

The Efficacy of Mycophenolate Mofetil on Treatment of New Lupus Nephritis

H.Sanadgol, MD¹ Z.Zakeri, MD¹ I.Najafi, MD² M.Akbarian, MD³.

Assistant professor, Department of internal Medicine, Zahedan University of Medical Sciences¹, Assistant professor², Full professor³, Department of internal medicine Tehran University of Medical Sciences

ABSTRACT

Introduction: Mycophenolate mofetil (MMF) is a new immunosuppressive agent that selectively inhibits activated lymphocytes and renal mesangial cells. Experience with MMF in solid – organ transplantation has shown the safety of this drug and its superiority over azathioprine (AZA) in the prevention of acute graft rejection. In this study, treatment improvement of lupus nephritis is investigated, using Mycophenolate Mofetil.

Methods: We performed a nonrandomized clinical trial in 12 patients with various forms of lupus nephritis (two patients with class V, five patients with class III, four patients with class IV) were treated with oral MMF at a dose of 2gr/day and for a mean of 5.38 months range 4-6).

All patients were new cases and received concomitant prednisolone. We started treatment with MMF in all new cases of lupus nephritis. Treatment outcome was monitored through assessment of systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score, renal function, proteinuria and serologic markers such as serum complement and anti dsDNA antibodies. Data were analyzed using Kruskal wallis and Wilcoxon statistical tests.

Results: While serum creatinine remained normal (in 8 patients) or increased less than 33% (in 3 patients). Proteinuria was decreased in 9 cases and Antids DNA was negative in 5 cases. Complete improvement and relative improvement of the patients were 36.4% and 45.6%, respectively.

Conclusion: Mycophenolate mofetil may represent a valuable alternative to traditional cytotoxic agents for treatment of nephritis. MMF appeared to be effective in controlling serologic disease activity in SLE. Adverse events such as infections may limit its use and remain a concern. MMF should be considered in the treatment of both new cases and resistant lupus nephritis. Controlled clinical trials are required to confirm these findings.

Correspondence:
H.Sanadgol, MD
Medical School
Zahedan University of
Medical Sciences
Zahedan, Iran
Tel: +98 9151417354
Email:
Sanadgol@yahoo.com

Key words: Lupus Nephritis – Prednisolone - Mycophenolic Acid

اثر مایکوفنولات موفتیل به همراه پردنیزولون خوراکی در درمان موارد جدید نفریت لوپوسی

دکتر هوشنگ سندگل^۱، دکتر زهرا ذاکری^۱، دکتر ایرج نجفی^۲، دکتر محمود اکبریان^۳
^۱ استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ^۲ استادیار گروه داخلی، ^۳ استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله پزشکی هرمزگان سال نهم شماره دوم تابستان ۸۴ صفحات ۹۵-۱۰۲

چکیده

مقدمه: بیماری لوپوس به عنوان نمونه یک بیماری اتوایمون و فراگیر عامل یک تا سه درصد موارد نارسایی انتهای عملکرد کلیه می باشد. مایکوفنولات موفتیل یک داروی ایمنوساپرسور است که به صورت اختصاصی باعث مهار فعالیت لنفوسیتها و سلول های مزانژیال کلیه می شود. ما در این مطالعه اثر داروی فوق به همراه پردنیزولون را بر درمان نفریت لوپوسی بررسی کردیم.

روش کار: در این مطالعه آینده نگر ۱۲ بیمار با انواع مختلف پاتولوژی نفریت لوپوسی با مایکوفنولات موفتیل به همراه پردنیزولون به مدت ۶ ماه تحت درمان قرار گرفته اند. دوز مایکوفنولات موفتیل ۲ گرم روزانه تعیین شد. همه این بیماران موارد جدید نفریت لوپوسی بودند. تعداد ۵ نفر کلاس III، ۵ نفر کلاس IV و ۲ نفر کلاس V درگیری کلیوی لوپوسی داشتند. در ۱۱ بیماری که دوره درمان را به اتمام رساندند. پاسخ به درمان بر اساس تغییرات میزان پروتئین در ادرار، عملکرد کلیوی و مارکرهای سرولوژیک فعالیت بیماری، ماهیانه در کلینیک روماتولوژی بیمارستان شریعتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران ارزیابی شد نتایج با استفاده از آزمونهای آماری ویلکاکسون و کروسکال والیس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: کراتینین سرم در ۸ بیمار (۷۲٪) کاهش یافته و در سه بیمار دیگر نیز کمتر از ۲۳٪ افزایش نشان می داد. میزان پروتئین در ادرار در ۹ بیمار پس از درمان کاهش یافت و AntidsDNA در ۵ بیمار منفی شد. سطح کمپلمان در همه بیماران نرمال شده بود Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) در ۱۰ نفر کاهش یافت. به طور کلی بهبود کامل در ۲۶/۴٪ و بهبود نسبی در ۴۵/۶٪ و عدم بهبود در ۱۸٪ ملاحظه شد به عبارت دیگر مجموع بهبودی کامل و نسبی برابر ۸۲٪ بود.

