

تأثیر ترکیب سیمواستاتین موضعی با کلسی پوتریول موضعی در درمان پلاک‌های پوستی پسوریازیس

دکتر فریبا ایرجی^۱، دکتر نابت تاجمیر ریاحی^۲، دکتر محمد علی نیلفروش زاده^۳،
دکتر امیر حسین سیادت^۴، دکتر ایمان مومنی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پسوریازیس یک اختلال متداول پوستی با پاسخ متغیر به درمان است. با توجه به اثرات ثابت شده‌ی تعدیل‌کنندگی سیمواستاتین خوراکی بر روی سیستم ایمنی در درمان پسوریازیس، این مطالعه به منظور بررسی اثر ضد پسوریازیس سیمواستاتین به شکل موضعی انجام شد. همچنین، آنالوگ‌های ویتامین D به عنوان خط اول در درمان موارد خفیف تا متوسط پسوریازیس مؤثر شناخته شده‌اند. در این مطالعه، تأثیر پماد موضعی کلسی پوتریول ۰/۰۰۵ درصد (به عنوان یک راه حل استاندارد در درمان سوربازیس) در مقابل ترکیب کلسی پوتریول به علاوه سیمواستاتین موضعی در درمان پسوریازیس مقایسه شد.

روش‌ها: ۸۰ بیمار مبتلا به پسوریازیس سیمتریک با گرفتاری سطح بدن تا ۲۰ درصد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه الف با پماد کلسی پوتریول ۰/۰۰۵ درصد دو بار در روز و گروه ب با کلسی پوتریول ۰/۰۰۵ درصد دو بار در روز و پماد سیمواستاتین ۳ درصد روزانه دو بار، برای ۱۲ هفته تحت درمان قرار گرفتند. نتایج توسط یک متخصص پوست Blind با استفاده از شاخص شدت منطقه‌ی مبتلا (PASI) یا (Psoriasis Area and Severity Index)، که در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ درمان امتیازدهی می‌شد، ارزیابی شد. در روشی موازی و مشابه، یک ارزیابی ذهنی توسط خود بیماران بر اساس بررسی عکس‌ها در پایان مطالعه انجام گرفت.

یافته‌ها: با وجود کاهش منظم PASI در هر دو گروه، با توجه به ارزیابی پزشکان ($P = ۰/۶۰۳$) و همچنین بیماران ($P = ۰/۲۴۳$) در پایان مطالعه، به لحاظ آماری استفاده از سیمواستاتین موضعی بیشتر از درمان معمولی پسوریازیس مؤثر نیست.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سیمواستاتین موضعی در مقایسه با شکل خوراکی، اثرات قابل توجهی در درمان سوربازیس به همراه ندارد. همچنین، این مطالعه نشان داد که پسوریازیس یک اختلال سیستمیک با تظاهرات پوستی مختلف است.

واژگان کلیدی: کلسی پوتریول، پسوریازیس، سیمواستاتین

ارجاع: ایرجی فریبا، نابت تاجمیر ریاحی، نیلفروش زاده محمد علی، سیادت امیر حسین، مومنی ایمان. تأثیر ترکیب سیمواستاتین موضعی با

کلسی پوتریول موضعی در درمان پلاک‌های پوستی پسوریازیس. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۸): ۲۳۷۸-۲۳۸۶

* نسخه‌ی انگلیسی این مقاله در مجله‌ی Adv Biomed Res سال ۲۰۱۴ دوره‌ی ۳ به چاپ رسیده است.

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: tajmirriahinabet@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر نابت تاجمیر ریاحی

مقدمه

ماهیت مزمن و دراز مدت بیماری پسوریازیس به همراه اثرات فیزیکی، روان‌شناختی و اجتماعی آن، مشکلاتی را در کنترل بیماری ایجاد می‌کند (۵-۱).

پسوریازیس یک بیماری پوستی با واسطه‌ی ایمنی است که بر پوست، موها، ناخن‌ها و مفاصل اثر می‌گذارد. تخمین شیوع جهانی این بیماری متدوال پوستی، نزدیک به ۲ درصد است (۶).

