

# مزالازین

## ونفریت بینابینی تأخیری ناشی از آن

ترجمه: دکتر حسین رستگار

دفتر تحقیق و توسعه - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دارو نیز ممکن است بروز نماید. تعداد گزارشهای مربوط به نفریت و نارسایی کلیوی ناشی از مزالازین به طور واضحی افزایش یافته است و مطلب عنوان شده مبنی بر عدم نیاز به ارزیابی فعالیت کلیوی طی مصرف داروی مزالازین مجدداً باید مورد بررسی قرار گیرد. این موضوع با توجه به گزارشهای جدید در ارتباط با صدمات کلیوی ناشی از مزالازین مطرح گردیده است. در زیر دو گزارش مربوط به نفریت بینابینی ناشی از مزالازین مورد بررسی قرار می‌گیرد که در یک بیمار این عارضه طی ۵ سال مصرف ممتد مزالازین و در بیمار دیگر طی

مزالازین (Mesalazine) به طور وسیعی در درمان بیماری التهابی روده مورد استفاده قرار می‌گیرد. مزالازین از ملکول واحدی به نام ۵-آمینو سالیسیلیک اسید (5-ASA) تشکیل شده و از جنبه ساختمانی شبیه آسپرین و فناستین می‌باشد.

گاهی اوقات درمان با مزالازین ممکن است منجر به التهاب شدید نفرون‌های بینابینی کلیوی و در نتیجه افزایش قابل ملاحظه بیماری کلیوی گردد. بیماری کلیوی ممکن است بدون تشخیص و درمان اولیه وارد مراحل پیشرفته نارسایی کلیوی شود. این مشکل حتی در قطع مصرف

یک سال مصرف ممتد مزالازین مشاهده گردیده است.

### مورد اول

بیمار مردی ۲۸ ساله و تکنسین آزمایشگاه که مزالازین را برای درمان کولیت اولسراتیو دریافت نموده و فعالیت کلیوی بیمار پس از ۲ سال مصرف دارو طبیعی بوده است (غلظت سرمی کراتینین بیمار  $۷۶ \mu\text{mol/L}$ ، محدوده طبیعی  $۷۱ - ۱۳۳ \mu\text{mol/L}$ ) کولیت بیمار طی سال‌های سوم و چهارم عود نموده است و برای درمان بیماری وی، غیر از این‌که پردونیزولون خوراکی به درمان اضافه شده، مقدار مزالازین نیز به مقدار  $۱/۲$  گرم دو مرتبه در روز افزایش یافته است. در هر بار درمان، استروئید برای مدت ۳ ماه استفاده شده و شروع مصرف آن با  $۴۰$  میلی‌گرم در روز پردونیزولون بوده که به سرعت به مقدار  $۱۰$  میلی‌گرم در روز کاهش یافته است. در این فاصله کراتینین سرم بیمار طبیعی بوده است. مقدار مصرف مزالازین نیز بسته به شدت بیماری از  $۸۰۰$  میلی‌گرم الی  $۱/۲$  گرم در نوسان بوده است. بعد از ۵ سال درمان، بیمار متوجه ادرار کف آلود خود می‌شود. بررسی ادرار بیمار، پروتئین در ادرار بیمار را ۳ مثبت نشان داده است. مصرف مزالازین بیمار قطع و برای کنترل بیماری کولیت، بیمار تحت درمان با مقدار پایین پردونیزولون و آزاتیوپورین قرار می‌گیرد. در ضمن، بیمار به بخش نفرولوژی معرفی می‌گردد. در مرحله سوم، کراتینین بیمار  $۲۴۶ \mu\text{mol/L}$  و کلیرانس کراتینین بیمار  $۴۱ \text{ ml/min}$  (محدوده طبیعی  $۱۵۲ \text{ ml/min}$  -  $۱۱۰$ ) و مقدار دفع پروتئین از ادرار طی  $۲۴$

