



بررسی تاثیر "امودپساید" در درمان عفونت های کرم قلاب دار و تریکورس تریکیورای انسانی

چکیده

موسی احمدی^۱
شاهد احمدی^۲
سید مهدی امیرزاده^۲

مقدمه: درمان های فعلی برای عفونت های کرمی منتقله از خاک در انسان، اثربخشی کمی در برابر تریکورس تریکیورا دارند. امودپساید (Emodepside) - دارویی که در دامپزشکی کاربرد دارد و استفاده از آن در درمان اونکوسرکیازانسانی 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 تریکورس تریکیورای انسانی، دو فاز ۲۸، آزمون های کنترل شده، تصادفی و با محدوده ی دوز معین را پیش بردیم؛ در یک گروه امودپساید را (به صورت تک دوز خوراکی در دوزهای 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 تریکورس 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 تریکورس تریکیورا و عفونت کرم قلاب دار در روزهای ۱۴ تا ۲۱ پس از درمان با امودپساید و با استفاده از تکنیک اسمیرضخیم Kato-Katz مشخص گردید. وجود یا عدم وجود عارضه دارویی در ساعات ۳، ۲۴ و ۴۸ پس از دریافت داروی فوق یا دارونما مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: در مجموع ۲۶۶ نفر در تریال مربوط به *T. trichiura* و ۱۷۷ نفر نیز در آزمون مربوط به کرم قلاب دار، شرکت داده شدند. میزان پاسخ درمانی موردانتظار 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 ۳۳٪ (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 ساعات 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 تریکورس تریکیورا، اثربخشی نشان داد

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

وابستگی سازمانی نویسندگان

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

مقدمه:

سه تا از اصلی ترین کرم های منتقله از خاک شامل کرم قلاب دار (آنکیلوستوما دژونداله و نکاتور آمریکانوس)، تریکوریس تریکیورا (کرم شلاقی) و آسکاریس لومبریکوئیدس می باشند. بیش از ۱/۵ میلیارد نفر در سراسر جهان حداقل به یکی از این گونه های کرم های منقل شونده از خاک، مبتلا هستند (۱) بیشتر افراد این جمعیت آلوده، در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری با دسترسی ضعیف به منابع آب سالم و بهداشتی ساکن هستند. (۳/۲). عفونت های متوسط تا شدید ناشی از تریکوریس تریکیورا و یا کرم قلابدار یا هر دو آنها، معمولاً تظاهرات بالینی ای شامل درد در ناحیه شکم، اسهال، کم خونی فقر آهن و سندروم اسهال خونی تریکوریس، دارند (۵/۴). داروهای ضدکرم کم عارضه برای کنترل این عفونتهای منتقله از خاک و کاهش میزان عوارض مربوطه، در دسترس است اما اثربخشی این داروها بسیار متغیر اند.

استفاده گسترده از داروهای (با ساختار) بنزایمیدازول نظیر آلبندازول و میندازول، هنگام تجویز بصورت تک دوز، اثر بخشی کمی را در برابر عفونت *T. trichiura* نشان داده است اما اثربخشی آن در عفونت کرم قلاب دار در حد رضایت بخش و این اثر بخشی، در عفونت کرم آسکاریس بسیار کارآمد بوده است. (۶) هدف نقشه راه اخیر سازمان بهداشتی جهانی (WHO) برای بیماری های استوایی که مورد غفلت و اهمال قرار گرفته اند، حرکت از وضعیت "کنترل" عفونت های کرمی منتقله از خاک، به سمت "حذف" این عفونت ها به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی بوده است. (۷) با این حال، کارایی ضعیف داروهای ضدکرم فعلی با توجه و تاکید به روی *T. trichiura* (۷) مانعی برای از بین بردن این عفونت ها است. بنابراین داروهای ضد کرم جدیدی مورد نیاز است.

امودپساید دارویی نیمه ساختگی مشتق شده از PF1۰۲۲A و یکی از اعضای کلاس سیکلواکتادپسی پپتید است. تحقیقات گسترده در رابطه با استفاده از امودپساید برای درمان انکوسریکاز انسانی درحال انجام است (۸) داروی فوق، مکانیسم عمل منحصر بفردی در برابر نماتودها (۱۰/۹) از جمله کرم های مقاوم به بنزایمیدازول دارد (۱۱) و در مدل های آزمایشگاهی، عملکرد فوق العاده آن در برابر کرم های منتقل شونده از خاک، از جمله *T. muris* و کرم های قلاب دار، نشان داده شده است.

