

# بررسی اثرات دوز پایین داپسون (D.D.S.) همراه با اسید فولیک در آکنه سیستیک (*acne conglobata*)

دکتر سید مجتبی روحانی، دانشیار بیماریهای پوست و آمیزشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## A survey of the effects of low-dose dapson plus folic acid in cystic acne

### ABSTRACT

Forty-six cases of patients suffering from acne cystica (*conglobata*) were treated by low-dose dapson plus folic acid (1mg/day). This study has been performed on patients that had no response to other treatments.

Several essential and careful tests and examinations were performed on patients before and during treatment.

Ten patients of 46 above-mentioned cases were excluded from treatment protocol, because of the reasons that have been mentioned in this article.

In 33 cases of 36 patients that recieved the treatment, the cystic lesions were disappeared without any exception and had satisfactory response to treatment.

### مقدمه

آکنه سیستیک یا کونگلوباتا یک بیماری شدیداً التهابی با سیری بسیار مزمن بوده که بصورت کم‌دون، کیست، آبسه مجاری سینوسی و اسکار گذاری شدید تظاهر می‌کند. این نوع آکنه بهمراه آکنه‌های مقاوم به درمان (severe)، بسختی درمان پذیرند و اغلب اوقات، شیوه‌های درمانی گوناگون ناامید کننده بوده و سیر طبیعی بیماری را چندان عوض نمی‌کنند. در این بین داروی ایزوترتینوئین (Roaccutane) را هر چند اکثر منابع و مقالات داروی انتخابی معرفی نموده‌اند، ولی از آنجا که این دارو عوارض جانبی متعدد و غیر قابل اجتنابی دارد، در همه بیماران قابل تجویز نیست. تصمیم

گرفته شد که تعدادی از بیماران مذکور تحت درمان با D.D.S. با low dose قرارگیرند. البته این نوع درمان بدلیل مقالات زیادی که وجود دارد، در گذشته و نیز در حال حاضر در خیلی از کشورها مورد قبول و در حال انجام می‌باشد، اما عموماً بصورت high dose اعمال شده و دوزاژ ۱۰۰ mg/day و بیشتر را به کار می‌برند، تا جایی که حتی ممکن است ۳۰۰ mg/day نیز تجویز شود. با توجه به عوارض جانبی سنگین از جمله عوارض خونی و کبدی که بخصوص در دوزاژ بالای مصرف داپسون وجود دارد، به بررسی اثرات این دارو روی این بیماری بصورت low dose پرداخته شد، مضافاً به اینکه اسید فولیک نیز بمنظور احتیاط بیشتر برای پیشگیری از همولیز

احتمالی تجویز گردید. (۱ و ۲ و ۳)

## داپسون و آکنه

مقالات بسیاری که درباره کاربرد درمانی داپسون در درماتولوژی منتشر شده‌اند، آکنه را بعنوان اندیکاسیونی برای مصرف آن ذکر کرده‌اند.

Kaminsky و همکاران (۱۹۷۲) در یک مطالعه کنترل نشده بر روی ۴۸۴ مورد آکنه با شدتهای متغیر که با داپسون بمیزان ۳۰۰ میلی‌گرم در هفته درمان شدند، پاسخ فوق العاده را در بیماران درجه ۴ بیماری ذکر کردند. در این بیماران در پایان دوره سه ماهه درمان، ۸۰٪ ضایعات رمیسیون پیدا کرده بودند. آنها نتیجه‌گیری کردند که داپسون درمان انتخابی موارد شدید آکنه است.

در یک مطالعه دیگر، Genieux و همکاران پس از ۸ هفته از شروع داپسون بمیزان ۳۰۰ میلی‌گرم در هفته، ۷۵٪ بهبودی در ۹ نفر از ۱۱ بیمار خود ذکر کردند (۴).

داپسون همچنین در درمان آکنه ندولر شدید (۵)، آکنه فولمینان (۶) و آکنه نکروتیک (۷) بکار رفته است. در این مقالات و مواردی دیگر، داپسون را بواسطه داشتن خواص ضد التهابی در درمان درماتوزهای التهابی از جمله آکنه مؤثر دانسته‌اند.

مکانیسم خواص ضد التهابی داپسون : مطالعات نشان می‌دهند که داپسون مسیر آلتروناٹیو فعال شدن کمپلمان رامهار نموده و با سیستم سلول کشی نوتروفیلها بواسطه میلوپراکسیداز - H2O2 - هالید تداخل می‌نماید. شواهدی در دست است که نشان می‌دهند که خواص ضد التهابی داپسون که باعث کاربرد این دارو در اختلالات درماتولوژیکی شده، به مهار همین سیستم در لکوسیت‌های پلی مرفونوکلتر ارتباط دارد. مطالعات In Vitro نشان می‌دهند که داپسون، تحرک نوتروفیلها را بیشتر می‌کند. همچنین این دارو سنتز خودبخودی و القاء شده پروستاگلاندین E2 را توسط گلبولهای سفید چند هسته‌ای مهار می‌سازد (۳).

