

مقایسه‌ی اثربخشی استفاده‌ی توأم از تاکرولیموس و مینوکسیدیل با مینوکسیدیل به تنهایی در درمان بیماران مبتلا به Alopecia areata

دکتر فریبا ایرجی^۱، دکتر سید محسن حسینی^۲، دکتر امیرحسین سیادت^۳،
دکتر محمد علی نیلفروش زاده^۴، زهرا مشهدی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Alopecia areata یک بیماری ایدیوپاتیک است که در آن ریزش موی ناحیه‌ای وجود دارد. روش‌های درمانی زیادی برای ریزش موی سکه‌ای (ریزش موی کمتر از ۵۰ درصد) پیشنهاد شده است که تزریق کورتیکواستروئید، مینوکسیدیل موضعی ۵ درصد و پماد یا کرم آنترالین در قسمت‌های بدون موی پوست از آن جمله است. از آن جایی که در مطالعات اخیر نقش خودایمنی و اتوآنتی‌بادی‌ها را در بیماری Alopecia areata مطرح شده و از داروهای تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی در درمان آن بهره گرفته شده است، این مطالعه به منظور مقایسه‌ی اثربخشی استفاده‌ی توأم از تاکرولیموس و مینوکسیدیل با مینوکسیدیل به تنهایی در درمان Alopecia areata به انجام رسید.

روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسو کور بود که در بیمارستان الزهرا (س) و مرکز پوست و سالک صدیقی طاهره (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از مهر ماه ۱۳۹۱ لغایت ۱۳۹۲ به انجام رسید. در این مطالعه، ۹۶ ضایعه در ۵۴ بیمار مبتلا به Alopecia areata با مساحت و تعداد ضایعات متفاوت در دو گروه درمانی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. یک گروه با محلول مینوکسیدیل ۵ درصد و کرم تاکرولیموس ۰/۱ درصد و گروه دیگر با محلول مینوکسیدیل ۵ درصد و کرم دارونما درمان شدند. میانگین مساحت ضایعات در شروع درمان، یک و دو ماه پس از شروع و یک و سه ماه پس از اتمام درمان اندازه‌گیری شد و در دو گروه درمانی و در جنس و سنین مختلف با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها: سطح ضایعات در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس بعد از شروع و قطع درمان بیشتر و در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما کمتر شد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی ما، محلول مینوکسیدیل به تنهایی نسبت به مصرف توأم محلول مینوکسیدیل ۵ درصد و کرم تاکرولیموس ۰/۱ درصد، اثر بهتری در درمان Alopecia areata داشت.

واژگان کلیدی: Alopecia areata، تاکرولیموس، مینوکسیدیل

ارجاع: ایرجی فریبا، حسینی سید محسن، سیادت امیرحسین، نیلفروش زاده محمد علی، مشهدی زهرا. مقایسه‌ی اثربخشی استفاده‌ی توأم از تاکرولیموس و مینوکسیدیل با مینوکسیدیل به تنهایی در درمان بیماران مبتلا به Alopecia areata. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۹): ۲۳۲۵-۲۳۱۵

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرافه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک و گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۵- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: ali14_313@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: زهرا مشهدی

مقدمه

مو در انسان دارای وظیفه‌ی حیاتی نیست؛ اما از اهمیت بالایی برخوردار است. در یک زن، از دست دادن موهای سر اهمیت زیادی در روحیه‌ی وی دارد. Alopecia areata بیماری پوستی‌ای می‌باشد که در نتیجه‌ی از دست دادن مو در پوست سر و نقاط دیگر بدن حاصل می‌شود. این بیماری به طور معمول به صورت لکه‌های گرد، صاف، کوچک یا بزرگ روی پوست سر ایجاد و تا جایی که تمام موی سر (Totalis Alopecia) یا کامل بدن (Universal Alopecia) ریزش پیدا کند، می‌تواند پیشروی کند (۴-۱).

