مقاله پژوهشی

بررسی تغییرات اسپیرومتری و علائم بالینی ریوی در بیماران اسکلرودرمی تحت درمان با سیکلوفسفامید وریدی

مهرزاد حاجعلیلو*[1]، علی تقی‌زادیه[2]، علیرضا خبازی[3]، امیر قربانی[4]، مینا اسدزاده[5]

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۰۲/۰۲ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۰۴/۲۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: اسکلرودرمی بیماری سیستمیک با تظاهرات گوناگون در ارگان‌های مختلف است. در بین این ارگان‌ها، ریه‌ها به‌طور شایع درگیر می‌شوند و درگیری ممکن است پیش‌رونده و شدید باشد. داروهای مختلفی در بیماران دچار اسکلرودرمی و درگیری ریوی پیشنهاد و مورد آزمایش قرار گرفته‌اند، ولی کارایی و اثربخشی آن‌ها متفاوت بوده و تصمیم‌گیری نهایی در خصوص استفاده از آن‌ها را دشوار ساخته است. سیکلوفسفامید نمونه‌ای از این داروها است. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر درمانی این دارو در بیماران با اسکلرودرمی و درگیری ریوی می‌باشد.

مواد و روش کار: ۲۰ بیمار اسکلرودرمی با اختلال پارانشیمی ریه داروی سیکلوفسفامید را به فرم وریدی (۷۵۰ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن) به مدت شش ماه همراه با دوز کاهش یابنده پردنیزولون (۵-۷/۲۰ میلی‌گرم روزانه) و آزاتیوپرین (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) پس از قطع سیکلوفسفامید، دریافت نمودند. Transition Dyspnea Index (TDI)، Forced Vital Capacity (FVC)، Total Lung Capacity (TLC)، 17 revised Rodnan Score، ابتدای درمان، ۳ و ۶ ماه پس از آغاز درمان برای تمام بیماران موردمطالعه، انجام شد.

یافته‌ها: شش ماه پس از درمان، تغییرات معنی‌دار در FVC (p=0.55)، TLC (p=0.39)، FEV1 (p=0.27)، 17 revised Rodnan Score (p=۰.۹۸) مشاهده نگردید. همچنین TDI نیز در طی شش ماه درمان تغییرات معنی‌داری نشان نداد (p=0.79). بررسی بر اساس نوع آنتی‌بادی نیز حاکی از عدم تفاوت معنی‌داری در مقادیر TDI می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: تجویز سیکلوفسفامید داخل وریدی در درمان اسکلرودرمی همراه با درگیری ریوی در بیماران مطالعه ما تأثیرات چشمگیری در عملکرد ریوی، تظاهرات بالینی نداشت که مشابه بسیاری از مطالعات انجام‌شده در این زمینه است.

کلیدواژه‌ها: اسکلرودرمی، بیماری ریوی، سیکلوفسفامید

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره ششم، ص ۴۷۵-۴۶۶، ششم ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: تبریز- مرکز تحقیقات بافت همبند دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، تلفن: ۰۹۱۴۳۱۴۷۲۳۸

Email: m.hajialiloo@gmail.com

مقدمه

اسکلرودرمی یک بیماری سیستمیک اتوایمیون است که عمدتاً در سنین ۳۵-۴۵ سالگی و غالباً در زنان دیده می‌شود. در این بیماری فعالیت غیرطبیعی سیستم ایمنی در کنار اختلال سلول‌های آندوتلیال و درنتیجه واسکلوپاتی عروق کوچک باعث فعالیت غیرطبیعی فیبروبلاست‌ها شده و موجب علائم بیماری می‌گردد. هر ارگانی در بدن درگیر می‌شود، ولی گرفتاری ریوی به‌صورت درگیری پارانشیم ریه‌ها و پرفشاری شریان ریوی در سردسته علل مرگ‌ومیر این بیماری قرار دارند. بنابراین یکی از چالش‌های مهم برای پزشکانی که درگیر درمان این بیماری هستند، تشخیص زودرس و درمان مناسب این عوارض می‌باشد. درگیری ریوی در این بیماران شایع بوده و در مطالعات اتوپسی حتی تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است

[1] دانشیار، متخصص داخلی، فوق تخصص بیماری‌های روماتولوژیک و مفصلی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[2] دانشیار، متخصص داخلی، فوق تخصص بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[3] استادیار، متخصص داخلی، فوق تخصص بیماری‌های روماتولوژیک ومفصلی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[4] استاد، بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[5] دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

(۱، ۲). با انجام HRCTScan گرفتاری ریوی تا ۹۰ درصد و با بررسی تست‌های عملکرد ریوی تا ۴۵-۷۰ درصد بیماران مشاهده شده است (۳، ۴). معمولاً درگیری ریوی در اوایل بیماری و اغلب در طی ۳-۴ سال اول روی می‌دهد. ریسک فاکتورهای درگیری ریوی شامل سفتی منشر پوست، نژاد آمریکائی آفریقائی تبار، وجود Anti-SCL-70 فاکتورهای ژنتیکی، سطح کراتینین و کراتین فسفوکیناز سرم، جنس مذکر و هیپوتیروئیدی می‌باشند (۵، ۶).

