

مقایسه میزان تأثیر Bath PUVA با acitretin در بیماران مبتلا به پسوریازیس

دکتر معصومه برزگری^۱، دکتر هایده غنی نژاد^۱، دکتر محمدشیرپور^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه: درمان پسوریازیس به علت عوارض روانی و ناتوانی ناشی از آن از اهمیت بالایی برخوردار است. در پسوریازیس نوع پلاک ژنرالیزه خط اول درمان شامل فتوتراپی، استفاده از متوترکسات و رتینوئیدها است.

هدف: مقایسه دو روش bath PUVA و acitretin در درمان پسوریازیس.

روش اجرا: چهل بیمار مبتلا به پسوریازیس نوع پلاک ژنرالیزه با PASI بین ۲۰-۱۵، مراجعه کننده به بیمارستان رازی تهران بعد از اخذ موافقت، انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان به روش bath PUVA سه بار در هفته و گروه دوم تحت درمان با acitretin به میزان ۰/۷ میلی گرم در روز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند. میزان پاسخ بیماران به درمان با محاسبه

PASI تعیین و مقایسه شد.

یافته‌ها: بیماران در گروه bath PUVA به میزان ۶۵٪ و در گروه acitretin ۷۵٪ پاسخ درمانی مطلوب نشان دادند. بیماران گروه اول برای پاک شدن به طور متوسط به ۲۹ جلسه و دوز جمععی ۱۰۵/۴۶ ژول بر سانتی متر مربع نیاز داشتند.

نتیجه گیری: بیماران مبتلا به پسوریازیس به درمان با bath PUVA پاسخ دادند، اما این پاسخ مستلزم تعداد جلسات و دوز جمععی بیشتر بود. تفاوت‌های ذاتی و متفاوت بودن پاسخ به نور و همچنین پوست بیماران مورد مطالعه (در ایران) در مقایسه با پوست فنوتیپ I و II می‌تواند توجیه کننده این اختلاف باشد.

واژه‌های کلیدی: پسوریازیس، bath PUVA، رتینوئیدها

فصلنامه بیماری‌های پوست، تابستان ۱۳۸۳؛ ۲۸: ۲۴۱-۲۳۷

مقدمه

پسوریازیس بیماری التهابی مزمن و پوسته ریزی دهنده پوست است (۱). بروز این بیماری نیاز به زمینه ژنتیک دارد (۲) و خود را با چهره‌های بالینی متفاوت نشان می‌دهد (۳). در نوع پلاک ژنرالیزه اغلب به درمان‌های سیستمیک نیاز است (۴) و خط اول درمان شامل استفاده از فتوتراپی، متوترکسات و رتینوئیدها است (۴). رتینوئیدها

گروهی از مواد شامل ویتامین A و مشتقات آن هستند. acitretin که یک رتینوئید صناعی است در درمان پسوریازیس پلاک ژنرالیزه کاملاً مؤثر است (۵، ۳).

اثر بخشی PUVA در درمان پسوریازیس اخیراً در مطالعات مختلف ثابت شده است (۲). دو روش درمانی با PUVA برای پسوریازیس به کار می‌رود که هر دو روش مؤثر، اما از نظر دوز اشعه در شروع و طی دوره درمان متفاوت هستند. این دو روش با توجه به منشأ آن‌ها به روش‌های آمریکایی و اروپایی معروف‌اند.

مؤلف مسئول: دکتر معصومه برزگری - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، گروه پوست

مهم‌ترین مشکلات PUVA شامل: ایجاد سرطان‌های پوستی در دراز مدت، ایجاد مشکلات سیستم گوارشی به علت مصرف متوکسالن، عوارض چشمی و غیرقابل پیش بینی بودن فارماکوکینتیک متوکسالن است که گاهی منجر به شکست درمانی می‌شود.