بروز فامیلی این بیماری ۴۲-۱۰ درصد می‌باشد، اما در دو قلوهای مونوزیگوت ۵۰ درصد است. این بیماری یک اختلال بسیار شایع است و در حدود ۳ میلیون نفر از جمعیت جهان (۲/۰ درصد) دیده می‌شود (۷-۵). Alopecia areata می‌تواند تمام گروه‌های سنی و هر دو جنس را تحت تأثیر قرار دهد (۹-۸). به طور معمول، این بیماری پوستی غیر قابل پیش‌بینی و دوره‌ای می‌باشد. در هر زمان ممکن است مو دوباره شروع به رشد یا ریزش کند. دوره‌ی این بیماری در هر فرد متفاوت است. علت بیماری مشخص نیست. استرس، زمینه‌ی ژنتیکی، کمبود مواد مغذی، آلرژی و افزایش سن در بسیاری از موارد مطرح می‌شود (۱۰).

روش‌های درمانی مختلفی در درمان Alopecia areata به کار گرفته شده است (۸، ۱۱)؛ از جمله ۱. کورتیکواستروئیدهای موضعی، داخل ضایعه و خوراکی، ۲. ایمونوتراپی با استفاده از DNCB (Dinitrochlorobenzene)، دیفنسیپرون و SABDE

(Squaric acid dibutylester)، ۳. محرک‌هایی مانند فنول، اسید سالیسیلیک، گوگرد، نیتروژن مایع، آنترالین و روغن کرچک هندی، ۴. PUVA (Psoralen + Ultraviolet A) همراه با اشعه‌ی ماورای بنفش (A)، ۵. مینوکسیدیل موضعی و ۶. تاکرولیموس موضعی.

گرچه این روش‌ها با تأثیرات متفاوت در درمان این بیماری به کار گرفته شده‌اند، اما هنوز درمان قطعی برای این بیماری معرفی نشده است.

در مطالعه‌ای که توسط Hunter و همکاران صورت گرفت، از داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی به صورت موضعی در درمان Alopecia areata استفاده شد که نتایج نشان داد روند رشد موها به طور چشمگیری بیشتر بوده است (۱۲). در مطالعه‌ای که توسط Freyschmidt-Paul و همکاران انجام شد، به بررسی اثر تاکرولیموس بر روی موش‌های دچار Alopecia areata پرداختند که آثار چشمگیری از رویش مجدد مو دیده شد (۱۳). در مطالعه‌ی Galadari و همکاران ۲۱ بیمار مبتلا به Alopecia areata تحت درمان با داروی مهارکننده‌ی سیستم ایمنی موضعی قرار گرفتند که بیماران هر ۲ هفته به مدت ۶ ماه ویزیت شدند. در این مدت، رویش مو در بیماران به طور چشمگیری بهتر از بیماران گروه شاهد بود (۱۴).

از آن جایی که در مطالعات اخیر، نقش اتوایمونیتهی و اتوانتی‌بادی‌ها را در بیماری Alopecia areata مطرح نموده‌اند و از داروهای تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی در درمان آن بهره گرفته‌اند (۱) و در تمام انواع Alopecia areata، فولیکول‌های موهنگامی که سیگنال مناسبی دریافت کنند، زنده می‌مانند و برای رشد مجدد آماده خواهند

بیمارانی که ابتلا به Alopecia areata در آن‌ها تأیید شده بود و در درمانگاه پوست الزهرا (س) و مرکز پوست صدیقه‌ی طاهره (س) تحت مراقبت بودند، وارد مطالعه شدند و بعد از لحاظ کردن ملاحظات اخلاقی لازم و گفتن هدف از اجرای مطالعه، از آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد و بیماران به صورت تصادفی در گروه‌های A و B به ترتیب تحت درمان با داروهای کد A و کد B قرار گرفتند. از ضایعات در ۵ مرحله‌ی شروع مطالعه، یک و دو ماه پس از شروع مصرف، یک و سه ماه پس از قطع مصرف عکس گرفته شد و سپس توسط نرم‌افزار Pictzar مساحت سطح ضایعات اندازه‌گیری شد.