نقش داروهایی مثل گلوکوکورتیکوئیدها ازنظر تاریخچه‌ای در گرفتاری پارانشیم ریه ثابت نشده است و استفاده از دوزهای بالا با احتمال کریز کلیوی همراه بوده که بعد از درگیری ریوی از شایع‌ترین علل مرگ این بیماران محسوب می‌گردد. مطالعات اولیه مربوط به استفاده از سیکلوفسفامید به سال ۱۹۹۳ برمی‌گردند که با استفاده توأم این دارو با پردنیزولون بهبود عملکرد ریه در طی ۶ و ۱۲ ماه بعدی مشاهده شده است (۷، ۸). در سال ۲۰۰۶ مطالعه‌ای در این زمینه به‌صورت چندمرکزی توسط Scleroderma Lung Study به سرپرستی Antoniu در ۱۳ بیمارستان انجام شد و نشان‌دهنده تغییرات مثبت (گرچه اندک) بر روی FVC و علائم و میزان بقای بیماری بود (۹). یک مطالعه دیگر توسط Tashkin و همکاران (۲۰۰۷) دیگر نشان داد که بیشترین تأثیرات مثبت در افرادی بود که درگیری گسترده‌تری در HRCTScan داشتند. البته این تغییرات در حدود یک سال بعد از قطع درمان به حد گروه پلاسبو برمی‌گردد (۱۰). مطالعه دیگری توسط Hoyles و همکاران (۲۰۰۶) انجام گردید و در آن بعد از سیکلوفسفامید در ادامه آزاتیوپیرین برای بیماران شروع شد ولی تغییر واضحی در HRCTScan، FVC و DLCO دیده نشد (۱۱). در سال ۲۰۰۸ متا آنالیزی توسط Nannini و همکاران در مورد تأثیر سیکلوفسفامید روی درگیری ریوی اسکلرودرمی صورت گرفت، نهایتاً به این نتیجه رسیدند تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای در عملکرد ریوی ندارد (۱۲). با توجه به مطالعات عنوان‌شده امروزه نظر پزشکان به درمان‌های دیگری مثل میکوفنولات معطوف شده است. با عنایت به اینکه نتایج درمانی با سیکلوفسفامید در مطالعات مختلف با هم فرق دارد، این احتمال که فاکتورهائی مثل عوامل ژنتیکی در پاسخ به درمان نقش داشته باشند وجود دارد. در ایران مطالعه‌ای که تأثیر سیکلوفسفامید را گزارش کند، وجود ندارد. از طرف دیگر عوارض این دارو بر هیچ‌کس پوشیده نیست. لذا ما بر آن شدیم که در این مطالعه اثرات این دارو را بر روی بیماران خودارزیابی کنیم تا این مطالعه راهی برای انجام مطالعات کار آزمائی بالینی با مقایسه داروهایی مثل میکوفنولات با سیکلوفسفامید باشد.

مواد و روش کار

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۲۰ بیمار با تشخیص قطعی اسکلرودرمی منتشر یا محدود، تحت درمان با سیکلوفسفامید وریدی و پردنیزولون خوراکی قرار گرفتند و تغییر در علائم بالینی، یافته‌های اسپیرومتری پس از شش ماه بررسی گردید. اسکلرودرمی در این بیماران بر اساس معیارهای تجدیدنظر شده در سال ۲۰۱۳ توسط روماتولوژیست تشخیص داده‌شده و تمامی موارد درگیری پارانشیم ریوی داشتند. مکان انجام پژوهش، مرکز آموزشی-درمانی امام رضا (ع) تبریز بوده و مدت‌زمان انجام مطالعه ۱۲ ماه بوده است که از اول شهریور ۱۳۹۳ لغایت اول شهریور ۱۳۹۴ جمع‌آوری اطلاعات اولیه و تجزیه‌وتحلیل داده‌ها صورت گرفته است.

در این مطالعه تعداد ۲۰ بیمار اسکلرودرمی (نوع منتشر یا محدود) تشخیص داده‌شده توسط روماتولوژیست با درگیری پارانشیم ریه که اندیکاسیون درمان با سیکلوفسفامید توسط فوق تخصص ریه و روماتولوژیست برای آن‌ها گذاشته شده بود، وارد مطالعه شدند. در ابتدا بر اساس تقسیم‌بندی Goh و همکاران (۲۹) وسعت درگیری ریوی بر اساس HRCTScan (زیر ۲۰ درصد محدود و بالای ۲۰ درصد شدید و بین آن‌ها حالت بینابینی تلقی می‌شود) مشخص گردید. آن‌هایی که درگیری ریوی بالای ۲۰ درصد داشته و یا حالات بینابینی داشته ولی FVC زیر ۷۰ درصد بود، کاندید دریافت سیکلوفسفامید گردیدند. البته بقیه بیماران نیز درصورتی‌که در فالوآپ افت حجم‌های ریوی پیداکرده و یا بر وسعت ضایعات ریوی افزوده شده بود، کاندید دریافت سیکلوفسفامید شدند (۲۹). برای تمام بیماران در ابتدای شروع درمان، ماه سوم و در انتهای ماه ششم اسپیرومتری و Body box pletishmography جهت اندازه‌گیری TLC، FVC و FEV درخواست شد. تنگی نفس با روش baseline Dyspnea Index (BDI) در ابتدای مطالعه و سپس تغییرات تنگی نفس بر اساس Transition Dyspnea Index (TDI) در ماه‌های ۳ و ۶ ارزیابی گردید.