Bath PUVA یک روش جدید فتوتراپی است بدین صورت که متوکسالن حل شده در آب برای انتقال به پوست به کار می‌رود. دوز تجمعی در این روش کمتر است، بنابراین چون دارو به صورت موضعی به کار می‌رود، احتمال ایجاد سرطان پوست کاهش می‌یابد، اثرات گوارشی و چشمی نخواهد داشت (۶) و فارماکوکینتیک متوکسالن قابل پیش بینی خواهد بود (۷). اکثر مطالعات در مورد Bath PUVA مربوط به کشورهای اسکاندیناوی است و بر اساس اصول PUVA خوراکی به روش اروپایی (از لحاظ تعداد جلسات درمان، دوز شروع و نحوه افزایش دوز) صورت می‌گیرد. استفاده از روش امریکایی تاکنون کمتر مورد توجه بوده است. هدف در این تحقیق بررسی Bath PUVA به روش امریکایی و Acitretin در درمان پسوریازیس است.

روش اجرا

چهل بیمار مبتلا به پسوریازیس نوع پلاک ژنرالیزه، مراجعه کننده به بیمارستان رازی، بعد از توجیه طرح و اخذ موافقت آنان بر اساس معیارهای ذیل انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند: معیارهای ورود به مطالعه شامل: ۱- PASI score ۲۰-۱۵، ۲- سن بیماران بین ۴۵-۱۵ سال و ۳- دو ماه قبل از مطالعه تحت درمان خاصی قرار نگرفته باشند.

معیارهای ممنوعیت ورود به مطالعه شامل: ۱- ANA مثبت، ۲- سابقه بیماری کبد یا کلیه یا غیرطبیعی بودن

آزمایش‌های کبدی و کلیوی، ۳- سابقه سرطان پوستی و ۴- حاملگی یا شیردهی بعد از انجام آزمایشات بوده است.

گروه اول با سه بار در هفته به ترتیب زیر با bath PUVA قرار تحت درمان گرفتند: یک وان معمولی حمام با ۱۵۰ لیتر آب پر کرده و دمای آن به ۳۷ درجه سانتی‌گراد می‌رسید و سپس ۸ متوکسی پسورالن به میزان یک میلی‌گرم در لیتر به آب اضافه می‌شد. بیمار به مدت ۱۵ دقیقه در آب غوطه‌ور و سپس بلافاصله در مقابل منبع UVA قرار می‌گرفت. دوز اولیه، ۰/۷ ژول بر سانتی‌متر مربع بود که به تدریج ۰/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع در هر دو جلسه تا حصول به پاسخ بالینی افزایش می‌یافت. پس از پاک شدن ضایعات درمان نیز قطع می‌شد.

گروه دوم با acitretin خوراکی به میزان ۰/۷ میلی‌گرم در روز برای هر کیلو وزن بدن (با استفاده از اشکال دارویی ۲۵ میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم کپسول Neotigason) تحت درمان قرار می‌گرفتند و پس از پاک شدن ضایعات درمان نیز قطع می‌شد.

قبل از شروع درمان، تمام بیماران تحت آزمایش‌های فرمول شمارش و بیوشیمی خون قرار گرفتند. بیماران در گروه bath PUVA هر ۲ جلسه یکبار و بیماران در گروه acitretin هر ۲ هفته یکبار پیگیری و اطلاعات در یک پرسشنامه جمع آوری می‌شد.

یافته‌ها

در این بررسی ۲۰ بیمار (۱۲ مرد و ۸ زن) با میانگین سن $27/8 \pm 9$ سال و دوره بیماری $6/2 \pm 9/2$ سال در گروه bath PUVA و ۲۰ بیمار دیگر (۱۵ مرد و ۵ زن) با سن $28/8 \pm 9$ سال و دوره بیماری $4/6 \pm 6/9$ سال در گروه acitretin قرار گرفتند. PASI score قبل از درمان در گروه اول $18/2 \pm 1/5$ و در گروه دوم $17/9 \pm 1/7$ بود

که اختلاف معنی دار نبود.

