

## بررسی اثر ژل موضعی ۱ درصد متوتروکسات در درمان پسوریازیس

دکتر گیتا فقیهی<sup>۱</sup>، دکتر تقی قفقازی<sup>۲</sup>، دکتر محمدعلی نیلفروشانزاده<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** پسوریازیس، یکی از مهم‌ترین بیماری‌های پوستی مزمن التهابی است و در حدود ۳ درصد از افراد را در سراسر جهان مبتلا می‌سازد. با این حال، با وجود مطالعات متعدد، هنوز هم هیچ روش منحصر به فرد درمانی برای درمان این بیماری به جز چند مطالعه‌ی انجام شده در مورد اثربخشی و ایمنی داروهای مختلف از جمله متوتروکسات موجود نمی‌باشد.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی دو سو کور و تصادفی شده بر روی ۶۵ بیمار مبتلا به پسوریازیس تأیید شده انجام گردید. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و به مدت دو ماه گروه اول با مصرف روزانه‌ی ژل موضعی متوتروکسات ۱ درصد و گروه دوم با مصرف دارونما درمان گردیدند. ویزیت‌های پیگیری بیماران به مدت چهار ماه ادامه یافت.

**یافته‌ها:** از ۶۵ بیمار مورد مطالعه، ۴۸ نفر (۷۳/۵ درصد) مرد و ۱۷ نفر (۲۴/۷ درصد) زن با سن متوسط  $31 \pm 15/7$  سال و میانگین طول مدت بیماری  $5/5 \pm 3/3$  سال بودند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیماران با توجه به مقیاس پاسخ پس از چهار ماه به دست نیامد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ژل موضعی متوتروکسات ۱ درصد، هنگامی که با پایه‌ی گلیسرین در این بیماران برای درمان تجویز گردد، در بهبود ضایعات پسوریازیس مؤثر نیست و گزینه‌ی مناسبی به عنوان درمان خط اول درمان در این بیماری نیست.

**واژگان کلیدی:** پسوریازیس، متوتروکسات، تأثیر

### مقدمه

پسوریازیس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های پوستی در جهان است که شیوع جهانی ۰/۵ تا ۴/۶ درصد تخمین زده می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در حدود ۲/۶ درصد جمعیت در شمال اروپا و اسکانندیناوی به پسوریازیس مبتلا می‌باشند (۱-۲).

این بیماری یک بیماری پوستی مزمن التهابی با درگیری سیستم ایمنی است که در آن پچ‌های پوستی ملتهب، ضخیم، به رنگ خاکستری و پوسته پوسته، گاهی خارش‌دار، همراه با سوزش و یا درد ظاهر می‌گردند. ظهور این پچ‌ها تحت تأثیر شرایط ژنتیکی و

محیطی قرار دارد و با عواملی مانند استرس، داروها، دخانیات و مصرف الکل شعله‌ور می‌گردد (۳-۴). انواع متوسط و شدید پسوریازیس می‌تواند سبب مختل شدن کیفیت زندگی و کاهش توانایی‌های روحی فرد و ایجاد اختلال در توانایی‌های شغل بیماران گردد (۴). برای اولین بار در سال ۱۹۵۸، استفاده از متوتروکسات خوراکی برای درمان پسوریازیس متداول گردید و در سال ۱۹۷۲ مصرف این دارو به تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده رسید (۵-۶). این دارو دارای ویژگی‌های سه گانه‌ی ضد التهاب، ضد پرولیفراتیو و سرکوب‌گر ایمنی می‌باشد.

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> استاد، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مطالعات اخیر نشان‌گر عوارض جانبی بسیار این دارو از جمله سمیت کلیوی، سمیت کبدی و سمیت گوارشی در صورت استفاده سیستمیک دارو می‌باشند (۶). به نظر می‌رسد در درمان پسوریازیس، استفاده از متوتروکسات موضعی به جای درمان سیستمیک با اثربخشی یکسان و اثرات جانبی کمتری همراه باشد، اما از طرف دیگر، بررسی‌های اندکی در مورد تأثیر بالینی ژل موضعی متوتروکسات ۱ درصد در درمان پسوریازیس وجود دارد. بنابراین هدف از انجام این مطالعه حاضر، بررسی تأثیرات بالینی ژل متوتروکسات ۱ درصد در بیماران مبتلا به پسوریازیس بود.