سفتی پوست بیماران توسط revised Rodnan score ۱۷ ارزیابی گردید. آزمایش‌های ANA، AntiSCL-70 و Anticentromer در کنار آزمایش‌های پایه‌ای برای بررسی وضعیت کبد، کلیه‌ها، تیروئید، هپاتیت‌های ویرال و PPD مورد ملاحظه قرار گرفت.

درمان بیماران تحت نظر روماتولوژیست و پولمونولوژیست با سیکلوفسفامید وریدی با دوز ۷۵۰ میلی‌گرم به ازای مترمربع از سطح بدن (در مواردی مثل مشکلات کلیوی و شمارش سلولی پائین، دوز دارو تعدیل شد) ماهیانه به مدت شش ماه همراه با پردنیزولون ۲۰ میلی‌گرم روزانه که تدریجاً به ۷/۵ میلی‌گرم در انتهای درمان رسید، صورت گرفت. بعد از قطع سیکلوفسفامید درمان با آزاتیوپیرین با دوز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم ادامه یافت.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

معیارهای ورود به مطالعه: بیماران مبتلا به اسکلرودرمی تشخیص داده‌شده توسط روماتولوژیست بر اساس معیارهای تجدیدنظر شده در سال ۲۰۱۳(که درگیری ریوی هم‌زمان داشته باشند (درگیری بالای ۲۰ درصد پارانشیم ریه در HRCT و در صورت درگیری کم‌تر از ۲۰ درصد HRCT در اسپیرومتری انجام‌شده FVC کم‌تر از ۷۰ درصد داشته باشند (۲۹) به‌عنوان معیارهای ورود به مطالعه در بررسی حاضر در نظر گرفته شدند و **معیارهای خروج از مطالعه** ***شامل:***

۱-بیماری‌های مزمن ریوی بدون ارتباط با اسکلرودرمی مثل آسم، بیماری انسدادی مزمن ریه و بیماری‌های بینابینی ریوی با هر علت (داروئی، شغلی، بیماری‌های سیستمیک و ایدیوپاتیک)

۲-عفونت شدید بدن و عفونت پارانشیم ریه

۳-سابقه توبرکلوز با آسیب پارانشیم ریه

۴-بیماری‌های دریچه‌ای و یا عضله قلب منجر به نارسائی قلب بدون ارتباط با اسکلرودرمی

۵-عدم مصرف صحیح داروها و مراجعه نامنظم

۶-سابقه جراحی اخیر بر روی ریه

۷-مصرف سیگار در طی ۶ ماه اخیر

۸-فشار شریان ریوی در حد متوسط تا بالا (بدون ارتباط با درگیری پارانشیم ریوی ناشی از اسکلرودرمی)

