

ارزیابی سیکلوسپرین در درمان کولیت اولسروز مقاوم به درمان استاندارد

نوشته: دکتر حافظ فاخری*، دکتر رضا ملک‌زاده**، دکتر سیدحسین میرمجلسی*** و دکتر رضا انصاری****

EFFICACY OF CYCLOSPORINE IN TREATMENT OF REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

Fakheri H., Malekzadeh R., Mirmadjesi S.H., Ansari R.,
Digestive Disease Center Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, IRAN.

Introduction: Ulcerative colitis (UC) refractory to corticosteroids is one of the problems in treatment of IBD. Intravenous cyclosporine efficacy in severe crises before surgical resection has been shown, but there is few experiences about refractory cases who initially receive oral cyclosporine.

Aim: To estimate efficacy and side effects of cyclosporine in severe attack of UC.

Methods: 5 UC patients who were affected by severe attack (according to Truelove & Witts criteria) refractory to steroids and 2 steroid dependent patients whose diseases were not completely controlled were studied.

Two patients received intravenous cyclosporine 4 mg/kg/day for ten days followed by low dose oral cyclosporine (<5 mg/kg/day). Five patients were given the same low doses of oral cyclosporine at the onset of treatment. Mean duration of therapy was 15.3 (10-18) weeks. Response to therapy were assessed by defecation frequency, rectorrhagea and colonoscopic appearance. Blood levels of cyclosporine were assessed at 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14 and 18 weeks after beginning of treatment. All patients received corticosteroid and sulfasalazine (or 5-ASA) simultaneously and 6 patients received azathioprine (or 6MP).

Results: The severity of the disease decreased after the intravenous cyclosporine, but in all, out of 7 patients under the treatment of oral cyclosporine only one of them recovered. There was no improvement in mean scores of variables.

After 18 weeks, 3 patients underwent colectomy and in 3 ones chronic persistent colitis went on, side effects were observed in 4 patients: Sinusitis, Alopecia, Hirsutism, gingival hyperplasia, loss of libido and elevation of creatinine in one patient and tremor in two patients.

Conclusion: In this limited study, low dose oral cyclosporine therapy was ineffective in controlling on refractory UC and is accompanied with significant side effects.

خلاصه

مقدمه:

مشکل درمان کولیت اولسروز مقاوم به کورتیکوستروئید از جمله مشکلات درمان در بیماری‌های التهابی روده است. مطالعات متعدد در این مورد نشان داده است که قبل از درمان جراحی استفاده از سیکلوسپرین وریدی در حملات شدید ممکن است مؤثر واقع شود. اما در موارد مقاوم که از همان ابتدا 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.

روش: ۴ بیمار کولیت اولسروزی که بر اساس معیارهای Truelove و 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 وریدی (۴ mg/kg) روزانه به مدت ۱۰ روز و متعاقباً سیکلوسپرین خوراکی با دوز پایین (۵ mg/kg ≤ روزانه) دریافت داشتند. ۴ بیمار از ابتدا سیکلوسپرین خوراکی به همان مقدار دریافت داشتند. متوسط مدت مداوا ۱۵/۳ هفته بوده است (۱۸ - ۱۰ هفته). پاسخ به درمان بر اساس تعداد دفعات اجابت مزاج، رکتورژی و مشاهدات کلونوسکوپی ارزیابی شد. سنجش سطح خونی سیکلوسپرین در هفته‌های 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 می‌کردند.

یافته‌ها:

پس از مصرف سیکلوسپرین وریدی که در ۲ بیمار استفاده شد از شدت بیماری کاسته شد، اما در مجموع از ۶ بیمار که تحت مداوا با سیکلوسپرین خوراکی با دوز پایین قرار گرفتند فقط در یک مورد بهبودی به دست آمد و بر اساس آنالیز آماری هیچگونه بهبود واضح در متوسط امتیاز متغیرها در بیماران 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 کراتینین، هر کدام در یک بیمار و ترمور در ۲ بیمار بوده است.

نتیجه‌گیری:

در این تجربه محدود ما، دوز پایین سیکلوسپرین در کنترل کولیت اولسروز مقاوم به درمان استاندارد بی‌تأثیر و با عوارض جانبی قابل توجه همراه بوده است.

