

بررسی اثرات درمانی مپارتریسین در بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات در ارومیه

دکتر سعید صمدزاده^۱

دکتر فرزین صمصامی^۲ دکتر نادر عبدالحسین زاده^۳ دکتر فرخ قوام^۴

خلاصه

زمینه و اهداف: مپارتریسین (Mepartricin) یک داروی نیمه صناعی است که از کشت گونه *Streptomyces areofaciens* به دست می‌آید و اثر ضد قارچی و ضد انگلی دارد. این دارو بر روی بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات تجربه شده و نتایج درمانی خوب با اثرات جانبی اندک به دست آمده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات این دارو در درمان بیماران مبتلا به Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) وجود و شدت اثرات جانبی دارو و بررسی طول مدت اثر دارو بود.

روش بررسی: ۴۵ بیمار مبتلا به BPH انتخاب و به مدت ۳۰ روز قرص مپارتریسین ۵۰۰۰ واحد، سه بار در روز تجویز گردید. در انتهای مدت درمان و نیز ۳، ۶، ۱۲ و ۱۸ ماه پس از اتمام درمان بیماران مجدداً بررسی گردیدند.

یافته‌ها: کاهش در حجم باقیمانده ادرار و افزایش در میزان جریان متوسط ادرار تا سه ماه بعد از درمان مشاهده گردید ولی میزان آن در ماههای بعد با مقدار آن در قبل از درمان تغییری نداشت. هیچ گونه تغییری در میزان هموگلوبین، هماتوکریت، WBC، RBC، قند، اوره، کراتینین، بیلیروبین، SGPT، SGOT، آلکالن فسفاتاز، تستوسترون و استرادیول بعد از درمان مشاهده نگردید. میزان کلسترول و تری گلیسرید بعد از درمان در ۸ بیمار کاهش نشان داد. در ۷ بیمار عارضه دارو دیده شد ولی این عوارض منجر به قطع دارو نگردید. عوارض شامل ۳ مورد دیس پیسی، یک مورد تهوع، یک مورد بیوست و دو مورد کاهش در libido بود.

نتیجه گیری: مصرف مپارتریسین حجم باقیمانده ادرار را کاهش و میزان جریان آن را افزایش می‌دهد بدون آنکه بر روی شاخصهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی تاثیر منفی بگذارد.

کلمات کلیدی: مپارتریسین، هیپرپلازی، پروستات

۱- استادیار اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه- نویسنده رابط

۲- دستیار اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- دستیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۴- استاد پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

در این مطالعه توصیفی و مشاهده‌ای با جهت‌گیری جمع‌آوردن داده‌ها در آینده، ۴۵ بیمار مبتلا به هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات مورد مطالعه قرار گرفتند. به تمام بیماران به مدت ۳۰ روز قرص مپارتریسین ۵۰۰۰۰ واحد، سه بار در روز داده شد. بعد از ۳۰ روز و همچنین ۳، ۶، ۱۲ و ۱۸ ماه پس از اتمام دوره درمانی، بیماران مجدداً ویزیت و بررسی‌گردیدند. در هنگام مراجعه از تمام بیماران تاریخچه دقیق، معاینه کامل بالینی از جمله معاینه رکتال پروستات، اندازه‌گیری سرعت متوسط جریان ادرار توسط دستگاه یوروفلومتر و سونوگرافی برای تعیین اندازه پروستات و حجم ادرار باقی‌مانده انجام گردید. بیماران مشکوک به وجود کارسینوم پروستات وارد مطالعه نگردیدند. در ویزیت‌های بعدی که دو بار در طی مدت درمان انجام گرفت، به بروز اثرات جانبی و شدت آنها و بروز اثرات درمانی و زمان شروع آنها توجه خاص می‌شد و یافته‌ها در پرونده بیماران ثبت می‌گردید. جهت بررسی تأثیر دارو روی پارامترهای آزمایشگاهی شامل میزان هموگلوبین، شمارش RBC و WBC، قند، اوره، کراتینین، بیلیروبین، آلکالن فسفاتاز، SGPT و SGOT، کلسترول، تری‌گلیسرید، آزمایش روتین و کشت ادرار، سطح تستوسترون و استرادیول سرم از تمام بیماران قبل از درمان به عمل آمد و بیمارانی که قبل از شروع درمان در پارامترهای فوق اختلالات واضح وجود داشت، وارد مطالعه نگردیدند.

