

## اثر سایمتیدین خوراکی روی زگیلهای متعدد

دکتر مهناز بنی هاشمی\*، مهدی محمدی\*\*

\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه پوست و مو  
\*\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی

### چکیده

زگیل بیماری ویروسی است که انواع متعددی دارد و با روشهای مختلف درمان می شود. سایمتیدین خوراکی یک روش درمانی بی خطر در زگیلهای متعدد معمولی است که موفقیتهای درمانی نیز داشته ولی هنوز به صورت یک درمان معمول مورد استفاده قرار نگرفته است. این مطالعه با هدف تعیین میزان اثر سایمتیدین در درمان زگیلهای معمولی متعدد مقاوم انجام گرفته است.

مطالعه به صورت کار آزمایشی بالینی یک سویه کور در سال ۸۰-۱۳۷۹ در بیمارستان خاتم الانبیا زاهدان بر روی دو گروه ۴۲ نفری بیماران که از نظر تعداد، محل و نوع زگیل همسان و به صورت تصادفی در دو گروه تقسیم شدند، انجام شد. در گروه اول روزانه ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سایمتیدین خوراکی روزانه به مدت ۳ ماه و گروه دوم روزانه به مدت ۳ ماه از دارونما استفاده شد. هر دو گروه ۳ ماه بعد از مصرف دارو ارزیابی بالینی شدند. نتایج حاصله جمع آوری و از آزمون کای دو جهت تفسیر نتایج استفاده شد.

در گروه مورد ۸ بیمار (۱۹٪) بهبودی کامل، ۷ بیمار (۱۷٪) بهبودی نسبی و ۲۷ بیمار (۶۴٪) عدم بهبودی و در گروه شاهد ۵ بیمار (۱۲٪) بهبودی کامل، ۳ بیمار (۷٪) بهبودی نسبی و ۳۴ بیمار (۸۱٪) عدم بهبودی داشتند که با آزمون کای دو بین مصرف دارو و بهبودی در هر دو گروه ارتباط معنی دار وجود نداشت ( $P > 0.05$ )، اما در تفکیک بیماران به زیر گروههای سنی ۱۲ سال و کمتر و بالای ۱۲ سال دیده شد که در گروه مورد در هر دو زیر گروه سنی بین سن بیماران و درمان با سایمتیدین ارتباط معنی دار وجود نداشت ( $P > 0.05$ )، اما در گروه شاهد در گروه سنی ۱۲ و زیر ۱۲ ساله، بین سن بیماران و درمان با دارونما ارتباط معنی دار مشاهده شد ( $P > 0.013$ ). مطالعه نشان داد که اثر بخشی سایمتیدین بیشتر از دارونما نیست که با نتایج سایر مطالعات قابل مقایسه است، اما پاسخ گروه سنی ۱۲ و زیر ۱۲ ساله ها در گروه شاهد به دارونما در مطالعه ما حاکی از آن است که مانند بعضی بیماریهای پوستی از جمله کهیر مزمن، ریزش موی منطقه ای ولیکن پلان که به دارونما پاسخ می دهند، بایستی در درمان زگیل بچه ها نیز پاسخ به دارونما مورد توجه قرار گیرد. (مجله طبیب شرق، سال پنجم، شماره ۳، پائیز ۱۳۸۲،

ص ۱۵۱ تا ۱۵۶)

گل واژه ها: زگیل متعدد معمولی، سایمتیدین، بهبودی

### مقدمه

می باشد.<sup>(۲)</sup> حدود ۸ درصد مراجعه کنندگان به کلینیک های پوست را بیماران با زگیل تشکیل می دهند.<sup>(۳)</sup> زگیلها توسط تماس مستقیم و غیر مستقیم منتقل می شوند. اختلال عملکرد سد اپی تلیال پوست به وسیله خراش خفیف، پارگی و یا زخم قویاً مستعد کننده تلقیح ویروس است.<sup>(۴)</sup> تشخیص زگیل اغلب بالینی است اما گاهی ممکن است نیاز به تایید آزمایشگاهی عفونت

زگیلها تکثیر سلولی خوش خیمی هستند که توسط پاپیلوما ویروسها در پوست و مخاط ایجاد می شوند.<sup>(۱)</sup> تاکنون بیش از ۸۰ نوع مختلف از این ویروس شناخته شده است که می توانند انواع مختلف بیماری زگیل تناسلی، زگیل صاف، زگیل معمولی، پاپیلوما حنجره و مخاط دهان ایجاد کنند.<sup>(۱و۲)</sup> جدا از زگیلهای تناسلی، شیوع زگیل در بچه ها و بالغین ۱۰ درصد

