱) ۲۱	(۹۶) ۲۲	(۹۵) ۲۰	(۹۵) ۲۱	(۹۶) ۲۲	شدت کم	
(۴) ۱	*	*	(۴) ۱	*	*	(۵) ۱	(۴) ۱	شدت متوسط	
(۴) ۱	*	*	(۴) ۱	(۴) ۱	(۵) ۱	*	*	شدت زیاد	
عفونت همざمان انگل - تعداد (درصد) #									
(۹۱) ۲۱	(۹۰) ۱۸	(۸۶) ۱۸	(۹۱) ۲۱	(۸۷) ۲۰	(۱۰۰) ۲۱	(۸۶) ۱۹	(۹۱) ۲۱	تریکورس تریکورس	
(۴۵) ۸	(۵۵) ۱۱	(۴۳) ۹	(۴۳) ۱۰	(۲۶) ۶	(۳۳) ۷	(۵۵) ۱۲	(۴۳) ۱۰	اسکارس لومبریکوپلیدس	
(۳۰) ۷	(۵۰) ۱۰	(۴۳) ۹	(۴۳) ۱۰	(۲۶) ۶	(۳۳) ۷	(۵۰) ۱۱	(۳۹) ۹	تریکورس تریکورس و اسکارس لومبریکوپلیدس	

\* درصدها به دلیل گرد کودن ممکن است به ۱۰۰ اضافه شوند: IQR نشان دهنده محدوده بین چارکی T. trichiura به عنوان شدت کم (۱ تا ۹۹۹ تخم در هر گرم مدفع)، شدت متوسط (۱۰۰۰ تا ۹۹۹۹ تخم در هر گرم مدفع)، یا شدت زیاد (≤ ۱۰۰۰۰ تخم در هر گرم مدفع) طبقه‌بندی شد.

# شدت غفوت کرم قلابدار به عنوان شدت کم (۱ تا ۹۹۹ تخم در هر گرم مدفع)، شدت متوسط (۱۰۰۰ تا ۹۹۹۹ تخم در هر گرم مدفع) یا شدت زیاد (≤ ۴۰۰۰ تخم در هر گرم مدفع) طبقه‌بندی شد.

