

سیکلوسپورین - A امید تازه‌ای در درمان هپاتیت خودایمنی

نویسندگان: دکتر سیاوش ناصری مقدم، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر محمدجواد کویانی، دکتر حسن طاهری،

دکتر ناصر کامالیان (*)

MICROEMULSION FORMULATION OF CYCLOSPORIN A (CsA) IN AUTOIMMUNE HEPATITIS (AIH)

S.Nasser Moghaddamm, R.Malakzadeh, M.J. Kaviani, H.Taheri, N. Kamalian
Digestive Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences,
Tehran / Iran.

Aim: AIH is conventionally treated with corticosteroids (CS). Side effects of CS therapy is a major problem. We aimed to assess safety and efficacy of CsA in AIH as alternative to CS.

Methods: Patients with proven AIH participated after giving Informed consent. All were treated with CsA (2.5 mg/kg) to maintain a trough blood level of 100-300ng/ml for 6 months. Liver biopsy was performed in all and hepatitis activity index (HAI) determined at the beginning and at the end of treatment. Liver function tests, creatinine, electrolytes, lipid profile, CBC, U/A and serum protein electrophoresis were assessed at the beginning and end of the study and monitored closely throughout the study period. Blood pressure and symptoms were recorded at regular intervals. T.test was used for data analysis.

Results: Of the 19 patients enrolled 15 have completed the course of treatment. Main results are shown in the table. Symptoms subsided within 8 weeks in all patients. One patient discontinued CsA at week 8 because of hypertension. No other significant side effect was noted.

Conclusion: Our data show that low dose microemulsion CsA is safe and effective as induction therapy of AIH.

خلاصه:

هپاتیت خودایمنی (AIH) بیماری‌ای است با علت ناشناخته که عمدتاً خانم‌های جوان را درگیر می‌کند و در صورتی که درمان نشود ظرف چند ماه تا چند سال منجر به سیروز می‌شود و بیمار را از پا درمی‌آورد. تنها درمان استاندارد آن پردنیزولون با یا بدون آزاتیوپرین است. این درمان علی‌رغم موفق بودن در گروهی از بیماران، عوارض جانبی بسیار ناخوشایندی نیز دارد. به منظور یافتن جایگزین مناسبی برای این داروها از سیکلوسپورین - آ که یک سرکوب کننده ایمنی قوی است و در بیماران AIH مقاوم به درمان مورد استفاده قرار گرفته است، برای درمان بیماران AIH استفاده کردیم.

روش کار و بیماران:

۱۹ بیمار با AIH وارد پژوهش شدند. برای کلیه بیماران بررسی‌های پایه شامل بیوپسی کبد و تعیین (HAI) Hepatitis Activity index انجام شد،

سپس کلیه بیماران تحت درمان با

سیکلوسپورین - آ به مدت ۶ ماه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران در طول درمان در فواصل مرتب کنترل می‌شدند. در پایان دوره علاوه بر بررسی‌های لازم بیوپسی کبد مجدداً انجام شد.

نتایج:

از ۱۹ بیماری که وارد پژوهش شدند ۱۵ بیمار دوره درمانی را به اتمام رساندند. میانگین سطح آنزیم‌های SGPT و SGOT از $454/8 \pm 354$ و $849/7 \pm 103/5$ به $78/5 \pm 40/3$ و رسید (P<0.001 و P<0.03)، میانگین HAI از $100/6 \pm 118/8$ به $15/2 \pm 3/10$ رسید (P<0.005). عوارض جانبی کمی مشاهده شد و در اکثر موارد نیازی به قطع درمان نبود.

بحث:

سیکلوسپورین - آ می‌تواند در درمان اولیه بیماران مبتلا به AIH بسیار کارآمد باشد و به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود. انجام پژوهش‌های وسیعتر کنترل شده ضروری به نظر می‌رسد.

