

بی‌خطری و تأثیر پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ در درمان درماتیت آتوپیک: کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده، دوسویه کور با کنترل دارونما

زمینه و هدف: درماتیت روش اصلی آتوپیک یک بیماری خارش‌دار، مزمن و عودکننده است که در نوزدان و کودکان شایع‌تر است. درمان بیماری، مصرف نرم‌کننده‌ها و کورتیکواستروئیدهای موضعی و همچنین اجتناب و پرهیز از محرک‌هاست، اما عوارض جانبی ناشی از کورتیکواستروئیدهای موضعی مصرف آن‌ها را محدود کرده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی بی‌خطری و تأثیر پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ در درمان این بیماری بود.

روش اجرا: در این کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده و دوسویه کور، ۷۶ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک با سن بیشتر از ۲ سال در دو گروه مساوی تحت درمان با پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ (داروسازی ابوریحان، ایران) یا پلاسبو ۲ بار در روز و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. پاسخ به درمان هر ۲ هفته یک‌بار با مقیاس SCORAD در ۲ گروه بررسی و مقایسه گردید.

یافته‌ها: ۲۹ نفر در گروه تاکرولیموس و ۲۶ نفر در گروه دارونما، مطالعه را به پایان رساندند. کاهش میانگین SCORAD پس از ۲ و ۴ هفته در گروه تاکرولیموس به‌صورت معنی‌داری بیشتر از گروه دارونما بود ($P > 0.05$). از نظر عوارض جانبی خارش و سوزش، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، اما عارضه‌ی جانبی قرمزی در گروه دارونما به‌صورت معنی‌داری بیشتر مشاهده شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ در درمان درماتیت آتوپیک مؤثرتر از دارونما است.

کلیدواژه‌ها: درماتیت آتوپیک، درمان، کورتیکواستروئید، مهارکننده‌ی کلسی‌نورین

دریافت مقاله: ۹۰/۷/۳۰ پذیرش مقاله: ۹۰/۹/۷

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۳): ۱۴۳-۱۴۹

دکتر پروین منصوری^۱
سهیلا حصوری^۱

دکتر علیرضا فیروز^۲

دکتر علیرضا خاتمی^۲

دکتر حامد زرتاب^۲

دکتر عسل عطارد^۲

دکتر رضا چلنگری^۱

دکتر کاتالین مارتیتس چلنگری^۱

دکتر فریبرز صادقی^۳

۱. بخش پوست، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. گروه مطالعات بالینی، شرکت داروسازی ابوریحان، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر پروین منصوری

آدرس: بخش پوست، بیمارستان امام خمینی، تهران، انتهای بلوار کشاورز. پست الکترونیک:

pansouripr@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

درماتیت آتوپیک بیماری خارش‌دار، مزمن، عودکننده و نسبتاً شایع پوستی است که در نوزادان و کودکان شایع‌تر است و اغلب سطوح فلکسور را درگیر می‌کند. مشخصه‌ی اصلی این بیماری ازهم‌گسیختگی سد پوستی است که به خشکی پوست، التهاب مزمن و عودکننده‌ی پوست، خارش شدید، و زیکول‌های ملتهب

اگزما (درماتیت) واژه‌ای است که برای اشکال مختلفی از التهاب پوست به‌کار می‌رود که شامل خارش، قرمزی و خشکی پوست هستند. اگزما انواع مختلفی دارد که یکی از انواع شایع آن، درماتیت آتوپیک است.^۱

پوستی، ترشحات سروزی و افزایش سطح IgE سرم در نتیجه‌ی حساسیت به آلرژن‌های غذایی و محیطی می‌انجامد.^{۲۳}

این بیماری دارای درمان‌های مختلفی است که اجتناب و پرهیز از محرک‌ها، پایه‌ی هر درمان است.^۴ درمان‌های موضعی شامل مرطوب‌کننده‌ها، کورتیکواستروئیدهای موضعی و مهارکننده‌های کلسی‌نورین هستند. درمان‌های سیستمیک عبارتند از آنتی‌بیوتیک‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها، ضدافسردگی‌ها، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و داروهای تنظیم‌گر سیستم ایمنی نظیر سیکلوسپورین و فوتوتراپی.

