فائدة الميثوتريكسات كمعالجة مساعدة للبريدنيزولون في معالجة مرضى الفقاع الشائع متوسط الشدة

إعداد طالبة الدكتوراه
نعمات الصغير*

إشراف الأستاذ الدكتور
صالح داود**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: الفقاع الشائع مرض مهدد للحياة ناكس، الخط الأول في علاجه هو الستيروئيدات الجهازية، ونظراً إلى ارتفاع نسبة حدوث التأثيرات الجانبية للستيروئيدات عند مرضى الفقاع الشائع، فقد أدخلت بعض مثبطات المناعة كأدوية مساعدة موفرة للستيروئيد، ومن مثبطات المناعة هذه الميثوتريكسات، ومع قلة استخدامه بشكل شائع في الفقاع الشائع إلا أن بعض الدراسات أبدت نتائج مشجعة لاستخدامه، ونصحت بإجراء المزيد من الدراسات حوله كمثبط مناعة أغفل استخدامه في الفقاع الشائع مدة طويلة.

دراسة فائدة إضافة الميثوتريكسات بجرعات منخفضة كمعالجة مساعدة adjuvant therapy للبريدنيزولون في معالجة الفقاع الشائع متوسط الشدة، ومقارنة الاستجابة بالاستجابة على البريدنيزولون وحده.

مواد البحث وطرائقه: درس 28 مريض فقاع شائعاً متوسط الشدة من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي خلال المدة بين 2009/8/29إلى 2010/8/29 ثم توبع المرضى بعد إدخال المعالجة مدة لا تقل عن 18 شهرًا، وقسموا إلى مجموعتين، الأولى :عولجت بالبريدنيزولون مع الميثوتريكسات(13 مريضاً). الثانية: عولجت بالبريدنيزولون وحده(15 مريضاً). جرت مراقبة الاستجابة ودراستها،وبعد السيطرة على المرض خفضت جرعة البريدنيزولون تدريجياً حتى الوصول إلى الإيقاف، وتم خلال ذلك متابعة المرضى من حيث النكس مدة سنة ونصف بعد المعالجة. ثم قورنت المجموعتان معاً، إحصائياً بطريقة يدوية بتطبيق اختبار كأي مربع chi square test x2.

النتائج: لم يلاحظ وجود فارق إحصائي ذي مغزى بين المجموعتين من حيث سرعة تحقيق استجابة جيدة(المعرفة بتوقف ظهور اندفاعات جديدة مع شفاء 80% من الآفات الموجودة)، ولكن إضافة الميثوتريكسات أسهمت في تسريع حدوث التحسن في الآفات الجلدية مع وجود فارق ذي مغزى إحصائي، كما أنَّها أسهمت في تقليل نسبة النكس بشكل واضح إحصائياً، مع تأثيرات جانبية محدودة.

الاستنتاج: يمكن استخدام الميثوتريكسات كمعالجة مساعدة للبريدنيزولون عند مرضى الفقاع الشائع، وذلك لتقليل نسبة النكس عند هؤلاء المرضى بعد السيطرة على المرض.

كلمات مفتاحية: فقاع شائع،استجابة جيدة، نكس، ميثوتريكسات، هجوع،بريدنيزولون.

* قسم الأمراض الجلدية والزهرية- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

** أستاذ- قسم الأمراض الجلدية والزهرية- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

The Advantage of Methotrexate as an Adjuvant Therapy to Prednisolone in the Treatment of Moderate Pemphigus Vulgaris

Nemat Alsaghir* **Saleh Daud****

Abstract

Background& Objective: pemphigus vulgaris is a life threatening relapsing disease, the first line in its treatment is systemic steroids, and due to the high rate of side effects caused by systemic steroids in pemphigus vulgaris patients, some immunosuppressant drugs have been introduced as an adjuvant steroid sparing agents, and one of these immunosuppressants is methotrexate, and in spite of the lack of its use in pemphigus vulgaris, a few studies have shown an encouraging results of its use, and have advised to carry out more studies about it as an immunosuppressant which has been omitted from usage in pemphigus vulgaris for a long time.

Purpse:to study the advantage of adding low dose of methotrexate as an adjuvant therapy to prednisolone in moderate pemphigus vulgaris, and to compare the response with the response of prednisolone alone.

Materials & Methods: 28 moderate pemphigus vulgaris patients have been studied, from the patients of the dermatology university hospital during the period between 29/8/2009 -29/8/2010 then the patients were followed-up for 18 months, they have been divided into 2 groups. The first: were treated with prednisolone plus methotrexate (13 patients), the second : were treated with prednisolone alone (15 patients). the response has been Monitored and studied and after the control of the disease the dose of prednisolone was reduced gradually ,till it was stopped, and patients were observed for relapse through the following year and a half.

Results: no significant difference statistically was observed between the two groups in the terms of achieving a good response (good response means by definition: the ceasing of the appearance of new lesions plus the recovery of 80% of established lesions), but the adding of methotrexate decreased the time in which the dermal lesions started to heal in a statically significant differance, as well it contributed in decreasing the relapse rate in a significant difference statistically with a limited side effects.

Conclusion: methotrexate can be used as an adjuvant therapy in pemphigus vulgaris patients to reduce the relapse rate in those patients after desease control.

Key words: pemphigus vulgaris, good response, relapse, methotrexate, remission prednisolone.

* Dermatology and venerology department ،faculty of medicine, Damascus University.

** Prof. dermatology and venerology department ,faculty of medicine ,Damascus university.

مقدمة:

الفقاع الشائع مرض مناعي ذاتي مهدد للحياة، الخط الأول في علاجه هو الكورتيزون (البريدنيزولون 1 مع /كغ)، ونظراً إلى التأثيرات الجانبية الكثيرة للمعالجة المديدة بالستيروئيدات فقد جرت محاولة إدخال بعض مثبطات المناعة مثل الأزاثيوبرين والسيكلوفوسفاميد في بعض الدراسات، وذلك لتقصير مدة استخدام الستيروئيدات وتخفيض الجرعة المستخدمة للسيطرة على المرض وتسريع تخفيض الستيروئيد، ولكن الملاحظ أن الميثوتريكسات قد أغفل استخدامه كمساعد في المعالجة عند مرضى الفقاع الشائع[1]، وقد يكون ذلك بسبب توارد بعض التقارير القديمة (أواخر الستينيات وبدايات السبعينيات) التي تذكر ارتفاع المراضة والوفيات له، والتي درست استخدام جرعات عالية جداً من الميثوتريكسات (125-420 مع/ أسبوعياً) بالترافق مع جرعة بريدنيزولون (40-240 مغ يومياً)[2-5] .ولكن هناك دراسة أكثر حداثة استخدمت جرعات معقولة للميثوتريكسات (12 مغ أسبوعيا) مع نتائج مشجعة وتأثيرات جانبية ومراضة تالية للمعالجة محدودة[6]. لذلك كان لا بَّد من دراسة مثبط المناعة هذا في الفقاع الشائع مع العلم بأن له دوراً في تثبيط الاستجابة المناعية بالأضداد البدئية والثانوية [7,8]، كما أن فائدته في علاج أمراض فقاعية أخرى مثبتة في عدة دراسات، إذْ ثبتت فائدته في الفقاعاني الفقاعي bullous pemphigoid [9-12]، الفقاعاني الندبي cicatricial pemphigoid [13]، انحلال البشرة الفقاعي الكسبي epidermolysis bullosa aquisita [14].

هدف البحث:

دراسة فائدة إضافة الميثوتريكسات بجرعات منخفضة كمعالجة مساعدة adjuvant therapy للبريدنيزولون في معالجة الفقاع الشائع متوسط الشدة، ومقارنة الاستجابة بالاستجابة على البريدنيزولون وحده.