هپاتیت خودایمنی (Autoimmune Hepatitis, AIH) بیماری‌ای است با علت ناشناخته و مشخصات اصلی آن عبارتند از: آسیب سلولی کبد، وجود آنتی‌بادی‌های خاص در سرم و افزایش گاما - گلوبولین‌های خون (هیپرگاما گلوبولینمی). این بیماری که نخستین بار در دهه ۵۰ میلادی شرح داده شد در صورتی که درمان مؤثر نشود، پیشرونده است و ظرف چند ماه تا

بررسی شد. سیکلوسپورین مورد استفاده در این پژوهش Neoral بود که از عرضه حیاتی** (bioavailability) بهتری برخوردار است.

روش مطالعه و بیماران:

ظرف ۳ سال بیماران ۶۵ - ۱۵ ساله‌ای که مایل به شرکت در پژوهش بودند و AIH آنها به اثبات رسیده بود و سایر علل هپاتیت مزمن نیز در آنها کنار گذاشته شده بود وارد پژوهش شدند. برخی از این بیماران قبلاً با پردنیزولون درمان شده بودند که درمان یا ناموفق بود و یا عوارض بسیاری داشت و برخی نیز اصلاً درمان نشده بودند. مواردی که منجر به حذف بیمار از پژوهش می‌شد در جدول ۱ آمده است. جدول ۲ نیز نشان‌دهنده مشخصات بیماران است.

در ابتدای پژوهش بررسی‌های زیر برای کلیه بیماران انجام شد

شرح حال کامل و معاینه بالینی دقیق و آزمایش‌های:	
differential Count	CBC
SGOT (AST)	ESR
alkaline phosphatase (ALP)	SGPT(ALT)
Total bilirubin (TB)	(GUT) gamma glutamyl transpeptidase
Serum creatinine (دو مرتبه در فاصله یک هفته)	direct bilirubin (DB)
پتاسیم	سدیم
اسید اوریک	منیزیم
الکتروفورز پروتئین‌های خون	کلسترول و تری‌گلسیرید خون
HbsAg	BUN
ASMA	HCV Ab
anti neutrophil cytoplasmic Ab (ANCA)	ANA
anti-LKM1	anti mitochondrial Ab (AMA)
فریتین	سرولوپلاسمین
Pt	α-1 anti trypsin
	سونوگرافی کامل شکم.

در مورد ۱۰ بیمار آخر آزمایش‌های HBV-DNA و HCV-RNA نیز به روش PCR انجام شد. برای کلیه بیماران نمونه‌برداری کبد، سوزن منگینی انجام شد و Hepatitis Activity Index (HAI) در کلیه موارد تعیین

Protreatment	Post treatment	P-value	
ALT (IU)*	454 ± 267.2	78.5 I 40.3	0.001
AST (IU)*	948.7±103.5	100.6 T 111.8	0.03
HAI	15.2±3.1	77.19±	<0.005
Creatinine (mg%)	0.8±0.2	0.86±0.16	NS
γ-globulin (g%)	3.4±1.9	2.6±1.3	0.005
Mean ABP** (mm Hg)	96.4±7	101.4±11.4	NS

* IU = International Unit. ** ABP = Artecoal Blood Presure

چند سال منجر به مرگ بیمار می‌گردد. انواع مختلف AIH بر حسب نوع آنتی‌بادی موجود در خون طبقه‌بندی می‌شوند. در نوع اول AntiSmooth Muscle Ab (ASMA) یا ANA) Anti Nuclear Ab مثبت است در نوع ۲، (anti LKM-1) Anti Leukocyte Microsomal Ab Type 1 نوعی از بیماری به نام نوع سوم قبلاً توضیح داده شده بود که با وجود Anti Soluble Liver Ag (SLA) مشخص می‌شد، اما این بعداً تأیید نشد و اکثر افرادی که در این گروه طبقه‌بندی می‌شدند از نوع ۱ یا نوع ۲ هستند.

درمان AIH کورتیکو استروئید با یا بدون آزاتیوپرین است. این درمان در حدود ۲۰٪ موارد مؤثر نیست و در عین حال عوارض بسیاری نیز دارد که از آن جمله‌اند: چاقی، گردی صورت، پوکی استخوان، آکنه، پرفشاری خون، دیابت، تغییرات خلقی و بسیاری دیگر. این عوارض خصوصاً در خانم‌های جوان که اکثریت این بیماران را تشکیل می‌دهند بسیار چشمگیر و بارز است.

