مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲٤، شماره ٤، زمستان ۱۳۸۵: ٤٠٤-۳۹۹

● مقاله تحقیقی

کارآزمایی بالینی مقایسه تأثیر دوز پایین پردنیزولون خوراکی با دوز رایج در درمان پور پورای ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک

دکتر سید محسن رضوی[1]*
دکتر معصومه سهیلی[2]
احسان شریفی پور[3]
امیر شیرعلی[3]
مهدی رضایی[3]

۱. استادیار بیماری‌های هماتولوژیست انکولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲. پزشک عمومی
۳. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

*نشانی نویسنده مسئول: تهران، خیابان کریم‌خان‌زند، خیابان به آفرین، بیمارستان فیروزگر، تلفن: ٦٦٤٦٧٩٠١، فکس: ۲۲۸۰٤٤١٤
پست الکترونیک: s-m-raz@yahoo.com

چکیده

زمینه: بیماری ITP با تخریب پلاکت‌ها به دنبال رسوب آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی ایجاد شده و منجر به کاهش تعداد پلاکت‌های خون محیطی می‌شود که در نتیجه آن خونریزی‌های خودبخودی پوستی (پتشی- پورپورا) و خونریزی مخاطی (لثه، بینی و ...) ایجاد می‌گردد. جهت درمان آن از پردنیزولون ۱ mg/kg/day استفاده می‌شود که عوارض جسمی و روانی برای بیماران پدید می‌آورد.

روش کار: نوع مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) می‌باشد. ۸۰ بیمار ITP به دو گروه ٤۰ نفری دریافت کننده دوز رایج و دریافت کننده دوز پایین ۵ mg/kg/day تقسیم شدند (نمونه‌گیری تصادفی)[1]. شمارش پلاکتی معیار پاسخ به درمان در نظر گرفته شد که قبل از درمان، ماه سوم و ماه بیست وچهارم اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: در مجموع ۹۰٪ بیماران پاسخ درمانی کلی (پاسخ نسبی و کامل) به پردنیزولون خوراکی دادند که پاسخ به درمان در دوگروه اختلاف معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵). ۸ بیمار مورد اسپلنکتومی (شکست درمان دارویی) قرار گرفتند که بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P> ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌شود در شروع درمان بیماران ITP اولیه از دوز پایین پردنیزولون استفاده شود زیرا به نظر می‌رسد در پاسخ به درمان با دوزهای بالاتر تفاوت معنی‌داری وجود نداشته باشد. این در حالی است که عوارض دارو در دوزهای پایین کمتر دیده شده در نتیجه تحمل بیماررا برای ادامه درمان افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: پورپورای ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک، پردنیزولون خوراکی، دوز رایج

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸٤/۵/۱۳ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۱۲/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۲۰

1- Random Allocation

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

پورپورای ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک (ITP) یک بیماری خونی شایع می‌باشد که با ترومبوسیتوپنی پایدار مشخص می‌گردد. این بیماری به واسطه وجود اتوآنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی در خون که به گلیکوپروتیین‌های غشای پلاکت‌ها متصل شده و باعث تخریب آنها در سیستم رتیکولواندوتلیال، به ویژه کبد و طحال می‌شوند، ایجاد می‌گردد [۱، ۲]. طیف تظاهرات بالینی این بیماری از یک ترومبوسیتوپنی خفیف و بی‌علامت تا نوع شدید همراه با پتشی و پورپورا متنوع است [۳].

ITP براساس طول مدت بیماری به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می‌شود. ITP حاد در کودکان شایع‌تر است در حالیکه ITP مزمن، ۸۰٪ موارد در بالغین اتفاق می‌افتد [۴] کورتیکواستروییدها خط اول درمان بیماری ITP می‌باشند [۵] اسپلنکتومی در بیمارانی که به درمان با استروییدها پاسخ نداده و نیز آنهایی که دچار عوارض جانبی نا مطلوب ناشی از دوزهای بالای استروییدها گردیده‌اند، اندیکاسیون پیدا می‌کند [۱، ۸-۶]. هر چند در ۱۹ تا ۳۸ درصد از بیمارانی که اسپلنکتومی می‌شود نیز سرانجام دچار عود بیماری می‌گردند [۱، ۶].

دوزهای بالای کورتیکواستروییدها دارای عوارض جانبی زیاد و متنوعی از جمله سردرد، پر اشتهایی، ضعف و بی‌حالی. عوارض قلبی عروقی، عوارض چشمی، عوارض متابولیک و افزایش احتمال عفونت‌ها می‌باشد [۳] هدف این مطالعه بررسی اثر بخشی دوز پایین پردنیزولون خوراکی در درمان ITP است تا با تأثیر یکسان در افزایش پلاکت از عوارض کمتری برخوردار باشد.

