

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر آمفوتریسین B به عنوان خط اول درمان در مقایسه با گلوکانتیم در لیشمانيوز احشایی

عبدالله بنی هاشم^۱، فرهاد حیدریان^{۲*}، سیمین هیرادفر^۳، مهران نوری^۴، علی خاکشور^۵، محسن شجاع^۶

^۱ دانشیار گروه اطفال، بیمارستان دکتر شیخ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ دانشیار گروه اطفال، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ پاتولوژیست، بیمارستان دکتر شیخ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴ متخصص اطفال، بیمارستان دکتر شیخ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ استادیار گروه اطفال، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۶ کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

*نویسنده مسئول: گروه اطفال، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

پست الکترونیک: heydarianf@mums.ac.ir

وصول: ۱۳۹۰/۸/۱۴ اصلاح: ۱۳۹۰/۱۰/۷ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۶

چکیده

زمینه و هدف: تخمین زده می شود که لیشمانیاها ۵۰-۱۰۰ میلیون نفر را در تمام کشورها آلوده می نمایند. اشکال مختلف بیماری از نظر علت، مشخصات اپیدمیولوژیک، انتقال و توزیع جغرافیایی با هم متفاوتند. آلودگی انسان هنگامی روی می دهد که مدت‌ها آندمیک بوده اند گزارش در تماس با چرخه زونوتیک قرار دهد. در طی دهه اخیر افزایش تعداد موارد در تعدادی از کانونهایی که مدت‌ها آندمیک بوده اند گزارش شده است. و این در حالی است که درمان این بیماران خیلی سخت و طولانی است، و گلوکانتیم به عنوان داروی انتخاب اول در درمان بیماران کالا آزار، با افزایش موارد عدم پاسخ به این دارو مواجه بوده است لذا در این مطالعه تلاش شده است اثر درمانی گلوکانتیم با آمفوتریسین B در درمان کالا آزار به عنوان خط اول درمان مورد مقایسه قرار گیرد.

مواد و روش کار: با توجه به اینکه علائم این بیماری مبهم (بی حالی، ضعف، کاهش وزن و اشتها، تب) می باشد و تشخیص آن سخت است. بیماران مراجعه کننده با علائم کاهش رده های خونی در آزمایش خون و بزرگی طحال، که علت دیگری برای آنها پیدا نمی شد، تحت آسپیراسیون مغز استخوان فرار گرفتند. و توسط همانولوژیست ماهر لامهای خونی بررسی و تشخیص قطعی کالا آزار با دیدن جسم لشمن در نمونه ها داده شد. در این مطالعه آینده نگر، ۱۹ بیمار با سن ۱۰/۵-۱۰ سال و با کالا آزار (لیشمانیوز احشایی) به طور تصادفی به دو گروه تقسیم و مورد بررسی قرار گرفت. ۱۹ بیمار از ۱۹ بیمار آمفوتریسین B و بقیه تحت درمان با گلوکانتیم قرار گرفتند.

یافته ها: تب در ۱۰۰٪ گروه تحت درمان با آمفوتریسین B در روز ۳-۵ قطع شد، ولی در گروه گلوکانتیم داشت. رگرسیون طحال در طول ۳-۶ ماه بعد از درمان در گروه آمفوتریسین ۸۳٪ و در گروه گلوکانتیم ۴۲٪ بود. بهبود ترومبوسیتوپنی در پایان ماه اول در گروه آمفوتریسین ۸۵٪ و در گروه گلوکانتیم ۲۱٪ گزارش شد. بهبود اثوزینوفیلی در پایان ماه اول در گروه آمفوتریسین ۱۳٪ و در گروه گلوکانتیم ۴۲٪ بدست آمد ($P=0.05$). دو نفر از گروه درمان با گلوکانتیم فوت شدند ($P=0.02$). در صورتی که تمام بیمارانی که آمفوتریسین B دریافت کردند با موقیت درمان شدند.

نتیجه گیری: آمفوتریسین B می تواند کالا آزار را به طور کامل با بهبود تب و ترومبوسیتوپنی سریعتر نسبت به گلوکانتیم درمان کند.

