

تعیین میزان تأثیر اریترومايسين خوراکی در بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ: يک کارآزمایی بالینی اتفاقی و دو سو کور با گروه شاهد

دکتر مریم اخيانی^۱، دکتر حسين مرتضوی^۱، دکتر مهدی ایزدی^۲، دکتر امير هوشنگ احسانی^۲

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

گرفته و پاسخ به درمان بصورت کامل، نسبی و عدم پاسخ ارزیابی شد.

یافته‌ها: در ۴۸٪ از گروه تحت درمان با اریترومايسين و در ۱۳٪ از گروه شاهد پاسخ کامل در هفته اول مشاهده شد. این میزان به ترتیب در هفته دوم به ۹۱٪ و ۵۷٪ و در هفته ششم به ۱۰۰٪ و ۸۷٪ رسید که اختلاف بین دو گروه در هفته های او ۲ معنی دار بود.

نتیجه گیری: اریترومايسين خوراکی در درمان بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ مؤثر بوده و طول مدت بیماری را کاهش می دهد.

واژه های کلیدی: پیتريازيس روزه آ، اریترومايسين، کارآزمایی بالینی

فصلنامه بیماریهای پوست، پانزدهم: ۱۳۸۲؛ ۲۵: ۱۸-۱۴

مقدمه: بیماری پیتريازيس روزه آ يک بیماری حاد و التهابی خود محدود شونده می باشد که با يک پلاک پوسته دهنده اولیه (به نام پچ پیشرو) و به دنبال آن بثورات پوستی پاپولواسکوامو با انتشار متقارن در سراسر بدن (عمدتاً بر روی تنه و قسمت پروگزيمال اندامها) مشخص می شود.

هدف: تعیین میزان تأثیر اریترومايسين خوراکی در بیماران مبتلا به پیتريازيس روزه آ.

روش اجرا: در این کارآزمایی بالینی اتفاقی، بصورت دو سو کور ۴۶ بیمار مبتلا به پیتريازيس روزه آ در دو گروه مساوی تحت درمان سرپایی با يک گرم در روز اریترومايسين خوراکی یا دارونما به مدت ۷ روز قرار گرفتند. بیماران پس از ۱، ۲ و ۶ هفته مورد پیگیری قرار

مقدمه

بیماری پیتريازيس روزه آ نوعی درماتوز حاد و التهابی است که با يک پلاک پوسته دهنده اولیه و بدنبال آن بثورات پوستی اریتماتواسکوامو با انتشار متقارن در سراسر بدن (عمدتاً بر روی تنه و قسمت پروگزيمال اندامها) مشخص می شود (۱).

میزان شیوع بیماری پیتريازيس روزه آ ۰/۱۳٪ در مردها و ۰/۱۴٪ در زنها تخمین زده می شود (۲). در بعضی مطالعات شیوع بیماری در زنان ۱/۵ برابر مردان گزارش

مؤلف مسئول: دکتر مریم اخيانی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، گروه پوست

شده است (۳).

نوع معمولی بیماری ۸۰٪ موارد را تشکیل می دهد (۲، ۱). ضایعه اولیه، پچ پیشرو یا Herald patch نامیده می شود (۱). ضایعات ثانوی منتشر و متقارن تر بوده ولی از ضایعه اولیه کوچکترند (۱).

معمولاً بیمار به جز خارش شکایتی نداشته ولی گاه تب خفیف، بی حالی و لنفادنوپاتی هم گزارش شده است (۲). نوع غیر معمول بیماری ۲۰٪ موارد را تشکیل می دهد (۱).

هنوز علت ایجاد بیماری پیتريازيس روزه آ شناخته نشده است. دو فرضیه در ارتباط با این بیماری وجود دارد که فرضیه اول نقش احتمالی عوامل عفونی از جمله اجزای ویروس به ویژه پیکورنا ویروسها و نیز اجسامی شبیه به

مایکوپلازما (۶-۴) و فرضیه دوم دخالت سیستم ایمنی را در ایجاد بیماری مؤثر می‌داند (۱،۷،۸).