جدول ۲- اثربخشی در برابر عفونت تریکورس تریکورس و کرم قلاب دار

آیندگان	امودپسید	دارونما	متغیر		۱۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	۵ میلی گرم	
	۳۵ میلی گرم	۳۰ میلی گرم	۲۰ میلی گرم		۱۰۰ میلی گرم	۹۰ میلی گرم	۵۰ میلی گرم	
کارآزمایی تریکورس تریکورس								
۲۰	۲۸	۲۹	۲۷	۲۹	۲۸	۲۰	۲۱	تعداد بیماران
۲۵	۳	۱	۱	*	۲	۵	۲۸	مشبت برای بعد از <i>T. trichiura</i> درمان
نرخ بهبودی (%)								
(۳۵ تا ۶۰) ۱۷	(۹۸ تا ۷۲) ۸۹	(۹۹/۹ تا ۸۲) ۹۷	(۹۹/۹ تا ۸۱) ۹۶	(۱۰۰ تا ۸۸) ۱۰۰	(۹۹ تا ۷۶) ۹۳	(۹۴ تا ۶۵) ۸۳	(۲۶ تا ۲) ۱۰	مشاهده شده
-	(۹۷ تا ۸۵) ۹۴	(۹۷ تا ۸۶) ۹۳	(۹۶ تا ۸۶) ۹۳	(۹۴ تا ۸۴) ۹۰	(۹۳ تا ۶۹) ۸۵	(۲۶ تا ۳) ۱۰	پیش بینی شده	نرخ بهبودی با توجه به شدت عفونت اولیه / (تعداد شرکت کنندگان اکل) *
نرخ بهبودی (%)								
۱۷ (۲۹/۵)	۸۳ (۲۹/۴)	۸۳ (۲۹/۴)	۷۹ (۲۸/۲۲)	۸۶ (۲۹/۲۵)	۷۶ (۲۹/۲۲)	۷۶ (۲۹/۲۳)	۱۰ (۳۱/۲)	شدت کم
* (۴/۰)	* (۲۱/۰)	۸۰ (۵۱/۰)	۱۰۰ (۴۴)	۱۰۰ (۴/۰)	۱۰۰ (۴/۰)	۷۵ (۴/۰)	* (۴/۰)	شدت متوسط
-	۵۰ (۳/۱)	-	-	-	-	-	-	شدت زیاد
۷۲/۹	۰/۵	۰/۱	۰/۲	*	۰/۳	۰/۹	۱۳۵/۹	میانگین هندسی تعداد تخم درهر گرم مدفوع پس از درمان
میانگین هندسی نرخ کاهش تخم (%)								
۷۶/۰	۹۹/۸	۱۰۰/۰	۹۹/۹	۱۰۰/۰	۹۹/۸	۹۹/۶	۴۷/۳	مشاهده شده
(۸۸/۰ تا ۵۳/۹)	(۱۰۰/۰ تا ۹۹/۵)	(۱۰۰/۰ تا ۹۹/۵)	(۱۰۰/۰ تا ۹۹/۵)	(۱۰۰/۰ تا ۹۹/۴)	(۱۰۰/۰ تا ۹۹/۴)	(۹۹/۹ تا ۹۹/۳)	(۷۳/۶ تا ۱/۱)	پیش بینی شده
-	۹۹/۹	۹۹/۹	۹۹/۹	۹۹/۹	۹۹/۸	۹۹/۶	۴۷/۲	میانگین حسابی تعداد تخم درهر گرم مدفوع پس از درمان
۷۱۸/۴	۵۱۶	۰/۴	۸/۲	*	۳/۶	۲۱/۴	۴۹۱/۴	میانگین حسابی کاهش تخم (%)
۷۲۷/۳-۷۴/۲- (۵۳/۸)	۷۴۶/۷-۷۹۹/۷ (۱۰۰/۰)	۷۹۹/۸-۷۹۹/۹ (۱۰۰/۰)	۷۹۷/۳-۷۸۷/۴ (۱۰۰/۰)	۱۰۰/۰	۷۹۶/۵-۷۹۹/۴ (۱۰۰/۰)	۷۸۷/۱-۷۹۵/۱ (۹۹/۸)	۱۱۰/۱-۱۱۶/۳ (۴۱/۲)	میانگین حسابی کاهش تخم (%)
(۴/۱) ۲۵	(۴۲) ۷۵	(۵/۵) ۱۰۰	(۴/۴) ۱۰۰	(۴/۴) ۱۰۰	(۴/۴) ۱۰۰	(۴/۴) ۱۰۰	(۴/۴) ۷۵	کاهش شدت عفونت پس از درمان (%) (تعداد شرکت کنندگان اکل) *
کارآزمایی کرم قلابدار								

قرار گرفتند. درصد بالایی از شرکت کنندگان در زمان ارزیابی و گرفتن شرح حال عوارض جانبی نشان دادند (جدول S2). شایع ترین علائم تاری دید (۲۳٪) از شرکت کنندگان، فتوفوبیا (۱۹٪) و سردرد (۱۷٪) بود. حداقل یک عارضه جانبی توسط شرکت کنندگان (۴۴٪) در ۳ ساعت اول، ۹۲ شرکت کنندگان (۲۱٪) در ۲۴ ساعت اول و ۲۶ شرکت کنندگان (۶٪) در ۴۸ ساعت اول گزارش شد (جدول ۳ و جدول S3).

تعداد شرکت کنندگان در گروههای امودپساید که در ساعات ۳ و ۲۴ دچار سردرد، سرگیجه و تاری دید شده بودند عموماً با افزایش دوز دارو مرتبط دارو بود. اغلب عوارض جانبی گزارش شده ۳ ساعت پس از درمان در گروه امودپساید با دوز ۳۰ میلی گرمی مشاهده شد. عوارض جانبی در گروههای امودپساید (۳۷ موارد) از ۱۶۴ موارد (۲٪) شرکت کنندگان به سرعت پس از ۳ ساعت و در ۵٪ موارد ۱۶۴ شرکت کنندگان به سرعت پس از ۴۸ ساعت از شروع درمان برطرف شد. شرکت کنندگان در گروههایی که آیندگان و دارونما را دریافت کرده بودند عوارض جانبی کمتری را نسبت به شرکت کنندگان در گروههایی که امودپساید دریافت کرده بودند را گزارش کردند. طبق ارزیابی محققان، اکثر عوارض جانبی گزارش شده در ساعت های ۳، ۲۴ و ۴۸ در گروههای امودپساید (در مجموع ۳۲۶ گزارش، ۹۶٪) از نظر شدت خفیف و ۱۴ گزارش (۰٪) از نظر شدت متوسط بودند و هیچ عارضه جانبی جدی نیز گزارش نشده است.

