

## اثر درمانی پالس سیکلوفسفامید وریدی در رمیسیون کلیوی بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی پرولیفراتیو

دکتر زهرا سید بنکدار<sup>۱</sup>، دکتر منصور کریمی فر<sup>۲</sup>، دکتر شیوا صیرفیان<sup>۳</sup>، دکتر اسماعیل زمزمی<sup>۴</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** نفریت لوپوسی به خصوص از نوع پرولیفراتیو منتشر یکی از پی آمدهای بالقوه مهلک و معلولیت زای لوپوس می باشد و باید به صورت جدی و تهاجمی درمان شود. با توجه به عدم اطلاع کافی در مورد میزان اثر درمانی سیکلوفسفامید وریدی در بیماران نفریت لوپوسی پرولیفراتیو در ایران، مطالعه حاضر در طی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۸۱ در اصفهان انجام گرفت.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به روش نیمه تجربی بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی پرولیفراتیو منتشر [Diffuse Proliferative Glomerulonephritis (DPGN)] بستری انجام گرفت. وضعیت سدیمان ادراری، اوره و کراتینین سرم و آزمایش ۲۴ ساعته ادرار از نظر پروتئین و کراتینین قبل از مداخله با وضعیت موارد مذکور در ماه های ۶، ۱۲ و ۲۴، پس از تزریق وریدی سیکلوفسفامید به میزان ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن مقایسه شد و میزان رمیسیون نسبی و رمیسیون کامل برآورد گردید. جهت بررسی مؤثر بودن درمان از آزمون  $t$  زوج و جهت ارزیابی تفاوت پاسخ به درمان در بین دو جنس از آزمون کای دو استفاده شد.

**یافته ها:** ۱۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. موارد رمیسیون نسبی به تفکیک در ماههای ۶، ۱۲ و ۲۴ مطالعه به ترتیب ۵ نفر (۳۵/۷ درصد) و ۱ نفر (۷/۱ درصد) و صفر بود، تفاوت میزان رمیسیون نسبی در ماه ششم به طور معنی داری بیش از ماه ۱۲ بود ( $P < ۰/۰۵$ ). موارد رمیسیون کامل در ماههای ۶، ۱۲ و ۲۴ مطالعه به ترتیب ۲ نفر (۱۴/۳ درصد)، ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) و ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) بود ( $P < ۰/۰۵$ ). موارد رمیسیون کامل جمعی در پایان ۲۴ ماه ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) بود. متوسط زمان رمیسیون نسبی و کامل به ترتیب  $۲/۹ \pm ۷/۷$  ماه و  $۱۵/۶ \pm ۷/۶$  ماه بود. میزان رمیسیون کلیوی در زنان و مردان تفاوت معنی داری نداشت.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** استفاده از پالس درمانی با سیکلوفسفامید وریدی در رمیسیون کلیوی بیماران با نفریت لوپوسی پرولیفراتیو منتشر مؤثر است. انجام مطالعات گسترده تر با طول مدت پی گیری بیشتر را توصیه می نماید.

**واژگان کلیدی:** سیستمیک لوپوس اریتماتوز، سیکلوفسفامید وریدی، نفریت لوپوسی پرولیفراتیو

### مقدمه

نفریت لوپوسی پرولیفراتیو منتشر، یکی از عوارض بالقوه مهلک بیماری لوپوس می باشد که باید به صورت جدی و تهاجمی درمان شود (۴-۱) و تاخیر و غفلت در درمان آن باعث تغییرات جبران ناپذیری در کلیه ها می شود. این بیماری در کشور ما نیز وجود دارد. درمان های مختلفی جهت نفریت لوپوسی صورت می گیرد. از جمله این درمان ها پالس متیل پردنیزولون، پالس سیکلوفسفامید وریدی، مصرف توام آزاتیوپرین خوراکی و پردنیزولون خوراکی،

سیکلوسپورین و... می باشد (۵).

