

بررسی تأثیر پنتوکسی فیلین در درمان بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

*دکتر فاطمه شیرانی: استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، بخش روماتولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
shiranifa@yahoo.com

دکتر سید مهدی سبط روضاتی: روماتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی اصفهان، اصفهان، ایران. msrowzati@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۴

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: اسپوندیلیت انکیلوزان (Ankylosing spondylitis) یکی از انواع اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها با علت نامعلوم می‌باشد که اثرات گسترده روی اسکلت محوری و محیطی دارد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر پنتوکسی فیلین روی فعالیت شاخص (Bath Ankylosing Spondylitis = Disease Activity Index) بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان در بیماران کنترل نشده مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) می‌باشد.

روش کار: این مطالعه به صورت آزمایشی (Pilot) روی ۳۰ بیمار اسپوندیلیت انکیلوزان با ایندکس Bath ≥ 4 بدون توجه به سایر داروهای قبلی بیمار انجام شد. قرص پنتوکسی فیلین ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به بیماران داده شد و بعد از ۶ و ۱۲ هفته ایندکس فعالیت بیماری بررسی شد. تحلیل اطلاعات با آزمون Paired T test انجام شد و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها: ۳۰ بیمار (۲۶ مرد و ۴ زن) بررسی شدند. متوسط سن آن‌ها $32/42 \pm 8/14$ بود. میانگین ایندکس Bath قبل از شروع پنتوکسی فیلین $6/53 \pm 1/12$ بعد از ۶ هفته $5/17 \pm 1/58$ و بعد از ۱۲ هفته از شروع درمان $4/88 \pm 1/66$ بود ($p < 0.000$). بین ایندکس Bath قبل از شروع پنتوکسی فیلین و ۱۲ هفته بعد از شروع آن تفاوت آماری معنی دار بود.

نتیجه‌گیری: پنتوکسی فیلین می‌تواند برای اسپوندیلیت انکیلوزان کنترل نشده علیرغم مصرف سایر داروها به کار رود.

کلیدواژه‌ها: اسپوندیلیت انکیلوزان، ایندکس Bath، پنتوکسی فیلین.

مقدمه

اسپوندیلیت انکیلوزان یکی از بیماری‌های گروه اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها می‌باشد که مشخصه آن درگیری ستون فقرات گردن، پشتی، کمری و ساکر و ایلیاکها می‌باشد. اسپوندیلیت انکیلوزان یک بیماری التهابی با علت نامعلوم که در دهه دوم و سوم زندگی شروع می‌شود و مردان سه برابر بیشتر از زنان به آن مبتلا می‌شوند. این بیماری شیوع حدود ۰/۲٪ دارد. از آنجایی که بیماری باعث درگیری مفاصل محوری می‌شود، سبب ایجاد محدودیت شدید حرکتی و باعث مشکل در کارهای

روزانه بیمار می‌شود. بیشتر بیماران در گروه خفیف تا متوسط از نظر شدت بیماری قرار دارند^(۱). خط اول درمان شامل مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (Non-steroidal anti-inflammatory drugs = Anti TNF α) و بعد از آن داروهای NSAID'S = Anti-tumor-necrosis-factor- α می‌باشد^(۲). انواعی از آن که در بازار دارویی موجود است عبارتند از: Enbrel, Infliximab, Adalimumab. مطالعات مختلفی روی انواع آن در اسپوندیلیت انکیلوزان شده است^(۳). البته این داروها بسیار گران و بسیاری از بیماران توانایی خرید آن‌ها را ندارند^(۴-۶).

جدول شماره ۱- موارد شش‌گانه ایندکس Bath

در موارد زیر لطفاً وضعیت خود را با توجه به یک هفته اخیر(گذشته) نشان دهید.

- ۱- میزان خستگی و احساس ضعف چقدر بوده است؟
۱۰۹۸۷۶۵۴۳۲۱
- ۲- چه مقدار درد در ناحیه گردن، پشت و لگن داشته‌اید؟
۱۰۹۸۷۶۵۴۳۲۱
- ۳- چه میزان درد و یا تورم در مفاصل به غیر از ناحیه گردن، پشت و لگن داشته‌اید؟
۱۰۹۸۷۶۵۴۳۲۱
- ۴- میزان درد و ناراحتی ناشی از لمس یا فشار یک ناحیه چقدر بوده است؟
۱۰۹۸۷۶۵۴۳۲۱
- ۵- شدت خشکی صبحگاهی در زمان بیدار شدن از خواب چقدر بوده است؟
۱۰۹۸۷۶۵۴۳۲۱
- ۶- چقدر خشکی صبحگاهی شما طول کشیده است؟
۱۰۹۸۷۶۵۴۳۲۱