شروع شود و یا این حملات در حین سیر بیماری بدان اضافه شود. در این صورت محتاج مراقبت‌های درمانی ویژه خواهد بود. درمان انتخابی

مقدمه: کولیت اولسروز بیماری مزمنی است که ممکن است با حملات حاد

جدول شماره ۱

مشخصات بالینی بیماران

Patient	Sex	Age(yr)	History(yr)	Extention	Pretreatment	Indication
1	m	36	4	pancolitis	PN,5-ASA,AZA	dependent
2	m	43	0.16	Pancolitis	Hydrocortison(IV) 5-ASA,AZA	refractory
3	m	23	1.5	Pancolitis 5-ASA	Hydrocortison(IV)	refractory
4	m	18	5	Pancolitis	PN,5-ASA,6-MP	dependent
5	F	25	0.5	Left Sided colitis	PN,SPS, AZA	refractory
6	m	31	10	Rectosigmoiditis	PN,5-ASA,AZA	refractory

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

جدول شماره ۲

ویژگی‌های پاراکلینیکی بیماران قبل و بعد از درمان با cyclosporine, PN and AZA (6MP)

Variables	Pre Treatment	Post Treatment
Stool Frequency/day	7.67 ± 1.97	5.17 ± 3.43
Rectal Bleeding (score)	2.67 ± 0.52	1.67 ± 1.03
Colonoscopic appearance (score)	3.00 ± 0.00	2.83 ± 0.41
ESR	41.5 ± 40.83	26.5 ± 25.78
HB (gr/dl)	12.03 ± 3.39	12.93 ± 1.93
Creatinine (mg/dl)	0.85 ± 0.23	0.9 ± 0.13

۳ و در بیمارستان بستری شدند و به علت عدم پاسخ به هیدروکورتیزون و ریددی تحت مداوا با سیکلوسپیرین و ریددی به مقدار ۴ mg/kg روزانه به مدت یک هفته و متعاقباً تحت مداوا با میکروامولسیون سیکلوسپیرین Neoral^R Sandoz Pharma Services Ltd. A روزانه قرار گرفتند. چهار بیمار دیگر از ابتدا تحت مداوا با سیکلوسپیرین خوراکی به مقدار ۳ mg/kg روزانه (۱/۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت) قرار گرفتند. طول درمان ۱۰ تا ۱۸ هفته بوده است. تمامی بیماران از زمان شروع سیکلوسپیرین خوراکی همزمان تحت مداوا با پردنیزولون سولفاسالازین ۳ gr روزانه و یا مشتقات 5-ASA قرار گرفتند. دوز پردنیزولون بر اساس پاسخ بالینی تقلیل داده شد و در دوز ۲۰ mg روزانه به مدت یک ماه ثابت نگهداشته شد. تمامی بیماران به جز بیمار ۶ همزمان تحت مداوا با آزاتیوپرین ۲ mg/kg (و یا 6-MP به مقدار ۱ mg/kg) روزانه قرار گرفتند. در صورت پاسخ بالینی، پس از سه ماه درمان،

حملات شدید کورتیکواستروئید با دوز بالاست.

تلاش بر این است که نیاز به استروئید به واسطه تجویز داروهای سرکوب‌کننده ایمنی همچون آزاتیوپرین کاهش یابد. به طور متوسط پس از شروع آزاتیوپرین و یا ۶-مرکاپتوپورین ۲ ماه طول می‌کشد تا اثر آن ظاهر شود. اثر سریع فقط برای سیکلوسپیرین و ریددی در کولیت اولسروز مقاوم به استروئید نشان داده شده است، البته بسیاری از بیماران پس از قطع دارو دچار عود می‌شوند.^۳ در یک مطالعه بالینی کنترل شده تجویز دوز بالای سیکلوسپیرین و ریددی (۴ mg/kg روزانه) در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز شدید مقاوم به استروئید پاسخ اولیه ۸۳٪ به دست داده است. در این مطالعه میزان موفقیت شش ماهه ۴۵٪ بوده است. بر این اساس توصیه شده بود قبل از اقدام به کولکتومی از سیکلوسپیرین و ریددی برای موارد مقاوم به استروئید استفاده شود.^۲ نتایج مشابهی در تعدادی از مطالعات کنترل نشده به دست آمده است.^۴

هدف این مطالعه ارزیابی اثربخشی درازمدت و بی‌ضرری سیکلوسپیرین در حملاتی از کولیت اولسروز است که به استروئید مقاوم هستند و یا مواردی که به علت وجود وابستگی به دوز بالای استروئید بهبود کامل حاصل نمی‌شود و عوارض کورتیکواستروئید بیمار را آزار می‌دهد.

