گزارش درمان شش مورد کولیت اولسروز مقاوم به درمان استاندارد با سیکلوسپرین

حافظ فاخری (M.D.) * **رضا ملک زاده** (M.D.) ** **سید حسین میرمجلسی** (M.D.) ***
رضا انصاری (M.D.) **** **محمد واحدی** (M.Sc.) *****

چکیده

سابقه و هدف : کولیت اولسروز مقاوم به کورتیکوستروئید از جمله مشکلات درمانی در بیماریهای التهابی روده است. مطالعات متعدد در این مورد نشان داده است که پیش از درمان جراحی استفاده از سیکلوسپرین وریدی در حملات شدید ممکن است مؤثر واقع شود. اما در درمان موارد مقاوم که از همان ابتدا از سیکلوسپرین خوراکی استفاده شده باشد، تجربه کمتری وجود دارد. در این مطالعه اثربخشی و عوارض سیکلوسپرین در حملات شدید کولیت اولسروز مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش ها : چهار بیمارکولیت اولسروز که بر اساس معیارهای Truelove Witts مبتلا به حمله شدید و مقاوم به استروئید بودند و ۲ بیمار کولیت اولسروزی که وابسته به استروئید بودند و در آنها بیماری به صورت کامل کنترل نشده بود مورد مطالعه قرار گرفتند. ۲ بیمار سیکلوسپرین خوراکی با دوز پایین (mg/kg ۵ ≤ روزانه) دریافت داشتند. ۴ بیمار از ابتدا سیکلوسپرین خوراکی به همان میزان دریافت داشتند. متوسط مدت مداوا ۱۵/۳ هفته بوده است. پاسخ به درمان براساس تعداد دفعات اجابت مزاج، رکتوراژی و مشاهدات کلونوسکوپی ارزیابی گردید.سنجش سطح خونی سیکلوسپرین در هفته های اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم، دهم، چهاردهم و هجدهم به عمل آمد. تمامی بیماران همزمان کورتیکواستروئید، سولفاسالازین (یا 5-ASA) و پنج بیمار آزاتیوپرین (یا 6MP) دریافت می کردند.

نتایج : پس از مصرف سیکلوسپرین وریدی ، در ۲ بیمار ، از شدت بیماری کاسته شد اما در مجموع از ۶ بیمار که تحت مداوا با سیکلوسپرین خوراکی با دوز پایین قرار گرفتند. تنها در ۱ مورد بهبودی به دست آمد. بر اساس آنالیز آماری در بیماران هیچگونه بهبودی واضح در متوسط امتیاز متغیرها به دست نیامد. نهایتاً پس از ۱۸ هفته ۳ نفر کولکتومی شدند و ۲ نفر پاسخ قابل توجه نداشتند. در ۴ بیمار عوارض جانبی ظاهر شد که شامل سینوزیت، ریزش مو، پرموئی، هیپرپلازی لثه، کاهش شدید لیبیدو و افزایش کراتی نین هر کدام در یک بیمار و ترمور در ۲ بیمار بوده است.

استنتاج : در تجربه محدود فوق، دوز پایین سیکلوسپرین در کنترل کولیت اولسروز مقاوم به درمان استاندارد بی تأثیر و با عوارض جانبی قابل توجه همراه بوده است.

واژه های کلیدی : کولیت اولسروز مقاوم به درمان ، سیکلوسپرین ، مشاهدات کلونوسکوپی

مقدمه

کولیت اولسروز بیماری مزمنی است که ممکن است با حملات حاد شروع شود و یا این حملات در حین سیر بیماری بدان اضافه شود. در این صورت مراقبت های درمانی ویژه ای لازم بنظر می آید.درمان

* فوق تخصص گوارش- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** فوق تخصص گوارش- استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
**** فوق تخصص گوارش- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
✉ ساری- بلوار خزر- دانشکده پزشکی
*** فوق تخصص گوارش
***** کارشناس ارشد میکروبیولوژی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

انتخابی حملات شدید، ورتیکوستروئید با دوز بالاست.

تلاش بر این است که نیاز به استروئید به واسطه تجویز داروهای مهار کننده ایمنی همچون آزاتیوپرین کاهش یابد، اما اثربخشی این داروها محدود به نگهداری بیماران بهبود یافته از مرحله حاد و پیشگیری از عود بیماری است (۱). به طور متوسط پس از شروع آزاتیوپرین و یا ۶- مرکاپتوپیورین ۲ ماه طول می کشد تا اثر آن ظاهر شود. اثر سریع فقط برای سیکلوسپرین وریدی در کولیت اولسروز مقاوم به استروئید نشان داده شده است، اما بسیاری از افراد پس از قطع دارو دچار عود بیماری می شوند(۲، ۳).

