

ارزیابی درمان دارویی کیست هیداتیک با آلبندازول و پرازیکوانتل

مهین جمشیدی^۱، مینو محرز^۲، مهرانگیز زنگنه^۳، علی جمشیدی ماکینی^۴^۱ استادیار، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان^۲ دانشیار، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تهران^۳ دانشیار، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران^۴ استادیار، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

چکیده

سابقه و هدف: درمان استاندارد کیست هیداتیک جراحی است، اما در مواردی که کیست‌های متعددی در ارگان‌های حیاتی وجود داشته باشد و یا بیمار از نظر جراحی در ریسک خطر بالا باشد، درمان‌های دارویی نظیر خانواده بنزیمیدازول‌ها (آلبندازول-میندازول) جایگزین می‌گردد. در مطالعه اخیر درمان توام آلبندازول همراه با یک داروی موثر بر روی پروتواسکولکس‌ها از خانواده ایزوکنیولین بنام پرازیکوانتل مورد استفاده قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه، ۹ بیمار با کیست‌های متعدد تحت درمان توام با آلبندازول ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز و پرازیکوانتل ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم دو بار در هفته به مدت ۳ ماه قرار گرفتند. بیماران بطور متوسط ۱۸ ماه پس از خاتمه درمان تحت پیگیری از نظر عود مجدد ضایعات بودند.

یافته‌ها: بهبودی کامل بالینی در ۷ مورد (۷۷/۷ درصد) و بهبودی نسبی بالینی در ۲ مورد (۲۲/۲ درصد) مشاهده گردید. از نظر رادیولوژیک، بهبودی کامل در ۵ مورد (۵۵/۶ درصد) و بهبودی نسبی در ۴ مورد (۴۵/۴ درصد) وجود داشت. یکی از بیماران پس از خاتمه درمان تحت بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفت که محو شدن کامل لایه زایا گزارش شد.

نتیجه‌گیری: کاربرد توام آلبندازول و پرازیکوانتل می‌تواند به عنوان یک درمان جایگزین در بیماران مبتلا به کیست‌های هیداتیک منتشر در ارگانهای حیاتی و یا بیماران در ریسک خطر بالای جراحی مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: کیست هیداتیک، آلبندازول، پرازیکوانتل.

مقدمه

همراه با انتشار ثانویه و عودهای موضعی بوده است (۲۰۱). در این موارد از درمان‌های دارویی استفاده می‌گردد. داروی مورد استفاده معمول از خانواده بنزیمیدازول‌ها شامل آلبندازول و میندازول است که در مطالعات مختلف اثربخشی‌های متفاوتی گزارش شده است (۴،۳). پرازیکوانتل یک ایزوکنیولین است که اخیراً در مدل‌های حیوانی، آزمایشگاه و هم‌چنین در کیست هیداتیک انسان به تنهایی یا همراه با یک بنزیمیدازول مورد استفاده قرار گرفته است (۵-۷). هدف از این مطالعه بررسی اثر درمانی توام آلبندازول و پرازیکوانتل در بیماران مبتلا به کیست هیداتیک است.

آلودگی انسان به عفونت‌های انگلی اکینوкокوس از گذشته‌های بسیار دور از مشکلات بهداشتی دنیا بوده است. در حال حاضر در مان انتخابی کیست هیداتیک منفرد، عمل جراحی می‌باشد. اما عده‌ای از مبتلایان به علت وجود ضایعات متعدد در ارگان‌های مختلف یا به علت شرایط جسمانی خاص نمی‌توانند کاندید عمل جراحی قرار گیرند. از طرفی نتایج اعمال جراحی نیز همیشه موفقیت‌آمیز نبوده و در مواردی

آدرس نویسنده مسئول: هرمزگان، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی

هرمزگان، دکتر مهین جمشیدی (email: mh_jam@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۸/۲۴