این پارامترها در انتهای دوره درمانی و نیز ۳ ماه بعد از درمان مجدداً اندازه‌گیری شدند. از تمام بیماران سونوگرافی کلیه‌ها، مثانه و پروستات به عمل آمد که بعد از اتمام دوره درمانی و نیز ۳، ۶، ۱۲ و ۱۸ ماه بعد درمان تکرار گردید. علاوه بر اقدامات ذکر شده به تمام بیماران دقیقاً هدف از مطالعه و لزوم مراجعه دقیق و نحوه مصرف دارو و نوع عوارض جانبی، اطلاعات کافی داده شد. به علاوه به تمام بیماران، این مسأله که دارو یک داروی تحقیقاتی بوده و موجب درمان قطعی بیماری نمی‌گردد و احتمال دارد آنها در آینده نیاز به عمل جراحی باز و یا آندوسکوپیک پیدا نمایند، توضیح داده شد.

تمام یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک دقیقاً در چارتهای مخصوص یادداشت می‌شدند. در ویزیت‌های بعدی در مورد علایم ادراری سؤال شده و به بیماران بر مبنای جدول AUA Scoring نمره خاصی داده می‌شد.

مپارتریسین یک مشتق نیمه صنعتی از یک آنتی‌بیوتیک Pplyene است که در آزمایشگاه تحقیقاتی (societa prodotti antibiotici) SPA در ایتالیا از کشت گونه *Streptomyces aureofaciens* به دست آمده است (۱).

این دارو علاوه بر اثر ضد قارچی و ضد انگلی، اثر خوبی در بیماران مبتلا به هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات دارد. تجویز خوراکی مپارتریسین به میزان ۵۰۰۰۰ واحد، سه بار در روز به مدت یک‌ماه باعث کاهش سطح سرمی کلسترول در بیماران مبتلا به هیپریلیپیدمی و کاهش غلظت سرمی استروژنها بدون تأثیر در سطح سرمی سایر هورمونها از جمله آندروژنها، در بیماران مبتلا به هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات شده است.

(۲ و ۳). مطالعات میکروسکپی الکترونی روی نمونه‌های به دست آمده از بیوپسی نسج پروستات به صورت سریال نشان داده است که پرولیفراسیون استرومائی و غددی نسج پروستات کاهش یافته و در نتیجه بهبود قابل ملاحظه در بافت پروستات بیماران ایجاد شده است. اثر بالینی این دارو به علت باند شدن غیرقابل برگشت دارو با کلسترول و استروژنها در روده می‌باشد که در نتیجه مانع جذب روده‌ای این عوامل و باعث کاهش آنها در جریان روده‌ای - کبدی و افزایش دفع آنها از طریق مدفوع می‌شود و از آنجایی که این عوامل در ایجاد هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات نقش مهمی دارند، بنابراین کاهش این مواد باعث جلوگیری از پیرولیفراسیون استرومائی و غددی نسج پروستات خواهد شد (۴). در مطالعه دیگری مپارتریسین موجب افزایش دفع روده‌ای استروژنها و کاهش غلظت استروژنهای خون و گیرنده‌های استروژنی بافت پروستات شده است (۵).

در حدود ۹۰ درصد از بیماران که با مپارتریسین درمان شده‌اند بهبود قابل ملاحظه‌ای در علایم انسدادی و تحریکی ناشی از هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات داشته‌اند. همچنین مقدار ادرار باقیمانده کاهش و میزان فلوی ادراری و کیفیت زندگی افزایش می‌یابد (۶ و ۷). بر این اساس و با توجه به شیوع هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات، بر آن شدیم که اثرات این دارو را در بیماران خود بررسی و نتایج حاصل را با مطالعاتی که در گذشته انجام گرفته است مقایسه نماییم.

مواد و روش تحقیق

درمان و ویژگی‌های بعدی تغییری در اندازه پروستات دیده نشد. اندازه پروستات در سونوگرافی قبل از درمان به طور متوسط ۴۵ CC بود که بعد از درمان و ویژگیها و کنترل‌های بعدی توسط سونوگرافی تغییر واضحی در حجم پروستات مشاهده نگردید. در ۴۰ بیمار که بدون رتانسیون ادراری بودند حجم باقیمانده ادراری به طور متوسط ۵۶ CC بود که کاهش معنی‌دار در مقدار آن تا ۳ ماه بعد از درمان مشاهده می‌شد ولی مقدار متوسط آن ۶، ۱۲، و ۱۸ ماه بعد از درمان با قبل از درمان تفاوت نداشت (نمودار ۱).

در پایان نتایج بدست آمده طبقه‌بندی و آنالیز آماری بابرنامه نرم‌افزاری IPE-EX01/93 انجام گرفت.