خطوات البحث: خططت الدراسة بحيث تكون استقبالية معماة عشوائية prospective randomized blinded، إذْ انتقي مرضى الفقاع الشائع من المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، بحسب معايير التشخيص الآتية:

معايير تشخيص الفقاع الشائع: 1-سريرياً: فقاعات رخوة جلدية و/أو مخاطية، 2-نسجياً: انحلال أشواك فوق قاعدي، يقود إلى فقاعة ضمن بشروية، 3-بالومضان المباشر للجلد حول الآفات: ترسب لأضداد Ig G بين الخلايا المالبيكية.15

معايير الاشتمال في الدراسة:

1- فقاع شائع مشخص بحسب المعايير السابقة.

2- شدة متوسطة للفقاع الشائع: قيمت بحسب فعالية المرض بطريقة (PAAS) مؤشرمساحة وفعالية الفقاع Pemphigus Area and Activity Score16: بهذه الطريقة يقسم الجسم إلى أربعة أقسام وتعطى علامة لكل قسم بناء على المعلومات الناتجة من الجدول رقم 1 .(والعوامل التي تدخل في الحسبان لتقييم فعالية المرض هي: أ-عدد الآفات القديمة يوميا. ب-الامتداد المحيطي للآفات الموجودة سابقا. ج-وجود علامة نيكولسكي في محيط الآفات أو في أماكن بعيدة.) كما أن المرضى الذين تظهر عندهم إصابة مخاطيات مرافقة يعطون علامة بناء على الجدول رقم 2 16.

الجدول رقم 1: طريقة (PAAS) مؤشر مساحة وفعالية الفقاعPemphigus Area and Activity Score لتقييم شدة الآفات الجلدية:

العلامات السريرية clinical scores							
المؤشرات السريريةclinical markers	0	1	2	3	4	5	6
أ- الفعالية:							
1-عدد الفقاعات الجديدة /اليوم	0	5-1	10-6	20-11	>20	-	-
2-الامتداد المحيطي للفقاعات الموجودة سابقا	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد	-	-	-
3-علامة نيكولسكي	سلبية	إيجابية حول الآفات	إيجابية بعيدا عن الآفات	-	-	-	-
ب-المساحة المصابة.%	0	15-0	30-16	50-31	70-51	90-71	>90

وتجمع العلامات المأخوذة من كل منطقة على حدة ثم تحدد بالطريقة الآتية:

علامة الرأس=[(1+2+3)X المساحة المصابة]X0.1

علامة الجذع =[(1+2+3)X المساحة المصابة]X0.3

علامة الأطراف العلوية=[(1+2+3)X المساحة المصابة]X0.2

علامة الأطراف السفلية=[(1+2+3)X المساحة المصابة]X0.4

علامة الإصابة الجلدية الكلية=علامة الرأس+علامة الجذع +علامة الأطراف العلوية+علامة الأطراف السفلية

الجدول رقم 2: طريقة (PAAS) مؤشرمساحة وفعالية الفقاعPemphigus Area and Activity Score لتقييم شدة الآفات المخاطية:

العلامات السريرية clinical scores				
المؤشرات السريرية clinical markers	0	1	2	3
المساحة	0	موقع واحد	موقعان اثنان	>من موقعين
الشدة	0	خفيف	متوسط	شديد

ويجري الحصول على علامة الإصابة المخاطية الكلية من جمع علامة المساحة + علامة الشدة

ثم تجمع علامة الإصابة الجلدية الكلية مع علامة الإصابة المخاطية الكلية للحصول على العلامة الكلية.

وبحسب العلامة الكلية قسم المرضى إلى:

فقاع شائع خفيف الشدة: 0-10

فقاع شائع متوسط الشدة: 11-22

فقاع شائع شديد :> 22

وأدخل المرضى الذين كانت عندهم شدة المرض متوسطة في الدراسة،

واستبعد المرضى الذين كان المرض عندهم شديداً، أو كانوا بحاجة لمعالجة إسعافية، كما استبعد المرضى الذين لم يلتزموا بالمعالجة أو بالمراجعات الدورية التالية لتخريجهم من المشفى خلال مدة المراقبة وهي 18 شهراً.

وبعد أن يحقق المريض معايير الاشتمال في الدراسة يعلم بأنه سوف يدخل في دراسة للمقارنة بين أسلوبين في المعالجة، مع إعلامه بالتأثيرات الجانبية للأسلوبين، وبأن تحديد المعالجة له سيكون بطريقة عشوائية، ثم تؤخذ موافقته على الدخول في هذه الدراسة.

أدخل المرضى في إحدى المجموعتين الآتيتين بطريقة عشوائية (أدخل المريض الأول في المجموعة الثانية أولاً، ثم الثاني في المجموعة الأولى، وهكذا حتى مرور عام) عدد المرضى الذين دخلوا الدراسة هو 28 مريضاً:

1- في المجموعة الأولى(مجموعة البريدنيزولون مع الميثوتريكسات): أعطي 1مغ/كغ بريدنيزولون يومياً، مع جرعة أسبوعية ميثوتريكسات تراوح بين 10-25 مع بحيث يعطى المريض جرعة اختبارية من الميثوتريكسات تراوح بين 5-10 مع ترفع تدريجياً حتى الوصول إلى

الجرعة النهائية (10-25 مغ).(كان عدد مرضى المجموعة الأولى 13 مريضاً)

2- المجموعة الثانية (بريدنزولون وحده): أعطي 1مغ/كغ بريدنيزولون أسبوعياً. (كان عدد مرضى المجموعة الثانية 15 مريضاً)

ثم جرت متابعة الاستجابة وتقييمها والمدة التي حدثت خلالها، والتأثيرات الجانبية المرافقة للمعالجة في كل مجموعة.

ثم درست استجابة المرضى للمعالجة بحسب 5 معايير :1-بدء تحسن الآفات المخاطية، 2- بدء تحسن الآفات الجلدية، 3-توقف ظهور اندفاعات جديدة، 4-شفاء 80 % على الأقل من الآفات القديمة، 5-تحقيق استجابة جيدة.

وقد عدَّ المريض محققاً إلى استجابة جيدة عند اجتماع مظهرين:1- توقف ظهور اندفاعات جديدة 2-وتراجع 80 % على الأقل من الآفات القديمة السابقة لبدء المعالجة.[17]

وبعد الوصول إلى استجابة جيدة يحافظ على جرعة البريدنيزولون والميثوتريكسات (في المجموعة الأولى) عند مرضى المجموعتين مدة أسبوعين، بعدها يبدأ بالتخفيض التدريجي للبريدنيزولون حتى الوصول إلى جرعة صفر بريدنيزولون، مع الحفاظ على جرعة الميثوتريكسات الأسبوعية (في المجموعة الأولى)، وخلال ذلك يراقب المرض وفعاليته.

وعندما يحقق المريض استجابة جيدة، يعدُّ أنه دخل في مرحلة الهجوع التي تستمر من اليوم الذي حقق به الاستجابة الجيدة حتى حدوث النكس في المرض Relapse، (تعريف النكس: وهوعودة ظهور أكثر من 3 اندفاعات جديدة فعالة خلال شهر تدوم مدة أكثر من أسبوع دون تراجع عفوي، أو بامتداد الآفات القديمة السابقة، وذلك عند مريض كان قد حقق السيطرة على المرض[17]).

وعند حدوث النكس: قيمت شدته بحسب فعالية المرض بطريقة PAAS 16.

ثم قورنت المجموعتان معاً، إحصائياً بطريقة يدوية بتطبيق اختبار كاي مربع chi square test x2 .

وكان أخذ العينة خلال عام كامل من 2009/8/29إلى 2010/8/29 ثم جرت متابعة المرضى بعد إدخال المعالجة مدة لا تقل عن 18 شهرًا.

النتائج:

أولاً: المجموعة الأولى: مجموعة البريدنيزولون مع الميثوتريكسات:

بالنسبة إلى النتائج المرقمة من 1-5 هي لمقارنة تشابه المجموعتين من حيث المتغيرات الأخرى عدا المعالجة بالميثوتريكسات موضوع الدراسة، انظر الجدول رقم 3 الذي يبيّن مجمل الصفات الديموغرافية للمرضى في كلتا المجموعتين مع قيمة p للفارق بين المجموعتين.

الجدول رقم 3: يبيّن الصفات الديموغرافية لكلتا المجموعتين وقيمة P.