واژه های کلیدی: کالا آزار، آمفوتریسین B، گلوکانتیم

مقدمه

علائم و نشانه های آن عبارتند از تب، بی قراری، کاهش

اشتها، کم خونی، لنفادنوباتی، پان سیتوپنی، از دست دادن

وزن، اتساع شکم، هپاتومگالی و اسپلنومگالی [۱،۴،۵،۶،۷].

کالا آزار یک بیماری بالقوه کشنده است و گسترشی جهانی

داشته و بسیاری از کشورها را درگیر کرده است [۱،۲،۳].

دو گروه تقسیم شدند و محقق نقشی در انتخاب بیماران برای نوع درمان نداشت. با توجه به اینکه برای تعدادی از بیماران ادامه درمان در شهرستان انجام شد و اطلاعات کامل آنها در دسترس نبود از مطالعه حذف شدند و نمونه ها در دو گروه مساوی نشد.

۱۲ بیمار تحت درمان با داروی آمفوتریسین B (۱ میلی گرم / کیلوگرم هر روز) به مدت ۸ هفت، و ۷ بیمار با گلوکانتیم (mg/kg ۲۰ در روز) به مدت ۴ هفت طبق رفرنس های مورد درمان قرار گرفتند [۲۰، ۲۱].

داده های آماری با نرم افزار SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ضریب اطمینان ۹۵٪ در نظر گرفته شد و تحلیل آماری توسط آزمونهایی از قبیل آزمون فیشر انجام شد.

جنبه های اخلاقی توسط کمیته منطقه ای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد قبل از جمع آوری داده ها مورد تأیید قرار گرفت و از والدین کودکان رضایت گرفته شد و وارد مطالعه شدند.

یافته ها

بیشتر بیماران زن (۵۷/۸٪ زن در مقابل ۴۲/۲٪ مرد) که غالباً بین ۱ تا ۵ سال (۵۲/۷ درصد) بودند. ۵۷/۹٪ از موارد از خراسان شمالی بودند. علائم بیماری در جدول ۱ نشان داده شده است. ۱۰۰٪ بیماران بزرگی طحال و ۹۵٪ تب و ۹۰٪ آنمی داشتند. نشانه های بیماران در جدول دو آورده شده است. ۱۰۰٪ بیماران کاهش اشتها و بی قراری داشتند. همه بیماران کم خونی و ۸۴٪ از بیماران لکوپنی داشتند.

ترومبوبیوتیپنی در ۸۹/۴٪ و ائوزینوپنی در ۸۴/۲ درصد از بیماران نشان داد. آسپیراسیون مغز استخوان کاهش رده سلولی اریتروئید و میلتوئید در ۸۹/۴٪ موارد و جسم لیشمن در ۱۰۰٪ نشان داد. مقایسه بین آمفوتریسین B و گلوکانتیم در تب در جدول ۳ نشان داده شده است.

هنوز گلوکانتیم خط اول درمان است ولی شکست آن در مقابل آمفوتریسین B بیشتر شده است.

در مطالعه ای تاکار^۱ و همکاران نشان دادند که آمفوتریسین B دارویی موثر با ۱۰۰٪ بهبودی در درمان کالا آزار است، در حالی که تنها ۴۶/۶٪ بیماران دریافت کننده گلوکانتیم بهبود یافته و همچنین تعدادی مرگ و میر نیز در این گروه گزارش شد [۸]. مطالعه ای دیگر نشان داد که ۵۲٪ از بیمارانی که گلوکانتیم دریافت کردند کامل درمان نشدند [۹]. در مطالعه ای آمفوتریسین B تجویز شده به ۲۰ بیمار با بهبود بالینی آنها شامل رگرسیون طحال و افزایش هموگلوبین، تعداد سلول های سفید خون و پلاکت همراه بود [۱۰].