روش استفاده از داروها در هر دو گروه بیماران به این صورت بود که روزانه دوبار به مدت دو ماه، اول محلول مینوکسیدیل ۵ درصد به مقدار ۱ cc (۲۰ قطره) و بعد از یک ساعت کرم تاکرولیموس یا کرم دارونما به اندازه‌ای که محل را بپوشاند، استفاده شد. اطلاعات مربوط به هر بیمار در یک چک لیست ثبت و در نهایت داده‌های قبل و بعد از مطالعه پس از جمع‌آوری و رفع نقص، با آزمون Repeated measures ANOVA و به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۰ بیمار مبتلا به Alopecia areata با مساحت و تعداد ضایعات متفاوت در دو گروه درمانی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند که ۶ نفر از آن‌ها به علت عوارض جانبی خفیف تاکرولیموس

شد، مطالعه‌ی اخیر با هدف تنظیم سیستم ایمنی از طریق مصرف تاکرولیموس در کنار مینوکسیدیل در درمان بیماری Alopecia areata انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در بیمارستان الزهرا (س) و مرکز پوست و سالک صدیقه‌ی طاهره (س) زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از مهرماه ۱۳۹۱ لغایت ۱۳۹۲ به مدت یک سال به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به Alopecia areata بود که شرایط زیر را داشتند:

- ۱- محل درگیری Scalp در آن‌ها کمتر از ۵۰ درصد باشد.
 - ۲- سابقه‌ی بیماری خود ایمنی دیگر نداشته باشند.
 - ۳- حساسیت به تاکرولیموس نداشته باشند.
 - ۴- بالای ۲ سال سن داشته باشند.
 - ۵- باردار نباشند و در طی مطالعه باردار نشوند.
 - ۶- سابقه‌ی مصرف کورتیکواستروئید در سه ماه گذشته و یا داروهای دیگر مانند کورتون موضعی یا انترالین یا درمان با PUVA نداشته باشند.
 - ۷- کمتر از ۶ ماه از طول بیماری آن‌ها گذشته باشد.
- این مطالعه از نوع دو سو کور بود؛ به این صورت که تکنسین داروخانه بدون آگاه ساختن پژوهشگر به دو دسته داروهای محلول مینوکسیدیل ۵ درصد (ایرانی، مصرفی، ساخت شرکت پاک دارو) با کرم تاکرولیموس (ایرانی، مصرفی، ساخت شرکت ابوریحان) یا کرم دارونما، کدهای A و B داد و بعد از اتمام آنالیز داده‌ها مشخص شد که کد A مربوط به محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس و کد B مربوط به محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما بوده است.

از جمله خارش، پوسته پوسته شدن، قرمزی و التهاب، به خواست خودشان از مطالعه خارج شدند. ۵۴ بیمار (۹۶ ضایعه) مطالعه را به اتمام رساندند که میانگین سنی در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس $19/6 \pm 36/6$ سال و در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما $14/2 \pm 33/0$ سال می‌باشد. توزیع فراوانی افراد تحت درمان بر حسب گروه‌های درمانی به تفکیک سن و جنس در جدول ۱ آمده است.

میانگین مساحت ضایعات و انحراف معیار در شروع درمان در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس $12/57 \pm 11/97$ cm² و در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما cm^2

$16/31 \pm 15/12$ بوده است. با توجه به این که اختلاف مساحت‌ها از کم کردن مساحت ضایعات در شروع درمان از مساحت ضایعات پس از شروع و قطع درمان به دست آمده است، پس اگر مساحت ضایعات با گذشت زمان کاهش یافته باشد، اختلاف‌ها منفی و بر عکس؛ اگر مساحت افزایش پیدا کرده باشد، اختلاف‌ها مثبت می‌باشد. با توجه به جدول ۲ به نظر می‌رسد که میانگین تغییرات مساحت ضایعات در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما منفی است؛ یعنی سطح ضایعات پس از شروع و قطع درمان کمتر شده است. در حالی که این میانگین‌ها در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس مثبت است؛ یعنی سطح ضایعات پس از شروع و قطع