متأسفانه درمان‌های دیگر برای AIH به خوبی توضیح داده نشده است. در یک پژوهش Van Thier و همکاران Tacrolimus را با موفقیت برای درمان ۲۱ بیمار مبتلا به AIH به کار گرفتند و در پژوهش دیگری که اخیراً منتشر شده است، سیکلوسپورین برای گروهی از کودکان مبتلا به AIH به کار رفته و تا حدودی موفقیت‌آمیز بوده است. اما هنوز هیچ جایگزین مناسبی برای کورتیکواستروئیدها توسط عموم پذیرفته نشده است. از سوی دیگر سیکلوسپورین در Case-report‌های متعدد برای درمان بیماران مقاوم به کورتیکواستروئید به کار رفته است. با توجه به این نکات و نمایه بی‌گزند* (safety profile) خوب سیکلوسپورین در بیماران پیوند اعضا، بر آن شدیم تا از این دارو برای درمان بیماران مبتلا به AIH استفاده کنیم. در این مطالعه آینده‌نگر که سه سال به طول انجامید، میزان تأثیرگذاری و عوارض سیکلوسپورین با دوز کم در بیماران مبتلا به AIH

* و ** آورده ویراستار

گردید.

کمی در ایشان مشاهده شد. عوارض جانبی مشاهده شده در جدول ۴ نمایش داده شده است. علایم بالینی در این بیماران ظرف ۸ هفته از بین رفت. دوز متوسط نئورال ۱۲۹/۱±۳۰/۶ mg در روز بود (از ۷۵ تا ۲۰۰ میلی گرم). سطح نشیب خونی نئورال (۱۲۱/۶ تا ۳۰۲/۶) و به عبارتی ۶۰/۵±۲۰۴/۳ ng/ml. میانگین ALT از ۴۵۴/۸±۳۵۴ IU/L قبل از درمان به ۷۸/۵±۴۰/۳ IU/L بعد از درمان رسید (P<0.03). میانگین AST از ۹۴۸/۷±۱۰۳/۵ IU/L قبل از درمان به ۱۱۱/۸±۱۰۰/۶ IU/L بعد از درمان رسید (P<0.03). (محاسبات بر اساس intention to treat انجام شده است. میانگین HAI که

سیس کلیه بیماران تحت بیماران با نئورال ۵mg-۲ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز (در روز منقسم) قرار گرفتند و برای ۲۶ هفته منظم پیگیری شدند. در هر ویزیت پیگیری علایم بیماری، و عوارض احتمالی دارو مورد بررسی قرار می گرفت و معاینه کاملی از بیمار به عمل می آمد. همچنین کلیه تست های فوق به جز مارکرها و ویروسی - متابولیک و ایمونولوژیک، بیوپسی کبد و سونوگرافی انجام می شد. همچنین نشیب سطح خونی سیکلوسپورین (Cyclosporin trough blood Level)* اندازه گیری می شد و تغییرات لازم در دوز دارو داده می شد تا سطح خونی در حد ۳۰۰-۱۰۰ ng/ml باقی بماند. اگر پس از ۴ هفته ALT حداقل ۵۰٪ کاهش نمی یافت، پردنیزولون به میزان ۱۰mg در روز تجویز می شد. جدول ۳ شرایطی را که منجر به تغییر دوز دارو توسط محقق می شد را نشان می دهد. در صورت بروز هر یک از موارد زیر نئورال قطع می شد: ۱ - افزایش ۱۰۰٪ کراتینین سرم نسبت به مقدار اولیه. ۲ - افزایش ALT و AST نسبت به مقدار اولیه که پس از ۱ تا ۲ هفته به همان صورت باقی بماند. ۳ - فشار خون دیاستولی بیش از ۱۱۰mmHg - ۴ - هر یک از موارد مذکور در جدول ۳ که به درمان های ویژه و در مرتبه کاهش دوز دارو اصلاح نشوند. ۵ - هر زمان که محقق به این نتیجه می رسید که عوارضی برای بیمار ایجاد شده است که نیاز به قطع دارو وجود دارد. همچنین خود بیماران می توانستند در هر زمان از ادامه درمان با نئورال خودداری کنند. پس از ۲۶ هفته بیماران مجدداً مورد بیوپسی کبد قرار می گرفتند و مجدداً HAI تعیین می شد.