در مورد اثربخشی و ایمنی کلسی پوتریول، این دارو خط اول درمان موارد خفیف تا متوسط پسوریازیس از سال ۱۹۹۰ بوده است (۶)؛ اما اثر درمانی کلسی پوتریول متوسط گزارش شده است (۷).

ظهور داروهای بیولوژیک در حیطه‌ی درمان پسوریازیس، باعث پیشرفت در تحقیقات روی داروهایی که در تعدیل سایتوکاین‌ها نقش دارند، شده است (۸-۹). با روشن شدن جنبه‌های تنظیم ایمنی استاتین‌ها در کنار اثرات ضد‌هایپرلیپیدمیک (۱۵-۱۰)، چندین مطالعه روی جنبه‌ی بالقوه سیمواستاتین خوراکی در درمان پسوریازیس انجام شده است (۱۶-۱۸).

با توجه به این واقعیت که پسوریازیس یک بیماری پوستی است، تمایل فراوانی وجود دارد که بررسی‌ها به سمت درمان‌های موضعی‌ای هدایت شود، که اثربخش، ایمن و به‌صرفه است. به رغم تأیید تأثیر سیمواستاتین خوراکی در درمان پسوریازیس، اطلاعات زیادی برای پتانسیل‌های ضد التهابی و بهبود زخم در استفاده‌ی فرم موضعی سیمواستاتین گزارش شده است (۲۰-۱۹). روی هم رفته، با به کار گیری سیمواستاتین در فرمول پماد، شکل موضعی دارو به وجود آمده است (۲۰).

هدف این مطالعه، تعیین این مسأله بود که آیا سیمواستاتین موضعی همراه کلسی پوتریول، مؤثرتر از کلسی پوتریول تنها در درمان بیماران مبتلا به پسوریازیس است؟

روش‌ها

این کارآزمایی بالینی، روی بیماران مبتلا به پسوریازیس انجام شد که به مرکز سرپایی گروه پوست بیمارستان آموزشی الزهرا (س) در اصفهان از فروردین ماه لغایت دی ماه ۱۳۹۱ مراجعه کردند. بیمارانی که در این مطالعه وارد شدند، بین ۲۰ تا ۶۰ سال سن و پسوریازیس خفیف تا متوسط داشتند. بیماران باید کمتر از ۲۰ درصد سطح بدنشان درگیر شده باشد و پلاک‌هایی بزرگ‌تر از ۲ × ۲ اما کوچک‌تر از ۱۵ × ۱۵ سانتی‌متر داشته باشند.

بیماران با تشخیص فعلی پسوریازیس ناپایدار یا پوسچولار، که تنها درگیری جمجمه، ناخن، سطوح فلکسور، یا کف دست و پا داشتند، حامله بودند یا در دوران شیردهی به سر می‌بردند، اختلال عملکرد کلیه داشتند و به آنالوگ‌های ویتامین D3 حساسیت داشتند، از مطالعه خارج شدند.

غیر از چاقی و سندروم متابولیک قابل پیش‌بینی همراه با بیماری پسوریازیس، با توجه به بیماری یا فاکتورهای تشدید کننده (عفونت باکتریایی، عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی، حاملگی، هایپوکلسمی و مصرف داروهای مسبب شامل ترینافین، داروهای غیراستروئیدی ضد التهاب، داروهای ضد مالاریا، مهار کننده‌های آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین، لیتیوم، ایتروفرون و بتابلاکرها)، شرح حال دقیق از هر کدام از بیماران اخذ شد.

مدیریت روزانه‌ی بیماران در محیط بالینی به طور رایج، مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

به منظور بررسی رضایت بیمار، ارزیابی از مناطق درمان با استفاده از عکس‌های مقایسه‌ای بر اساس رضایت بیمار و ۱۲ هفته پس از شروع درمان انجام شد. بهبود توسط یک معیار آنالوگ تصویری از ۰ (به عنوان عدم پیشرفت) تا ۱۰ (به عنوان پیشرفت به بیشترین شکل ممکن) امتیاز دهی شد (۲۲).