در گزارش دیگری بیماران مبتلا به لیشمانيوز احشائی که آمفوتریسین B گرفتند با ناپدید شدن سریع تر تب و رگرسیون طحال درمان شدند. اما تنها ۶۲/۵٪ بیماران دریافت کننده آنتیموان پنج ظرفیتی درمان شدند [۱۱]. از سوی دیگر درمان سنتی با گلوکانتیم همراه کاهش پاسخ به درمان فقط ۶۰٪ تا ۷۱٪ بود [۹، ۱۲]، و همچنین عدم تحمل دارو ممکن است گاهی اوقات دیده شود [۱۳].

بنابراین به دلیل ویژگی های بالینی کالا آزار، این بیماری می تواند عامل ناراحت کننده ای برای بیماران باشد و بدون درمان مناسب، یک اختلال مرگبار است. درمان دارویی برای بیماران مبتلا می تواند سرعت بهبودی را بیشتر کند از این روی این مطالعه را به منظور مقایسه اثر آمفوتریسین B و گلوکانتیم در درمان کالا آزار انجام گردید.

روش کار

این مطالعه آینده نگر با توجه به مقالات دیگر و تجربه محقق به صورت طرح تحقیقاتی در قالب پایان نامه از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ در بیمارستان دکتر شیخ و بیمارستان قائم (عج) مشهد انجام شد. سن بیماران ۶/۵ ماه تا ۱۰ سال بود که ۱۹ نفر شامل ۸ مرد و ۱۱ زن مورد مطالعه قرار گرفتند. تشخیص تایید شده بیماران کالا آزار با آسپیراسیون مغز استخوان و دیدن جسم لیشمن توسط هماتولوژیست بود. کودکان به طور تصادفی یک در میان به

جدول ۱: علائم کالا آزار در بیماران

علائم	تعداد (درصد)
اسپلنومگالی	(۱۰۰)۱۹
تب	(۹۴/۷)۱۸
آنمی	(۸۹/۴)۱۷
دیستانسیون شکم	(۸۴/۲)۱۶
هپاتومگالی	(۵۲/۶)۱۰
پتشی و پورپورا	(۳۱/۵)۶
ایکتر	(۲۱)۴
اپیستاکسی	(۱۰/۵)۲

جدول ۲: نشانه های بیماران

نشانه	تعداد (درصد)
کاهش اشتتها	(۱۰۰)۱۹
بی قراری	(۱۰۰)۱۹
ضعف و بی حالی	(۸۹/۴)۱۷
درد شکم	(۷۸/۹)۱۵
کاهش وزن	(۷۳/۶)۱۴
استفراغ	(۳۱/۵)۶

جدول ۳: مقایسه بین آمفوتیریسین B و گلوکانتیم در تب

P- value	گلوکانتیم	آمفوتیریسین B	گروه
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تب
.۰/۰۵	(۱۰۰)۷	(۳۳/۳)۴	۴۸ ساعت اول
	(۰)۰	(۶۶/۶)۸	
<.۰۰۰۱	(۱۰۰)۷	(۰)۰	۳-۵ روز
	(۰)۰	۱۰۰(۰)۱۲	
.۰/۰۵	(۲۸/۸)۲	(۰)۰	۷ روز
	(۷۱/۴)۵	(۱۰۰)۱۲	
.۰/۱۷	(۱۴/۳)۱	(۰)۰	در طول هفته دوم
	(۸۵/۷)۶	(۱۰۰)۱۲	

جدول ۴: مقایسه بین دو دارو روی طحال

P-value	گلوکانتیم	آمفورتیسین B	گروه
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	رگرسیون طحال
0/۸	(۱۴/۳)۱	(۱۶/۷)۲	+
	(۸۵/۷)۶	(۸۳/۳)۱۰	-
0/۵	۲۸/(۵)۲	(۴۱/۷)۵	+
	۷۱/(۵)۵	(۵۸/۳)۷	-
0/۰۶	۴۲/(۸)۳	(۸۳/۳)۱۰	+
	(۵۷/۲)۴	(۱۶/۷)۲	-