PASI score گروه bath PUVA بعد از ۱۰ جلسه درمانی $14/6 \pm 2/7$ و در گروه acitretin در همان مدت $13/2 \pm 3/2$ بود. اختلاف مشاهده شده بین دو گروه از نظر کاهش PASI score بعد از ده جلسه درمانی معنی دار نبود.

۱۳ نفر از گروه bath PUVA (۶۵٪) و ۱۵ نفر از گروه acitretin (۷۵٪) به درمان پاسخ مطلوب داده و ضایعات آنان پاک شد. ۱۲ نفر باقی مانده به علت نداشتن پاسخ مناسب از مطالعه حذف و تحت درمان‌های کمکی قرار گرفتند.

مدت زمان لازم برای پاک شدن ضایعات در گروه bath PUVA $17/3 \pm 67/2$ روز و برای گروه acitretin $12 \pm 77/5$ روز بود. اختلاف مشاهده شده معنی دار نبود.

متوسط تعداد جلسات درمان در گروه bath PUVA برای ۱۳ بیماری که به درمان پاسخ داده بودند $29/2$ جلسه بود و متوسط مقدار تجمع اشعه دریافتی در این گروه $105/5 \pm 21$ ژول بر سانتی متر مربع بود.

بحث

درمان‌های خط اول در پسوریازیس نوع پلاک ژنرالیزه عبارتند از: فتوتراپی، متوترکسات و ترکیبات رتینوئید. اگر چه ترکیبات رتینوئید برای درمان بیماران پسوریازیس نوع پلاک ژنرالیزه اغلب به صورت توأم با درمان‌های دیگر توصیه شده، اما در کشور ما به دلایل زیر، استفاده از ترکیبات رتینوئید بصورت تک درمانی مناسب تشخیص داده شده است: انتخاب هر روش و شیوه درمانی برای بیماران در کشور ما تحت تأثیر متغیرهای مختلفی از جمله در دسترس بودن امکانات، امکان monitoring بیماران و غیره است. واحدهای فتوتراپی در کشور ما بسیار محدود است و امکان دسترسی همه بیماران به این واحدها وجود

ندارد. از سوی دیگر تجویز داروهای نظیر متوترکسات با مشکلات فراوانی روبرو است و به دلیل عوارض شناخته شده این داروها مستلزم نظارت مستمر و پیگیری آزمایشگاهی است که این امر برای بسیاری از بیماران امکان پذیر نیست. اگر چه در این مطالعه میزان پاسخ دهی به acitretin ۷۵٪ و بیشتر از bath PUVA (۶۵٪) به دست آمد، اما این رقم با توجه به تعداد کم بیماران قابل قضاوت قطعی نیست. شواهد دیگری که دلالت بر اثر ضعیف bath PUVA در این مطالعه دارد دوز تجمعی بالای $105/64$ ژول بر سانتی متر مربع و متوسط تعداد جلسات ۲۹ جلسه است که در مقایسه با مطالعات مشابه خارجی بالاتر است.

متوسط دوز تجمعی در مطالعات مشابه بین ۴۰-۳۰ ژول بر سانتی متر مربع و متوسط جلسات بین ۱۸ تا ۲۰ جلسه ذکر شده است. به عبارت دیگر bath PUVA در بیماران ما مؤثر است، اما به دوز تجمعی و همچنین متوسط تعداد جلسات بسیار بیشتر نیاز دارد.

در این مطالعه دوز شروع بر اساس نوع پوست تعیین شد. از آن جا که اکثر بیماران دارای پوست نوع IV بودند، دوز اولیه UVA در همه بیماران $0/7$ ژول بر سانتی متر مربع بود. یکی از مشکلات اساسی در بیماران ما تعیین صحیح نوع پوست بود، زیرا تعیین نوع پوست بر اساس تاریخچه ایجاد اریتم و پیگمانتاسیون به دنبال تماس با نور آفتاب صورت می‌گیرد. گرفتن این تاریخچه در برخی از بیماران به ویژه جنس مؤنث که هرگز تمامی بدن خود را در مقابل آفتاب قرار نداده‌اند امری مشکل است. این مسأله در بیماران اروپایی که مکرراً حمام آفتاب می‌گیرند امری ساده است. آنچه که بیماران ما در پاسخ به سوال در مورد تاریخچه تماس با نور آفتاب ذکر می‌کنند، بر مبنای مواجهه دست و صورت و نواحی باز بدن است که این نواحی در طول زمان به خاطر رویارویی مکرر در مقابل نور دچار