بیماران و روش‌ها:

بیماران

این مطالعه طی مدت ۱۲ ماه از دی ۱۳۷۶ تا دی ۱۳۷۷ به صورت آینده‌نگر برای ۶ بیمار (۵ مرد و یک زن) مبتلا به حملات شدید کولیت اولسروز که دارای سن متوسط ۲۹/۳ سال (از ۱۸ تا ۴۳ سال) بودند، انجام شده است.

در تمامی بیماران تشخیص بر مبنای ویژگی‌های استاندارد، ارزیابی اندوسکوپی و بافت‌شناسی استوار بوده است.

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

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

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

۳- بیماران وابسته به استروئید با پاسخ اولیه مناسب که کم کردن دوز و قطع استروئید در آنها امکان‌پذیر نبود. ویژگی بالینی این بیماران در جدول شماره یک خلاصه شده است.

روش‌ها:

تجربی بودن مطالعه و امکان عوارض جانبی برای بیماران توضیح داده شد و رضایت‌نامه کتبی از آنها دریافت گردید. بیماران شماره ۲

سیکلوسپرین قطع شد. اگر پس از یک هفته بیمار مشکلی نداشت استروئید از ۲۰ mg روزانه طی ۴ هفته تقلیل می‌یافت و سپس قطع می‌شد.

ارزیابی آزمایشگاهی

سطح خونی سیکلوسپرین به روش منوکلونال در هفته اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم، دهم، چهاردهم و هجدهم در آزمایشگاه بیمارستان بوعلی اندازه‌گیری گردید. غلظت خونی ۳۰۰-۱۵۰ ng/ml به عنوان محدوده درمانی در نظر گرفته شد^۱ و در صورت لزوم تغییر دوز سیکلوسپرین تا دوز حداکثر ۵ mg/kg صورت پذیرفت. آزمایش‌های WBC, Hb, PLT, CRP, ESR, Na, K, FBS, Uric Acid, Chol, TG, Alb, PT در بدو شروع درمان و هفته‌های چهارم، هشتم، چهاردهم، هجدهم و آزمایش‌های Alk.ph و Cr, U/A, SGOT, SGPT در بدو شروع درمان و هفته‌های اول، دوم، چهارم، ششم، هشتم، دهم، چهاردهم و هجدهم به منظور بررسی اثرات سیکلوسپرین و عوارض آن انجام گرفت.

ارزیابی اثربخشی:

معاینه بیماران در شروع درمان و هفته‌های 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 بر مبنای متوسط دفعات اجابت مزاج روزانه در هفته قبل و میزان رکتورژی تعیین می‌گردید. رکتورژی بر اساس میزان خونریزی ۰-۳ امتیاز را به خود اختصاص می‌داد:

- ۰ = بدون خونریزی
- ۱ = رگه‌های خون در مدفوع در برخی مواقع
- ۲ = خون واضح در مدفوع در اغلب موارد
- ۳ = فقط دفع خون. در هفته پایه و هفته ۱۰-۱۴ کلونوسکوپی صورت گرفت و بر اساس Barone Scale اصلاح شده امتیازبندی گردید.
- ۰ = طرح عروقی طبیعی
- ۱ = بیماری خفیف (فقدان طرح عروقی، ادم مخاطی بدون خونریزی)
- ۲ = بیماری متوسط (گرانولاریتی و Friability مخاط)
- ۳ = بیماری شدید اولسراسیون واضح و خونریزی خودبه‌خودی.

تحلیل (آنالیز) آماری:

به منظور ارزیابی اختلاف معنادار بین امتیاز متغیرهای فوق‌الذکر در قبل و پس از درمان از Student, t-test برای داده‌های جفت استفاده شد.