نتیجه گیری: مایکوفنولات موفتیل ممکن است یک جایگزین مناسب برای درمان نفریت لوپوسی با روش کلاسیک تجویز سیکلوفسفاماید و پردنیزولون باشد. این دارو به خوبی توانسته بیماری نفریت لوپوسی را هم از نظر آزمایشگاهی و هم از لحاظ بالینی در این گروه از بیماران کنترل کند. عوارض جانبی به خصوص عفونتها کمکان عامل محدود کننده اصلی محسوب می شود. مطالعات کنترل شده در آینده برای تأیید قطعی تر نتایج این مطالعه لازم خواهد بود.

کلیدواژه ها: نفریت لوپوسی، پردنیزولون، مایکوفنولیک اسید

نویسنده مسئول:
دکتر هوشنگ سندگل
دانشکده پزشکی - دانشگاه
علوم پزشکی زاهدان
زاهدان - ایران
تلفن: ۹۱۵۱۴۱۳۵۴ - ۹۸
پست الکترونیکی:
Sanadgol@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۱۲/۱۲ اصلاح نهایی: ۸۴/۳/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۴/۳/۲۳

مقدمه: مستقیم (از طریق درمان با مهارکننده های ایمنی) تاثیر عمده ای در سرانجام بیماری دارد (۱). بین ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به لوپوس در طی ۵ تا ۱۰ سال از شروع بیماری خود به سمت نارسایی کلیه پیش می روند (۲). تخمین زده شده است که مبتلایان به لوپوس ۱ تا ۲ درصد بیماران را تشکیل می دهند که سالیانه نیاز به درمانهای جایگزین برای نارسایی انتهایی کار کلیه پیدا می کنند. در

لوپوس اریتماتوس منتشر یک بیماری خود ایمنی با منشا ناشناخته است که با درگیری اعضای مختلف مشخص می شود. درگیری کلیه عارضه شایعی در این بیماری است بنحوی که ۶۰ درصد بالغین مبتلا به لوپوس اریتماتوس منتشر در طول بیماری آنها تجربه خواهند کرد (۱). این درگیری چه به طور مستقیم و چه غیر

حال حاضر روش رایج درمان با سیکلوفسفامید وریدی و پردنیزولون می باشد که در حین مؤثر بودن عوارض جانبی متعددی دارد (۵،۴۳). لذا دستیابی به داروی ایمنوساپرسیو جدیدی که ضمن اثربخشی معادل سیکلوفسفامید عوارض جانبی کمتری داشته باشد ضرورت دارد. ما در این مطالعه اثرات داروی مایکوفنولات موفقیتل را بر بیماران لوپوسی با درگیری کلیوی که تاکنون درمان ایمنوساپرسیوی دریافت نکرده‌اند، مورد بررسی قرار داده ایم.

روش کار:

جهت بررسی اثر دارویی مایکوفنولات موفقیتل در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی، پژوهش بصورت آینده‌نگر (Cases series) در ۱۲ بیمار طی سالهای ۱۳۸۱ لغایت ۱۳۸۳ در مرکز آموزشی - درمانی بیمارستان شریعتی تهران انجام گردید. ۲ بیمار مرد و ۱۰ بیمار زن بودند (جدول ۱).