روش کار

مطالعه انجام شده از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی[1] می‌باشد. این مطالعه در کلینیک‌های خون و بخش‌های داخلی بیمارستان‌های حضرت رسول (ص)، فیروزگر، شهدای هفتم تیر امام خمینی و شریعتی از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ صورت گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۶۰-۱۴ سال، داشتن طحال به اندازه طبیعی و ابتلا به ITP اولیه حاد بود. بیمارانی که کراتینین بیش‌تر از ۱/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، دیابت، ANA مثبت، لکوسیت کمتر از ۴۰۰۰ یا بیشتر از ۱۰۸۰۰ و علائم حاملگی داشتند، از مطالعه خارج گردیدند. حجم نمونه با احتساب خطای آلفا ۵٪ و خطای بتای ۲۰٪، ۸۰ نفر محاسبه شد.

بیماران به صورت تصادفی[2] در دو گروه چهل نفری تقسیم شدند به طوری که در گروه اول، بیماران روزانه یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن پردنیزولون خوراکی (دوز رایج) و در گروه دوم روزانه نیم میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن پردنیزولون خوراکی (دوز پایین) دریافت کردند.

دو گروه از نظر توزیع سنی و جنسی همسان[3] شدند.

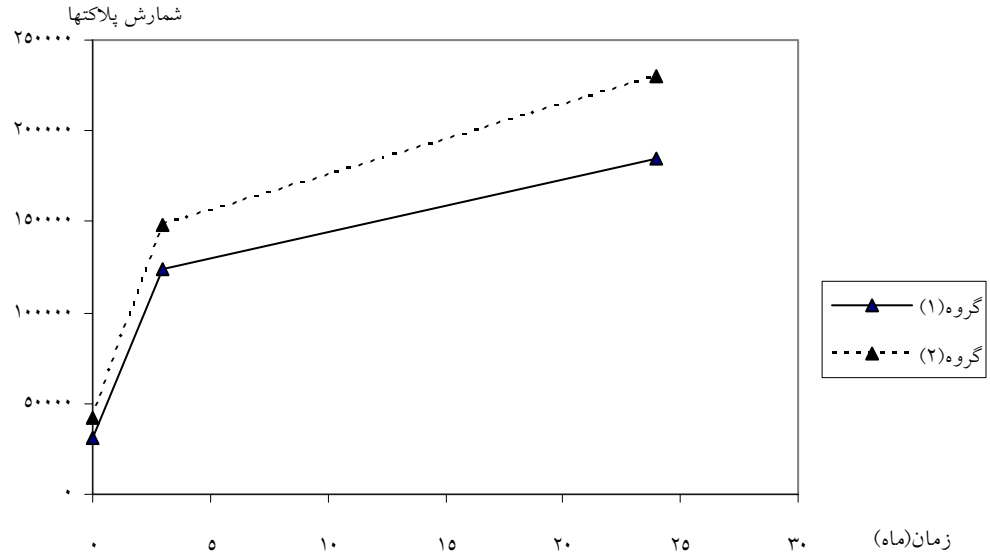
انتخاب بیماران به روش Random Allocation از پنج بیمارستان صورت گرفت. پاسخ به درمان با شمارش پلاکت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. تعداد پلاکت‌ها قبل از شروع درمان، ماه سوم، ماه بیست و چهارم بعد از شروع درمان اندازه‌گیری شد.

پاسخ کامل به درمان، افزایش پلاکت‌ها بیش تر از ۱۵۰ هزار در میکرولیتر و پاسخ نسبی به درمان، رسیدن شمارش پلاکت‌ها به میزان ۱۰۰ تا ۱۵۰ هزار در میکرو لیتر در نظر گرفته شد [۳]. از نرم افزار SPSS برای تحلیل آماری استفاده شد. مقایسه متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مجذور کای (chi-square) و متغیرهای کمی با استفاده از آزمون t بین ۲ گروه انجام شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

1 - Randomized Clinical Trial

2 - Randomization
3 - Matching

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار۱- مقایسه تغییرات زمانی شمارش پلاکت‌ها در دو گروه

نتایج

از ۸۰ بیمار بررسی شده ۵۸ بیمار (۷۲/۵٪) زن و ۲۲ بیمار (۲۷/۵ ٪) مرد بودند. میانگین سنی بیماران (SD = ۱۲/۲) ۳۴/۲۷ بود.