با توجه به اینکه سیکلوفسفامید جزو درمان‌های تأییدشده اسکلرودرمی می‌باشد لذا مداخله درمانی جدیدی صورت در مطالعه حاضر صورت نگرفته است نگرفته است. بنابراین مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام و موارد بررسی‌شده که در نظر گرفته شد شامل: سن، جنس، مدت بیماری، نوع بیماری، وضعیت آنتی‌بادی‌های سرمی، FVC، FEV، TLC، BDI، TDI، Rodnan و امتیاز revised Rodnan score ۱۷ می‌باشد. برنامه آماری بکار رفته SPSS™ نسخه ۱۶ می‌باشد و آنالیز داده‌ها س از بررسی ازنظر توزیع یکسان و هموژن داده‌ها توسط آزمون Kolmogorov Smirnov Z و همچنین بررسی Kurtosis و Skewness آنالیزهای آماری Nonparametric انتخاب با استفاده از آزمون Mann-Whitney U برای و Wilcoxon مورد مقایسه قرار گرفت و آزمون Speaman برای بررسی همبستگی‌ها انتخاب گردید. p≤۰/۰۵ در مطالعه حاضر ازنظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و اطلاعات‌پایه بیماران بررسی‌شده در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند. وضعیت آنتی‌بادی‌های سرمی ANA در ۱۵ مورد (۷۵ درصد)، AntiSCL-70 در ۱۱ مورد (۵۵ درصد) و Anticentromer در ۲ مورد (۱۰ درصد) مثبت بود. درصد تغییرات متغیرهای مطالعه شده در انتهای ماه ششم نسبت به مقادیر پایه بر اساس وضعیت آنتی‌بادی‌های سرم در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. متوسط FVC در ابتدای مطالعه ۵۷/۰۱±۹/۷۴ درصد، ماه سوم ۵۷/۴۶±۸/۸۲ درصد و ماه ششم ۵۸/۹۴±۸/۴۰ درصد بود. بر اساس نتایج آزمون همبستگی spearman بین درصد مقادیر FVC در ابتدای درمان و ۶ ماه بعد درمان تغییرات معنی‌داری وجود نداشت.(p=0.545) . متوسط FEV در ابتدای مطالعه ۵۹/۵۱±۱۰/۷۰ درصد، ماه سوم ۵۹/۴۱±۱۰/۲۰ درصد و ماه ششم ۶۰/۳۱±۱۱/۲۴ درصد بود. بر اساس نتایج آزمون همبستگی spearman بین درصد مقادیر FEV در ابتدای درمان و ۶ ماه بعد درمان تغییرات معنی‌داری وجود نداشت.(p=0.270) . متوسط TLC در ابتدای مطالعه ۶۸/۰۵±۶/۹۱ درصد، ماه سوم ۶۷/۷۰±۷/۳۷ درصد و ماه ششم ۶۸/۶۰±۷/۱۶ درصد بود. بر اساس نتایج آزمون همبستگی spearman بین درصد مقادیر TLC در ابتدای درمان و ۶ ماه بعد درمان تغییرات معنی‌داری وجود نداشت. (p=۰/392). متوسط BDI در ابتدای مطالعه ۶/۲۸±۱/۵۶ بود و ازنظر وضعیت TDI در ماه سوم نتایج زیر حاصل گردید:

- امتیاز ۱-: ۴ مورد
- امتیاز ۰: ۱۴ مورد
- امتیاز ۱: ۳ مورد
- امتیاز ۲: ۱ مورد

ازنظر وضعیت TDI در ماه ششم نتایج زیر حاصل گردید:

- امتیاز ۳-: ۱ مورد
- امتیاز ۲-: ۵ مورد
- امتیاز ۱-: ۱ مورد
- امتیاز ۰: ۶ مورد
- امتیاز ۱: ۲ مورد
- امتیاز ۲: ۲ مورد
- امتیاز ۳: ۳ مورد

متوسط revised Rodnan score ۱۷ در ابتدای مطالعه ۱۴/۳۷±۶/۶۶ و ماه ششم ۱۴/۴۲±۶/۸۶ بود.

بر اساس نتایج آزمون همبستگی spearman بین مقادیر Rodnan Score در ابتدای درمان و ۶ ماه بعد درمان تغییرات معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/977).

درصد تغییرات متغیرهای مطالعه شده در انتهای ماه ششم نسبت به مقادیر پایه بر اساس وضعیت آنتی‌بادی‌های سرم در جدول شماره ۲ نشان داده شده است و بررسی تغییرات TDI در سه‌ماهه سوم و ششم بر اساس آنتی‌بادی‌ها در جدول شماره ۳ نشان داده شده است و حاکی از آن است که ارتباط معنی‌داری بین تغییرات TDI در سه‌ماهه سوم و ششم، با مثبت یا منفی بودن آنتی‌بادی‌ها وجود نداشت.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

جدول (۱): مشخصات دموگرافیک و اطلاعات‌پایه ۲۰ بیمار موردمطالعه

متغیر	نتایج
سن (سال)	۸/۴۷±۴۴
جنس	
زن (درصد)	۱۵ (۷۵)
مرد (درصد)	۵ (۲۵)
تست عملکرد ریوی	
FEV1, predictedپایه	۱۰/۷۳±۵۹/۴۶
FVC, predictedپایه	۱۰/۲۸±۵۷/۴۰
TLC, predictedپایه	۶/۲۵±۶۷/۵۵
HRCT	
وسعت درگیری (درصد)	۵/۵±۲۸/۳۵
Proportion of Grand glass (%)	۱۰۰ (۲۰)
طول مدت بیماری (سال)	۲/۱۰±۵/۸۵
Rodnan score	۶/۵۹±۱۴/۱
BDI	۱/۴۹±۶/۳۵
Antibody	
Anti_scl70	۵۵% (n=11)
Anti_centromer	۱۰% (n=2)
ANA	۷۵%٪(n=15)
نوع بیماری اسکلرودرمی	
منتشر (درصد)	۹۰% (n=18)
محدود (درصد)	۱۰% (n=10)

داده‌ها به‌صورت انحراف معیار± متوسط (حداکثر-حداقل) یا (درصد) فراوانی نشان داده شده‌اند

جدول شماره (۲): درصد تغییرات متغیرهای مطالعه شده در انتهای ماه ششم نسبت به مقادیر پایه بر اساس وضعیت آنتی‌بادی‌های سرم