جدول شماره ۱ - ویژگی های بیماران مورد مطالعه

مشخصات	مقادیر
میانگین سن (سال)	$26 \pm 7/39$
جنس مؤنث / مذکر	۱۰/۲
متوسط طول دوره بیماری (ماه)	$8 \pm 5/5$
کراتینین سرم (میلی گرم در دسی لیتر)	0.8 ± 0.17
پروتئینوری (گرم در روز)	$1/8 \pm 1$
غلظت C ₃ سرم (میلی گرم در دسی لیتر)	62 ± 34
آنتی DNA	292 ± 204
امتیاز SLEDAI	9.9 ± 3.7

ملاکهای تشخیص لوپوس بر اساس معیارهای American Rheumatology Association (ARA) مربوط به سال ۱۹۸۲ است. در همه موارد نفریت لوپوسی با نمونه برداری اثبات شده بود که ۵ مورد نفریت لوپوسی کلاس III و ۵ مورد نفریت لوپوسی کلاس IV و ۲ مورد هم نفریت لوپوسی کلاس V داشتند.

همه بیماران برای اولین بار تحت درمان با داروی سرکوب کننده ایمنی قرار می گرفتند و در بدو مراجعه برای همه بیماران فرم رضایت نامه پر شد. سپس درمان با مایکوفنولات موفقیتل و پردنیزولون خوراکی شروع شد. این بیماران طی پی گیری های ماهیانه از نظر عوارض و اثرات درمانی تحت بررسی قرار گرفتند. متوسط زمان دریافت دارو ۵/۳۸ ماه بود (حداکثر ۶ ماه و حداقل ۴ ماه)

پس از قطعی شدن تشخیص نفریت لوپوسی بر اساس نتایج بیوپسی کلیه توسط میکروسکوپ نوری، میکروسکوپ ایمنوفلورسانس و میکروسکوپ الکترونی درمان با مایکوفنولات موفقیتل و پردنیزولون برای این بیماران شروع شد. مایکوفنولات موفقیتل با دوز ۱ گرم هر ۱۲ ساعت و پردنیزولون با دوز ۱ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم روزانه در ماه اول و سپس ۰.۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم در شروع ماه دوم تجویز شد. این روند با کاهش ۵ میلی گرم در مصرف پردنیزولون هر دو هفته تا ۲۰ میلی گرم روزانه و بعد کاهش هر سه هفته ۲/۵ میلی گرم تا رسیدن به دوز ۱۰ میلی گرم روزانه ادامه یافت. بیماران ماهیانه یک دوز وریدی پالس متیل پردنیزولون ۱ گرم دریافت کردند.

دوز مایکوفنولات موفقیتل در طی دوره درمان (شش ماه) کاهش داده نمی شد مگر اینکه عوارض ناخواسته بروز می کرد. معیارهای قطع درمان مایکوفنولات موفقیتل عبارت بودند از: لکوپنی (شمارش گلبول سفید کمتر از ۲۰۰۰ در میلی لیتر مکعب)، ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میلی لیتر مکعب)، غلظت هموگلوبین کمتر از ۸ گرم در هر دسی لیتر، افزایش کراتینین با یا بدون افزایش تیترا AntidsDNA، یا کاهش C₃ سرم، بروز عوارض خطرناک برای جان بیمار (مثل لوپوس مغزی، عفونت وخیم)، بروز حاملگی، عوارض گوارشی شدید تداوم یافته علی رغم کاهش دوز مایکوفنولات موفقیتل عدم همکاری بیمار در مصرف دارو.

در مواردی که لکوپنی متوسط (بین ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ در میلی لیتر مکعب) یا ترومبوسیتوپنی متوسط شمارش پلاکت بین (۱۰۰۰۰۰ تا ۵۱۰۰۰۰) وجود داشت دوز مایکوفنولات موفقیتل نصف می شد. عوارض گوارشی متوسط را با کاهش ۵۰٪ در دوز مایکوفنولات موفقیتل و سپس افزایش تدریجی آن و رساندن به دوز قبلی درمان کردیم. یک نفر از بیماران فوق که پس از ۳ ماه مصرف دارو در پیگیری های درمان شرکت نداشت، از مطالعه حذف شده و بررسی ها و نتایج در ۱۱ بیمار دیگر ارزیابی شد. بیماران طی چهار هفته اول هر هفته و سپس هر دو هفته طی چهار هفته دوم درمان و بعد از آن هر ماه ویزیت می شدند. در هر ویزیت بیماران از نظر بروز علائم نفریت لوپوسی و سایر علائم فعالیت لوپوس و همچنین

میانگین کراتینین سرم قبل از شروع درمان ۰/۸ میلی‌گرم در دسی لیتر بود (جدول ۲). میانگین Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) قبل از شروع درمان ۹/۹ (۱۶-۴) بود.