### روش‌ها

این مطالعه‌ی بالینی دو سو کور و تصادفی شده توسط نرم‌افزار کامپیوتری، با استفاده از دارونما بین دی ماه ۱۳۸۰ و بهمن ماه سال ۱۳۸۱ انجام گردید. در این مطالعه، بیماران مبتلا به پسوریازیس تأیید شده که به این مرکز تحقیقاتی ارجاع شده بودند، به مطالعه وارد شدند. رضایت‌نامه‌ی کتبی و آگاهانه از تمامی بیماران به منظور شرکت در مطالعه اخذ گردید و پروتکل مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق مورد تأیید قرار گرفت. همه‌ی بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه ساکن استان اصفهان بودند و دارای معیارهای بالینی و بافت‌شناسی برای تأیید بیماری پسوریازیس و سن بالاتر از ۱۲ سال بودند. مصرف هم‌زمان دارو جهت درمان پسوریازیس، بارداری، زنان در سنین باروری و سن کمتر از ۱۲ سال یا مسن‌تر از ۷۵ سال معیارهای خروج از مطالعه بودند. بیماران شرکت‌کننده در مطالعه پس از ورود به مطالعه با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری داروخانه‌ی بیمارستان به دو گروه به نسبت مساوی تقسیم

گردیدند. در طول انجام این مطالعه‌ی دو سو کور و تصادفی، ۶۵ بیمار پسوریازیس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای گروه اول مصرف روزانه دو بار ژل موضعی متوتروکسات ۱ درصد و برای گروه دوم مصرف ژل دارونما به مدت هشت هفته تجویز گردید. بیماران، محققان، و پرستاران هیچ‌کدام از نوع درمان تجویز شده برای بیماران (دارو یا دارونما) آگاهی نداشتند. بیماران دو گروه با توجه به میزان پاسخ بالینی به داروی تجویز شده در دسته‌های پاسخ کامل، پاسخ نسبی، عدم پاسخ یا پاسخ‌های منفی مقایسه شدند. در بیماران بروز اریتم، خارش، پوسته پوسته شدن و هایپرکراتوز از یک تا ده نمره‌دهی شد. علاوه بر ویزیت اولیه بیماران در هفته‌های صفر، دوم، چهارم، ششم، هشتم و ماه‌های سوم و چهارم پس از شروع درمان بررسی شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد رایانه شد. داده‌های کمی با توزیع نرمال به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد و در غیر این صورت به عنوان میانه و بازه‌ی اطلاعات ارائه گردیدند. داده‌ها با آزمون Student-t و Fisher's exact مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. مقادیر  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از ۶۵ بیمار مورد مطالعه، ۴۸ نفر (۷۳/۵ درصد) مرد و ۱۷ نفر (۲۴/۷ درصد) زن بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $31 \pm 15/7$  سال و میانگین طول مدت بیماری آن‌ها  $3/3 \pm 5/5$  سال بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیماران با توجه به مقیاس پاسخ پس از چهار ماه به دست نیامد (جدول ۱).

## بحث

متوتروکسات ترکیبی است که بر ضد متابولیت فولات اثر می‌کند و برای اولین بار در بیماری‌های خونی از آن استفاده گردید. پس از معرفی متوتروکسات، این دارو در درمان انواع بیماری‌های التهابی نظیر پسوریازیس، آرتریت روماتوئید و بیماری‌های التهابی روده استفاده شد (۵). به نظر می‌رسد که متوتروکسات توسط هر دو سیستم سرکوب ایمنی و اثر ضد متابولیت در درمان پسوریازیس اعمال اثر می‌کند (۹-۵). تجویز متوتروکسات سیستمیک می‌تواند با مهار انتخابی سنتز DNA و میتوز سلولی منجر به آسیب‌های جدی و کشنده‌ی سلولی گردد (۱۰). همچنین، مکانیسم‌های یاد شده در تزریق داخل ضایعه و ابتیترادرمال متوتروکسات در محل ضایعات نیز گزارش شده است. نتایج برخی از مطالعات نشان داده است که در تزریق داخل ضایعه یا تجویز سیستمیک متوتروکسات، اثرات بیولوژیک مشابهی برای این دارو گزارش می‌گردد (۱۱-۱۰). تجویز سیستمیک متوتروکسات بسیار سمی است و نیاز به نظارت دقیق پزشک و کادر درمانی در هنگام تجویز دارو دارد (۱۲، ۵).