پالس سیکلوفسفامید وریدی به همراه استروئید خوراکی ستون اصلی درمان هستند و بیماران درمان شده به میزان بسیار کمتری دچار نارسایی کلیه می شوند و طول عمر بیشتری خواهند داشت (۳). در یک مطالعه میزان رمیسیون کلیوی با سیکلوفسفامید وریدی ۶۲ درصد گزارش شده است (۱). از آنجا که در پیدایش لوپوس عوامل ژنتیکی و محیطی هر دو دخیل می باشند (۳، ۶، ۵، ۶) و نیز اکثر مطالعات در کشورهای دیگر صورت گرفته است، لازم بود برآوردی از میزان موفقیت

<sup>۱</sup> فوق تخصص روماتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

<sup>۳</sup> فوق تخصص نفرولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

<sup>۲</sup> دستیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

<sup>۴</sup> فوق تخصص نفرولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

قرص پردنیزولون بر حسب شدت عوارض خارج کلیوی لوپوس به مدت یک ماه داده شد (۵،۱) و سپس میزان پردنیزولون ۵ میلی گرم در هفته کاهش یافت تا به کمترین مقداری که بتواند عوارض خارج کلیوی لوپوس را برطرف نماید، برسد (۱). در صورت فشارخون بالا، بیمار با داروی مناسب تحت درمان ضد فشار خون قرار می گرفت. تمام بیماران در ۶ ماه اول ماهیانه و بعد از آن هر ۳ ماه یکبار ویزیت می شدند. در هر ویزیت در مورد عوارض دارویی سؤال می شد و معاینه فیزیکی نیز صورت می گرفت.

آزمایشات لازم شامل کامل ادرار و ادرار ۲۴ ساعته، اوره و کراتینین سرم و شمارش سلولهای خون قبل و در فواصل ۶،۱۲ و ۲۴ ماه پس از مداخله جهت بیماران انجام شد و بیماران در طول مدت پی گیری از نظر پاسخ به درمان و شعله ور شدن بیماری بررسی می شدند. در مواردی که آزمایش ادرار مشکوک به عفونت بود، کشت ادرار در خواست و در صورت عفونت ادراری پس از درمان آن، آزمایش تکرار می شد. کلیه بیماران که در ادرار ۲۴ ساعته دارای پروتئینوری کمتر از ۱ گرم و در آزمایش سدیمان ادراری کمتر از ۱۰ عدد گلبول قرمز در هر فیلد پر قدرت میکروسکوپی (HPF) و فاقد cast سلولی بودند به عنوان رمیسیون کامل در نظر گرفته شدند. بیماران که کاهش حداقل ۵۰ درصد در تعداد گلبولهای قرمز ادرار، تعداد cast سلولی، میزان پروتئینوری (مشروط بر اینکه کراتینین سرم دو برابر نشده باشد) داشتند به عنوان رمیسیون نسبی در نظر گرفته شدند. بیماران که دچار یک نفریت فعال جدید و یا افزایش حداقل دو مورد از موارد ذیل شامل: الف) تعداد گلبول قرمز بیش از ۱۰ عدد در هر HPF میکروسکوپ نوری، ب) تعداد cast سلولی، ج) پروتئینوری بیشتر از یک گرم در ۲۴ ساعت، د) کراتینین سرم، می شدند به عنوان شعله ور شدن نفریت لوپوسی در نظر گرفته شدند (۱).

بیماران مبتلا به لوپوس که دچار افزایش حاد کراتینین و اوره شدند و علل پیش کلیوی و پس کلیوی در آنها رد شده بود و سیر بیماری آن ها بدون انجام بیوپسی کلیه مؤید گلمرو نفریت منتشر پرولیفراتیو بود، به عنوان RPGN در نظر گرفته

درمان با سیکلوفسفامید وریدی در جامعه خودمان داشته باشیم. نتایج ارزیابی درمان با سیکلوفسفامید وریدی در نفریت لوپوسی پرولیفراتیو می تواند به عنوان زیر بنایی برای مقایسه با درمان های جدید تر مثل Cell cept قرار گیرد. از این رو مطالعه حاضر، با هدف تعیین اثر سیکلوفسفامید وریدی بر عملکرد کلیوی بیماران با نفریت لوپوسی منتشر پرولیفراتیو در اصفهان بین سالهای ۱۳۷۶-۸۱ صورت گرفت.

### مواد و روش ها

مطالعه از نوع نیمه تجربی و مقایسه قبل و بعد بوده و روش نمونه گیری سرشماری بود. از تعداد ۲۵۰ بیمار که مطابق مشخصات کالج روماتولوژی آمریکا (۳) دچار لوپوس بودند، ۱۷ بیمار را که بر اساس بیوپسی کلیه طبق مرحله بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) دارای نفریت لوپوسی در مرحله ۳ شدید و ۴ بودند و یا به دلیل گلمرولونفریت سریعاً پیشرونده [Rapidly Progressive Glumerulonephritis (RPGN)] بدون بیوپسی کلیه به عنوان مرحله ۴ در نظر گرفته شده بودند (۷) انتخاب و تحت درمان با سیکلوفسفامید وریدی قرار گرفتند.