المعطيات	المجموعة الأولى: بريدنيزولون مع ميثوتريكسات		المجموعة الثانية بريدنيزولون وحده		قيمة P
	المدى	الوسطي	المدى	الوسطي	
العمر عند الإصابة	32-70 سنة	43.77	26-70 سنة	40.8 سنة.	0.473
الجنس	نسبة الذكور إلى الإناث 4.33:1		نسبة الذكور إلى الإناث 4:1		0.98
عمر المرض	1-115 شهرا	41.85شهرا	1-48 شهرا	11.27 شهرا	0.476
شدة المرض	المرضى جميعهم كانت شدة المرض عندهم متوسطة		المرضى جميعهم كانت شدة الإصابة عندهم متوسطة		0.25<
نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيد	المرضى جميعهم كانت شدة المرض عندهم		المرضى المعالجون جميعهم حققوا استجابة جيدة بعد المعالجة.		0.25<

1-العمر عند الإصابة: يراوح عمر المرضى بين 32-70 سنة، وكان الوسطي 43.77 سنة.

2-الجنس: كانت نسبة الذكور إلى الإناث 4.33:1، ويبيّن المخطط رقم 2 نسبة الذكور إلى الإناث في المجموعة الأولى.

3-عمر المرض:

راوحت مدة الإصابة بالمرض بين 1-115 شهراً، وكان وسطي مدة الإصابة:41.85 شهرا.

4-شدة المرض:

المرضى جميعهم كانت شدة المرض عندهم متوسطة، وذلك بحسب شروط الاشتمال

5-نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة:

المرضى المعالجون جميعهم حققوا استجابة جيدة بعد المعالجة.

6-الاستجابة:

يبين الجدول رقم 4 نتائج الاستجابة للمعالجة في مجموعتي الدراسة

المعطيات	المجموعة الأولى: بريدنيزولون مع ميثوتريكسات		المجموعة الثانية بريدنيزولون وحده		قيمة P
	المدى	الوسطي	المدى	الوسطي	
أ-مدة بدء تحسن الآفات المخاطية بالأيام:	3-40 يوما	12.92 يوما	5-45 يوما	19.14يوما	0.741
ب-مدة بدء تحسن الآفات الجلدية بالأيام	3-20 يوما	7.85 يوما	بين 5-30 يوما	15.13يوما	0.01
ج-مدة بدء توقف ظهور اندفاعات جديدة بالأيام	1-30 يوما	10.38 يوما	7-45 يوما	18.93 يوما	0.807
د-مدة شفاء 80 % من الآفات بالأيام	5-40 يوما	18.08 يوما	10-55 يوما	26.87 يوما	0.366
ه-مدة استجابة جيدة بالأيام	5-40 يوما	18.08 يوما	15-55 يوما	28.73 يوما	0.12

أ-مدة بدء تحسن الآفات المخاطية بالأيام:

راوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات المخاطية خلالها بين 3-40 يوماً، بوسطي: 12.92 يوماً.

ب-مدة بدء تحسن الآفات الجلدية بالأيام:

راوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات الجلدية خلالها بين 3-20 يوماً، بوسطي: 7.85 يوماً.

ج-مدة بدء توقف ظهور اندفاعات جديدة بالأيام:

راوحت المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة بين 1-30 يوماً، بوسطي: 10.38 يوماً.

د-مدة شفاء 80 % من الآفات بالأيام:

راوحت المدة التي تحقق خلالها شفاء 80% من الآفات الموجودة بين 5-40 يوماً، بوسطي: 18.08 يوماً.

ه-مدة استجابة جيدة بالأيام:

راوحت المدة التي تحققت خلالها استجابة جيدة بين 5-40 يوماً، بوسطي: 18.08 يوماً.

7- النكس بعد المعالجة:

ولتحديد فائدة الميثوتريكسات في منع النكس درس حدوث النكس عند المرضى في المجموعتين.

انظر الجدول رقم 5

المعطيات	المجموعة الأولى: بريدنيزولون مع ميثوتريكسات		المجموعة الثانية بريدنيزولون وحده		قيمة P
	المدى	الوسطي	المدى	الوسطي	
نسبة حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة	% 23.07		% 66.67		0.021
شدة النكس عند الذين نكسوا	66.67 % خفيف الشدة 33.33 % متوسط الشدة		30 % خفيف الشدة 70 % متوسط الشدة		0.252
جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس	0- 15 مغ/ يوم	10 مغ /يوم	2.5- 50 مغ/ يوم	24.25 مغ/ يوم	0.195
مدة الهجوع قبل حدوث النكس	3- 18 شهرا	11 شهرا	5- 32 شهرا	11 شهرا	0.333

أ-نسبة حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة:

حدث النكس عند 3 مرضى فقط بنسبة 23.07 %

ب-شدة النكس عند الذين نكسوا: كان النكس خفيف الشدة عند مريضين بنسبة 66.67 %، في حين كان متوسط الشدة عند مريض واحد بنسبة 33.33 %.

ج- جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس: رواحت الجرعة التي حدث عندها النكس 0-15 مغ/ يوم. ووسطي جرعة النكس للبريدنيزولون 10 مغ / يوم.

د-مدة الهجوع قبل حدوث النكس: راوحت مدة الهجوع قبل حدوث النكس بين 3 - 18 شهراً، ووسطي مدة الهجوع بالأشهر11 شهراً.

ثانيا: المجموعة الثانية: مجموعة البريدنيزولون وحده:

1-العمر عند الإصابة:

يراوح عمر المرضى بين 26-70 سنة، وكان الوسطي 40.8 سنة.

2-الجنس:

كانت نسبة الذكور إلى الإناث 4:1

3-عمر المرض:

راوحت مدة الإصابة بالمرض بين 1-48 شهراً، وكان وسطي مدة الإصابة:11.27 شهراً.

4-شدة المرض:

جميع المرضى كانت شدة الإصابة عندهم متوسطة؛ وذلك بحسب معايير الاشتمال في الدراسة.

5-نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة:

المرضى المعالجون جميعهم حققوا استجابة جيدة بعد المعالجة.

6-الاستجابة:

أ-مدة بدء تحسن الآفات المخاطية بالأيام:

راوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات المخاطية خلالها بين 5-45 يوما بوسطي: 19.14 يوماً، يوجد مريض واحد لم يكن يشكو من آفات مخاطية.

ب-مدة بدء تحسن الآفات الجلدية بالأيام:

راوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات الجلدية خلالها بين 5-30 يوماً بوسطي: 15.13يوماً.

ج-مدة بدء توقف ظهور اندفاعات جديدة بالأيام:

راوحت المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة بين 7-45 يوماً بوسطي: 18.93 يوماً. ويوضح المخطط رقم 18 تفصيل ذلك.

د-مدة شفاء 80 % من الآفات بالأيام:

راوحت المدة التي تحقق خلالها شفاء 80% من الآفات الموجودة مسبقاً بين 10-55 يوماً بوسطي: 26.87 يوماً.

ه-مدة استجابة جيدة بالأيام:

راوحت المدة التي تحققت خلالها استجابة جيدة بين 15-55 يوماً بوسطي: 28.73 يوماً.