ساعت برابر  $۰/۲۸$  گرم (محدوده طبیعی  $۰/۱ \text{ g/۲۴h}$ ) بوده است. شکل و اندازه هر دو کتیه در بیمار طبیعی می‌باشد. غلظت ایمنوگلوبولین و کمپلمان طبیعی و نتیجه بررسی اتو آنتی بادی‌ها و آنتی‌نوتروفیل‌ها منفی بوده است. بیوپسی کلیوی ۸ هفته بعد از قطع درمان صورت پذیرفت در این زمان غلظت کراتینین سرم در حد  $۲۴۳ \mu\text{mol/L}$  باقی مانده است. در بیوپسی  $۳۹$  گلومرول مشخص گردید که ۶ عدد از آنها به‌طور کامل اسکروزه شده بودند. مقدار مصرف پردونیزولون در این بیمار به  $۶۰$  میلی‌گرم در روز برای مدت ۶ هفته افزایش و سپس این مقدار به  $۱۰$  میلی‌گرم در روز کاهش یافت. سه ماه بعد از بیوپسی بیمار روزانه  $۱۰$  میلی‌گرم پردونیزولون و  $۱۰۰$  میلی‌گرم آزاتیوپورین دریافت می‌داشت. کراتینین سرم به مقدار  $۱۷۰ \mu\text{mol/L}$  کاهش یافت و کولیت بیمار در حالت بهبودی باقی ماند. ۶ ماه بعد از بیوپسی کولون بیمار برداشته شد و مجرای دفعی دائمی از مسیر ایلئوم برای بیمار ایجاد گردید. مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی بدون این‌که صدمه فعالیت کلیوی بیمار افزایش یابد قطع گردید.

### مورد دوم

بیمار دوم مردی ۲۵ ساله بعد از تشخیص کولیت اولسرایتو، روزانه مقدار  $۴۰$  میلی‌گرم مزالازین دریافت داشته است. طی ۵ هفته اول درمان، بیمار غیر از مزالازین، روزانه  $۳۰$  میلی‌گرم پردونیزولون در روز با سیر نزولی تا  $۵$  میلی‌گرم در روز دریافت داشته است. بعد از ۵ ماه درمان با عود بیماری ضمن تکرار دوره درمان با پردونیزولون مقدار مصرفی مزالازین نیز به

۸۰۰ میلی گرم دو مرتبه در روز افزایش یافته است. بعد از ۱۲ ماه درمان با مزالازین، کراتینین سرم بیمار از  $94 \mu\text{mol/L}$  به  $202 \mu\text{mol/L}$  افزایش یافت. مزالازین بیمار قطع گردید و بیمار به بخش نفرولوژی معرفی گردید. در بررسی بافت‌شناسی شکل و اندازه کلیه طبیعی بوده و یک ماه بعد از قطع مزالازین، بیوپسی کلیه انجام گرفت. از جنبه ظاهری، شدت صدمات کلیوی کمتر از بیمار قبلی بود. در ۱۲ گلومرول موجود در نمونه، اسکروز کامل مشاهده نگردید. بیمار درمان را با ۶۰ میلی گرم در روز پردنیزولون و کاهش آن به مقدار ۴۵ میلی گرم در روز طی هفته اول و ۳۰ میلی گرم در روز برای هفته بعدی ادامه داد و درمان با این مقدار برای ۲ ماه ادامه یافت تا مقدار در مصرف به ۱۰ میلی گرم در روز برای یک دوره ۴ هفته‌ای رسید. ۴ ماه بعد از درمان با استروئید، کراتینین سرمی بیمار به طرف محدوده طبیعی ( $182 \mu\text{mol/L}$ ) کاهش یافته و کولیت بیمار در حال بهبودی باقی ماند.

### نتیجه‌گیری و بحث

از ژوئن سال ۱۹۸۵ تاکنون ۱۰۴ گزارش از عارضه کلیوی یا تغییرات ادراری در ارتباط با مصرف مزالازین به کمیته ایمنی داروها رسیده است. در این میان ۳۵ گزارش در ارتباط با نفریت بینابینی بوده است.