از ۴۰ بیمار مورد مطالعه میانگین سنی در گروه اول ۳۳/۳۷ (SD=۱۲/۵۸) و در گروه دوم ۳۵/۱۷ (SD=۱۱/۹۲) بود.

در طی مطالعه به منظور بررسی میزان پاسخ به درمان، شمارش پلاکت انجام گرفت که در بررسی کل ۸۰ بیمار، میانگین پلاکت قبل از شروع درمان (SD=۶۹۱۲) ۳۸۱۵۰ به دست آمد. میانگین پلاکت ماه سوم به (SD=۲۳۲۱۰) ۱۳۵۸۱۲ افزایش یافت و پلاکت ماه بیست و چهارم (SD=۳۹۱۴۱) ۱۹۲۰۲۷ بود.

الگوی زمانی تغییرات شمارش پلاکت‌ها در دو گروه (در کل) نسبت به یکدیگر مشابه می باشد (نمودار ۱).

جدول ۱ مقایسه میزان پلاکت قبل و بعد از درمان را در دو گروه نشان می‌دهد.

در آنالیز تحلیلی تفاوت معنی‌داری بین میانگین پلاکت‌ها قبل از شروع درمان، در طول درمان و در زمان خاتمه درمان بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت (P > ۰/۰۵ و T-test).

در این مطالعه ۷۲ بیمار (۹۰٪) به درمان با پردنیزولون خوراکی پاسخ کامل و نسبی دادند. نکته قابل ذکر در این مطالعه اینست که از کل ۸۰ بیمار مورد بررسی ۸ بیمار در نهایت اسپلنکتومی شدند. این بیماران در گروه دوم قرار داشتند و پاسخ درمانی مناسبی به درمان دارویی ندادند. افزایش دوز پردنیزولون به mg/kg ۱ نیز تأثیری در افزایش شمارش پلاکت‌های آنها نداشت و نهایتاً تحت عمل جراحی اسپلنکتومی قرار گرفتند. این افراد که در کل ۱۰٪ افراد مورد پژوهش را شامل می‌شدند از ادامه مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه عوارض ناشی از مصرف پردنیزولون در دو دوز پایین و رایج مقایسه گردید. آنالیز تحلیلی مقایسه عوارض، روشن ساخت بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو در گروه اول به طور معنی‌داری از گروه دوم بیشتر بوده است (P<۰/۰۵ و Chi-square) .

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱- مقایسه میزان پلاکت در دو گروه قبل و پس از درمان			
	قبل از درمان	۳ماه پس از درمان	۲سال پس از درمان
گروه اول ۱ mg/kg	۳۰۶۵۰	۱۲۳۸۲۵	۱۸۵۱۵۶
	SD =۵۳۳۱	SD=۲۱۳۱۱	SD=۳۲۹۱۷
گروه دوم۰،۰۵ mg/kg	۴۱۵۵۰	۱۴۷۸۰۰	۲۳۰۱۷۵
	SD=۶۲۱۲	SD=۲۲۸۱۳	SD=۳۷۷۹۰

از عوارض ناشی از دارو می‌توان به سردرد اشاره کرد که در کل ۸۰ بیمار مورد بررسی، ۵۰ بیمار (۶۲/۵٪) از سردرد خفیف و ۹ بیمار (۱۱/۳٪) از سردرد با شدت متوسط شکایت داشتند که از این تعداد ۲۳ بیمار (۵۷/۵٪) با سردرد خفیف و همه ۹ بیمار با سردرد شدید، در گروه اول قرار داشتند؛ اما در گروه دوم، ۲۷ بیمار (۶۷/۵٪) از سردرد خفیف شاکی بودند.

پراشتهایی یکی دیگر از عوارض ناشی از مصرف کورتیکواستروییید می‌باشد که از کل بیماران مورد مطالعه ۳۹ بیمار (۴۸/۸٪) از پراشتهایی خفیف و ۸ بیمار (۱۰٪) از پراشتهایی متوسط شکایت داشتند که از این تعداد ۲۱ بیمار (۵۲/۵٪) با پراشتهایی خفیف و ۸ بیمار (۱۰٪) با پراشتهایی شدید در گروه اول قرار داشته و ۱۸ بیمار (۴۵٪) با پراشتهایی خفیف در گروه دوم قرار داشتند.

کمترین عارضه استریا بود که در ۱۰ درصد از بیماران دریافت کننده دوز رایج، دیده شد. این عارضه در گروهی که دوز پایین دریافت می‌کردند دیده نشد.

بیشترین عارضه ضعف بود که در ۸۰ درصد از بیماران دریافت کننده دوز رایج و ۷۵/۵ درصد از بیمارانی که دوز پایین دارو را دریافت می‌کردند، دیده شد.