از این رو، مطالعات متعددی برای تهیه‌ی فرمولاسیون موضعی متوتروکسات و بررسی اثر موضعی این دارو طراحی گردیده است. نتایج به دست آمده در این مطالعه حاکی از برتری تجویز ژل موضعی متوتروکسات نسبت به دارونما در درمان پوسته‌ریزی، خارش، قرمزی، هایپرکراتوز و همچنین بهبودی پسوریازیس در کل سطح بدن بیماران نبود که ممکن است به علت جذب ناکافی متوتروکسات موضعی از طریق پوست باشد. نتایج به دست آمده نشان داد که ژل لوبریکانت حاوی گلیسرین ۵ درصد

همچنین نمره‌ی کلی پاسخ در بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت ( $P > 0/05$ ). میانگین نمره‌ی پوسته‌ریزی در بیماران دو گروه، در ویزیت‌های متوالی نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). همچنین میانگین نمره‌ی پوسته‌ریزی در بیماران نیز پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان بین دو گروه تفاوتی با هم نداشت ( $P > 0/05$ ). با توجه به اطلاعات جدول ۲، مشاهده می‌گردد میانگین نمره‌ی خارش در ویزیت‌های پیگیری بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. به علاوه میزان اریتم و هایپرکراتوز نیز در هر جلسه‌ی ویزیت پیگیری بیماران دو گروه و همچنین نمره‌ی کلی هر یک از متغیرهای فوق در پایان مطالعه تغییر معنی‌داری پیدا نکرده بود ( $P > 0/05$ ).

جدول ۱. مقایسه‌ی توزیع انواع پاسخ‌های درمانی در بین دو گروه پس از ۴ ماه درمان

درجه‌ی پاسخ	ژل متوتروکسات N=۶۵	دارونما N=۶۵	مقدار P
پاسخ کامل	۱۰ (۱۵/۵)	۶ (۹)	۰/۳۸
پاسخ نسبی	۳۰ (۴۶)	۲۷ (۴۱/۵)	۰/۴۸
عدم پاسخ	۲۳ (۳۵/۵)	۲۶ (۴۰)	۰/۴۲
تشدید ضایعه	۲ (۳)	۶ (۹/۵)	۰/۱۰

اطلاعات به صورت (درصد) تعداد بیان گردیده است

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی خارش در دو گروه مورد مطالعه

زمان مراجعه	دارونما	ژل متوتروکسات	P
صفر (قبل از مداخله)	۳	۳/۲	۰/۷۸
هفته‌ی دوم	۲/۴	۲/۸	۰/۵۱
هفته‌ی چهارم	۲/۵	۲/۵	۰/۶۲
هفته‌ی ششم	۲/۶	۲	۰/۳
هفته‌ی هشتم	۲	۲	۰/۷۸
ماه سوم	۲/۵	۱/۹	۰/۳۱
ماه چهارم	۲/۸	۲/۶	۰/۶۴