درمانهای مختلفی برای بیماری پیتریازیس روزه آ بکار گرفته شده که شامل استروئیدهای موضعی، آنتی هیستامین‌های خوراکی و اشعه درمانی (PUVA و UVB) می‌باشد. همچنین اریترومايسين که آنتی بیوتیکی از دسته ماکرولیدها می‌باشد در درمان این بیماری بکار گرفته شده است (۹،۱۰). با توجه به آزمونهای سرولوژیک انجام شده، محققین معتقدند که احتمالاً هیچکدام از باکتریها در ایجاد بیماری پیتریازیس روزه آ نقش نداشته و نقش اریترومايسين در درمان این بیماری به اثر ضدالتهابی و نیز اثرات تنظیم کننده ایمنی این دارو برمی‌گردد (۱۱).

در این مطالعه میزان تأثیر اریترومايسين خوراکی در بیماران مبتلا به پیتریازیس روزه آ مورد بررسی قرار گرفت.

روش اجرا

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی اتفاقی و دو سو کور با گروه شاهد بود. جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به پیتریازیس روزه آ بودند که به درمانگاههای پوست بیمارستان رازی تهران مراجعه نمودند. افرادی که دارای مشخصات ذیل بودند وارد مطالعه شدند:

- ۱- بیماری پیتریازیس روزه آ توسط سه متخصص پوست تأیید شده باشد،
- ۲- حداکثر یک هفته از شروع بیماری گذشته باشد،
- ۳- ممنوعیتی برای درمان خوراکی با اریترومايسين وجود نداشته باشد،
- ۴- شک بالینی در موارد ابتلا به بیماری نظیر عفونت قارچی، سیفلیس ثانویه، اکزما یا پسوریازیس وجود نداشته باشد،
- ۵- رضایت بیمار جهت ورود به طرح.

بیماران مورد مطالعه تحت درمان با دارو و یا دارونما قرار گرفتند و بیمار و پزشک هیچکدام تا انتهای مطالعه از نوع درمان آگاه نبودند. این امر با تهیه اریترومايسين و

دارونما بصورت کپسول‌های کاملاً مشابه صورت گرفت و تنها پزشک داروساز از نوع درمان بیماران آگاه بود. بیماران تحت درمان با اریترومايسين استئارات روزانه ۱ گرم و یا دارونما در چهار دوز به مدت ۷ روز قرار گرفتند. دوز درمانی در کودکان ۴۰-۲۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بود. تمام بیماران در ۲،۱ و ۶ هفته پس از شروع درمان مورد بررسی قرار گرفتند. پاسخ به درمان به صورت زیر ارزیابی شد:

پاسخ کامل: در کمتر از ۲ هفته از شروع درمان تمام ضایعات ناپدید گردیده، هیچ ضایعه جدیدی ایجاد نشده و یا در patch های باقیمانده، قرمزی بدون برجای گذاشتن پیگمانتاسیون یا پوسته ریزی ناپدید شده باشد.

پاسخ نسبی: تنها برخی ضایعات ناپدید گشته یا کاهش نسبی در میزان قرمزی و یا ایجاد ضایعات جدید در مدت ۲ هفته اخیر ایجاد شده باشد.

عدم پاسخ: هیچ پیشرفتی در ضایعات در مدت ۲ هفته مشاهده نشده باشد.

برای بررسی آماری از آزمون χ^2 و T test و برای ارزیابی تأثیر دارو بر روی سیر بیماری از Wilcoxon signed Ranks test استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع ۴۶ بیمار وارد مطالعه شدند که متوسط سن بیماران ۲۱/۵ سال (کمترین سن ۱۱ و بیشترین ۳۶ سال) و ۲۴ بیمار (۵۲٪) زن و ۲۲ بیمار (۴۸٪) مرد بودند. تعداد بیماران مبتلا به خارش ۳۱ نفر (۶۷٪) بود و این در حالی است که ۵ بیمار (۱۱٪) خارش بسیار شدیدی داشتند. ۱۹ بیمار (۴۱٪) از وجود ضایعه اولیه آگاهی داشتند که محل ضایعه اولیه در آنها در ۱۱ بیمار در اندام فوقانی (۵۸٪)، ۶ بیمار در قفسه سینه (۳۶٪)، ۲ بیمار روی شکم (۱۱٪) و ۱ بیمار روی گردن (۵٪) بود.