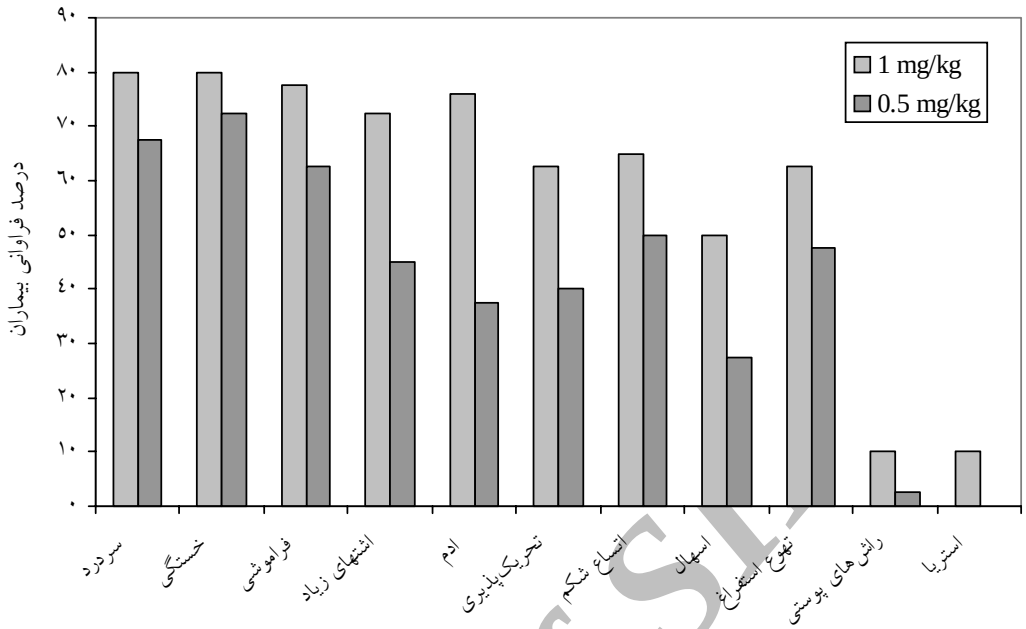
دیگر عوارض نیز به همین ترتیب مقایسه شد (نمودار ۲).

بحث

پردنیزولون به طور گسترده ای در درمان ITP استفاده می‌شود [۹] با توجه به مکانیسم اتوایمیون برای بیماری ITP، درمان اولیه در بزرگسالان مبتلا به ترومبوسیتوپنی در ۵۰ سال گذشته، پردنیزولون با دوز ۱ mg/kg بوده است که شمارش پلاکتی در اغلب این بیماران افزایش می‌یابد [۱۲]. مکانیسم افزایش شمارش پلاکتی پس از درمان با پردنیزولون از طریق کاهش آنتی‌بادی‌های مرتبط با پلاکت (PAAs) و آنتی‌بادی‌های متصل به پلاکت (PBAs) می‌باشد [۱۳].

اکثر بیماران دو سال بعد از قطع درمان با کورتیکواستروییید پاسخ نسبی یا کامل می‌دهند [۱۴]. اسپلنکتومی درمان سنتی در بیمارانی است که به کورتیکواستروییید جواب نمی دهند [۱۳] در مطالعه حاضر ۹۰ درصد بیماران به درمان با پردنیزولون خوراکی، پاسخ نسبی و کامل دادند و ۸ بیمار در نهایت اسپلنکتومی شدند که این بیماران به استروییید مقاوم بودند و در مقایسه پاسخ به درمان بیماران پاسخ دهنده به درمان با استروییید بین دو گروه دوز پایین و دوز رایج تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد در مطالعه Ohmine و همکاران که بر روی ۵۹ بیمار مبتلا به ITP صورت گرفته است تفاوت آماری معنی‌داری از جهت پاسخ کامل بین دو گروه دریافت کننده دوز پایین و دوز رایج مشاهده نشد [۹] که با یافته‌های مطالعه یکسان می‌باشد. در مطالعه دیگری که Mazzukoni و همکارانش انجام داده اند پاسخ به درمان در گروه دریافت کننده دوز پایین (۰/۵ mg / kg) و دوز رایج (mg / kg ۱/۵) تفاوت معنی‌داری نداشت [۱۰] که یافته‌های این مطالعه نیز تأیید کننده نتایج مطالعه ما می‌باشد.

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۲ – مقایسه عوارض دارو در دو گروه

عوارض جانبی درمان با گلوکوکورتیکوئید شامل علایم و نشانه‌های افزایش کورتیزول خون از جمله افزایش وزن، اختلالات رفتاری، ادم و ... می‌باشد [۱۵].