متغیر	ANA		Pvalue	AntiSCL-70		pvalue
	+	−		+	−	
FVC	-۱/۸۵	۶/۰۶	۰/۰۸	-۱/۴۱	-۲/۱۷	۰/۲۶
FEV	-۱/۸۲	۵/۴۱	۰/۱۲	۰/۰۰	-۱/۷۲	۰/۷۷
TLC	۱/۴۱	۱/۲۳	۰/۹۹	۱/۲۳	۱/۴۷	۰/۷۱
Rodnan Score	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۹۹	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۹۹
HRCT	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۵۵	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۳۳

بر اساس نتایج آزمون من ویتنی یو تفاوتی در مقادیر FVC،FEV1،TLC و Rodnan Score ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه در بین دو گروه آنتی‌بادی مثبت و آنتی‌بادی منفی، وجود نداشت.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

جدول (۳): بررسی همبستگی TDI در سه‌ماهه سوم و ششم بر اساس آنتی‌بادی‌های موردمطالعه

	p value	r
ANA	0.898	0.031
Anti Scl70	0.456	-0.177
Anti-Centromer	0.941	0.018

بر اساس آزمون spearman ارتباط معنی‌داری بین تغییرات TDI در سه‌ماهه سوم و ششم، با مثبت یا منفی بودن آنتی‌بادی‌ها وجود نداشت.

بحث

یکی از ارگان های شایع درگیر در اسکلرودرمی، ریه ها می‌باشند. نزدیک به ۴۰ درصد بیماران اسکلرودرمی دچار محدودیت تهویه‌ای هستند که اساساً ناشی از بیماری بینابینی ریوی است. این وضعیت همراه با هیپرتانسیون ریوی شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در بیماران دچار اسکلرودرمی محسوب می‌گردد (۱۳). بر اساس جدیدترین دستورالعمل درمانی اسکلرودرمی و عوارض مرتبط آن توسط Kowal-Bielecka و همکاران (۲۰۱۵) در مرور کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت بالا و علی‌رغم احتمال بروز عوارض، سیکلوفسفامید جهت درمان درگیری ریوی در این دسته از بیماران توصیه شده است (۳۱).

در مطالعه فعلی تأثیر تجویز وریدی سیکلوفسفامید بر نتایج اسپیرومتری و علائم بالینی بیماران دچار اسکلرودرمی موردبررسی قرار گرفت.

در مطالعه ما همانند مطالعه دکتر Rachele و همکارانش تغییری در میزان TDI مشاهده نشد (۳۸ که این برخلاف مطالعه دکتر Tashkin بود که در آن افزایش ۱/۴±۵/۲۳ درصدی در میزان TDI در گروهی که سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند، گزارش گردید (۱۳). البته بایستی متذکر شد در مطالعه اخیر مدت درمان با سیکلوفسفامید خوراکی یک سال بوده است که این مدت در مطالعه ما فقط ۶ ماه در نظر گرفته شده بود. نکته بعدی اینکه در مطالعه حاضر معیارهای ورود به مطالعه (درگیری ریوی بالاتر از ۲۰ درصد در HRCTScan و یا کم‌تر از آن با FVC بالای ۷۰ درصد) با مطالعه Tashkin و همکاران (۲۰۰۶) که در آن شرط ورود اصلی داشتن حالت ground glass بود، متفاوت است. احتمالاً تفاوت در وسعت درگیری ریوی نیز عاملی برای توجیه اختلاف در بهبود TDI در دو مطالعه می‌باشد. در یک مطالعه مشابه دیگر توسط Goldin و همکاران (۲۰۰۹) نیز که در آن تأثیر درمان یک‌ساله با سیکلوفسفامید در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده در ۱۵۸ بیمار دچار اسکلرودرمی همراه با درگیری ریوی بررسی شد، تغییرات TDI یک سال پس از درمان ازنظر آماری معنی‌دار نگردید (۱۴).

همان‌گونه که اشاره شد در این مطالعه نیز طول مدت درمان یک سال در نظر گرفته شده است که طولانی‌تر از مدت‌زمان شش‌ماهه در بررسی فعلی می‌باشد.

یکی دیگر از روش های مورداستفاده در این مطالعه جهت بررسی کارایی تجویز سیکلوفسفامید استفاده از پارامترهای اسپیرومتری شامل FVC، FEV و TLC بود. هر سه متغیر فوق ۶ ماه پس از درمان افزایش مختصر یافتند (به ترتیب ۴/۵۶، ۱/۴۲ و ۰/۸۲ درصد)؛ ولی این تغییرات ازنظر آماری معنی‌دار نگردیدند.

در مطالعه صورت گرفته توسط Tashkin و همکاران (۲۰۰۶) متوسط مقادیر افزایش در FVC و TLC به ترتیب ۲/۵ و ۴/۱ درصد گزارش شد که ازنظر آماری معنی‌دار نگردید (۱۳).