یافته‌های پژوهشی:

در بیمار شماره یک علیرغم مداوا با سیکلوسپرین هیچ تغییری در شدت بیماری، میزان خونریزی و شدت درگیری در اندوسکوپی، مشاهده نشد و پس از ۴/۵ ماه کولکتومی انجام شد. در بیمار ۲ با آن که با مصرف سیکلوسپرین وریدی (دوز بالا) شدت حمله از شدید به متوسط کاهش

یافت ولی در ادامه درمان با سیکلوسپرین خوراکی (دوز پایین ۵ mg/kg/day) میزان خونریزی در حد اندکی کاهش نشان داد و سرانجام بیمار تحت کولکتومی قرار گرفت. در بیمار ۳ علیرغم این که با مصرف سیکلوسپرین وریدی شدت بیماری از شدید به خفیف کاهش یافت ولی با مصرف سیکلوسپرین خوراکی میزان خونریزی مختصری کاهش یافت و نهایتاً بیماری به صورت قبلی ادامه پیدا کرد. در بیمار ۴ علیرغم مصرف سیکلوسپرین از شدت حمله و میزان خونریزی کاسته نشد و با تنقیه مسالامین حمله شدید و خونریزی کنترل شد. بیمار ۵ با مصرف سیکلوسپرین خوراکی موفق به کاهش دوز پردنیزولون به ۵ mg روزانه 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 نهایتاً تحت کولکتومی قرار گرفت. در واقع در تنها یک بیمار پس از دریافت سیکلوسپرین خوراکی شدت حمله از شدید به خفیف کاهش یافت و خونریزی قطع گردید. آنچنان که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است هیچگونه بهبود قابل توجه در متوسط امتیاز متغیرها حاصل نشده است.

عوارض در چهار بیمار مشاهده شد که شامل سینوزیت^۱، رعشه (ترمور)^۲، ریزش مو^۱، پرموئی^۱، هیپرتروفی لثه^۱ و کاهش شدید لیبیدو^۱ بوده است. تمامی عوارض با اتمام دوره درمان برطرف گردید. در جدول شماره ۲ نتیجه نهائی و عوارض جانبی مصرف همزمان سیکلوسپرین، استروئید و آزاتیوپرین (6MP) نشان داده شده است.

سطح خونی سیکلوسپرین در حد ۳۰۰-۱۵۰ ng/kg تنظیم گردید. یافته‌های آزمایشگاهی نشانگر افزایش کراتینین 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)

بحث:

هرچند میزان شیوع حملات مقاوم به استروئید در سیر IBD کم است ولی کنترل این گونه حملات مشکل می‌باشد. در حدود ۱۲ تا ۲۰ درصد مقاومت به استروئید وجود دارد و این گونه افراد کاندیدای کولکتومی هستند.^{۵-۶} میزان پاسخ‌دهی به استروئید در حملات شدید کولیت اولسروز تا حدود ۶۰٪ کاهش می‌یابد.^۷ در این گونه موارد قبل از کولکتومی تجویز سیکلوسپرین پیشنهاد شده است.

سیکلوسپرین یک پپتیدلیپوفیلیک با اثر مهار قوی روی لنفوسیت T-helper در تولید IL-2 و INF- δ و با اثرات کمتری در تولید سایر سایتوکائین‌ها (IL-3, 4, 5, TNF- $\alpha\beta$) است که باعث تغییر در فعالیت سلول‌های B و T می‌گردد. این که کدام یک 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 بعد به وقوع

چگونگی جواب به درمان سیکلوسپرین با دز پائین و عوارض آن

Patient	treatment (wks)	Outcome after 4.5 mns	Steroid tapering (< 20 mg/d)	adverse effect
1	14	Colectomy	none	sinusitis
2	10	Colectomy	none	tremor
3	18	No response	none	Hair loss, hisritism gingival hyperplasia
4	18	No response	none	-
5	18	Remission	5 mg	-
6	14	Colectomy	none	tremor, loss of libido

در مجموع این گونه می توان نتیجه گیری کرد که درمان با دوز پایین سیکلوسپرین ($\leq 5 \text{ mg/kg/day}$) از راه دهان در کنترل حملات شدید کولیت اولسروز مقاوم بی تأثیر بوده است. به علاوه اگرچه اکثر عوارض سیکلوسپرین خفیف هستند و با کاهش دوز دارو بهبود می یابند، اما به دلیل احتمال برخی عوارض حائز اهمیت، بهتر است در ابتدا این نوع درمان در مراکز پژوهشی با امکانات کنترل هفتگی غلظت خونی سیکلوسپرین انجام شود. به علاوه قبل از این که از سیکلوسپرین به طور گسترده در درمان کولیت اولسروز استفاده شود، بررسی های بالینی بیشتری ضروری است.