نمونه گیری در کلینیک روماتولوژی و نفرولوژی مرکز پزشکی الزهرا (س) در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به مدت ۴ سال صورت گرفت و بیماران واجد شرایط به مدت ۲ سال تحت پروتکل درمانی با سیکلوفسفامید وریدی قرار گرفتند. کلیه بیمارانی که دچار دیابت وابسته به انسولین بودند، حامله شدند یا نتوانستند جهت پی گیری به موقع مراجعه نمایند، حاضر به همکاری نشدند و یا دچار عوارض تهدید کننده حیات بودند، از مطالعه حذف شدند.

درمان با پالس سیکلوفسفامید وریدی ماهیانه به میزان ۱۵ میلی گرم بر کیلو گرم به همراه ۲۵۰ سی سی نرمال سالین در عرض ۱/۵ ساعت به مدت ۶ ماه و سپس هر ۳ ماه تا ۱۸ ماه صورت گرفت (۱، ۳) و رمیسیون کلیوی در فواصل ماه های ۶، ۱۲، و ۲۴ مطالعه نسبت به قبل از درمان ارزیابی گردید. به تمام بیماران ۱ - ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

ماههای ۶، ۱۲ و ۲۴ مطالعه به ترتیب ۲ نفر (۱۴/۳ درصد) و ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) و ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) بود ( $P < ۰/۰۵$ ).

موارد رمیسیون کامل به صورت تجمعی در ماههای ۶، ۱۲ و ۲۴ مطالعه به ترتیب ۲ نفر (۱۴/۳ درصد) و ۶ نفر (۴۲/۹ درصد) و ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) بود ( $P < ۰/۰۵$ ).

به طور کلی در ۳ مورد (۲۱/۴ درصد) تغییر در رژیم درمانی در طول مطالعه انجام شد. ۳ مورد (۲۱/۴ درصد) از بیماران هیچ گاه وارد رمیسیون نشدند و یکی از آنها به (Chronic Renal Failure) CRF و نهایتاً (End Stage Renal Disease) ESRD ختم شد.

در طول مطالعه ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) از بیماران در حین درمان با سیکلوفسفامید و ریدی دچار عوارض شدند. عوارض ایجاد شده شامل کاندیدیازیس واژینال، پنومونی و کاتاراکت بود. با توجه به مراقبت های انجام شده هیچ موردی از سیستیت هموراژیک دیده نشد. مقایسه رمیسیون کلیوی بیماران زن و مرد از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین مدت زمان رمیسیون کامل ۱۵/۶ ماه و رمیسیون نسبی ۷/۷ ماه بود.

### بحث

نتیجه مطالعه نشان داد که ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) از ۱۴ بیمار تحت درمان با سیکلوفسفامید و ریدی دچار رمیسیون کامل شدند. از این رو درمان با سیکلوفسفامید و ریدی در درمان بیماران با نفریت لوپوسی منتشر پرولیفراتیو مؤثر است. درمان های مختلفی جهت درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو به کار می رود. ما از میان این درمان ها درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو با پالس سیکلوفسفامید و ریدی را برگزیدیم (۱۲، ۱۰، ۳).

در مطالعه ای که توسط Gourley و همکاران انجام شد، بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی پرولیفراتیو منتشر در ۳ گروه درمانی قرار گرفتند. در گروه اول ۲۷ بیمار قرار داشتند و تحت درمان با پالس ماهیانه متیل پردنیزولون به میزان یک گرم بر متر مربع سطح بدن حداقل به مدت یک سال قرار گرفتند. در گروه دوم ۲۸ بیمار تحت درمان با پالس و ریدی

شدند. کراتینین بیشتر از ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان کراتینین بالا در نظر گرفته شد (۳). جهت ارزیابی رمیسیون، آزمایشات حداقل در دو نوبت جداگانه به فاصله یک ماه درخواست می شد (۱۰، ۱). با توجه به اینکه عدم درمان تهاجمی RPGN منجر به ضایعات غیرقابل برگشت کلیه می شود (۳، ۱۰، ۱۱) وضعیت نفریت بیماران قبل از مداخله با سیکلوفسفامید و ریدی به عنوان گروه شاهد با وضعیت نفریت خود آن ها پس از مداخله مقایسه شد. در مورد ادامه درمان، بر حسب پاسخ بیمار به درمان بعد از گذشت یک سال از مطالعه تصمیم گرفته می شد (۱). در پایان مطالعه جهت ارزیابی مؤثر بودن سیکلوفسفامید و ریدی از آزمون آماری t زوج استفاده شد. جهت مقایسه پاسخ به درمان بین زنان و مردان نیز از آزمون کای دو استفاده شد.