درمان اصلی این بیماری، مصرف نرم‌کننده‌ها و کورتیکواستروئیدهای موضعی است؛ اما عوارض ناشی از کورتیکواستروئیدها از قبیل آتروفی پوست، کاهش سنتز کلژن، کاهش رنگدانه‌های پوست، درماتیت اطراف دهان، کاتاراکت، پوکی استخوان، عدم تحمل گلوکز، گلوکوم و عقب‌ماندگی رشد در بچه‌ها، مصرف آن‌ها را محدود کرده است.^{۴۵} مرطوب‌کننده‌ها نقش مفیدی برای درمان پوست‌های خشک ایفا می‌کنند، در حالی که استروئیدها برای درمان پوست‌های ملتهب و قرمز مناسب‌اند.^۶ اثربخشی کورتیکواستروئیدهای موضعی و بی‌خطری آن‌ها برای مدت کوتاه ثابت شده ولی در میان مدت و طولانی‌مدت، تصمیم‌گیری برای استفاده از آن‌ها در درماتیت آتوپیک آسان نیست.^۷

آنزیم کلسی‌نورین یک هدف معمول برای داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی (نظیر سیکلوسپورین و تاکرولیموس) است.^۸ پماد تاکرولیموس یک مهارکننده‌ی کلسی‌نورین موضعی است که از طریق مهار این آنزیم و مهار فعالیت سلول‌های T علایم بیماری را می‌کاهد و عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای موضعی از قبیل نازکی پوست و کاهش سنتز کلژن را ندارد.^۹ مطالعات قبلی نشان داده‌اند که میزان جذب پماد تاکرولیموس در پوست‌های آسیب‌دیده، ۷ برابر بیشتر از پوست‌های

سالم است.^{۱۰} پماد تاکرولیموس کمترین میزان جذب سیستمیک را دارد و حداکثر غلظت خونی آن در مطالعات فارماکوکینتیک در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک، کمتر از ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شده است.^{۱۱}

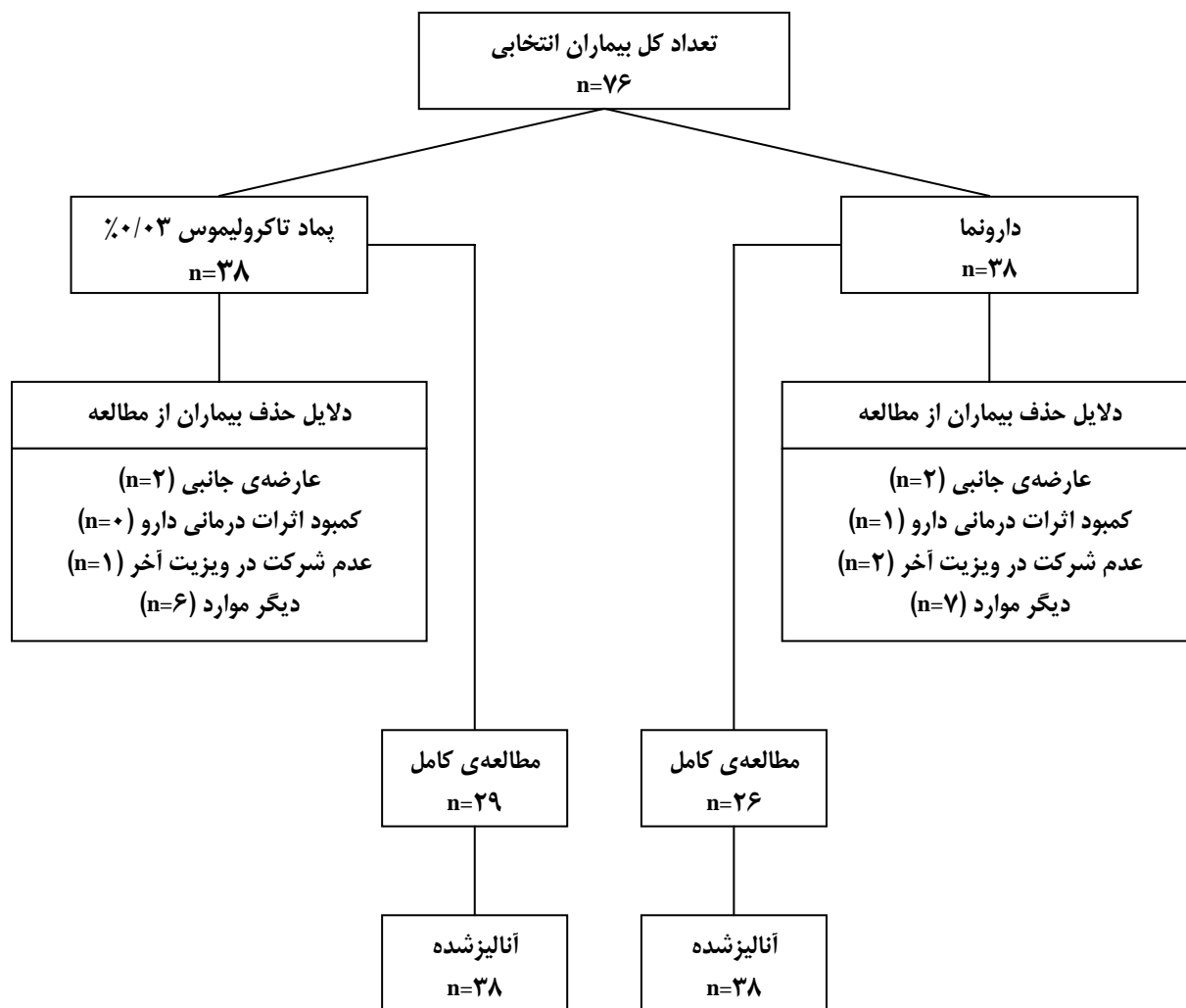
در این مطالعه، اثرات درمانی و بی‌خطر بودن پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ ساخته‌شده در ایران با دارونما در درمان درماتیت آتوپیک مقایسه شده‌است.