9- النكس بعد المعالجة:

أ-نسبة حدوث النكس خلال السنة التالية للمعالجة: حدث النكس عند 10 مرضى بنسبة 66.67 %

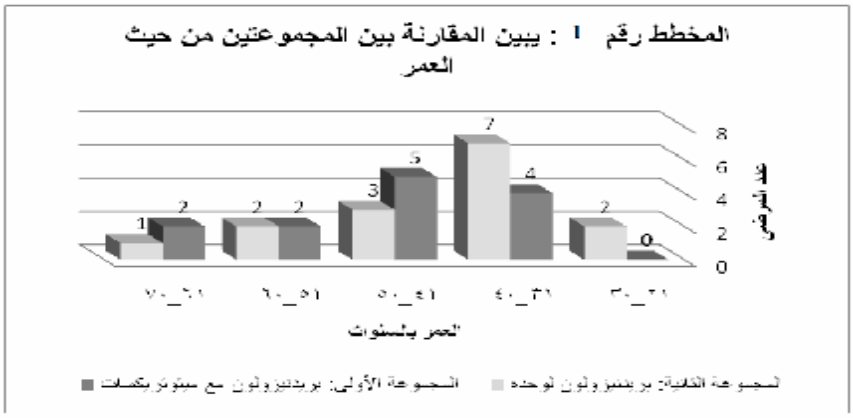
ب-شدة النكس عند الذين نكسوا: كان النكس خفيف الشدة عند 3مرضى بنسبة 30% في حين كان متوسط الشدة عند 7 مرضى بنسبة 70%

ج-جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس: راوحت الجرعة التي حدث عندها النكس بين 2.5-50 مغ/يوم. ووسطي جرعة النكس للبريدنيزولون 24.25مغ / يوم.

د-مدة الهجوع قبل حدوث النكس: راوحت مدة الهجوع قبل حدوث النكس بين 5 - 32 شهرا، ووسطي مدة الهجوع بالأشهر11 شهراً.

ثالثا: المقارنة بين المجموعتين:

1-العمر عند الإصابة: ويوضح ذلك المخطط رقم 1.



X2 المراقبة =3.53 و X2 المتوقعة =9.49 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =4، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة .فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث العمر عند الإصابة.

2-الجنس: ويوضح ذلك الجدول رقم 6.

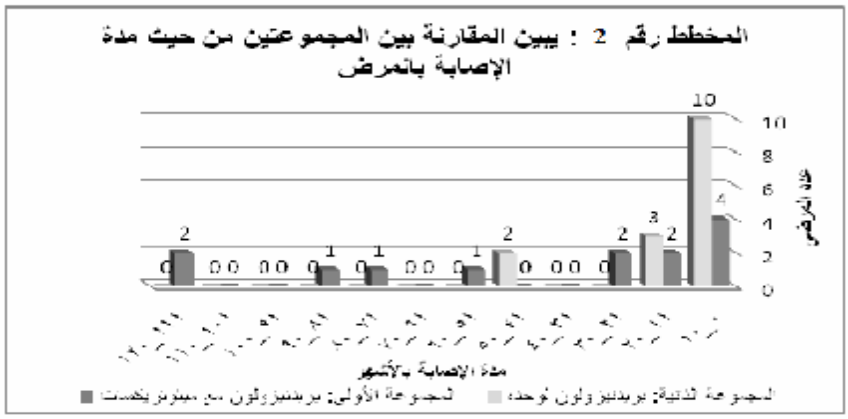
الجدول رقم 6

الجنس	المجموعة الأولى: بريدنيزولون مع ميثوتريكسات	المجموعة الثانية: بريدنيزولون وحده	المجموع
ذكر	3	3	6
أنثى	10	12	22
المجموع	13	15	28

X2 المراقبة =0.04 و X2 المتوقعة =3.84 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =1، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة .فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث الجنس.

3-عمر المرض: ويوضّح ذلك المخطط رقم 2.

X2 المراقبة =10.62 و X2 المتوقعة =19.68 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =11، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة .فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث مدة الإصابة بالمرض.



4-شدة المرض: المجموعتان متشابهتان من حيث شدة المرض؛ وذلك بحسب معايير الاشتمال في الدراسة.

5-نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة:

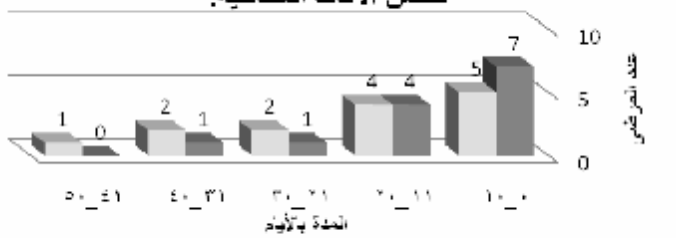
المرضى جميعهم حققوا استجابة جيدة في المجموعتين،2 ولا يوجد فارق بين المجموعتين.

6-الاستجابة:

أ-مدة بدء تحسن الآفات المخاطية بالأيام: ويوضّح ذلك المخطط رقم 3.

X2 المراقبة =1.97، وX2 المتوقعة = 9.49بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =4، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي بدأ فيها التحسن في الأغشية المخاطية عند مرضى المجموعتين، وبدء تحسن الآفات المخاطية عند مرضى المجموعة الأولى كان أسرع وكان وسطي مدة التحسن في مرضى المجموعة الأولى= 12.92 يوماً، في حين وسطي مدة تحسن الآفات الجلدية في المجموعة الثانية =19.14 يوماً.

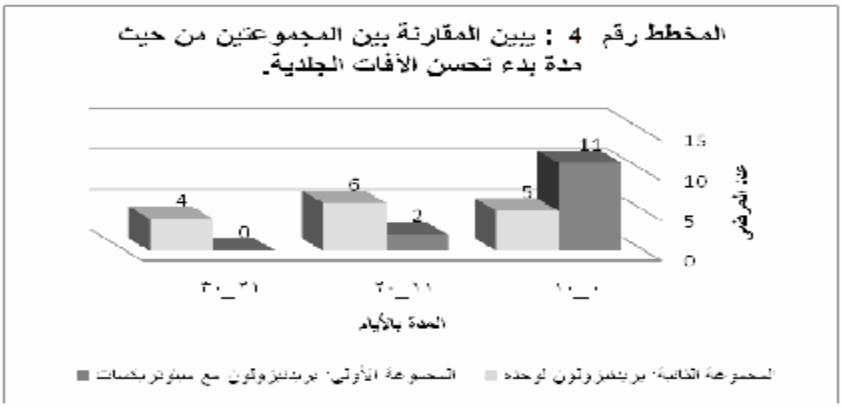
المخطط رقم 3 : يبين مقارنة المجموعتين من حيث بدء تحسن الآفات المخاطية.



ب-مدة بدء تحسن الآفات الجلدية بالأيام: ويوضح ذلك المخطط رقم 4

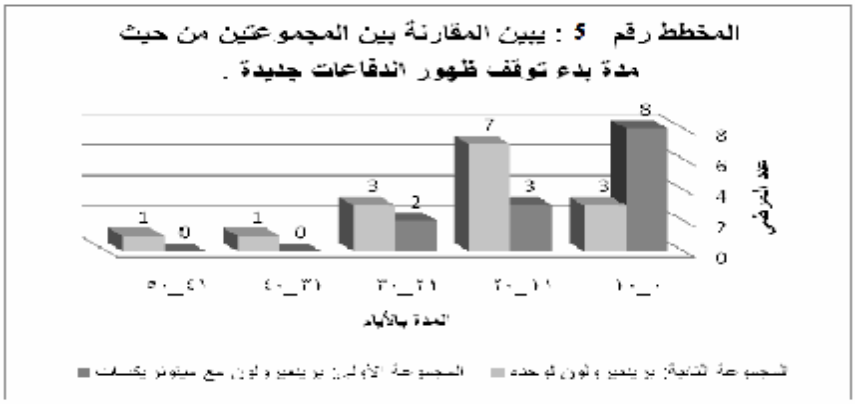
X2 المراقبة =9.04، وX2 المتوقعة =5.99 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =2، إذاً X2 المراقبة أكبر من X2 المتوقعة. إذاً يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي بدأ فيها التحسن في الآفات الجلدية عند مرضى المجموعتين.

وبدء تحسن الآفات الجلدية عند مرضى المجموعة الأولى كان أسرع، وكان وسطي مدة التحسن في مرضى المجموعة الأولى= 7.85 يوماً، في حين وسطي مدة تحسن الآفات الجلدية في المجموعة الثانية =15.13 يوماً.