نتایج :

۱۹ بیمار که ۹ نفر آنها قبلاً با پردنیزولون درمان شده بودند و شرایط لازم را داشتند وارد پژوهش شدند. ۱۵ بیمار دوره ۲۶ هفته ای پژوهش را کامل کردند، در یک بیمار نئورال در هفته هشتم به علت پرفشاری خون کنترل نشده قطع شد، یک بیمار پس از آن که پاسخ بسیار خوبی به درمان داد در هفته هجدهم مجدداً افزایش آنزیم داشت و از پژوهش خارج شد، یکی از بیماران که او هم پاسخ مناسبی به درمان داده بود در هفته ششم به علت اسهال خونی که بعداً مشخص شد در اثر کولیت اولسروز است از پژوهش حذف شد. یک بیمار نیز اصلاً به درمان پاسخ نداد. این بیمار مجدداً با پردنیزولون با دوز بسیار بالا تحت درمان قرار گرفت که متأسفانه به آن هم پاسخ نداد. سایر بیماران دارو را به خوبی تحمل کردند و عوارض بسیار

* - نشیب : آورده ویراستار است به جای واژه (trough)

جدول - ۱ : معیارهای حذف بیمار از مطالعه

۱. بیمارانی که با داروهایی آزمایشی ظرف ۳ ماه گذشته درمان شده اند.
۲. بیمارانی که قبلاً سیکلوسپورین - A دریافت کرده اند.
۳. بیمارانی که هر یک از اختلالات زیر در کارکرد کلیه شان وجود دارد: الف : کراتینین سرم بالاتر از حد طبیعی ب : Creatinine clearance کمتر از حد طبیعی ج : Proteinuria بیشتر از trace (به روش dip stick) د : hematuria بیشتر از trace (به روش dip stick)
۵. بیمارانی که تحت درمان با داروهای نفروتوکسیک دیگر هستند.
۶. بیمارانی که داروهایی دریافت می کنند که با نئورال تداخل اثر دارند.
۷. بیمارانی که سابقه پرفشاری خون دارند یا در دو مورد معاینه مجزا فشار خون دیاستولی مساوی یا بیشتر از ۹۵ mmHg دارند.
۸. سرطان فعال با سابقه سرطان بجز بازال سی کارسینومای پوست که با موفقیت درمان شده باشد.
۹. صرع
۱۰. عفونت مزمن یا وجود بیماری های سخت همزمان
۱۱. سابقه مصرف الکل یا بیماری های ناشی از مصرف الکل
۱۲. بیماری های مغزی یا روحی که مخل همکاری بیمار شود.
۱۳. پتاسیم سرم بیشتر از حد طبیعی
۱۴. هموگلوبین کمتر از ۹g% یا گلبول سفید کمتر از ۳۰۰۰/mm ³ ، پلی مورفونوکلتر کمتر از ۱۵۰۰/mm ³ یا پلاکت کمتر از ۱۰۰/۰۰۰

جدول ۲ - مشخصات بیماران

نام	سن	جنس	سابقه درمان قبلی با کورتیکواستروئید
م. ه.	۱۶	مذکر	-
س. ن. م.	۱۶	مذکر	+
	۱۶	مذکر	-
	۲۵	مؤنث	+
	۲۶	مذکر	-
	۱۶	مؤنث	-
	۳۰	مؤنث	-
	۱۶	مذکر	+
	۱۷	مؤنث	+
	۱۷	مؤنث	-
	۲۵	مؤنث	+
	۱۹	مؤنث	-
	۱۵	مؤنث	-
	۴۴	مؤنث	+
	۴۰	مذکر	+
	۴۶	مؤنث	-
	۳۴	مذکر	-
	۱۸	مؤنث	+
	۱۸	مؤنث	+

جدول ۳ - شرایطی که باعث تغییر دوز نئورال می‌شد:

۱. سطح نشیب خونی کمتر از ۱۰۰ ng/ml یا بیشتر ۳۰۰ ng/ml
۲. افزایش کراتینین بیش از ۵۰ - ۳۰٪ مقدار اولیه که پس از ۲ هفته تأیید شود.
۳. افزایش کراتینین خون بیش از ۵۰٪ مقدار اولیه در یک نوبت
۴. افزایش هر یک از پارامترهای کبد در یک نوبت
۵. فشار خون دیاستولی بیش از ۹۵ mmHg و کمتر از mmHg
۶. افزایش پتاسیم خون ۱۱۰ در دو نوبت متوالی

است. این پاسخ ایمنی غیرطبیعی احتمالاً در اثر تحریک یک عامل محیطی (مثلاً نوعی ویروس) در یک میزبان مستعد (مثلاً + HLA B8, DR3) اتفاق می‌افتد. اگرچه پاتوفیزیولوژی بیماری به دقت شناخته شده نیست، اما شواهدی قوی برای خودایمنی بودن بیماری وجود دارد و داروهای سرکوبگر ایمنی نیز با موفقیت برای درمان به کار رفته‌اند. در حال حاضر درمان استاندارد بیماری پردنیزولون با یا بدون آزاتیوپرین است. در حدود ۹٪ بیماران اصلاً به درمان پاسخ نمی‌دهند و ۱۳٪ دیگر هم ناچار می‌شوند به خاطر عوارض جانبی غیرقابل تحمل دارو را قطع کنند. همچنین در پیگیری‌های درازمدت نشان داده شده است که در ۵۰٪ بیماران که آزمایش‌های بیوشیمی تقریباً طبیعی دارند، فعالیت تخریب بافتی کبد ادامه پیدا می‌کند و نیاز به ادامه استروئید با تمام عوارض جانبی آن دارند. درمان‌های دیگر برای این بیماری به خوبی مورد پژوهش قرار نگرفته‌اند.

با توجه به محوری بودن نقش ایمنی سلولی در AIH، گزارش موردهای متعددی مبنی بر مؤثر بودن سیکلوسپورین در درمان بیماران که به پردنیزولون جواب نداده‌اند، کم‌عارضه بودن سیکلوسپورین در درازمدت در بیماران پیوند اعضا و اثر اختصاصی سیکلوسپورین در مهار ایمنی سلولی

جدول ۴ - عوارض جانبی مشاهده شده با نئورال

تعداد بیماران	عارضه جانبی
۴	پارستزی
۳	هیپرپلازی لثه
۱	لرزش
۱	افزایش آنزیم کبدی
۱	پرفشاری خون
۱	پرمویی

قبل از درمان $15/2 \pm 3/16$ بود به $7/19 \pm 4/01$ بعد از درمان رسید ($P < 0.005$). میانگین کراتینین سرم از $0/7 \pm 0/17$ mg/dl قبل از درمان به $0/87 \pm 0/18$ mg/dl بعد از درمان رسید ($P = 0.117$) و Mean arterial blood pressure از $114/8 \pm 7/1$ mmHg قبل از درمان به $104/6 \pm 1/3$ mmHg بعد از درمان رسید ($P = NS$).

بحث:

آسیب کبدی در AIH عمدتاً در اثر فعالیت ایمنی سلولی

به آنها توجه داشت: اولاً مطالعه کنترل نشده بود، ثانیاً دوز پایین دارو برای تعداد نسبتاً کمی از بیماران در کوتاه مدت مورد استفاده قرار گرفت. ممکن است دوز بالاتر یا مدت درمان طولانی‌تر اثرات بهتری داشته باشد. علی‌رغم این نکات، نتایج به نظر امیدوارکننده می‌رسند.

