

آسپیرین خوراکی در پیشگیری از عود ضایعات هرپس دهانی: یک کارآزمایی شاهددار کور تصادفی شده ضربدری*

دکتر فرحناز فاطمی^۱، دکتر اسدالله کیانی، دکتر مرجان فاتح

چکیده مقاله

مقدمه. داروهای مختلفی جهت کاهش موارد عود و دوره بیماری ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس پیشنهاد گردیده است که مهمترین آنها آسیکلوویر خوراکی است. اما این دارو گرانتیست می‌باشد و دوره درمانی آن طولانی است، بطور کامل مانع عود ضایعات نمی‌گردد، و از همه مهمتر آن که ممکن است مصرف طولانی مدت آن سبب ایجاد تغییرات نئوپلاستیک در سلولها گردد. در طی جستجو برای دارویی مؤثر و کم خطر در این زمینه، در مطالعه‌ای مورد - شاهدی (case-control)، تأثیر آسپیرین در این مورد نشان داده شده بود. ما نیز بر آن شدیم تا با مطالعه‌ای دقیق‌تر تأثیر آسپیرین را در این بیماری بررسی نماییم.

روشها. این بررسی کلینیکی به روش دو سوکور و ضربدری (Cross over) بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به هرپس راجعه که به درمانگاههای آموزشی پوست دانشکده پزشکی اصفهان مراجعه کرده‌اند، انجام شده است. بیماران به روش غیر تصادفی ساده از مبتلایان به بیماری هرپس راجعه که شرایط ورود به مطالعه را داشتند انتخاب و با استفاده از روش تقسیم تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در سه ماهه نخست، گروه اول روزی یکعدد قرص با کد A و گروه دوم روزی یکعدد قرص با کد B دریافت نمودند و در سه ماهه بعدی داروها عوض شد، یعنی گروه اول روزی یک قرص با کد B و گروه دوم روزی یک قرص با کد A دریافت نمودند. بیماران هر ماه پیگیری و نتایج درمانی در پرسشنامه‌ای ثبت گردید. در پایان دوره ۶ ماهه درمانی کد داروها باز شد و اطلاعات بدست آمده بررسی گردید.

نتایج. در مجموع ۲۲ نفر در هر گروه تا پایان مطالعه شرکت نمودند. در سه ماهه اول: از گروه اول که آسپیرین مصرف کرده بودند تنها ۶ مورد (۲۷/۲۷٪) اما در گروه دوم که پلاسبو دریافت کرده بودند ۱۸ مورد (۸۱/۸۱٪) عود داشتند ($P < 0/05$). در این دوره کاهش طول مدت بیماری در گروه اول ۱۹ نفر (۸۶/۳۶٪) اما در گروه دوم تنها در ۸ بیمار (۳۶/۳۶٪) دیده شد. ($P < 0/05$). در سه ماهه دوم: در گروه اول که این بار پلاسبو دریافت کرده بودند عود در ۱۹ مورد (۸۶/۳۶٪) اما در گروه دوم که آسپیرین دریافت نموده بودند در ۵ مورد (۲۲/۷۲٪) دیده شد. ($P < 0/05$) کاهش طول مدت بیماری نیز در گروه اول در ۸ بیمار (۳۶/۳۶٪) اما در گروه دوم در ۲۰ نفر (۹۰/۹۰٪) دیده شد ($P < 0/05$).

بحث. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که آسپیرین با دوز کم در کاهش موارد عود و طول مدت دوره بیماری هرپس راجعه دهانی مؤثر

می‌باشد. این اثر آسپیرین به علت خاصیت ضد التهابی و دخالت در فرآیندهای ضد ویروسی اعمال می‌شود. مؤثر بودن آسپیرین در این مورد، در یک مطالعه مورد-شاهدی نشان داده شد بود اما بررسی ما بعلاوه دو سوکور و ضربدری بودن از دقت و اعتبار بیشتری برخوردار است.

