

## نتایج درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان با سیکلوسپورین A

مرجان شیخ‌الاسلامی<sup>1</sup>، حسن جوادزادگان<sup>2</sup>، مهرزاد حاجعلیلو<sup>3</sup>، سیدصدرالدین راثی هاشمی<sup>4</sup>،  
لیلا قدکچی<sup>5</sup>، علیرضا خبازی<sup>6</sup>

تاریخ دریافت 1394/10/24 تاریخ پذیرش 1394/12/27

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** نفریت لوپوسی یکی از تظاهرات شایع و شدید بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک است که می‌تواند منجر به نارسایی کلیه و حتی مرگ بیمار گردد. حداقل 20-30 درصد از موارد نفریت لوپوسی پرولیفراتیو به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهند. برای درمان این بیماران روش‌های مختلفی پیشنهاد شده ولی در مورد هیچ‌کدام از آن‌ها توافق عمومی وجود ندارد. هدف از این مطالعه بررسی نتایج درمان با سیکلوسپورین در درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان است.

**مواد و روش کار:** در یک مطالعه گذشته‌نگر بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان استاندارد که تحت درمان با سیکلوسپورین قرار گرفته بودند، بررسی شدند. این بیماران از نظر رمیسیون کلیه، کراتینین سرم، میزان پروتئین اوری، عوارض جانبی درمان، مورتالیتی و فعالیت بیماری مورد مطالعه قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** 25 بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی تحت درمان با سیکلوسپورین با میانگین سنی  $30 \pm 6/9$  شامل 5 مرد (20 درصد) و 20 زن (80 درصد) مورد بررسی قرار گرفتند. میزان پروتئین اوری بعد از درمان کاهش معنی‌داری پیدا کرد ( $P < 0/001$ ). سطح کراتینین سرم در طی درمان با سیکلوسپورین تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. رمیسیون کامل کلیوی در 60 درصد و نسبی در 32 درصد بیماران ایجاد شد. در طول پیگیری دوز پردنیزولون از 26/3 میلی‌گرم در روز به 6/8 میلی‌گرم در روز کاهش یافت. شایع‌ترین عارضه دارو عوارض گوارشی بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه ما سیکلوسپورین در درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان مؤثر است.

**کلیدواژه‌ها:** نفریت لوپوسی پرولیفراتیو، سیکلوسپورین، مقاوم به درمان، response

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره دوم، 129-123، اردیبهشت 1395

آدرس مکاتبه: تبریز، مرکز تحقیقات بیماری‌های بافت همبند، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: 04133332704

Email: dr\_khabbazi@yahoo.com

## مقدمه

نفریت لوپوسی از پروتئین اوری غیر علامت‌دار تا گلوبولونفریت کرسنتیک پیشرفته متغیر است (3,4). با گذشت 40 سال از اولین مورد تجویز کورتیکواستروئید در درمان نفریت لوپوسی رژیم‌های درمانی متنوعی در درمان آن بکار رفته است. امروزه برای درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو به‌صورت استاندارد از میکوفنولات موفتیل یا سیکلوفسفامید همراه با استروئید با دوز بالا استفاده

لوپوس اریتماتوس سیستمیک یک بیماری خود ایمنی مزمن است که با تولید اتوآنتی‌بادی‌های مختلف و کمپلکس‌های ایمنی ارگان‌های مختلف را درگیر می‌کند و تظاهرات گوناگونی دارد (1). نفریت لوپوسی یکی از تظاهرات شایع و شدید این بیماری است که می‌تواند منجر به نارسایی کلیه و حتی مرگ بیمار گردد (2). شدت

<sup>1</sup> رزیدنت بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>2</sup> استادیار، کاردیولوژیست، مرکز تحقیقات کاردیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>3</sup> دانشیار، روماتولوژیست، مرکز تحقیقات بیماری‌های بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>4</sup> استادیار، نفرولوژیست، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>5</sup> رزیدنت بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>6</sup> دانشیار، روماتولوژیست، مرکز تحقیقات بیماری‌های بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

به نفريت لوپوسی پرولیفراتیو (کلاس III و IV) مقاوم به درمان استاندارد که از سال 1384 به بعد تحت درمان با سیکلوسپورین قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. شرایط ورود افراد به این مطالعه شامل در جدول شماره 1 آورده شده است. معیار خروج از مطالعه وجود نارسائی کلیوی end stage قبل از تجویز سیکلوسپورین بوده است. بر طبق پروتکل مرکز ما دوز شروع سیکلوسپورین (ایمینورال ساخت کارخانه زهراوی) در این بیماران 3 mg/kg/d بود. این مطالعه زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز و بعد از کسب شرایط لازم از آن نهاد صورت گرفته است.