#### بحث:

امودپساید، که دارویی ضدکرم است و برای استفاده دامپزشکی ثبت شده است، با توجه به نحوه عملکرد منحصر به فرد و سطح بالای اثربخشی آن در مدل های آزمایشگاهی عفونت کرمی منتقله از خاک، اکنون یک کاندید جذاب برای استفاده انسانی است (۱۴ و ۱۲). برای بررسی عوارض جانبی احتمالی دارو و همچنین اثر بخشی آن دو کارآزمایی کنترل شده تصادفی سازی شده، برروی

کردند و دچار عفونت *T. trichiura* بودند، پس از درمان، یا هیچ عفونتی نداشتند و یا عفونت خفیف را نشان دادند. یک شرکت کنندگان در گروه ۳۰ میلی گرم امودپساید که در ابتدا به عفونت متوسط تا شدید مبتلا بود، بعد از درمان همچنان دارای عفونتی با شدت متوسط بود.

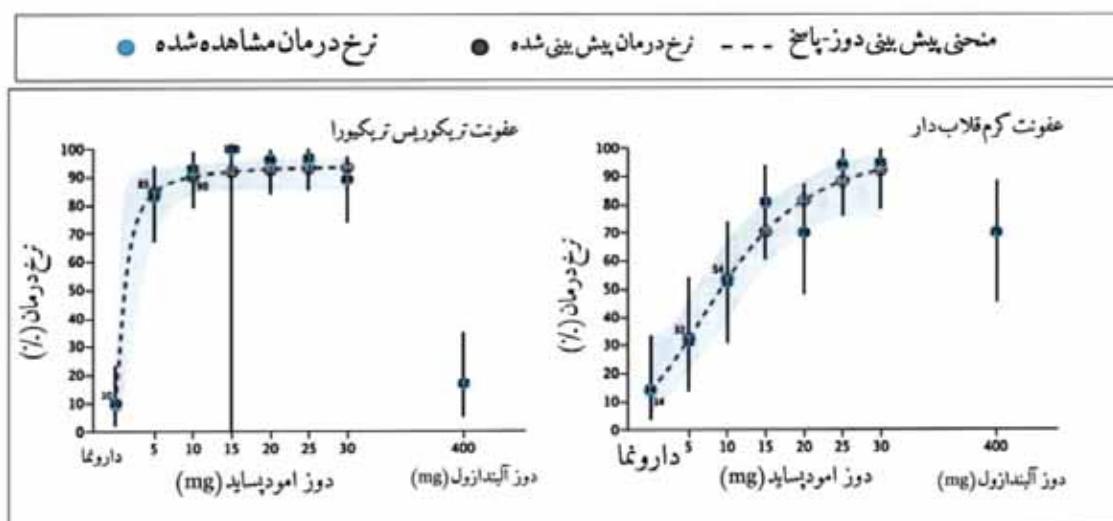
اثربخشی در کارآزمایی کرم قلابدار، درصد ۱۵۶ شرکت کنندگان در گروه امودپساید (۷٪) بود. افزایش در دوز امودپساید افزایش میزان بهبودی ارتباط داشت (شکل ۲). در دوز ۵ میلی گرمی امودپساید میزان بهبودی ۳۲ درصدی بود و این میزان با تجویز دوز ۳۰ میلی گرمی به ۹۲٪ افزایش یافت. میزان بهبودی مشاهده شده با دوز ۱۵ میلی گرم امودپساید (۷٪) مشابه میزان بهبود مشاهده شده با آیندگان (۷٪) بود. با افزایش دوز، میانگین هندسی تعداد تخم درهر گرم مدفوع پس از درمان در شکل ۲ نشان داده است.