جدول شماره ۲- تغییرات کراتینین، دفع پروتئین و SLEDAI قبل و بعد از درمان

معیار	حداکثر	حداقل	میانگین	انحراف معیار
پروتئین ادرار قبل از درمان	*۳۳۰	۴۵۰	۱۸۴۱	۱۰۲۰/۱۱
پروتئین ادرار قبل از درمان	۴۱۰۰	۷۸	۱۲۴۷	۱۳۱۱/۳۷
تغییرات دفع پروتئین ادرار	۲۷۵۰	-۲۴۵۴	-۵۹۴	۱۴۱۶/۰۸
کراتینین سرم قبل از درمان	**۱/۱	۰/۶	۰/۸	۰/۱۷
کراتینین سرم بعد از درمان	۱/۳	۰/۴	۰/۷	۰/۲۲
تغییرات کراتینین سرم	۰/۳	-۰/۵	-۰/۱	۰/۲۷
قبل از درمان SLEDAI	۱۶	۴	۹/۹	۳/۷
بعد از درمان SLEDAI	۸	۰	۳/۴	۲/۲۸
تغییرات SLEDAI	۰	-۱۲	-۶/۴	۳/۲۰

* برحسب میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته

** بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر

میزان C3 سرم در ۷ بیمار قبل از شروع درمان نرمال و در ۴ بیمار پائین تر از نرمال بود. میزان C4 سرم در ۵ بیمار قبل از شروع درمان پائین تر از نرمال و در ۶ بیمار نرمال بود.

از نظر کلاس پاتولوژی در افراد مورد مطالعه ۵ نفر در کلاس III و ۵ نفر در کلاس IV و ۳ نفر در کلاس V بودند. از این تعداد یک نفر که در کلاس V قرار داشت بدلیل عدم پیگیری درمان و وضعیت نامشخص پاسخ به درمان از مطالعه حذف شد و یک نفر نیز که در کلاس IV قرار داشت بدلیل اینکه از قبل بمدت طولانی تحت درمان با سیکلوفسفامید بود از مطالعه خارج شد.

بنابراین از ۱۱ بیمار باقی مانده ۵ نفر کلاس III، ۴ نفر کلاس IV و ۲ نفر کلاس V بودند.

توزیع فراوانی متغییرها بر اساس کلاس پاتولوژیک قبل از شروع درمان به قرار زیر بود:

در کلاس III، میانگین دفع پروتئین ادراری در ۲۴ ساعت، قبل از شروع درمان ۱۶۴۵ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت (بین ۳۲۰۰ - ۱۲۰۰)، در کلاس IV، این میانگین ۱۵۳۲ (بین ۳۰۸۰ - ۴۵۰) و در کلاس V (۱۹۵۰)، (بین ۳۲۳۰ - ۲۶۷۱) بود.

چگونگی پاسخ به درمان و یا بروز عوارض درمان بررسی می‌شدند. فشار خون اندازه‌گیری می‌شد و آنالیز ادرار و عملکرد کبد و کلیه و میزان AntidSDNA و C3 سرم، شمارش گلبولهای خونی (CBC) ماهیانه بررسی می‌شدند. میزان دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته نیز ارزیابی ماهیانه می‌شد.

در این مطالعه فشار خون بیماران با داروهای Calcium Channel Blocker (CCB) و در صورت لزوم بتابلوکر درمان می‌شد. فشار خون سیستولیک هدف، کمتر از ۱۵۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه در نظر گرفته شد.

بهبود کامل (complete remission) بصورت دفع کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت پروتئین ادراری به همراه سدیمان ادراری غیر فعال و سطح کراتینین نرمال یا افزایش کمتر از ۳۳٪ تعریف شده بود. بهبودی نسبی (partial remission) به حضور بین ۳۰۰ میلی‌گرم تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته به همراه کراتینین سرم نرمال یا افزایش کمتر از ۳۳٪ سطح کراتینین و سدیمان ادرار غیر فعال اطلاق شد.