روش اجرا

در این کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده، کنترل‌دار و دوسویه کور، ۷۶ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک از میان بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان امام‌خمینی انتخاب شدند. تشخیص بیماری براساس معیارهای Rajka-Hanfin صورت گرفت. در آن ۳۸ نفر پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ (داروسازی ابوریحان، ایران) و ۳۸ نفر دارونما دو بار در روز و به مدت ۶ هفته مصرف کردند. تمامی بیماران فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه را امضا کردند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد بودند: سن کمتر از ۲ سال، وسعت درگیری کمتر از ۲٪ یا بیشتر از ۳۰٪ سطح بدن، مشکلات پوستی دیگر غیر از درماتیت آتوپیک، ابتلا به بیماری‌های سیستمیک شدید (ناراحتی‌های کلیوی، دیابت، فشارخون غیرقابل کنترل و سایر بیماری‌های مزمن)، حساسیت شدید نسبت به ماکرولیدها یا هریک از اجزای پماد، بارداری یا شیردهی، مصرف داروهای سیستمیک برای درماتیت آتوپیک ۴ هفته قبل از شروع مطالعه یا مصرف داروهای موضعی برای درماتیت آتوپیک ۲ هفته قبل از شروع مطالعه.

برای هر بیمار پرسش‌نامه‌ی جداگانه‌ای تهیه شد که در آن اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی خانوادگی آتوپیک، مدت بیماری، سن شروع بیماری و سابقه‌ی مصرف داروهای قبلی جهت درمان این بیماری ثبت



شکل ۱: فلوجارت کارآزمایی بالینی پماد تاکرولیموس ۰۰۳٪ در درمان درماتیت آتوپیک.