مشاهدات به شکل نمودار به تصویر در آمد (شکل ۱) و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. آزمون‌های آماری χ^2 ، t مستقل و ANCOVA (Analysis of covariance) Repeated measures ANOVA در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ برای این هدف، مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

۸۰ بیمار واجد شرایط، در مطالعه وارد شدند. در پایان، ۹ مورد موفق به اتمام انجام آزمایشات نشدند؛ ۴ مورد (۳ مورد در گروه الف و ۱ مورد در گروه ب) به دلیل تداوم یا تشدید ضایعات جانبی از مطالعه خارج شدند و ۵ مورد (۲ مورد در گروه الف و ۴ مورد در گروه ب) با توجه به مشکلات برنامه‌ریزی، مطالعه را ترک کردند.

متوسط سن بیماران $31/55 \pm 9/50$ سال در گروه الف و $32/50 \pm 10/70$ سال در گروه ب بود. تفاوت بین متوسط سن در دو گروه، به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/85$). گروه الف شامل ۱۹ زن (۴۷/۵ درصد) و ۲۱ مرد (۵۲/۵ درصد) و گروه ب شامل ۲۲ زن (۵۵ درصد) و ۱۸ مرد (۴۵ درصد) بود.

با در نظر گرفتن خطای نوع I مساوی ۰/۰۵، توان مطالعه‌ی ۸۰ درصد و تفاوت مورد انتظار ۳۰ درصدی در میزان پاسخ، حجم نمونه برای هر گروه، ۴۰ نفر محاسبه شد. مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد.

پس از بازدید غربال‌گرانه‌ی اولیه، این آزمایش بالینی دو سو کور، با ۸۰ مورد واجد شرایط آغاز شد. بیماران با استفاده از یک جدول اعداد تصادفی به دو گروه مختلف درمانی تقسیم شدند.

در هر گروه، ۴۰ بیمار برای ۱۲ هفته‌ی درمانی وارد مطالعه شدند. همه‌ی بیماران دو گروه، پماد کلسیپوتریول ۰/۰۰۵ درصد (Psoriament، ابوریحان، ایران) دو بار در روز، صبح و پیش از خوابیدن، دریافت کردند. به علاوه، بیماران گروه ب، پماد سیمواستاتین ۳ درصد را نیز دو بار در روز دریافت کردند (۲۰). بیماران توصیه شدند تا بروز هر گونه‌عارضه‌ی جانبی نامطلوب (قرمزی، سوزش، خارش و اروزیون) را در طول ۱۲ هفته مطالعه، گزارش دهند.

ارزیابی پیشرفت و عوارض جانبی در ابتدا و هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ درمان انجام شد. در هر ویزیت، تصاویر دیجیتال با فیکس تصویر صورت با استفاده از دوربین Canon Powershot G12 stand-off ثبت شد.

سیستم امتیازدهی بهبود بر اساس تغییرات در قرمزی، برجستگی سفت و پوسته پوسته شدن از طریق شاخص شدت و ناحیه‌ی پسوریازیس (PASI یا Psoriasis Area and Severity Index) انجام شد (۲۱). PASI به عنوان یک معیار پذیرفته شده برای تحقیقات بالینی پسوریازیس، برای بررسی نتایج هر گونه اقدام درمانی در نظر گرفته شده است؛ اما در

بر روی رضایت بیماران با ارزیابی‌های متخصص پوست سازگار بود و اختلاف معنی‌داری بین ۲ گروه وجود نداشت ($P = 0/24$).

اگر چه اثرات مضر جدی وجود نداشت، بعضی گزارش‌ها حاکی از سوزش در هر دو گروه بود. بین ۶ مورد در گروه الف، که از سوزش خفیف شکایت داشتند، ۴ مورد درگیری نواحی صورت را گزارش دادند. در مقایسه، ۵ مورد سوزش خفیف در گروه ب را گزارش دادند که ۴ مورد آن‌ها به نواحی صورت مربوط می‌شد.