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

روش ها:

طراحی کارآزمایی و شرکت کنندگان:

در پنج منطقه اجرایی (Njug- Piki, Mtemani, Mapofu و uni و Ndongoni در جزیره پمبا، تانزانیا)، دو کارآزمایی فاز ۲a با کنترل 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 مدفوع آنان به مقدار ۴۸ تخم در هر گرم مدفوع را در حداقل 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 سابقاً یا اکنون، مبتلا به بیماری های مزمن سیستمیک، مانند 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 شیرده، افرادی

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

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

از تمامی افرادی که رضایت آگاهانه ارائه کردند دعوت شد تا دو نمونه مدفوع ارسال کنند. تکنسین های آزمایشگاهی با تجربه از هر نمونه مدفوع دو اسمیر ضخیم Kato-katz تهیه کردند. تکنسین ها از میکروسکوپ نوری برای تجزیه و تحلیل اسمیرها از نظر وجود تخم های *T. trichiura*، کرم قلابدار و *A. lumbricoides* استفاده کردند

پوشش 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 اندازه بلوک های ۸ و ۱۶ به طور تصادفی انتخاب شد. در هر کارآزمایی، شرکت کنندگان بر اساس شدت آلودگی به دو دسته تقسیم شدند: برای *T. trichiura*، گروه اول: تعداد کمتر تخم و شدت کمتر عفونت (۱ تا ۹۹۹ تخم در هر گرم مدفوع). در مقایسه با گروه دوم: تعداد بیشتر تخم و شدت متوسط یا شدید (≤ 1000 تخم در هر گرم مدفوع)؛ و در مورد کرم قلابدار تعداد کم (۱ تا ۱۹۹۹ تخم در هر گرم مدفوع) در مقایسه با شدت متوسط یا شدید (≤ 2000 تخم در هر گرم مدفوع). توالی های تصادفی سازی شده توسط یک متخصص آمار که در فعالیت های میدانی شرکت نداشت، تهیه شد. تکنسین های آزمایشگاه و پزشکان درگیر در مطالعه، از گروه ها بی اطلاع بودند.

برای پنهان کردن وظایف گروه از محقق که دوز آزمایشی را تجویز کرده بود، از پاکت های 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

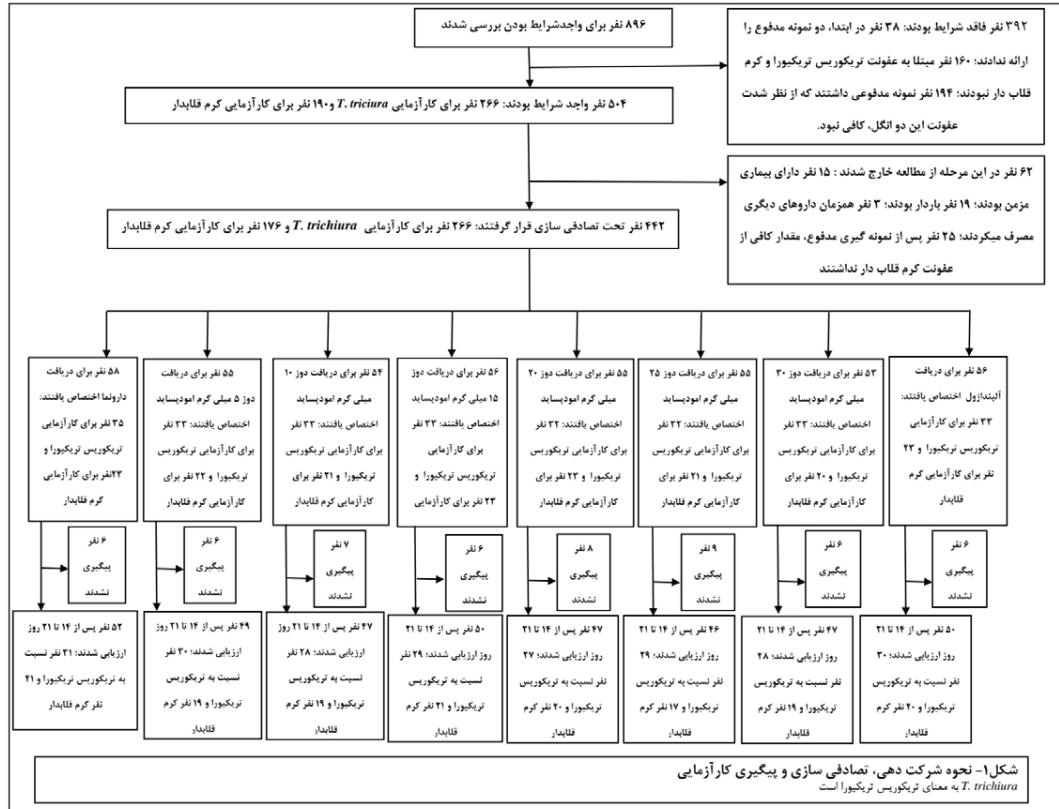
قبل از تجویز درمان یا دارونما، شرکت کنندگان صبحانه دریافت کردند و تحت معاینه فیزیکی و ارزیابی بالینی قرار گرفتند. که طی آن اطلاعات مربوط به جنس، سن، وزن، قد، دمای بدن و سایر ویژگی ها جمع آوری شد. سپس شرکت کنندگان یک دوز خوراکی ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ یا ۳۰ میلی گرم امودپساید (به صورت یک تا شش قرص ۵ میلی گرمی،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

نظارت بر کارآزمایی:

تاییدیه اخلاق از وزارت بهداشت زنگبار، آژانس غذا و داروی زنگبار و کمیته اخلاق شمال غرب و مرکز سوئیس اخذ شد. این کارآزمایی ها مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی و Good clinical practice اجرا شدند. بایر قرص های امودپساید و دارونما را اهدا کرد اما (این اهدا) طراحی و اجرای کارآزمایی ها را تحت تاثیر قرار نداد. همه نویسندگان صحت و کامل بودن داده ها و وفاداری کارآزمایی را به پروتکل، تضمین می کنند.