جدول ۱. توزیع فراوانی افراد تحت درمان بر حسب گروه‌های درمانی به تفکیک سن و جنس

گروه‌های درمانی	سن	تعداد	درصد	جنس	تعداد	درصد
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل + کرم تاکرولیموس	کمتر از ۱۵	۱۴	۲۹/۱۶	مرد	۳۷	۷۷/۰۸
	۱۶-۳۹	۱۱	۲۲/۹۱	زن	۱۱	۲۲/۹۲
	۴۰-۴۹	۷	۱۴/۶۰			
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل + دارونما	بیشتر از ۵۰	۱۶	۳۳/۳۳			
	کمتر از ۱۵	۱۰	۲۰/۸۳	مرد	۳۳	۶۸/۷۵
	۱۶-۳۹	۱۴	۲۹/۱۶	زن	۱۵	۳۱/۲۵
	۴۰-۴۹	۱۷	۳۵/۴۱			
	بیشتر از ۵۰	۷	۱۴/۶۰			
کل	-	۹۶	۱۰۰	-	۹۶	۱۰۰

جدول ۲. وضعیت میانگین تغییرات سطح ضایعات پس از شروع و قطع درمان

گروه‌های درمانی	زمان	میانگین تغییرات سطح ضایعات \pm انحراف معیار
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس	۱ ماه پس از مصرف	$0/79 \pm 3/49$
	۲ ماه پس از مصرف	$1/67 \pm 3/08$
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و دارونما	۱ ماه پس از قطع	$2/14 \pm 6/23$
	۳ ماه پس از قطع	$2/94 \pm 8/58$
	۱ ماه پس از مصرف	$-1/34 \pm 5/84$
	۲ ماه پس از مصرف	$-2/10 \pm 8/55$
	۱ ماه پس از قطع	$-2/85 \pm 10/77$
	۳ ماه پس از قطع	$-3/74 \pm 13/03$

درمان بیشتر شده است.

جدول ۳ و ۴ میانگین تغییرات سطح ضایعات را به ترتیب در گروه‌های درمانی و سنی و جنسی مختلف در زمان‌های یک و دو ماه پس از شروع و یک و سه ماه پس از قطع درمان نشان می‌دهد.

جدول ۲ نشان دهنده‌ی میانگین تغییرات سطح ضایعات از زمان شروع تا به ترتیب یک و دو ماه پس از شروع و یک و سه ماه پس از قطع درمان می‌باشد.

جدول ۳. وضعیت میانگین تغییرات سطح ضایعات در گروه‌های سنی و درمانی مختلف

گروه‌های درمانی	سن	زمان	میانگین تغییرات سطح ضایعات ± انحراف معیار
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس	کمتر از ۱۵ سال	۱ ماه پس از مصرف	$-0.123 \pm 1/24$
		۲ ماه پس از مصرف	$-0.30 \pm 1/55$
		۱ ماه پس از قطع	$-0.52 \pm 2/47$
		۳ ماه پس از قطع	$-0.56 \pm 3/22$
		۱ ماه پس از مصرف	$0.32 \pm 0/82$
		۲ ماه پس از مصرف	$0.71 \pm 1/86$
۱۶-۳۹ سال		۱ ماه پس از قطع	$1/10 \pm 2/53$
		۳ ماه پس از قطع	$1/25 \pm 3/55$
		۱ ماه پس از مصرف	$4/85 \pm 7/79$
		۲ ماه پس از مصرف	$7/46 \pm 9/11$
		۱ ماه پس از قطع	$9/49 \pm 10/13$
		۳ ماه پس از قطع	$14/92 \pm 13/31$
بیشتر از ۵۰ سال		۱ ماه پس از مصرف	$0.24 \pm 1/74$
		۲ ماه پس از مصرف	$1/52 \pm 4/84$
		۱ ماه پس از قطع	$1/97 \pm 6/18$
		۳ ماه پس از قطع	$1/93 \pm 7/80$
		۱ ماه پس از مصرف	$-2/00 \pm 2/43$
		۲ ماه پس از مصرف	$-2/84 \pm 3/11$
کمتر از ۱۵ سال		۱ ماه پس از قطع	$-3/43 \pm 3/91$
		۳ ماه پس از قطع	$-4/11 \pm 4/51$
		۱ ماه پس از مصرف	$-2/48 \pm 4/31$
		۲ ماه پس از مصرف	$-3/05 \pm 4/58$
		۱ ماه پس از قطع	$-3/81 \pm 6/05$
		۳ ماه پس از قطع	$-4/67 \pm 6/64$
۱۶-۳۹ سال		۱ ماه پس از مصرف	$-0/20 \pm 6/75$
		۲ ماه پس از مصرف	$-0/86 \pm 10/59$
		۱ ماه پس از قطع	$-1/77 \pm 12/69$
		۳ ماه پس از قطع	$-3/14 \pm 14/95$
		۱ ماه پس از مصرف	$-0/85 \pm 9/41$
		۲ ماه پس از مصرف	$-2/19 \pm 14/34$
بیشتر از ۵۰ سال		۱ ماه پس از قطع	$-2/76 \pm 19/36$
		۳ ماه پس از قطع	$-2/77 \pm 24/58$