بحث

پسوریازیس، که یک اختلال پاپولواسکواموس متداول است که به درمان، به طور نوسانی پاسخ می‌دهد (۶). با وجود این که، آنالوگ‌های ویتامین D موضعی نظیر کلسی پوتریول و کورتیکواستروئیدهای موضعی سنگ بنای درمان پسوریازیس خفیف تا متوسط هستند (۶)، نتایج درمان کماکان، زیاد قانع کننده نیست (۸). در واقع، مطالعه برای یافتن روش‌های درمانی ارزان، ایمن و متداول، بدون توقف در جریان است. سال‌ها، پسوریازیس به عنوان یک بیماری اپی‌درمال در نظر گرفته می‌شد. با ظهور آنالوگ‌های

تفاوت معنی‌داری بین نسبت‌های جنسی در دو گروه وجود نداشت ($P = 0/50$).

متوسط امتیاز PASI قبل از درمان بین دو گروه به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/746$). یک کاهش پیوسته در متوسط امتیاز PASI در هر دو گروه مشاهده شد. با استفاده از آنالیز Repeated measures ANOVA، کاهش ارزش PASI از ابتدا تا پایان مطالعه، در هر دو گروه الف ($P = 0/001$) و ب ($P = 0/001$) تأیید شد. در پایان هفته‌ی ۱۲ درمان، متوسط درصد PASI به میزان ۶۳ و ۷۰ درصد به ترتیب در دو گروه الف و ب نشان داده شد. در آزمون t مستقل، در پایان هفته‌ی چهارم، بیماران در گروه ب پیشرفت بیشتری داشتند ($P = 0/004$)، اما اختلاف آماری معنی‌داری در پایان هفته‌های هشتم ($P = 0/430$) و دوازدهم ($P = 0/603$) مشاهده نشد (جدول ۱).

با توجه به بهبود نمره از ۰ تا ۱۰ بر اساس مقیاس آنالوگ بصری، در پایان مطالعه، برای بیماران بیشتری در گروه ب (۳۲ مورد) نمرات بزرگ‌تر از ۵ در مقایسه با بیماران گروه الف (۲۵ مورد) گزارش شد. به علاوه، امتیاز بهبودی در هیچ یک از بیماران گروه ب، کمتر از ۳ گزارش نشده بود. اما آزمون t مستقل

جدول ۱. مقایسه‌ی پارامترهای بین مصرف کلسی پوتریول و کلسی پوتریول + سیمواستاتین

مقدار P	کلسی پوتریول + سیمواستاتین	کلسی پوتریول	گروه
۰/۷۴۶	۴/۴ ± ۰/۳	۴/۳ ± ۰/۳	شروع مطالعه
۰/۰۰۴	۲/۵ ± ۰/۲	۳/۵ ± ۰/۲	هفته‌ی چهارم درمان
۰/۴۳۰	۱/۹ ± ۰/۲	۲/۱ ± ۰/۲	هفته‌ی هشتم درمان
۰/۶۰۳	۱/۵ ± ۰/۱	۱/۷ ± ۰/۲	هفته‌ی دوازدهم درمان
۰/۱۰۰	۲/۸ ± ۰/۲	۲/۵ ± ۰/۲	تغییرات کلی نمره

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

را روی لوکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال کاهش می‌دهد (۲۷). استاتین، با اتصال به LFA-1 و اکشن LFA/ICAM را مهار می‌کند (۱۵). به علاوه، استاتین با در نظر گرفتن پسوریازیس به عنوان یک بیماری به واسطه‌ی Th1، با بیان بیش از اندازه‌ی اینترلوکین ۱۷ (IL-17) و اینترفرون گاما، در تعادل Th1/Th2 تغییر ایجاد می‌کند (۲۵).