مواد و روشها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی مداخله‌ای بصورت نیمه‌تجربی با روش نمونه‌گیری غیر احتمالی است. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: (۱) تشخیص کسیت هیداتیک متعدد با یکی از روش‌های رادیولوژیک (سی‌تی‌اسکن، سونوگرافی یا رادیوگرافی ساده)، (۲) تأیید بیماری کسیت هیداتیک با روش سرولوژی ایمونوفلورسنت آنتی‌بادی غیرمستقیم (IFA)، (۳) وجود ضایعه کیستی منفرد (فقط در مواردیکه بیمار رضایت به عمل جراحی نداده باشد و یا جراحی ریسک بالایی جهت بیمار داشته است)، (۴) سن بالاتر از ۱۰ سال، (۵) عدم وجود بیماری زمینه‌ای کبدی، (۶) تست Beta-HCG منفی جهت خانم‌ها در سنین باروری، (۷) قبول شرکت در مطالعه و همکاری جهت پیگیری. فرم اطلاعاتی شامل اطلاعات دموگرافیک، شغل، شرح حال، معاینه فیزیکی، سوابق پزشکی، نتایج بررسی‌های اولیه آزمایشگاهی (سرولوژی کیست هیداتیک، شمارش لوکوسیت‌های خون محیطی و آزمون‌های عملکرد کبدی) و گزارش بررسی‌های رادیولوژیک برای هر بیمار تکمیل گردید. بیماران تحت رژیم درمانی آلبندازول ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و پرازی کوانتل ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در یک دوز واحد دو بار در هفته برای مدت ۴ هفته و سپس دو هفته استراحت دارویی و تکرار آن بصورت ۳ دوره کامل قرار گرفت. سپس بیماران از نظر علائم بالینی، آزمون‌های عملکرد کبدی و شمارش لوکوسیت‌های خون محیطی در هفته‌های چهارم، دهم و شانزدهم و از نظر رادیولوژیک در خاتمه درمان (هفته شانزدهم) و ماه‌های ۶، ۱۲ و در مواردی ۲۴ و ۳۶ (بطور متوسط ۱۸ ماه) پیگیری شدند. همچنین در طی دوره درمان در هفته چهارم و دوازدهم آزمون‌های عملکرد کبدی و شمارش سلول‌های محیطی خون جهت بررسی عوارض دارویی انجام گردید. بهبودی بالینی کامل به مواردی اطلاق شد که تا پایان درمان ۱۰۰ درصد علائم بالینی بهبودی داشته و بهبودی بالینی نسبی به مواردی گفته شد که حداقل ۵۰ درصد علائم بهبودی یافته باشند. از نظر رادیولوژیک، بهبودی کامل شامل محو شدن کامل کیست یا همان کلاپس کامل ضایعه و بهبودی نسبی شامل کوچک شدن واضح اندازه کیست، ریزش لایه‌های جداری، چروکیدگی لایه‌های کیست همراه با افزایش قابل توجه دانسیته ضایعات هپتودانس قبلی و ایجاد کلسیفیکاسیون واضح بود (۷-۵). با توجه به اینکه بیماران پس از خاتمه درمان حداقل یکسال نیاز به پیگیری داشتند و از طرفی درمان انتخابی کیست هیداتیک

جراحی است، تعداد بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند فقط ۹ مورد بود. تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم افزار آماری Epi info انجام شد و از آزمون‌های آماری کای دو و آزمون دقیق فیشر برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

نه بیمار با میانگین سنی $32/56 \pm 16/23$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۵ بیمار زن (۵۵/۶ درصد) و ۴ نفر مرد (۴۴/۴ درصد) بودند. طول مدت پیگیری بطور متوسط ۱۸ ماه (حداقل ۱۲ و حداکثر ۳۶ ماه) بود. عضوهای درگیر به ترتیب گرفتاری توام کبد و ریه ۳ مورد (۳۳/۴ درصد)، کبد و ریه هر کدام به تنهایی ۲ مورد (هر کدام ۲۲/۲ درصد)، ستون فقرات ۱ مورد (۱۱/۱ درصد) و گرفتاری توام کبد، ریه، طحال و پانکراس ۱ مورد (۱۱/۱ درصد) بود که در نهایت ۶ مورد کبد و ۶ مورد ریه درگیر بودند، ولی سایر ارگان‌ها هر کدام یک مورد درگیری داشتند. در بیماران با درگیری ریوی علائم بصورت درد سینه، سرفه و خلط و در یک مورد هموپتیژی، در درگیری کبدی و اعضای داخل شکمی علائم بصورت درد شکم، تهوع و استفراغ و در مورد درگیری ستون فقرات بصورت کمر درد و پاراپلژی بود.

زودرس‌ترین پاسخ بالینی مربوط به کیست‌های ریه با حداقل زمان پاسخ بین هفته‌های چهارم تا دهم و زودرس‌ترین پاسخ رادیولوژیک نیز در مورد کیست‌های ریه بین هفته‌های دهم تا شانزدهم بود. در سایر موارد پاسخ رادیولوژیک بین هفته‌های شانزدهم تا ماه ششم پس از خاتمه درمان بود. از ۹ بیمار تحت درمان، ۷ مورد (۷۷/۸ درصد) پاسخ بالینی کامل، ۲ مورد (۲۲/۲ درصد) پاسخ بالینی نسبی، ۵ مورد (۵۵/۶ درصد) پاسخ رادیولوژیک کامل و ۴ مورد (۴۴/۴ درصد) پاسخ رادیولوژیک نسبی داشتند (NS). از ۲ مورد (۲۲/۲٪) بهبودی نسبی بالینی، یک مورد مبتلا به پاراپلژی بود که پس از خاتمه درمان از حالت پاراپلژی خارج ولی عوارض ناشی از پاراپلژی طولانی مدت را داشت. بیمار دیگر کیست‌های منتشر شکم و ریه داشت که گاهی از درد شکم و سینه شاکی بود. در یک مورد بررسی هیستولوژیک انجام گردید که محو شدن کامل لایه زایا و غیر فعال بودن آن گزارش گردید. نتایج حاصل از درمان بر اساس عضو مبتلا در جدول ۱ خلاصه گردیده است. در طی پیگیری بیماران، هیچ مورد عارضه بالینی یا آزمایشگاهی ناشی از درمان و عوارض دارویی مشاهده نگردید.