Azone می‌تواند ضایعات پسوریازیس را بهبود بخشد (۲۳). Syed و همکاران (۲۱) در یک مطالعه‌ی دو سو کور و با استفاده از دارونما، بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به پلاک‌های پسوریازیس خفیف تا متوسط اثر متوتروکسات ۰/۲۵ درصد در پایه‌ی ژل هیدروفیل را بر محو کردن پلاک‌ها و کاهش شدت پسوریازیس در مناطق مبتلا آشکار نمودند. آن‌ها نشان دادند که متوتروکسات ۰/۲۵ درصد در پایه‌ی ژل هیدروفیل توانایی درمان و تأثیر بر پلاک‌های پسوریازیس را دارا می‌باشد. یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده‌ی دیگر که بر روی ۳۱ بیمار انجام گردید نشان داد که ژل اسید آزلازیک ۱۵ درصد می‌تواند در کاهش علائم پسوریازیس از جمله خارش، پوسته‌ریزی و هایپرکراتوز در پلاک‌های پسوریازیس مؤثر باشد (۲۴). توجه به یافته‌های مطالعات مختلف، نشان‌دهنده‌ی نیاز به مطالعات بیشتر برای کشف حامل‌های جدید برای متوتروکسات و دستیابی به بهترین فرمولاسیون برای تجویز موضعی متوتروکسات با بالاترین اثربخشی در ضایعات پسوریازیس می‌باشد. نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ژل موضعی متوتروکسات ۱ درصد هنگامی که با پایه‌ی گلیسرین در این بیماران برای درمان تجویز گردد، به احتمال جذب ناکافی در بهبود ضایعات پسوریازیس مؤثر نیست و گزینه‌ی مناسبی به عنوان درمان خط اول در این بیماری در نظر گرفته نمی‌گردد.

### تشکر و قدردانی

از کلیه‌ی پرسنل مرکز تحقیقات پوست و سالک که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند کمال تشکر را داریم. این پژوهش به صورت طرح تحقیقاتی به

و پروپیلن گلیکول ۵ درصد پایه‌ی کافی و مناسبی برای جذب متوتروکسات از طریق پلاک پسوریازیس نمی‌باشد. تا به حال، فرمولاسیون‌های مختلفی برای تجویز موضعی متوتروکسات استفاده گردیده است. حامل، ترکیب متوتروکسات موضعی بر پایه‌ی سدیم و اسید رتینوئیک و C-10-methylsulfoxide بود. مطالعات بر روی اثر این مواد، برتری استفاده از این مواد را در مقایسه با درمان‌های معمول آشکار نکردند (۱۴-۱۳).

Van scott و Reinertson (۱۵)، Nurse (۱۶) و Comaish (۱۷) و Bjerring و همکاران (۱۸) در مطالعات مختلف، اثر درمانی برای متوتروکسات موضعی در درمان پسوریازیس و لگاریس نیافتند. مطالعات بعدی بر روی نوع حامل متوتروکسات نشان داد که حامل پروپیلن گلیکول می‌تواند در درمان پسوریازیس پالموپلاتار توسط متوتروکسات موضعی، نقش مؤثری ایفا نماید.

Fry و McMinn (۱۹) و Weinstein و همکاران (۱۰) نشان دادند که تجویز متوتروکسات موضعی سبب درمان پسوریازیس و لگاریس در ۷۸ درصد و درمان ۵۶ تا ۶۸ درصد بیماران مبتلا گردیده است. علاوه بر این، متوتروکسات موضعی در پایه‌ی ژل هیدروفیل (هیدروکسی اتیل سلولوز ۱ درصد) با موفقیت در درمان پسوریازیس و لگاریس مورد استفاده قرار گرفته است (۲۱-۲۰). Lakshmi و همکاران در بررسی خود به این نتیجه رسیدند که استفاده از ژل Niosomal متوتروکسات دارای جذب کافی از طریق پوست برای ایجاد تأثیر درمانی است (۲۲). نتایج حاصل از مطالعه‌ی Weinstein و همکاران نشان داد که متوتروکسات موضعی با حامل

شماره‌ی ۸۱۱۶۱ با مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و حمایت مالی

آن مرکز اجرا گردید.