• واژه‌های کلیدی. هرپس راجعه دهانی، آسپیرین، پلاسبو

مقدمه

حدود ۴۰-۲۰ درصد مبتلایان به عفونت ویروس هرپس سیمپلکس علی‌رغم سیستم ایمنی طبیعی دچار عودهای مکرر می‌گردند (۱). بیماری هرپس راجعه از نوع دهانی یا ژنیتال با ایجاد علائم ویژه و با درد و ناراحتی همراه است و همچنین از نظر وضع ظاهری، سبب ناراضیاتی بیمار را فراهم آورده و فعالیت روزمره وی را مختل می‌سازد. از طرفی این بیماری دارای عوارض متعددی می‌باشد از جمله اگزماهرپتیکوم، اریتم مولتی‌فرم، درگیریهای چشمی و عارضه خطرناکی چون سندرم استیون - جانسون (۲و۳). از این رو یافتن درمانی ساده و بی‌عارضه برای کاهش طول مدت دوره بیماری و موارد عود از اهداف این بررسی می‌باشد.

جهت پیشگیری از حملات راجعه ویروس هرپس، داروهای مختلفی از جمله، ال - لیزین (۴)، زینک موضعی (۵)، تیموپنتین (۶)، واکسن BCG (۷)، ترکیبات مهارکننده سیکلواکسیژناز نظیر بروفن و ایندومتاسین (۸)، بکار رفته‌اند که تأثیر نسبی داشته‌اند اما بطور معمول از آسیکلوویر خوراکی به این منظور استفاده می‌شود. طول مدت درمان با آسیکلوویر طولانی می‌باشد (ماهها تا سالها) و از طرفی به طور کامل نیز مانع عود ضایعات نمی‌گردد (۹). این داروگران قیمت می‌باشد و از همه مهمتر آنکه در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۷ انجام شده است، درمان دراز مدت با داروهای ضد ویروسی از جمله آسیکلوویر را سبب ایجاد تغییرات نئوپلاستیک در سلولها دانسته‌اند (۱۰). در طی جستجو برای دارویی مؤثر اما کم خطر در این مورد، مطالعه‌ای مورد - شاهدی در سال ۱۹۹۸، تأثیر آسپیرین با دوز ۱۲۵ میلی‌گرم در روز را در

* این طرح با شماره ۸۰۰۷۷ در دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- استادیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

کندگان پلاسیو (گروه دوم)، فقط در ۸ مورد (۲۶/۳۶٪) کاهش دوره بیماری مشاهده شد (جدول ۱). ($P < 0/05$) که نشانگر ارتباط معنی‌دار بین نوع داروی مصرفی و کاهش طول دوره بیماری می‌باشد، بدین معنا که مصرف آسپیرین باعث کاهش طول دوره بیماری شده است.

در سه ماهه دوم، در گروه دوم که قبلاً پلاسیو و در این دوره آسپیرین مصرف کرده بودند فقط در ۵ نفر (۲۲/۷۲٪) عود دیده شد در حالیکه در گروه اول که این بار به جای آسپیرین، پلاسیو دریافت کرده بودند، میزان عود به ۱۹ نفر (۸۶/۳۶٪) رسید (جدول ۲). در این مورد نیز بار دیگر $P < 0/05$ نشان دهنده ارتباط معنی‌دار بین نوع داروی مصرفی و کاهش میزان عود بوده است و مؤید آنست که آسپیرین باعث کاهش موارد عود بیماری گردیده است.