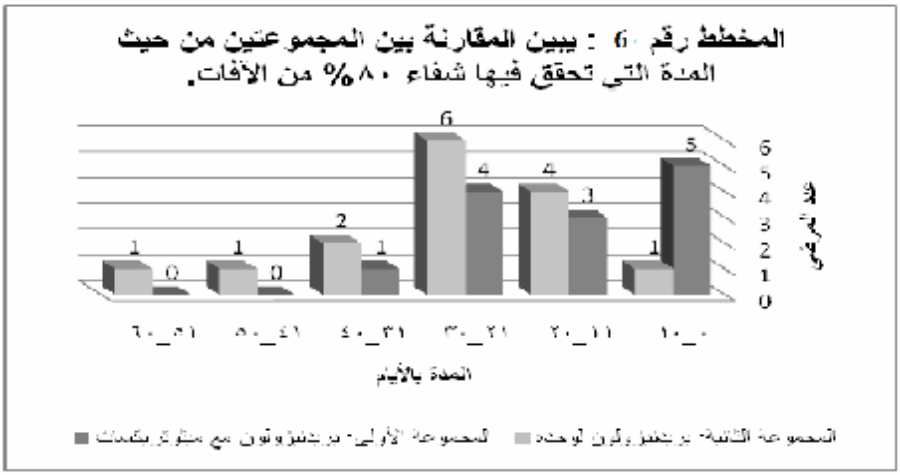
ج-مدة بدء توقف ظهور اندفاعات جديدة بالأيام: ويوضح ذلك المخطط رقم 5

و مع أن وسطي المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الأولى كان=10.38 يوماً، وهو أقل من وسطي المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الثانية وهو= 18.93 يوماً، إلا أن X2 المراقبة =1.61، و X2 المتوقعة =9.49 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =4، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة عند مرضى المجموعتين.



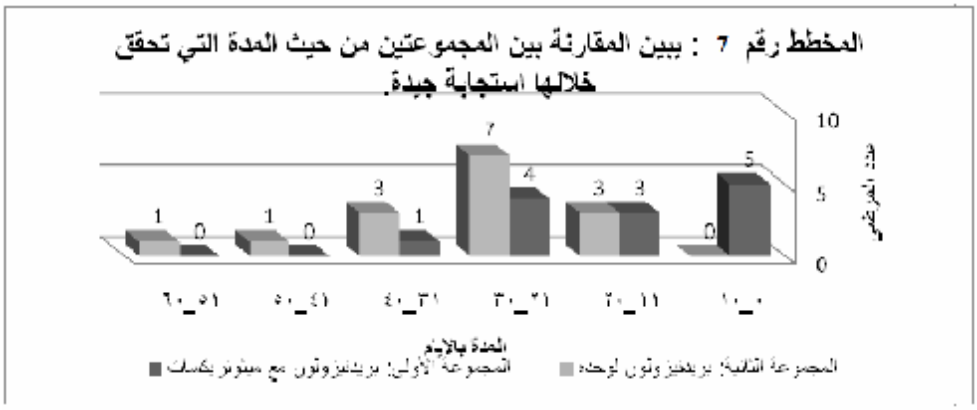
د- مدة شفاء 80% من الآفات بالأيام: ويوضّح ذلك المخطط رقم 6

و مع أن وسطي المدة التي تحقق فيها شفاء 80% من الآفات في المجموعة الأولى كان=18.08 يوماً وهو أقل من وسطي المدة التي تحقق فيها شفاء 80% من الآفات في المجموعة الثانية وهو= 26.87 يوما، إلا أن X2 المراقبة =5.43، و X2 المتوقعة =11.07بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =5، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي تحقق فيها شفاء 80% من الآفات عند مرضى المجموعتين.



ه-مدة استجابة جيدة بالأيام: ويوضح ذلك المخطط رقم 7

ومع أن وسطي المدة التي تحقق خلالها استجابة جيدة في المجموعة الأولى كان=18.08 يوماً وهو أقل من وسطي المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الثانية وهو= 28.73 يوماً، إلا أن X2 المراقبة =8.72، وX2 المتوقعة =11.07 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =5، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي بدأ فيها التحسن في الأغشية المخاطية عند مرضى المجموعتين.

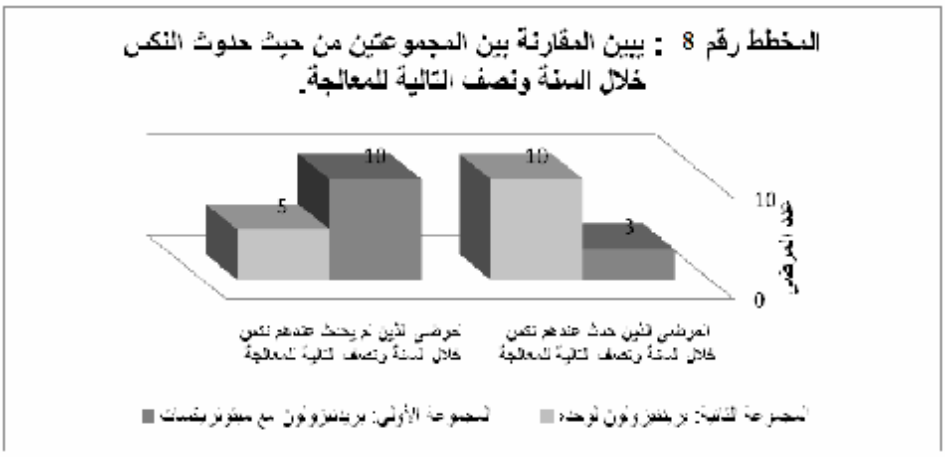


9- النكس بعد المعالجة:

أ-نسبة حدوث النكس خلال السنة التالية للمعالجة:

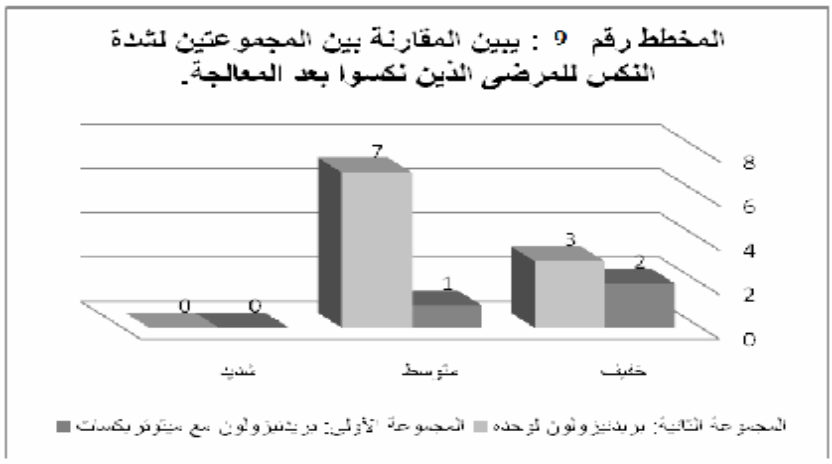
ويوضّح ذلك المخطط رقم **8**

X2 المراقبة =5.32، وX2 المتوقعة =3.84بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =1، إذاً X2 المراقبة أكبر من X2 المتوقعة. إذاً يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة.



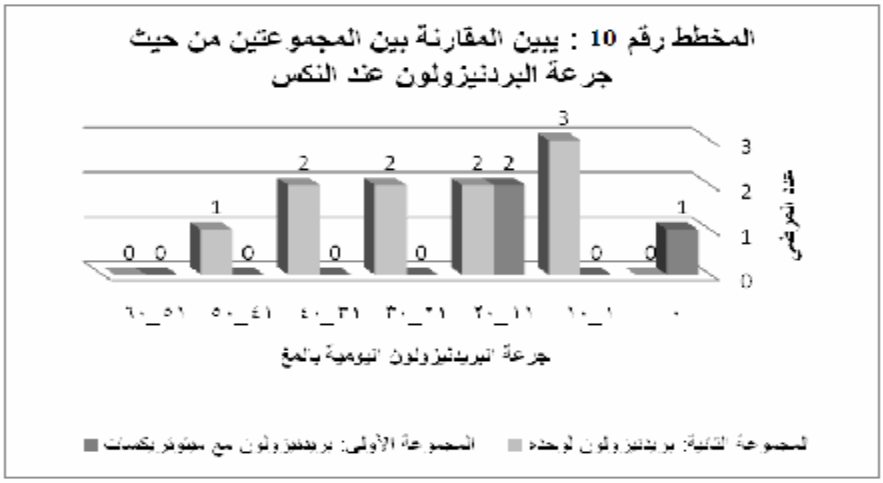
ب-شدة النكس عند الذين نكسوا: ويوضّح ذلك المخطط رقم 9

X2 المراقبة =1.31، وX2 المتوقعة =3.84بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =1، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث شدة النكس عند المرضى الذين نكسوا.