## References

1. Lebwahl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361(9364): 1197-204.
2. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(1): 16-7.
3. Morse RM, Perry HO, Hurt RD. Alcoholism and psoriasis. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9(5): 396-9.
4. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlstrom J. A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 131(1): 32-9.
5. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312(13): 818-22.
6. Jeffes EW, III, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G, et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104(2): 183-8.
7. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res* 2005; 54(7): 273-80.
8. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000; 165(7): 4076-85.
9. Sigmundsdottir H, Gudjonsson JE, Jonsdottir I, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The frequency of CLA+ CD8+ T cells in the blood of psoriasis patients correlates closely with the severity of their disease. *Clin Exp Immunol* 2001; 126(2): 365-9.
10. Weinstein GD, Goldfaden G, Frost P. Methotrexate. Mechanism of action on DNA synthesis in psoriasis. *Arch Dermatol* 1971; 104(3): 236-43.
11. Newburger AE, Weinstein GD, McCullough JL. Biological and biochemical actions of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1978; 70(4): 183-6.
12. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwahl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3): 478-85.
13. Stewart WD, Wallace SM, Runikis JO. Absorption and local action of methotrexate in human and mouse skin. *Arch Dermatol* 1972; 106(3): 357-61.
14. McCullough JL, Synder DS, Weinstein GD, Friedland A, Stein B. Factors affecting human percutaneous penetration of methotrexate and its analogues in vitro. *J Invest Dermatol* 1976; 66(02): 103-7.
15. Van Scott EJ, Reinertson RP. Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1959; 33: 357-69.
16. Nurse DS. Effect of antimetabolites on epidermal structures. *Arch Dermatol* 1963; 87: 258-65.
17. Comaish S. The effect of methotrexate on skin. *Br J Dermatol* 1969; 81(7): 551-4.
18. Bjerring P, Beck HI, Zachariae H, Sogaard H. Topical treatment of psoriatic skin with methotrexate cream: a clinical, pharmacokinetic, and histological study. *Acta Derm Venereol* 1986; 66(6): 515-9.
19. Fry L, McMinn RM. Topical methotrexate in psoriasis. *Arch Dermatol* 1967; 96(5): 483-8.
20. Ravi Kumar BC, Kaur I, Kumar B. Topical methotrexate therapy in palmoplantar psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1999; 65(6): 270-2.
21. Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Nordstrom CG, Ali SM. Management of psoriasis vulgaris with methotrexate 0.25% in a hydrophilic gel: a placebo-controlled, double-blind study. *J Cutan Med Surg* 2001; 5(4): 299-302.
22. Lakshmi PK, Devi GS, Bhaskaran S, Sacchidanand S. Niosomal methotrexate gel in the treatment of localized psoriasis: phase I and phase II studies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73(3): 157-61.
23. Weinstein GD, McCullough JL, Olsen E. Topical methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1989; 125(2): 227-30.
24. Irajli F, Faghihi G, Siadat AH, Enshaieh S, Shahmoradi Z, Joia A, et al. Efficacy of 15% azelaic acid in psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(8): 964-8.

## The Effect of Methotrexate 1% Topical Gel on Psoriasis

Gita Faghihi MD<sup>1</sup>, Taghi Ghafghazi PhD<sup>2</sup>, Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** Psoriasis is one of the most important chronic inflammatory skin diseases, which affects about 3% of people all over the world. However, there is still no unique approach available for treatment of this disease, despite several studies which were performed regarding efficacy and safety of various drugs including methotrexate.

**Methods:** This randomized double-blind study recruited 65 patients with documented psoriasis. Patients were randomly divided into two groups to receive a daily dose of topical gel of methotrexate 1% (group A) or placebo gel (group B) for two months. Patients were followed up to four months.

**Findings:** There were 65 patients, 48 male (75.3%) and 17 female (24.7%), with the mean age of  $31 \pm 15.7$  years and the mean disease duration of  $5.5 \pm 3.3$  years. No significant difference was detected between the two groups of patients according to the response scale after four months.

**Conclusion:** The present study showed that the topical gel methotrexate 1%, when prepared on a base of glycerin, is not effective in improvement of the psoriasis lesions and can not be considered as a first line treatment option in this disease.

**Keywords:** Psoriasis, Methotrexate, Efficacy

<sup>1</sup> Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center And Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Email: sdirc@mui.ac.ir