اطلاعات دموگرافیک بیماران؛ علائم بالینی؛ علائم آزمایشگاهی شامل شمارش سلولی، اوره، کراتینین، آنالیز ادرار، ESR، CRP، پروتئین و کراتینین ادرار 24 ساعته، تست‌های کبدی، کمپلمان سرم، تیترا anti-dsDNA؛ میزان رمیسیون کامل و نسبی کلیه؛ سوراویول کلیه؛ درگیری سایر ارگان‌های حیاتی؛ SLE disease activity index (SLEDAI) و دوز پردنیزولون قبل از شروع سیکلوسپورین و سپس هر 3 ماه یک‌بار وارد یک پرسشنامه شده و مورد ارزشیابی قرار گرفتند. با بیمارانی که جهت پیگیری مراجعه نکرده بودند تماس تلفنی گرفته شد و از آن‌ها درخواست شد که جهت پیگیری به درمانگاه لوپوس بیمارستان امام رضا مراجعه کنند. ولی در صورت عدم امکان تماس و بی‌اطلاعی ما از وضعیت ایشان بیمار loss to follow up محسوب شد. معیارهای رمیسیون کامل و نسبی کلیه، عدم پاسخ به درمان، و عود کلیه در جدول شماره 2 آورده شده است. برای اندازه‌گیری فعالیت کلی بیماری لوپوس از SLE disease activity index (SLEDAI) استفاده شد و امتیاز بالای 7 به‌عنوان بیماری فعال در نظر گرفته شد.

می‌شود. ولی حداقل 20-30 درصد از موارد نفريت لوپوسی پرولیفراتیو به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهند برای درمان این بیماران روش‌های مختلفی پیشنهاد شده ولی در مورد هیچ‌کدام از آن‌ها توافق عمومی وجود ندارد (5). سیکلوسپورین یکی از داروهایی است که برای درمان این بیماران بکار می‌رود (6).

سیکلوسپورین یک پیش‌دارو است که پس از اتصال به یک گیرنده سیتوپلاسمی به اسم سیکلوفیلین باعث مهار کلسی نورین می‌شود. کلسی نورین در سلول‌های T با فعال کردن فاکتور هسته‌ای سلول T باعث تولید اینترلوکین 2 و در نتیجه فعال شدن سلول‌های T و پرولیفراسیون آن‌ها می‌شود. با توجه به نقش مهم سلول‌های T در پاتوژنز نفريت لوپوسی سیکلوسپورین با مهار فعال شدن این سلول‌ها می‌تواند در درمان نفريت لوپوسی مؤثر واقع شود (7). اولین گزارش تأثیر سیکلوسپورین در درمان نفريت لوپوسی برای اولین بار در سال 1989 منتشر شد (8). به دنبال این مطالعه در چند کیس سری با تعداد کم بیمار تأثیر سیکلوسپورین در کاهش میزان پروتئین اوری، تثبیت عملکرد کلیه، و کاهش نیاز به استروئید نشان داده شد (9-12).

با توجه به کم بودن تعداد مطالعات انجام شده قبلی در مورد تأثیر سیکلوسپورین در درمان نفريت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان و مدت پیگیری کم این مطالعات، انجام مطالعه‌ای با تعداد بیشتر بیمار و مدت پیگیری طولانی‌تر جهت ارزیابی نتایج درمان این عارضه لوپوس با سیکلوسپورین ضروری به نظر می‌رسید.