جدول ۵: مقایسه بین دو دارو در ترموبوسیتوپنی

P- value	گلوکانتیم	آمفورتیسین B	گروه
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	بهبود ترموبوسیتوپنی
0/۸	(۲۸/۶)۲	(۳۳/۳)۴	+
	(۷۱/۴)۵	(۶۶/۷)۸	-
0/۰۱۷	(۲۸/۶)۲	(۸۵/۳)۱۰	+
	(۷۱/۴)۵	(۱۶/۷)۲	-

جدول ۶: مقایسه بین داروها در ائزوینوپنی

P-value	گلوکانتیم	آمفورتیسین B	گروه
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	بهبود ائزوینوپنی
0/۱	(۲۸/۶)۲	(۶۶/۷)۸	+
	(۷۱/۴)۵	(۳۳/۳)۴	-
0/۰۶	(۴۲/۸)۳	(۸۳/۳)۱۰	+
	(۵۷/۲)۳	(۱۶/۷)۲	-

بیماران تحت درمان با گلوکانتیم که از سمیت قلبی رنج می بردند دارو قطع شد، و ۲ نفر نیز فوت شدند. اما در تمام بیمارانی که از آمفوتیریسین B استفاده کردند هیچگونه اثرات جانبی جدی مشاهده نشد.

در گزارش دیگری دو گروه از بیماران مبتلا به کالآزار درمان شده با گلوکانتیم و آمفوتیریسین مقایسه شدند، تنها $35/7\%$ از موارد تحت درمان با گلوکانتیم (20 میلی گرم در هر کیلوگرم، عضلانی / روزانه 28 روز) درمان شدند $7/1\%$ از بیماران تجربه مسمومیت دارویی و 5% از بیماران عود و 5% موارد نیز به درمان پاسخ نداده بودند. اما تمام این موارد پس از دریافت آمفوتیریسین B (دوز 1 mg/kg روزانه تا 20 روز)، هم از نظر بالینی و هم آزمایشگاهی به طور کامل بدون عوارض جانبی قابل توجه دارویی پاسخ نشان دادند. نتایج این مطالعه خصوصاً در مورد نداشتن مرگ و میر و عارضه جانبی عمدۀ در گروه تحت درمان با آمفوتیریسین B شبیه مطالعه ما می باشد. این دارو با تخریب غشا سلولی انگل می تواند انگل‌ها را از بین ببرد. عدم پاسخ به درمان تنها در برخی بیماران مطالعه حاضر که گلوکانتیم گرفته بودند دیده شد. که این مسئله را می توان به مقاومت انگل به دلیل عدم فعالیت ردوکتاز انگل که دارو برای تاثیرگذاری به آن نیاز دارد می توان نسبت داد [۱۹]. همچنین استفاده نادرست از دارو و سرکوب ایمنی به واسطه سلول با توجه به سوء تغذیه ممکن است از عوامل عدم پاسخ به درمان باشند. از طرفی میزان مرگ و میر در این مطالعه $10/5$ درصد) شبیه مطالعات دیگر انجام شده در این زمینه بود [۷،۲۰].

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه و داده‌های موجود در زمینه مصرف گلوکانتیم در درمان کالآزار، که در آن مقاومت در برابر دارو، با سمت قابل توجه و تحمل کم در حال افزایش است، بهتر است آمفوتیریسین B به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته شود.

نتیجه گیری

آمفوتیریسین B، در مقایسه با گلوکانتیم تب و ترومبوسیتوپنی را سریعتر بهبود بخشیده و هیچ گونه عارضه قابل توجهی بر جای نمی گذارد. لذا پس از انجام مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بالاتر، می توان آن را به عنوان خط اول درمان لیشمانیوز احشایی توصیه نمود.

مقایسه بین آمفوتیریسین B و گلوکانتیم در رگرسیون طحال در جدول ۴ نشان داده شده است
مقایسه بین داروها در ترومبوسیتوپنی در جدول ۵ نشان داده شده است. مقایسه بین دو دارو در ائوزینوپنی در جدول ۶ نشان داده شده است. در هر دو گروه تا پایان هفته دوم تغییری در ائوزینوپنی دیده نشد.
دو نفر جان خود را از دست داده اند، که هر دو نفر متعلق به گروهی بودند که گلوکانتیم گرفته بودند ($10/5\%$). (P=۰/۰۲).

