

## Original Article

### The Comparative Study of the Topical Tacrolimus Versus Topical Calcipotriol in Patients with Hand and Facial Vitiligo

Fareedeh Golphorushan<sup>1\*</sup>, Hamideh Azimi<sup>1</sup>, Morteza Gojazadeh<sup>2</sup>, Faeghe Sheykh Alizadeh Nobar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Sina Hospital, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 13 Apr, 2014      Accepted: 8 Jun, 2014

#### Abstract

**Background & Objectives:** Vitiligo is an acquired disease due to progressive lack of performance of melanocytes and appears as ring depigmented patches and macules. About %2 of people are involved and because of unpleasant appearance, it creates emotional stress on patients. So new and better treatments are needed. This study was conducted to compare effectiveness of topical tacrolimus with topical calcipotriol in pigmentation of vitiligo patients.

**Materials & Methods:** This study was done in double-blind randomized clinical trial on patients facial and hand vitiligo with under %20 involvement of body surface. Patients were categorized in two groups with tacrolimus and calcipotriol treatments and were evaluated and followed up for 12 months.

**Results:** In statistical analysis, there was no significant difference between the effects of both drugs on progression of pigmentation, but their on facial vitiligo was better than hand vitiligo ( $p=0.04$ ). Side effects of treatment in both groups were mild and no serious side effects were reported, but Tacrolimus had significantly minimal side effects rather than Calcipotriol ( $p=0.02$ ).

**Conclusions:** In this study, efficacy of topical tacrolimus was better than topical calcipotriol on face and efficacy of calcipotriol was better than tacrolimus on hand vitiligo.

**Keywords:** Vitiligo, Perifollicular Pigmentation, Tacrolimus, Calcipotriol

**\*Corresponding author:**

**E-mail:** golfroushanf@tbzmed.ac.ir

## مقاله پژوهشی

# مقایسه اثرات درمانی تاکرولیموس موضعی با کلسی پوتریول موضعی در ویتیلیگوی دست و صورت

فریده گلفروشان<sup>۱\*</sup>، حمیده عظیمی<sup>۱</sup>، مرضی قوجازاده<sup>۲</sup>، فائقه شیخ عزیززاده نوبر<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۱/۲۴ پذیرش: ۹۳/۳/۱۸

## چکیده

**زمینه و اهداف:** ویتیلیگو یک بیماری اکتسابی است که به صورت ماکول و پچ های دیپگمانته حلقوی تظاهر می یابد که ناشی از فقدان عملکرد پیشرونده ملانوسیت ها می باشد. حدود ۲ درصد از کل جمعیت را درگیر می کند و به علت ظاهر ناخوشایند، استرس های روحی زیادی را برای بیماران بوجود می آورد که نیاز به درمان های جدید و بهتری را می طلبد. پژوهش حاضر جهت مقایسه تاثیر پماد تاکرولیموس و پماد کلسی پوتریول موضعی در ایجاد پیگمانتاسیون در بیماران ویتیلیگو انجام شده است.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور بر روی بیماران ویتیلیگوی دست و صورت با درگیری کمتر از ۲۰ درصد سطح بدن انجام شده است که بیماران در قالب دو گروه تحت درمان با پماد تاکرولیموس و پماد کلسی پوتریول طی دوازده ماه مورد بررسی و پیگیری قرار گرفتند. **یافته ها:** در بررسی آماری، تاثیر هر دو دارو در ایجاد پیگمانتاسیون همزمان پوست صورت و دست با هم تفاوت معنی داری نداشتند ولی تاثیر هر دو دارو بر روی ضایعات صورت بهتر از ضایعات دست بود ( $p=0/04$ ). و با مد نظر قرار دادن اثرات دارو با محل ضایعات هم تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ( $p=0/02$ ). عارضه درمان خفیف بود و عارضه جدی دیده نشد ولی در مقایسه دو گروه، پماد تاکرولیموس نسبت به پماد کلسی پوتریول عوارض بیشتری داشت ( $p=0/02$ ).

**نتیجه گیری:** در این بررسی اثر پماد تاکرولیموس در صورت بهتر از پماد کلسی پوتریول بود و اثر پماد کلسی پوتریول در ضایعات دست بهتر از پماد تاکرولیموس بود.