**A. lumbricoides** در مجموع ۱۴۰ شرکت کنندگان در کارآزمایی های *T. trichiura* و کرم قلابدار، همزمان با *A. lumbricoides* آلوود بودند. آیندگان در برابر عفونت همزنمان *A. lumbricoides* اثربخشی بالایی نشان داد (جدول S1). در موارد درمان با امودپساید میزان بهبودی و دوز دارو رابطه مستقیم مشاهده شده، افزایش میزان بهبودی و بالاتر، میزان بهبودی مشاهده شده، افزایش میانگین ۲۰ میلی گرم و بالاتر، میزان بهبودی مشاهده شده، افزایش میانگین ۷۵ تا ۹۴٪) یافت.

**ارزیابی عوارض احتمالی** از ۴۴۲ شرکت کنندگان ای که در دو کارآزمایی به صورت تصادفی قرار گرفتند، ۴۴۱، ۴۳۴ و ۴۳۰ شرکت کنندگان به ترتیب ۴۸، ۲۴، ۳ و ۲۴ ساعت پس از درمان از نظر وجود عوارض دارویی احتمالی، مورد ارزیابی

بالاتر امودپساید (بیش از ۲۵ میلی‌گرم) در شرکت کنندگان مبتلا به کرم قلابدار نسبت به افراد مبتلا به *T. trichiura* نیاز بود. همانطور که انتظار می‌رفت، آلبندازول در برابر کرم قلابدار مؤثرتر بود، هرچند میزان پاسخ درمانی در کارآزمایی ما کمتر از نتایج بدست آمده در مطالعات اخیر در همان محل بود (۷۰٪ در مقابل ۸۲٪). (۱۷) نیاز به دوزهای کمی بالاتر امودپساید در شرکت کنندگان آلوده به کرم قلابدار برای دستیابی به اثربخشی مشابه نسبت به شرکت کنندگان آلوده به *T. trichiura* می‌تواند چندین توجیه داشته باشد. اول، تعداد عفونت‌های همزمان با کرم‌های منتقله از خاک در کارآزمایی کرم قلاب دار بیشتر از کارآزمایی *T. trichiura* بود؛ یافته‌ای که می‌توانست بر عملکرد امودپساید تأثیر منفی بگذارد (۱۹) دوم، تفاوت در پاتوفیزیولوژی و محل انگل‌ها که می‌تواند بر اثربخشی تأثیر گذاشته باشد. کرم‌های قلابدار انگل‌های داخل مجرای هستند، در حالی که انگل‌های *T. trichiura* به سریع بودن توزیع بافتی امودپساید، انگل‌های *T. trichiura* بیشتر در معرض داروی قرار می‌گیرند. (۲۰) تقریباً تمام عوارض جانبی گزارش شده از نظر شدت، خفیف درجه بندی شدنده و هیچ عارضه جانبی جدی گزارش نشد. اکثر عوارض جانبی اختلالات مربوط به بینایی بود. همه این اختلالات از نظر شدت خفیف بودند و خود به خود بطریف شدند. در این کارآزمایی‌ها، بیشترین تعداد اختلالات بینایی ۳ ساعت پس از درمان گزارش شد که این مشاهده، طبق با نتایج مطالعه فاز است که تعداد زیادی از اختلالات بینایی در طول ارزیابی پایه، قبل از تجویز درمان یا دارونما وجود داشته است. آزمون‌های ما چندین محدودیت دارد. اول، اینکه، ما به اندازه نمونه پیش‌بینی شده در کارآزمایی کرم قلابدار نرسیدیم و

