

## پنتوکسیفیلین در درمان درماتوزهای پورپوریک پیگمانته: کارآزمایی بالینی تصادفی دارای شاهد

دکتر عباس راثی<sup>۱</sup>، دکتر بابک یغمایی<sup>۲</sup>

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی ایران

زمینه و هدف: درماتوزهای پورپوریک پیگمانته اختلال‌های مزمن و عودکننده‌ای هستند که تاکنون هیچ درمان استاندارد برای آنها پیشنهاد نشده است. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر پنتوکسیفیلین بر ضایعه‌های درماتوزی پورپوریک پیگمانته صورت گرفت.

روش اجرا: در این کارآزمایی بالینی، ۳۵ بیمار مبتلا به درماتوزهای پورپوریک پیگمانته مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان حضرت رسول (ص) از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۴ به طور تصادفی در دو گروه دریافت کننده پنتوکسیفیلین (۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز و دارونما (نرم کننده موضعی خنثی) قرار گرفتند و بعد از هشت هفته تأثیر مداخله بر اساس معیار: بهبودی کامل = ناپدید شدن همه علائم و نشانه‌ها، بهبودی نسبی = حداقل ۵۰٪ کاهش در علائم پوستی، بیماری پایدار = کم‌تر از ۵۰٪ تغییر در علائم و نشانه‌های بالینی، بی‌تأثیر بودن = بدون تغییر در علائم و نشانه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در پایان هفته هشتم ضایعه‌های هیچ کدام از ۱۵ بیمار دریافت کننده دارونما بهبودی پیدا نکرد و در ۱۸ نفر از ۲۰ بیمار دریافت کننده پنتوکسیفیلین نیز در ضایعه‌ها بهبودی مشاهده نشد. در یک بیمار مبتلا به لیکن اورئوس، ضایعه‌ها به طور کامل محو شد و در بیمار دیگر مبتلا به بیماری شامبرگ ضایعه‌ها بعد از هشت هفته درمان با پنتوکسیفیلین از بین رفت ولی چهار هفته بعد مجدداً عود کرد. شدت و وسعت ضایعه‌ها در هیچ کدام از دو گروه بدتر نشد و عوارض جانبی مربوط به دارو نیز در بیماران مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: میزان پاسخ دهی با پنتوکسیفیلین در مبتلایان به درماتوزهای پورپوریک پیگمانته از لحاظ آماری تفاوتی با دارونما ندارد.

واژه‌های کلیدی: درماتوزهای پورپوریک پیگمانته، پنتوکسیفیلین، کارآزمایی بالینی تصادفی دارای شاهد

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۲): ۱۳۹-۱۴۲

وصول مقاله: ۱۴/۸/۱ پذیرش: ۱۴/۱۱/۴

مقدمه

PPDs را بر مبنای تفاوت‌های مورفولوژیک به انواع بالینی زیر تقسیم می‌کنند: ماکولار (بیماری شامبرگ)، آنولار (بیماری ماجوشی)، پاپولر پوسته‌دار (بیماری دوکاس کاپیتاناکیس)، لیکنوئید (بیماری گوجرو و بلوم) و لوکالیزه (لیکن اورئوس).

### Pigmented Purpuric Dermatoses (PPDs)

اختلال‌های پورپوریک بدون نقص پلاکتی و غیرالتهابی و غیرواسکولیتی هستند (۱). این بیماری‌ها مزمن و عودکننده بوده که مشخصه بالینی اصلی آنها پورپورا به خصوص پتشی و پیگمانتاسیون مایل به قهوه‌ای است.

مؤلف مسوول: دکتر عباس راثی - تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، بیمارستان حضرت رسول (ص)، بخش پوست

پست الکترونیکی: abbasrasi@yahoo.com

مشخص وریدی، واکنش افزایش حساسیت به پنتوکسیفیلین و شیردهی) از مطالعه کنار گذاشته شدند. بعد از ثبت اطلاعات پایه، بیماران به طور تصادفی در دو گروه دریافت کننده پنتوکسیفیلین (۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز) و دارونما (نرم کننده موضعی خنثی) تقسیم شده و ۸ هفته مورد درمان قرار گرفتند. هر یک ماه یک بار از بیماران معاینه به عمل آمد و شدت پیگمانتاسیون بر مبنای سیستم امتیاز دهی چهار طبقه‌ای (صفر = بدون کاهش در شدت و وسعت، ۱ = کاهش خفیف، ۲ = کاهش متوسط پیگمانتاسیون و ۳ = برطرف شدن کامل ضایعه‌ها) مشخص شد. پاسخ درمانی در پایان هفته هشتم مداخله در دو گروه به صورت زیرمورد ارزیابی قرار گرفت:

بهبودی کامل = ناپدید شدن همه علائم و نشانه‌ها

بهبودی نسبی = حداقل ۵۰٪ کاهش در معیارهای

پوستی

بیماری پایدار = کم‌تر از ۵۰٪ تغییر در علائم و

نشانه‌های بالینی

بی‌تأثیر بودن = بدون تغییر در علائم و نشانه‌ها

یافته‌ها با استفاده از آزمون‌های Z و مربع کای با

قبول مرز معنی‌داری روی  $P < 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۵ بیمار (۱۹ مرد و ۱۶ زن) با میانگین سنی ۴۹/۴ سال (حداقل ۱۵ و حداکثر ۷۴ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های بافت‌شناسی در تمام بیماران، نشان دهنده‌ی ارتشاح لنفوسیت‌ها در اطراف مویرگ‌ها و خروج سلول‌های قرمز از رگ و رسوب هموسیدرین بود. در دو نمونه، ارتشاح نواری شکل لنفوسیت‌ها در محل اتصال درم به اپیدرم مشاهده شد.