نتایج و پیامدها:

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



اثربخشی در برابر عفونت *T. trichiura*

از ۲۶۶ شرکت کننده در کارآزمایی *T. trichiura* که درمان داوربی یا دارونما (placebo) دریافت کرده بودند، ۲۳۲ نفر حداقل یک نمونه مدفوع را ارائه کردند و در تجزیه و تحلیل ما، گنجاندن شدند. در کمترین دوز امودپساید (۵ میلی گرم) میزان بهبودی بدست آمده ۸۵٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪) را نشان داد. میزان بهبودی با دوز ۱۵ میلی گرم از امودپساید به ۹۲٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪) افزایش یافت. میزان بهبودی با دوزهای ۲۰، ۲۵، ۳۰ میلی گرمی تنها کمی بیشتر شده بود. (جدول ۲ و شکل ۲). مقایسه‌های تعقیبی ((Post-huc) دوتایی دوزها نشان داد که ۵ میلی گرم امودپساید در برابر *T. trichiura* اثربخشی بیشتری نسبت به آبندازول (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*، باتوجه 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 ۱). در گروه امودپساید با دوز ۵ میلی گرمی، میانگین هندسی، نشان دهنده میزان کاهش تخم به ۹۹/۶٪ بود. (فاصله اطمینان ۹۵٪). در گروه امودپساید ۱۵ میلی گرمی نیز این عدد ۹۹/۹٪ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪). میانگین هندسی در همه گروه‌هایی که امودپساید با هر دوزی دریافت کرده بودند، کاهش قابل توجه تخم‌انگل را نسبت به گروهی که آبندازول ۷۶٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪)، و یا دارونما (۴۷/۳٪) دریافت کرده بودند نشان داده است.

همه شرکت کنندگانی که ۵ تا ۲۵ میلی گرم امودپساید دریافت کردند و دچار عفونت *T. trichiura* با شدت متوسط یا شدید بودند، پس از درمان، یا هیچ عفونتی نداشتند و یا عفونت خفیف را نشان دادند. یک شرکت کننده 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.

در گروه‌های امودپساید، ۱۴ تا ۲۱ روز پس از درمان و با استفاده از اسمیر ضخیم Kato-Katz تعیین شد. و نتایج ثانویه (اصلی) ۱۴ تا ۲۱ روز پس از درمان بر اساس میزان کاهش تخم *T. trichi-ura* و تخم کرم قلابدار، میزان بهبودی عفونت *A. lumbricoide* و پروفایل عوارض جانبی مشخص گردید.

خطرات و عوارض احتمالی

محققان، وجود عوارض دارویی را ۳ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از دریافت درمان یا دارونما با 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 ترمینولوژی رایج موبسه ملی سرطان (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) و نسخه ۵/۰ آن درجه بندی کردند. تمام شرکت کنندگانی که عوارض جانبی آن‌ها بیش از ۴۸ ساعت ادامه داشت، توسط یکی از پزشکان کارآزمایی ویزیت شدند یا به بیمارستان Chake-Chake منتقل شدند و تحت درمان قرار گرفتند. تیم کارآزمایی متعاقباً این شرکت کنندگان را تا رفع عوارض جانبی دنبال کرد.

نتایج:

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 کرم قلابدار در حداقل دو اسمیر ضخیم Kato-Katz و شدت عفونت حداقل تخم در هر گرم مدفوع) داشتند و به صورت تصادفی ۲۶۶ نفر برای آزمایش *T. trichiura* و ۱۷۶ نفر برای آزمایش کرم قلابدار (hook worm) انتخاب شدند. (شکل ۱). تعداد عفونت همزمان (coinfections) در کارآزمایی کرم قلابدار (به ترتیب ۱۶۳ و ۶۹ عفونت با دو و سه انگل) بیشتر از کارآزمایی *T. trichi-ura* بود. از همان ابتدا در هر کارآزمایی، جنس، سن، وزن، قد و شدت عفونت بین گروه‌ها متعادل بود. (جدول ۱).