داشته باشیم.<sup>(۴)</sup> بیماری در نوزادان و شیر خواران غیر معمول است. در سنین دبستانی روبه افزایش و حداکثر شیوع آن بعد از دوازده سالگی است و انتشار بیماری معمولاً از ۲۰ سالگی کاهش می‌یابد.<sup>(۴)</sup> جهت درمان زگیل از روشهای متعددی می‌توان استفاده کرد. بایستی توجه داشت که ۶۵ درصد زگیلها به طور خود بخود قبل از ۲ سال از بین می‌روند که سن بیماران و تعداد زگیلها در این پسرقت خود به خودی تأثیری ندارد.<sup>(۵)</sup> درمان زگیل بستگی به نوع و محل زگیل متفاوت است و شامل استفاده از داروهای که باعث کاهش ضخامت اپیدرم می‌شود، مثل سالیسیلیک اسید، و از بین بردن با دستگاه الکتروکوتر، استفاده از مواد سوزان، استفاده از رتینوئیدها، جراحی، لیزر و استفاده از داروهای سمی سلول مثل پدوفیلین و بلنومایسین است.<sup>(۶)</sup> همچنین جهت درمان زگیل از روشهای درمانی شامل روش خواب مصنوعی و روشهای سنتی روان درمانی نیز استفاده می‌شود.<sup>(۷)</sup> اخیراً از سایمتیدین خوراکی نیز استفاده شده است ولی نتایج حاصل از آن متفاوت بوده است. در یک مطالعه بدون گروه کنترل که ۱۸ بیمار با میزان ۳۰ mg/kg روزانه به مدت ۳ ماه سایمتیدین دریافت کردند، در دو سوم موارد بهبودی کامل رخ داد.<sup>(۹)</sup> مطالعه دیگری که با گروه کنترل بود در ۵۴ بیمار انجام شد و یک سوم بیماران در هر دو گروه بهبودی داشته و سایمتیدین اثری در درمان زگیل نداشت.<sup>(۱۰)</sup> مطالعات کنترلی دیگری نیز در بیماران در مناطق دیگر نشان داد که درمان با سایمتیدین سودمند نمی‌باشد.<sup>(۱۱)</sup> نتایج متناقض استفاده از سایمتیدین، ما را بر آن داشت تا مطالعه‌ای روی این بیماران داشته باشیم.

### روش کار

این مطالعه به صورت کار آزمائی بالینی یک سویه کور در بیمارانی که زگیلهای متعدد معمولی داشتند جهت درمان طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹ به درمانگاه پوست بیمارستان خاتم الانبیا

زاهدان مراجعه می‌کردند، انجام شد. بیماران به طور تصادفی در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند و در هر دو گروه از نظر نوع زگیل، محل زگیل و تعداد زگیلها همسان شده بودند. قبل از شروع درمان توضیحات کاملی از درمانهای رایج زگیل و نیز درمان جدید حال حاضر از جمله عوارض احتمالی دارو، مدت مصرف دارو، نحوه مصرف دارو به بیمار یا والدین بیمار داده می‌شد و در صورتیکه بیمار شرایط درمان را نمی‌پذیرفت از مطالعه حذف می‌شد و روشهای دیگر درمانی جهت وی استفاده می‌شد. بیمارانی وارد مطالعه می‌شدند که علیرغم درمانهای قبلی حداقل دو سال از ایجاد زگیلهاشان گذشته و بهبودی نداشته باشند، منع مصرف سایمتیدین نداشته و در حال حاضر نیز از سایمتیدین و سایر داروهای مضعف سیستم ایمنی استفاده نکرده و ضمناً سابقه ای از لنفوم و لوسمی نیز نداشته باشند.

در هر دو گروه ۴۲ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. به گروه مورد روزانه ۳۰ میلی گرم سایمتیدین به مدت ۳ ماه خوراکی و به گروه شاهد نیز به مدت ۳ ماه روزانه خوراکی دارونما داده شده که هر دو دارو و دارو نما در کپسولهای یک شکل و کاملاً یکسان به بیماران داده می‌شد. سپس بیماران در فواصل ۱/۵ و ۳ ماه بعد از اتمام درمان، بررسی شدند. بهبودی کامل معادل از بین رفتن کامل زگیلها، کاهش تعداد یا اندازه زگیلها به عنوان بهبودی نسبی و در صورتی که هیچ تغییری در اندازه و تعداد زگیلها مشاهده نمی‌شد به عنوان عدم بهبودی در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به هر بیمار در پرسشنامه وارد گردید و جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون کای دو استفاده شد.