شکست درمان (عدم بهبود): دفع پروتئین بیش از ۳ گرم در ۲۴ ساعت و یا دفع پروتئین ادراری بین ۲۰۰۰ تا ۲۹۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت به همراه افزایش سطح کراتینین سرم بیش از ۳۳٪ پایه تعریف شد. تجزیه و تحلیل یافته‌ها با استفاده از آزمون رتبه علامت دار ویلکاکسون و آزمون کروسکال والیس صورت گرفت.

نتایج:

تشخیص بیماری لوپوس در همه بیماران بر اساس معیارهای ARA گذاشته شده بود، تمام بیماران دارای آزمایش سرولوژی AntidSDNA مثبت بودند.

علائم درگیری کلیوی در ابتدای ورود به مطالعه تمام بیماران وجود داشت. میانگین سنی بیماران ۲۶/۳ سال بود و اکثریت بیماران (۷ نفر) سن کمتر از ۲۵ سال داشتند. ده نفر از بیماران زن بودند و میانگین مدت شروع بیماری ۸ ماه (۱ - ۲۴) بود.

در ۱۰ بیمار مدت درمان به شش ماه رسیده بود و فقط در یک بیمار مدت دریافت دارو کمتر از شش ماه (چهار ماه) بود.

میانگین دفع پروتئین قبل از شروع درمان ۱۸۴۱ میلی‌گرم در بیست و چهار ساعت (۳۲۵۰ - ۴۵۰) بود.

C3 سرم در خاتمه درمان در همه بیماران نرمال شده بود. به این ترتیب که از ۵ نفر بیمار کلاس III، قبل از درمان دو نفر C3 پائین داشته که پس از درمان نرمال شده بود. در کلاس IV نیز از ۴ بیمار ۲ نفر C3 پائین داشته که به حد نرمال رسیده بود. در کلاس V دو بیمار مورد مطالعه قبل از درمان C3 نرمال داشته که نرمال نیز باقی مانده بود.

وضعیت C4 سرم قبل از درمان: در کلاس III دو مورد کاهش و سه مورد نرمال و در کلاس IV دو مورد کاهش و دو مورد نرمال و در کلاس V یک مورد کاهش و یک مورد نرمال بود. در خاتمه درمان بر اساس کلاس پاتولوژیک، در کلاس III در همه موارد میزان C4 سرم نرمال شده بود در کلاس IV در ۲ نفر میزان C4 سرم کماکان پائین باقیمانده بود در کلاس V نیز در هر دو بیمار C4 نرمال شده بود.

وضعیت AntidsDNA پس از درمان بر اساس کلاس پاتولوژیک، در کلاس III در سه بیمار تیترا آنتی‌بادی فوق منفی شده بود و در کلاس IV در یک بیمار این تیترا منفی شده بود و در کلاس V نیز در یک نفر این تیترا منفی شده بود.

نتیجه درمان بطور کلی بهبود کامل ۳۶/۴٪، بهبود نسبی ۴۵/۶٪ و عدم بهبود ۱۸/۲٪ بود. به عبارت دیگر مجموع بهبودی کامل و نسبی برابر ۸۲٪ بود. تفکیک نتیجه درمان بر اساس کلاس پاتولوژیک به قرار ذیل بود:

در کلاس III، بهبود کامل در سه نفر (۶۰٪)، بهبود نسبی در دو نفر (۴۰٪) و به عبارت دیگر در ۱۰۰٪ موارد کلاس III بهبود نسبی و کامل مشهود بود.

در کلاس IV بهبودی کامل در ۱ نفر (۲۵٪)، بهبود نسبی در ۲ نفر (۵۰٪) و عدم بهبودی در یک نفر (۲۵٪) مشهود بود. به عبارت دیگر در این گروه ۷۵٪ بیماران بهبودی نسبی و کامل داشتند.

در کلاس V بهبودی کامل مشهود نبود (صفر درصد)، بهبودی نسبی در ۱ نفر (۵۰٪) و عدم بهبودی در یک نفر (۵۰٪) مشهود بود.