جدول ۱- ویژگی های جمعیتی و بالینی در ابتدا. *								
آلبندازول	امودیسید						دارونما	مشخصه
	۳۰ میلی گرم	۲۵ میلی گرم	۲۰ میلی گرم	۱۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	۵ میلی گرم		
کارآزمایی تریکوریس تریکیورا								
تعداد بیماران	۳۳	۳۴	۳۲	۳۳	۳۳	۳۳	۳۵	۳۵
میان سن - سال (IQR)	(۴۰-۱۹) ۲۵	(۳۹-۲۰) ۲۶	(۳۶-۲۴) ۳۰	(۳۰-۱۹) ۲۴	(۳۵-۱۹) ۳۰	(۳۵-۱۹) ۲۱	(۳۵-۲۰) ۲۶	(۴۱-۲۴) ۳۲
جنسیت خانم (%)	(۶۱) ۲۰	(۷۳) ۲۴	(۶۸) ۲۳	(۶۲) ۲۰	(۷۹) ۲۶	(۷۳) ۲۴	(۶۷) ۲۲	(۶۳) ۲۲
میان وزن - کیلوگرم (IQR)	(۶۱-۵۲) ۵۶	(۶۲-۴۶) ۵۸	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۳-۵۰) ۵۹	(۶۰-۵۰) ۵۶	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۸-۵۱) ۵۹	(۷۰-۵۲) ۵۸
میان قد - سانتی متر (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
میانگین هندسی تعداد تخم در هر گرم مدفوع	۲۸۰/۵	۲۷۷/۵	۲۶۱/۹	۲۴۰/۱	۲۶۵/۵	۱۹۱/۳	۲۴۳/۳	۲۴۷/۸
میانگین حسابی تعداد تخم در هر گرم مدفوع	۶۴۷/۶	۱۵۳۲	۶۹۴/۱	۴۳۱/۶	۵۳۱/۳	۴۴۴/۷	۴۰۳/۱	۵۷۱/۷
شدت عفونت - تعداد (/) †								
شدت کم	(۸۸) ۲۹	(۸۸) ۲۹	(۸۵) ۲۹	(۸۸) ۲۸	(۸۸) ۲۹	(۸۸) ۲۹	(۸۸) ۲۹	(۸۹) ۳۱
شدت متوسط	(۱۲) ۴	(۶) ۲	(۱۵) ۵	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۱) ۴
شدت زیاد	۰	(۶) ۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰
عفونت همزمان انگل - تعداد (درصد)								
کرم قلاب دار	(۹) ۳	(۹) ۳	(۱۳) ۴	(۱۶) ۵	(۹) ۳	(۱۲) ۴	(۱۲) ۴	(۱۴) ۵
اسکاریس	(۱۵) ۵	(۲۴) ۸	(۲۱) ۷	(۲۸) ۹	(۱۵) ۵	(۲۷) ۹	(۳۳) ۱۱	(۳۷) ۱۳
لومبریکوئیدس	(۳) ۱	(۳) ۱	(۶) ۲	(۶) ۲	(۳) ۱	(۳) ۱	(۶) ۲	(۶) ۲
کرم قلابدار و اسکاریس لومبریکوئیدس	(۳) ۱	(۳) ۱	(۶) ۲	(۶) ۲	(۳) ۱	(۳) ۱	(۶) ۲	(۶) ۲
کارآزمایی کرم قلاب دار								
تعداد بیماران	۳۳	۲۰	۲۱	۲۳	۲۳	۲۱	۲۲	۲۳

میان سن - سال (IQR)	(۳۹-۲۴) ۳۰	(۳۶-۲۴) ۳۰	(۳۶-۲۸) ۳۰	(۴۲-۲۲) ۳۷	(۳۹-۲۲) ۲۹	(۳۵-۲۴) ۳۰	(۳۳-۱۹) ۲۷	(۳۴-۲۰) ۳۰
جنسیت خانم (%)	(۵۲/۲) ۱۲	(۵۲) ۱۱	(۴۳) ۹	(۷۰) ۱۶	(۶۵) ۱۵	(۵۲) ۱۱	(۴۱) ۹	(۵۲) ۱۲
میان وزن - کیلوگرم (IQR)	(۶۱-۵۲) ۵۶	(۶۲-۴۶) ۵۸	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۳-۵۰) ۵۹	(۶۰-۵۰) ۵۶	(۶۴-۵۱) ۵۵	(۶۸-۵۱) ۵۹	(۷۰-۵۲) ۵۸
میان قد - سانتی متر (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
میانگین هندسی تعداد تخم در هر گرم مدفوع	۲۳۳/۲	۲۴۵/۳	۱۸۶/۷	۳۳۴/۲	۱۶۴/۳	۲۹۴	۲۲۵/۷	۲۶۵/۵
میانگین حسابی تعداد تخم در هر گرم مدفوع	۵۷۷/۳	۴۴۵/۸	۲۸۹/۱	۶۷۳/۶	۴۶۶/۲	۶۶۹/۴	۴۳۶/۹	۴۹۳/۳
شدت عفونت - تعداد (/) †								
شدت کم	(۹۱) ۲۱	(۱۰۰) ۲۰	(۱۰۰) ۲۱	(۹۱) ۲۱	(۹۶) ۲۲	(۹۵) ۲۰	(۹۵) ۲۱	(۹۶) ۲۲
شدت متوسط	(۴) ۱	۰	۰	(۴) ۱	۰	۰	(۵) ۱	(۴) ۱
شدت زیاد	(۴) ۱	۰	۰	(۴) ۱	(۴) ۱	(۵) ۱	۰	۰
عفونت همزمان انگل - تعداد (درصد) ‡								
تریکوریس تریکیورا	(۹۱) ۲۱	(۹۰) ۱۸	(۸۶) ۱۸	(۹۱) ۲۱	(۸۷) ۲۰	(۱۰۰) ۲۱	(۸۶) ۱۹	(۹۱) ۲۱
اسکاریس	(۳۵) ۸	(۵۵) ۱۱	(۴۳) ۹	(۴۳) ۱۰	(۲۶) ۶	(۳۳) ۷	(۵۵) ۱۲	(۴۳) ۱۰
لومبریکوئیدس	(۳۰) ۷	(۵۰) ۱۰	(۴۳) ۹	(۴۳) ۱۰	(۲۶) ۶	(۳۳) ۷	(۵۰) ۱۱	(۳۹) ۹
تریکوریس تریکیورا و اسکاریس لومبریکوئیدس	(۳۰) ۷	(۵۰) ۱۰	(۴۳) ۹	(۴۳) ۱۰	(۲۶) ۶	(۳۳) ۷	(۵۰) ۱۱	(۳۹) ۹