### یافته ها

در هر دو گروه ۴۲ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. در گروه مورد ۸ بیمار (۱۹٪) بهبودی کامل، ۷ بیمار (۱۷٪) بهبودی نسبی و ۲۷ بیمار (۶۴٪) عدم بهبودی داشتند. در گروه شاهد ۵ بیمار (۱۲٪) بهبودی کامل، ۳ بیمار (۷٪) بهبودی نسبی و ۳۴ بیمار (۸۱٪)

که در گروه مورد ۴۷/۶ درصد بیماران ۱۲ و کمتر از ۱۲ ساله بودند و ۵۲/۴ درصد بیماران بیش از ۱۲ سال داشتند، در گروه شاهد ۴۲/۹ درصد بیماران ۱۲ سال و کمتر و ۵۷/۱ درصد بیماران بیش از ۱۲ سال داشتند. با استفاده از آزمون کای دو در گروه مورد در هر دو گروه سنی بین سن بیماران و درمان با سایمتیدین ارتباط معنی داری وجود نداشت ( $P=0/231$ ) (جدول ۱). در گروه شاهد، گروه سنی بالای ۱۲ سال، بین سن بیماران و درمان با دارو نما ارتباط معنی دار وجود نداشت اما در گروه سنی ۱۲ سال و کمتر بین سن بیماران و درمان با دارو نما ارتباط معنی داری مشاهده شد ( $P=0/1307$ ). در کلیه بیمارانی که با هر دو روش درمان شده بودند، هیچ عارضه ای پس از درمان مشاهده نشد.

عدم بهبودی داشتند که با استفاده از آزمون کای دو در هر دو گروه بین دارو و بهبودی ارتباط معنی دار وجود نداشت ( $P=0/123$ ).

در گروه مورد ۴۵/۲ درصد بیماران مذکر و ۵۴/۸ درصد بیماران مونث بودند. میانگین سنی بیماران ۱۲/۴، میانه ۱۲/۸ و انحراف معیار ۳/۴ بود. در گروه شاهد ۴۸/۲ درصد بیماران مذکر و ۵۱/۸ درصد بیماران مونث بودند و میانگین سنی ۱۳/۲، میانه ۱۴ و انحراف معیار ۴/۱ بود.

حداکثر سن بیماران در گروه مورد ۱۸ سال و حداقل سن ۵ سال بود. در گروه شاهد حداکثر سن ۱۹ سال و حداقل سن ۴ سال بود. با توجه به شیوع زگیل در بچه ها و بالغین جوانتر، بیماران به دو گروه سنی ۱۲ سال و کمتر و بیش از ۱۲ سال تقسیم شدند

جدول ۱- فراوانی و فراوانی نسبی در گروههای مورد و شاهد بر ماسب بهبودی

جمع		بهبودی کامل		بهبودی نسبی		عدم بهبودی		پاسخ درمانی گروه
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۵۰	۴۲	۱۹	۸	۱۷	۷	۶۴	۲۷	مورد
۵۰	۴۲	۱۲	۵	۷	۳	۸۱	۳۴	شاهد
۱۰۰	۸۴	۱۵	۱۳	۱۲	۱۰	۷۳	۶۱	جمع

## بحث

هر چند مکانیسم دقیق سایمتیدین در درمان زگیل نامشخص است، اما سلولهای تی سرکوب کننده، رسپتورهای H۲ هیستامینی دارند و سایمتیدین باعث افزایش مهار این سلولها می شوند و نیز تعداد سلولهای تی کمک کننده را افزایش می دهند و از این طریق ایجاد پاسخ ایمنی می نماید.<sup>(۱۴)</sup> از طرفی مطالعات نشان داده است که شیوع اثرات جانبی با سایمتیدین تفاوت آشکاری با دارو نما ندارد<sup>(۱۵)</sup> و همچنین در پیگیری هایی که بعد از ۱۰ سال نیز انجام شده است مشخص

زگیلهای معمولی اغلب نیاز به درمان پیدا نمی کنند چرا که در ۶۵ درصد موارد طی ۲ سال بهبودی می یابند، اما در زگیلهای مقاوم که بیش از دو سال باقی مانده اند، لزوم درمان احساس می شود.