## مواد و روش کار

در یک مطالعه گذشته‌نگر تاریخی در مرکز تحقیقات بیماری‌های بافت همبند دانشگاه علوم پزشکی تبریز بیماران مبتلا

### جدول (1): شرایط ورود به مطالعه

- 1- ابتلا به لوپوس اریتماتوس سیستمیک بر اساس معیارهای SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (5)،
- 2- ابتلا به نفريت لوپوس پرولیفراتیو بر اساس بیوپسی کلیه و معیارهای طبقه‌بندی WHO
- 3- فعال بودن درگیری کلیه (وجود حداقل یکی از معیارهای زیر) علی‌رغم دریافت درمان استاندارد شامل دوز کافی سیکلوفسفامید و/یا مایکوفنولات همراه با استروئید به مدت حداقل 3 ماه:
  - اختلال عملکرد کلیه (کراتینین بالای یک یا کاهش کلیرانس کراتینین حداقل به میزان 10cc/min) همراه با یکی از دو مورد زیر:
    - هم‌چوری ( $RBC > 5$  در هر میدان) و/یا کست سلولی
    - کاهش کمپلمان خون و/یا تیترا بالای anti-dsDNA (حداقل دو برابر نرمال)،
    - پروتئین اوری بیش از 1gt/d یا 20 درصد افزایش در میزان آن همراه با یکی از دو مورد زیر:
      - هم‌چوری ( $RBC > 5$  در هر میدان) و/یا کست سلولی
      - کاهش کمپلمان خون و/یا تیترا بالای anti-dsDNA (حداقل دو برابر نرمال)

**جدول (۲): معیارهای رمیسیون کامل و نسبی کلیه****معیارهای رمیسیون کامل کلیه**

وجود تمام موارد زیر:

- 1- پروتئین اوری کمتر از 300 میلی گرم در روز
- 2- طبیعی بودن سدیمان ادرار
- 3- میزان افزایش کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین حداکثر تا 15 درصد مقدار طبیعی
- 4- طبیعی بودن آلبومین سرم

**معیارهای رمیسیون نسبی کلیه**

وجود تمام موارد زیر:

- 1- کاهش پروتئین اوری به محدوده 2900-300 mg/d و اگر پروتئین اوری بیش از 3000 mg/d بوده کاهش آن به میزان 50 درصد
- 2- تثبیت (تغییر کراتینین سرم کمتر از 20 درصد مقدار پایه) یا بهبود عملکرد کلیه (کاهش کراتینین حداقل به میزان 20 درصد مقدار پایه)
- 3- تعداد RBC در ادرار کمتر از 10 عدد در هر میدان با بزرگنمایی 40
- 4- آلبومین سرم  $\leq 3\text{g/d}$

**معیارهای عدم پاسخ به درمان**

عدم بهبود در حداقل 2 تا از 3 معیار زیر اگر در شروع درمان هر سه غیرطبیعی بودند و یا یکی از 3 معیار زیر اگر در شروع درمان 1-2 تا از آن‌ها نیز طبیعی بودند:

- 1- کراتینین سرم
- 2- پروتئین اوری
- 3- سدیمان ادراری

**معیارهای عود کلیه**

بروز حداقل یکی از چهار معیار زیر:

- 1- افزایش 30 درصد در کراتینین سرم در طی 3-6 ماه
- 2- بروز نفروتیک سندرم یا افزایش بیش از 2 g/d در پروتئین اوری در طی 3-6 ماه
- 3-  $RBC > 11-20$  که جدیداً ایجاد شده و یا افزایش بیش از 25 درصد در میزان RBC ادرار
- 4- پیدایش RBC کست.

**اصول اخلاقی:**

این مطالعه بعد از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت گرفته است. تمامی اطلاعات بیماران محرمانه نگه‌داشته شده است.

**بررسی آماری:**

اطلاعات کمی به صورت متوسط و انحراف معیار و اطلاعات کیفی به صورت فراوانی و درصد نشان داده می‌شوند. برای مقایسه تغییرات در بیماران قبل و بعد از درمان از آزمون paired T test استفاده شده است و برای بررسی سیر تغییرات کراتینین و پروتئین ادراری در زمان‌های مختلف از آزمون آماری repeat measure

test بهره برده شده است. در تمامی موارد  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته می‌شود. اطلاعات جمع‌آوری شده به وسیله نرم‌افزار SPSS17 آنالیز شده است.