در یک مطالعه بالینی کنترل شده تجویز دوز بالای سیکلوسپرین وریدی (۴ mg/kg روزانه) در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز شدید مقاوم به استروئید، پاسخ اولیه ۸۳ درصدمشاهده شده است. در این مطالعه میزان موفقیت ۶ ماهه ۴۵ درصد بوده است. براین اساس توصیه شده بود که پیش از اقدام به کلکتومی از سیکلوسپرین وریدی برای موارد مقاوم به استروئید استفاده شود(۲). نتایج مشابهی در برخی از مطالعات کنترل نشده به دست آمده است(۴).

هدف از این مطالعه ارزیابی اثربخشی دراز مدت و بی ضرر بودن سیکلوسپرین در حملاتی از کولیت اولسروز که به استروئید مقاوم باشند و یا به علت وجود وابستگی به دوز بالای استروئید بهبودی کامل حاصل نگردیده در حالی که عوارض کورتیکو استروئید برای بیمار آزاردهنده باشد.

بیماران و روش ها

بیماران

این مطالعه طی مدت ۱۲ ماه از دی ۱۳۷۶ به صورت آینده نگر برای ۶ بیمار (۵ مرد و یک زن) مبتلا به حملات شدید کولیت اولسروز که دارای سن متوسط ۲۹/۳ سال از (۴۳-۱۸) بودند، انجام شده است. در تمامی بیماران تشخیص بر مبنای ویژگی های استاندارد بالینی، آندوسکوپی و بافت شناسی استوار بوده است.

بیمارانی که وارد مطالعه شدند دارای یکی از خصوصیات زیر بودند:

۱- بیمارانی که به علت حمله شدید کولیت اولسروز در بیمارستان بستری شدند و به درمان با ۴۰۰mg هیدروکورتیزون وریدی که به مدت ده روز تجویز شده بود، پاسخ نداده بودند.

۲- بیماران با حمله شدید کولیت اولسروز که به طور سرپایی مداوا شده، به ده روز پردنیزولون ۱mg/kg روزانه به طور خوراکی پاسخ نشان ندادند.

۳- بیماران وابسته به استروئید با پاسخ اولیه که کم کردن دوز و قطع استروئید امکان پذیر نبود. ویژگی بالینی این بیماران در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

جدول شماره ۱ : ویژگی های بالینی

شماره بیمار	جنس	سن (سال)	سابقه(سال)	وسعت بیماری	قبل ازدرمان	اندکسیون
۱	M	۳۶	۴	پان کولیت	PN,5-ASA-AZA	وابسته به کورتن
۲	M	۴۳	۰/۱۶	پان کولیت	Hydrocortison (IV) 5-ASA,AZA	مقاوم به درمان
۳	M	۲۳	۱/۵	پان کولیت	Hydrocortison (IV) 5-ASA	مقاوم به درمان
۴	M	۱۸	۵	پان کولیت	PN,5-ASA,6MP	وابسته به کورتن
۵	F	۲۵	۰/۵	کولیت سمت چپ	PN,SPS,AZA	مقاوم به درمان
۶	M	۳۱	۱۰	رکتوسیگموئیدیت	PN,5-ASA,AZA	مقاوم به درمان

Abbreviation:5-ASA=5-aminosalicylic acid; SPS= Sulfasalazine;
PN=Prednisolone; AZA= azathioprine 6-MP=6-mercaptopurine;

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

مواد و روش ها

در این پژوهش تجربی بودن مطالعه و امکان عوارض جانبی برای بیماران توضیح داده شد و رضایت نامه کتبی از آنها دریافت گردید. بیماران شماره ۲و۳ در بیمارستان بستری شدند و به علت عدم پاسخ به هیدروکورتیزون وریدی تحت مداوا با سیکلوسپرین وریدی به میزان mg/kg ۴ روزانه، به مدت ده روز و متعاقباً تحت مداوا با میکروامولسیون سیکلوسپرین (Neoral^R)SANDOZ PHARMA SERVICES LTD. A قرار گرفتند چهار بیمار دیگر از ابتدا تحت مداوا با سیکلوسپرین خوراکی به مقدار mg/kg ۳، روزانه (۱/۵mg/kg هر ۱۲ ساعت) قرار گرفتند. طول درمان ۱۸-۱۰ هفته بوده است. تمامی بیماران از زمان شروع سیکلوسپرین خوراکی همزمان تحت مداوا با پردنیزولون، سولفاسالازین gr ۳ روزانه یا مشقات 5-ASA قرار گرفتند دوز پردنیزولون بر اساس پاسخ بالینی تقلیل یافته در دوز mg ۲۰ روزانه به مدت یک ماه ثابت نگهداشته شد. تمامی بیماران بجز بیمار ۶ همزمان تحت مداوا با آزاتیوپرین mg/kg ۲ (و یا 6-MP به مقدار mg/kg ۱) روزانه قرار گرفتند. در صورت پاسخ بالینی پس از سه ماه درمان، سیکلوسپرین قطع گردید. اگر پس از یک هفته بیمارمشکلی نداشت، استروئید ازmg/kg ۲۰ در روز، طی۴ هفته تقلیل یافت و سپس قطع گردید(۱).