همان‌گونه که ملاحظه می‌شود در مقایسه نتایج دو مطالعه میزان بهبود در FVC در مطالعه ما و میزان بهبود در TLC در مطالعه Tashkin و همکاران (۲۰۰۶) بهتر بوده است. مواردی که پیش‌تر در توجیه تفاوت‌های مشاهده شده بین دو مطالعه اشاره شد، در اینجا نیز صدق می‌کنند. از سوی دیگر همین گروه تحقیقاتی در یک مطالعه دیگر (۲۰۰۷) در امتداد بررسی پیشین نشان دادند که تغییر در پارامترهای اسپیرومتریک در این دسته از بیماران قویاً وابسته به مدت‌زمان درمان بوده و بر این اساس متغیر می‌باشد (۱۳).

در مطالعه صورت گرفته توسط Goldin و همکاران (۲۰۰۹) نیز درمان با سیکلوفسفامید با بهبود در نتایج آزمون‌های ریوی نظیر FVC و TLC همراه بودند. البته در این مطالعه از گروه شاهد نیز استفاده شده بود که این تغییرات در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار گزارش شد (۱۴). تفاوت در طول درمان بین این مطالعه و بررسی ما و نداشتن گروه شاهد در مطالعه فعلی می‌تواند توجیه‌کننده نتایج متفاوت در این زمینه باشد.

در همین راستا Balbir-Gurman و همکاران (۲۰۱۵) تأثیر سیکلوفسفامید وریدی ماهیانه (۶ دوز درمجموع) بر تست‌های عملکرد ریوی شامل FVC در طولانی‌مدت را مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه بر روی ۲۶ بیمار، نتایج درمانی در انتهای سال ۱، ۴ و ۷ نسبت به مقادیر پایه مقایسه شدند. میزان کاهش در FVC در زمان‌های اشاره‌شده به ترتیب ۰ درصد، ۸ درصد و ۳۱ در صد بود. درنهایت نتیجه‌گیری شد که این روش درمانی می‌تواند کاهش FVC را به‌صورت پایدار مهار کند، هرچند این تأثیر در طی زمان ثابت نمی‌ماند (۲۰). برخی مطالعات بر این عقیده‌اند که

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

تجویز طولانی‌مدت سیکلوفسفامید ممکن است احتمال عوارض خطرناک مانند لکوپنی و هماچوری را افزایش دهد (۱۵-۱۸).

بر این اساس و با توجه به نتایج ناامیدکننده پس از قطع درمان خوراکی، برخی محققین استفاده از سیکلوفسفامید وریدی به‌صورت ماهیانه تا شش دوز و پس‌ازآن استفاده از عامل درمانی نظیر آزاتیوپرین را پیشنهاد کرده‌اند، چراکه نشان داده شده است تأثیر تجمعی سیکلوفسفامید روزانه در ایجاد عوارض خطیری نظیر سرطان و اختلالات گونادی به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای بیشتر از دوز بولوس ماهانه این دارو به‌صورت تزریقی است (۱۶-۱۹).

Hoyles و همکاران (۲۰۰۶) جهت بررسی این مورد در مطالعه خود ۴۵ بیمار را به‌طور تصادفی تحت درمان با پردنیزولون با دوز پایین، ۶ دوز انفوزیون ماهیانه سیکلوفسفامید همراه با آزاتیوپرین خوراکی و یا پلاسبو قرار دادند. ۶۲ درصد بیماران دوره درمانی یک‌ساله را تکمیل نموده و در انتهای این مدت، میزان FVC به مقدار ۴/۲ درصد در گروه مداخله افزایش یافت، هرچند تفاوت ازنظر آماری معنی‌دار نبود (۱۱).

همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد نتیجه گزارش شده در این مطالعه بسیار مشابه با یافته حاصل از بررسی ما می‌باشد. این مشابهت نتایج را می‌توان به به‌کارگیری روش درمانی شبیه به هم در دو مطالعه نسبت داد.

اینکه چرا تأثیر سیکلوفسفامید خوراکی بر آزمون‌های بررسی عملکرد ریوی خفیف بوده است، هنوز مشخص نیست. ولی آنچه مسلم است حجم نمونه بالا در مطالعه Tashkin و همکاران (۲۰۰۶) یکی از دلایل اصلی معنی‌دار شدن این تفاوت‌های مختصر مشاهده شده می‌باشد.

از میان درمان‌های موجود، تنها سیکلوفسفامید ازنظر کاهش سرعت از دست رفتن FVC در بیماران دچار اسکلرودرمی موفق گزارش شده است (۷، ۸، ۱۰،۲۶).

شدت درگیری ریوی اولیه خود عامل مهمی در زمینه تأثیر سیکلوفسفامید بر عملکرد ریوی عنوان شده است، به‌گونه‌ای که بیماران با درگیری شدیدتر عموماً پاسخ بهتری در این زمینه نشان می‌دهند (۱۰). بعلاوه نشان داده شده است که سیر پیشرفت و پسرفت خاصی در علائم بیماری ممکن است مشاهده شود که بر اساس مدت‌زمان آغاز بیماری و مرحله‌ای که در آن بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، متفاوت است. این امر به‌ویژه در مورد تغییرات جلدی در این بیماران صادق است، به‌گونه‌ای که نشان داده شده با یا بدون درمان در مراحل مزمن و طولانی اسکلرودرمی جلد شروع به نرم شدن می‌کند (۱۰،۲۲).