بحث

در این مطالعه در گروه تحت درمان با آمفوتیریسین بهبود تب و ترومبوسیتوپنی سریع تر مشاهده شد که از نظر آماری نیز اختلاف معنی داری با گروه گلوکانتیم داشت و هیچ گونه مرگ و میری نیز مشاهده نشد. همچنین رگرسیون اسپلنتومگالی که یک نشانه مهم است سریع در این گروه اتفاق افتاد. و با توجه به اینکه بسیاری از بیماران مطالعه حاضر مانند برخی از مطالعات دیگر [۴،۱۴] کمتر از 5 سال سن داشتند، این مسئله ممکن است تا حدی به دلیل ناکافی بودن پاسخ ایمنی در این گروه‌های سنی باشد. تابلوی شایع بالینی بیماران این مطالعه شبیه مطالعات دیگر [۱۴،۱۴] شامل تب، آنمی، اسپلنتومگالی، هپاتومگالی، از دست دادن اشتها و ضعف بود. در این مطالعه تقریباً در همه بیمارانی که آمفوتیریسین B گرفته بودند درمان سریعتر انجام گرفت. که این نتایج توسط مطالعات مشابه انجام شده در این زمینه مورد تأکید قرار گرفته اند [۱۵،۱۶،۱۷].

در مطالعه ای بین دو گروه از بیماران که با گلوکانتیم 20 میلی گرم / کیلوگرم در روز عضلانی به مدت 28 روز و گروه دیگر که با آمفوتیریسین B، 1 mg/kg/day در طول 2 ساعت به صورت داخل وریدی به مدت 20 روز درمان شدند، مقایسه ای صورت گرفت [۸].

اثر هر یک از داروها هم از نظر بالینی و هم توسط آزمون آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت. گروهی که تحت درمان با آمفوتیریسین B قرار گرفته بودند همگی بهبود یافته‌اند، اما تنها $46/6$ درصد از گروه تحت درمان با گلوکانتیم درمان شدند ($0/001$). همچنین در برخی از