ارزیابی آزمایشگاهی:

سطح خونی سیکلوسپرین به روش منوکلونال در هفته اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم، دهم، چهاردهم و هجدهم در آزمایشگاه بیمارستان بوعلی اندازه گیری گردید. غلظت خونی ۱۵۰-۳۰۰mg/ml به عنوان محدوده درمانی در نظر گرفته شد(۱). و در صورت لزوم تغییر دوز سیکلوسپرین تا دوز حداکثر mg/kg ۵ صورت پذیرفت.

آزمایش های WBC, Hb, PLT, CRP, ESR, Na, K, FBS, Uric, Chol, TG, Alb, PT, در بدو شروع درمان و هفته های چهارم، هشتم، چهاردهم و هجدهم و آزمایش های SGOT, SGPT,U/A, Cr و Alk.Ph در بدو شروع درمان و هفته های اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم، دهم، چهاردهم وهجدهم به منظور بررسی اثرات سیکلوسپرین و عوارض آن انجام گردید.

ارزیابی اثربخشی :

معاینه بیماران در شروع درمان و هفته های اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم، دهم، چهاردهم و هجدهم صورت گرفت. علاوه بر معاینه بالینی و کنترل علائم حیاتی، در هر معاینه Clinical Activity Index برمبنای متوسط دفعات اجابت مزاج روزانه در هفته قبل و میزان رکتوراژی تعیین گردید. رکتوراژی بر اساس میزان خونریزی ۳-۰ امتیاز را به خود اختصاص می‌داد. ۰= بدون خونریزی، ۱= رگه های خون در مدفوع در برخی مواقع، ۲= خون واضح در مدفوع در اغلب موارد و ۳= تنها دفع خون. درهفته پایه و هفته ۱۴-۱۰ کلونوسکوپی صورت گرفت وبراساسBarone Scale اصلاح شده امتیازبندی گردید. ۰= طرح عروقی طبیعی، ۱=بیماری خفیف (فقدان طرح عروقی، ادم مخاطی بدون خونریزی)، ۲= بیماری متوسط (گرانولاریتی و فرسایش مخاط) و ۳= بیماری شدید اولسراسیون واضح و خونریزی خودبه خودی.

آنالیز بیماری:

به منظور ارزیابی اختلاف معنادار بین امتیازمتغیرهای فوق الذکر در قبل و پس از درمان از Student t-test برای داده های جفت استفاده شد.

یافته های پژوهشی:

در بیمار ۱ علیرغم مداوا با سیکلوسپرین هیچ تغییری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

در شدت بیماری، میزان خونریزی و شدت درگیری اندوسکوپی مشاهده نشدو پس از ۴/۵ ماه کلکتومی انجام شد. در بیمار ۲ با آنکه در نتیجه درمان با سیکلوسپرین وریدی (دوز بالا) شدت حمله از شدید به متوسط کاهش یافت ولی با تداوم مصرف سیکلوسپرین خوراکی (دوز پایین ۵ mg/kg/day ≤) میزان خونریزی کاهش مختصر داشت و در نهایت بیمار تحت کلکتومی قرار گرفت. در بیمار ۳ علیرغم اینکه با مصرف سیکلوسپرین وریدی شدت بیماری از شدید به خفیف کاهش یافت ولی با مصرف سیکلوسپرین خوراکی میزان خونریزی کاهش مختصر داشته و در نهایت بیماری به صورت قبلی ادامه یافت. بیمار ۴ علیرغم مصرف سیکلوسپرین از شدت حمله و میزان خونریزی کاسته نشد و با تنقیه 5-ASA حمله شدید و خونریزی کنترل شد. بیمار ۵ با مصرف سیکلوسپرین خوراکی موفق به کاهش دوز پردنیزولون به ۵ mg در روز گردید. در بیمار ۶ شدت حمله از شدید به متوسط کاهش یافت، میزان خونریزی تقلیل یافت ولی کاهش پردنیزولون به کمتر از ۲۰ mg میسر نشد و در نهایت تحت کلکتومی قرار گرفت. در نهایت تنها در یک بیمار پس از دریافت سیکلوسپرین خوراکی شدت حمله از شدید به خفیف کاهش یافت و خونریزی قطع گردید. همانگونه که در جدول (۲) نشان داده شده است هیچگونه بهبودی قابل توجه در متوسط امتیاز متغیرها حاصل نشده است.