بنابراین توصیه شده است که بیمارانی که دچار درگیری شدیدتر ریوی می باشند، کاندید بهتری برای درمان با سیکلوفسفامید هستند (۱۵). درنهایت اینکه در مطالعه ما تغییر در امتیاز Rodnan skin شش ماه پس از درمان چندان چشمگیر نبود (۰/۰۴ درصد). برخلاف این یافته، Tashkin و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود نشان دادند که دوره درمانی یک‌ساله با سیکلوفسفامید می‌تواند منجر به بهبود معنی‌دار در امتیاز Rodnan skin thickness گردد (۱۰).

در مطالعه Balbir-Gurman و همکاران (۲۰۱۵) نیز میزان کاهش امتیاز Rodnan skin در انتهای سال ۱، ۴ و ۷ نسبت به مقادیر پایه به ترتیب ۳۱ درصد، ۵۴ درصد و ۶۲ درصد گزارش گردید (۲۰). تفاوت در مدت‌زمان درمان و پیگیری بیماران، حجم نمونه متفاوت و اختلاف در پروتکل‌های درمانی همگی ممکن است در توجیه این تضاد نتایج نقش داشته باشند. بااین‌وجود، توجیه اصلی این یافته حالت مزمن بیماران ما ازنظر درگیری پوستی است، به‌گونه‌ای که بسیاری از بیماران در مرحله ادماتو درگیری پوستی نبودند. درنهایت و با تأکید مجدد بر حجم نمونه کوچک بکار گرفته شده در مطالعه فعلی، نشان دادیم که وجود یا عدم وجود AntiSCL-70 و ANA ممکن است نقشی در پیشگویی بهبود تنگی نفس نقش نداشته باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Guillen-Del Castillo و همکاران (۲۰۱۴) صورت پذیرفت، نشان داده شد که پیش‌آگهی بیماران دچار اسکلرودرمی با توجه به وجود یا عدم وجود برخی انواع خاص از آنتی‌بادی‌ها متغیر است. به‌طور مثال در این مطالعه نشان داده شد که بیماران دارای anti-PM/Scl نسبت به بیماران دارای AntiSCL-70 از پیش‌آگهی بهتری برخوردار می باشند (۳۷). درمجموع با توجه به اینکه بررسی فعلی اولین مطالعه گزارش شده در این زمینه در ایران بوده و با در نظر گرفتن اینکه نقش تفاوت‌های نژادی در این مورد هنوز مشخص نشده است؛ و با عنایت به اینکه نتایج مطالعه فعلی ازنظر میزان تغییر در پارامترهای بررسی‌شده با مطالعات دیگر هم‌خوانی داشته، حداقل به‌عنوان آغازگر و راهنمای بررسی‌های بعدی در کشور حائز اهمیت بالینی است. همین امر می‌تواند محدودیت‌های موجود ازنظر کم بودن تعداد نمونه‌های بررسی‌شده و نیز کوتاه بودن مدت پیگیری را تا حدودی کمرنگ سازد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه موردنظر تغییرات قبل و پس از درمان ازنظر یافته‌های اسپیرومتری (FEV1،FVC ، TLC) معنی‌دار نبود.

شش ماه پس از درمان با سیکلوفسفامید وریدی تغییری در میزان تنگی نفس بیماران بر اساس ارزیابی TDI مشاهده نشد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

متوسط افزایش Rodnan Score در بیماران اسکلرودرمی دریافت‌کننده سیکلوفسفامید وریدی پس از درمان ۰۴/۰درصد بود که ازنظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. متوسط افزایش FVC در بیماران اسکلرودرمی دریافت‌کننده سیکلوفسفامید وریدی پس از درمان ۵۶/۴درصد بود که ازنظر آماری معنی‌دار قابل‌توجه نمی‌باشد.

پیشنهادات

بر اساس یافته‌های مطالعه فوق تجویز وریدی سیکلوفسفامید در بیماران دچار اسکلرودرمی و درگیری ریوی تأثیری بر تغییرات تنگی نفس، سفتی پوست و یافته‌های اسپیرومتری نداشت که این امر می‌تواند ناشی از تأثیر نژاد بر پاسخگویی به درمان با سیکلوفسفامید باشد.