* درصدها به دلیل گرد کردن ممکن است به ۱۰۰ اضافه نشوند؛ IQR نشان دهنده محدوده بین چارکی
 † شدت عفونت *T. trichiura* به عنوان شدت کم (۱ تا ۹۹۹ تخم در هر گرم مدفوع)، شدت متوسط (۱۰۰۰ تا ۹۹۹۹ تخم در هر گرم مدفوع)، یا شدت زیاد (≥ 10000 تخم در هر گرم مدفوع) طبقه بندی شد.
 ‡ شدت عفونت کرم قلابدار به عنوان شدت کم (۱ تا ۱۹۹۹ تخم در هر گرم مدفوع)، شدت متوسط (۲۰۰۰ تا ۳۹۹۹ تخم در هر گرم مدفوع) یا شدت زیاد (≥ 4000 تخم در هر گرم مدفوع) طبقه بندی شد.

جدول ۲- اثربخشی در برابر عفونت تریکوریس تریکیورا و کرم قلاب دار							
آبندازول	امودپساید	دارونما	متغیر				
	۳۵ میلی گرم	۳۰ میلی گرم	۲۰ میلی گرم	۱۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	۵ میلی گرم	
کارآزمایی تریکوریس تریکیورا							
تعداد بیماران	۳۱	۳۰	۲۸	۲۹	۲۷	۲۹	۳۰
مثبت برای <i>T. trichiura</i> بعد از درمان	۲۸	۵	۲	۰	۱	۰	۲۵
نرخ بهبودی (% CI)	۱۰ (۲ تا ۲۶)	۸۳ (۶۵ تا ۹۴)	۸۵ (۶۹ تا ۹۳)	۱۰۰ (۸۸ تا ۱۰۰)	۹۶ (۸۱ تا ۹۹)	۹۷ (۸۲ تا ۹۹)	۸۹ (۷۳ تا ۹۸)
مشاهده شده	۱۰ (۲ تا ۲۶)	۸۳ (۶۵ تا ۹۴)	۸۵ (۶۹ تا ۹۳)	۱۰۰ (۸۸ تا ۱۰۰)	۹۶ (۸۱ تا ۹۹)	۹۷ (۸۲ تا ۹۹)	۸۹ (۷۳ تا ۹۸)
پیش بینی شده*	۱۰ (۲ تا ۲۶)	۸۵ (۶۹ تا ۹۳)	۹۰ (۸۴ تا ۹۴)	۹۲ (۸۶ تا ۹۶)	۹۳ (۸۶ تا ۹۳)	۹۳ (۸۶ تا ۹۳)	۹۴ (۸۵ تا ۹۷)
نرخ بهبودی با توجه به شدت عفونت اولیه / (تعداد شرکت کنندگان (کل)†)							
شدت کم	۱۰ (۳/۳)	۷۶ (۲۹/۳۲)	۷۶ (۲۹/۳۲)	۸۶ (۲۹/۳۵)	۷۹ (۲۸/۳۲)	۸۳ (۲۹/۳۴)	۸۳ (۲۹/۳۴)
شدت متوسط	۰ (۴/۰)	۷۵ (۴/۳)	۷۵ (۴/۳)	۱۰۰ (۴/۴)	۱۰۰ (۴/۴)	۸۰ (۵/۴)	۰ (۲/۰)
شدت زیاد	-	-	-	-	-	-	-
میانگین هندسی تعداد تخم در هر گرم مدفوع پس از درمان	۱۳۵/۹	۰/۹	۰/۳	۰	۰/۲	۰/۱	۰/۵
میانگین هندسی نرخ کاهش تخم (% CI)							
مشاهده شده	۴۷/۳ (۱/۱ تا ۷۳/۹)	۹۹/۶ (۹۹ تا ۹۹/۹)	۹۹/۸ (۹۹/۴ تا ۱۰۰/۰)	۱۰۰/۰ (۱۰۰/۰ تا ۹۹/۶)	۹۹/۹ (۱۰۰/۰ تا ۹۹/۹)	۱۰۰/۰ (۱۰۰/۰ تا ۹۹/۹)	۹۹/۸ (۹۹/۵ تا ۱۰۰/۰)
پیش بینی شده*	۴۷/۳ (۳/۷ تا ۶۴/۵)	۹۹/۶ (۹۹/۴ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۸ (۹۹/۰ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۹ (۸۳/۴ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۹ (۷۲/۹ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۹ (۶۲/۸ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۹ (۵۴/۴ تا ۱۰۰/۰)
میانگین حسابی تعداد تخم در هر گرم مدفوع پس از درمان	۴۹۱/۴	۲۱/۴	۳/۶	۰	۸/۲	۰/۴	۵/۶
میانگین حسابی کاهش تخم (% CI)	۱۹/۳ (۱۰/۴ تا ۱۰۰/۰)	۹۵/۱ (۸۹/۱ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۲ (۹۶/۵ تا ۱۰۰/۰)	۱۰۰/۰ (۱۰۰/۰ تا ۹۹/۲)	۹۸/۲ (۹۳/۲ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۹ (۹۹/۸ تا ۱۰۰/۰)	۹۹/۷ (۹۶/۷ تا ۱۰۰/۰)
کاهش شدت عفونت پس از درمان / (تعداد شرکت کنندگان (کل) †)	۷۵ (۴/۳)	۱۰۰ (۴/۴)	۱۰۰ (۴/۴)	۱۰۰ (۴/۴)	۱۰۰ (۴/۴)	۱۰۰ (۵/۵)	۷۵ (۴/۳)
کارآزمایی کرم قلابدار							