بزرگسالان مبتلا به عفونت *T. trichiura* و کرم قلابدار، در جزیره Pemba در تانزانیا انجام شد. در این کارآزمایی‌ها، برای دو نمونه مدفوع و آنالیز آن، از تکنیک اسمیرخیم Kato-katz (متدى که توسط WHO و سازمان غذا و داروی امریکا پیشنهاد شده است) استفاده شد. در این روش برای هر نمونه دو اسالید، در روزهای اول، ۱۴ و ۲۱ پس از درمان ارزیابی شدند. (۱۵) آستانه مثبت بودن انگل، مقدار ۴۸ تخم در هر گرم، تعیین شد؛ زیرا حساسیت تشخیصی تکنیک Kato-Katz با شدت عفونت و تعداد اسالیدهای که غربال می‌شوند، متفاوت می‌شود. (sampling effort) امودپساید در تمامی دوز‌ها، در برابر عفونت‌های تریکوریس تریکیورا و کرم قلابدار اثر بخشی بیشتری از آلبندازول و دارونما از خود به نمایش گذاشت. طبق بررسی انجام شده، حتی پایین ترین دوز امودپساید (۵ میلی‌گرم) با نرخ بهبودی ۸۳٪ در برابر عفونت تریکوریس تریکیورا اثر بخشی از خود شان داد که در این دوز، میانگین هندسی مشاهده شده، نشان از کاهش تخم، به مقدار ۶٪ داشت. اثربخشی امودپساید با افزایش دوز، افزایش می‌یافتد و در دوز ۱۵ میلی‌گرم، میزان بهبودی ۱۰۰٪ و به وضعیت کله (پلاتو) رسید. طبق مطالعه پنداگانه اخیر، درحال حاضر بهترین درمان‌های در دسترس برای تریکوریس تریکیورا، یعنی آلبندازول و آبیورمکتین، میزان پاسخ درمانی تقریباً بین ۱۴ تا ۶۶٪ بوده، و در جزیره Pemba تانزانیا (مکان همین مطالعه) مشابه مطالعه ما و ۴۹٪ بوده است. (۱۷) مشاهده ما از اثربخشی کمتر آلبندازول-بنوان active comparator در برابر عفونت *T. trichiura* با افزایش دوز، روند یافته‌های چندین مطالعه دیگر مطابقت دارد (۶۰ و ۱۸٪). روند مشاهده کردیم، که این بار در دوز ۲۵ میلی‌گرم به سطح کله و پلاتو رسید. برای رسیدن به میزان بهبودی حداقل ۹۰٪، دوز



شکل ۲. نرخ‌های درمان مشاهده شده و پیش‌بینی شده.

شکل بالا، درصدهای مشاهده شده و پیش‌بینی شده شرکت کنندگان مبتلا و بهبود یافته *Trichuris trichiura* (شکل چپ) و کرم قلابدار (شکل راست) را نشان میدهد که در میان افرادی که دارونما، دوز‌های متفاوت امودپسید و یا آلبندازول دریافت کرده‌اند، بهبود یافته‌اند. نتیجه اولیه، میزان بهبودی ۱۴ تا ۲۱ روز پس از درمان بود که به عنوان درصد شرکت کنندگان مبتلا *T. trichiura* یا تخم‌های کرم قلابدار در نمونه‌های مدفوع با استفاده از روش خشیم اسمیر (Kato-Katz) محاسبه شد. (نوارهای ۹۵٪ فواصل اطمینان را نشان می‌دهد) برای منحنی‌های دوز-پاسخ پیش‌بینی شده، از مدل‌های هذلولی  $E_{max}$  در پسته DoseFinding نرمافزار R (بنیاد R برای محاسبات آماری) استفاده کردیم. بخش سایه‌زده شده فاصله اطمینان ۹۵٪ را نشان می‌دهد.