جدول شماره ۲: تغییرات کمّی خصایص بالینی و آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان با سیکلوسپرین، AZA(6MP),PN

متغیرها	قبل از درمان	بعد از درمان
دفعات اجابت مزاج روزانه	۷/۶۷ ± ۱/۹۷	۵/۱۷ ± ۳/۴۳
رکتوراژی	۲/۶۷ ± ۰/۵۲	۱/۶۷ ± ۱/۰۳
نمای کلونوسکپی	۳/۰۰ ± ۰/۰۰	۲/۸۳ ± ۰/۴۱
ESR	۴۱/۵ ± ۴۰/۸۳	۲۶/۵ ± ۲۵/۷۸
Hb (gr/d)	۱۲/۰۳ ± ۳/۳۹	۱۲/۹۳ ± ۱/۹۳
Cr (mg/dl)	۰/۸۵ ± ۰/۲۳	۰/۹ ± ۰/۱۳

عوارض در چهار بیمار مشاهده گردید که شامل سینوزیت (۱ مورد)، لرزش عضلانی (۲ مورد)،ریزش مو (۱ مورد) پرمویی (۱ مورد)، هیپرتروفی لثه (۱ مورد) و کاهش شدید لیبیدو (۱مورد) بوده است. تمامی عوارض با اتمام دوره درمان برطرف گردید.

در جدول ۳ نتیجه نهایی و عوارض جانبی مصرف همزمان سیکلوسپرین، استروئید و آزاتیوپرین (6MP) نشان داده شده است.

سطح خونی سیکلوسپرین درحد ۱۵۰-۳۰۰ ng/ml تنظیم گردید. یافته های آزمایشگاهی نشانگر افزایش کراتی نین در یک مورد است (از پایه ۰/۵ mg/dl به ۰/۹ mg/dl) که منجر به کاهش دوز سیکلوسپرین گردید. (جدول شماره ۲)

جدول شماره۳: میزان پاسخ به دوز پایین سیکلوسپرین خوراکی و عوارض جانبی آن

بیمار	طول درمان (هفته)	نتایج بعداز ۴/۵ماه	موفقیت درکاهش دوز کورتن(<۲۰mg/d)	عوارض جانبی
۱	۱۴	کولکتومی	هیچ	سینوزیت
۲	۱۰	کولکتومی	هیچ	لرزش
۳	۱۸	بدون پاسخ	هیچ	آلوپسی،ازدست دادن مو،هیپرپلازی لثه
۴	۱۸	بدون پاسخ	هیچ	———
۵	۱۸	بهبودی	۵ mg	———
۶	۱۴	کولکتومی	هیچ	لرزش، کاهش میل جنسی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

بحث

اگرچه میزان شیوع حملات مقاوم به استروئید در سیر IBD کم است ولی کنترل اینگونه حملات مشکل می باشد. در حدود ۲۰-۱۲ درصد مقاومت به استروئید وجود دارد و اینگونه افراد کاندیدای کلکتومی هستند (۵، ۶). میزان پاسخ دهی به استروئید در حملات شدید کولیت اولسروز تا حدود ۶۰ درصد کاهش می یابد(۷). در اینگونه موارد پیش از کلکتومی تجویز سیکلوسپرین پیشنهاد شده است.

سیکلوسپرین یک پپتیدلیپوفیلیک با اثر مهاری قوی روی لنفوسیت T helper در تولید 1L-2 و INTδ و با اثرات کمتری در تولید سایر سیتوکین ها (INT- α , β و IL-3,4,5) می باشد که باعث تغییر در فعالیت سلولهای B و T می گردد. اینکه کدامیک از اثرات سیکلوسپرین بر ایمنی سلولی و یا هومورال مسئول اثر درمانی سیکلوسپرین در IBD است مشخص نشده است. جذب حداکثر این دارو پس از یک دوز خوراکی چهار ساعت پس از مصرف به وقوع می پیوند و فراهمی زیستی آن از ۳۵-۱۲ درصد درتغییر است. جذب سیکلوسپرین از روده کوچک تابع مدت تماس می‌باشد. میکروامولسیون جدید سیکلوسپرین(Neoral) دارای فراهمی زیستی بهتر است و جذب آن وابسته به صفرا نیست(۱).