**یافته‌ها**

در این مطالعه 25 بیمار با نفریت لوپوسی پرولیفراتیو با میانگین سنی  $30 \pm 6/9$  سال (کمترین 16 سال و بیشترین سن 48 سال) شامل 20 زن (80 درصد) و 5 مرد (20 درصد) وارد مطالعه شدند (جدول 3). مدت زمان ابتلا به بیماری در زمان شروع سیکلو سپورین  $5/5 \pm 3/7$  سال و مدت زمان پیگیری بعد از شروع

شد (جدول 4). تغییرات میزان پروتئین اوری و کراتینین سرم در طی پیگیری در شکل 1 و 2 نشان داده شده است. مقایسه مقدار دوز مصرفی پردنیزولون در قبل و بعد از درمان نشان‌دهنده کاهش معنی‌داری در نیاز به کورتیکواستروئید بوده است (جدول 4). رمی‌سیون کامل کلیه در 15 (60درصد) مورد و رمی‌سیون نسبی کلیه در 8 (32درصد) مورد رخ داد. مقاومت به درمان در 2 (8درصد) بیمار وجود داشت. عوارضی چون مرگ، نیاز به دیالیز و پیوند کلیه، عفونت شدید طی پیگیری در هیچ‌یک از بیماران رخ نداد. زایمان موفق در یک (4درصد) مورد مشاهده شد. همچنین نیاز به دیالیز در هیچ موردی وجود نداشته است. هیپرتانسیون در طی درمان در یک (4درصد) مورد مشاهده شد.

درمان با سیکلوسپورین  $27/1 \pm 17/6$  ماه بوده است. قبل از شروع درمان با سیکلوسپورین مایکوفنولات موفتیل در 24 بیمار (96درصد)، سیکلوفسفامید در 8 بیمار (32درصد)، و آزاتیوپرین در سه بیمار (12درصد) مورد استفاده قرار گرفته بود. مورد Loss to follow-up وجود نداشت. در طی پیگیری در 4 بیمار (16درصد) به داروی سیکلوسپورین قطع شده بود که در سه مورد (75درصد) به علت عدم تحمل دارو به دلیل تهوع و عوارضی مثل هیپرپلازی لثه و در یک مورد (25درصد) به علت تشدید هیپرتانسیون بوده است. درگیری ارگان‌های مختلف در بیماران مورد مطالعه در زمان شروع درمان با سیکلوسپورین در جدول 3 قابل مشاهده است. پس از شروع درمان با سیکلوسپورین پروتئین اوری، فعالیت کلی بیماری لوپوس کاهش معنی‌داری پیدا کرد و میزان کراتینین سرم تثبیت

**جدول (۳):** اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران مورد مطالعه قبل از شروع درمان با سیکلوسپورین

سن (سال)	$30/9 \pm 6$
مدت بیماری (سال)	$5/7 \pm 5/3$
مدت درمان با سیکلوسپورین (ماه)	$28/1 \pm 17/6$
<b>علائم بالینی</b>	
تب	3 (12)
مالار راش	7 (28)
لوپوس دیسکوئید	1 (4)
ضایعات پوستی دیگر	9 (36)
آرترازی	18 (72)
پلوریت	2 (8)
لکوپنی	15 (60)
لنفوپنی	8 (32)
آنمی	14 (56)
ترومبوسیتوپنی	3 (12)
همولیز	1 (4)
پریکاردیت	1 (4)
آلوتولار هموراژی	1 (4)
واسکولیت	1 (4%)
ترومبوز	1 (4%)
<b>پاتولوژی کلیه</b>	
نفریت لوپوسی کلاس III	9 (36)
نفریت لوپوسی کلاس IV	16 (64)

**جدول (۴): نتایج درمان با داروی سیکلوسپورین در ۲۵ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی پرولیفراتیو**

مقدار P	بعد از درمان	قبل از درمان	متغیر
-	3 (12)	22 (88)	درگیری‌های غیر تهدیدکننده زندگی فراوانی (درصد)
-	1 (4)	3 (12)	درگیری تهدیدکننده زندگی در ارگان‌های حیاتی به جز کلیه (درصد)
-	3 (12)	4 (16)	کراتینین بالا
0/001	489/6±67/3	3176/1±1655/2	پروتئین اوری (mg/24h)
NS	1/13±0/8	0/96±0/3	کراتینین (mg/dl)
0/001	3/7±2.7	10/1±9.2	SLEDAI
0/001	6/8±2/3	26/3±18/4	دوز پردنیزولون (mg/d)