سایمتیدین که یک رقیب H۲ است، به دلیل ساده بودن مصرف و بی ضرر بودن و کم هزینه بودن دارو و نیز به علت خاصیت تنظیم کنندگی ایمنی، سالهاست که در درمان زگیل مورد توجه قرار گرفته است.<sup>(۱۳،۱۲)</sup>

گردیده که سایمتیدین یک داروی بدون خطر است.<sup>(۱۶)</sup> سایمتیدین اولین بار در سال ۱۹۹۳ در درمان زگیل به کار رفت و نتایج مثبتی نیز در بر داشت.<sup>(۱۷)</sup> در درمان زگیل های معمولی کودکان نیز سایمتیدین به عنوان داروی مناسب و بی خطر مورد استفاده قرار گرفت.<sup>(۱۸)</sup> مطالعه ای که روی ۴۷ بیمار انجام شده بود نشان داد که ۷۸ درصد بچه ها و ۶۸ درصد بالغین به این روش بهبودی نشان دادند.<sup>(۱۸)</sup> یافته های این مطالعه نشان داد که سایمتیدین در بیماران مبتلا به زگیل های معمولی خیلی بیشتر از دارو نما موثر نمی باشد که با یافته های مطالعات دیگر در این زمینه قابل مقایسه است.<sup>(۱۹)</sup> در بیماران ما نیز در گروه دریافت کننده سایمتیدین ۱۹ درصد بهبودی (۸ بیمار از ۴۲ بیمار) و در گروه دارو نما ۱۲ درصد (۵ بیمار از ۴۲ بیمار) بهبودی داشتند. از آن جایی که زگیل در بچه ها و بالغین جوان شایعتر است، بیماران هر دو گروه را به دو گروه سنی ۱۲ سال و کمتر و بیش از ۱۲ سال تقسیم کردیم. در گروه دریافت کننده سایمتیدین در دو گروه سنی تفاوت آماری معنی داری دیده نشد، اما در گروه شاهد، در گروه سنی بیش از ۱۲ سال تفاوت آماری معنی دار نبود اما در گروه سنی ۱۲ سال و کمتر تفاوت آماری معنی دار مشاهده شد که این مسئله در مطالعه جالب است چراکه تاکنون پاسخ به دارو نما در بعضی از بیماریهای پوستی از جمله کهریز مزمن، ریزش موی منطقه ای، لیکن پلان و همچنین خارش دیده

شده است.<sup>(۱۹)</sup> بنابراین بایستی در مورد زگیل هم مورد توجه قرار گیرد و بیانگر آن است که درمانگرها باید آگاه باشند که وقتی دارونما را باور کنیم بهتر اثر می کند و ارتباط بین درمانگر و بیمار در پاسخ به دارونما کمک بیشتری می کند، هر چند که در این مسئله شخصیت بیمار هم مهم است.<sup>(۲۰)</sup> در این مطالعه هر چند که اثر بخشی سایمتیدین را در درمان زگیل مشاهده نشد اما شاید روان درمانی ناشی از دارونما در این مسئله دخالت داشته باشد و مطالعات دیگر نیز نشان داده است که روش های روان درمانی با موفقیت بیشتری در بچه ها همراه است.<sup>(۲۱)</sup> جهت تایید این موضوع احتیاج به مطالعات بیشتری در این مقوله می باشد. بعد از انجام تحقیق توان آزمون با استفاده از حجم نمونه در نظر گرفته شده و درصد بهبودی در هر گروه محاسبه شد که حدود ۴۲ درصد بدست آمد، لذا ممکن است نمایش عدم اختلاف طبق آزمون آماری به دلیل حجم کم نمونه در نظر گرفته شده باشد و مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر جهت بررسی دقیق تر توصیه می شود.

### سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشکده پزشکی زاهدان به خاطر همکاری و حمایت در اجرای این طرح و همچنین آقای دکتر رحیمی که در تهیه دارو و دارونما کمک های فراوانی نمودند، سپاسگزاریم.

## References

## منابع

1. Freed berg ML, Eisen ZA, Fitz Patrick BT, et al. Warts. In: Dermatology in general medicine. 5<sup>th</sup> ed. New York: Mac Graw Hill; 1999.2484-5.
2. Villier SE. Hetrogenecity of human papilloma virus qroup. J Viral 1989; 63:490-3.
3. Stern R, Johnson M, Delozier J. Utilization of physician services for dermatologic complaints. Arch Dermatol 1987; 113: 1062-6.
4. Champion RH, Burton J, Burns D, et al. Viral infections. In: Textbook of dermatology. 6<sup>th</sup> ed. Blackwell Science; 1998.1031-44.