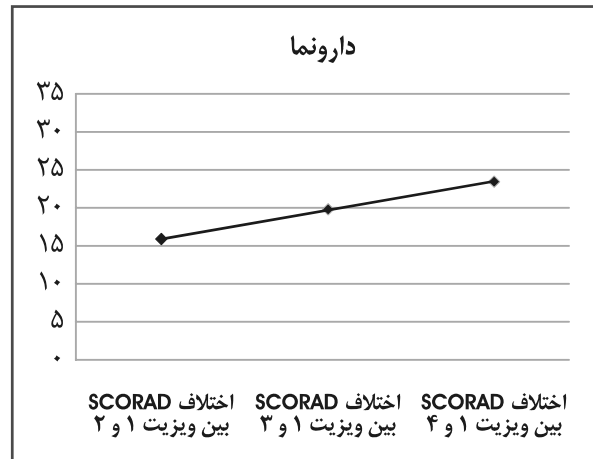
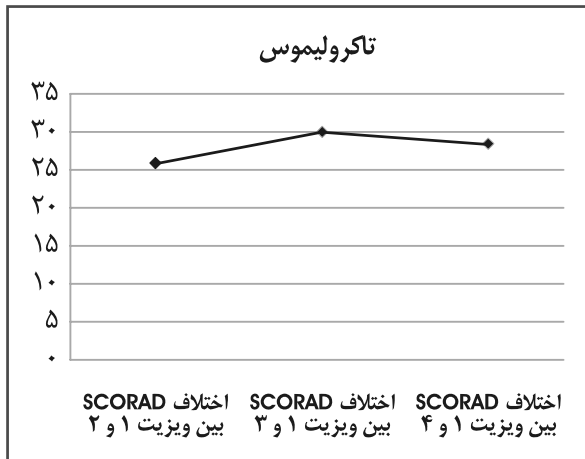
انجام شد و برای اطلاعات به دست آمده میانگین، انحراف معیار و خطای استاندارد محاسبه گردید. جهت مقایسه‌ی داده‌ها از آزمون‌های *t*، Mann-Whitney و مربع کای Pearson استفاده شد و $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۷۶ بیمار مراجعه‌کننده ۱۸ نفر مرد و ۵۸ نفر زن بودند که به‌طور مساوی در ۲ گروه درمان توزیع شدند (از نظر جنس اختلافی بین دو گروه نبود، $P=1$). میانگین و انحراف معیار سن در گروه

گردید. قبل از شروع درمان شدت بیماری آن‌ها توسط متخصص پوست به وسیله‌ی شاخص Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) تعیین می‌شد. سپس در طول درمان و در هفته‌های ۲، ۴ و ۶ جهت ارزیابی پاسخ به درمان مجدداً مورد معاینه قرار می‌گرفتند. هم‌چنین از ضایعات بیماران قبل و بعد از درمان عکس گرفته می‌شد. در هر مراجعه عوارض جانبی درمان شامل سوزش، خارش و قرمزی نیز ثبت می‌گردید.

توصیف و تحلیل داده‌ها با استفاده از نسخه‌ی ۱۷ نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)



شکل ۲: تغییرات SCORAD، ۲، ۴ و ۶ هفته پس از درمان با پماد تاکرولیموس ۰.۳٪ یا دارونما در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک

بحث

تاکرولیموس یک تنظیم‌کننده‌ی ایمنی موضعی است که علاوه بر درماتیت آتوپیک را از طریق مهار آنزیم کلسی‌نورین و مهار فعالیت سلول‌های T می‌کاهد^{۱۲}. در این تحقیق اثرات درمانی و عوارض جانبی ناشی از پماد تاکرولیموس ۰.۳٪ ساخته‌شده در ایران را در درمان بیماری درماتیت آتوپیک مورد ارزیابی قرار دادیم. میانگین SCORAD بین دو گروه در ابتدای درمان اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/06$) که این امر نشان داد بیماران دو گروه در ابتدای درمان از شدت بیماری یکسانی برخوردار بوده‌اند. در انتهای ۶ هفته‌ی درمان، تفاوت SCORAD بین ویزیت‌های (۱ و ۲)، (۱ و ۳) و (۱ و ۴)

تاکرولیموس $26/7 \pm 15/8$ و در گروه دارونما $27/3 \pm 14/8$ سال بود ($p > 0/05$). ۵۵ بیمار (۲۹ نفر در گروه تاکرولیموس و ۲۶ نفر در گروه دارونما) مطالعه را به پایان رساندند (شکل ۱). میانگین SCORAD قبل و در طی درمان و تغییرات آن در جدول ۱ و شکل ۲ نشان داده شده است. برای بررسی بی‌خطر بودن تاکرولیموس، سه علامت خارش، سوزش و قرمزی مورد ارزیابی قرار گرفت که در گروه تاکرولیموس این میزان به ترتیب برای خارش، سوزش و قرمزی ۱۲، ۱۶ و ۱۰ نفر و در گروه دارونما ۱۵، ۱۱ و ۱۸ نفر بود. عوارض جانبی خارش و سوزش اختلاف معنی‌داری بین ۲ گروه نداشت ($P > 0/05$)؛ ولی عارضه‌ی قرمزی در گروه دارونما گروه به‌صورت معنی‌داری بیشتر بود.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار SCORAD قبل از شروع درمان و کاهش آن پس از درمان بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک در دو گروه درمانی