دراین مطالعه از دوز پایین سیکلوسپرین$\leq$ ۵ mg/kg در روز استفاده شده است چون خطر نفروپاتی در این دوز به مراتب کمتر از دوزهای بالاتر است.

تنها تجربه کنترل شده با سیکلوسپرین در درمان کولیت اولسروز شدید یک مطالعه چند مرکزی است که در سال ۱۹۹۴ منتشر شده است. در آن مطالعه ۲۰ بیمار با کولیت اولسروز شدید (هم درگیری کولون چپ و هم پان کولیت) که به کورتیکواستروئید وریدی پاسخ نداده بودند به دوگروه تقسیم شدند. یک گروه (۱۱نفر) ۴ mg/kg/day سیکلوسپرین وریدی و گروه دیگر (۹نفر) دارونما به مدت ۱۴ روز دریافت داشتند. پس از ۱۴ روز ۹ نفر از ۱۱ نفر (۸۲ درصد) که سیکلوسپرین دریافت کرده بودند بهبودی داشتند درحالیکه در گروه دارونما هیچکدام بهبودی نداشتند. بیمارانی که پاسخ نشان دادند به مدت شش ماه سیکلوسپرین خوراکی به میزان ۸ mg/kg/day دریافت داشتند. طی مدت پیگیری از نه بیماری که در ابتدا پاسخ داده بودند، چهار نفر کلکتومی شدند. به طور کلی میزان موفقیت پس از شش ماه ۴۵ درصد گزارش گردید(۲).

در این مطالعه، در دو بیمار از سیکلوسپرین وریدی استفاده شد. اما ، در مجموع از ۶ بیماری که تحت مداوا با سیکلوسپرین خوراکی با دوز پایین قرار گرفتند تنها در یک مورد بهبود بالینی و کاهش دوز پردنیزولون تا ۵mg در روز به دست آمد. ولی در این تعداد کم بیمار که به طور مقدماتی درمان شدند هیچگونه بهبود در متوسط امتیاز متغیرها بدست نیامد در بررسی کورن بلات و همکاران (Kornbluth et al) و همکاران در نهایت پس از ۶ ماه از هر دو نفر یک نفر کاندید کلکتومی شدند(۳). در این مطالعه طی ۴/۵ ماه، ۳ نفر کلکتومی شدند و ۲ نفر دیگر پاسخ قابل توجهی پس از پایان درمان نداشته اند. به علاوه از عوارض جانبی خفیف، لرزش عضلانی کاهش لیبیدو، هیپرپلازی لثه، ریزش مو، پرمویی (هیرسوتیسم) و از عوارض حائز اهمیت عفونت و افزایش کراتی نین مشاهده گردید.

در مجموع می توان نتیجه گیری نمود که درمان با دوز پایین سیکلوسپرین ($\leq$ ۵ mg/kg/day) از راه خوراکی در کنترل حملات شدید کولیت اولسروز مقاوم بی تأثیر بوده است. به علاوه اگر چه اکثر عوارض سیکلوسپرین خفیف و با کاهش دوز دارو قابل مداوا بودند ولی به دلیل احتمال برخی عوارض حائز اهمیت،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

بهتر است در ابتدا این نوع درمان در مراکز پژوهشی با امکانات کنترل هفتگی غلظت خونی سیکلوسپرین انجام پذیرد. به علاوه پیش از اینکه از سیکلوسپرین به طور گسترده در درمان کولیت اولسروز استفاده شود بررسی های بالینی بیشتری ضروری بنظر می رسد.

فهرست منابع

1. Sandborn WJ. "A review of immune modifier therapy for IBD ". Am. J. Gastroentrology 1996; 91: 423-33.
2. Lichtiger S, et al. "Cyclosporine in sever ulcerative colitis refractory to steroid therapy". Nengl. J. Med. 1994; 330: 1841-5.
3. Kornbluth A, et al." Long term results of oral cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis". Gastroentrology. 1994; 106: A 714.
4. Sandborn WJ. A critical revie of cyclosporine in IBD. Inflamm. Bowel. Dis. 1995; 1:48-63.
5. Munkhom P, et al." Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut. 1994; 35: 360-2.
6. Malchow H, et al. ECCDS: Results of drug treatment. Gastroentrology. 1984; 86: 249-66.
7. Travis SPL, et al. Predicting outcome in severe ulceractive colitis. Gut 1996; 38: 905-10.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]