در مطالعه‌ی حاضر، بر اساس اطلاعات ما، برای اولین بار شواهد بالینی اندازه‌گیری کمی اثربخشی سیمواستاتین در درمان پسوریازیس ارائه شد. از آن جایی که اثربخشی کلسی پوتریول موضعی، به عنوان اولین خط درمان در موارد خفیف تا متوسط پسوریازیس تأیید شده است، هر دو گروه کلسی پوتریول را دریافت کردند. با اضافه کردن سیمواستاتین موضعی به درمان گروه ب، اثر درمان ترکیبی کلسی پوتریول و سیمواستاتین موضعی، در مقایسه با تک درمانی کلسی پوتریول، اندازه‌گیری شد. رویکرد به کلسی پوتریول برای درمان پلاک‌های خفیف تا متوسط پسوریازیس قابل توجه است. کاهش PASI برای کلسی پوتریول موضعی در مقالات، قریب به ۶۰ درصد بوده است (۶).

نتایج گروه الف (منعکس کننده‌ی اثر کلسی پوتریول تنها)، به طور باورنکردنی، با یافته‌های مقالات پیشین سازگار بود.

مطالعات قبلی، بیشتر بر اثربخشی ترکیب کلسی پوتریول و کورتیکواستروئید در درمان پسوریازیس متمرکز بودند. Fenton و Plosker نشان دادند که استفاده‌ی ۴ هفته‌ای از کلسی پوتریول/بتامتازون دیروپینوات، یک درمان مؤثر همراه با تحمل خوب بیمار فراهم می‌کند. آنان

ویتامین D در اوایل ۱۹۹۰، تحولی در درمان پسوریازیس با داروهایی با سمیت محدودتر از کورتیکواستروئیدها اتفاق افتاد. با این وجود، این داروها به طور عمده، تکثیر و تمایز سلول‌های کراتینوسیت را تنظیم می‌کنند (۲۳، ۶). به دنبال موفقیت در شناخت نقش فاکتورهای ایمنی در بیماری‌زایی پسوریازیس، اکنون پسوریازیس به عنوان بیماری چند ژنی با اختلال هم‌زمان در عملکرد ایمنی و زیست کراتینوسیت‌ها در نظر گرفته می‌شود (۲۴).

در مدل بیماری‌زایی به واسطه ایمنی، پسوریازیس یک بیماری با واسطه‌ی سلول‌های لنفوسیت Th1 (T Helper 1) است (۲۳-۲۲). همچنین، در پلاک‌های پسوریازیس بیان سلول‌های NK (Natural Killer)، T، نوتروفیل‌ها و نیتریک اکساید افزایش پیدا می‌کند (۶). اینترفرون گاما که از دو دسته‌ی سلول‌های T و NK آزاد می‌شود، در اثر فعال کردن آبخارهای سیگنالی و فاکتورهای رونویسی کننده، باعث تجمع بیشتر لنفوسیت T و نیتریک اکساید می‌گردد (۶).

علاوه بر مهار ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوکوتازیل کوآنزیم A، یک مکانیسم جالب دیگر که استاتین‌ها به وسیله‌ی آن خاصیت درمانی پیدا می‌کنند، خواص ضد التهابی است. به وسیله‌ی فلوسایتومتری، نشان داده شده است که سیمواستاتین مهار کننده‌ی مستقیم اینترفرون گاما می‌باشد (۲۶). به علاوه، استاتین‌ها بیان مولکول‌های چسبندگی [مولکول چسبندگی داخل سلولی-۱ (ICAM-1 یا Intercellular Adhesion Molecule 1)]، آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لنفوسیت-۱ (LFA-1 یا Lymphocyte function-associated antigen 1) و پروتئین کموتاکتیک مونوسیت-۱ (MCP-1 یا Monocyte chemotactic protein-1)

بیماری‌زایی پسوریازیس بازی می‌کنند، در تحقیقات ملاحظه شده است که حتی یافته‌های مرتبط مانند چاقی، منعکس کننده‌ی پایه‌های التهابی مرتبط هستند (۳۱). به معنای دیگر کلمه، درمان موضعی در شرایط این چنینی، به اندازه‌ی شکل سیستمیک مؤثر نیست.