### یافته ها

از ۱۷ بیمار انتخاب شده ۳ مورد (یکی به دلیل بارداری، یکی به دلیل عدم همکاری و مراجعه به موقع و دیگری به علت مرگ) از مطالعه حذف شدند و مطالعه روی ۱۴ بیمار دیگر ادامه یافت. از این تعداد ۱۲ نفر زن (۸۵/۷ درصد) با متوسط سن  $۸/۵ \pm ۲۲$  سال و ۲ نفر مرد (۱۴/۳ درصد) با متوسط سن  $۱/۴ \pm ۱۸$  سال بودند که تفاوت معنی دار آماری نداشتند. بیشترین تعداد بیماران در گروه ۲۰-۱۰ سال قرار داشتند. در مجموع ۱۲ نفر (۸۵/۷ درصد) دچار گلومرولونفریت منتشر پرولیفراتیو (DPGN)، یک نفر (۷/۱ درصد) دچار SFPGN (Sever Focal Proliferative Glomerulonephritis) و یک نفر (۷/۱ درصد) دچار شکل مخلوط DPGN و (Diffuse Membranous Glomerulonephritis) DMGN بود.

موارد رمیسیون نسبی در ماههای ۶، ۱۲ و ۲۴ مطالعه به ترتیب ۵ نفر (۳۵/۷ درصد) و ۱ نفر (۷/۱۴ درصد) و صفر بود. یعنی هیچ کدام از بیماران در فاصله ۱۲ تا ۲۴ ماه وارد رمیسیون نسبی نشدند و اکثر بیماران حداکثر ظرف یک سال به رمیسیون نسبی رسیدند ( $P < ۰/۰۵$ ). موارد رمیسیون کامل

بعد از پایان دو سال به رمیسیون وارد نشدند، که هر سه پروتئینوری در حد نفروتیک داشتند. در مطالعه Ioannidis و همکاران ۲۲ درصد بیماران به رمیسیون نرفتند (۱۰) که این آمار بسیار به یکدیگر شباهت دارند. در مطالعه ما زمان متوسط رمیسیون نسبی ۷/۷ ماه و زمان متوسط رمیسیون کامل ۱۵/۶ ماه بود. در حالی که در مطالعه Ioannidis زمان رمیسیون کامل با درمان سیکلوفسفامید وریدی ۱۰ ماه گزارش شد (۱۰) که به مراتب کمتر از مطالعه ما می باشد. به نظر می رسد تفاوت های نژادی عامل چنین اختلافی می باشد.

با توجه به مطالعه ما و سایر مطالعات (۱) به نظر می رسد، ارزیابی اثر سیکلوفسفامید وریدی، باید بعد از گذشت یک سال از مطالعه انجام گیرد. در مطالعه ما اکثر بیماران با نفرت لوپوسی منتشر در پایان مطالعه به رمیسیون کامل رفتند (۱۰ نفر = ۷۱/۴ درصد) در حالیکه فقط دو نفر (۱۴/۳ درصد) بعد از ۶ ماه به رمیسیون کامل رفتند، از این رو می توان نتیجه گرفت اگر بیماران در مدت ۶ ماه به درمان پاسخ ندهند، می توان درمان را ادامه داد و این مسئله دلیل عدم پاسخ به درمان نمی باشد. از این رو، به نظر می رسد اگر چه درمان با سیکلوفسفامید وریدی در بیماران ایرانی پاسخ کمتری را در طی ۶ ماهه اول درمان دارد ولی در نهایت در ۷۱ درصد موارد منجر به رمیسیون کامل پس از دو سال می گردد.

### تشکر و قدر دانی

هزینه طرح تحقیقاتی فوق توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان پرداخت شده که بدین وسیله قدردانی می گردد.

سیکلوفسفامید ماهیانه به میزان یک گرم بر متر مربع سطح بدن به مدت ۶ ماه و سپس هر ۳ ماه تا ۲ سال قرار گرفتند. در گروه سوم (۲۸ نفر) ترکیبی از دو درمان بالا صورت گرفت. میزان موفقیت درمان به ترتیب در گروه های فوق ۷ نفر (۲۹ درصد) و ۲۱ نفر (۶۲ درصد) و ۱۰ نفر (۸۵ درصد) بود. در بررسی های آماری انجام شده مشخص گردید که گروه دوم و سوم از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند و به دلیل خطرات و عوارض بسیار زیاد درمان ترکیبی، این درمان فقط در مورد بیماران مقاوم به درمان باید انجام گیرد (۱).