جدول ۱: فراوانی نسبی کاهش طول مدت دوره بیماری و عود در بیمارانی که آسپیرین و پلاسیو دریافت نموده‌اند (دوره اول)

تفاوت (۹۵٪ فاصله اطمینان)	میانگین	تعداد	کاهش طول مدت بیماری	
			آسپیرین	پلاسیو
۰/۷۰۷۹-۱/۰۱۹۴	۰/۸۶۳۶	۱۹	آسپیرین	کاهش طول مدت بیماری
۰/۱۴۵۳-۰/۵۸۱۹	۰/۳۶۳۶	۸	پلاسیو	بیماری
۰/۰۷۰۶-۰/۴۷۴۸	۰/۲۷۲۷	۶	آسپیرین	بیماری عود
۰/۶۳۳۲-۰/۹۹۳۲	۰/۸۱۸۲	۱۸	پلاسیو	داشته است

جدول ۲: فراوانی نسبی کاهش طول مدت دوره بیماری و عود در بیمارانی که آسپیرین و پلاسیو دریافت نموده‌اند (دوره دوم)

تفاوت (۹۵٪ فاصله اطمینان)	میانگین	تعداد	کاهش طول مدت بیماری	
			آسپیرین	پلاسیو
۰/۷۷۸۶-۱/۰۳۹۶	۰/۹۰۹۱	۲۰	آسپیرین	کاهش طول مدت بیماری
۰/۰۷۰۶-۰/۴۷۴۸	۰/۲۷۲۷	۶	پلاسیو	بیماری
۰/۰۳۷۱-۰/۴۱۷۵	۰/۲۷۲۳	۵	آسپیرین	بیماری عود
۰/۷۰۷۹-۱/۰۱۹۴	۰/۸۶۳۶	۱۹	پلاسیو	داشته است

در این دوره طول مدت بیماری نیز در گروه دوم که این بار آسپیرین دریافت کرده بودند در ۲۰ مورد (۹۰/۹۰٪) کاهش یافته بود در حالیکه در گروه اول که این بار پلاسیو گرفته بودند فقط در ۶ مورد (۲۷/۲۷٪) کاهش دوره بیماری مشاهده شد (جدول ۲) که در این مورد نیز $P < 0/05$ مؤید ارتباط معنی‌دار بین نوع داروی مصرفی و کاهش طول مدت بیماری بوده است و به معنای آن است که آسپیرین باعث کاهش طول دوره بیماری گردیده است. از طرفی از آنجائیکه این بررسی یک مطالعه ضربدری (Cross over) بوده است و هر بیمار تحت هر دو رژیم درمانی قرار گرفته است می‌توان در هر گروه نیز تأثیر این دو روش درمانی را در دو دوره سه ماهه مورد بررسی قرار داد بدین صورت که:

در گروه اول در سه ماهه اول که آسپیرین دریافت کرده بودند فقط ۶ مورد (۲۷/۲۷٪) عود داشته‌اند و طول مدت بیماری در ۱۹ نفر (۸۶/۳۶٪)

کاهش عود و طول مدت بیماری هرپس راجعه نشان داد (۱۱).

از آنجائیکه آسپیرین با دوز کم، داروی نسبتاً بی خطر با هزینه اندک می‌باشد ما نیز بر آن شدیم تا با مطالعه‌ای دقیق‌تر به روش دو سوکور و ضربدری (cross over) اثر آسپیرین با دوز کم (۱۰۰ میلی‌گرم در روز) را بر روی میزان عود و طول مدت بیماری هرپس راجعه بررسی نماییم.

روشها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تقسیم تصادفی شده، دو سوکور (Double blind randomized Controlled clinical trial) به روش ضربدری (Cross over) بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به عفونت هرپس دهانی راجعه که در طی سالهای ۷۹ و ۸۰ به درمانگاههای آموزشی پوست شهرستان اصفهان، مراجعه نموده بودند، انجام شد. بیماران به دو گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند و در دو دوره سه ماهه، تحت درمان قرار گرفتند.

در دوره اول، گروه اول روزی یک عدد قرص با کد A، و گروه دوم با کد B به مدت سه ماه دریافت نمودند. در دوره دوم، داروها عوض شد و به گروه اول روزانه یک عدد قرص با کد B و به گروه دوم، روزانه یک عدد قرص با کد A داده شد و در هر ماه معاینات پیگیری از نظر میزان عود ضایعات و کاهش دوره بیماری انجام گرفت. در پایان مطالعه کد داروها باز شد و مشخص شد که داروی A، قرص آسپیرین ۱۰۰ میلی‌گرمی و داروی B، پلاسیو بوده است.