Hardening می‌شوند. بدیهی است صرفاً با نگاه کردن به رنگ پوست نمی‌توان نوع پوست را مشخص کرد و رنگ پوست به طور قطعی نمی‌تواند پیش‌گویی‌کننده واکنش پوست فرد در مقابل نور باشد.

در صورتی که بیمار در شروع درمان دوز لازم و کافی را دریافت نکند، به جای ایجاد پاسخ درمانی، دچار Tanning می‌شود که نیاز به افزایش دوز اشعه خواهد بود. بدین ترتیب یک سیکل معیوب ایجاد می‌شود که می‌تواند توجیه‌کننده افزایش دوز تجمعی UVA در این مطالعه در مقایسه با مطالعات مشابه خارجی باشد.

از طرف دیگر در کتب مرجع ذکر شده است در افرادی که استعداد بالایی برای برنزه شدن دارند، استفاده از bath PUVA روش مناسبی است، زیرا بیماران دوز کمتری از اشعه دریافت می‌کنند و کمتر برنزه می‌شوند. برنزه شدن یک فرد با پوست روشن به دلیل کنتراست رنگی که ایجاد می‌شود کاملاً مشخص است ولی این مسأله در افراد با پوست تیره رنگ (اکثر بیماران ما) در نگاه اول از نظر دور می‌ماند. در این مطالعه روش افزایش دوز اشعه UVA در بین جلسات درمان مشابه روش امریکایی

(eds). Text book of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998;1589-649.

4-Krutman J. Photo (chemo)therapy. In: Peter Van De Kerhof (ed). Text book of psoriasis. London: Blackwell Science, 1999; 179-195.

5-Lowe NJ. Psoriasis: systemic retinoid treatment. In: Lowe NJ, Mark R (eds). Retinoids: A clinician's guide. London: Martin Dunitz, 1998:57-69.

6-Halpen M. Guideline for topical PUVA, a report of workshop the british photo-

PUVA یعنی به شیوه fixed dose increment (هر دو جلسه نیم ژول) بود. تعداد متوسط جلسات درمان در این مطالعه ۲۹ جلسه بود. یعنی از متوسط تعداد جلسات درمان در مطالعات مشابه بیشتر بود. در مطالعات با PUVA خوراکی نیز مشاهده شده است که وقتی افزایش دوز به شیوه fixed dose در مقایسه با individualized باشد، متوسط تعداد جلسات درمان و طول درمان افزایش می‌یابد (۵/۷ هفته در مقابل ۱۲/۷ هفته و ۲۰ جلسه در مقابل ۲۵ جلسه) (۸).

با توجه به این که اکثر مطالعات bath PUVA در کشورهای اسکانندیناوی مبنای شیوه اروپایی PUVA خوراکی را داشته است، این مطالعه که بر مبنای روش امریکایی صورت گرفته است، نتایج بدست آمده در شیوه اروپایی را تایید می‌کند.

قدردانی

به این وسیله از زحمات و همکاری اعضای محترم بخش اشعه درمانی بیمارستان رازی تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1-Robert S, Stern WV, Jessica WU. Psoriasis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 295-322.

2-Christophers E, Morwietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Fitzpatrick TB, Wolff K (eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999;489-514.

3-Lockwood DNJ, Bryceson ADM. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Bruns DA

dermatology group. Br J Dermatol 2000;
142: 22-31.

7-Cooper E J. A comparison of bathwater and
oral delivery of 8-MOP in PUVA for
plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000;

25: 111-14.

8-In: Krutman J, Hanigsmann H(eds).
Dermatological Phototherapy. New York:
Springer, 2002.