شدت بیماری	پماد تاکرولیموس	دارونما	P
SCORAD قبل از شروع درمان	$40/03 \pm 13/85$	$34/96 \pm 9/54$	$> 0/05$
کاهش SCORAD پس از ۲ هفته	$25/78 \pm 11/49$	$15/93 \pm 11/27$	$< 0/05$
کاهش SCORAD پس از ۴ هفته	$30/03 \pm 11/93$	$19/74 \pm 9/86$	$< 0/05$
کاهش SCORAD پس از ۶ هفته	$28/02 \pm 16/80$	$23/19 \pm 13/32$	$> 0/05$

بسیار واضحی در شدت علائم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.05$).

در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۱ انجام شد^۱، ۳۵۱ کودک ۱۵-۲ ساله به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با پماد تاکرولیموس ۰/۱ یا ۰/۰۳٪ یا دارونما قرار گرفتند. بیش از ۵۰٪ بهبود در ۷۳٪ از بیماران درمان شده با تاکرولیموس ۰/۰۳٪ و ۷۸٪ از بیماران درمان شده با تاکرولیموس ۰/۱٪ مشاهده شد. در حالی که در ۲۷٪ از بیماران گروه دارونما بیش از ۵۰٪ بهبودی مشاهده شد. احساس سوزش ناشی از مصرف دارو در هر دو گروه تحت درمان با تاکرولیموس و دارونما مشاهده شد.

در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۱۹۹۷ صورت گرفت^{۱۴}، اثرات درمانی پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ در مقایسه با دارونما بررسی شد. در این مطالعه بیماران دو بار در روز از تاکرولیموس و دارونما به مدت ۳ هفته استفاده کردند. در پایان مدت، شدت بیماری ارزیابی شد. میانگین درصد کاهش شدت بیماری ۶۶/۷٪ برای ۵۴ بیمار تحت درمان با تاکرولیموس ۰/۰۳٪ و ۲۲/۵٪ برای ۵۴ بیمار درمان شده با دارونما بود ($P < 0.01$).

در مطالعه‌ی ما نیز نشان داده شد که تاکرولیموس میزان SCORAD را به مراتب بیشتر از دارونما کاهش می‌دهد و بیشترین اثربخشی تاکرولیموس سه تا چهار هفته پس از درمان بوده است.

تشکر و قدردانی

پماد تاکرولیموس ۰/۰۳٪ و دارونما توسط شرکت داروسازی ابوریحان تأمین شده است.

مورد بررسی قرار گرفت که تنها SCORAD بین ویزیت ۱ و ۴ اختلاف معنی‌داری نداشت. اثرات درمانی طی هفته‌های اول، دوم و سوم به تدریج افزایش یافته تا این که در هفته‌ی چهارم به حداکثر خود رسید و سپس اثرات دارو کاهش یافت. در بررسی عوارض جانبی، احساس خارش و سوزش ناشی از درمان میان دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ولی در گروه دارونما قرمزی ناشی از مصرف دارو شایع‌تر بود.

در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۸ انجام شد^{۱۲}، ۶۰ بیمار در محدوده سنی ۴۵-۲ سال شرکت داشتند که ۳۰ بیمار تحت درمان با تاکرولیموس و ۳۰ بیمار تحت درمان با وازلین دو بار در روز به مدت ۳ هفته قرار گرفتند. میانگین SCORAD برای گروه تحت درمان با تاکرولیموس نسبت به گروه تحت درمان با وازلین به میزان قابل توجهی کاهش داشت و اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0.01$)، هم‌چنین اختلاف معنی‌داری از نظر احساس سوزش ناشی از مصرف دارو میان دو گروه مشاهده شد که در گروه تاکرولیموس بیشتر بود ($P < 0.01$).