بااین‌وجود جهت رسیدن به نتایج قطعی انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و مدت پیگیری طولانی‌تر پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه حاضر تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. Am J Med 1969; 46(3), 428-40.
2. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. Dis Chest 1968;54(6):490–8.
3. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. Radiology 1990; 176(3), 755-9.
4. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1985;28(7):759–67.
5. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Rheum 2007;57(2):318–26.
6. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, Rosen A, Wigley FM, Wise RA. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. Chest 1998;114(3):801–7.
7. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994;37(5):729–35.
8. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. J Rheumatol 1993;20(5):838–44.
9. Antoniu SA. Cyclophosphamide for scleroderma interstitial lung disease. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N. Engl. J. Med. (2006) 354(25):2655-2666. Expert Opin Investig Drugs 2007;16(3):393–5.
10. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(10), 1026-34.
11. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum 2006; 54(12), 3962-70.
12. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1994; 37(6), 919-24.

20. Balbir-Gurman A, Yigla M, Guralnik L, Hardak E, Solomonov A, Rozin AP, et al. Long-term follow-up of patients with scleroderma interstitial lung disease treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy: a single-center experience. Isr Med Assoc J 2015; 17(3), 150-6.
21. Takahashi T, Asano Y, Sunaga R, Ichimura Y, Taniguchi T, Yamamoto M, et al. Successful use of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis on hemodialysis. J Dermatol 2014; 41(6), 533-5.
22. Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. Arthritis Rheum 1994;37(9):1290–6.
23. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, Konig G, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(2 Pt 1), 400-6.
24. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. Ann Intern Med 2000; 132(12), 947-54.
25. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. J Rheumatol 2002; 29(2), 298-304.
26. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. J Rheumatol 2002; 29(4), 731-6.

meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. Arthritis Res Ther 2008; 10(5), R124.

13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006; 354(25), 2655-66.
14. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. Chest 2009; 136(5), 1333-40.
15. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006; 354(25), 2707-9.
16. Baltus JA, Boersma JW, Hartman AP, Vandenbroucke JP. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. Ann Rheum Dis 1983; 42(4), 368-73.
17. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. Arthritis Rheum 1995; 38(8), 1120-7.
18. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1996; 124(5), 477-84.
19. Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, Schmitt WH, Heller M, Beigel A, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

27. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1994; 37(9), 1283-9.
28. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2001;60(3):281–3.
29. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2002; 19(2), 121-7.
30. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(12), 1581-6.
31. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. Radiology 2004;232(2):560–7.
32. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. Chest 2008; 134(2), 358-67.
33. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. AJR Am J Roentgenol 1993; 161(6), 1159-65.
34. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. Rheumatology (Oxford) 2008;47 Suppl 5:v59-61..
35. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(11), 1248-54.
36. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. Clin Rheumatol 1999; 18(6), 455-61.
37. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeon-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Munoz X, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. Semin Arthritis Rheum 2014; 44(3), 331-7.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]

Original Article

CHANGES IN HRCT SPIROMETRY AND CLINICAL SYMPTOM IN SCLERODERMA PATIENTS' TREATMENT WITH INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE

Mehrzad Hajialilo[1], Ali Taghizadeieh[2], Alireza Khabbazi[3], Amir Ghorbanihaghjo[4], Mina Asadzadeh[5]*

Received: 22 Apr, 2016; Accepted: 16 Jul, 2016

Abstract

Background & Aims: Scleroderma is a systemic condition with various manifestations in different organs. Among these organs, the lungs are affected very frequently, and the involvement is progressive and significant. Various medications have been suggested and tested in patients with scleroderma and lung involvement, but their efficacy and safety profile differ and enforce a difficult final decision-making. Since cyclophosphamide is an example of this kind, this study sought to examine the therapeutic effect of this drug in patients with scleroderma and lung disease.

Materials & Methods: A total of 20 patients with scleroderma and lung parenchymal disease received intravenous cyclophosphamide (750 mg/m2) along with gradually tapering prednisolone (20-7.5 mg/day) and azathioprine (2mg/kg) after discontinuation of the former for six consecutive months. The Transition Dyspnea Index (TDI), Forced Vital Capacity (FVC), Total Lung Capacity (TLC), 17 revised Rodnan Score were examined three and six months after starting the treatment.

Results: Six months after treatment, significant changes in FVC ($p = 0.55$), TLC ($p = 0.39$), FEV1 ($p=0.27$), 17 revised Rodnan Score ($p=0.98$) was not observed. The TDI also did not show significant changes during the six months of treatment ($p = 0.79$). Based on the type of antibody was not seen significant difference in the amount of TDI.

Conclusion: Administration of intravenous cyclophosphamide in the treatment of scleroderma in patients with pulmonary involvement of our study did not have considerable effects on pulmonary function and clinical manifestations that were similar to other studies in this field.

Keywords: Scleroderma, Lung Disease, Cyclophosphamide

Address: Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
Tel: +98 9143147238
Email: hajialilo@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2016: 27(6): 475 ISSN: 1027-3727

[1] *Associate Professor, Connective Tissue Diseases Research Center, Department of Rheumatology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)*
[2] *Associate Professor of Lung Diseases, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[3] *Associate Professor of Rheumatology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[4] *Professor of Clinical Biochemistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[5] *Resident of Internal Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-27]