جدول ۱- نتایج حاصل از درمان بر اساس عضو مبتلا

| | پاسخ بالینی | | پاسخ رادیولوژیک | |
|--|-------------|---------|-----------------|---------|
| | نسبی | کامل | نسبی | کامل |
| کبد و ریه (n=۳) | ۰ | ۳(۱۰۰) | ۱(۳۳/۴) | ۲(۶۶/۶) |
| ریه (n=۲) | ۰ | ۲(۱۰۰) | ۲(۱۰۰) | ۰ |
| کبد (n=۲) | ۰ | ۲(۱۰۰) | ۲(۱۰۰) | ۰ |
| کبد، ریه، کلیه، پانکراس، طحال (n=۱) | ۱(۱۰۰) | ۰ | ۰ | ۱(۱۰۰) |
| ستون فقرات (n=۱) | ۱(۱۰۰) | ۰ | ۰ | ۱(۱۰۰) |
| کل بیماران (n=۹) | ۲(۲۲/۲) | ۷(۷۷/۸) | ۵(۵۵/۶) | ۴(۴۴/۴) |

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

بحث

از ده‌ها سال پیش مطالعات وسیعی در زمینه روش‌های درمانی کیست هیداتیک انجام گردیده است. تا قبل از سال ۱۹۶۱ و کشف بنزیمیدازول‌ها، تنها روش درمانی آن جراحی بود، اما بسیاری از بیماران که به هر دلیل نمی‌توانستند تحت عمل جراحی قرار گیرند محکوم به عوارض بیماری و حتی مرگ بودند. با کشف بنزیمیدازول‌ها مطالعات وسیعی در زمینه درمان‌های دارویی کیست هیداتیک انجام شد. اولین داروی مورد استفاده میندازول بود که به علت عوارض دارویی در مصرف طولانی مدت به جای این دارو از داروی دیگر این خانواده بنام آلبندازول در درمان کیست هیداتیک منتشر استفاده شد (۳-۱). داروی دیگر جهت درمان کیست هیداتیک پرازول کوانتل از گروه ایزوکنیولین‌ها است. از این دارو بیشتر در درمان کرم‌های بالغ دستگاه گوارش سگ و سگ‌سانان استفاده می‌گردد، ولی در سال‌های اخیر اثرات درمانی آن بر روی پروتواسکولکس‌های مرحله لارویی نیز گزارش گردیده است، هر چند که اثر مهاری چندانی روی رشد کیست نداشته‌است. در حالی که آلبندازول موثرترین دارو در درمان رشد کیست است. لذا مطالعات متعددی در زمینه کاربرد توام آلبندازول و پرازول کوانتل در *invitro* و مدل‌های حیوانی و در مواردی انسانی انجام گردیده است که نتایج امیدوار کننده‌ای در برداشته است (۱۰-۸). هدف مطالعه ما نیز بررسی اثرات درمانی کاربرد توام آلبندازول و پرازول کوانتل در درمان کیست هیداتیک بود. در این مطالعه از ۹ بیمار مورد ارزیابی، ۷ مورد (۷۷/۸ درصد) بهبودی کامل بالینی و ۲ مورد (۲۲/۲ درصد) بهبودی نسبی بالینی داشتند. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به کیست هیداتیک دستگاه گوارش انجام گردیده، در مان توام آلبندازول و پرازول کوانتل با ۱۰۰ درصد بهبودی بالینی همراه بوده است (۱۱).