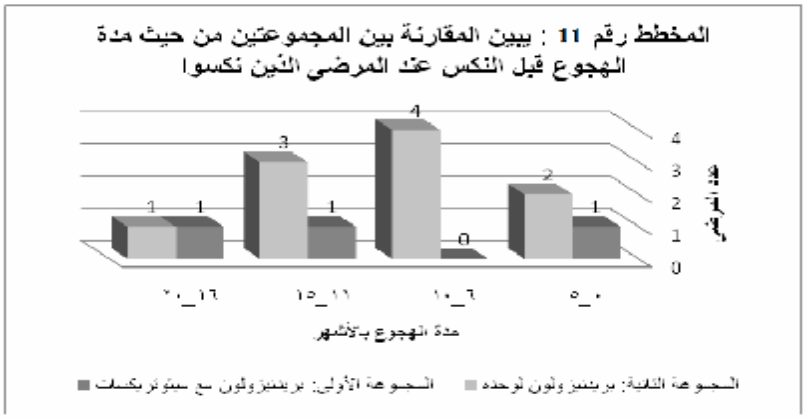
ج-جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس: ويوضح ذلك المخطط رقم 10

X2 المراقبة =7.37، وX2 المتوقعة =11.07بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =5، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس عند المرضى الذين نكسوا.



د-مدة الهجوع قبل حدوث النكس: : ويوضّح ذلك المخطط رقم 11

X2 المراقبة =2.20، و X2 المتوقعة =5.99بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 0.05 وعدد درجات الحرية =2، إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث مدة الهجوع قبل حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة، عند المرضى الذين نكسوا.



المناقشة:

مقارنة المجموعتين في النقاط الخمس الأولى هي لتحديد تشابه المجموعتين من حيث المتغيرات جميعها عدا أسلوب المعالجة المدروس، وليس لاستخلاص نتائج وبائية.

بالنسبة إلى عمر المرضى: راوح العمر في المجموعة الأولى بين 32-70 سنة، وكان الوسطي 43.77 سنة، وكانت الإصابة أكثر تركزاً في الثلاثينيات والأربعينيات من العمر (31-40 سنة و 41-50 سنة) بنسبة 69.23 %، وهي نتيجة مقاربة للعمر في المجموعة الثانية إذْ راوح العمر بين26-70 سنة وكان الوسطي 40.8 سنة، وكانت الإصابة أكثر تركزاً في الثلاثينيات والأربعينيات من العمر (31-40 سنة و 41-50 سنة) بنسبة 66.67 %. ولا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث العمر. وهذه نتيجة تتقارب مع الدراسات العالمية إذْ كان متوسط العمر عند Chams-Davatchi 40 سنة18،

، بينما ذكر Ljubojevi أن العمر الأكثر إصابة في مرضى الفقاع الشائع هو الأربعينيات والخمسينيات من العمر (41-50 سنة و 51-60 سنة) بمتوسط عمر 53 سنة،[19] في حين كان وسطي العمر عند ESMAILI 36.29 سنة.[20] أمَّا عند دراسة الجنس: دراسة نسبة الذكور إلى الإناث هي لإثبات أنه لا يوجد فارق بين المجموعتين من حيث الجنس، ولا يمكن تعليل ارتفاع نسبة الإناث إلى الذكور دون إجراء دراسة شاملة لمرضى الفقاع الشائع كلّهم المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، لأنه بحسب دراستنا نلاحظ أن النساء أكثر إصابة بمعدل4.33 :1 في المجموعة الأولى وبمعدل 4: 1 في المجموعة الثانية، الأمر الذي يتفق مع دراسة Ljubojevi التي ظهر فيها أن الإناث أكثر إصابة من الذكور بنسبة 2 : 1،[19] ويتناقض مع دراسة Gaspar التي تذكر تعادل الإصابة بين الذكور والإناث.[21] أمَّا بالنسبة إلى دراستنا فنجد أن مجموعتي العلاج متشابهتان من حيث الجنس. وبالنظر إلى عمر المرض: نجد أنَّ مدة الإصابة بالمرض في المجموعة الأولى راوحت بين 1-115 شهراً، وكان وسطي مدة الإصابة: 41.85 شهراً، إذْ نلاحظ تركز أكثر الهجمات في الخمس سنوات الأولى بنسبة 69.23 % أمَّا في المجموعة الثانية فراوحت مدة الإصابة بالمرض بين 1-48 شهراً، وكان وسطي مدة الإصابة:11.27 شهراً. ونلاحظ تركز أكثر الهجمات في الخمس سنوات الأولى بنسبة 100 %، ولا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث عمر المرض. وهذا يتوافق مع دراسة Ljubojevi إذْ وجد أن المرض عند المرضى الذين كان عمر المرض عندهم أقل من 5 سنوات كان أكثر شدة وأكثر تعنيدا على المعالجة.[19] ونظراً إلى أن شروط الاشتمال في الدراسة قد حددت شدة المرض عند المرضى الداخلين بالدراسة فإن المرضى في المجموعتين كانت شدة المرض عندهم متوسطة. ولمناقشة جرعة البريدنيزولون المحددة بخطوات الدراسة نلاحظ أن الجرعة المستخدمة هي 1مغ /كغ من وزن الجسم وراوحت الجرعات في المجموعة الأولى بين 55-100مغ يومياً، بوسطي:77.5 مغ يومياً، في حين راوحت الجرعات في المجموعة الثانية بين 50-80مغ يومياً بوسطي:72.67 مغ يومياً. وهي الجرعة الموصى بها في كثير من الدراسات[18,22,23] التي تذكر أن الجرعة المثالية لمعالجة الفقاع الشائع هي 1 مغ/كغ، وهي الجرعة المحددة بخطوات الدراسة، وكذلك بمقارنة الجرعات المستخدمة لا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين.

*نستنتج أن مرضى المجموعتين متقاربتان من حيث: العمر والجنس، ومن حيث شدة المرض، ومن حيث عمر المرض قبل البدء بالدراسة، وكذلك متجانسان من حيث جرعة البريدنيزولون المستخدمة. وهذا التقارب مهم ليكون المتغير الوحيد بين المجموعتين هو إضافة الميثوتريكسات أوعدمه. وهذا يفسره: الاختيار العشوائي للإدخال في إحدى المجموعتين الذي جعل المجموعتين متجانستين من حيث الجنس والعمر وشدة ومدة المرض، وكذلك جرعة البريدنيزولون المحددة في الدراسة. وهي الجرعة المستخدمة بحسب وزن المريض، والمقررة مسبقا في خطوات الدراسة ب 1 مغ /كغ. وعند الحديث عن جرعة الميثوتريكسات النهائية المستخدمة نجد **أن** جرعات الميثوتريكسات في دراستنا راوحت بين 10-25 مغ أسبوعياً، بوسطي:15.58 مغ أسبوعياً. وتفاوت الجرعات بين المرضى سببه أن إعطاء الميثوتريكسات كان بشكل تدريجي، جرعة اختبارية 10 مغ ثم ترفع تدريجيا 2.5 - 5 مغ أسبوعياً بحسب نتائج التحاليل وبحسب الاستجابة، وهنالك مريض حقق استجابة سريعة فلم نحتج إلى رفع الميثوتريكسات فبقيت جرعته 10 مغ أسبوعياً، في حين يوجد مريضان تأخرا بإعطاء استجابة جيدة فرفع

الميثوتريكسات عندهم إلى 17,5 و25 مغ أسبوعياً. ومدى جرعة الميثوتريكسات المستخدم يقارب المدى المستخدم في عدة دراسات أخرى، حيث كانت الجرعة المستخدمة لعلاج الفقاع الشائع في دراسة Smith and Bystryn[6] راوح بين 10-17.5 مغ أسبوعياً. بينما في **دراسة** Piamphongsant and Sivayathorn[24] كانت الجرعة راوح بين 12.5-25 مغ أسبوعياً، كما أن دراسة Jablonska et al[3] استخدمت جرعة 25 مغ أسبوعياً، وقد كانت الجرعة في دراستنا محددة ضمن هذا المدى تقريباً. ولكن هناك دراسات استخدمت جرعات أعلى من هذا المدى تفاوتت بين 20-50، في دراسات كل من Lever and Schaumburg-Lever[23] و Lever[5] و Mashkilleyson and Mashkilleyson[25].