تاکنون هیچ درمان استاندارد برای این بیماری‌ها مشخص نشده است. با این حال طیفی از عوامل درمانی از جمله روتوزاید (rutocide)، سیکلوسپورین، گریزوفولونین، PUVA، استروئید موضعی، اسید اسکوریک (۱)، TLO1-UVB (۲) با موفقیت‌های متغیر به کار رفته‌اند که البته هیچ‌یک منجر به علاج بیماری نشده‌اند و حتی برخی با عوارض جانبی نیز همراه بوده‌اند.

پنتوکسیفیلین یک مشتق گزانتینی است که از اوایل دهه ۱۹۷۰ میلادی مورد استفاده دارد. در ابتدا اعتقاد بر این بود که این دارو از طریق کاهش ویسکوزیته، جریان خون را در عروق افزایش می‌دهد. انجمن غذا و داروی ایالات متحده (FDA) مصرف آن را در مبتلایان به لنگش متناوب ناشی از بیماری‌های انسدادی مزمن شریانی در اندام تحتانی تایید کرده است (۳). بر مبنای این مشاهده‌ها به نظر می‌رسد که پنتوکسیفیلین برای درمان این بیماری‌ها ارزش بررسی داشته باشد. در این مطالعه تأثیر و بی‌خطر بودن این دارو در یک گروه از بیماران مبتلا به درماتوزهای پورپوریک پیگمانته بررسی شد.

روش اجرا

این کارآزمایی بالینی از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۴ روی بیماران بالای ۱۵ سال سن مبتلا به درماتوزهای پورپوریک پیگمانته (تشخیص داده شده براساس یافته‌های بالینی و بافت‌شناسی) مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان حضرت رسول (ص) صورت گرفت. بیماران دارای کنترااندیکاسیون‌های مشخص مصرف پنتوکسیفیلین (داشتن زخم معده فعال، اختلال‌های انعقادی، عفونت‌های پوستی، آگزمای فعال، پرفشاری

همه گزارش‌های قبلی ضایعه‌های پوستی پس از ۴ تا ۸ هفته درمان با پنتوکسیفیلین خوراکی محو شده بود (۶ و ۷). Kano و همکارانش (۵) در مطالعه‌ای روی سه بیمار گزارش کردند که درمان با پنتوکسیفیلین در درماتوزهای پورپوریک پیگمانته مؤثر است. Saumya Panda و همکارانش نتایج درمان ۵۶ بیمار خود را با پنتوکسیفیلین ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز عالی گزارش کرده‌اند (۷).

باتوجه به پاتوژنز PPDs که یک التهاب مویرگی لنفوسیتی (lymphocytic capillaritis) است پیگمانتاسیون و پورپورا در این بیماری‌ها از آسیب عروقی و خروج سلول‌های قرمز از رگ ناشی است. در سال‌های اخیر دو مورد کاپیلاریت در PPDs ارایه شده است. اولی استاز و دومی یک واکنش باواسطه سلول‌های T است (۸). احتمالاً یکی از این عوامل، دیگری را تقویت می‌کند. هم‌چنین گزارش‌های اخیر اظهار کرده‌اند که ممکن است در پاتوژنز یک واکنش ایمنی با واسطه سلول‌های T و با عملکرد ICAM-1 نقش داشته باشد. وضعیت مولکول‌های چسبندگی سلولی در سلول‌های اندوتلیال درم (ICAM-1، ELAM-1) و در لنفوسیت‌ها (LFA-1) مطرح کننده مکانیسمی برای تردد لنفوسیت‌ها و تعامل آن‌ها با سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های دندریتیک است (۹-۱۱). مشخص شده است که پنتوکسیفیلین از تولید سیتوکین‌ها و چسبندگی سلول‌های التهابی به اندوتلیوم ممانعت می‌کند. چنین فرض شده است که اثر درمانی پنتوکسیفیلین در درماتوزهای پورپوریک پیگمانته ناشی از این عملکرد دارو است (۴ و ۵).