با توجه به مطالعاتی که اثر استاتین‌های موضعی در درمان اختلالات پوستی را تأیید می‌کند، این روش به شرایط موضعی، مانند درماتیت تماسی و بهبود زخم، محدود می‌شود (۲۰-۱۹). با این حال، بسیاری از بیماران هنوز پسوریازیس را تنها یک بیماری پوستی در نظر می‌گیرند.

با ظهور اشکال نانوذره‌ای داروهای موضعی به صورت نانوذره‌های لیپیدی جامد، یک شکل دارو با فراهمی زیستی بیشتر ایجاد شده است (۳۲). با در نظر گرفتن این نکته، که با توجه به مطالعات دارویی قبلی، فراهمی زیستی ترکیبات نانوذره‌ای حتی بیشتر از فرم خوراکی قابل پیش‌بینی است (۳۲)، هیچ کارآزمایی بالینی در درمان پسوریازیس تا کنون به عمل نیامده است. با توجه به نتایج غیر قابل توجه اشکال متداول موضعی سیمواستاتین در درمان پسوریازیس، در مطالعات آینده، تأثیر اشکال موضعی استاتین‌ها، در نانوذرات باردار شده‌ی آماده باید مورد بررسی قرار گیرد.

روی ایمنی طولانی مدت درمان تأکید داشتند (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر توسط Feldman و همکاران، شکل فوم کلسی پوتریول در درمان پلاک‌های پسوریازیس خفیف تا متوسط به مدت ۸ هفته، ایمن و مؤثر نشان داده شد (۲۹).

در مطالعه‌ی ما، با وجود کاهش سریع‌تر در درجه‌بندی PASI در گروه B در پایان هفته‌ی ۴ درمان، اختلاف میزان بهبود در پایان مطالعه قابل توجه نبود.

Wolkenstein و همکاران، کاهش خطر پسوریازیس، همراه با جذب استاتین را ملاحظه کردند (۳۰). در مطالعه‌ای دیگر، ناصری و همکاران، اثر سیمواستاتین خوراکی در بهبود پسوریازیس را ارزیابی کردند (۲۸). آنان، به طور قابل توجهی، کاهش بیش‌تری در درجه‌بندی PASI در گروه دریافت‌کننده‌ی سیمواستاتین خوراکی، در مقایسه با گروه عدم دریافت، مشاهده کردند.

در مقایسه با مطالعات مذکور روی تأثیر مفید سیمواستاتین خوراکی در پسوریازیس، تعداد بیمارانی که در مطالعه‌ی ما پاسخ بارزی نشان دادند، قابل توجه نبود. این تفاوت در پاسخ می‌تواند نمایان‌گر این واقعیت باشد، که پسوریازیس یک بیماری سیستمیک با تظاهرات پوستی است. در بررسی کلی مکانیسم‌های وابسته به ایمنی، که نقشی در

References

1. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 1): 401-7.
2. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3): 280-4.
3. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl): S57-S61.
4. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a

- systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(2): 140-7.
5. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4): 685-704.
 6. van de Kerkhof P, Nestle F. Psoriasis. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p. 135-56.
 7. Barnes L, Altmeyer P, Forstrom L, Stenstrom MH. Long-term treatment of psoriasis with calcipotriol scalp solution and cream. *Eur J Dermatol* 2000; 10(3): 199-204.
 8. Gottlieb AB. Psoriasis: emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(1): 19-34.
 9. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151(Suppl 69): 3-17.
 10. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333(10): 621-7.
 11. Dobreanu M, Dobreanu D, Fodor A, Bacarea A. Integrin expression on monocytes and lymphocytes in unstable angina short term effects of atorvastatin. *Rom J Intern Med* 2007; 45(2): 193-9.
 12. Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, Otani H, Inagaki K, Miyoshi T, et al. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor- α inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *J Endocrinol* 2008; 196(3): 601-13.
 13. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells: a new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J Dermatolog Treat* 2008; 19(6): 318-26.
 14. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007; 13(6): 711-8.
 15. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol* 2004; 13(6): 337-9.
 16. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159(Suppl 2): 10-7.
 17. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3): 529-31.
 18. Naseri M, Hadipour A, Sepaskhah M, Namazi MR. The remarkable beneficial effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Niger J Med* 2010; 19(1): 58-61.
 19. Otuki MF, Pietrovski EF, Cabrini DA. Topical simvastatin: preclinical evidence for a treatment of skin inflammatory conditions. *J Dermatol Sci* 2006; 44(1): 45-7.
 20. Adami M, Prudente AS, Mendes DA, Horinouchi CD, Cabrini DA, Otuki MF. Simvastatin ointment, a new treatment for skin inflammatory conditions. *J Dermatol Sci* 2012; 66(2): 127-35.
 21. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-44.
 22. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Patients' visual analogue scale: a useful method for assessing psoriasis severity. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(4): 347-8.
 23. Kragballe K. *Vitamin D in dermatology*. New York, NY: Marcel Dekker; 2000.
 24. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009; 119(12): 3573-85.
 25. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl 2): ii30-ii36.
 26. Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, Pelli G, Mach F. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN- γ induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(3-4): 41-6.
 27. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003; 170(3): 1524-30.
 28. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(6): 463-78.
 29. Feldman SR, Matheson R, Bruce S, Grande K, Markowitz O, Kempers S, et al. Efficacy and safety of calcipotriene 0.005% foam for the treatment of plaque-type psoriasis: results of two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, phase III clinical trials. *Am J*

- Clin Dermatol 2012; 13(4): 261-71.
30. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology* 2009; 218(2): 103-9.
31. Channual J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2009; 22(1): 61-73.
32. Gambhire M, Bhalekar M, Shrivastava B. Bioavailability assessment of simvastatin loaded solid lipid nanoparticles after oral administration. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; 6(6): 251-8.

Efficacy of Adding Topical Simvastatin to Topical Calcipotriol on Improvement of Cutaneous Plaque Psoriasis

Fariba Iraj MD¹, Nabet Tajmirriahi MD², Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD³, Amir Hossein Siadat MD⁴, Iman Momeni MD²

Original Article

Abstract

Background: Psoriasis is a common dermatologic disorder, with fluctuating response to treatment. Considering the proven immunomodulatory effects of oral simvastatin in psoriasis, this study aimed to determine whether the topical form has also antipsoriatic effects. Vitamin D analogs known to be effective and are considered the first line of therapy in mild to moderate cases. In this study, the efficacy of topical calcipotriol 0.005% ointment (as a standard method of treatment for psoriasis), versus combination of calcipotriol plus topical simvastatin was compared in the treatment of psoriasis.

Methods: 80 patients with symmetric psoriasis who had body surface involvement up to 20% were divided randomly into 2 groups. Group A were treated with calcipotriol 0.005% ointment twice daily and group B with calcipotriol 0.005% ointment twice daily and simvastatin 3% ointment twice daily, for 12 weeks. The results were evaluated by a blind dermatologist using psoriasis area severity index (PASI) score at baseline, 4th, 8th and 12th weeks of treatment. In a similar way, a subjective assessment performed by patients based on photo-evaluation at the end of the study.

Findings: Despite a continuous reduction in PASI score in both groups, according to both physician (P = 0.603) and patient (P = 0.243) assessments, topical simvastatin was not statistically more effective than conventional treatment of psoriasis.

Conclusion: This study indicates that topical simvastatin is not associated with significant impacts in the treatment of psoriasis as compared to oral form. This study indicates that psoriasis is a systemic disorder with variable skin manifestations.

Keywords: Calcipotriol, Psoriasis, Simvastatin

Citation: Iraj F, Tajmirriahi N, Nilforoushzadeh MA, Siadat AH, Momeni I. **Efficacy of Adding Topical Simvastatin to Topical Calcipotriol on Improvement of Cutaneous Plaque Psoriasis.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(318): 2378-86

*The English version of this article has been previously published in Adv Biomed Res: 2014, Vol 3.

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran

4- Assistant Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nabet Tajmirriahi MD, Email: tajmirriahinabet@yahoo.com