جدول ۴. وضعیت میانگین تغییرات سطح ضایعات در گروه‌های جنسی و درمانی مختلف

گروه‌های درمانی	جنس	زمان	میانگین تغییرات سطح ضایعات (انحراف معیار)
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس	مرد	۱ ماه پس از مصرف	$0/84 \pm 3/64$
		۲ ماه پس از مصرف	$1/72 \pm 5/23$
		۱ ماه پس از قطع	$2/08 \pm 5/95$
	زن	۳ ماه پس از قطع	$2/58 \pm 7/10$
		۱ ماه پس از مصرف	$0/61 \pm 3/09$
		۲ ماه پس از مصرف	$1/50 \pm 4/79$
تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و دارونما	مرد	۱ ماه پس از قطع	$2/36 \pm 7/39$
		۳ ماه پس از قطع	$4/13 \pm 12/75$
		۱ ماه پس از مصرف	$-0/03 \pm 5/30$
	زن	۲ ماه پس از مصرف	$-0/47 \pm 8/56$
		۱ ماه پس از قطع	$-0/62 \pm 10/36$
		۳ ماه پس از قطع	$-0/99 \pm 12/41$
تحت درمان با دارونما	مرد	۱ ماه پس از مصرف	$-4/22 \pm 6/10$
		۲ ماه پس از مصرف	$-5/71 \pm 7/57$
	زن	۱ ماه پس از قطع	$-7/76 \pm 10/35$
		۳ ماه پس از قطع	$-9/78 \pm 12/69$

جدول ۵ اثر هر یک از عوامل سن، جنس و گروه‌های درمانی را در طول مدت پیگیری نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود متغیر سن در هیچ یک از زمان‌های مطالعه معنی‌دار نمی‌باشد ($P > 0/050$). متغیر جنس نیز در هیچ یک از زمان‌های مطالعه معنی‌دار نمی‌باشد، جز در زمان یک ماه پس از شروع درمان ($P = 0/030$). متغیر گروه‌های درمانی در تمام زمان‌ها معنی‌دار می‌باشد جز یک ماه پس از شروع درمان ($P = 0/059$).

برای بررسی ارتباط میان تغییرات سطح ضایعات در طول مدت پیگیری بیماران با گروه‌های درمانی، سن و جنس از تحلیل اندازه‌های تکرار شده (Repeated measures ANOVA) استفاده شد. در این تحلیل، تغییرات سطح ضایعات در زمان‌های یک و دو ماه پس از شروع درمان و یک و سه ماه پس از پایان درمان نسبت به سطح ضایعات در ابتدای معالجه به عنوان متغیر وابسته و متغیرهای گروه‌های درمانی، سن و جنس متغیرهای مستقل مطالعه هستند.