بیماران به مطالعه، داروهای قبلی آن‌ها تغییری نمی‌کرد. ایندکس Bath شامل ۶ مورد است که هر مورد از ۱ تا ۱۰ نمره می‌گیرد. البته نمره مربوط به گزینه ۵ و ۶ که در ارتباط با خشکی صبحگاهی است، با هم جمع و معدل گیری می‌شود. جمعاً کل نمره بر ۵ تقسیم و شاخص Bath معلوم می‌گردد. پرسشنامه ایندکس Bath در جدول شماره یک آمده است.

با همه بیماران صحبت می‌شد و همه آن‌ها فرم رضایت نامه را پر می‌کردند. داروی پنتوکسی فیلین به صورت قرص (Caplet) ۴۰۰ میلی‌گرمی از شرکت APO کانادا تهیه شده و روزانه سه عدد به بیماران داده می‌شد. بیماران ۱۲ هفته دارو را مصرف می‌کردند و ایندکس Bath در هفته صفر، ۶ و ۱۲ محاسبه می‌شد. تجزیه و تحلیل آماری با کمک برنامه SPSS و آزمون Paired T test انجام می‌شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $8/14 \pm 32/42$ سال بود و میانگین مدت بیماری $6/01 \pm 7/96$ سال بود. $86/7\%$ (۲۶ نفر) مرد و $13/2\%$ (۴ نفر) زن بودند. میانگین BASDAI در نوبت ۰، ۶ و ۱۲ هفته در جدول شماره ۲ آمده است. چون برنامه قبلی بیمار تغییری نمی‌کرد، جزئیات نیامده است. قبل از شروع درمان ایندکس Bath $6/53 \pm 1/73$

پنتوکسی فیلین دارویی با قیمت ارزان و خواص ضد TNF α ضعیف است^(۷). این دارو در بیماری‌های زیادی از جمله اختلالات عروقی، نروپاتی دیابتی، هیپاتیت الکلی و زخم‌های وریدی پا بکار می‌رود^(۸،۹). در بیماری‌های روماتیسمی گزارشاتی از مصرف آن در آرتريت روماتوئید، بعضی واسکولیت‌ها مثل بهجت، وگنر گرانولوماتوزیس و نفریت لوپوسی وجود دارد که همگی نشان گر تأثیر این دارو در این بیماری‌ها می‌باشد^(۱۰-۱۲). ولی هیچ مطالعه‌ای از مصرف آن در اسپوندیلیت انکیلوزان نشده است. با توجه به گرانی داروهای آنتی-TNF α و خط دوم بودن آن‌ها در درمان اسپوندیلیت انکیلوزان بعد از مصرف NSAID'S تصمیم گرفتیم از پنتوکسی فیلین که اثرات ضد TNF α دارد، در این بیماران استفاده کنیم.

روش کار

مطالعه از نوع مداخله‌گر بوده و در درمانگاه بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) به صورت Pilot روی ۳۰ بیمار اسپوندیلیت انکیلوزان انجام شد. همه بیماران اسپوندیلیت انکیلوزان که BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Index) آن‌ها بیشتر از ۴ بود، (که نشانه فعالیت بیماری است) وارد مطالعه و به برنامه درمانی آن‌ها پنتوکسی فیلین اضافه شد. درمان قبلی بیماران شامل NSAID's سولفاسالازین و یا عدم مصرف دارویی بود. با ورود

جدول شماره ۲- میانگین میزان BASDAI قبل از شروع درمان، ۶ هفته و ۱۲ بعد از شروع

P value	انحراف معیار	میانگین	
-	۱/۷۲	۶/۷۳	قبل از شروع
۰/۰۰۰	۱/۵۸	۵/۱۷	۶ هفته بعد از شروع
۰/۰۰۲	۱/۶۶	۴/۸۸	۱۲ هفته بعد از شروع