شاخص آماری میزان پروتئین ادرار قبل از درمان بر اساس پاسخ درمانی در انتهای درمان به قرار ذیل بود:

در کل بیماران در خاتمه درمان میانگین تغییرات پروتئین اوری برابر ۵۹۴ میلی‌گرم کاهش در دفع پروتئین در ۲۴ ساعت بود و دامنه این تغییرات از کاهش به میزان ۲۴۵۴ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت تا افزایش به میزان ۲۷۵۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت متغیر بود.

میانگین تغییرات کراتینین سرم ۰/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بین حداقل ۰/۵ کاهش تا حداکثر ۰/۳ افزایش را نشان می‌داد.

میانگین تغییرات SLEDAI، برابر ۴/۶- و دامنه این تغییرات بین حداقل ۱۲ تا حداکثر ۵ بود.

در پایان درمان C3 سرم در همه بیماران بدون توجه به گروه پاتولوژیک در محدوده نرمال قرار گرفته بود. C4 سرم در ۱۰ بیمار نرمال شده بود و در یک نفر کماکان کمتر از نرمال بود. به عبارت دیگر از ۴ بیماری که C3 پائین داشتند همه بیماران پس از خاتمه درمان C3 نرمال پیدا کردند و در ۵ بیماری که قبل از درمان C4 پائین تر از نرمال داشتند در ۴ بیمار C4 نرمال شده بود.

AntidsDNA در پنج بیمار از ۱۱ بیمار مورد مطالعه پس از خاتمه درمان منفی شده بود.

بدون تفکیک کلاس پاتولوژیک وضعیت دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مورد مطالعه پس از خاتمه درمان به قرار ذیل بود:

بهبود کامل در ۴ بیمار (۳۴/۴٪)، بهبود نسبی در ۵ بیمار (۴۵/۵٪) و عدم بهبود در پروتئین اوری در ۱۸/۲٪ موارد اتفاق افتاد.

وضعیت کراتینین سرم، پس از خاتمه درمان در کل ۱۱ بیمار به قرار ذیل بود. در ۸ بیمار (۷۲/۷٪) کراتینین پایان درمان کاهش داشت و در سه بیمار (۲۷/۳٪) افزایش کراتینین بین ۱۵ تا ۳۳٪ میزان قبل از درمان مشهود بود که در همه موارد کماکان کراتینین در محدوده نرمال قرار داشت و در هیچکدام از بیماران افزایش بیش از ۳۳٪ کراتینین سرم مشهود نبود. وضعیت SLEDAI پس از خاتمه درمان به قرار ذیل بود: در ۱۰ بیمار این معیار پس از درمان کاهش یافته بود (۹۰/۹٪) و در یک بیمار نیز پس از خاتمه درمان تغییری در SLEDAI اتفاق نیفتاده بود. در هیچکدام از بیماران SLEDAI پس از خاتمه درمان افزایش نشان نمی‌داد.

(این درصد حتی با مصرف پردنیزولون و سیکلوفسفاماید وریدی هم وجود داشته است) (۸) در دانشگاه اوهایو آمریکا این دارو در ۱۲ مورد نفریت لوپوسی مقاوم به درمان با سیکلوفسفاماید وریدی مورد بررسی قرار گرفت (۹)، کراتینین سرم این بیماران یا در حد ثابتی باقی ماند یا اینکه از میزان قبل از شروع درمان کاهش یافت. دفع پروتئین ادراری به طرز قابل ملاحظه ای کاهش یافت. C₃ سرم و AntidsDNA، در تعدادی از بیماران و نه همه آنها پس از پایان دوره درمان با میکوفنولات موفقیتل نرمال شده بود، میزان مصرف میکوفنولات موفقیتل برابر ۵۰۰ میلی گرم تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز و متوسط طول مدت درمان ۱۲/۹ ماه (بین ۳ تا ۲۴ ماه) بود. در پایان این مطالعه نتیجه گیری شده است که میکوفنولات موفقیتل به خوبی تحمل شده است و احتمالاً در کنترل تظاهرات عمده کلیوی بیماری لوپوس موثر می باشد.