**کلید واژه ها:** ویتیلیگو، پیگمانتاسیون پری فولیکولار، تاکرولیموس، کلسی پوتریول

\* ایمیل نویسنده رابط: [golfroushanf@tbzmed.ac.ir](mailto:golfroushanf@tbzmed.ac.ir)

## مقدمه

با توجه به اینکه اثرات مفید کورتون، تاکرولیموس و اثرات ترکیبی کلسی پوتریول همراه با PUVA ترابی در مطالعات فوق ثابت شده (۷-۱)، ولی نتایج اثرات آن در درمان به تنهایی مورد بررسی و مقایسه قرار نگرفته، لذا با توجه به اهمیت موضوع و جدید بودن آن و از طرفی نبود مطالعه مشابه بر روی بیماران منطقه ما، بر آن شدیم تا اثرات درمانی پماد تاکرولیموس را در مقایسه با پماد کلسی پوتریول در ویتیلیگو مورد مطالعه و بررسی قرار دهیم.

## مواد و روش ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در کلینیک پوست مرکز آموزشی - درمانی سینای تبریز بود، بیماران مراجعه کننده که شرایط ورود به مطالعه را داشته باشند، مورد بررسی قرار گرفتند این

ویتیلیگو یک بیماری اکتسابی است که بوسیله ماکول ها یا پچ های دیپگمانته ی حلقوی تظاهر می یابد که این ها خود ناشی از فقدان عملکردی پیشرونده ملانوسیت ها می باشد. ویتیلیگو حدود ۲ - ۵ درصد از کل جمعیت دنیا را مبتلا می کند که ممکن است از زمان کمی بعد از تولد تا اواخر بزرگسالی تظاهر یابد. متوسط سن شروع بیماری حدود ۲۰ سال می باشد. اگر چه بیماران ویتیلیگوئی شروع بیماری خود را اغلب با برخی حوادث خاص در زندگی خود مرتبط می دانند (مانند آسیب فیزیکی، آفتاب سوختگی، استرس عاطفی، بیماری یا حاملگی)، به استثنای فنومن کوبنر، شواهدی که این فاکتورها بتوانند عامل شروع یا تسریع کننده ویتیلیگو باشند وجود ندارد (۱). در بیماری ویتیلگو، اگر چه درمان قطعی جهت رفع علائم به صورت کامل وجود ندارد، ولی می توان با استفاده از داروهای های جدیدتر کارایی و تاثیر درمان را بالا برد.

فاکتورها از قبیل سن، جنس و طول مدت بیماری نیز با نوع درمان بکار رفته و نتایج حاصله از آن مورد بررسی قرار گرفت. داده های بدست آمده از مطالعه بوسیله روش های آماری توصیفی (فراوانی- درصد و میانگین  $\pm$  انحراف معیار)، آزمون کای دو و یا آزمون دقیق فیشر و آزمون U Mann Whitney و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگوی صورت و دست با درگیری ۲۰٪ از سطح بدن انجام شد. بیماران به صورت تصادفی انتخاب شدند و در هر گروه ۳۵ نفر قرار گرفت. بیماران گروه A (تاکرولیموس) که ۱۷ نفر با ضایعه صورت و ۱۵ نفر با ضایعه دست بودند با گروه B (کلسی پوتریول) که ۱۷ نفر با ضایعه صورت و ۱۵ نفر با ضایعه دست بودند مقایسه شدند (جدول شماره ۱). در گروه تحت درمان با تاکرولیموس ۱۱ نفر مذکر و ۲۱ نفر مونث بودند که تفاوت توزیع فراوانی جنسی در دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی- دار نمی‌باشد ( $P=۰/۶$ ). در دو گروه مورد درمان عوارض جانبی شدید گزارش نشد. در طی یک سال پیگیری در گروه تحت درمان با تاکرولیموس ۷ نفر و در گروه تحت درمان با کلسی پوتریول ۱ نفر دچار عوارض جانبی جزئی (سوزش خفیف و اریتم خفیف) شدند ( $P=۰/۰۲$ ). که به مفهوم عوارض جانبی بیشتر داروی تاکرولیموس نسبت به کلسی پوتریول می‌باشد. از ۳۲ نفر بیمار مورد بررسی در هر گروه ۱۵ نفر از گروه تحت درمان تاکرولیموس و ۲۰ نفر از گروه کلسی پوتریول رضایتمندی کامل از درمان نداشتند و به ترتیب ۸ و ۶ نفر رضایت داشتند ( $P=۰/۴۶$ ) که نشان می‌دهد دو دارو از نظر آماری با همدیگر اختلاف معنی دار ندارند. طبق جدول شماره ۳ تفاوت توزیع سنی در دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $P=۰/۴$ ) و همچنین پیگمانتاسیون در دو گروه تحت درمان از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $P=۰/۳۸$ ). طبق جدول شماره ۴ میزان اثر دو دارو در بیماران ویتیلیگو در کل اختلاف معنی‌داری با همدیگر ندارند ولی اختلاف اثر دو دارو از نظر محل ضایعه (دست یا صورت) از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ( $P=۰/۰۴$ ). در کل اثر پماد تاکرولیموس در صورت بهتر از پماد کلسی پوتریول و اثر پماد کلسی پوتریول در ضایعات دست بهتر از پماد تاکرولیموس می‌باشد.