(۲۱٪) در ۲۴ ساعت اول و ۲۶ شرکت کننده (۶٪) در ۴۸ ساعت اول گزارش شد (جدول ۳ و جدول ۳).

تعداد شرکت کنندگان در گروه‌های اموپساید 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 اموپساید با دوز ۳۰ میلی گرمی مشاهده شد. عوارض جانبی در گروه‌های اموپساید ۳۷٪ موارد (۱۶۴ از ۴۴۱ شرکت کننده) به سرعت پس از ۳ ساعت و در ۵٪ موارد (۱۶۴ از ۴۴۱ شرکت کننده) پس از ۴۸ ساعت از شروع درمان برطرف شد. شرکت کنندگان در گروه‌هایی که آبندازول و دارونما را دریافت کرده بودند عوارض جانبی کمتری را نسبت به شرکت کنندگان در گروه‌هایی که اموپساید دریافت کرده بودند را گزارش کردند. طبق ارزیابی محققان، اکثر عوارض جانبی گزارش شده در ساعات‌های ۳، ۲۴، و ۴۸ در گروه‌های اموپساید (در مجموع ۳۲۶ گزارش، ۹۶٪) از نظر شدت خفیف و ۱۴٪ گزارش از نظر شدت متوسط بودند و هیچ عارضه جانبی جدی نیز گزارش نشده است.

بحث:

اموپساید، 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 مدل‌های آزمایشگاهی عفونت کرمی منتقله از خاک، اکنون یک کاندید جذاب برای استفاده انسانی است (۱۲ و ۱۴). برای بررسی عوارض جانبی احتمالی دارو و همچنین اثر بخشی آن دو کارآزمایی کنترل شده تصادفی سازی شده، بر روی 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 اسمیرضخیم Kato-katz (متدی که توسط WHO و سازمان غذا و داروی آمریکا پیشنهاد

اثربخشی در برابر عفونت کرم قلابدار در کارآزمایی کرم قلابدار، ۱۵۶ شرکت کننده حداقل یک نمونه مدفوع را ارائه کردند (جدول ۲). افزایش در دوز اموپساید با افزایش میزان بهبودی ارتباط داشت (شکل ۲). در دوز ۵ میلی گرمی اموپساید 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 اموپساید (۷۰٪) مشابه میزان بهبودی مشاهده شده با آبندازول (۷۰٪) بود. با افزایش دوز، میانگین هندسی مقدار کاهش تخم نیز افزایش می‌یافت (شکل ۱) و در دوز ۲۰ میلی گرم به سطح کفه (پلاتو) رسید. اثربخشی اموپساید در برابر عفونت کرم قلابدار، با توجه به دوز اموپساید بر اساس وزن، در شکل ۲ نشان داده شده است.

اثربخشی در موارد عفونت همزمان *A. lumbricoides*:

در مجموع ۱۴۰ شرکت کننده در کارآزمایی‌های *T. trichiura* و کرم قلابدار، همزمان با *A. lumbricoides* آلوده بودند. آبندازول در برابر عفونت همزمان *A. lumbricoides* اثربخشی بالایی نشان داد (جدول ۱). در موارد درمان با اموپساید بین میزان بهبودی و دوز دارو رابطه مستقیم مشاهده شد در دوز‌های ۲۰ میلی گرم و بالاتر، میزان بهبودی مشاهده شده، افزایش می‌یابد. (۷۵ تا ۹۴٪)

ارزیابی عوارض احتمالی

از ۴۴۲ شرکت کننده‌ای که در دو کارآزمایی به صورت تصادفی قرار گرفتند، ۴۴۱، ۴۳۳ و ۴۳۰ شرکت کننده به ترتیب ۳، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از درمان از نظر وجود عوارض دارویی احتمالی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. درصد بالایی از شرکت کنندگان در زمان ارزیابی و گرفتن شرح حال عوارض جانبی نشان دادند (جدول ۱). شایع‌ترین علائم تاری دید (۲۳٪) از شرکت کنندگان، فتوفوبیا (۱۹٪) و سردرد (۱۷٪) بود. حداقل یک عارضه جانبی توسط ۱۹۶ شرکت کننده (۴۴٪) در ۳ ساعت اول، ۹۲ شرکت کننده