هیچ‌گونه گزارشی مبنی بر نفریت بینابینی در بیماران که دارای بیماری التهابی روده بوده‌اند و تحت درمان قرار نگرفته‌اند به دست نیامده است. بعید به نظر می‌رسد که ارتباط نفریت بینابینی با مزالازین اتفاقی باشد. با توجه به کثرت گزارشهای اخیر در ارتباط با نفریت

ناشی از مصرف مزالازین، پیشنهاد می‌شود این موضوع مجدداً مورد بررسی قرار گیرد. هر چند میزان احتمال ظهور نفریت در بیماران مصرف‌کننده مزالازین دقیقاً مشخص نشده اما پیشنهاد گردیده که صدمات کلیوی ممکن است در بیش از یک درصد بیماران تحت درمان با مزالازین مشاهده گردد. اگر چه از جنبه اهمیت بالینی نفریت بینابینی تنها در ۱ بیمار از ۵۰۰ بیمار تحت درمان با مزالازین مشاهده می‌گردد، اکثر شکل‌های نفریت بینابینی به صورت شدید، مزمن و پیشرونده دیده می‌شود. این عارضه چندین ماه بعد از شروع درمان با مزالازین ایجاد می‌گردد. بر عکس داروهای کلاسیک که ایجاد نفریت بینابینی نموده، علائم و نشانه‌های ناشی از مزالازین غیر اختصاصی می‌باشد. آزمایش با نوارهای شناساگر ادراری ممکن است بتواند فعالیت غیر طبیعی کلیه را نشان بدهد. در صورتی که سمیت کلیوی ناشی از مزالازین طی ۱۰ ماه اول درمان، تشخیص داده شود، در ۸۵ درصد موارد با قطع دارو ممکن است فعالیت کلیوی به حالت طبیعی برگردد. در صورتی که تشخیص تا ۱۸ ماه بعد از شروع درمان به تأخیر بیافتد، فعالیت کلیوی ممکن است به صورت نسبی و تنها در یک سوم بیماران برگشت نماید. مکانیسم دقیق نفریت بینابینی ناشی از مزالازین مشخص نشده است. در هر صورت بعید به نظر می‌رسد که مکانیسم عمده این دارو، واکنش افزایش حساسیت نوع اول باشد. به علاوه، تنها در تعداد کمی از بیماران علائمی مانند تب، آرترالژیا، ائوزینوفیلی و جوش پوستی مشاهده شده است. مکانیسم احتمالی قویتر مطرح برای این دارو، پاسخ‌های تأخیری سلولی می‌باشد.

شرایط مذکور در مورد دو بیمار بالا از دخالت مزالازین در ایجاد نفریت بینابینی حمایت می‌نماید. بیمار اول سه سال بعد از شروع درمان با مزالازین دارای غلظت کراتینین سرمی طبیعی بود. علیرغم این موضوع پس از پنج سال بیمار دچار نفریت بینابینی مرتبط با مصرف مزالازین گردید. بیوپسی کلیوی این بیمار ۸ هفته بعد از قطع دارو نشان دهنده نفریت توبولی بینابینی فعال و شدید بوده است. اگر چه نقش مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی در کنار قطع مصرف مزالازین مشخص نشده است، در مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی فعالیت کلیوی اصلاح شده است. به طور مشابه در بیمار دوم نیز ۴ هفته بعد از قطع دارو نفریت توبولی بینابینی مشاهده شد ولی فعالیت کلیوی بعد از درمان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی اصلاح گردیده است.

شرایط مطرح شده برای دو بیمار مذکور به پزشکان تجویز کننده مزالازین تاکید می‌کند که مزالازین می‌تواند موجب سمیت تأخیری کلیوی

و صدمات کلیوی شود. تقریباً نیمی از گزارشها مربوط به نفروتوکسیسیته ناشی از مزالازین طی یک سال بعد از شروع درمان رخ داده است اما در مواردی هم این عارضه ۳/۵ سال بعد از شروع ممتد درمان با مزالازین مشخص شده است. قبلاً گزارشی مبنی بر ایجاد این عارضه بعد از ۵ سال درمان ممتد با مزالازین ارائه نشده بود. در هر دو بیمار استروئیدها در کنار مزالازین برای کنترل تشدید بیماری التهابی روده مورد استفاده قرار گرفته است. نقش استروئیدها در تأخیر بروز این عارضه روشن نشده است. استفاده از نوارهای شناساگر ادراری برای ارزیابی نفروتوکسیسیته ناشی از مزالازین کفایت نمی‌نماید. سنجش غلظت کراتینین سرمی در هر بار مراجعه بیمار به کلینیک در سال اول درمان با مزالازین و سپس کنترل سالیانه این عامل توصیه گردیده است.

منبع:

1. Br Med J. 1998; 317.