بیماران همودیالیز، شوک سپتیک، سندرم سیکل سل و هپاتیت الکی مصرف شده است^(۹و۸). در ایسکمی عروق چشمی (AION) در یک مطالعه به کار رفته و نتایج خوبی داشته است^(۱۴). در بیماری‌های روماتیسمی زیادی مصرف شده، به طوری که در تحقیقی به عنوان آنتی TNF α ارزان قیمت از آن یاد شده است^(۷). در بیماری بهجت که TNF α در پاتوژنز آن نقش دارد، به کار رفته است از جمله در ضایعات پوستی و ضایعات گوارشی بهجت مصرف شده است^(۱۵-۱۷). در یک مطالعه مصرف پنتوکسی فیلین باعث کاهش علائم واسکولیت لیودوئید پوستی شده است و در سایر واسکولیت‌ها مثل وگنر گرانولوماتوزیس و لکوسیتوکللاستیک واسکولیت مصرف شده است^(۱۱، ۱۸، ۱۹).

در بیماران با پروتئینوری شدید ناشی از لوپوس مصرف شده است. از جمله در یک مطالعه در ۱۱ بیمار با لوپوس مقاوم به درمان‌های معمول، که بیش از ۶ ماه پروتئینوری بیش از ۶ گرم داشته‌اند و به درمان‌هایی مثل استروئید و سیتوتوکسیک‌ها جواب نداده‌اند، مصرف روزانه ۸۰۰-۱۶۰۰ میلی‌گرم پنتوکسی فیلین، باعث کاهش معنادار پروتئینوری^(۲۰) (p=۰/۰۰۳) شده است. در مطالعه دیگری، در لوپوس اطفال باعث کاهش پروتئینوری با P=۰/۰۰۱۲ شده است^(۲۰). در تحقیق چن و همکاران، یک خانم ۲۴ ساله با لوپوس که به علت نارسایی کلیه تحت درمان همودیالیز بوده و به علت MRI با تزریق گادولینوم دچار نفروژنیک سیستمیک فیبروزیس شده بود، مصرف پنتوکسی فیلین باعث بهبود علائم سفتی پوست وی شد^(۲۱). چندین مطالعه از مصرف پنتوکسی فیلین در بیماران آرتریت روماتوئید وجود دارد که البته همه آن‌ها تا قبل از تولید داروهای آنتی TNF α جدید مثل (Enbrel, Infliximab, Adalimumab)

در هفته ششم $5/17 \pm 1/58$ و در هفته ۱۲، $4/88 \pm 1/66$ بود که بر اساس آزمون Paired T test ایندکس Bath از زمان شروع تا هفته ششم معنی‌دار بود و از نرمال صفر تا ۱۲ هفته هم P منفی‌دار بود (p=۰/۰۰۲). همینطور مقایسه P هفته ۶ و ۱۲ نیز معنی‌دار بود. دارو در هر ۳۰ نفر به خوبی تحمل شد و هیچ مورد از قطع دارو و خارج شدن از مطالعه نداشتیم.

بحث و نتیجه‌گیری

TNF- α در پاتوژنز بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان نقش مهمی دارد. داروهای ضد TNF به عنوان درمان مهم بعد از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در این بیماری به کار می‌رود. انواع این داروها از جمله ETANERCEPT, INFLIXIMAB, ADALIMUMAB در درمان این بیماری مصرف شده است^(۴-۶). پنتوکسی فیلین به عنوان یک داروی ارزان قیمت با خواص آنتی TNF α شناخته شده است^(۷). این دارو در بیماری‌های مختلفی که در پاتوژنز آن‌ها TNF α دخیل است، به کار رفته است. مکانیسم عمل دقیق دارو مشخص نیست، ولی با افزایش انعطاف پذیری گلبول‌های قرمز، کاهش چسبندگی پلاکت‌ها و بهبود جریان خون عمل می‌کند. پنتوکسی فیلین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز بکار می‌رود. در بیماران سالخورده، مشکلات کلیوی و کبدی، انفارکتوس حاد قلبی و مغزی و خونریزی چشمی احتیاط مصرف دارد. اثر دارو بعد از ۸ هفته ایجاد شده و عوارض مثل تهوع - استفراغ، ترمبوسیتوپنی و آریتمی قلبی دارد^(۱۳). این دارو در بیماری‌های روماتیسمی مانند لوپوس، واسکولیت و آرتریت روماتوئید به کار رفته است. در بیماری‌های غیر روماتیسمی مثل نفروپاتی دیابتی، بیماری‌های عروق محیطی (شریانی و وریدی)، ترومبوز شنت در

این مطالعه با تعداد بیش‌تر حجم نمونه و رعایت مسائل ذکر شده در بیماران اسپوندیلیت انکیلوزان انجام شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه دکترسید مهدی سبط روضاتی در مقطع دکترای تخصصی به راهنمایی دکتر فاطمه شیرانی در سال ۱۳۸۷ و کد ۵۰۳/پ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است.