همچنین ۵ مورد (۵۵/۶ درصد) بهبودی کامل رادیولوژیک و ۴ مورد (۴۴/۴ درصد) بهبودی نسبی رادیولوژیک در بیماران ما مشاهده شد. بهبودی کامل بیشتر در کیست‌های ریوی مشاهده گردید و طی پیگیری در ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶ علائم رادیولوژیک دال بر عود مجدد ضایعه مشاهده نگردید. در سایر مطالعات نتایج تقریباً مشابهی حاصل گردیده است، بطوری که در مطالعه‌ای مصرف آلبندازول به مدت ۶ تا ۲۴ ماه موجب محو شدن کامل کیست‌ها در ۸ مورد (۳۴/۴ درصد) شده بود و مصرف توام آلبندازول و پرازول کوانتل با دوره درمانی ۲ تا ۶ ماه در ۱۹ مورد کیست هیداتیک باعث محو شدن کامل ضایعات کیستیک در ۹ مورد (۴۷/۴ درصد) و کاهش پنجاه درصدی در اندازه کیست‌ها در ۵ مورد (۳۶/۸۴ درصد) در بررسی رادیولوژیک شده بود (۱۲). در مطالعه دیگر تجویز آلبندازول و پرازول کوانتل در ۱۰ بیمار مبتلا به کیست هیداتیک کبدی پس از ۳ ماه درمان با ۱۰۰ درصد بهبودی رادیولوژیک همراه بود و پس از یک‌سال پیگیری عود ضایعات دیده نشد (۱۱). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، کاربرد توام آلبندازول و پرازول کوانتل باعث ۵۰ درصد بهبودی در معیارهای رادیولوژیک پس از خاتمه درمان شده است (۳). مطالعه‌ای، کاربرد آلبندازول را موثرتر از میندازول و کاربرد توام آلبندازول و پرازول کوانتل را موثرتر از کاربرد هر کدام به تنهایی دانسته است (۲). در مطالعاتی که روی مدل‌های حیوانی یا در مرحله لاروی کیست هیداتیک (پروتواسکولکس‌ها) انجام گردیده، اثرات درمانی مناسبی با کاربرد توام آلبندازول و پرازول کوانتل نسبت به مصرف مجزای آنها مشاهده شده است (۱۳، ۱۴). در کل تجویز توام آلبندازول و پرازول کوانتل به عنوان درمان دارویی کیست هیداتیک و یا کموپروفیلاکسی قبل از جراحی کیست را موثرتر از کاربرد هر کدام به تنهایی دانسته‌اند و باعث کوتاه شدن دوره درمان نیز می‌گردد (۳). در مطالعه ما بهبودی بالینی و رادیولوژیک از نسبی تا کامل مشاهده گردیده است که پاسخ بالینی بیشتر از رادیولوژیک بوده است (NS). با توجه به عدم عود ضایعات در طی پیگیری‌ها، به نظر می‌رسد درمان دارویی کیست هیداتیک شاید یکی از روش‌های مناسب جایگزین جراحی در این بیماران باشد. از طرفی با توجه به مواردی از عود بیماری و انتشار ثانویه آن پس از عمل جراحی، مصرف توام داروهایی که اثرات اسکولوسیدال داشته، در قبل و حین جراحی، می‌تواند در جلوگیری از عود مجدد ضایعات موثر باشد.

REFERENCES

1. Anodol O, Kipper N, Gocmen A. Treatment of hydatid disease. *Pediatr Drug* 2001;3:123-35.
2. EL-On j. Benzimidazole treatment of cystic Echinococcosis. *Acta Trop* 2002;85:243-52.
3. Yasawy MI, Alkarawi MA, Mohammad AR. Prospects in medical management of Echinococcus granulosus. *Hepatogastroenterol* 2001;48:1467-70.
4. Nutman TB, Weller PF. Echinococcosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, editors. *Harrison's principle of internal medicine*. 15th edition. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
5. Amir-Jahed AK. Clinical Echinococcosis. *Ann Surg* 1975:541-46.
6. Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(8):1679-84.
7. Taylor DH, Morris DL, Reffin D, Richards KS. Comparison of albendazole, mebendazole and praziquantel chemotherapy of Echinococcus multilocularis in a gerbil model. *Gut* 1989;30(10):1401-5.
8. King CH. Echinococcosis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principle and practice of infectious disease*. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
9. Moreno MJ, Urrea-Paris MA. Praziquantel and albendazole in the combined treatment of experimental hydatid disease. *Parasitol Res*. 2001;87:235-38.
10. Urrea-Paris MA, Moreno MJ, Cusado N. In vitro effect of praziquantel and albendazole combination therapy on the larval stage of Echinococcus granulosus. *Parasitol Res*. 2000;86:957-66.
11. AL-Karawi MA. Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Saudi Med J*. 1992;13:468.
12. Monreno MJ. Praziquantel and albendazole in the combined treatment of experimental hydatid disease. *Parasitol Res*. 2001;87:235-38.
13. Urrea-Paris MA, Moreno MJ, Casado N. In vitro effect of praziquantel and albendazol comoination therapy on the larval stage of Echinococcus granulosus. *Parasitol Res*. 2000;86:957-64.