جدول ۵. کواریانس جهت بررسی ارتباط جنس و سن و گروه‌های درمانی با زمان‌های مصرف داروها

متغیر وابسته	متغیر مستقل	ضریب	انحراف معیار
۱ ماه پس از درمان	جنس (زن)	-۲/۴	۰/۰۳
	گروه (تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما)	-۱/۸۶	۰/۰۶
	سن	-۰/۰۲	۰/۴۸
۲ ماه پس از درمان	جنس (زن)	-۲/۹۷	۰/۰۷۶
	گروه (تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما)	-۳/۴	۰/۰۲
	سن	-۰/۰۴	۰/۳۵
۱ ماه پس از قطع	جنس (زن)	-۳/۷۸	۰/۰۶
	گروه (تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما)	-۴/۵۳	۰/۰۱
	سن	-۰/۰۴	۰/۳۹
۳ ماه پس از قطع	جنس (زن)	-۴/۱۱	۰/۱۱
	گروه (تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما)	-۶/۱۴	۰/۰۱
	سن	-۰/۰۶	۰/۳۸

نیست. مینوکسیدیل باعث گشادی عروق منطقه می‌شود، اما ممکن است اثر رویشی آن به دلیل تحریک رشد سلولی باشد. بعضی از متخصصین، مینوکسیدیل بر سیستم ایمنی را در رشد مجدد موها مؤثر می‌دانند (۱۶).

تاکرولیموس یک داروی مهار کننده‌ی سیستم ایمنی با خواص ضد التهابی از دسته‌ی ماکرولیدها می‌باشد که مکانیسم عمل آن در درجه‌ی اول مهار عمل کلسینورین می‌باشد که منجر به وقفه در رونویسی ژن طیف وسیعی از سیتوکین‌های پیش التهابی و در نتیجه مهار فعالیت سلول‌های T می‌شود. پماد تاکرولیموس (۰/۳ درصد و ۰/۱ درصد برای بزرگسالان و ۰/۳ درصد برای کودکان) یک درمان مؤثر برای درمانیت آتوپیک از تنه و اندام‌ها و همچنین مناطق حساس بدن از جمله صورت می‌باشد. بر خلاف کورتیکواستروئیدهای موضعی، پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد با سنتز کلاژن دخالت نمی‌کند و منجر به آتروفی پوست نمی‌شود. جذب

بحث

سلول‌های CD۴ و CD۸ نقش مهمی در پاتوژنز Alopecia areata دارند. سلول‌های CD۸ به عنوان سلول‌های مؤثر عمل می‌کنند و سلول‌های CD۴ نقش کمک کننده دارند (۱۵). مینوکسیدیل (Minoxidil) ابتدا به عنوان داروی فشار خون در داروخانه‌ها موجود بود تا این که به طور اتفاقی متوجه شدند که یکی از عوارض این دارو ایجاد پرمویی است. همین مسأله باعث شد تا دانشمندان تحقیقات زیادی را انجام دهند تا بالاخره موفق شدند به فرم موضعی این دارو برای رشد مو دست پیدا کنند. مینوکسیدیل برای درمان ریزش موی مردانه (Male pattern hair loss) و ریزش موی زنانه (Female pattern hair loss) به کار می‌رود. این دارو گاهی در درمان سایر انواع ریزش مو (Hair loss) مثل تاسی منطقه‌ای (Alopecia areata) یا بعد از پیوند مو و شیمی‌درمانی هم کاربرد دارد. مکانیسم اثر مینوکسیدیل به طور دقیق مشخص

در مطالعه‌ای که توسط Price و همکاران به انجام رسید، نتایج نشان داد که بیماران با Alopecia areata مقاوم به درمان برای مدت طولانی‌تری کاندید مناسبی برای درمان با پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد نیستند (۲۴).

مشابه با نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی ما، میانگین تغییرات مساحت ضایعات در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم دارونما، منفی است؛ یعنی سطح ضایعات پس از شروع و قطع درمان کمتر شده است، در حالی که این میانگین‌ها در گروه تحت درمان با محلول مینوکسیدیل و کرم تاکرولیموس مثبت است؛ یعنی سطح ضایعات پس از شروع و قطع درمان بیشتر شده است. اما میانگین مساحت ضایعات در سنین مختلف و در زن و مرد تفاوتی نداشته است.