جدول ۱: توزیع فراوانی عوارض جانبی در دو گروه تحت درمان

عارضه جانبی		
ندارد	دارد	
۲۵ (۷۸/۱)	۷ (۲۱/۹)	تاکرولیموس
۳۱ (۹۶/۹)	۱ (۳/۱)	کلسی پوتریول

مطالعه در سایت کلینیکال تریال با کد IRCT201208144269N4 به ثبت رسیده است. معیار های ورود به مطالعه: داشتن سن بالای ۲ سال، نبود سابقه ای از بیماری های همزمان پوستی یا بدخیمی ها و نارسایی کلیه، بیماران مبتلا به ویتیلیگو صورت و دست با وسعت کمتر از ۲۰ درصد و رضایت کامل جهت شرکت در مطالعه معیار های خروج از مطالعه: سابقه هرپس و درماتیت هرپتی فرم و هر عفونت فعال پوستی در بیماران، سابقه بیماری کلیوی و هرگونه بدخیمی، بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمونوین، بیماران مبتلا به سلیاک، بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی، زنان باردار و شیرده و بیماران مبتلا به بیماریهای سیستمیک شناخته شده. جهت تعیین حجم نمونه از مطالعه Lepe و همکاران (۲۰۰۳) استفاده شد. در این مطالعه در گروه استفاده کننده از تاکرولیموس، میزان بهبودی ضایعات (ایجاد پیگمانتاسیون دور فولیکولی و کاهش اندازه ضایعه) ۷۵ درصد بود. با تعیین ۱۵ درصد در این میزان و با در نظر گرفتن  $\alpha=۰/۰۵$  و  $\beta=۰/۲$  تعداد ۶۸ نمونه برآورد گردید که جهت افزایش اعتبار مطالعه تعداد ۷۰ نمونه انتخاب و به صورت تصادفی در هر گروه ۳۵ نمونه قرار گرفتند. اعداد به صورت تصادفی و با استفاده از نرم افزار RAND List در دو گروه A و B قرار گرفت. نمونه گیری در مورد بیماران این مطالعه به صورت نمونه‌گیری تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب شده، اعداد به صورت تصادفی و با استفاده از نرم افزار RAND List در دو گروه A و B قرار گرفت. تمامی بیماران در مرحله اول توسط پزشک مورد معاینه قرار گرفته و بعد از تخصیص آنها به یکی از دو گروه ها، مطالعه شروع شد. بیماران گروه A با پماد تاکرولیموس و بیماران گروه B با پماد کلسی پوتریول درمان شدند. در مطالعه هر دو گروه از نظر جنس، سن، وسعت بیماری، شدت بیماری تا حد امکان همسان سازی شد. مقدار استفاده از پماد در دو گروه مشابه بوده و هر شب یکبار بر روی ضایعات استفاده شد و دوز داروی کسی پوتریول بیش از ۱۰۰ گرم در هفته نبود (برای جلوگیری از هیپرکلسمی احتمالی). در این مطالعه میزان ایجاد پیگمانتاسیون دور فولیکولی به عنوان پیامد اولیه تعریف شد. بیماران از نوع داروی بکار رفته مطلع نبودند، به طوریکه داروها در ظرف‌های پلاستیکی با دو رنگ متفاوت تهیه شده و برای آنها بر چسب A و B نوشته شد. در طول مدت یک سال بیماران به صورت ماهانه پیگیری شده و ارزیابی پیامد درمان (ایجاد پیگمانتاسیون دور فولیکولی) توسط مجری طرح مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه دارویی بکار رفته پماد تاکرولیموس و پماد کلسی پوتریول با نام تجاری Daivonex ساخت شرکت Quality Care بو.ذ. ایجاد پیگمانتاسیون دور فولیکولی بر اساس معیار زیر تعیین گردید (۴):

Significant (66-100%)  
Moderate (25-65%)  
Mild (10-25%)  
Minimal (<10%)  
Fixed