* - فلوی گوارش بخش گوارش - بیمارستان دکتر شریعتی تهران

** - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان دکتر شریعتی، تهران

*** - مؤسسه پزشکی ایرانیان، تهران

**** - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان دکتر شریعتی، تهران

REFERENCES:

- Sandborn WJ. "A review of immune modifier therapy for IBD" Am J Gastroentology 1996; 91: 423-33
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. "Cyclosporine in sever ulcerative colitis refractory to steroid therapy" N Engl. J Med 1994; 330:1841-5
- Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH, et al. "Long term results of oral cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis" Gastroentology 1994; 106:A714
- Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine in IBD. Inflamm Bowel Dis 1995; 1:48-63
- Munkhomb p, Langho Lz E, Davidsen M, et al. "Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut 1994; 35: 360-2
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. ECCDS: Results of drug treatmeat. Gastroenterology 1984; 86:249-66
- Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996; 38:905-10

می پیوندد و بازدهی^۱ (Bioavailability) آن از ۱۲ - ۳۵٪ متغیر است. جذب سیکلوسپرین از روده کوچک تابع مدت تماس می باشد. میکرومولسیون جدید سیکلوسپرین (Neoral) دارای بازدهی (Bioavailability) بهتر است و جذب آن وابسته به صفا نیست.^۱

در این مطالعه از دوز پایین سیکلوسپرین 5 mg/kg روزانه 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 چندمرکزی 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 دو گروه تقسیم شدند. یک گروه (۱۱ نفر) 4 mg/kg/day سیکلوسپرین وریدی و گروه دیگر (۹ نفر) دارونما به مدت ۱۴ روز دریافت داشتند. پس از ۱۴ روز ۹ نفر از ۱۱ نفر (۸۲ درصد) که سیکلوسپرین دریافت کرده بودند در مقایسه با (صفر درصد) از بیمارانی که دارونما مصرف نموده بودند بهبود داشتند. بیمارانی که پاسخ دادند به مدت شش ماه سیکلوسپرین خوراکی به میزان 8 mg/kg/day دریافت داشتند طی مدت پیگیری از ۹ بیماری که بدواً پاسخ داده بودند چهار نفر کولکتومی شدند. به طور کلی میزان موفقیت پس از شش ماه ۴۵٪ گزارش شده است.^۲

در مطالعه ما در دو بیمار از سیکلوسپرین وریدی استفاده شد. اما، در مجموع از ۶ بیماری که تحت مداوا با سیکلوسپرین خوراکی دوز پایین قرار گرفتند فقط در یک مورد بهبود بالینی و کاهش دوز پردنیزولون تا 5 mg روزانه به دست آمد و در این بررسی درمانی که به صورت مقدماتی^{۱۱} (Pilot study) بر روی تعداد کمی بیمار صورت گرفت هیچگونه بهبود در متوسط امتیاز متغیرها به دست نیامد. در بررسی Kornbluth و همکاران نهایتاً از هر دو نفر یک نفر کاندیدای کولکتومی پس از شش ماه شدند.^۳

در مطالعه ما طی ۴/۵ ماه ۳ نفر کولکتومی شدند و ۲ نفر دیگر پاسخ قابل توجهی پس از پایان درمان نداشتند. به علاوه از عوارض جانبی خفیف، ترمور کاهش لیبیدو، هیپرپلازی لثه، ریزش مو، پرموئی و از عوارض حائز اهمیت، عفونت و افزایش کراتینین مشاهد گردید.

^۱ - بازدهی، در اختیار قرارگیری (Bioavailability) عبارتست از میزانی از دارو که بعد از تجویز در اختیار اندام هدف (End Organ) قرار میگیرد.

^{۱۱} - بررسی مقدماتی (Pilot Study) معادل های فوق به وسیله ویراستار گزیده شده است.