منابع

1. Toussiot E. Late-onset ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: an update on clinical manifestation, differential diagnosis pharmacological therapies. *drugs Aging*. 2010. jul 1.27(7):523-31.
2. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003.62:817-824.
3. Heldmann F, Dybowski F. Update on biologic therapy in the management of Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010. jul 28:11-21.
4. Neilson AR, Sieper J, Deeg M. cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosis spondylitis in Germany. *Rheumatology (oxford)*. 2010. Jul. 26:15-19.
5. Braliakos X, Braun J. Anti-TNF- Alpha therapy with Infliximab in spondylarthritis. *Expert rev clin Immunol*. 2010. Jun. 6(1) 9-19.
6. Habel H. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2006.54:678.
7. Koenig M, Cathe'bras P, Guy C, Rousset H. Pentoxifylline: a cheap substitute for anti-TNF alpha agents?. *Rev Med interne*. 2006.27(5):400-5.
8. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Covhrane Database Syst. Rev* 2007.CD001733.
9. akriavidis E, Botla R, Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in server acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2000. 119:1637.

می‌باشند. در یک بیمار ۶۴ ساله مبتلا به آرتریت روماتوئید مصرف پنتوکسی فیلین باعث بهبود علائم مفصلی شده و با ختم دارو علائم مجدداً تشدید پیدا کرده است^(۲۲).

در مطالعه دیگری از ۲۱ بیمار با آرتریت روماتوئید فعال، مصرف ۱۲۰۰ میلی گرم روزانه پنتوکسی فیلین به مدت ۱ ماه باعث بهبود چشمگیر علائم مفصلی بیماران شده است^(۲۳). در تحقیقی دیگر، مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم پنتوکسی فیلین به همراه ۱۰۰ میلی گرم روزانه تالیدومید در ۱۲ بیمار آرتریت روماتوئید فعال، به مدت ۱۲ هفته باعث بهبود علائم مفصلی شده است^(۲۴). در مطالعه ای در ۱۹ بیمار آرتریت روماتوئید ۳ ماه مصرف پنتوکسی فیلین باعث کاهش ESR و تعداد مفاصل متورم و دردناک بیماران با $p < 0.05$ شده است^(۲۵). متأسفانه در بررسی مقالات و متون هیچ مقاله ای از مصرف پنتوکسی فیلین در گروه اسپوندیلوآرتروپاتی از جمله اسپوندیلیت انکیلوزان پیدا نکردیم، که البته این مسئله باعث تعجب است زیرا بعد از مصرف NSAID'S خط دوم درمان اسپوندیلیت انکیلوزان مصرف داروی آنتی TNF α می‌باشد، که البته گران بودن این داروها (حداقل ۱ میلیون تومان هزینه در ماه) و در دسترس بودن پنتوکسی فیلین با خواص آنتی TNF α باعث شد که ما این مطالعه را انجام دهیم. در این مطالعه همان طور که در جدول شماره ۲ آمده است، ایندکس Bath بعد از ۶ هفته و ۱۲ هفته به صورت معنی دار کاهش یافته، که نشانه تأثیر دارو در این بیماری می‌باشد. البته سایر ایندکس‌های فعالیت بیماری مثل ESR, CRP بررسی نشد. هرچند در منابع ذکر شده که میزان فعالیت بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان با ایندکس‌های التهابی به صورت خطی نیست^(۱). خوشبختانه هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد که این موضوع نشانگر تحمل خوب داروی پنتوکسی فیلین در بیماران است. از اشکالات مطالعه می‌توان به تعداد کم بیماران و نداشتن گروه کنترل و عدم چک کردن سایر معیارهای فعالیت بیماری مثل ایندکس‌های التهابی و یکسان نبودن برنامه درمانی همه بیماران اشاره کرد. توصیه می‌شود که در آینده