شاید علت عدم تأثیر تاکرولیموس در این بیماران، نفوذ پذیری کم این دارو در مقایسه با مدل‌های حیوانی، دوره‌ی درمان ناکافی، شدت بیماری در بیماران مورد مطالعه و یا عدم مصرف کافی و به موقع دارو (با توجه به این که دارو در منزل و توسط خود بیماران استفاده می‌شد) بوده است.

نتیجه‌گیری

محلول مینوکسیدیل ۵ درصد به تنهایی پاسخ‌دهنده‌ی تحریکی بهتری نسبت به مصرف توأم آن با پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد در طول دو ماه مصرف دارو و سه ماه پیگیری بیماران مبتلا به Alopecia areata نشان داد. پماد تاکرولیموس عوارض جانبی خفیفی از جمله خارش، پوسته پوسته شدن، قرمزی و التهاب دارد که منجر به خارج شدن ۶ نفر از بیماران از

سیستمیک پماد تاکرولیموس ۰/۳ درصد یا ۰/۱ درصد در کودکان و بزرگسالان حداقل می‌باشد. از این رو، عوارض جانبی که با مصرف نوع خوراکی آن مشاهده می‌شود، با مصرف فرم موضعی آن دیده نمی‌شود (۱۷).

به تازگی گزارش‌هایی در مورد تأثیر بسیار خوب تاکرولیموس موضعی در مدل‌های آزمایشگاهی حیوانات تاس توسط Freyschmidt_Paul و همکاران منتشر شده است (۱۳). McElwee و همکاران گزارش کرده‌اند که پماد تاکرولیموس در موش‌های C₃H/HeJ مبتلا به Alopecia areata موجب رشد مجدد مو می‌شود (۱۸). Maurer و همکاران (۱۹) و Jiang و همکاران (۲۰) گزارش کرده‌اند که تاکرولیموس موضعی تأثیر مثبتی در رویش مجدد مو و کاهش التهاب فولیکول‌های مو در موش‌های آزمایشگاهی تاس Dundee داشته است.

به طور جداگانه‌ای Yamamoto و همکاران گزارش کرده‌اند که تاکرولیموس باعث القای فاز آنژن و مهار فاز کاتاژن در موش‌های C₅₇/BJ₆J شده است (۲۱).

اما در مطالعه‌ای که توسط Herkal و همکاران در کالج پزشکی Navodaya و مرکز تحقیقات Raichur انجام شد، مشاهده شد که محلول مینوکسیدیل ۲ درصد در مقایسه با پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد، اثر تحریکی بهتری بر رشد موها در درمان Alopecia areata خفیف تا متوسط داشته است (۲۲). Ruzicka و همکاران نیز از تاکرولیموس موضعی به مدت ۶ ماه در درمان بیماران مبتلا به Alopecia areata استفاده کردند که شواهدی از رویش مجدد مو مشاهده نشد (۲۳).

در درمان درماتیت آتوپیک استفاده می‌شده است، اما در درمان بیماران مبتلا به Alopecia areata در مقایسه با محلول مینوکسیدیل مؤثر نمی‌باشد.

مطالعه شد. پماد تاکرولیموس یک داروی تنظیم کننده‌ی ایمنی می‌باشد که جذب سیستمیک و در نتیجه عوارض جانبی آن اندک می‌باشد. از سال‌ها قبل