حقق المرضى المعالجون جميعهم استجابة جيدة بعد المعالجة. إذْ أن13 مريضاً 100 % من المرضى المعالجين في المجموعة الأولى بالبريدنيزولون مع الميثوتريكسات حققوا معياري الاستجابة الجيدة، وهما توقف ظهور اندفاعات جديدة مع شفاء 80 % من الآفات القديمة، وعند مقارنة هذه النتيجة بالدراسات التي استخدمت الميثوتريكسات كمعالجة مساعدة للبريدنيزولون نلاحظ أولاً أنها في معظمها لم تستخدم هذين المعيارين وإنما قررت الاستجابة بتراجع الآفات الموجودة فقط، وثانياً أن نسبة الاستجابة كانت مقاربة لنتائجنا إذْ إنَّ دراسة Jablonska et al[3] أجريت على 9 مرضى تراجعت الآفات الموجودة أو تحسنت عند 8 مرضى منهم، وذلك بنسبة 88.89 %، بينما في دراسةPiamphongsant and Sivayathorn[24]كانت الدراسة على 6 مرضى وقد اعتمدت على توقف ظهور اندفاعات جديدة عند المرضى كمعيار للاستجابة وتحقق توقف اندفاعات جديدة عند 6 مرضى منهم أي ان الاستجابة كانت عند 100% من المرضى، وهذا يوافق تماماً ما جاء في دراستنا من هذه الناحية، وفي دراسة راجعة على المرضى المراجعين خلال 25 عاماً، قام بها Mashkilleyson and Mashkilleyson[25] إذْ راجع المرضى جميعهم الذين عولجوا بالميثوتريكسات كمعالجة مساعدة للبريدنيزولون، فوجد أن 53 مريضاً بالفقاع الشائع هم الذين عولجوا، وكان فعالاً في المعالجة عند 41 مريضاً، 31 مريضاً منهم حققوا هدأة سريرية كاملة (تعريف هدأة سريرية كاملة: هي غياب آفات فعالة أو جديدة مع إيقاف كل المعالجات أو مع المعالجة الصغرى الممكنة[17]) في حين ال10 الباقون أبدوا تحسناً جزئيًا، أي إنَّ نسبة التحسن هي77.36%. وهي أيضاً نتيجة مقاربة لدراستنا، وهذه الدراسة لم تحدد جرعات البريدنيزولون المستخدمة، لذلك قد يكون سبب الإخفاق في تحقيق الاستجابة الجيدة عند المرضى كلّهم سببه جرعات البريدنيزولون المستخدمة، علماً بأن جرعات الميثوتريكسات في هذه الدراسة كانت مرتفعة وتفاوتت بين 25-50 مغ أسبوعياً.

أمَّا من حيث الاستجابة في المجموعة الثانية ففي دراستنا كانت الاستجابة فيها 100% في حين في دراسة Chams-Davatchi et al[26] تحققت هدأة سريرية كاملة بعد سنة من المعالجة بحسب الدراسة في 76.6 % من المرضى. وتحققت هدأة سريرية كاملة في دراستي Bystryn[27] و Carson[28] بنسبة 13-20 % من المرضى المعالجين بالستيروئيدات.

ونظراً إلى أن الدراسات المجراة عن الميثوتريكسات كمعالجة مساعدة اهتمت فقط بالتحسن في الآفات دون أن تقوم برصد معايير التحسن المدروسة في دراستنا فلم يتم التمكن من مقارنة نتائج القسم المتعلق بالاستجابة بالدراسات الأخرى. فقد راوحت مدة بدء تحسن الآفات المخاطية بالأيام في المجموعة الأولى بين 3-40 يوماً بوسطي: 12.92 يوماً. وراوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات المخاطية خلالها في المجموعة الثانية بين 5-

45 يوماً بوسطي: 19.14 يوماً. ومع وجود فارق بين المجموعتين لمصلحة المجموعة الأولى ولكن لم يكن الفارق ذا مغزى إحصائي. أمَّا بالنسبة إلى مدة بدء تحسن الآفات الجلدية بالأيام فقد راوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات الجلدية خلالها في المجموعة الأولى بين 3-20 يوماً بوسطي: 7.85 يوماً، وراوحت المدة التي بدأ التحسن في الآفات الجلدية خلالها في المجموعة الثانية بين 5-30 يوماً بوسطي: 15.13يوماً. وكانت بدء تحسن الآفات الجلدية أسرع حدوثا في المجموعة الأولى وكان الفارق ذو مغزى إحصائي. وبمقارنة المدة بدء توقف ظهور اندفاعات جديدة بالأيام نلاحظ أن المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الأولى راوحت بين 1-30 يوماً بوسطي: 10.38 يوماً، وراوحت المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الثانية بين 7-45 يوما بوسطي: 18.93 يوما. ومع أن وسطي المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الأولى كان أقل من وسطي المدة التي توقف خلالها ظهور اندفاعات جديدة في المجموعة الثانية، إلا أنه لا يوجد مغزى إحصائي في الفارق بين المجموعتين من حيث المدة التي توقف فيها ظهور اندفاعات جديدة عند مرضى المجموعتين. وبالنظر إلى نتائج المجموعتين من حيث مدة شفاء 80 % من الآفات بالأيام نجد أن المدة التي تحقق خلالها شفاء 80% من الآفات الموجودة مسبقا في المجموعة الأولى راوحت بين 5-40 يوماً بوسطي: 18.08 يً بوسطي: 26.87 يوماً. ومع أن وسطي المدة التي تحقق فيها شفاء 80% من الآفات في المجموعة الأولى كان=18.08 يوماً وهو أقل من وسطي المدة التي تحقق فيها شفاء 80% من الآفات في المجموعة الثانية وهو= 26.87 يوماً، إلا أنه لا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي تحقق فيها شفاء 80% من الآفات. وفي المجمل فعند دراسة المدة التي تحققت خلالها استجابة جيدة بالأيام نجد أن المدة التي تحققت خلالها استجابة جيدة في المجموعة الأولى راوحت بين 5-40 يوماً بوسطي: 18.08 يوماً، وراوحت المدة التي تحققت خلالها استجابة جيدة بين 15-55 يوماً بوسطي: 28.73 يوماً، ومع أن وسطي المدة التي تحقق خلالها استجابة جيدة في المجموعة الأولى كان=18.08 يوماً وهو أقل من وسطي المدة التي تحقق خلالها استجابة جيدة في المجموعة الثانية وهو= 28.73 يوماً، إلا أنه لا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث المدة التي تحقق خلالها استجابة جيدة.

في نهاية الحديث عن الاستجابة البدئية نلاحظ أن إدخال الميثوتريكسات إلى المجموعة الأولى لم يزد في سرعة التحسن في المعايير المدروسة كلّها (عدا سرعة تحسن الآفات الجلدية)، قد يكون ذلك نتيجة أن الميثوتريكسات عموما يحتاج إلى مدة أطول لتحقيق الاستجابة وقد تصل إلى 12 أسبوعا17، ولكن بداية تحسن الآفات الجلدية كانت أسرع حدوثا مع فارق ذي مغزى إحصائي لصالح المجموعة الأولى. وهذه نتيجة مشجعة.