در مطالعه دیگر میکوفنولات موفقیتل در دو مورد بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی مقاوم به درمان با سیکلوفسفاماید وریدی، استفاده شده است (۸)، که در مورد اول بعد از اینکه میکوفنولات موفقیتل شروع شده است به خوبی سطح کراتینین سرم کنترل شده و در حد ثابتی باقی مانده است در بیمار دوم نیز پس از شروع میکوفنولات موفقیتل عملکرد کلیه به سرعت بهبود یافت و سطح کراتینین از ۸ میلی گرم در دسی لیتر قبل از شروع درمان به ۲/۶ میلی گرم در دسی لیتر کاهش یافت. پروتئین در ادرار نیز تقلیل قابل ملاحظه ای پیدا کرد. در این مطالعه ما Complete Remission را بعنوان primary end point در پایان ۶ ماه درمان انتخاب کردیم چرا که این مطالعه بررسی اثر میکوفنولات موفقیتل در کنترل فاز حاد بیماری نفریت لوپوسی بوده است. کنترل فعالیت بیماری در جهت حفظ عملکرد بعدی کلیه و جلوگیری از بروز نارسائی کلیه کمال اهمیت را دارد. در این مطالعه Complete Remission را سخت گیرانه تعریف کردیم (نرمال بودن پروتئین دفعی به همراه نرمال شدن سدیمان ادرار و ثابت ماندن کراتینین سرم).

بر این اساس در ۱۱ بیمار مورد مطالعه مجموعاً ۹ بیمار (۸۲٪) بهبودی داشتند، که بهبود کامل (۴ نفر) و بهبودی نسبی در (۵ نفر) مشاهده شد.

در مواردی که پاسخ درمان کامل بود میانگین ادرار پروتئین قبل از شروع درمان برابر ۱۱۵۶ میلی گرم در ۲۴ ساعت، در مواردی که پاسخ درمانی نسبی بوده این میزان برابر ۲۳۹۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت و در موارد عدم پاسخ درمان برابر ۱۸۳۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت بود.

از لحاظ عوارض مشهود در این بیماران عوارض عفونی در ۷ مورد (۶ بیمار) و عوارض غیر عفونی در دو مورد (در یک بیمار) دیده شد. یک بیمار بعلت آبسه مغزی فوت شد.

آزمون رتبه علامت دار ویلکاکسون نشان داد که بین مقادیر قبل و بعد از درمان C₃ سرم ($P = ۰/۰۰۶$) و SLEDAI ($P = ۰/۰۰۵$) اختلاف معنی داری وجود دارد. مقادیر قبل و بعد میزان پروتئین ادراری، کراتینین سرم و AntidsDNA و C₄ اختلاف معنی داری را نشان نمی داد. طبق آزمون کروسکال والیس مقادیر پروتئین ادراری، کراتینین سرم، C₃ - C₄ SLEDAI در سه کلاس III، IV، V اختلاف معنی داری نشان نداد.

بحث و نتیجه گیری:

اطلاعات حاصل از National Institutes of Health آمریکا نشان داده است که افراد مبتلا به نفریت لوپوسی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید به همراه عوامل سیتوتوکسیک قرار گرفته اند نسبت به افرادی که فقط گلوکوکورتیکوئید به تنهایی دریافت کرده اند عملکرد دراز مدت کلیوی بهتری داشته اند (۶).

لوپوس فعال با فعالیت بیش از حد لنفوسیتها و تولید اتوانتی بادی ها مشخص می شود. بر خلاف سیکلوفسفاماید که یک داروی سیتوتوکسیک غیر اختصاصی است، میکوفنولات موفقیتل پرولیفراسیون لنفوسیتها را از طریق وابستگی این سلولها به تولید پورین بصورت اختصاصی مهار می کند. اثر مایکوفنولات موفقیتل در کاهش guanosine triphosphate و مهار glycosylation مولکولهای چسبنده (Adhesion molecules) اعمال می شود (۷).