SLEDA: SLE disease activity index

NS: non-significant

**بحث و نتیجه گیری**

نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که استفاده از سیکلوسپورین باعث ایجاد رمیسیون کامل یا نسبی در ۹۲ درصد از بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان می‌شود و از بروز نارسایی کلیه، درگیری سایر ارگان‌های حیاتی و مورتالیته در این بیماران جلوگیری می‌کند. علیرغم عوارض متعدد گزارش شده، سیکلوسپورین با دوز پایین (3 mg/kg/d) به خوبی در این بیماران تحمل شده و تنها در ۱۶ درصد از این بیماران دارو به علت عوارض جانبی قطع شده است.

نتایج مطالعه ما با سایر مطالعاتی که در این مورد انجام گرفته است همخوانی دارد. در مطالعه Favre و همکارانش در ۲۶ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی استفاده از سیکلوسپورین باعث بهبود عملکرد کلیه شده است (۱۳). همچنین در مطالعه Manger و همکارانش در ۱۶ بیمار لوپوسی با درگیری کلیوی پروتئین اوری کاهش معنی‌داری داشته است (۱۴). در مطالعه Hussein و همکارانش (۹) در ۵ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی درمان با سیکلوسپورین باعث تغییرات در سطح کراتینین سرم نشده بود به طوری که میانگین اندازه‌گیری شده در قبل از درمان  $8/0 \pm 1/12$  بوده است که بعد از درمان با سیکلوسپورین  $0/83 \pm 0/18$  اندازه‌گیری شده بود که تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده بود. بر اساس یافته‌های مطالعه ما کراتینین سرم در قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری نداشته است هر چند که میانگین اندازه‌گیری شده کاهش داشته است ولی از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در مطالعات دیگری که به طور مشابه توسط Dostal و همکاران (۱۰)، Tam و همکاران (۱۱)، و Rihova و همکاران (۱۲) به ترتیب بر روی ۱۱، ۱۷ و ۲۴ بیمار تغییر در میزان فیلتراسیون گلومرولی قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری نداشته است. در مطالعه Tokuta و

همکارانش (۱۵) درمان با سیکلوسپورین با دوز پایین باعث کاهش نیاز به پردنیزولون شده بود. همچنین در مطالعه Hawared و همکارانش (۱۶) استفاده از سیکلوسپورین و پیگیری ۱۱ ماهه‌ی بیماران نشان‌دهنده کاهش نیاز به دوز بالای پردنیزولون بوده است. در مطالعه Tokuta و همکارانش (۱۵) سیکلوسپورین باعث بهبود اندکس فعالیت بیماری لوپوسی (SLEDAI) شده بود که در مطالعه ما نیز به طور مشابه کاهش معنی‌داری در میزان اندکس رخ داده بود. در مطالعه Huw و همکارانش (۱۷) تجویز سیکلوسپورین باعث رمیسیون کامل در ۵۱ درصد و رمیسیون نسبی در ۳۴ درصد شده که با یافته‌های مطالعه ما مطابقت دارد.

یک نگرانی مهم در تجویز سیکلوسپورین عوارض جانبی آن است. در قدیمی‌ترین مطالعه در این زمینه توسط Isenberg و همکارانش (۱۸)، عوارضی چون هیپرتانسیون و آنژیوادم گزارش شده است. این در حالی است که در مطالعه Coccavo و همکارانش (۱۹) در ۲۷ بیمار در مدت دو سال عارضه‌ی مهمی با استفاده از داروی سیکلوسپورین وجود نداشته است. نقطه قوت مطالعه ما تعداد بیشتر بیمار نسبت به مطالعات قبلی و مدت پیگیری نسبتاً طولانی (۲۷ ماه) است. مهم‌ترین محدودیت مطالعه ما گذشته‌نگر بودن آن و عدم انجام بیوپسی کلیه برای ارزیابی تغییرات هیستولوژیک به دنبال درمان است.

بر اساس یافته‌های مطالعه ما سیکلوسپورین در درمان نفریت لوپوسی پرولیفراتیو مقاوم به درمان مؤثر است.

**تشکر و قدردانی**

از جناب آقای دکتر قوجازاده که در آنالیز آماری راهنمایی‌های لازم را کردند، کمال تشکر را داریم.