**(Intention-to-Treat Population).** جدول ۳- علائم شرکت کنندگان، در ابتداء، درمان و عوارض، جانشی، ساعت بی، از دهان.

جدول ۳- علائم شرکت کنندگان در ابتدای درمان و عوارض جانبی ۲ ساعت پس از درمان (Intention-to-Treat Population).								
آلتندازول	اعوادپساید				دارونما	متغیر		
	۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	۱۵ میلی گرم	۲۰ کیلی گرم		۲۵ میلی گرم	۳۰ میلی گرم	
علائم بیماران در ابتدای درمان								
۵۶	۵۴	۵۵	۵۵	۵۶	۵۴	۵۵	۵۸	تعداد شرکت کنندگان
۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	میانگین دمای بدن (درجه سانتیگراد)
٪ علائم - تعداد (%)								
(۷۰) ۱۱	(۳۴) ۹	(۳۳) ۱۸	(۲۶) ۱۴	(۲۲) ۱۳	(۲۴) ۱۳	(۲۲) ۱۲	(۲۲) ۱۳	تاری دید
(۷۰) ۱۱	(۳۱) ۱۱	(۲۲) ۱۲	(۱۸) ۱۰	(۲۵) ۱۴	(۱۷) ۹	(۲۲) ۱۲	(۱۲) ۷	ترس از نور (Photophobia)
(۱۶) ۹	(۱۵) ۸	(۱۸) ۱۰	(۲۰) ۱۱	(۲۲) ۱۳	(۱۱) ۶	(۲۰) ۱۱	(۱۴) ۸	سردرد
(۱۴) ۸	(۱۵) ۸	(۱۶) ۶	(۱۶) ۹	(۱۱) ۶	(۱۳) ۷	(۱۱) ۶	(۱۹) ۱۱	اختلال بینایی
(۱۱) ۶	(۱۱) ۶	(۶) ۳	(۱۷) ۴	(۱۲) ۷	(۱۸) ۱۰	(۹) ۵	(۱۲) ۷	خارش
(۹) ۵	(۴) ۲	(۱۱) ۶	(۱۳) ۷	(۱۱) ۶	(۴) ۲	(۶) ۳	(۱۰) ۶	سرگیجه
(۷) ۴	(۷) ۱	(۴) ۲	(۶) ۵	(۵) ۳	(۵۷) ۳۱	(۷) ۴	(۳) ۲	دل درد
(۷) ۴	(۷) ۱	(۵) ۳	(۵) ۳	(۲) ۱	(۴) ۲	-	-	حالت تهوع
(۷) ۱	(۴) ۴	-	-	-	-	-	-	اسهال
(۷) ۱	(۷) ۱	-	-	-	-	-	-	استفراغ
۷۹	۷۱	۷۱	۷۲	۷۸	۷۱	۷۰	۷۳	تعداد بیمارانی که حداقل یک علامت را داشتند
علائم جانبی ۲ ساعت پس از درمان								
۸۵۵	۵۲	۵۵	۵۵	۵۶	۵۴	۵۵	۵۸	تعداد شرکت کنندگان
۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۴	میانگین دمای بدن (درجه سانتیگراد)
٪ عارضه جانبی - تعداد (%)								
(۷) ۱	(۴۰) ۲۱	(۴۴) ۲۴	(۲۹) ۱۶	(۲۷) ۱۵	(۱۸) ۱۰	(۹) ۵	(۹) ۵	تاری دید
(۱۱) ۶	(۴۲) ۲۲	(۲۶) ۱۴	(۳۴) ۱۹	(۳۰) ۱۷	(۱۳) ۷	(۱۶) ۹	(۵) ۳	سرگیجه
(۱۱) ۶	(۲۸) ۱۵	(۲۹) ۱۶	(۲۶) ۲۰	(۲۰) ۱۱	(۲۰) ۱۱	(۱۶) ۹	(۱۷) ۱۰	سردرد
(۷) ۱	(۸) ۴	(۷) ۱	(۴) ۲	(۴) ۲	(۲) ۱	(۴) ۲	(۳) ۲	اختلال بینایی
(۴) ۲	(۶) ۳	(۷) ۱	-	(۵) ۳	-	(۴) ۲	-	ترس از نور (Photophobia)
(۷) ۴	-	(۴) ۲	(۲) ۱	(۵) ۳	-	(۴) ۲	(۷) ۴	دل درد
(۶) ۳	(۷) ۱	(۷) ۱	(۴) ۲	-	(۴) ۲	(۴) ۲	(۲) ۱	حالت تهوع
-	(۷) ۱	-	-	(۲) ۱	-	-	-	خارش
-	-	-	-	-	-	-	-	اسهال
-	-	-	-	-	-	-	-	استفراغ
-	(۴) ۲	(۴) ۲	(۵) ۳	(۲) ۱	-	-	-	سایر +
۱۶	۴۴	۴۲	۴۵	۲۷	۱۸	۱۸	۱۶	تعداد بیمارانی که حداقل یک علامت را داشتند