روش نمونه‌گیری به صورت غیر تصادفی ساده بوده است. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل موارد زیر بود: تمایل بیماران به شرکت در مطالعه، مدت بیماری بیشتر از یک سال، میزان عود بیشتر از ۶ بار در سال و طول مدت بیماری بیشتر از ۷ روز در هر دوره بیماری.

بیمارانی که زخم پیتیک و یا خونریزی گوارشی فعال داشتند و یا مبتلا به هموفیلی یا ترومبوسیتوپنی بودند، در مطالعه وارد نمی‌شدند.

اطلاعات جمع‌آوری شده از نظر اثر دارو بر روی کاهش میزان عود و کاهش دوره بیماری، با تست آماری Chi square و نرم‌افزار SPSS بررسی شد و نتایج با یکدیگر مقایسه گردیدند.

نتایج

در هر گروه ۲۲ نفر تا پایان مطالعه شرکت کردند. در سه ماهه اول، در گروه اول که آسپیرین (داروی A) مصرف نموده بودند، ۶ مورد (۲۷/۲۷٪) عود مشاهده شد در حالیکه در گروه دوم که پلاسیو (داروی B) دریافت کرده بودند، ۱۸ مورد (۸۱/۸۱٪) عود داشتند (جدول ۱) ($P < 0/05$) که این آمار نشاندهنده ارتباط معنی‌دار بین داروی مصرفی و میزان عود می‌باشد، بدین معنی که مصرف آسپیرین در مقایسه با پلاسیو باعث کاهش موارد عود بیماری گشته است.

در این دوره طول مدت بیماری در کسانی که آسپیرین دریافت کرده بودند (گروه اول) در ۱۹ مورد (۸۶/۳۶٪) کاهش یافته بود، در حالیکه در مصرف

(cross over) به اجرا در آوردیم و نتایج حاصل از مطالعه نیز نشان داد که در بیمارانی که آسپیرین مصرف کرده بودند، موارد عود و طول مدت دوره بیماری کاهش یافته بود و اختلاف واضح و معنی‌داری با بیمارانی که پلاسیبو دریافت کرده بودند، مشاهده گردید.

یافته‌های مطالعه ما با نتایج مطالعه قبلی، همخوانی داشت ولی از نظر آماری از دقت و اعتبار بیشتری برخوردار می‌باشد، زیرا در مطالعه ما از پلاسیبو استفاده شده و به صورت متقاطع نیز به اجرا در آمده است. ما در مطالعه خود، آسپیرین را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به کار بردیم اما در مطالعه قبلی از آسپیرین با دوز ۱۲۵ میلی‌گرم در روز استفاده شده بود، با این حال هر دو دوز در کاهش عود ضایعات، مؤثر بوده‌اند.

در محیط‌های کشت آلوده به ویروس انفلونزا، آسپیرین با مهار سنتز پروتئین توسط ویروس، اثر ضد ویروسی خود را اعمال می‌کند که این عمل با دخالت در نسخه‌برداری هسته‌ای از پروتئین NF-K B/C-Rel و مهار التقاء تولید سیتوکین‌ها، صورت می‌پذیرد. آسپیرین همچنین تولید پیش‌سازهای پروستاگلاندین را با بلوک نمودن آنزیم سیکلوآکسیژناز II، کاهش می‌دهد (۱۱).

این امر می‌تواند اثر آسپیرین را در کاهش طول دوره بیماری و موارد عود آن توجیه نماید. نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه دیگر، نشان‌دهنده این است که آسپیرین می‌تواند دارویی مؤثر در پیشگیری از حملات راجعه هریس سیمپلکس باشد.