بیماران بطور متوسط 1 ± 3 روز پس از آغاز علائم پوستی ثانوی بیماری مراجعه نمودند. ضایعات ثانوی بطور

متوسط 8 ± 2 روز بعد از آغاز ضایعه اولیه ایجاد شدند که کمترین زمان پنج روز و بیشترین زمان ۲ هفته بود. پاسخ بیماران دو گروه پس از ۲، ۱ و ۶ هفته از شروع درمان در جدول شماره ۱ آورده شده است. اختلاف بین دو گروه در هفته های ۱ و ۲ معنی دار بوده، ولی پس از ۶ هفته معنی دار نبود.

برای ارزیابی تأثیر دارو بر روی سیر بیماری از Wilcoxon signed Ranks test استفاده شد. بر اساس این آزمون در هر دو گروه دارو و دارونما اختلاف معنی دار در هفته های اول و دوم وجود داشت، اما در گروه دارو اختلاف معنی داری بین نتایج درمان در هفته ۶ با هفته های

قبل مشاهده نشد. برعکس در گروه دارونما اختلاف میان نتایج در هفته ۶ نیز معنی دار بود. این امر نشان می دهد که در گروه دارو تعداد بیشتری از بیماران پیش از هفته دوم پاسخ کامل داشته اند و در نتیجه تغییر قابل توجهی بین هفته های ۲ و ۶ در این گروه روی نداده است. اما برعکس در گروه دارونما هنوز تعدادی از بیماران به مرحله پاسخ کامل نرسیده و در نتیجه اختلاف قابل توجهی بین پاسخ بیمار در هفته های ۲ و ۶ وجود داشت که این مسئله نیز به نفع تأثیر مثبت دارو در درمان بیماری پتیریازیس روزه آ می باشد.

جدول شماره ۱- پاسخ به درمان پس از ۲، ۱ و ۶ هفته از درمان بیماران مبتلا به پتیریازیس روزه آ

P value	گروه دارونما		گروه اریترومايسين		میزان پاسخ	زمان بررسی
	نفر	٪	نفر	٪		
P<۰/۰۵	۳	٪۱۳	۱۱	٪۴۸	پاسخ کامل	۱ هفته
	۵	٪۲۲	۹	٪۳۹	پاسخ نسبی	
	۱۵	٪۶۵	۳	٪۱۳	عدم پاسخ	
P<۰/۰۵	۱۳	٪۵۷	۲۱	٪۹۱	پاسخ کامل	۲ هفته
	۱۰	٪۴۳	۲	٪۹	پاسخ نسبی	
	۶	٪۲۶	۰	٪۰	عدم پاسخ	
P>۰/۰۵	۲۰	٪۸۷	۲۳	٪۱۰۰	پاسخ کامل	۶ هفته
	۱	٪۴	۰	٪۰	پاسخ نسبی	
	۲	٪۹	۰	٪۰	عدم پاسخ	

بحث

بیماری پتیریازیس روزه آ یک درماتوز حاد و التهابی است که با ضایعات پاپولواسکوامو متقارن در سراسر بدن مشخص می شود (۱).

در ایجاد بیماری دخالت عوامل عفونی از جمله ویروسها خصوصاً خانواده پیکورنا ویروسها و نیز اجسامی شبیه به مایکوپلاسما و همچنین دخالت سیستم ایمنی محتمل است (۱،۷).

درمانهای متفاوتی برای بیماری به کار گرفته شده که

شامل استروئیدهای موضعی و خوراکی، آنتی هیستامینهای خوراکی و اشعه درمانی (PUVA و UVB) می باشد (۹،۱۰). از آنجائیکه بیماری می تواند زندگی فرد را تحت تأثیر قرار دهد، یافتن درمانی راحت و بدون عارضه که بتواند دوره بیماری را نیز کوتاه نماید باارزش است.

اریترومايسين از دسته ماکروبیدها بوده و بر روی گونه های مایکوپلاسما، کورینه باکتریوم، کلامیدیا تراکوماتیس و لژیونلا مؤثر است. همچنین احتمالاً اریترومايسين می تواند فعالیت رینوویروسها را مهار نماید. به

طور کلی، اریترومایسین داروی کم عارضه‌ای بوده و عوارض عمده آن شامل تحریک گوارشی، راش پوستی، اتوزینوفیلی و تداخلات دارویی با ترفنادین و آستمیزول می‌باشد(۱۲).