References

1. Singh R.K,Pandey H.P,Sundar S, Visceral Leishmaniasis (Kala azar):Challenges ahead Indian J Med Res 123, March 2006,pp 331-334
2. Berman JD, Human leishmaniasis: clinical,diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 YEARS, Clin Infect dis 1996;24:684-703
3. Janvier F , Morillon M, Olliaro P, Visceral leish maniasis ; Clinical sensitivity and resistance to various therapeutic agents , Med Trop (Mars) 2008 Feb; 68(1):89-101
4. QueirozM.J.A, Alves J.G.B ,Correia J.B , Visceral Leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area, Jornal de pediatria-Vol 80,No2 2004,pp;141-6
5. Elnour IB, Akinbami FO, Shakeel A, Venugopalan P, Visceral Leishmaniasis in Omani children a review, Ann Trop paediatr 2001 Jun; 21(2):159-163.
6. Al -orainey IO, Gasim IY, Singh LM, Ibrahim B, Ukabam SO , Gonchikar D, Shekhawat BS, Visceral Leishmaniasis in Gizan , Saudia Arabi , Ann Saudi Med 1994 Sep;14(5):396-8
7. Tanoli ZM, Rai ME, Gandapur AS, Clinical presentation and management of Visceral Leishmaniasis, J Ayub Med coll Abbottabad 2005 ; Oct –Dec , 17(4):51-3
8. Thakur CP , Narayan S, A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate , as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leish maniasis , Annals of Tropical Medicine and parasitology, Vol 98. No 2, March 2004; PP. 129-138(10)
9. Sundar S, Rosenkaimer F, Lesser ML, Murray HW Immunochemotherapy for a systemic intracellular infection: accelerated response using interferon – gamma in Visceral Leishmaniasis , J Infect Dis. 1995;171:992-6.
- 10.Thakur C.P, A new strategy for elimination of kala-azar from rural Bihar , Indian J Med Res 126 , November 2007 ;PP 447-451
- 11.Mishra M, Biswas UK, Jha AM,Khan AB, Amphotericin versus sodium stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar, Lancet 1994 dec 10;344:98937):1599-600.
- 12.Jha TK,Singh NKP,Jha S, Therapeutic use of sodium stibogluconate in kala-azar from some hyperendemic districts of N, Bihar,India, J Assoc Physicians India 1992;40:868.
- 13.Minodier Noel G, Blan C P “et al”, Treatment of Visceral leishmaniasis in children Med Trop 2007 Feb; 67(1):73-8.
- 14.Tanir G, Taylan Ozkan A, Daglar E, Pediatric visceral Leishmaniasis in Turkey, Pediatr Int 2006 Feb; 48(1):66-9.
- 15.Mishra M, Biswas UK, Jha DN, Khan AB, Amphotericin versus pentamidine in antimony – arresponsive kala-azar , Lancet 1992 ;340:1256-7
- 16.Thakar CP, Singh PK, Hassan SM, Kuman R, Narian S, Kuman A, Amphotericin B deoxycholate treatment of Visceral Leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases ,Trans R soc Trop Med Hyg 1999; 93:319-23
- 17.Sundar S , Jha TK, Thakur CP , Eugel J, Sindermann H Fischer,” et al” , oral mitefossine for Indian Visceral Leishmaniasis N Engl J Med 2002 ;347:17 39-46
- 18.Agrawal S, Rai M, Sunder S, Management of Visceral Leishmaniasis, Indian perspective journal of Post graduate Medicine 2005; Vol 51, issue: 5 PP: 53-57.
- 19.Shaked-Mishan P, Ulrich N, Ephros M, Zilberstein D, Novel intracellular sbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in Leishmania donovani, J Biol Chem 2001; 276:3971-6
- 20.Tanoli ZM, Rai ME, Gandapur AS, Clinical presentation and management of visceral leishmaniasis, J Ayub Med Coll Abbottabad 2005 Oct-Dec;17(4):51-3
- 21.Behrman RE, Nelson textbook of pediatrics. 19 th ed, Philadelphia: Saunders 2011; P.1189

Original Article

Effects of Amphotericin B versus glucantime as first line of treatment in Visceral Leishmaniasis

Banihashem A¹, Heydarian F^{2*}, Hiradfar S³, Nouri M⁴, khakshour A⁵, Shoja M⁶

¹ Associated professor of Pediatrics, Dr.Sheikh hospital, Mashhad, Iran

² Associated professor of Pediatrics, Ghaem hospital, Mashhad, Iran

³ Pathologist, Dr.Sheikh Hospital, Mashhad, Iran

⁴ Pediatrician,Ghaem hospital, Mashhad, Iran

⁵ Assistant professor of pediatrics, Bojnurd, Iran

⁶M.Sc of Epidemiology, faculty of Member, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Abstract

Background & Objectives: Currently glucantime is used as first choice drug in treating kala- azar. Because of some rising unresponsiveness to this drug, in this study we attempt to compare glucantime with amphotericin B in treatment of kala-azar as first line of therapy.

Material & Methods: In these prospective study 19 patients aged 6.5 months to 10 years old with kalaazar were assessed. 12 out of 19 cases received amphotericin B and remainder treated with glucantime.

Results: Fever and thrombocytopenia were improved more rapidly in amphotericin B taking group. ($P = 0.05$ and $P = 0.017$ respectively).

Two cases were died who belonged to glucantime treated group ($p = 0.02$) all patients who received amphotericin B were successfully cured.

Conclusion: Am photericin B can cure kalazar fully with improving fever and thrombocytopenia quicker than glucantime.

Key words: kala-azar, ,amphotericin B, glucantime

Submitted: 2011 Nov 5

Revised: 2011 Dec 28

Accepted: 2012 Jan 26