کاهش یافته بود در حالیکه همین گروه هنگامی که در دوره دوم پلاسیبو دریافت کردند، موارد عود در آنها به ۱۹ نفر (۳۶/۸۶٪) رسید و کاهش طول مدت بیماری تنها در ۶ بیمار (۲۷/۲۷٪) دیده شد.

در گروه دوم که در سه ماهه اول با دریافت پلاسیبو، ۱۸ مورد (۸۱/۸۱٪) عود داشتند و کاهش طول مدت بیماری در ۸ نفر (۳۶/۳۶٪) نشان داده شده بود، با مصرف آسپیرین در دوره دوم موارد عودشان به ۵ نفر (۲۲/۷۲٪) کاهش یافت و کاهش طول مدت بیماری نیز در ۲۰ نفر از بیماران (۹۰/۹۰٪) مشاهده گردید.

بحث

بر اساس این مشاهده که بیماران قلبی مبتلا به هریس راجعه که به مدت طولانی، تحت درمان با آسپیرین با دوز پایین (۱۲۵ میلی‌گرم در روز) قرار گرفته‌اند، عود ضایعات هریس سیمپلکس، در آنها کاهش نشان می‌دهد، مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸، بر روی تعدادی از بیماران مبتلا به هریس راجعه انجام گردید و نشان داده شد که تمامی بیماران درمان شده با آسپیرین، درگیری پوستی خفیف‌تری نسبت به گذشته و دوره‌های بدون علامت طولانی‌تری داشتند (۱۱).

در مطالعه‌ای که ما برای اثبات اثر آسپیرین در کاهش حملات راجعه عفونت هریس سیمپلکس دهانی انجام دادیم، برای جلوگیری از مخدوش شدن نتایج، مطالعه را به صورت دو سوکور (Double blind) و ضربدری

مراجع

- 1- Miller CS. *Viral Infections in the immunocompetent patient. Dermatol. Clin.* 1996; 2:227-228.
- 2- Gulick R. *Herpesvirus infections. In: Arndt KA, Le Boit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery. first ed. Philadelphia: W.B Saunders company.* 1996: 1074-1078.
- 3- Weston WL, Morelli JG. *Herpes simplex virus associated erythema multiforme in prepubertal children. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151:1014-6.
- 4- Griffith RS, Walsh DE, Myrmei KH, Stanley TH. *Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection. Treatment and prophylaxis. Dermatologica.* 1987; 175:183-90.
- 5- Eby GA, Halcomb WW. *Use of topical zinc to prevent recurrent herpes simplex infection: review of literature and suggested protocols. Med Hypotheses.* 1985; 17:157-65.
- 6- Haneke E, Bolla K, Degreer H, Bagley DH, Kaplan HI. *The effect of thymopentin treatment of the relapse rate in frequently relapsing herpes simplex virus infections. Int J Clin pharmacol Res.* 1984;4(6):439-43.
- 7- Hippman G, Wekkeli M, Rosenkranz AR, Jarisch R, Gotz M. *Nonspecific immune stimulation with BCG in herpes simplex recidivans. Follow - up 5-10 years after BCG vaccination Wien klin Wochenschr.* 1992; 104(7):200-4.
- 8- Wachsman M, Aurelian L, Burnett JW. *The prophylactic use of cyclooxygenase inhibitors in recurrent herpes simplex infections. Br J Dermatol.* 1990; 123:375-80.
- 9- Evans TY, Tyring SK. *Advances in antiviral therapy in dermatology. Dermatol Clin.* 1996; 2:410-412.
- 10- Demis DJ. *Viral infections of skin. In: Denis DJ. Clinical dermatology. Philadelphia: J.B Lipincott.* 1997:526-532.
- 11- Karadi I, Karpati S, Romics L. *Aspirin in the management of recurrent herpes simplex virus infection. Annual Internal Medicine.* 1998; 128:696-7.