در نهایت بعد از پیگیری نهایی بیماران و ثبت اطلاعات آنها در چک لیست از قبل تهیه شده، داده‌های بدست آمده مورد آنالیز آماری قرار گرفت. در کنار اهداف اصلی مطالعه، ارتباط برخی

جدول ۲: توزیع فراوانی سنی و میزان پیگمانتاسیون در دو گروه تحت درمان

میانگین خطای انحراف استاندارد	انحراف استاندارد	میانگین	تعداد	دارو	
۱/۸۷۰	۱۰/۵۷۷	۳۳/۵۶	۳۲	تاکرولیموس	سن
۱/۹۵۶	۱۱/۰۶۶	۲۱/۲۸	۳۲	کلسی پوتریول	
۰/۳۴۷	۱/۹۶۳	۲/۷۸	۳۲	تاکرولیموس	پیگمانتاسیون
۰/۳۲۳	۱/۸۲۷	۲/۳۸	۲۳	کلسی پوتریول	

جدول ۳: مقایسه پیگمانتاسیون دست یا صورت در دو گروه تحت درمان

انحراف استاندارد	میانگین	محل	دارو
۰/۹۶۱	۱/۸۳	دست	تاکرولیموس
۲/۱۷۳	۳/۷۱	صورت	
۱/۹۶۳	۲/۷۸	جمع	
۱/۹۲۲	۲/۴۷	دست	کلسی پوتریول
۱/۷۹۵	۲/۲۹	صورت	
۱/۸۲۷	۲/۳۸	جمع	

## بحث

۶۱ بیمار انجام گرفته استفاده از تاکرولیموس موضعی در مورد ویتیلیگوی صورت و گردن موثر گزارش شده است و ۴۵/۹٪ بیماران responder گزارش شده‌اند. و عوارض جانبی درمان با تاکرولیموس موضعی خفیف بوده است (۱۱).

## نتیجه‌گیری

هر چند عوارض جانبی مینور گزارش شده در مورد پماد تاکرولیموس نسبت به پماد کلسیپوتریول بیشتر بوده است، عوارض جانبی شدید در هیچ یک از بیماران دو گروه مشاهده نگردید. میزان رضایتمندی بیماران از مصرف دو دارو هم تفاوت آماری معنی‌داری ندارد. استفاده از تاکرولیموس موضعی در ویتیلیگوی صورت نسبت به کلسیپوتریول موضعی اثر درمانی بهتری داشت و نیز استفاده از کلسیپوتریول موضعی در ویتیلیگوی دست اثر درمانی بهتری از تاکرولیموس موضعی داشت. با جمع‌بندی مطالب فوق می‌توان نتیجه گرفت که در مورد ویتیلیگوی صورت تجویز تاکرولیموس موضعی و در مورد ویتیلیگوی دست تجویز کلسیپوتریول موضعی بهتر می‌باشد.

## تقدیر و تشکر

مقاله حاضر استنتاج شده از داده‌های پایان‌نامه مصوب دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد. ضمناً از اساتید و کارکنان بخش پوست بیمارستان سینا تبریز کمال تشکر و قدردانی را داریم.

## References

- Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini R. *Textbook Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Spain, Mosby, 2008; PP: 913-920.
- Wolff K, Johnson RA. *Vitiligo: Fitzpatrick's Dermatology in General*. 6<sup>th</sup> ed. Spain, McGraw-Hill International, 2009; PP: 335-344.
- Lotti T, Prignano F, Buggiani G. New and experimental treatments of vitiligo and other hypomelanoses. *Dermatol Clin* 2007; **25**(3): 393-400.
- Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; **159**(5): 1051-1076.
- Hann SK, Sungbin I. Vitiligo: Problems and Solutions (Basic and Clinical Dermatology), *Journal Clinical variants of vitiligo*, 1<sup>st</sup> ed, NewYork, Informa Healthcare, 2004; PP: 159-173.
- Gawkrodger DJ. Vitiligo: Concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal* 2010; **86**: 466.
- Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther* 2008; **21**(2): 110-117.
- Lepe V. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 581-585.
- Travis L, Weinberg J. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 571-574.
- Prisana K, Lim H. Topical calcipotriene and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; **20**: 248-251.
- Lo YH, Cheng GS, Huang CC, Chang WY, Wu CS. Efficacy and safety of topical tacrolimus for the treatment of face and neck vitiligo. *J Dermatol* 2010; **37**(2): 125-129.