درمان Optimal نفریت لوپوسی شامل القاء رمیسیون سریع، پروفیلاکسی مؤثر برای جلوگیری از عود، و جلوگیری از بروز نارسائی کلیه است. نارسائی کلیه پیشرفته در گزارشات قبلی تا ۲۵٪ موارد رخ داده است

بنابراین بنظر می رسد که طبق نتایج این مطالعه بهترین پاسخ درمانی به لحاظ کاهش پروتئین اوری در کلاس III و پاسخ متوسط در کلاس IV و پاسخ ضعیف در کلاس V، اتفاق می افتد. هر چند که از سایر جهات (میزان کراتینین سرم، میزان SLEDAI، میزان C3 سرم و میزان C4 سرم پس از درمان) تفاوت فاحشی بین گروههای پاتولوژیک وجود نداشت. این نتایج به جز در موارد C3 سرم و SLEDAI دارای معنی آماری نبود اما بنظر می رسد که در مجموع نتایج حاصل از درمان نفریت لوپوسی با میکوفنولات موقتیل و پردنیزولون (۸۲٪ رمیسیون) مشابه نتایج حاصل از درمان استاندارد سیکلوفسفامید وریدی ماهیانه و پردنیزولون است که ۸۵٪ رمیسیون ایجاد میکند (۱۰).

در این مطالعه، یک نفر از بیماران بدلیل عوارض عفونی (آبسه مغزی) فوت شد ولی در سایر بیماران عوارض جانبی خطرناک مشهود نبود.

در کل به نظر می رسد که ترکیب میکوفنولات موقتیل و پردنیزولون در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی از نظر نتایج درمانی مشابه رژیم سیکلوفسفامید وریدی ماهیانه است و عوارض جانبی کمتری دارد. انجام مطالعه‌ای مشابه با حضور گروه کنترل (گروه تحت درمان استاندارد با سیکلوفسفامید) می تواند نتایج قابل قبول تری داشته باشد.

بعلاوه در هیچکدام از بیماران افزایش کراتینین سرم بیش از ۳۳٪ مشهود نبود و کاهش کراتینین سرم در ۷۲/۷٪ از بیماران و افزایش کمتر از ۳۳٪ در ۲۷/۳٪ از بیماران مشاهده شد.

از لحاظ سایر متغیرها نرمال شدن C3 در ۱۰۰٪ از بیماران اتفاق افتاد که دارای $P = ۰/۰۰۶$ بود، و تغییرات SLEDAI نیز با $P = ۰/۰۰۵$ حاکی از مؤثر بودن درمان در کنترل بیماری لوپوس در این گروه از بیماران بود.

در این مطالعه نکته جالب دیگر رابطه بین میزان پروتئین اوری قبل از شروع درمان و اثر بخشی درمان بود، که هرچه پروتئین اوری قبل از درمان بیشتر می شد، نتیجه درمان ضعیف تر بود. (در پاسخ درمانی کامل میانگین پروتئین اوری قبل از درمان ۱۱۵۶ میلی گرم در ۲۴ ساعت که در موارد پاسخ نسبی و عدم پاسخ به ترتیب ۲۳۹۰ و ۱۸۳۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت بود).

بررسی دقیق تر نتایج در گروههای مورد مطالعه نشانگر این بود که بهترین پاسخ درمانی در کلاس III بود ۱۰۰٪ بیماران در رمیسیون بودند (رمیسیون کامل ۴۰٪ و رمیسیون نسبی ۶۰٪).

در کلاس IV بهبود کامل در یک نفر (۲۵٪) مشاهده شد. در کلاس V بهبود کامل مشهود نبود و بهبودی نسبی در یک نفر و عدم پاسخ درمانی در یک نفر مشاهده شد.

References

منابع

1. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10:413-424.
2. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozaman E. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004; 350:971-980.
3. Hossiau FA, Zeusseu Toukap A, Depresseux G. Magnetic resonance imaging - detected avascular osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 448-453.
4. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CRH, Klippel HJ, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamid therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119. 366-369.
5. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamid therapy. *Arthritis Rheum*. 1998;41:831-837.

6. Austin HA, Klippel Jh, Balow JE. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986; 314:614-619.
7. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and Immunosuppressive effects of Mycophenolate Mofetil. *Transplant Proc.* 1996; 10: 77-84.
8. Glichlish D. Acharya A. Mycophenolate Mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamid. *Am J Kidney Dis.* 1998; 2: 318-322.
9. Dooley MA, Fernando C, Nachman P. H, Fulkenhain ME. Mycophenolate Mofetil therapy in lupus nephritis clinical observation. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:833-839.
10. Grouley MF, Austin HA, Scott D. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 549-557.