References

1. Ali A, Martin JM. Hair growth in patients alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(1): 62-4.
2. Hon KL, Leung AK. Alopecia areata. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011; 5(2): 98-107.
3. Schweiger ES, Boychenko O, Bernstein RM. Update on the pathogenesis, genetics and medical treatment of patterned hair loss. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(11): 1412-9.
4. Rastmanesh R. Alopecia and ocular alterations: a role for Minoxidil? *J Recept Signal Transduct Res* 2010; 30(3): 189-92.
5. Firooz A, Firoozabadi MR, Ghazisaidi B, Dowlati Y. Concepts of patients with alopecia areata about their disease. *BMC Dermatol* 2005; 5: 1.
6. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ, III. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70(7): 628-33.
7. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6): 1082-4.
8. Epstein E. Evidence-based treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(4): 640-2.
9. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996; 35(1): 22-7.
10. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27(5): 405-9.
11. de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 7th ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 2004. p. 43-5, 63.
12. Hunter N, Shaker O, Marei N. Diphencyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(1): 2-10.
13. Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, McElwee KJ, Happle R, Kissling S, Sundberg JP, et al. Treatment of alopecia areata in C3H/HeJ mice with the topical immunosuppressant FK506 (Tacrolimus). *Eur J Dermatol* 2001; 11(5): 405-9.
14. Galadari I, Rubaie S, Alkaabi J, Galadari H. Diphenylcyclopropenone (diphencyprone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata (AA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35(10): 397-401.
15. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol* 2002; 138(7): 916-22.
16. Spindler JR. The safety of topical minoxidil solution in the treatment of pattern baldness: the results of a 27-center trial. *Clin Dermatol* 1988; 6(4): 200-12.
17. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998; 5: 74-84.
18. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol* 1997; 137(4): 491-7.
19. Maurer M, Handjiski B, Paus R. Hair growth modulation by topical immunophilin ligands: induction of anagen, inhibition of massive catagen development, and relative protection from chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1997; 150(4): 1433-41.
20. Jiang H, Yamamoto S, Kato R. Induction of anagen in telogen mouse skin by topical application of FK506, a potent immunosuppressant. *J Invest Dermatol* 1995; 104(4): 523-5.
21. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 1994; 102(2): 160-4.
22. Herkal KC, Patil S, Yogeesh HR, Thimmappa RM, Cholachaguddar L. Study of therapeutic comparison of tacrolimus 0.1% and minoxidil 2% in alopecia areata. *Our Dermatology Online* 2013; 4(3): 306-10.

23. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? Arch Dermatol 1999; 135(5): 574-80.

24. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2005; 52(1): 138-9.

Comparing the Efficiency of Combination of Minoxidil Solution and Tacrolimus Cream with Minoxidil Solution Alone in the Treatment of Alopecia Areata

Fariba Iraj MD¹, Seyed Mohsen Hosseini PhD², Amir Hossein Siadat MD³,
Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD⁴, Zahra Mashhadi⁵

Original Article

Abstract

Background: Alopecia areata is an idiopathic disease in which there is patchy hair loss. Many treatments for hair loss coin (less than 50% hair loss) has been proposed Including corticosteroid injections, topical 5% minoxidil, and anthralin cream or ointment on the skin without hair. Since recent studies on the role of autoantibodies and autoimmune disease in alopecia areata have raised and the drugs used in its treatment are immunomodulators, this study aimed to compare the efficiency of tacrolimus and minoxidil with minoxidil alone in the treatment of alopecia areata.

Methods: This randomized, double-blind clinical trial study was done in Alzahra Hospital and Sedigheh Tahira Center of Dermatology and Leishmaniasis, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, from September 2012 to September 2013. In this study, 96 lesions in 54 patients with alopecia areata with various size and number of lesions were studied in two treatment groups. One group recived minoxidil 5% solution and tacrolimus 0.1% cream, and the other received minoxidil 5% solution and placebo cream. The mean lesion area at the onset of treatment, one and two months after starting the treatment, and one and three months after ending the therapy were measured compared between the groups in both sexes and various ages.

Findings: After the treatment, the lesions in group minoxidil and tacrolimus increased and in the group treated with placebo cream and minoxidil solution decreased.

Conclusion: In our study, minoxidil 5% solution alone was more effective in treatment of alopecia areata compared to combination of minoxidil 5% solution and tacrolimus 0.1% cream.

Keywords: Alopecia areata, Minoxidil, Tacrolimus

Citation: Iraj F, Hosseini SM, Siadat AH, Nilforoushzadeh MA, Mashhadi Z. **Comparing the Efficiency of Combination of Minoxidil Solution and Tacrolimus Cream with Minoxidil Solution Alone in the Treatment of Alopecia Areata.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(269): 2315-25

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Assistant Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

5- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Zahra Mashhadi, Email: ali14_313@yahoo.com