نتایج

اکثر بیماران در گروه سنی بین ۶۰ تا ۸۰ (۳۱ مورد) سال بودند و اکثراً به مدت ۶ تا ۱۲ ماه (۲۲ مورد) از علائم بیماری شکایت داشتند. بیشتر بیماران از علائم انسدادی گردن مثانه شاکی بودند (۲۶ مورد). اندازه پروستات در معاینه رکتال قبل از درمان به طور متوسط ۲+ در تمام بیماران بود که بعد از

نمودار ۱: حجم باقیمانده ادراری قبل و بعد از درمان با مپارتریسین

و WBC، قند، اوره، کراتینین، بیلیروبین، SGOT، SGPT و آلکالن فسفاتاز، دیده نشد. همچنین تغییری در سطح تستوسترون مشاهده نگردید.

تعداد ۸ بیمار، تری گلیسرید و کلسترول غیر طبیعی داشتند که یک ماه بعد از درمان در ۳ بیمار کلسترول به طور متوسط ۱۳٪ و تری گلیسرید به طور متوسط ۱۸٪ کاهش یافته بود و در دو بیمار به مقادیر طبیعی رسیده بود. مجموعاً در ۲۸ بیمار پاسخ درمانی مشاهده گردید که این میزان حدود ۸۳٪

در ۳۲ بیمار میزان متوسط جریان ادراری توسط دستگاه یوروفلومتر اندازه‌گیری شد، این مقدار به طور متوسط ۵ CC/Sec بود. در پایان دوره درمانی و ۳ ماه بعد از درمان افزایش معنی‌داری در این مقدار وجود داشت، ولی در ویژگی‌های بعدی یعنی ۶، ۱۲ و ۱۸ ماه این مقدار مجدداً کاهش نشان داده و به مقادیر نزدیک به قبل از درمان رسید (نمودار ۲). از نظر آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان تفاوتی در میزان هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش RBC

AUA Score استفاده شد. در ۴۰ بیماری که رتانسیون ادراری نداشتند، این میزان قبل از درمان به طور متوسط ۱۸ بود که بعد از درمان این میزان به ۸ و بعد از ۳ ماه درمان به ۱۱ رسید. AUA Score، ۱۲ و ۱۸ ماه بعد از درمان با مقدار قبل از درمان تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۳).

بیماران را شامل می‌شد. پاسخ درمانی در این بیماران در ۸۵٪ موارد بعد از ۲۰ روز از مصرف دارو و در ۱۵٪ دیگر بعد از ۳۰ روز از مصرف دارو بروز کرده است و تا ۳ ماه ادامه داشت. بعد از ۶ ماه شدت علائم با قبل از درمان تفاوت معنی‌داری نداشت.

برای ارزیابی پاسخ درمانی علاوه بر اندازه‌گیری حجم ادراری باقیمانده مثانه و فلوی ادراری از جدول

نمودار ۲: میزان متوسط جریان ادراری قبل و بعد از درمان با مپارتریسین

نمودار ۳: نمره دهی بیماران براساس AUA committy score قبل و بعد از درمان با مپارتریسین (مقدار کل نمره ۳۵-۰)

بحث

همانطوری که از این مطالعه بر می آید در اکثر بیماران حجم باقیمانده ادراری به طور متوسط کاهش معنی داری را نشان می دهد و این کاهش تا ۳ ماه بعد از درمان ادامه داشته است ولی در ماههای بعد میزان آن با قبل از درمان تفاوتی نشان نداده است. عدم تغییر در حجم پروستات و کاهش حجم باقیمانده ادراری در این مطالعه با بررسی انجام شده در دانشگاه فلورانس ایتالیا و Pavia و مرکز انکولوژی بلژیک مطابقت می نماید (۱ و ۷).

آزمایشهای روتین انجام گرفته و همچنین آزمایشهای آنزیمی و هورمونی تغییرات معنی داری در مطالعه حاضر نشان نداده است و این یافته با مطالعات انجام گرفته در منابع خارجی مطابقت دارد (۱ و ۴ و ۵).

همانطوری که در منابع خارجی و مطالعات دیگران مشاهده می شود، میزان کلسترول و تری گلیسرید سرم در بیمارانی که مپارتریسین مصرف نمودند کاهش یافته است در مطالعه ما نیز این کاهش چشمگیر بود (۲ و ۹).

جمعاً در ۷ بیمار عارضه دارو دیده شد و در هیچ کدام از موارد، این عوارض منجر به قطع دارو نگردید. عوارض شامل ۳ مورد *dispepsia*، ۱ مورد تهوع خصوصاً در ۱۰ روز اول مصرف دارو، ۱ مورد یبوست در طول مصرف دارو، ۲ مورد کاهش در *libido* بود.