در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۰۴ انجام شد^{۱۳}، ۱۵ کودک ۵-۳ ساله تحت درمان با پماد تاکرولیموس قرار گرفتند. پماد روی سه ضایعه‌ی آگزمایی $3 \times 3 \text{ cm}^2$ دو بار در روز به مدت ۲ هفته استفاده شد. تعدادی کودک نیز از نرم‌کننده‌ی روغن گل آفتاب‌گردان به مدت ۲ هفته روی ضایعات آگزمایی استفاده کردند. ارزیابی شدت بیماری به روش SCORAD در ابتدای درمان و ۲ هفته پس از درمان انجام شد. در گروه تحت درمان با تاکرولیموس، کاهش

References

- Weston WL, Howe W. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of atopic eczema. UpToDate 2008. Available from: www.uptodate.com (Accessed October 2011).

2. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Fitzpatrick TB, Wolff K, Goldsmith LA, et al (edt). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. Mc Graw-Hill; 2008: 146-58.
3. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, et al. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116: e334-42
4. Correale CE, Walker C, Murphy L, Craig TJ. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 60:1191-1198, 1209-10.
5. Buys LM. Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2007 75: 523-8.
6. White GM, Cox NH. Diseases of the skin: a colour atlas and text. 2nd ed. Elsevier Mosby; 2006.
7. Atherton DJ. Topical corticosteroids in atopic dermatitis. *BMJ* 2003; 327: 942-3.
8. Griffith JP, Kim JL, Kim EE, et al. X-ray structure of calcineurin inhibited by the immunophilin immunosuppressant FKBP12-FK506 complex. *Cell* 1995; 82: 507-22.
9. Pascual JC, Fleisher AB. Tacrolimus ointment (protopic) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 1-5.
10. Russel JJ. Topical tacrolimus: a new therapy for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1899-902.
11. Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus following application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 185-93.
12. Rahman MF, Rashid MM, Sikder AU, et al. Efficacy of topical tacrolimus in atopic dermatitis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2008; 18: 84-92.
13. Dhar S, Banerjee R. Topical tacrolimus in atopic dermatitis: a placebo controlled study in 15 children. *Indian Journal of Dermatology* 2004; 49: 22-4.
14. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Multicenter Atopic dermatitis Study Group. *N Eng J Med* 1997; 337: 816-21.

Safety and efficacy of tacrolimus 0.03% ointment in the treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial

Parvin Mansouri, MD¹
Soheila Hasouri¹
Alireza Firooz, MD²
Alireza Khatami, MD, MSPH²
Asal Atarod, MD²
Hamed Zartab, MD²
Reza Chalangari, MD¹
Katalin Martits Chalangari, MD¹
Faribroz Sadeghi, MD³

1. Department of Dermatology, Emam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Clinical Studies Section, Abu-Raihan Pharmaceutical Co, Tehran, Iran.

Background and Aim: Atopic dermatitis (AD) is a chronic, relapsing, pruritic skin disease more common in infancy and childhood. Emollients, topical corticosteroids, and avoidance of irritating factors are the mainstay of its treatment, but fear of side effects has limited the use of topical corticosteroids. The objective of this study was to evaluate the safety and efficacy of topical tacrolimus 0.03% ointment in the treatment of AD.

Methods: In this randomized, double-blind, clinical trial, 76 patients with AD older than 2 years were randomly allocated in two groups and treated with either tacrolimus 0.03% ointment (Abu-Rayhan Co., Iran) or placebo, twice a day for 6 weeks. Responses to treatment were compared every 2 weeks using SCORAD.

Results: Twenty-nine patients in tacrolimus group and 26 in placebo group completed the trial. The reduction in SCORAD after 2 and 4 weeks in tacrolimus group was significantly higher than placebo group ($P<0/05$). The frequency of treatment-induced pruritus and burning sensation was similar in both groups but erythema was more observed in the placebo group ($P<0/05$).

Conclusion: Tacrolimus 0.03% ointment is more effective than placebo in the treatment of AD.

Keywords: atopic dermatitis, treatment, corticosteroid, calcineurin inhibitor

Received: Oct 22, 2011 Accepted: Nov 28, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (3): 143-149

Corresponding Author:

Parvin Mansouri, MD
Dermatology ward, Emam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd, Tehran, Iran.
Email: pansouripr@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare