Journal of medical & pharmaceutical Sciences (JMPS) • Vol 10, Issue 1 (2026) • P: 41 – 28
https://journals.ajsrp.com/index.php/jmps
ISSN: 2522-333X (Online) • ISSN: 2522-333X (Print)

Traditional Drugs for Psoriasis: Historical Evolution and Mechanisms of Action from Arsenic to Modern Therapies

Mohammed Yasser Al-Saraqbi
Faculty of Pharmacy | Idlib University | Syria

Received: 06/11/2025
Revised: 23/11/2025
Accepted: 20/12/2025
Published: 15/03/2026

* Corresponding author: mhmdalsraqby32@gmail.com

Citation: Al-Saraqbi, M. Y. (2026). Traditional Drugs for Psoriasis: Historical Evolution and Mechanisms of Action from Arsenic to Modern Therapies. *Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences, 10*(1), 28 – 41. https://doi.org/10.26389/AJSRP.Y081125

2026 © AISRP • Arab Institute for Sciences & Research Publishing (AISRP), United States, all rights reserved.

• Open Access

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license

Abstract: The study aims to review the historical development of traditional medicines used in the treatment of psoriasis from the nineteenth century to modern treatments, analyzing their mechanisms of action and clinical efficacy, and highlighting their role in paving the way for biological and targeted therapies. The study relied on an analytical review of the scientific literature and medical reports related to the use of traditional medicines in the treatment of psoriasis, including topical and systemic treatments and phototherapy, comparing their efficacy and side effects. The results showed that arsenic, coal tar, salicylic acid, detranol, fumarate, calcipotriol, retinoids, glucocorticoids, cyclosporine, methotrexate, and phototherapy constituted key pillars in disease control. Although some of these treatments are limited due to toxicity or side effects, they have contributed to improving patients' quality of life and laid the foundation for the development of biological therapies. Traditional medicines have played a pivotal role in the history of psoriasis treatment, providing relatively effective solutions despite their limitations. The study emphasizes the importance of using these drugs according to precise protocols and under medical supervision, and the need to integrate them with modern treatments to achieve maximum effectiveness and safety, especially in environments with limited resources

Keywords: Psoriasis, conventional medicines, arsenic, salicylic acid, glucocorticoids, phototherapy.

الأدوية التقليدية في علاج الصدفية: تطورها التاريخي وآليات عملها من الزرنيخ إلى العلاجات الحديثة

محمد ياسر السر اقبي
كلية الصيدلة | جامعة ادلب | سوريا

المستخلص: يهدف البحث إلى استعراض التطور التاريخي للأدوية التقليدية المستخدمة في علاج الصدفية منذ القرن التاسع عشر وحتى العلاجات الحديثة، مع تحليل آليات عملها وفعاليتها السريرية، إضافةً إلى إبراز دورها في تمهيد الطريق للعلاجات البيولوجية والموجهة. اعتمدت الدراسة على مراجعة تحليلية للأدبيات العلمية والتقارير الطبية المتعلقة باستخدام الأدوية التقليدية في علاج الصدفية، بما في ذلك العلاجات الموضعية والجهازية والمعالجة الضوئية، مع مقارنة فعاليتها وآثارها الجانبية. أظهرت النتائج أن الزرنيخ، قطران الفحم، حمض الساليسيليك، الديترانول، الفومارات، الكالسيبوتريول، الريتينوئيدات، القشرانيات السكرية، السيكلوسبورين، الميثوتريكسات والمعالجة الضوئية شكّلت ركائز أساسية في السيطرة على المرض. ورغم محدودية بعضها بسبب السمية أو التأثيرات الجانبية، إلا أنها أسهمت في تحسين نوعية حياة المرضى وأرست الأساس لتطوير العلاجات البيولوجية. الأدوية التقليدية لعبت دوراً محورياً في تاريخ علاج الصدفية، إذ قدمت حلولاً فعّالة نسبياً رغم قيودها. ويؤكد البحث على أهمية استخدامها وفق بروتوكولات دقيقة وتحت إشراف طبي، مع ضرورة دمجها بالعلاجات الحديثة لتحقيق أقصى فعالية وأمان، خاصة في البيئات ذات الموارد المحدودة.

الكلمات المفتاحية: الصدفية، الأدوية التقليدية، الزرنيخ، حمض الساليسيليك، القشرانيات السكرية، المعالجة الضوئية

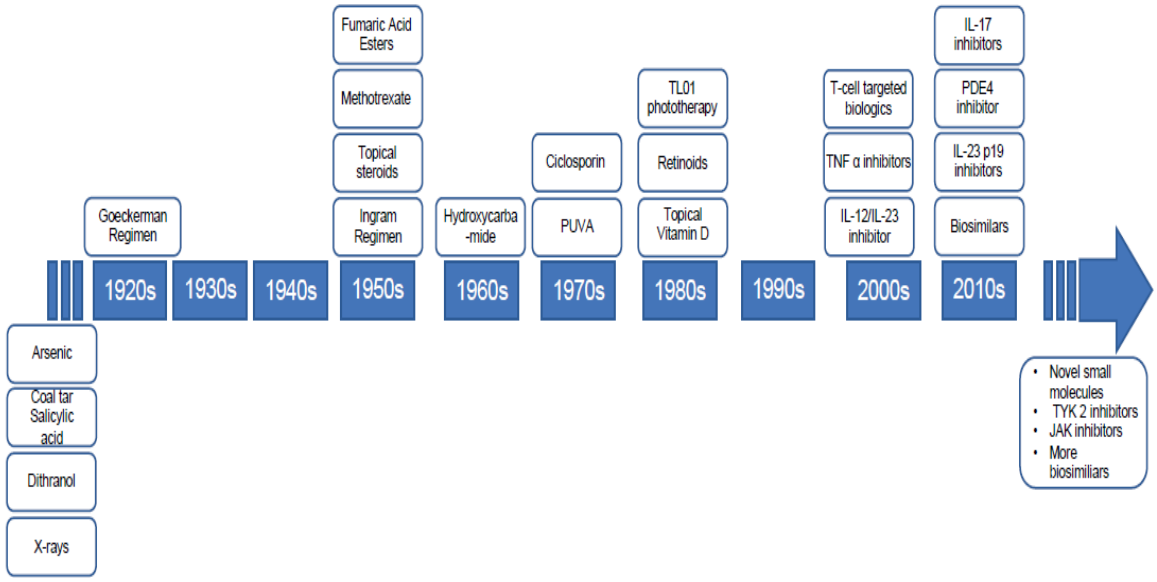
1- مقدمة

تُعد الصدفية من الأمراض الجلدية المزمنة والمعقدة التي شغلت الباحثين والأطباء على مر العصور، إذ تتميز باضطراب مناعي ينعكس في فرط تكاثر الخلايا الكيراتينية وظهور آفات جلدية متقشرة. ومع أن المرض غير مهدد للحياة بشكل مباشر، إلا أن تأثيره النفسي والاجتماعي كبير، مما جعل البحث عن علاجات فعالة ضرورة طبية ملحّة.

بدأت رحلة علاج الصدفية منذ القرن التاسع عشر باستخدام الزرنيخ، مروراً بقطران الفحم وحمض الساليسيليك والديترانول، وصولاً إلى الريتينوئيدات والسيكلوسبورين والمعالجة الضوئية. وقد تراوحت هذه العلاجات بين الموضعية والجهازية، ولكل منها آليات عملها الخاصة وفعاليتها وحدودها السريرية.

إن مراجعة هذه الأدوية التقليدية عبر الزمن تتيح فهماً أعمق للتطور العلمي في تدبير الصدفية، وتسهم في توضيح الأساس الذي بُنيت عليه العلاجات الحديثة والبيولوجية. يهدف هذا البحث إلى استعراض هذه الأدوية بدءاً من الزرنيخ وحتى العلاجات الأكثر حداثة، مع تحليل آليات عملها وفعاليتها السريرية، إضافةً إلى مناقشة التوجهات البحثية المستقبلية.

بدأت الخطوات الأولى من أجل علاج الصدفية في العقد الثاني من القرن العشرون حيث وصفت حالة تم إطلاق إسم "الصدفية الشاملة Psoriasis Universalis وتتفق في معالمها السريرية مع حالات الأحمرية الصدافية، هذا وقد كانت طريقة تدبيرها ومعالجتها خارج المألوف قليلاً حيث تضمنت إخضاع المريض لسلسلة من عمليات الإستحمام بنبات النخالة واستخدام مرطب الفازلين بالإضافة إلى حقن المريض بحقن من حليب البقر المعقم إلا أنه وبالطبع فقد تطورت الخطط للعلاجية للوصول إلى خطط من شأنها أن تكون أقل سمية وأكثر فعالية، عموماً فقد شهد التاريخ استخدام قطران الفحم مستحضرات الديثرانول بالإضافة إلى العديد من المركبات الأخرى من أجل علاج الصدفية كما هو مبين في الشكل رقم 1 (Reid and Griffiths., 2020)



الشكل رقم 1. تطور علاجات الصدفية عبر الزمن

تتضمن الآلية الإمراضية الكامنة وراء حدوث الصدفية العديد من التفاعلات المناعية المعقدة التي تشارك فيها عناصر على مستوى كل من المناعة الخلوية والخلطية متضمنة مشاركة الخلايا التائية المساعدة وتحرر العديد من الإنترلوكينات و عامل النخر الورمي من النمط ألفا (TNF-α)tumor necrosis factor alpha والإنترفيرونات مروراً بشلالات إشارة مختلفة تتضمن على سبيل المثال لا الحصر كل من الـ JAK/TYR2 والـ STAT3، (Martin et al., 2025) الأمر الذي يمكن أن ينشأ بنتيجة العديد من عوامل الخطورة والعوامل المحفزة والتي تتضمن على سبيل المثال لا الحصر الأخماج الجرثومية و / أو الفيروسية بالإضافة إلى التدخين والسمنة والكحولية والتأهب الجيني (Petronic-Rosic and Basko-Plluska., 2012) ومنه يمكن أن يتم اللجوء إلى العلاجات الموضعية (مطريات، ديثرانول، قطران، دلتانويدات، قشرانيات سكرية، تاكروليموس)، أو الجهازية (ميثوتريكسات، سيكلوسبورين، فومارات) من أجل معالجة الصدفية، كما قد يتم اللجوء إلى المعالجة الضوئية Phototherapy من أجل العلاج هذا وتجدر الإشارة إلى أن المعالجة الضوئية والمعالجة الجهازية يجب أن يتم استخدامها فقط عندما تكون العلاجات الموضعية غير كافية (Kuchekar et al., 2011) ويهدف هذا البحث إلى استعراض الأدوية التقليدية المختلفة المستخدمة في معالجة الصدفية وتاريخ نشأتها وآلية عملها

الزرنيخ

يعتبر الزرنيخ من أقدم العوامل المستخدمة من أجل علاج الصدفية، حيث تم الوصول إلى خمسة حالات تم إخضاعها إلى بروتوكول علاجي يتضمن تناول حبوب Pill من الزرنيخ في شكله الحمضي ضمن جرع مرتفعة إلى حد ما ولمدة لا تتجاوز الثلاثة أشهر وذلك في أواخر القرن التاسع عشر (Shapter., 1878).

تم استخدام الزرنيخ قديماً بصورة واسعة في علاج الصدفية (خاصة على مستوى الصين وأوربا) إلا أن الأمر تطلب استخدامه لمدة زمنية طويلة وترافقت المعالجة المزمنة به مع ظهور أعراض التسمم بالزرنيخ كما قد ترافقت في بعض الحالات بظهور أورام ثانوية ومن هذا المنطلق فقد تم التوقف عن استخدامه لفترة لابأس بها من الزمن، إلا أنه قد عاد إلى الصورة مع التقدم في العلوم الصيدلانية واللجوء إلى ثلاثي أوكسيد الزرنيخ arsenic trioxide (ATO) عوضاً عن أحماض الزرنيخ، حيث تشير الدراسات إلى أن تناول الـ ATO بجرعات محافظة قد يكون آمناً لمدة تمتد حتى الـ 3-4 سنوات كما وتعتبر هذه الجرعة آمنة لدى الأفراد مع القصور الكبدي أو الكلوي، هذا ويمكن أن يتم إيتاء الزرنيخ ضمن أشكال صيدلانية معدة للتطبيق تحت الجلد أو موضعياً أو فموياً كما ويمكن أن يتم إيتاء الـ ATO بالتسريب الوريدي بجرعات لا تتجاوز الـ 10 ملغ / اليوم الأمر الذي يقدمه كخط علاجي جديد لحالات الصدفية الشائعة غير المستجيبة للخطوط العلاجية الأخرى (Ge et al., 2016)

يعتقد بأن الزرنيخ يؤثر في الصدفية من خلال التأثير على الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكيراتينية بالإضافة إلى تأثيره على الوسائط الإلتهابية التي يتم إفرازها من خلال تأثيره المضاد للأكسدة (Debniak et al., 2024)

قطران الفحم

تم وصف قطران الفحم واستخدامه من أجل علاج الصدفية منذ العام 1925 حيث تم ذكره في نظام جوكرمان Goeckerman regimen العلاجي في عيادة Mayo Clinic من قبل أطباء الجلدية وبالفعل فقد تمكن الأطباء آنذاك من تدبير حالات الصدفية الشائعة بشكل ناجح، وعلى الرغم من مرور ما يقارب القرن إلا أن قطران الفحم لا يزال يعتبر أكثر علاجات الصدفية فعالية وأماناً (Sekhon et al., 2017).

يتم تطبيق قطران الفحم بشكل مباشر على المناطق المصابة ضمن بروتوكول علاجي مفرد أو بالمشاركة مع الأمواج فوق البنفسجية وفقاً لتوجيهات بروتوكول Goeckerman وبالفعل فإن هذه المعالجة تخلق فترات هوادة طويلة خالية من الصدفية، ويعتبر الكاربازول carbazole ومشتقاته المركبات الفعالة الأساسية في قطران الفحم وقد أبدت هذه المركبات فعالية تثبيطية لإنتاج الـ IL-15 من الخلايا أحادية النواة (الأمر الذي يلعب دوراً أساسياً في الحدثية الإلتهابية المشاهدة في الصدفية)، كما أظهر الكاربازول ومشتقاته فعالية مثبطة لتشكيل الأوعية الدموية الجديدة الأمر الذي يتم مشاهدته أيضاً في الصدفية (Arbiser et al., 2006)

أظهرت الدراسات أيضاً أن الهيدروكربونات الاريلية aryl hydrocarbons وهي من الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) تلعب دوراً أساسياً في فعالية قطران الفحم الخام Crude coal tar حيث يعتقد بأنها تتداخل مع الهيدروكربونات الأريلية المسؤولة عن تفاقم حالة الصدفية (Sekhon et al., 2017) وبالفعل فقد تم الإثبات بأن مستقبلات الهيدروكربونات الأريلية aryl hydrocarbon receptor (AHR) تؤثر بشكل واضح على تمايز الخلايا اللمفاوية التائية وبشكل خاص نحو الخلايا المساعدة TH17 والخلايا Treg بصورة نوعية تجاه الربيطة الأمر الذي جعلها من أبرز العناصر المرشحة من أجل المعالجة الهدفية (Quintana *et al.*, 2008)

حمض الساليسيليك

يعتبر حمض الساليسيلك أيضاً أحد أقدم المركبات المستخدمة من أجل علاج الصدفية حيث تم وصف استخدام محاليل مائية من حمض الساليسيليك بتركيز 3% والمنحل بـ البولي ايتيلين غليكول بتركيز 40% (SA-PEG) كما تم وصف استخدام مراهم محبة للماء من حمض الساليسيليك بتركيز 10% منذ سبعينيات القرن الماضي، علماً بأنه أيضاً قد تم اللجوء إليه من قبل العديد من أطباء الجلدية من أجل معالجة الصدفية بصورة سابقة للسبعينيات (Birmingham et al., 1979).

يعتبر الساليسيليك من أكثر العوامل المؤثرة على الطبقة الكيراتينية استعمالاً، حيث يمتلك بالتراكيز التي تزيد عن الـ 5% تأثيراً قوياً وعميقاً على الطبقة الكيراتينية ويستطيع الوصول إلى طبقة القرنية الجلدية stratum corneum بصورة سريعة ويبدي فعالية مميزة في حل اللويحات الصدفية، وبالإضافة إلى ذلك فإن الدراسات تقترح امتلاكه تأثيراتٍ إضافية على مستوى القرنية إذ يقوم حمض الساليسيلك بالتراكيز التي تزيد عن الـ 5% بحل العوامل اللاصقة بين خلايا القرنية من خلال تسببه بزيادة درجة حموضة الوسط، وبالنتيجة يؤدي حمض الساليسيليك إلى ترطيب مناطق الإصابة وزيادة ليونة softening الصفيحات، كما يقلل حمض الساليسيليك من الحكة ويقترح أيضاً امتلاكه لتأثير مثبط للبكتريا bacteriostatic وفي بعض الحالات قاتلاً للبكتيريا bactericidal سواء كانت ايجابية أو سلبية الجرام بالإضافة إلى امتلاكه لفعالية مضادة للخمائر yeast (Jacobi et al., 2015).

يعتبر حمض الساليسيليك من أكثر العوامل الفعالة على الطبقة الكيراتينية توافراً ضمن الأشكال الصيدلانية المتاحة للاستعمال في الولايات المتحدة الأمريكية، كما أنه يتواجد أيضاً ضمن غسولات وكريمات معدة للتطبيق على حالات الصدفية الجلدية الموضعية، وبالإضافة إلى امكانية استخدام حمض الساليسيليك ضمن بروتوكولات المعالجة المفردة monotherapy فإنه يوجد أيضاً ضمن توليفات علاجية متعددة بالمشاركة مع القشرانيات السكرية حيث أثبتت الدراسات بأن مشاركته تؤدي إلى تحسين اختراقية القشرانيات السكرية وتزيد من فعاليتها، ومن أجل ذلك فإنه غالباً ما يتم استخدام حمض الساليسيليك بتراكيز تتراوح بين الـ 2% وحتى الـ 10%، ولا تزال الولايات المتحدة الأمريكية قاصرة في توفير هذه الأدوية وإتاحتها بدون وصفة طبية الأمر الذي يجعل من تكلفة الوصول إلى هذا البروتوكول العلاجي باهظاً جداً بيد أنه يجب أن يخضع المرضى لاستشارات طبية وتحويلات خاصة خوفاً من الاستعمال الخاطئ للقشرانيات السكرية (Patricia and Witman., 2001).

ديترانول (انترالين)

يمتلك الديترانول ذيلاً محباً للماء ومركزاً محباً للدسم lipophilic ولهذا السبب تمت صياغته ضمن المنظفات detergents وتم التعرف على استخدامه منذ أوائل التسعينيات من أجل معالجة صدفية الرأس حيث كان يستخدم آنذاك في أساس إستحلابي زيتي emulsifying oil base ضمن محاليل غسولة زيتية حيوية (bio-wash-oil)، كما تم استخدامه ضمن كريمات موضعية حيث تمت صياغته على شكل جليسيريدات احادية كريستالية crystalline monoglycerides والمتواجد عالمياً تحت الاسم التجاري Micanol في ألمانيا والمصنع من قبل شركة Riemser الألمانية، كما تمت دراسة وتقديم الديترانول ضمن شكله التجاري في محلول غسول زيتي حيوي حامل أيbio-wash-oil / Micanol وبالفعل فقد أبدى فعالية أعلى وسمية أقل من الشكلين الآخرين (Wulff-Woesten et al., 2004)

تم التعرف على آليات عمل الديترانول وخصوصيات مشاركته مع المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية من النمط ب (UV-b) بصورة تسبق تسعينيات القرن الماضي حيث بالفعل تمكنت إحدى الدراسات من الإشارة على وجود معرفة علمية مسبقة بفعالية الديترانول على مستوى المعالجة للصدفية من خلال تثبيط التكاثر المفرط للخلايا الكيراتينية من خلال تثبيط الكالمودولين وهو بروتين داخل خلوي مسؤول بشكل أساسي عن الدورة الخلوية للخلايا الكيراتينية وفرط تكاثرها، كما يؤثر من خلال تحفيز الموت الخليوي والتأثير على الاستتباب على مستوى ميتوكوندريا الخلايا المصابة بالإضافة إلى االتأثير على فعالية المحببات، كما بدأ ظهور التوجه إلى امتلاك الديترانول لفعالية مثبطة للمناعة اعتبارا من التسعينيات القرن الماضي (kemeny et al., 1990).

حمض الفوماريك

تم استخدام إسترات حمض الفوماريك (Fumaric acid esters (FAE في علاج الصدفية منذ عام 1959 حيث قام تم اقتراح الكيميائي الحيوي الألماني شفيكيندیك Schweckendiek باقتراح استخدام الـ FAE من أجل علاج الصدفية التي كان بالأصل يعاني منها، افترض شفيكيندیك أن أي اضطراب في دورة السترات قد يحسن من حالة اختلال المناعة المشاهد في الصدفية لأن الخلايا المناعية تعتمد على إمداد الميتوكوندريا بالطاقة، كما قام بوضع مرهم موضعي من الفومارات بل ومن ثم قام بابتلاع الفومارات. وعلى مدى العقود القليلة التالية تم ترخيص توليفة دوائية في ألمانيا تتكون من ثنائي ميثيل فومارات dimethylfumarate (DMF) وثلاثة من أملاح إيثيهيدروجين فومارات ethyhydrogenfumarate(EHF) كعلاج فموي للصدفية الشديدة تحت الاسم التجاري Fumaderm (Gold et al., 2011).

تم نشر أول الدلائل الإرشادية التي تشير إلى استعمال الـFAE في الصدفية من قبل Mrowietz وزملاءه في عام 1999، كما تم التوصية باستخدام الـ FAE من أجل علاج الصدفية في الدليل الإرشادي S3 الأوروبي والذي تم نشره بعد عشرة سنوات من أجل رسم طريق علاج الصدفية الشائعة، كما أوصت الإرشادات الألمانية والهولندية S3 باستخدام FAE لعلاج الصدفية، أما الإرشادات الأمريكية فقد أدرجت FAE كعامل جهازي ثانوي في علاج الصدفية نظراً لعدم وجود ترخيص استخدام معتمد من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لـFAE، إلا أنه عموماً ينصح باستخدام جرعات فموية تتراوح بين 2-3 مضغوطات من الـFAE يومياً بينما لا ينصح باستخدام الأشكال المعدة للتطبيق الموضعي حيث تشير أغلب التجارب السريرية والدراسات إلى عدم امتلاك الأشكال الموضعية لأي فعالية تذكر (Balak., 2015).

تتعدد آليات التأثير التي تمارس بها الفوميرات عملها حيث أظهرت العديد من الأدلة العلمية تأثيرات مُعدّلة للمناعة لـ الـ FAE حيث أظهرت الدراسات السريرية على الصدفية انخفاضاً في الخلايا اللمفاوية التائية المحيطية ايجابية الـ +CD4 والـ +CD8 وذلك بفضل قدرة FAE على تحفيز الموت الخلوي المبرمج، كما وقد أظهرت الدراسات المختبرية التي أُجريت باستخدام الـ DMF تأثيراً مثبطاً على نسخ الجينات المُحفّزة بتأثير عامل الـ TNF-α بصورة معتمدة على الـ NF-KB في الخلايا البطانية البشرية (Gold et al., 2011).

الكالسيبوتريول

تم استخدام الكالسيبوتريول في معالجة الصدفية في الدانيمارك منذ أواخر الثمانينيات من القرن العشرين حيث تمت الإشارة إليه آنذاك باسم MC 903 وتمت تجربته في البداية ضمن كريمات بتراكيز 10 ميكروغرام / غرام و 33 ميكروغرام / غرام و 100 ميكروغرام / غرام وبالفعل فقد أظهر فعالية في خفض ثخانة الآفات في الصدفية الشائعة (Kragballe et al., 1988)

يعتبر الكالسيبوتريول من مضاهئات الفيتامين دال D3 analogue 3 الفعال في تدبير حالات الصدفية حيث أظهرت الدراسات فعالية دالة إحصائياً للكالسيبوتريول عندما يتم إيتائه ضمن مراهم موضعية بتركيز 50 ميكروغرام / غرام في معالجة حالات الصدفية على المدى القصير short-term خلال مدة زمنية أقل من 14 أسبوعاً مقارنة بتأثير الشاهد، هذا وتجدر الإشارة إلى أن الكالسيبوتريول مع زمن بدء طويل ولهذا السبب فقد أظهرت الدراسات أيضاً امتلاكه لفعالية هامة في المعالجة الطويلة الأمد long-term للصدفية حيث أظهر فعالية متزايدة خلال مدة زمنية وصلت إلى الـ12 شهراً ، كما يمكن استخدامه من أجل تدبير حالات صدفية فروة الرأس حيث تدعم التوصيات الحالية استخدام غسول الكالسيبوتريول مع القشرانيات السكرية الموضعية من أجل تدبير صدفية الرأس بعد إزالة الترسبات الكلسية باستخدام حمض الساليسيليك بتركيز 5 إلى 10% (n.d, 2002)

أظهرت الدراسات على نماذج مخبرية من الخلايا الكيراتينية البشرية البالغة أن فيتامين د يتفاعل مع مستقبلات فيتامين د في الخلايا الكيراتينية ويُظهر خصائص مضادة للالتهابات ومضادة للتكاثر الخلوي من خلال إيقاف الطور الخلوي G2/M.44 ومن خلال تعديل السيتوكينات الإلتهابية واستجابات الخلايا التائية، يقوم الفيتامين د على كبح مسارات المناعة النشطة والحد من التكاثر المفرط المميز في الآفات الصدفية وبالتالي يمكن القول بأن قدرة فيتامين د على قمع الاستجابات الالتهابية والمناعية قد تكون جانباً مهماً من إمكاناته العلاجية في الصدفية (Mai et al., 2025).

الريتينوئيدات

تتواسط الرتينويدات عملية تمايز الخلايا وتكاثرها، وقد أثبت في البداية المشتق الريتينويدي الجهازي المعرف باسم الإتريتينات etretinate فعاليته في علاج الصدفية الشديدة المقاومة. يُعدّ الإتريتينات فعالاً بشكل خاص في الصدفية البثرية والأحمرية الصدافية، إلا أنه قد تم تقييد استخدام الإتريتينات بسبب ارتفاع معدل حدوث الآثار الجانبية مثل سمية الغشاء المخاطي والجلد، والتغيرات الهيكلية، وارتفاع نسبة الدهون في المصل، وتساقط الشعر إذ إنه وعلى الرغم من أن الرتينويدات الموضعية من شأنها أن تُجنّب العديد من مشاكل السمية المرتبطة بالعلاج الجهازي بالريتينويدات للصدفية إلا أنها عادةً ما تكون إما فعالة بشكل هامشي أو مُهيجة للغاية. ومن ثم تم اكتشاف تازاروتين Tazarotene والمشار إليه بالرمز (AGN 190168) هو عضو في فئة جديدة من الريتينويدات، وهي الريتينويدات الأسيتيلينية acetylenic refinoids وقد أثبتت الدراسات منذ القدم الفعالية العلاجية من تطبيق التازاروتين جلدياً ضمن جيل بتراكيز تتراوح بين الـ 0.05% وحتى الـ 0.1% حيث أظهر فعالية مستقرة بعد ما يقارب الـ 12 أسبوعاً من المعالجة وفقاً لدراسة تم إجراؤها منذ العام 1997 (Weinstein et al., 1997)، هذا وقد تم التعرف على الآلية الجينية التي يؤثر بها التازاروتين أيضاً منذ عام 1997 حيث تم تعريف التازاروتين على أنه ريتينوئيد نوعي تجاه مستقبلات حمض الريتونيك Retinoic Acid Receptor-Specific Retinoid يعمل من خلال تثبيط التعبير عن واسمات مرتبطة بالجينات المسؤولة عن تمايز الخلايا الكيراتينية (وتحديداً كل من الـ TGase-K والـ MRP-8 والـ SKALP والـ Involucrin والـ Spr-2 والـ K6 والـ K10 والـ K16) والواسمات المرتبطة بالجينات المسؤولة عن تكاثر الخلايا (وتحديداً كل من الـ EGF-R والـ AP1 والـ ODC) بالإضافة إلى واسمات مرتبطة بالحدثية الإلتهابية (وتحديداً كل من الـ HLA-DR والـ ICAM-1 والـ IL-6) كما أنه يؤدي إلى زيادة التعبير عن مجموعة من الجينات والتي أطلق عليها اسم الجينات المستحدثة بالتازروتين tazarotene-induced gene (TIG) وتحديداً TIG-1 و TIG-2 و TIG-3 والتي كان يعتقد آنذاك بأنها تتميز بتأثير مضاد للتكاثر الخليوي المفرط (Duvic et al., 1997). وبالفعل فقد أتت الدراسات المستقبلية لتؤكد ارتباط الـ TIG بالتأثير العلاجي للتازوروتين الأمر يتشابه في بعض الأحيان أيضاً مع آلية عمل القشرانيات السكرية حيث تشير أيضاً دراسة Lebwohl وزملاءه والتي أجرت بعد أكثر من عقد من الزمن بأن التازروتين يمارس عمله من خلال الارتباط بمستقبلات حمض الريتونيك retinoic acid receptors (RAR) من النمط بيتا وجاما وذلك بعد استقلابه حيث يعتبر التازوروتين طليعة دواء ويتم استقلابه إلى حمض الريتونيك بينما تبقى المستقبلات ألفا ومستقبلات الريتينوئيد X غير فعالة، ويؤدي هذا الإرتباط إلى التأثير العلاجي للتازوروتين من بآليتين مباشرة من خلال الارتباط بالبوادئ الجينية وتحفيز التعبير عن الـ TIG وآلية غير مباشرة بالتواسط ضمن العملية الإلتهابية كما تم وصفه مسبقاً (Lebwohl et al., 2021) وفي دراسة أخرى تم فيها تطبيق جيل Tazoric (وهو من الأشكال التجارية لمركب التازروتين بتركيز 0.1% والمتوفر في الولايات المتحدة الأمريكية) على اللويحات الصدفية على أحد اليدين، وبالمقابل فقد تم تطبيق جيل Silkis (وهو من الأشكال التجارية لمركب الكالسيبوتريول بتركيز 3 ميكرو غرام / غرام) على اليد الأخرى فقد وجد الباحثون ارتفاع في تراكيز الـ TIG-3 يرتبط بصورة مباشرة بانخفاض تراكيز عامل النمو Placental growth factor (PlGF) في اللويحات الصدفية الأمر الذي يرتبط بصورة مباشرة بتحسن حالة الصدفية وتراجع الآفات الصدفية (Jeon et al., 2014)

القشرانيات السكرية

تعتبر القشرانيات السكرية واحدة من أقدم الخطوط العلاجية المستخدمة في علاج الصدفية (وبشكل خاص من أجل تدبير اللويحات الصدفية) والتي تلقى قبولاً جيداً من قبل المرضى، ويظهر الجدول رقم 1 مجموعة من أهم القشرانيات السكرية المتواجدة في الولايات المتحدة الأمريكية منذ العام 1984 والمستخدمة من أجل علاج الصدفية بالإضافة إلى استعراض الأسماء التجارية المقابلة لها ووفقاً للتصنيف الذي كان سائداً آنذاك حيث يترافق التصنيف I مع أقصى فعالية، علماً بأنه يوجد تصنيف إضافي يرمز إليه بالرمز VII وهو ينطبق على جميع المركبات الأخرى التي تحتوي على مشتقات كورتيزونية ضمن مشاركات ك مركبات فعالة ثانوية (Cornell and Stoughton., 1984)

الجدول رقم 1. أول تصنيف معتمد في الولايات المتحدة الأمريكية من أجل فعالية القشرانيات السكرية المستخدمة في علاج الصدفية بالإضافة إلى الأسماء التجارية للمستحضرات الصيدلانية التي كانت متوفرة منذ عام 1984 وأشكالها الصيدلانية وتركيبها العلمي

التصنيف	الإسم التجاري	التركيب العلمي
المجموعة الأولى Class I	مرهم Diprolene %0.05	بيتاميتازون ديبرونات في أساس حامل معدل
المجموعة الثانية Class II	مرهم Cyclocort %0.1	أمسينونيد
	مرهم Diprosone %0.05	بيتاميتازون ديبرونات
	مرهم Florone %0.05	دي فلورازون دي اسيتات
	كريم Halog %0.1	هالسينونيد
	كريم Lidex %0.05	فلوسينونيد
	مرهم Lidex %0.05	فلوسينونيد
	مرهم Maxiflor %0.05	دي فلورازون دي اسيتات
	كريم Topicort %0.25	ديسوكسيميتازون
	مرهم Topicort %0.25	ديسوكسيميتازون
	جيل Topsyn 0.05	فلوسينونيد
المجموعة الثالثة Class III	كريم Aristocort (HP) %0.5	تريامسينيلون اسيتونيد
	كريم Diprosone %0.05	بيتاميتازون ديبرونات
	كريم Florone %0.05	دي فلورازون دي اسيتات
	كريم Maxiflor %0.05	دي فلورازون دي اسيتات
	مرهم Valisone %0.1	بيتاميتازون فاليرات
المجموعة الرابعة Class IV	مرهم Aristocort %0.1	تريامسينيلون اسيتونيد
	مرهم Benisone %0.025	بيتاميتازون بينزوات
	مرهم Cordran %0.05	فلور اندرينوليد
	مرهم Kenalog %0.1	ترياميسينولون اسيتينويد
	كريم Synalar (HP) %0.2	فلوكينونون اسيتينويد
	مرهم Synalar %0.025	فلوكينونون اسيتينويد
	كريم Topicort LP %0.05	ديكساميتازون
المجموعة الخامسة Class V	كريم Benisone %0.025	بيتاميتازون بينزوات
	كريم Cordran %0.05	فلور اندرينوليد
	غسول Diprosone %0.02	بيتاميتازون ديبرونات
	كريم Kenalog %0.1	ترياميسينولون اسيتينويد
	غسول Kenalog %0.1	ترياميسينولون اسيتينويد
	كريم Locoid %0.1	هيدروكورتيزون بوتيرات
	كريم Synalar %0.025	فلوكينونون اسيتينويد
	كريم Valisone %0.1	بيتاميتازون فاليرات

التصنيف	الإسم التجاري	التركيب العلمي
	غسول Valisone 0.1%	بيتاميتازون فاليرات
	كريم Westcort 0.2%	هيدروكورتيزون فاليرات
المجموعة السادسة Class VI	كريم Tridesilon 0.05%	دسيونيد
	كريم Locorten 0.03%	فلوميتازون بيفالات
	محلول Synalar 0.01%	فلوكينونون اسيتينويد

تمارس القشرانيات السكرية عند التطبيق الموضعي عملها بطريقتين مختلفتين على المستوى الخليوي وفقاً لآليات عمل يمكن تقسيمها إلى مسارات جينية وغير جينية، حيث يتضمن المسار الجيني ارتباط القشرانيات السكرية مع مستقبلات القشرانيات السكرية glucocorticoidresponsive (GR) المتوضعة على العناصر المستجيبة للقشرانيات السكرية glucocorticoidresponsive elements (GREs) مما يؤدي إلى نقل القشرانيات السكرية إلى النواة إلى تنيشط نسخ الجينات ذات الوظائف المُضادة للالتهابات مثل ناقلة أمين التيروزين tyrosine amino transferase (TAT) والفوسفوإينول بيروفات كاربوكسي كيناز phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) والـIL-10 ومستقبلات بيتا 2 الأدرينرجية ومضادات مستقبلات الإنترلوكين IL-1. كما يمكن أن يتفاعل معقد الكورتيزول-GR مع مستقبلات NF-KB مما يُؤدّي إلى تثبيطا [30] (NF-KB، ,ومن ناحية أخرى يؤثر المسار غير الجيني على المُستقبلات المُرتبطة بالغشاء الخليوي والرسل الثانوية وهو المسؤول عن التأثيرات السريعة للقشرانيات السكرية والتي تحدث في غضون دقائق حيث أن هذا المسار لا يتطلب تخليقاً بروتينياً جديداً ويمارس تأثيراته عن طريق تعديل مستوى تنشيط واستجابة الخلايا المستهدفة مثل الخلايا الوحيدة والخلايا التائية والصفائح الدموية. (Uva et al., 2012)

تميل الدلائل الإرشادية إلى عدم استخدام القشرانيات السكرية فموياً من أجل معالجة الصدفية خوفاً من ظهور نوبات صدفية انعكاسية psoriatic flares بصورة تالية لإيقاف العلاج بالقشرانيات السكرية، تعتمد الدلائل الإرشادية في توجهاتها هذه بالغالب على دراسة واحدة تم إجراؤها في عام 1968 والتي ظهرت في سياقها الصدفية البثرية المعممة لدى 19 مريضاً من أصل 104 مريض تم علاجهم بالقشرانيات السكرية فموياً، ومن وجهة نظر أخرى توجد عدة دراسات تشير إلى فائدة استخدام القشرانيات السكرية فموياً وبشكل خاص مع الأدوية البيولوجية وبالمشاركة مع الأدوية المضادة للروماتيد والمعدلة للمرض Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) من أجل تقليل الحدثية الإلتهابية والتخفيف من الألم والزيادة من سرعة فترة الشفاء وتخلص البشرة من النسج المصابة بالصدفية وإطالة مدة الهوادة، إلا أنه وبالرغم من ذلك كله لم نصل إلى النقطة التي تقوم بها الأدلة الإرشادية بوصف القشرانيات السكرية فموياً من أجل علاج الصدفية، إلا أن البحث العلمي يأمل الوصول إلى هذه المرحلة حيث يتم وصف القشرانيات السكرية جهازياً من أجل معالجة الصدفية ، وبالفعل يوجد العديد من الأطباء المختصين الذين يقومون بوصف القشرانيات السكرية الجهازية من أجل علاج التهاب المفاصل الصدفي (Vincken et al., 2022) حيث أشار Babino وزملاءه إلى إن إيتاء البريدنيزولون بجرعة 25 ملغ/24ساعة يومياً لمدة تتراوح بين الـ 4-10 أسابيع (7أسابيع وسطياً) يترافق مع تحسن حالة التهاب المفاصل الصدافي وانخفاض الألم المحسوس (Babino et al., 2015) كما أشار Haroon وزملاءه إلى تحسن حالة المرضى بصورة دالة إحصائياً في الأسابيع الأربعة الأولى التالية بعد إيتاء ترياميسينولون اسيتينويد بجرعة وحيدة بمقدار 80 ملغ عن طريق الحقن تحت الجلد علماً بأن جميع المرضى الخاضعين للمعالجة في هذه الدراسة هم أيضاً من المرضى الذين يتناولون DMARDs، ويشير الباحثون إلى أن عدم تحسن الحالة قد يعود بنتيجة التشخيص الإيجابي الكاذب وعدم التفريق بين التهاب المفاصل الصدفي وبين التهاب الفقار المقسط Ankylosing spondylitis (AS) (Haroon et al., 2018)

سيكلوسبورين

يعتبر السيكلوسبورين من أكثر الأدوية الفموية الفعالة في معالجة الصدفية، هذا وقد تم توصيف استخدامه في معالجة الصدفية منذ ما يقارب النصف قرن حيث يعتبر من الأدوية القديمة المستخدمة في معالجة الصدفية، هذا ويجب أن لا تتجاوز الجرعة المقدمة من السيكلوسبورين الـ 5 ملغ / كغ وغالباً ما تتراوح الجرعات المستخدمة بين الـ 2.5 ملغ / كغ وحتى الـ 5 ملغ / كغ، هذا وتشير الدراسات إلى أن جرعة 1.25 ملغ / كغ من السيكلوسبورينات تبدي فعالية هامة متفوقة عن العلاج الوهمي بصورة دالة إحصائياً الأمر الذي يعتبر هاماً جداً حيث ينصح باستخدام الجرعات الصغيرة لتجنب الآثار الجانبية المزعجة المحتملة كما تظهر جرعة 2.5 ملغ / كغ فعالية علاجية مميزة، ويجب عدم استخدام السيكلوسبورينات على المدى الطويل حيث تعتبر من أدوية المعالجة على المدى القصير short-term ويجب أن لا تتجاوز مدة استخدامها الـ 6 أشهر وغالباً ما تتراوح بين الـ 3-6 أشهر مع تحذيرات صارمة من خطورة تجاوز المدة العلاجية الـ 24 شهراً (Colombo et al., 2013)

تم عزل السيكلوسبورينات لأول مرة في عام 1970 من قبل Jean François Borel التي قامت بعزل هذه المركبات من فطر Tolypocladium inflatum ويتم تحضيرها حالياً من الفطور من جنس Beauveria nivea وهو عبارة عن مثبط كالسينورين calcineurin inhibitor انتقائي للخلايا التائية حيث يرتبط السيكلوسبورين مع السيكلوفيلين Cyclophylin (CpN) مما يؤدي إلى تشكيل معقد يرتبط مع أنزيم الكالسينورين calcineurin (CaN) ويؤدي إلى حجب الكالسينورين ومنعه من أداء وظيفته مما يؤدي إلى عدم نزع فسفرة dephosphorylate المكون السيتوبلازمي للعامل النووي للخلايا التائية المُنشَّطة nuclear factor of activated T cells (NF-ATc) مما يؤدي بالنتيجة إلى عدم وصول الـ NF-ATc إلى المكون النووي للعامل النووي للخلايا التائية المنشطة nuclear component of the nuclear factor of activated T cells (NF-ATn)، وفي الأحوال التقليدية يقوم معقد NF-ATc-ATn بالإرتباط بالبوادئ المسؤولة عن التعبير عن الإنترلوكين IL-2 وتصنيعه، وبالتالي ونظراً لعدم تمكن المعقد NF-ATc-ATn من التشكل فإن الإنترلوكين IL-2 لا يتم تصنيعه مما يؤدي إلى تثبيط الخلايا التائية الفعالة نظراً لكون الإنترلوكين IL-2 أساسياً من أجل الخلايا التائية الفعالة الأمر الذي يؤدي إلى تقييد تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة وتثبيط التكاثر الفائق للخلايا البدينة وتقييد فعالية الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية واستنزاف الخلايا الليمفاوية والبالعات في البشرة والأدمة وتثبيط التعبير عن جزيئات الالتصاق الخلوي في بطانة الشعيرات الدموية الجلدية (Colombo and Di Pietro., 2012)

المعالجة الضوئية

عُرف التأثير العلاجي لأشعة الشمس على آفات الصدفية منذ القدم حيث استخدم نيلز فينسن Niels Finsen في عام 1895 مصباحاً قوسياً من أجل علاج آفات الذئبة الشائعة lupus vulgaris مُقدّماً بذلك العلاج الضوئي بالضوء الاصطناعي، وفي عام 1973 تم الإبلاغ عن فعالية ضوء الأشعة فوق البنفسجية (UVA) مع مُحسِّسات الضوء الفموية oral photosensitizers في تحقيق شفاء من الصدفية إلا أن احتمال الإصابة بسرطان الجلد وضع القيود على استخدام المعالجة الضوئية ودفع المجتمع العلمي إلى البحث عن طرق أكثر أماناً إلا أنه وفي عام 1981 تمكّن العالمان جون باريش John Parishوكورت جينيكي Kurt Jaenicke من التغلب على هذه المشكلة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية من النوع UV-B ضمن طول موجة يقع ضمن النطاق 300 - 313 نانومتر (Olejnik et al., 2023).

فيما بعد تم استبدال الأشعة الفوق البنفسجية ذات الحزمة العريضة Broad-band UVB بالأشعة الفوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة Narrow-band UVB (NB-UVB) والتي كانت أقل سمية وأكثر تحملاً بالجرع الأعلى ومع خاصية توليد ضوئي للسرطانات photocarcinogenic أقل شدة من نظيرتها، وعادة ما يخضع المريض للمعالجة الضوئية بمعدل ثلاثة مرات أسبوعياً في حلقات علاجية تتراوح بين الـ 6 أسابيع وحتى الـ 10 أسابيع، ويتم تقدير الجرعة المناسبة عن طريق حساب الحد الأدنى للإحمرار الجلدي minimal erythema dose (MED) (والتي يتم تقديرها بعد 24 ساعة من تعريض الجلد السليم للأشعة فوق البنفسجية بجرعات مختلفة) ومن ثم يتم تقديم الجرعات العلاجية والتي غالباً ما تشكل 50% من الـ MED (هذا وقد يتم تعديل الجرعة بناءً على طبيعة الجلد)، ومن ثم تم اللجوء إلى المعالجة الضوئية باستخدام الأشعة فوق البنفسجية من النمط أ مع البسورالين Psoralen plus UVA (PUVA) والتي أبدت تفوقها على الـ UVB وبشكل خاص على مستوى معالجة الصدفية البثرية، هذا وتمارس المعالجة بالـ UVB والـ PUVA عملها من خلال خفض مستويات الإنترلوكينات IL-17 و IL-22 و IL-23 والـ TNF-α حيث تمتلك فعالية علاجية عبر التأثير على محور إشارة Th17/IL-23 (Vieyra-Garcia and Wolf., 2020) أو ما يعرف أيضاً باسم محور إشارة Th1/Th17 حيث تؤدي المعالجة الضوئية إلى تخفيض التعبير عن الوسائط الالتهابية الناتجة عن محور إشارة Th1/Th17 والمتضمنة كل من الإنترلوكينات IL-17 و IL-22 و IL-23 والـ TNF-α بالإضافة إلى الإنترلوكين 17 والإنترفيرون غاما، كما تؤدي إلى زيادة التعبير عن إنترلوكينات الخلايا التائية من النمط Th2 والمتضمنة كل من الإنترلوكين IL-4 والإنترلوكين IL-10، هذا ويتم إيضاح إجمالي تأثير المعالجة الضوئية على الخلايا التائية والسيتوكينات والإنترلوكينات، كما يقترح تأثير الـ NB-UVB على مستوى الحمض النووي حيث تشير الدراسات إلى أن الآفات الصدفية تتميز بارتفاع مستويات مستقبلات الأحماض النووية الريبية مزدوجة السلسلة double-stranded RNA (dsRNA) receptor بالإضافة إلى ارتفاع فعاليتها كما تتم مشاهدة تعديل لمستويات الـ dsRNA عند استخدام الـ NB-UVB الأمر الذي تقترح الدراسات بأنه يأتي بنتيجة قيام الـ NB-UVB بتثبيط التعبير عن الحمض النووي الريبي المرسال messenger ribonucleic acid (mRNA) بالإضافة إلى تثبيط اصطناع مستقبلات الأحماض النووية الريبية مضاعفة السلسلة، كما يقترح بأن المعالجة الضوئية تحفز الموت الخلوي المبرمج لكل من الخلايا التائية والخلايا الكيراتينية في الآفات الصدفية، وبالإضافة إلى ذلك كله يقترح أيضاً بأن المعالجة الضوئية تؤثر على الدورة الخلوية للخلايا المصابة بالصدفية حيث يتم مشاهدة تعديل على مستوى كل من الـ p53 والـ D1 بعد المعالجة الضوئية بالـ NB-UVB وأيضاً في حالة المعالجة بالـ PUVA (Wong et al., 2013)

ظهر حديثاً المعالجة بالليزر بالأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 308 نانومتر من خلال ما يعرف باسم excimer laser، هذا وقد تم اشتقاق كلمة excimer من كلمتان وهما excited dimer أي مركب ثنائي محفز، وينجم هذا الليزر عن تفكيك مزيج من غاز الزينون النبيل xenon وغاز كلوريد الهالوجين (XeCl) المستخدم في هذا الجهاز حيث يُفكك الجهاز هذه الثنائيات المُثارة لإنتاج طول موجي متماسك

أحادي اللون للأشعة بطول 308 نانومتر الأمر الذي يجعله ضمن طيف الأشعة UV-B، وتتميز المعالجة الليزرية عن المعالجة التقليدية بقدرتها على استهداف مناطق تشكل أقل من 10% من سطح الجسم وبالتالي يمكن استخدامه من أجل معالجة الآفات في الأنف والأذن ومنطقة الجفن، كما تتميز المعالجة الليزرية بأنها تؤمن إمكانية استهداف الخلايا المصابة دون تعريض الخلايا السليمة للأذى الأمر الذي يقلل من التأثيرات الجانبية المحتملة بالإضافة إلى أن الليزر يتطلب تعرضاً إشعاعياً أقل من العلاجات الضوئية التقليدية، وتعتمد آلية عمل الليزر على التأثير على المادة الوراثية للخلايا التائية المفعلة والتأثير على الموت الخلوي المبرمج الأمر الذي يتم بشكل أساسي على مستوى الـ p53 (Alyoussef., 2023).

الميتوتريكسات

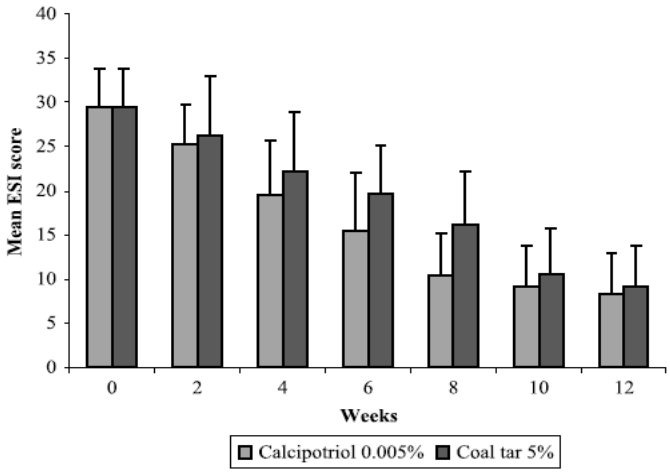
تم تطوير هذه المجموعة من الأدوية منذ الخمسينات من القرن الماضي حيث قام Farber بتطوير الأمينوبتيرن aminopterin منذ عام 1946 وقام باستخدامه من أجل معالجة ابيضاض الدم ليأتي Gubner بعد خمسة سنوات ويقوم باستخدامه من أجل التهاب المفاصل والصدفية ومن ثم قام كل من Edmundsun و Guy بتقديم الميتوتريكسات Methotrexate في عام 1958 كبديل أكثر أماناً واستقراراً عن الأمينوبتيرن، إلا أن الميتوتريكسات لم يتلق موافقة إدارة الغذاء والدواء Food and Drug Administration (FDA) حتى العام 1972 حيث تمت الموافقة آنذاك على استخدام الميتوتريكسات من أجل معالجة الصدفية وبصورة متقاربة مع اكتشاف تأثيرات الـ UV-B (Cowden and Van Voorhees., 2008)

تعتبر الدراسات التي تهتم بإيتاء الميتوتريكسات من أجل معالجة الإضطرابات الجلدية قليلة نوعاً ما حيث تهتم معظم الدراسات باستخداماته في علم الأورام، إلا أن الدراسات تشير بالعموم إلى أن الجرعة المستخدمة من أجل معالجة الإضطرابات الجلدية تكون أقل بكثير من الجرعة المستخدمة من أجل معالجة الحالات الورمية ويتم التوجه في البداية إلى الميتوتريكسات الفموي ومن ثم تقييم النتيجة وفي حالة انخفاض الاستجابة السريرية أو ارتفاع الآثار الجانبية فقد يتم اللجوء إلى إيتاء الميتوتريكسات عن طريق الحقن تحت الجلد الأمر الذي يبدي فعالية أكبر وآثار جانبية أقل، هذا ويتم تقديم الميتوتريكسات بجرعة تتراوح بين الـ 15-25 ملغ في الأسبوع (وقد يتم رفع الجرعة إلى ما لا يزيد عن 25 – 35 ملغ / أسبوع)، وتظهر معظم الحالات تحسناً في حالة الصدفية بعد 6-24 أسبوع حيث يتم توقع تحسن الحالة بنسبة 50% خلال 12 أسبوع وتحسن الحالة بنسبة 75% بعد 24 أسبوع (Raaby et al., 2016).

تعتمد الآلية الأساسية في عمل الميتوتريكسات على خصائصه المضادة للإلتهاب والمضادة للتكاثر الخليوي المفرط والمثبطة للمناعة حيث يقوم بتثبيط مرجعة الدي هيدرو فولات dihydrofolate reductase (DHFR) مما يؤدي إلى تثبيط مصنعة التيميديلات thymidylate synthase والتي تعتبر عنصراً أساسياً من أجل تصنيع القواعد البورينية والبيرميدينية للحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين DNA حيث يتداخل الميتوتريكسات في الطور S من الدورة الخلوية مثبطاً نمو الخلية ويحفز الموت الخلوي المبرمج، ويمارس الميتوتريكسات تأثيراته العلاجية من خلال تثبيط فرط تقرن الخلايا البطانية وتحفيز الموت الخليوي المبرمج للخلايا التائية بالإضافة إلى تخفيض السيتوكينات المتحررة من العدلات، وبالإضافة إلى ذلك فإن الميتوتريكسات يؤثر أيضاً من خلال التداخل في اصطناع العديد من الوسائط الإلتهابية الأخرى كالـ IL-1 والـ TNF-α (Czarnecka-Operacz and Sadowska-Przytocka., 2014)، هذا وقد أثبتت الدراسات أيضاً تأثير الميتوتريكسات على مستوى الخلايا الكرياتينية عن طريق الفعل المضاد للإلتهاب من خلال تثبيط الـ Slc46a2 والتي تقوم بنقل البيبتيد -diaminopimelic acid (DAP) muropeptides المتواطئ في تفاقم حالة الصدفية حيث يعتبر ناهضاً لمستقبلات الـ NOD1 والتي تؤدي إلى تحفيز الإستجابة الإلتهابية (Bharadwaj et al., 2023)

دراسة مقارنة بين الأدوية التقليدية المختلفة

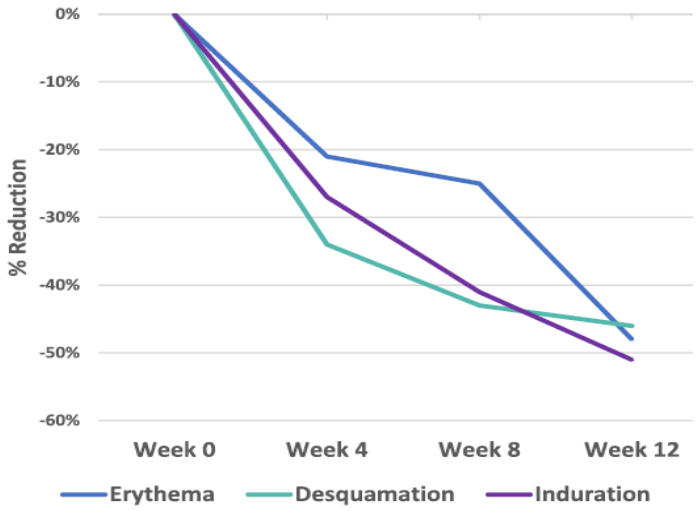
وفقاً لدراسة Sharma وزملاءه والتي استخدمت مقياس الإحمرار والتقشر والجساوة scale of erythema, scaling and induration (ESI score) من أجل تقييم فعالية العلاج لدى 36 مريض مع آفات صدفية شبه متناظرة على مستوى الأطراف وذلك بعد تطبيق مرهم من القطران بتركيز 5% على أحد الأطراف بمعدل مرة واحدة مساءاً وتطبيق مرهم من الكالسيبوتريول بتركيز 0.005% مرتين يومياً على الطرف الآخر فقد توصل الباحثون إلى تفوق الإستجابة على الكالسيبوتريول في الأسبوع الرابع والسادس والثامن مع انخفاض في الـ ESI بمقدار 65.7 ± 12.2% بينما كان الإنخفاض في الـ ESI لدى الأفراد المعالجين بالقطران قدره 45.8 ± 16.6% إلا أنه لم يوجد فرق دال إحصائياً في الإستجابة العلاجية على مستوى الأسبوع العاشر والثاني عشر مع انخفاض في الـ ESI بمقدار 71.9 ± 13.3% بينما كان الإنخفاض في الـ ESI لدى الأفراد المعالجين بالقطران قدره 69.4 ± 15.4% (كما هو موضح في الشكل رقم 2) ، ووفقاً للمراقبة التالية للمعالجة فقد تم ملاحظة الإنتكاس وعودة الآفات لدى 10% من المرضى المعالجي بالكالسيبوتريول و 16.7% من المرضى المعالجين بالقطران، ومنه يمكن القول بأن مرهم الكالسيبوتريول بتركيز 0.005% يترافق مع زمن بدء أسرع من القطران ويمتلك قبولاً أعلى من المريض من الناحية التجميلية كما تبدي المعالجة الطويلة الأمد عدم وجود فرق هام في التأثيرات العلاجية من حيث الفعالية ومعدلات الإنتكاس بين القطران والكالسيبوتريول (Sharma et al., 2003)



الشكل رقم 2 مقارنة بين فعالية الكالسيبوتريول وقطران الفحم وفقاً لمقياس ESI

ووفقاً لدراسة Tan و Firmansyah والتي قام الباحثون من خلالها بمقارنة فعالية إيتاء توليفة علاجية تتضمن الكلوبيتازول بتركيز 0.05% وحمض الساليسيليك بتركيز 2% مع عامل كحولي منظف كربوني liquor carbonis detergent بتركيز 3% (على شكل مراهم من أجل المناطق خفيفة الشعر أو بدون شعر، وضمن سيرومات من أجل المناطق مع الشعر الكثيف) بالمقارنة بفعالية العلاج الوحيد بالكلوبيتازول بتركيز 0.05%، فقد تم التوصل إلى أن الفعالية العلاجية للمشاركة قد بلغت 86.2% بينما كانت الفعالية العلاجية للعلاج المفرد تقدر بـ 54.4% مما يدعم البحث عن إمكانية اللجوء إلى المشاركة بين العلاجات المختلفة بصورة تجريبية (Tan and Firmansyah., 2021).

توجهت الأنظار أيضاً إلى حمض الساليسيليك واستخداماته ضمن توليفات علاجية مختلفة من أجل معالجة الصدفية حيث قامت Draelos بدراسة فعالية استخدام المشاركة بين حمض الساليسيليك وحمض التوميريك (وهي تعتبر من المشاركات التي يتم صرفها بدون وصفة طبية ولا توجد أي توجهات إرشادية باستخدامها على حد علم المؤلفون) وذلك من حيث الإحمرار erythema والتقشر desquamation والجساوة induration وبالفعل فقد تمت ملاحظة انخفاض دال إحصائياً على مستوى العناصر الثلاثة المذكورة خلال فترة علاجية تمتد حتى 12 أسبوع كما هو موضح في الشكل رقم 3 (Draelos., 2022)



الشكل رقم 3. فعالية المعالجة باستخدام مشاركة من حمض الساليسيليك وحمض الفوميريك

بالإضافة إلى ما سبق تعتبر مشاركة حمض الساليسيليك مع القشرانيات السكرية من المشاركات الفعالة والمعرفة منذ القدم حيث أظهر Lebwohl في أواخر التسعينيات من القرن الماضي فعالية حمض الساليسيليك في تعزيز فعالية القشرانيات السكرية بعد تطبيق مرهم Diprosalic (شكل تجاري متوفر في الولايات المتحدة الأمريكية في تلك الفترة ويتركب من توليفة من البيتاميتازون ديبروبيونات بتركيز 0.05% وحمض الساليسيليك بتركيز 3%) على الآفات في أحد الأطراف ومرهم Preferid (شكل تجاري متوفر في الولايات المتحدة الأمريكية في تلك الفترة ويتركب من مرهم البوديزونايد بتركيز 0.025%) على الطرف الآخر وذلك وفقاً لتقييم الأطباء المعالجين كما تلقى قبولاً أعلى من المرضى (Lebwohl., 1999).

وفقاً لدراسة أخرى تم من خلالها مقارنة فعالية ستة توليفات صيدلانية علاجية (مرهم الكالسيبوتريول بتركيز 50 ميكروغرام لكل غرام - كريم الكالسيبوتريول بتركيز 50 ميكروغرام لكل غرام – مرهم من الكالسيبوتريول بتركيز 50 ميكروغرام لكل غرام والبيتاميتازون ديبروبيونات بتركيز 0.5 ميللي غرام لكل غرام - جيل من الكالسيبوتريول بتركيز 50 ميكروغرام لكل غرام والبيتاميتازون ديبروبيونات بتركيز 0.5 ميللي غرام لكل غرام - صيغة تجريبية عبارة عن مرهم من الكالسيبوتريول بتركيز 25 ميكروغرام لكل غرام والهيدروكورتيزون بتركيز 10 ميللي غرام لكل غرام بالإضافة إلى شاهد للمعايرة) فقد تم المشاهدة ضمن الجيل تترافق مع أفضل فعالية يليها المشاركة ضمن المراهم وبالمقارنة تظهر المركبات الفردية أقل فعالية علاجية مشاهدة (Choulis., 2014).

النتائج

1. الزرنيخ كان من أقدم العلاجات، فعال نسبياً لكنه محدود بسبب سميته العالية.
2. قطران الفحم لا يزال حتى اليوم علاجاً فعالاً بفضل تأثيره على الوسط الالتهابي.
3. حمض الساليسيليك أثبت فعاليته كعامل حال للطبقة القرنية وغالباً ما يُستخدم بالمشاركة مع القشرانيات السكرية.
4. الديترانول أظهر فعالية كبيرة لكنه محدود بسبب تهيجه الجلدي.
5. إسترات حمض الفوماريك قدمت خياراً فموياً فعالاً في أوروبا، خصوصاً في الحالات الشديدة.
6. الكالسيبوتريول (مضاهئ فيتامين D3) أثبت فعاليته في السيطرة على اللويحات مع أمان جيد.
7. الريتينوئيدات فعالة خاصة في الحالات البثرية والأحمرية، لكنها محدودة بالآثار الجانبية.
8. القشرانيات السكرية ما زالت من أكثر العلاجات الموضعية شيوعاً، مع قيود على الاستخدام الجهازي.
9. السيكلوسبورين و الميتوتريكسات من أبرز الأدوية الجهازية التقليدية الفعالة، لكن مع ضرورة المراقبة الدقيقة للسمية.
10. المعالجة الضوئية (UVB و PUVA) أثبتت فعاليتها في تعديل الاستجابة المناعية وتحقيق فترات هوادة طويلة.

التوصيات

1. ضرورة استخدام الأدوية التقليدية وفق بروتوكولات مدروسة وتحت إشراف طبي لتجنب المضاعفات.
2. تعزيز الدراسات المقارنة بين هذه الأدوية لتحديد أفضل البروتوكولات العلاجية المركبة.
3. تشجيع الأبحاث التي تدمج بين العلاجات التقليدية والحديثة لتحقيق أقصى فعالية بأقل آثار جانبية.
4. رفع مستوى الوعي لدى المرضى بأهمية الالتزام بالعلاج والمتابعة الطبية الدورية.
5. اعتبار هذه الأدوية قاعدة أساسية في البلدان ذات الموارد المحدودة، مع متابعة التطورات البيولوجية الحديثة عند الإمكان.

قائمة المصادروالمراجع

Book:

- Bharadwaj, R., Lusi, C. F., Siavash Mashayekh, Nagar, A., Subbarao, M., Kane, G. I., Wodzanowski, K. A., Brown, A. R., Okuda, K., Monahan, A., Paik, D., Nandy, A., Anonick, M. V., Goldman, W. E., Thirumala-Devi Kanneganti, Orzalli, M. H., Catherine Leimkuhler Grimes, Atukorale, P. U., & Silverman, N. (2023). Methotrexate suppresses psoriatic skin inflammation by inhibiting muropeptide transporter SLC46A2 activity. *Immunity*, *56*(5), 998-1012.e8. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.04.001
- Cornell, R. C., & Stoughton, R. B. (1984). The Use of Topical Steroids in Psoriasis. *Dermatologic Clinics*, *2*(3), 397–409. https://doi.org/10.1016/s0733-8635(18)30955-0
- Czarnecka-Operacz, M., & Sadowska-Przytocka, A. (2014). The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii*, *31*(6), 392–400. https://doi.org/10.5114/pdia.2014.47121
- Dębniak, T., Baszuk, P., Duchnik, E., Rowińska, K., Rogoża-Janiszewska, E., Boer, M., Kiedrowicz, M., Marchlewicz, M., Watola, D., Feherpataky, M., Derkacz, R., Dębniak, A., Marciniak, W., Gołębiewska, K., Lubiński, J., Scott, R. J., & Gronwald, J. (2024). Selenium and Arsenic Levels, Prevalence of Common Variants of Genes Involved in Their Metabolism, and Psoriasis Disease. *Biomedicines*, *12*(5), 1082. https://doi.org/10.3390/biomedicines12051082

- Jeon, S.-Y., Ha, S.-M., Ko, D.-Y., Ku, B.-S., Lee, C.-Y., Song, K.-H., & Kim, K.-H. (2014). Tazarotene-Induced Gene 3 May Affect Inflammatory Angiogenesis in Psoriasis by Downregulating Placental Growth Factor Expression. *Annals of Dermatology*, *26*(4), 517. https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.4.517
- Lebwohl, M. G., Tanghetti, E. A., Stein Gold, L., Del Rosso, J. Q., Gilyadov, N. K., & Jacobson, A. (2021). Fixed-Combination Halobetasol Propionate and Tazarotene in the Treatment of Psoriasis: Narrative Review of Mechanisms of Action and Therapeutic Benefits. *Dermatology and Therapy*, *11*(4), 1157–1174. https://doi.org/10.1007/s13555-021-00560-6
- Raaby, L., Zachariae, C., Østensen, M., Heickendorff, L., Thielsen, P., Grønbæk, H., Skov, L., Kyvsgaard, N., Madsen, J., Heidenheim, M., Funding, A., Strauss, G., Lindberg, R., & Iversen, L. (2017). Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Dermato Venereologica*, *97*(4), 426–432. https://doi.org/10.2340/00015555-2599
- Shapter, L. (1878). THE TREATMENT OF PSORIASIS BY ARSENIC IN LARGE DOSES. *The Lancet*, *112*(2875), 474–476. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)43594-5
- Vincken, N. L. A., Balak, D. M. W., Knulst, A. C., Welsing, P. M. J., & van Laar, J. M. (2022). Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: a systematic review. *Rheumatology*, *61*(11), 4232–4244. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac129
- Witman, P. M. (2001). Topical Therapies for Localized Psoriasis. *Mayo Clinic Proceedings*, *76*(9), 943–949. https://doi.org/10.4065/76.9.943

Journal's Citation:

- Arbiser, J. L., Govindarajan, B., Battle, T. E., Lynch, R., Frank, D. A., Ushio-Fukai, M., Perry, B. N., Stern, D. F., Bowden, G. T., Liu, A., Klein, E., Kolodziejski, P. J., Eissa, N. T., Hossain, C. F., & Nagle, D. G. (2006). Carbazole Is a Naturally Occurring Inhibitor of Angiogenesis and Inflammation Isolated from Antipsoriatic Coal Tar. *Journal of Investigative Dermatology*, *126*(6), 1396–1402. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700276
- Babino, G., Giunta, A., Ruzzetti, M., Sole Chimenti, M., Chimenti, S., & Esposito, M. (2016). Combination therapy with etanercept in psoriasis: Retrospective analysis of efficacy and safety outcomes from real-life practice. *Journal of International Medical Research*, *44*(1_suppl), 100–105. https://doi.org/10.1177/0300060515593260
- Birmingham, B. K., Greene, D. S., & Rhodes, C. T. (1979). Systemic Absorption of Topical Salicylic Acid. *International Journal of Dermatology*, *18*(3), 228–231. https://doi.org/10.1111/ijd.1979.18.3.228
- Colombo, M. D., Cassano, N., Bellia, G., & Vena, G. A. (2013). Cyclosporine Regimens in Plaque Psoriasis: An Overview with Special Emphasis on Dose, Duration, and Old and New Treatment Approaches. *The Scientific World Journal*, *2013*(1). https://doi.org/10.1155/2013/805705
- Duvic, M., Nagpal, S., Asano, A. T., & Chandraratna, R. A. S. (1997). Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *37*(2), S18–S24. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)80396-9
- Kemény, L., Ruzicka, T., & Braun-Falco, O. (1990). Dithranol: a review of the mechanism of action in the treatment of psoriasis vulgaris. *Skin Pharmacology: The Official Journal of the Skin Pharmacology Society*, *3*(1), 1–20. https://doi.org/10.1159/000210836
- Lebwohl, M. (1999). The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *International Journal of Dermatology*, *38*(1), 16–24. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x
- Martin, A., Ibraheim, M. K., Gupta, R., & Wu, J. J. (2024). Innovations in Psoriasis. Dermatologic Clinics, 43(1), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.det.2024.08.001
- Olejnik, M., Adamski, Z., & Dorocka-Bobkowska, B. (2022). Psoriasis: From antiquity to the present. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, *89*, 149–153. https://doi.org/10.25259/ijdvl_1200_2021
- Petronic-Rosic, V., & Basko-Plluska, J. (2012). Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. Psoriasis: Targets and Therapy, 67. https://doi.org/10.2147/ptt.s24009

- Sekhon, S., Jeon, C., Nakamura, M., Afifi, L., Yan, D., Wu, J. J., Liao, W., & Bhutani, T. (2017). Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, *29*(3), 230–232. https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1369494
- Sharma, V., Kaur, I., & Kumar, B. (2003). Calcipotriol versus coal tar: a prospective randomized study in stable plaque psoriasis. *International Journal of Dermatology*, *42*(10), 834–838. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01974.x
- Tan, S. T., & Yohanes Firmansyah. (2021). NEW PARADIGM OF DRUG COMBINATION FORMULATION FOR PSOARIASIS THERAPY AND ITS SUPERIORITY COMPARED BY STANDARD THERAPY. *Jurnal Medika Hutama*, *2*(04 Juli), 1011–1020. https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/207
- Uva, L., Miguel, D., Pinheiro, C., Antunes, J., Cruz, D., Ferreira, J., & Filipe, P. (2012). Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. *International Journal of Endocrinology*, *2012*, 1–16. https://doi.org/10.1155/2012/561018
- Weinstein, G. D., Krueger, G. G., Lowe, N. J., Duvic, M., Friedman, D. J., Jegasothy, B. V., Jorizzo, J. L., Shmunes, E., Tschen, E. H., Lew-Kaya, D. A., Lue, J. C., Sefton, J., Gibson, J. R., & Chandraratna, R. A. S. (1997). Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: Vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *37*(1), 85–92. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70216-0
- Wong, T., Hsu, L., & Liao, W. (2013). Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *17*(1), 6–12. https://doi.org/10.2310/7750.2012.11124

Conference Paper:

- Cowden, A., & Van Voorhees, A. S. (2008). Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. *Treatment of Psoriasis*, 1–9. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7724-3_1
- D.M.W. Balak, D. (2015). Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 9. https://doi.org/10.2147/ptt.s51490
- Draelos, Z. D. (2022). The Efficacy and Tolerability of Turmeric and Salicylic Acid in Psoriasis Treatment. *Psoriasis: Targets and Therapy*, *12*, 63–71. https://doi.org/10.2147/PTT.S360448
- Gold, R., Linker, R. A., & Stangel, M. (2012). Fumaric acid and its esters: An emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action. *Clinical Immunology*, *142*(1), 44–48. https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.02.017
- Haroon, M., Ahmad, M., Baig, M. N., Mason, O., Rice, J., & FitzGerald, O. (2018). Inflammatory back pain in psoriatic arthritis is significantly more responsive to corticosteroids compared to back pain in ankylosing spondylitis: a prospective, open-labelled, controlled pilot study. *Arthritis Research & Therapy*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s13075-018-1565-4
- Jacobi, A., Mayer, A., & Augustin, M. (2015). Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatology and Therapy*, *5*(1), 1–18. https://doi.org/10.1007/s13555-015-0068-3
- n.d. (2002). Calcipotriol ointment is a well tolerated option for management of psoriasis. *Drugs & Therapy Perspectives*, *18*(4), 1–4. https://doi.org/10.2165/00042310-200218040-00001
- Quintana, F. J., Basso, A. S., Iglesias, A. H., Korn, T., Farez, M. F., Bettelli, E., Caccamo, M., Oukka, M., & Weiner, H. L. (2008). Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, *453*(7191), 65–71. https://doi.org/10.1038/nature06880
- Reid, C., & Griffiths, C. (2020). Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Dermato Venereologica*, *100*(3), 70–80. https://doi.org/10.2340/00015555-3386
- Wulff-Woesten, A., Ohlendorf, D., Henz, B. M., & Haas, N. (2004). Dithranol in an Emulsifying Oil Base (Bio-Wash-Oil) for the Treatment of Psoriasis of the Scalp. *Skin Pharmacology and Physiology*, *17*(2), 91–97. https://doi.org/10.1159/000076019

Thesis:

- Alyoussef, A. (2023). Excimer Laser System: The Revolutionary Way to Treat Psoriasis. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.50249
- Colombo, D., & Di, A. (2012). Systemic Cyclosporin in the Treatment of Psoriasis. *Psoriasis*. https://doi.org/10.5772/27484

- Ge, F., Zhang, Y., Cao, F., Li, J., Hou, J., Wang, P., Li, H., Xu, M., Liu, S., Li, L., Li, X., Wang, S., Lv, C., Su, Y., & Zhou, J. (2016). Arsenic trioxide-based therapy is suitable for patients with psoriasis-associated acute promyelocytic leukemia – A retrospective clinical study. *Hematology*, *21*(5), 287–294. https://doi.org/10.1080/10245332.2015.1115586
- Kuchekar, A. B., R. Pujari, S. Kuchekar, S. Dhole, Mule, P. M., Bharti Vidyapeeth, & Wadi, B. (2018). *Psoriasis: A comprehensive review*. https://www.semanticscholar.org/paper/Psoriasis%3A-A-comprehensive-review-Kuchekar-Pujari/93f19de4cf31b675b50d7ba6731abe809408488f
- N.H. Choulis. (2014). Dermatological Drugs, Topical Agents, and Cosmetics. *Side Effects of Drugs Annual*, 203–231. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63407-8.00014-9
- Vieyra-Garcia, P. A., & Wolf, P. (2021). A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, *222*, 107784. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107784