24. Huizinga TW, DiJkmans BA. An open study of Pentoxifylline and thalidomide as adjuvant
25. therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann rheum Dis* .1995. Nov.55(11):833-6.
26. Maksymowych WP, Avina-zubieta A. An open study of Pentoxifylline in the treatment of severe refractory rheumatoid Arthritis: *J Rheumatol*. 1995 Apr.24(4):625-9.
10. Liung GC, Chang EM. Pentoxifylline use for behcet's disease. The result of a survey among rheumatologist in North America. *Adv Exp med Biol*.2002.518:591-4.
11. Gross WL. New developments in the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1994.6(1):11-9.
12. Galindo-Rodri'guez G, Bustamante R, Esquivel-Nava G, Salazar-Exaire D, Vela-Ojeda J. Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. *J Rheumatol* 2003.30(11):2382-4.
13. Anaya JM, Espinaza LR. Phospho–diesteraseln hibitor Pentoxifylline: an anti inflammatory immunomodulatory drug potentially useful in some rheumatic disease. *J Rheumatol* 1995 22(4):5-9.
14. Bose's, Mok AC, fallon JH. Three-month change in cerebral glucose metabolism in patients with non arteritic ischemic optic neuropathy *Arch clinExpophthalmol*. 2006. Aug .244(8):1052-5.
15. Oliveira-Soares R. Freitas JP. Treatment with Pentoxifylline in Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol venereol (JEADV)* .2002. mar.16(2):181-2.
16. Hisanatsu T, kishikawa H. Combination therapy including Pentoxifylline for entro-behcet's diseases. *Bull Tokyo Demoll* 2001 42(3):169-76.
17. Lin p Lian G. Behcet's disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous legions. *J clinic Rheumatol*. 2006. Dec.6:282-6.
18. Lee SS, Any P, Tan SH. Clinical profile and treatment outome of livedoidvasculitis: a case series. *Ann Acad med Singapore* 2003, Nov, 32(6):835-9.
19. KaklamaniVG.Kaklomanis PQ. Treatment of Behcet'sdieases. An update, semnin *Arthritis Rheum*. 2001. 30(5):299-312.
20. Va'zquezGarc'ia MJ, Vargas Cama'no ME, Olalda Carmona R. Use of Pentoxifylline in peditric patients with grade IV (OMS) lupus nephropathy who have received multiple treatments. *Rev AlergMex* 2000.47(3):109-14.
21. Chen W, Huang SL, Huang CS, Tsai MC, Lai HM. Nephrogenic systemic fibrosis in advanced chronic kidney disease: a single hospital's experience in Taiwan. *Eur J Dermatol* 2009. 19(1):44-9.
22. Ishii O, Yamada H, Ohya S, Moriuchi E, Kase C, Ichikawa Y. Remission induction after Pentoxifylline treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Reumachi*. 1997.37(6):810-5.
23. Dubost JJ, Soubrier M, Ristori JM, Beaujon G, Oualid T. An open study of the anti-TNF alpha agent Pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997. 64(12):789-93.

Evaluation of pentoxifylline effect in treatment of ankylosis spondylitis patients referred to Rasool-e- Akram Hospital

***Fatemeh Shirani, MD.** Assistant Professor of Rheumatology, Hazrat Rasool-e-Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). shiranifa@yahoo.com
Seyed Mehdi Sebt Rozati, MD. Rheumatologist, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. msrowzati@yahoo.com

Abstract

Background: Ankylosing spondylitis (AS) is a spondyloarthropathy of unknown etiology, with widespread effect on axial and peripheral skeleton. The aim of this study was determination of pentoxifylline effect on Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) of uncontrolled AS patients in Rasool-e-Akram Hospital Rheumatology Clinic.

Methods: This pilot study was performed on 30 patients with ankylosis spondylitis with BASDAI ≥ 4 ignoring their previous medical treatments. The patients received Pentoxifylline tablets 400 mg TDS and then evaluated 6 and 12 weeks after the treatment. Data were analyzed by Paired T test and $p < 0.05$ was considered to be significant.

Results: 30 patients (26 males (86.7%), 4 females (13.3%)) with ankylosing spondylitis were evaluated. Mean age of patients was 32.42 ± 8.14 . Mean \pm standard deviation of BASDAI was 6.53 ± 1.72 prior to the treatment, which decreased to 5.17 ± 1.58 after 6 weeks and 4.88 ± 1.66 after 12 weeks of treatment ($p = 0/000$). The differences of BASDAI before and after treatment with pentoxifylline were significant.

Conclusion: Pentoxifylline can be advised for uncontrolled AS patients regardless of current or previous treatment.

Keywords: Analyzing spondylitis, BASDAI (Bath Ankylosing spondylitis Disease activity index), Pentoxifylline.