این بزرگترین گروه بیماران مبتلا به AIH است که تا به حال با سیکلوسپورین درمان شده‌اند. همچنین اولین گزارشی است که بیماران AIH که قبلاً هیچ نوع درمانی نگرفته‌اند را با موفقیت با سیکلوسپورین درمان کرده است. با توجه به این یافته‌ها انجام یک پژوهش چندمرکزی کنترل شده تصادفی برای مقایسه مستقیم سیکلوسپورین و پردنیزولون منطقی به نظر می‌رسد. علاوه بر آن با توجه به یافته‌های این پژوهش همچنین یافته‌های Van Thiel و همکاران در مورد Tacrolimus پیشنهاد می‌شود که یکی از معیارهای بین‌المللی تشخیصی AIH که «پاسخ به کورتیکو استروئید» می‌باشد به «پاسخ به سرکوبگران ایمنی» تغییر یابد.

(*)- مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران (دانشگاه علوم پزشکی تهران)

(از طریق کاهش ترشح انترلوکین-2)، بر آن شدیم تا میزان تأثیرگذاری و همچنین بروز عوارض جانبی را در بیماران مبتلا به AIH بررسی کنیم.

در این گزارش، ۱۹ بیمار مبتلا به AIH را که با سیکلوسپورین درمان شدند (۱۰ نفر آنها هرگز پردنیزولون دریافت نکردند و ۹ نفر دیگر یا عوارض جدی استروئید داشتند یا به استروئید پاسخ ندادند) معرفی نمودیم. از ۱۵ بیماری که دوره درمان را کامل کردند یک نفر در پایان به علت Pt طولانی مورد بیوپسی کبد واقع نشد (آنزیم‌های کبدی در این بیمار به نحو قابل ملاحظه‌ای پایین آمدند) و سایر بیماران بهبود کامل یافتند. عوارض جانبی مشاهده شده همگی قابل تحمل و خفیف بودند. قابل ذکر است که بیمارانی که قبلاً با پردنیزولون درمان شده بودند احساس می‌کردند که سیکلوسپورین را راحت‌تر تحمل می‌کنند. نمونه‌های بیوپسی کبد که در ۱۴ مورد بعد از درمان به دست آمد همگی حکایت از بهبود بافتی می‌کردند و در بعضی موارد HAI بیش از ۱۰ امتیاز بهبود نشان می‌داد. شرم‌ن و همکاران نیز نتایج مشابهی به دست آورده بودند.

اطلاعات حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که سیکلوسپورین - A با دوز پایین در درمان اولیه AIH کارآمد و مطمئن است. این پژوهش نقاط ضعف متعددی نیز دارد که باید

References:

1. Krawitt E. Treatment of Autoimmune Hepatitis. In Rose DB, Up to Date 7.0 CD-ROM, 1998
2. Johnson PJ., McFarlane I. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005
3. Hyams IS, et al. Cyclosporine Treatment of Autoimmune Chronic Active Hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:890-893.
4. Gregorio GV, et al. Auto Immune Hepatitis in Children: A 20 year Experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547.
5. Sherman K T., et al. Cyclosporine in the Management of Corticosteroid – Resistant Type – I Autoimmune Chronic Active Hepatitis. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 1040
6. Van Thiel DH, et al. Tacrolimus: A Potential New Treatment for Autoimmune Chronic Active Hepatitis : Results of an Open –Label Preliminary Trial. *Am. J. Gastroenterology* 1995; 90: 771-776.
7. Krawitt EL. Classification of Autoimmune Hepatitis. In Rose DB, Up to Date CD-ROM 1998.
8. Krawitt E L. Clinical Manifestation and Diagnosis of autoimmune hepatitis.
9. Dufour JF, et al. Reversibility of Hepatic fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Ann. intern. Med* 1997; 127: 981-5.
10. Czaja A J. Autoimmune Hepatitis. In Feldman M et al's *Sleisenger Fordtran. Gastrointestinal and Liver Disease* 6th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998; pp.:1265-1274
11. Chronic Autoimmune Hepatitis. In Sherlock S & Dooley J, *Disease of the Liver the Biliary system*, Blackwell Science, Oxford : 10th ed. 1998, pp. 309-315
12. Trotler JF. Pharmacology of the Immuno impressive Drugs Used in Liver Transplantation. in Killenberg PG & Clavien PA, *Medical Care of the Liver transplant Patient*, Blackwell Science, Oxford 1997; pp. 319-325.