**References:**

1. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate Mofetil for Induction Therapy of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 968-75.
2. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197-208.
3. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-24.
4. Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 2001; 52: 63-78.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-86.
6. Ferraccioli GF, Tomietto P, De Santis M. Rationale for T cell inhibition by cyclosporine A in major autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 658-65.
7. Gabriella Moroni, Andrea Doria and Claudio Ponticelli. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 15-20.
8. Favre H, Miescher PA, Huang YP. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989; 9 (Suppl): 57-60.
9. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Cyclosporine in the treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy. *Clin Nephrol* 1993; 40: 160-3.
10. Dostál C, Tesar V, Rychlík I, Zabka J, Vencovský J, Bartůnková J et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998; 7: 29-36.
11. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FM, Wang A et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporine A. *Q J Med*, 1998; 91:573-80.
12. Rihova Z, Vankova Z, Maixnerova D, Dostal C, Jancova E, Honsova E et al. Treatment of lupus nephritis with cyclosporine -an outcome analysis. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 124-8.
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31.
14. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 669-75.
15. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A, Inoh M, Seto K, Kinashi M et al. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthrit Rheum* 1994; 37 :551-8.
16. Howard A. Austin, III, Gabor G. Illei, Michelle J. Braun, and James E. Balow. Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine in Lupus Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephro* 2009; 20(4): 901-11.
17. Hu W, Liu Z, Shen S, Li S, Yao X, Chen H, Li L. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J* 2003; 116: 1827-30.
18. Isenberg DA, Snaith ML, Morrow WJ, Al-Khader AA, Cohen SL, Fisher C et al. Cyclosporin A for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopharmacol* 1981; 3: 163-9.
19. Caccavo D, Laganà B, Mitterhofer AP, Ferri GM, Afeltra A, Amoroso A et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporine A. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 27-35.

## RESULTS OF RESISTANT PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS TREATMENT WITH CYCLOSPORINE A

Marjan Sheikholeslami<sup>1</sup>, Hassan Javadzadegan<sup>2</sup>, Mehrzad Hajjalilo<sup>3</sup>, Seyed Sadradin Rasi Hashemi<sup>4</sup>, Leyla Gadakchi<sup>5</sup>, Ali Reza Khabbazi<sup>6\*</sup>

Received: 14 Jan, 2016; Accepted: 18 Mar, 2016

### Abstract

**Background & Aims:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by various autoantibodies formation and immune complex deposition in various organs. Lupus nephritis is a common and severe manifestation of SLE that can lead to end stage renal disease and death. The aim of this study was to evaluate the long-term efficacy of cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis.

**Materials & Methods:** In a retrospective study, patients with proliferative lupus nephritis that were resistant to treatment with mycophenolate mofetil and/or cyclophosphamide and treated with cyclosporine A were entered to the study. They were evaluated according to the remission of the renal disease, SLE disease activity index, occurrence of end stage renal disease, mortality and side effects of treatment.

**Results:** Twenty-five patients with biopsy proven proliferative lupus nephritis with the mean age of  $30 \pm 6.9$  years including 5 men (20%) and 20 women (80%) were studied. The follow up duration was  $27.1 \pm 17.6$  months. Proteinuria was decreased significantly during the treatment with CSA ( $p < 0.001$ ). Serum creatinine was stable and the changes were not significant. Partial or complete remission occurred in 60% and 32% of the patients, respectively. Prednisolone dose was reduced from 26.3 mg/d before treatment to 6.8 mg/d after treatment with CSA ( $P = 0.001$ ). The most common adverse event was dyspepsia.

**Conclusion:** According to results of our study, CSA is effective in treatment of proliferative lupus nephritis.

**Keywords:** Proliferative lupus nephritis, Cyclosporine A, Systemic lupus erythematosus, Response

**Address:** Connective Tissue Diseases Research Center, Emamreza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz

**Tel:** 04133332704

**Email:** dr\_khabbazi@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2016; 27(2): 129 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Resident in Internal Diseases, Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Cardiologist, Cardiology and Heart Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Rheumatologist, Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Nephrologist, Chronic Renal Failure Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>5</sup> Resident in Internal Diseases, Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>6</sup> Associate Professor, Rheumatologist, Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)