در بررسی منابع خارجی عوارض دارویی خفیف از قبیل گوارشی، سردرد، بثورات پوستی، سرگیجه و *impotence* است و عارضه *impotence* بسیار نادر بوده است (۶ و ۱۰).

گزارش گردیده که اکثراً به صورت اختلالات گوارشی خفیف بوده است: از ۴۵ بیماری که مورد مطالعه قرار گرفتند، ۵ بیمار قبل از درمان، رتانسیون ادراری به مدت متوسط ۲،۵ ماه داشتند. بعد از درمان کاتتر مجرا خارج گردید. ۲ بیمار قادر به ادرار کردن نشدند ولی ۳ بیمار قادر به ادرار کردن شدند که در طی ۳ ماه بعد از درمان مجدداً دچار رتانسیون ادراری گردیدند. چهار بیمار بعداً تحت عمل جراحی قرار گرفتند و یک بیمار باقیمانده ۱۳ ماه بعد از درمان به علت علائم انسدادی شدید و بروز هیدرونفروز خفیف در کلیه ها تحت عمل پروستاتکتومی قرار گرفت. در ۴۰ مورد دیگر، در ۳۵ بیمار پاسخ درمانی دیده شد که تا ۳ ماه بعد از درمان ادامه داشت، ولی بتدریج در طی مطالعه دچار برگشت علائم به درجات متفاوتی شدند. ۴ بیمار در این گروه بعد از ۶ ماه و ۱ بیمار بعد از ۱۲ ماه تحت عمل جراحی قرار گرفتند و ۵ بیمار از ابتدا به درمان دارویی پاسخ نداده که ۳ نفر بعد از ۳ ماه و ۲ بیمار بعد از ۶ ماه تحت عمل جراحی قرار گرفتند. جمعاً در پایان مطالعه ۱۵ بیمار تحت عمل قرار گرفتند که در ۸ بیمار عمل جراحی باز و در ۷ بیمار TUR پروستات انجام گرفت. بیشترین علت عمل جراحی، وجود علائم انسدادی و تحریکی مثنانه بود که در منابع خارجی نیز این علائم جزو شایعترین علل برای اقدام جراحی محسوب می شود (۹ و ۱۱).

نکته ای که باقی می ماند این است که اثر مفید دارو تا سه ماه می باشد و بعد از آن اثرات دارو با میزان قبل از درمان تفاوتی نشان نمی دهد و این یافته، هم در مطالعه ما و هم در مطالعه دیگران و منابع خارجی گزارش شده است. پاسخ به این سؤال در مطالعه ما

امکان پذیرنگردید و امید است تحقیقات بیشتری توسط همکاران در این مورد صورت گیرد و پاسخگوی دقیق این سؤال باشد.

References:

1. Bernardir MD, Santucci V, Colom BO: Pharm acologic treatment of BPH with mepartricin. Health science university of pavia press, Italy, 1992, P:310-345.
2. Lotti TM et al: Observation on some hormone fractions in patients with BPH treated with mepartricin. Current Res, 1988, 44:402-409.
3. Bochm S, Nirnberger G, Ferrari P: Strogen suppression as a pharmacotherapeutic strategy in the medical treatment of BPH . Wien Klin Wochenschr, 1998, 110(23):817-23.
4. Vecchio SD: Fecal elimination of steroids in rats after oral administration of mepartricin. J Int Med research, 1990, 18:468-472.
5. Shakutou S, Bando K, Yoshinaka H: Effects of mepartricin, a polyene macrolide agent, on Fecal excretion and serum concentration of estrogen and number of prostatic estrogen receptors in immature Rats. Prostate, 1999, 38(1) 17-27.
6. Marino G etal: Pharmacologic treatment of BPH, a combination of mepartricin and simvastatin. Urol nephro, 1991, 43:276-282.
7. Denis L, Pagano F, Noris A, Boyle P: Double – blin, placebo-controlled Trial to assess the efficacy and tolerability of mepartricin. Prostate, 1998, 37(4):246-52.
8. Vismava R: Use of mepartricin in nflammatory and congestive processes of prostate gland. Itali Arch Sci Med, 1988, 147:333.
6. Schulze H etal:NEW CONSERVATIVE THEAPEUTIC APPROCHES IN bph. Urology, 1992, 31:8-13.
7. Kane MM, Fields DW, Vaughan ED: Medical management of benign prostatic hyperplasia. Urology, 1990, 36: 5-12.
8. Boccon GL: BPH, surgical versus nonsurgical treatment. Eur Urol, 1991, 20:59-62.