- Mechanisms of action of emodepside. *Parasitol Res* 2005; 97: Suppl 1: S1-S10.
10. Martin RJ, Buxton SK, Neveu C, Charvet CL, Robertson AP. Emodepside and SL0-1 potassium channels: a review. *Exp Parasitol* 2012; 132: 40-6.
  11. Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol* 2004; 20: 469-76.
  12. Karpstein T, Pasche V, Haberli C, Scandale I, Nedo A, Keiser J. Evaluation of emodepside in laboratory models of human intestinal nematode and schistosome infections. *Parasit Vectors* 2019; 12: 226.
  13. Montresor A, Crompton DWT, Hall A, et al. Guidelines for the evaluation of soiltransmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level: a guide for managers of control programmes Geneva: World Health Organization, 1998.
  14. Kulke D, Krucken J, Harder A, von Samson-Himmelstjerna G. Efficacy of cyclooctadepsipeptides and aminophenylamidines against larval, immature and mature adult stages of a parasitologically characterized trichurosis model in mice. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2698.
  15. Basic laboratory methods in medical parasitology. Geneva: World Health Organization, 1991.
  16. Levecke B, Brooker SJ, Knopp S, et al. Effect of sampling and diagnostic effort on the assessment of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis and drug efficacy: a meta-analysis of six drug efficacy trials and one epidemiological survey. *Parasitology* 2014; 141: 1826-40.
  17. Hurlmann E, Keller L, Patel C, et al. Efficacy and safety of co-administered ivermectin and albendazole in schoolaged children and adults infected with *Trichuris trichiura* in Cote d'Ivoire, Laos, and Pemba Island, Tanzania: a doubleblind, parallel-group, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 123-35.
  18. Patel C, Coulibaly JT, Schulz JD, N'Gbesso Y, Hattendorf J, Keiser J. Efficacy and safety of ascending dosages of albendazole against *Trichuris trichiura* in preschool-aged children, school-aged children and adults: a multi-cohort randomized controlled trial. *EClinicalMedicine* 2020; 22: 100335.
  19. Keller L, Welsche S, Patel C, et al. Long-term outcomes of ivermectin-albendazole versus albendazole alone against soil-transmitted helminths: results from randomized controlled trials in Lao PDR and Pemba Island, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15(6): e0009561.
  20. Gillon J-Y, Dennison J, van den Berg F, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of emodepside, a potential novel treatment for onchocerciasis (river blindness), in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 3949-60.

بنابراین از دقت برآوردهای بدست آمده ما، کم شد. دوم؛ ما از دارونما برای استاندارد کردن تعداد قرص های استفاده شده در هر گروه درمانی استفاده نکردیم. با این حال، اطلاعات مربوط به درمان تعیین شده از شرکت کنندگان پنهان شد و آنها قرص های تعیین شده را به صورت خصوصی دریافت کردند. سوم، عوارض جانبی گزارش شده بر اساس وجود و شدت علائم گزارش شده توسط شرکت کنندگان بود. گزارش عوارض جانبی مبتنی بر مشارکت کنندگان (Participant-Based)، می‌تواند به محققین کمک کند تا تجربیات شرکت کنندگان را با جزئیات بیشتری درکنند. همچنین می‌تواند کیفیت و کمیت اطلاعات اینمی (safety) را افزایش دهد، اما در عین حال این روش گزارش دهنی می‌تواند ذهنی و غیرواقعی باشد؛ یا میزان برخی از عوارض جانبی را اغراق شده و یا دست کم بگیرد. بنابراین لازم است در آینده، از یک ارزیابی استاندارد که شامل بررسی های ذهنی و عینی است، برای تعیین دقیق عوارض جانبی احتمالی مربوط به دارو در درمان با امودپساید استفاده شود.

کارآزمایی های تصادفی سازی شده و کنترل شده ما نشان داد که امودپساید در درمان عفونت های *A. lumbricoides* موثر است؛ با این حال لازم است جهت ثبت امودپساید برای کاربرد بالینی آن بعنوان درمان عفونت های کرمی منتقله از خاک در انسان، یک طرح خوب در نظر گرفته شود که شامل حداقل کارآزمایی فاز ۳ محوری در مناطق مختلف باشد.

#### منابع

1. Pullan RL, Smith JL, Jasparsaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors* 2014; 7: 37.
2. Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. *Lancet* 2018; 391: 252- 65.
3. Stolk WA, Kulik MC, le Rutte EA, et al. Between-country inequalities in the neglected tropical disease burden in 1990 and 2010, with projections for 2020. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(5): e0004560.
4. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med* 2004; 351: 799-807.
5. Else KJ, Keiser J, Holland CV, et al. Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 44.
6. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017; 358: j4307.
7. World Health Organization. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a framework for monitoring and evaluating progress of the road map for neglected tropical diseases 2021– 2030. 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341313>).
8. Krucken J, Holden-Dye L, Keiser J, et al. Development of emodepside as a possible adulticidal treatment for human onchocerciasis—the fruit of a successful industrial- academic collaboration. *PLoS Pathog* 2021; 17(7): e1009682.
9. Harder A, Holden-Dye L, Walker R, Wunderlich F.