5. Massing AM, Epstein W. Natural history of warts: A two-year study. *Arch Dermatol* 1963; 87: 306-10.
6. Arndt K, Rabinson J, Lebot P, et al. Human papilloma virus infections. *Cutaneous medicine and surgery*. First ed. Philadelphia: Saunders; 1996.1100-17.  
۷. تعدادی سید مرتضی. بیماریهای پوست و ضمامم. نوبت اول، انتشارات جلوه، ۱۳۷۳، ص ۶۷۴.
8. Spanos NP, Williams V, Gynn M. Effects of hypnotic placebo and salicylic acid treatments on warts regression. *Psychosom Med* 1990; 52: 109-14.
9. Glass AT, Solmon BA. Cimetidine therapy for recalcitrant wart in adult. *Arch Dermatol* 1996; 132: 680-2.
10. Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts .A placebo controlled double blind study .*J AM Acad Dermatol* 1996; 34: 1005-7.
11. Kara bulat K, Rogers J. Is cimetidine effective for non genital warts? A double blind placebo. *J AM Acad Dermatol* 1999; 41: 123-7.
12. Kumar A. Cimetidine an Immunomodulator. *Ann Pharmacol Ther* 1990; 24:289-95.
13. Choiyo S, Hanns K, Park YK. The effect of cimetidine on verruca plana juveniles: Clinical trial in six patients. *J Dermatol* 1993; 20: 497-500.
14. Syman JR. Cimetidine as a modulator of the cell mediated immune response in vivo using the tuberculin test as parameter. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 257-60.
15. Richter JM. Cimetidine and adverse reactions. A meta analysis of randomized clinical trials of short-term therapy. *AM J Med* 1989; 87: 278-84.
16. Colin Jones DG. Post marketing surveillance of safety of cimetidine. 10 years mortality reports. *Gut* 1992; 33: 1280-4.
17. Orlow SJ, Paller A. Cimetidine therapy for multiple warts in children. *J AM Acad Dermatol* 1993; 28: 794-9.
18. Gooput C, Higguines R, James MP. Treatment of viral wart with cimetidine. Anopen lable study. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 183-5.
19. Cotterill JA, Warin AP. General aspects of treatment. In: *Textbook of dermatology*. 6<sup>th</sup> ed. Blackwell Seience; 1998. 3294-5.
20. Lasagna L, Mosteller F, Vonfelsing J. A study of the placebo response. *AM J Med* 1954; 16: 770-9.
21. Ewin DM. Hypnotherapy for warts. 41-consecutive cases with 33 cures. *AM J Clin Hypn* 1992; 35: 1-10.

## *Effect of cimetidine on multiple warts*

Banihashemi M. MD\*, Mohammadi M. Ms\*\*

*Wart is a viral disease; it has many different types and has many different methods of treatment. Oral cimetidine is a safe method for recalcitrant multiple common warts, although it has been reported as a successful method, it hasn't been used as a routine method yet. This study was performed to determine the effect of cimetidine on recalcitrant multiple warts.*

*It was a single - blind clinical trial study in 1379-1380 in Khatam - Al - Anbia hospital in Zahedan. 42 patients in two groups were included; after unifying them considering location, number and type of warts: the patients were randomly divided in two groups; the first group were treatment with cimetidine 30 mg \kg daily for 3 months and the second group were treated with placebo for 3 months. After 3 month patients were evaluated. Inclusion criteria: recalcitrant multiple warts, not using cimetidine and other immunodeficient drugs, not having any contraindication for cimetidine and no history of lymphoma and leukemia. Results were interpreted using chi - square test.*

*In cease group 8 patients (%19) showed an absolute improvment, 7 patients (%17) a relative improvement and 27 patients (%64) had no improvement. In control group 5 patients (%12) had an absolute improvment, 3 patients (%7) a relative improvement, and 34 patients (%81) had no improvment. In both groups no significant difference between drug and improvement was abserved ( $P>0/05$ ).*

*But when we divided the patients into two age sub groups in both main groups, 12 and under 12and over 12 years old, no differences in the two subgroup of case group*

*Between treatment and age patient was seen, but in control group in 12 and lower 12 years old a significant diffrence between placebo treatment and age was observed ( $P =0/01307$ ).*

*This study showed that cimetidine is not more effective than placebo so it is similar to other reserches; However, this study showed treatment with placebo in children with multiple warts must be highly considered like in some other skin diseases such as chronic urticaria, alopecia areata, and lichen planus which are treated by plaecbo.*

**KEY WORDS:** *Multiple common warts, Cimetidine, Improvement.*

\*Dermatology dept, Faculty of medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

\*\*Epidemiology and statistics dept, Faculty of health, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.