در یک مطالعه میزان موفقیت رمیسیون کلیوی با داروی جدید Cell cept در نفرت لوپوسی پرولیفراتیو به مدت یک سال برابر سیکلوفسفامید گزارش شده است ولی جهت پاسخ طولانی مدت نیاز به مطالعات بیشتری می باشد (۱۳).

در مطالعه ما از ۱۴ بیمار مورد بررسی ۱۲ نفر (۸۵/۷ درصد) زن و ۲ نفر (۱۴/۳ درصد) مرد بودند. این موضوع در مطالعات دیگر نیز گزارش شده به طوری که در مطالعه Ioannidis و همکاران ۸۱/۲ درصد بیماران نفرت لوپوسی پرولیفراتیو زن و ۱۸/۸ درصد مرد بودند (۱۰). در مطالعه Ioannidis و همکاران رمیسیون کامل در ماههای ۶، ۱۲ و ۲۴ با استفاده از درمان سیکلوفسفامید وریدی به ترتیب ۳۳، ۵۸ و ۷۸ درصد بود (۱۰). در مطالعه ما رمیسیون کامل در ماه های مذکور به ترتیب ۱۴/۲ و ۴۲/۹ و ۷۱/۴ درصد بود که تقریباً مشابه می باشند. اما میزان رمیسیون در ماه ۶ به مراتب در مطالعه ما کمتر از مطالعه Ioannidis بوده است. مطالعات مختلف نشان داده که عدم درمان بیماران مبتلا نفرت لوپوسی منتشر پرولیفراتیو، در تمامی آنها منجر به ضایعات غیرقابل برگشت کلیوی می شود (۴، ۱۰، ۱۲). در مطالعه ما ۳ نفر (۲۱/۴ درصد) از بیماران علی رغم درمان با سیکلوفسفامید وریدی

### منابع

- 1 - Gourley Mf, Austin HA , Scott D. Methylprednisolon and cyclophosphamide, alone or in combination, in patient with lupus nephritis. *Ann of Int M* 1996; 125:557.
- 2 - Appel GB, Radhakrishnon JD, Agouti V. Secndry glomerular disease. In: Brenner BM (editor). *The kidney*. Philladelphia: Saunders company; 2000: 1350-1448.

- 3 - Hahn BH. Systemic lupus erythemataus. In: Brawnwald E , Fauci A, kasper DL , Hauser SL, LonogoDL , Jamesan JL (editors). *Harrison Principle Of Internal Medicine*. New York: Mc Grawhill Co; 2001: 1922-8.
- 4 - Appel GB, Agati V. lupus nephritis. In: Striker GE, Lahrs K, Jacobson HR (editors): *The principle sand Practices of nephrology*. 2nd ed. ST Louis: Mosby Yearbook; 1995: 159-68.
- 5 - Balow JE. Lupus nephritis. In: Waiacox B (editor). *Therapy in nephrology and hypertension: acompanionian to brener and vector, The Kidney*. Philadelphia: Saunders Co; 1999: 137.
- 6 - Schur PH. Systemic lupus erythematus. In: Goldman B. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: Saunders Co; 2000: 1509 – 17.
- 7 - Rose BD , Appel GB. Treatment of lupus nephritis. *Int Uptodate* 2000;800: 1-3.
- 8 - Gordon Hw. Approach to the patient with hypertension. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longonl J (editors). *Harrison Principle of Internal Medicine*. New York: MC Graw hill Co; 2001: 211-14.
- 9 - Bernstein DL. Systemic hypertension. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson text book of pediatrics*. 16 th ed. philadelphia: W.B Saunders Co; 2000: 1450 – 5.
- 10 - Ioannidis JP, BokI KA, Kasorida ME. Remission – relapse and remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57: 258-64.
- 11 - Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.
- 12 - James EB. Renal biopsy in SLE. In: klippel JH, Dieppe PA (editors). *Rheumatology*. philadelphia: Mosby Co; 1998: 15-6.
- 13 - Chichiumork MD. Mycophenolate mofetile in lupus glomerulonephritis. *Am J of kidney Dis* 2002; 40: 447-57.