Ergin و Basak گزارش کرده‌اند که در دو بیمار آن‌ها پنتوکسیفیلین تأثیری نداشته است. در این مطالعه

آزمایش‌های انعقادی و بررسی‌های خونی، که برای رد اختلال‌های پورپوریک ناشی از نقایص پلاکتی و انعقادی انجام شده بود، در تمام بیماران طبیعی گزارش شد. ۳۱ بیمار مبتلا به نوع شامبرگ، دو نفر به پورپورای خارش‌دار و دو نفر به لیکن اورئوس مبتلا بودند. میانگین مدت ابتلا به بیماری قبل از مداخله ۱ ماه (حداقل ۳ و حداکثر ۲۴ ماه) بود.

از ۳۵ بیمار مورد مطالعه ۲۰ بیمار در گروه دریافت کننده پنتوکسیفیلین (گروه ۱) و ۱۵ بیمار در گروه دریافت کننده دارونما (گروه ۲) قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران گروه اول ۵۰/۳۰۱۷/۱ و گروه دوم ۴۸/۸۰۱۵/۵ سال بود (NS). توزیع جنسی بیماران در گروه یک شامل ۱۲ مرد و ۸ زن و در گروه دو ۸ مرد و ۷ زن بود (NS).

در پایان هفته هشتم مداخله تغییری در ضایعه‌های ۱۸ بیمار گروه یک و ۱۵ بیمار گروه ۲ مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). در گروه یک و در یک زن ۴۰ ساله مبتلا به نوع لیکن اورئوس طی هشت هفته درمان، ضایعه‌ها به طور کامل محو شد و در یک بیمار مرد ۷۲ ساله مبتلا به شامبرگ، ضایعه‌ها پس از هشت هفته درمان برطرف شد ولی چهار هفته پس از قطع دارو مجدداً عود کرد.

در خاتمه مداخله، شدت و وسعت ضایعه‌ها در بیماران دو گروه بدتر نشد و در هیچ یک از آنان عارضه جانبی مربوط به مداخله دیده نشد.

#### بحث

تحقیق‌های بدون کنترل قبلی اظهار کرده بودند که پنتوکسیفیلین در درمان درماتوزهای پورپوریک پیگمانته مؤثر است (۴ و ۵). هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر بالینی پنتوکسیفیلین ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز با یک نرم کننده موضعی خنثی دوبار در روز بود. در

داروی مؤثر برای درمان درماتوزهای پورپوریک پیگمانته نباشد. هر چند بیماران این تحقیق سابقه و یافته‌های بالینی و بافت شناسی مشابه بیماران سایر سری‌های قبلی را داشتند اما نتایج بررسی مطالعه حاضر تأثیر پنتوکسیفیلین را به عنوان یک درمان مؤثر برای درماتوزهای پورپوریک پیگمانته زیر سؤال می‌برد و ما معتقدیم که برای پاسخ به این پرسش مطالعه‌های بزرگ‌تری پیشنهاد می‌شود.

نیز پس از دوره درمان تنها در دو بیمار کاهش شدت پیگمانتاسیون مشاهده شد که در مجموع تأثیر آن بیش از دارونما نبود. با عنایت به این که چهار هفته پس از قطع درمان در یکی از این دو بیمار ضایعه‌ها عود کرد (۸).

تحقیق حاضر نشان می‌دهد که کم‌تر از ۵ درصد بیماران به پنتوکسیفیلین پاسخ دادند. بنابراین تأثیر این دارو در بیماران این تحقیق مورد تأیید قرار نگرفت. نتایج مطالعه حاضر و Ergin و Basak (۸) به این موضوع اشاره دارد که ممکن است پنتوکسیفیلین یک

## References

- 1-Sardana K, Sarkar R, Virendra Sehgal V. Pigmented purpuric dermatoses: An overview. *Int J Derm* 2004; 43: 482-88.
- 2-Gudi VS, White MI. Progressive pigmented purpura (Schamberg's disease) responding to TL01 ultraviolet B therapy. *Clin Exp Derm* 2004; 29: 673-87.
- 3-Margolis DJ. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1142-43.
- 4-Wahaba-Yahav AV. Schamberg's purpura: association with persistent hepatitis B surface antigenemia and treatment with pentoxifylline. *Cutis* 1994; 54: 205-06.
- 5-Kano Y, Hirayama K, Orihara M, Shiohara T. Successful treatment of Schamberg's disease with pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 827-30.
- 6-Torrelo A, Requena C, Mediero IG, Zambrano A. Schamberg's purpura in children: A review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 31-33.
- 7-Panda S, Malakar S, Lahiri K. Oral pentoxifylline vs topical betamethasone in Schamberg's disease: A comparative randomized investigator-blinded parallel-group trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 491-93.
- 8-Basak PY, Ergin S. Should pentoxifylline be regarded as an effective treatment for Schamberg's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 548-49.
- 9-Tristani-Firouzi P, Meadows KP, Vanderhooft S. Pigmented purpuric eruptions of childhood. A series of cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 299-304.
- 10-Driesch P, Simon M. Cellular adhesion antigen modulation in purpura pigmentosa chronica. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 193-200.
- 11-Aiba S, Tagami H. Immuno-histologic studies in Schamberg's disease. Evidence for cellular immune reaction in lesional skin. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1058-62.