ولمعرفة فائدة الميثوتريكسات في منع النكس درست نسبة حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة، فوجدنا أن النكس حدث عند 3 مرضى فقط من المجموعة الأولى بنسبة 23,08% في حين حدث النكس في المجموعة الثانية عند 10 مرضى بنسبة 66.67%، من هنا نلاحظ ارتفاع نسبة حدوث النكس عند مرضى المجموعة الثانية، وقد لوحظ وجود فارق ذي مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة، لذلك يمكننا استنتاج أن إدخال الميثوتريكسات أسهم في منع النكس، وهذا يتوافق مع دراسة Smith and Bystryn [6] إذْ لوحظ إمكانية إيقاف الستيروئيدات خلال 6 أشهر دون حدوث النكس. أمَّا من

حيث شدة النكس عند الذين نكسوا فلم يلاحظ فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث شدة النكس عند المرضى الذين نكسوا، ولكن عند الإمعان في المرضى الذين نكسوا في المجموعة الأولى نلاحظ أن 66.67% كان االنكس عندهم خفيف الشدة، في حين كان في مرضى المجموعة الثانية 30%، أمَّا النكس متوسط الشدة في المجموعة الأولى فكان بنسبة 33.33% في حين في المجموعة الثانية بنسبة 70%، وهذا يعطينا إشارة أن النكس كان أقل شدة في المجموعة الأولى، على الرغم من أن الفارق لم يكن ذا مغزى إحصائي، وقد يفسر ذلك قلة عدد المرضى الذين نكسوا أصلاً في المجموعة الأولى. وعند دراسة جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس نلاحظ أن الجرعات التي حدث عندها النكس في مرضى المجموعة الأولى كانت منخفضة أقل من 20مغ يومياً، في حين لوحظت جرعات أكثر ارتفاعاً كانت مستخدمة وحدث عندها النكس بين 20-50 مغ يومياً عند 5 مرضى، أي 50 % من المرضى الذين نكسوا، ولكن عند تطبيق اختبارX2 لم يكن الفارق ذا مغزى إحصائي. وقد يكون ذلك بسبب قلة عدد المرضى الذين نكسوا في المجموعة الأولى. وأخيراً بمقارنة مدة الهجوع قبل حدوث النكس نجد عدم وجود فارق ذي مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث مدة الهجوع قبل حدوث النكس خلال السنة ونصف التالية للمعالجة، عند المرضى الذين نكسوا.

وفي النهاية نرى إنَّه في ما يتعلق بحدوث النكس فقد قلل استخدام الميثوتريكسات حدوثه، وعلى الرغم من تأثيره الخافض لجرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس ولشدة النكس، والرافع للمدة التي حدث بعدها النكس، إلا أنه لم نتمكن من إثبات ذلك إحصائياً.

بالنسبة إلى العينة المستخدمة فإن المرض نادر وإمكانية الحصول على عدد مرضى يفوق ال28 مريضاً خلال عام أمر صعب، كما أن العديد من الدراسات المنشورة في ما يتعلق بالفقاع هي إمَّا دراسات راجعة كما في دراسة Mashkilleyson and Mashkilleyson[25] أو دراسات على عدد محدود من المرضى يتفاوت بين 4 – 13 مريضاً كما في دراسة Jablonska et al[3] التي تحوي 9 مرضى، أو دراسة Piamphongsant and Sivayathorn [24] التي تحوي 6 مرضى. كما أن اختبار كأي مربع المستخدم لتقييم النتائج الإحصائية استخدم بشكله الخاص بالعينات الصغيرة.

الاستنتاج:

تبيّن في دراستنا أن الميثوتريكسات هو خيار جيد كمعالجة مساعدة للبريدنيزولون عند مرضى الفقاع الشائع، وهو يسهم في تسريع بدء تحسن الآفات الجلدية، وكما لاحظنا فإنه لم يسهم في تقصير المدة اللازمة لحدوث كل مما يأتي: تحسن الآفات المخاطية وتوقف ظهور اندفاعات جديدة، وشفاء 80% من الآفات، وتحقيق استجابة جيدة، وقد يكون ذلك بسبب تأخير فعالية الميثزتريكسات إلى 12 أسبوعاً، ولكن المؤكد فائدته في تقليل نسبة النكس عند المرضى المعالجين، لذلك ننصح باستخدامه كمعالجة مساعدة للبريدنيزولون عند وجود احتمال للنكس، كما ننصح باستخدام جرعة 1 مغ/كغ المستخدمة في دراستنا لأنها الأكثر استخداماً في الدراسات، ولأنها جرعة معقولة وتعطي استجابة جيدة سواء عند استخدامها وحيدة أو بالترافق مع الميثوتريكسات فقد تحققت الاستجابة الجيدة في كلتا المجموعتين بنسبة 100%.

References

1- Haraman K.E, Albert S,Black M.M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2003; 149: 926–937.
2- Lever WF, Goldberg HS. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. Arch Dermatol 1969; 100: 70–8.
3- Jablonska S, Chorzelski T, Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. Br J Dermatol 1970; 83: 315–23.
4- Ryan JG. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases. Arch Dermatol 1971; 104: 14–20.
5- Lever WF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. Arch Dermatol 1972; 106: 491–7.
6- Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999; 135: 1275–6.
7-Hersh EM, Carbone PP, Wond VG, et al. Inhibition of primary immune response in man by antimetabolites. Cancer Res 1965;25:1997-2001.
8- Mitchells MS,Wade ME, DiCenti RC, et al. Immune suppressive effects of cytosine arabinoside and methotrexate in man. Ann Intern Med 1969;70:535-47.
9- Levene GM, The treatment of pemphigus and pemphigoid. Clin Exp Dermatol 1982;7:643-52.
10- Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB jr, et al. low-dose methotrexatetreatment in elderly patients with bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol 1994;31:620-5.
11- Bara C, Maillard H, Briand N, et al. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. Arch Dermatol 2003;139:1506-7.
12- Dereure O, Bessis D, Guillot B,et al. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids; an open prospective study of 18 cases. Arch Dermatol 2002;138:1255-6.
13- McCluskey P, Chang JH, Singh R, et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmol 2004;111:796-801.
14- Gammon WR, Briggaman RA, Wheeler CE jr. Epidermolysis bullosa aquisita presenting as an inflammatory bullous desease. J Am Acad Dermatol 1982;7:382-7.
15- Calebotta A, Sa´ enz A, Gonza´ lez F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. Int j dermatol1999 Mar ; 38(3): 217-221.
16- Agarwal M, Walia R, Kochhar AM, et al. Pemphigus area and activity score (PAAS)- a novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients. Int J Dermatol 1998; 37: 158-60.
17-- Murrell D, Dick S, Ahmed A. R, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2008 june;58(6):1043-1046.
18- Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M. Prednisolone dosage in pemphigus vulgaris , J Am Acad Dermatol 2005;53(3):547.
19- Ljubojevi S, Lipozen j, Brenner S, et al. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period, JEADV 2002 ; 16 : 599–603.
20- Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. Eur J Dermatol 2008; 18 (2): 159-64.
21- Gaspar ZS, Walkden V, Wojnarowska F. Minoycline is a useful adjuvant therapy for pemphigus. Australas J Dermatol 1996; 37: 93–95.
22- Mimouni D, . Nousari C H, Cummins D L, et al. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. J Am Acad Derrmatol 2003 DECEMBER;49 (6):1059-1062.
23- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. Arch Dermatol 1984;120: 44–47.
24- Piamphongsant T, Sivayathorn A. Pemphigus: combined treatment with methotrexate and prednisone. J Med Assoc Thai 1975;58:171–6.
25- Mashkilleyson N, Mashkilleyson AL. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. Acta Derm Venereol 1988; 68:413–21.
26- Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. j am acad dermatol. 2007 Oct;57(4): 622-628.
27- Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. Arch Dermatol 1996; 132: 203–12.
28-Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 1996;34: 645–52.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2012/3/27.

تاريخ قبوله للنشر 2012/9/10.