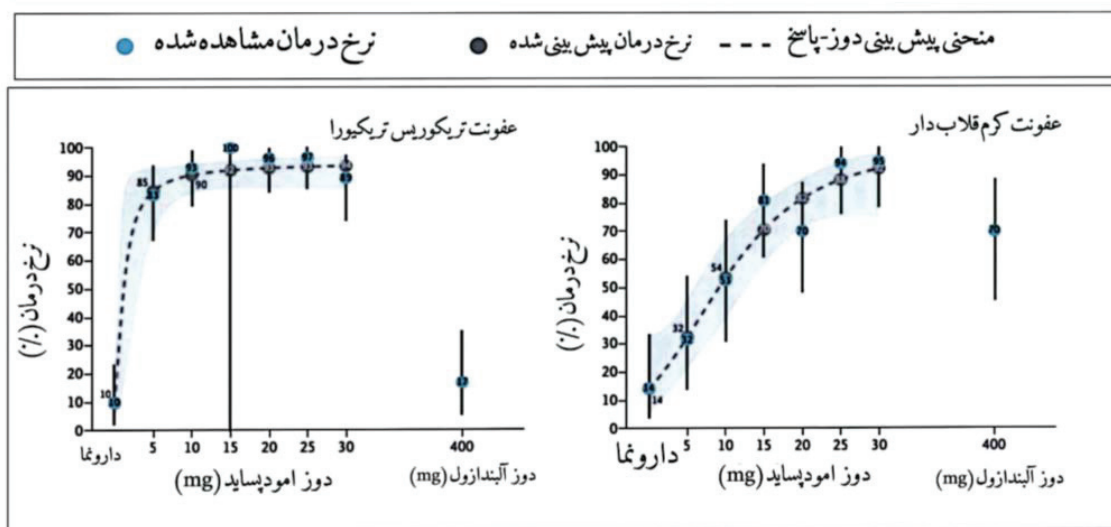
، آلبندازول در برابر کرم قلابدار مؤثرتر بود، هرچند میزان پاسخ درمانی در کارآزمایی ما کمتر از نتایج بدست آمده در مطالعات اخیر در همان محل بود (۷۰٪ در مقابل ۸۲٪). (۱۷) نیاز به دوزهای کمی بالاتر امودپساید در شرکت کنندگان آلوده به کرم قلابدار برای دستیابی به اثربخشی مشابه نسبت به شرکت کنندگان آلوده به *T. trichiura* می تواند چندین توجیه داشته باشد. اول، تعداد عفونت های همزمان با کرم های منتقله از خاک در کارآزمایی کرم قلاب دار بیشتر از کارآزمایی *T. trichiura* بود؛ یافته ای که می توانست بر عملکرد امودپساید تأثیر منفی بگذارد (۱۹) دوم، تفاوت در پاتوفیزیولوژی و محل انگل ها که می تواند بر اثربخشی تأثیر گذاشته باشد. کرم های قلابدار انگل های داخل مجرای هستند، در حالی که انگل های *T. trichiura* تا حدی ساکن بافت هستند (۵) بنابراین باتوجه به سریع بودن توزیع بافتی امودپساید، انگل های *T. trichiura* بیشتر در معرض دارو قرار می گیرند. (۲۰)

تقریباً تمام عوارض جانبی گزارش شده از نظر شدت، خفیف درجه بندی شدند 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 برطرف شدند. در این کارآزمایی ها، بیشترین تعداد اختلالات بینایی ۳ ساعت پس از درمان گزارش شد که این مشاهده، مطابق با نتایج مطالعه فاز ۱ است که تعداد زیادی از اختلالات بینایی در طول ارزیابی پایه، قبل از تجویز درمان یا دارونما وجود داشته است.

آزمون های ما چندین محدودیت دارد. اول اینکه، ما به اندازه نمونه پیش بینی شده در کارآزمایی کرم قلابدار نرسیدیم و بنابراین از دقت برآوردهای بدست آمده ما، کم شد. دوم؛ ما از دارونما برای استاندارد کردن تعداد قرص های استفاده شده در هر

شده است) استفاده شد. در این روش برای هر نمونه دو اسلاید، 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 اسلایدهایی که غربال می شوند، متفاوت می شود. (sampling effort)

امودپساید در تمامی دوز ها، در برابر عفونت های 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 میلی گرم) با نرخ بهبودی ۸۳٪ در برابر عفونت تریکوریس تریکیورا اثر بخشی از خود نشان داد که در این دوز، میانگین هندسی مشاهده شده، نشان از کاهش تخم، به مقدار ۹۹/۶٪ داشت. اثربخشی امودپساید با افزایش دوز، افزایش می یافت و در دوز ۱۵ میلی گرم، میزان بهبودی ۱۰۰٪ و به وضعیت کفه (پلاتو) رسید. طبق مطالعه چندگانه اخیر، در حال حاضر بهترین درمان های در دسترس برای تریکوریس تریکیورا، یعنی آلبندازول و آیورمکتین، 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- بعنوان active comparator- در برابر عفونت *T. trichiura* با یافته های چندین مطالعه دیگر مطابقت دارد (۶ و ۱۷ و ۱۸) ما. روند افزایش اثربخشی با افزایش دوز را، در کارآزمایی کرم قلابدار هم مشاهده کردیم، که این بار در دوز ۲۵ میلی گرم به سطح کفه و پلاتو رسید. برای رسیدن به میزان بهبودی حداقل ۹۰٪، دوز بالاتر امودپساید (بیش از ۲۵ میلی گرم) در شرکت کنندگان مبتلا به کرم قلابدار نسبت به افراد مبتلا به *T. trichiura* مورد نیاز بود. همانطور که انتظار می رفت



شکل ۲. نرخ های درمان مشاهده شده و پیش بینی شده.