در مطالعه حاضر مقایسه عوارض جانبی در دو گروه، روشن ساخت که بیماران دریافت کننده دوز رایج، دچار عوارض بیشتری می‌شوند.

به نظر می‌رسد درمان بیماران ITP امروزه بیشتر بر اساس تجارب شخصی پزشکان می‌باشد [۱۱] و روش‌های درمانی و عواقب آنها در این بیماران با سؤالات زیاد و پاسخ داده نشده بسیاری، همراه است [۴].

بسیاری از بیماران مبتلا به ITP اظهار می‌دارند که درمان برای آنها بدتر از خود بیماری است زیرا درمان غالباً عوارض جانبی بالقوه ای برای آنها به همراه دارد [۱۲].

در نهایت با توجه به این که پاسخ به درمان به دست آمده در دوزهای پایین با دوزهای بالاتر تفاوتی ندارد و از طرف دیگر عوارض ناشی از مصرف دارو و نیز در دوزهای پایین کمتر دیده می‌شود و تحمل بیمار را برای ادامه درمان افزایش می‌دهد، پیشنهاد می‌شود که در بیماران مبتلا به ITP اولیه که در شرایط خونریزی تهدید کننده نمی‌باشند، ابتدا از دوزهای پایین پردنیزولون خوراکی (روزانه ۰/۵ mg / kg) به منظور تحمل بهتر و عوارض جانبی کمتر، استفاده گردد.

Archive of SID

www.SID.ir

مراجع

1. *Hong-qiang l, lei Z, Hui Z, Lin-xiang J, Ren-chi Y. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult chinese patients: a retrospective single – centered analysis of 1791 cases. Chin Med J 2005; 118(1): 34-37.*
2. *Yang R, Han ZC. Pathogenesis and management of chronic immune thrompocytopenic purpura: an apdate. Int J Hematol 2002; 71: 18-24.*
3. *G. R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F, Paraskeras, J. P. Greer, G. M. Rodgers. Wintrob's Clinical Hematology. 10th edition. Williams and Wilkins. 1999; Vo. 2, 1583-1593.*
4. *Kuhne T, Imbach P. Management of children with acute and chronic immune thrombocytopentic Purpura. Transfusion Science 1998; 19(3) : 26)-268.*
5. *Johnsson V, et al . Alpha –galactosyl ceramide driven expansion of human natural killer T cells in inhibited by prednisolone treatment. Br J Haematol 2004 ; 125(3) : 4000- 404 .*
6. *Gerge JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrompocytopenic purpura : A practice guideline derelopcd by explicit methods for the american society of Hematology. Blood 1996; 88: 33-40.*
7. *Wind G, Schmid KW, Lugering N, et al . Results and prognostic factors of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. J Am Coll Surg 1996; 183: 565-574.*
8. *Chirletti P, Cardi M, Barillari P, et al. Surgical treatment of immune thrombocytopenic purpura. World J Surg 1992; 16: 1001-1005.*
9. *Ohmine k, Izumi T, Muroi K, Shimizu R, Imagawa S, komatsau N, et al . Low dose prednisolone therapy for idiopatic thrompocytopenic purpura . Rinsho ketsueki 2000; 41(1): 8-11.*
10. *Mazzuconi MG, Aresta MC, Peraino M, et al. Longterm follow Up of auto immune thrombocytopenic purpura (ATP) Patients submitted to splene ctomy. Eur J Haematol 1999; 62: 219-222.*
11. *Godeau B, Cherret S, Varet B, et al . Intravenous immunoglobulin or high dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adult with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicenter trial. Lancet 2002; 359 (9300): 23-9.*
12. *James N George, Sara K Vesely. Immune thrombocytopenic purpura let the treatment fit the patient. NEJM 2003; 349(3): 903-5.*
13. *Mizutoni H, Furubagashi T, Imai Y, Koshimagi H, Honda S, Take H, etal. Mechanism of corticosteroid action in ITP experimental study using ITP prone mice, (NZW x BXSB) F1. Blood 1992; 79(4): 942-7.*
14. *Johanna E A Portielje, Rudi G J Westendorp, Hanneke C Kluin-Nelemans, Anneke Brand. Morbidity and mortality in adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Blood 2001; 98(9): 2549-54.*
15. *J N George, S H Woolf, G E Raskob, J S Wasser, L M Aledort, P J Balem, et al. Idiopathic Thrombocytopenic purpura: A Practice guidline developed by explicit methods for the american society of hematology. Blood 1996; 88(1): 3-40.*

Archive of SID

www.SID.ir