در این مطالعه اریترومایسین پس از ۱ و ۲ هفته از درمان پاسخ درمان قابل ملاحظه‌ای را نسبت به دارونما ایجاد نمود، اما پس از ۶ هفته این اختلاف دیگر مشاهده نشد که احتمالاً این مسئله از سیر خود محدود شونده بیماری و بهبود خودبخود آن در طول ۶ هفته ناشی می‌شود. به عبارت دیگر می‌توان چنین نتیجه گرفت که با توجه به نتایج بدست آمده، در گروه تحت درمان با اریترومایسین بیماری بهبودی سریعتر داشته و یا دارو سیر بیماری را کوتاه کرده است.

Sharma و همکاران در هند در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰، تأثیر اریترومایسین خوراکی را در ۹۰ بیمار مبتلا به پیتیریاژیس روزه‌آ مورد بررسی قرار دادند که در ۷۳٪ بیماران بهبودی کامل طی ۶ هفته مشاهده شد. سن متوسط بیماران در این مطالعه ۱۸ سال و تعداد مردها بیشتر بود. بر اساس نتایج این تحقیق، نویسنده اظهار داشته که ممکن است بیماری پیتیریاژیس روزه‌آ در اثر نوعی عوامل عفونی

حساس به اریترومایسین شامل استرپتوکوک‌ها، کلامیدیاها و مایکوپلاسماها و غیره ایجاد شود(۹). Bigby در سال ۲۰۰۰ به تأثیر قابل توجه اریترومایسین در درمان بیماری پیتیریاژیس روزه‌آ اشاره نموده است(۱۰)، ولی Chuh و همکارانش در چین در مطالعه‌ای که روی ۱۳ نفر از بیماران مبتلا به پیتیریاژیس روزه‌آ انجام دادند، دخالت عوامل باکتریایی از جمله کلامیدیا، لژیونلا و مایکوپلاسما را در ایجاد بیماری بی‌تأثیر دانسته و اثر درمانی اریترومایسین را ناشی از اثر ضدالتهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی بیان کرده‌اند(۱۱).

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه فوق می‌توان اظهار کرد که اریترومایسین می‌تواند با مکانیسمی نه چندان شناخته شده در درمان بیماری پیتیریاژیس روزه‌آ مؤثر باشد و از طول دوره بیماری بکاهد. از آنجائیکه این بیماری خودبخود بهبودیابنده بوده و مشکل مهمی برای بیماران ایجاد نمی‌کند، به نظر نمی‌رسد که کوتاه شدن سیر بیماری برای اکثر بیماران حائز اهمیت زیادی باشد. اما در موارد خاصی که بیمار از نظر روحی از وجود چنین ضایعاتی ناراحت است می‌توان این دارو را در روزهای اول بیماری تجویز نمود.

منابع

- 1-Gonzalez E. Pityriasis rosea. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson IK, et al (eds). Cutaneous medicine & surgery: Philadelphia: Saunders Company, 1996: 218-20.
- 2-Rook / Wilkinson / Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998.
- 3-Chuang T, Lstrup DM, et al. Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota, 1969 to 1978: a 10 year epidemiologic study. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 80-89.
- 4-El-Shiemy S, Nassar A, Mokhtar M, et al. Light & electron microscopic studies of pityriasis rosea. Int J Dermatol 1987; 26: 237-39.
- 5-Aoshima T, Komura J, Ofugl S. Virus like particles in the herald patch of pityriasis rosea. Dermatologica 1991; 4: 544-46.
- 6-Aractingi S, Morinet F, Mokni M, et al. Absence of picornavirus genome in pityriasis rosea. Arch Dermatol Res 1996; 28: 60-61.
- 7-De Keyser F, Naeyaert JM, Hindryckx P, et

- al. Immune – mediated pathology following hepatitis B vaccination, two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 81-85.
- 8-Arndt KA, Paul BS, Stern RS, et al. Treatment of Pityriasis rosea with UV radiation. *Arch Dermatol* 1983;119: 381-82.
- 9-Sharma PK, Yadav TP, et al. Erythromycin in pityriasis rosea: A double blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 80-89.
- 10-Bigby M. A remarkable result of a double-masked, placebo-controlled trial of erythromycin in the treatment of pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 2000; 136: 775-76.
- 11-Chuh AA, Chan HH. Prospective case-control study of chlamydia, legionella and mycoplasma infection in patients with pityriasis rosea. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 170-73.
- 12-Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 113-15.