شکل بالا، درصد های مشاهده شده و پیش بینی 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، دوز های متفاوت امودپساید و یا آلبندازول دریافت کرده اند، بهبود یافته اند. نتیجه اولیه، میزان بهبودی ۱۴ تا ۲۱ روز پس از درمان بود که به عنوان درصد شرکت کنندگان مبتلا به *T. trichiura* یا تخم های کرم قلابدار در نمونه های مدفوع با استفاده از روش ضخیم اسمیر Kato-Katz محاسبه شد. (نوارهای I، ۹۵٪ فواصل اطمینان را نشان می دهد). برای منحنی های دوز-پاسخ پیش بینی شده، از مدل های هذلولی E_{max} در بسته Dose Finding نرم افزار R (بنیاد R برای محاسبات آماری) استفاده کردیم. بخش سایه زده شده فاصله اطمینان ۹۵٪ را نشان می دهد.

جدول ۳- علائم شرکت کنندگان در ابتدای درمان و عوارض جانبی ۳ ساعت پس از درمان (Intention-to-Treat Population).								
آلبندازول	امودپساید						دارونما	متغیر
	۳۰ میلی گرم	۲۵ میلی گرم	۲۰ کیلی گرم	۱۵ میلی گرم	۱۰ میلی گرم	۵ میلی گرم		
علائم بیماران در ابتدای درمان								
۵۶	۵۳	۵۵	۵۵	۵۶	۵۴	۵۵	۵۸	تعداد شرکت کنندگان
۳۶/۴	۳۶/۴	۳۶/۳	۳۶/۴	۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۴	۳۶/۳	میانگین دمای بدن (درجه سانتیگراد)
علامت - تعداد (/)								
(۲۰) ۱۱	(۱۷) ۹	(۳۳) ۱۸	(۲۶) ۱۴	(۲۳) ۱۳	(۲۴) ۱۳	(۲۲) ۱۲	(۲۲) ۱۳	تاری دید
(۲۰) 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	(۲۳) ۱۳	(۱۱) ۶	(۲۰) ۱۱	(۱۴) ۸	سردرد
(۱۴) ۸	(۱۵) ۸	(۱۶) ۹	(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	(۲) ۱	(۴) ۲	(۹) ۵	(۵) ۳	(۵۷) ۳۱	(۷) ۴	(۳) ۲	دل درد
(۷) ۴	(۲) ۱	(۶) ۳	(۶) ۳	(۲) ۱	(۴) ۲	۰	۰	حالت تهوع
(۲) ۱	(۴) ۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	اسهال
(۲) ۱	(۲) ۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	استفراغ
۲۹	۳۱	۳۱	۳۷	۲۸	۳۱	۳۰	۳۳	تعداد بیمارانی که حداقل یک علامت را داشتند
عوارض جانبی ۳ ساعت پس از درمان								
*۵۵	۵۳	۵۵	۵۵	۵۶	۵۴	۵۵	۵۸	تعداد شرکت کنندگان
۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۳	۳۶/۳	میانگین دمای بدن (درجه سانتیگراد)
عارضه جانبی - تعداد (/)								
(۲) 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	(۳۶) ۲۰	(۲۰) ۱۱	(۲۰) ۱۱	(۱۶) ۹	(۱۷) ۱۰	سردرد
(۲) ۱	(۸) ۴	(۲) ۱	(۴) ۲	(۴) ۲	(۲) ۱	(۴) ۲	(۳) ۲	اختلال بینایی
(۴) ۲	(۶) ۳	(۲) ۱	۰	(۵) ۳	۰	(۴) ۲	۰	ترس از نور (Photophobia)
(۷) ۴	۰	(۴) ۲	(۲) ۱	(۵) ۳	۰	(۶) ۳	(۷) ۴	دل درد
(۶) ۳	(۲) ۱	(۲) ۱	(۴) ۲	۰	(۴) ۲	(۴) ۲	(۲) ۱	حالت تهوع
۰	(۲) ۱	۰	۰	(۲) ۱	۰	۰	۰	خارش
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	اسهال
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	استفراغ
۰	(۴) ۲	(۴) ۲	(۵) ۳	(۲) ۱	۰	۰	۰	سایر †
۱۶	۳۴	۳۲	۳۵	۲۷	۱۸	۱۸	۱۶	تعداد بیمارانی که حداقل یک علامت را داشتند
* یکی از شرکت کنندگان گروه آلبندازول، برای ارزیابی عوارض ۳ ساعت پس از درمان، در دسترس نبود.								
† سایر عوارض جانبی شامل بیوست، بثورات پوستی، درد عضلانی و ضعف عضلانی بود.								

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. Hurlimann 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'Gbeso 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.

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)، می تواند به محققین کمک کند تا تجربیات شرکت کنندگان را با جزئیات بیشتری درک کنند. همچنین می تواند کیفیت و کمیت اطلاعات ایمنی (safety) را افزایش دهد، اما در عین حال این روش گزارش دهی می تواند 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 *T. trichiura*، کرم قلابدار و *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, Jasrasaria 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.