## روش کار

مطالعه‌ای بر روی ۱۱۹ بیمار مبتلا به آکنه‌های conglomerata, severe, cystica، صورت پذیرفت که از بین آنها بیمارانی که به درمانهای متعارف پاسخ می‌دادند از مطالعه خارج می‌شدند و درواقع بیماران، ابتدا به ساکن تحت درمان با داپسون قرار نمی‌گرفتند. همچنین بیمارانی که تعداد ضایعات سیستیک آنها (که در واقع مهمترین ضایعات بودند) هر بار بیش از ۵ - ۴ عدد بود، برای درمان با داپسون انتخاب و درمورد سایرین، درمانهای رایج منظور می‌شد.

بدین ترتیب، ۴۶ بیمار برای درمان با داپسون انتخاب شدند که توزیع جنس در این بیماران در شکل (۱) و نیز توزیع سن در بیماران زن و مرد به ترتیب در شکل (۲) و شکل (۳) نشان داده شده‌اند. همچنین توزیع بیماران زن و مرد بر اساس ناحیه گرفتار شده (از نظر

ضایعات سیستیک) به ترتیب در شکل (۴) و شکل (۵) آمده است. قبل از شروع درمان برای این بیماران آزمایشهایی زیر بعمل می‌آمد: Platelet count, U/A, G6PD, SGOT/SGPT, PT/PTT, C.B.C.، که نتیجتاً ۱۰ بیمار بدلائل زیر حذف گردیدند:

- نارسایی و کمبود آنزیم G6PD: ۶ بیمار

- سابقه یرقان: ۲ بیمار

- ابتلا به همولیزوآنمی: ۱ بیمار

- بالا بودن PT و غیرنرمال بودن W.B.C: ۱ بیمار

یعنی کلاً ۳۶ بیمار تحت درمان با دوز پایین D.D.S قرار گرفتند که در ۳ بیمار بدلائلی که در جداول انتهایی ذکر شده، ضایعات پاک نشدند. اما در ۳۳ بیمار دیگر که تحت درمان با دوز پایین D.D.S قرار گرفتند، بدون استثناء ضایعات سیستیک پاک شدند.

پروتکل درمانی بدین ترتیب بود که ابتدا با دوز ۲۰ و ۲۵ میلی‌گرم در روز (low dose) درمان را شروع کرده و دو هفته بعد آزمایشات کنترل می‌شدند، سپس در صورت نیاز دوز را افزایش داده می‌شد. از آنجایی که این دارو سنتزاسیدفولیک را مهار می‌کند، بیماران روزانه یک میلی‌گرم اسید فولیک تا انتهای درمان دریافت می‌داشتند. دوره‌های درمانی معمولاً یک ماهه در نظر گرفته میشد و بین هر دوره یعنی قبل از دوره بعدی درمان، آزمایشات بطور کامل کنترل می‌شدند. در این بین، سعی بر این بود که در ابتدا، وسط و پس از درمان، اسلاید تهیه و نتایج ارزیابی شوند. ضمناً، بیماران در حین درمان با داپسون، به هیچوجه درمانهای رایج ضد آکنه را دریافت نمی‌کردند، هر چند استفاده از این داروها نیاز به استفاده از دوزهای بالاتر داپسون را از بین می‌برد، ولی چون ارزیابی درمان مبنی بر اینکه کدام درمان مؤثر بوده است، ممکن نبود، لذا همراه با هم تجویز صورت نمی‌گرفت. پس از آنکه ضایعات مورد نظر پاک می‌شدند، دوز را کاهش داده و تدریجاً قطع می‌شد. البته این کار ضرورتی نداشت، ولی عملاً احتمال عود کردن ضایعات را کاهش داده و یا به تأخیر می‌انداخت، سپس برای برطرف نمودن ضایعات غیر سیستیک نظیر ضایعات پاپولار و پوستولار و نیز برای برطرف نمودن برخی اسکارها و نیز کاهش ترشح سبوم در این افراد، اقدام به تجویز داروهای متعارف نظیر آنتی‌بیوتیکهای خوراکی و موضعی و نیز داروهای غیر آنتی‌بیوتیکی می‌شد. شکل (۶) نتایج درمان را براساس اینکه ضایعات کیستیک در هر دوز در چند درصد از بیماران، پاک شده‌اند، نشان می‌دهد. همانطور که مشخص است، بیشترین پاسخ در دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز بدست آمده است و چون هیستوگرام نسبت به همین دوز متقارن است، می‌توان این دوز را مناسبترین دوز برای پاک نمودن ضایعات کیستیک در نظر گرفت. البته شکی وجود ندارد که اگر دوز را افزایش می‌یافت، پاسخ همچنان گرفته می‌شد، اما نکته‌ای که حائز اهمیت است این است که اکثر بیماران در حوالی این دوز پاسخ کامل داده‌اند. با توجه به درصدهای نمودار، میانگین ۴۹/۷ میلی‌گرم بعنوان دوز پاک کننده بدست آمده که تقریباً معادل همان ۵۰ میلی‌گرم می‌باشد. ویژگیها و مطالعات مربوط به هر بیمار در جداولی که در انتها ارائه شده، ذکر

گردیده‌اند.

### نتیجه

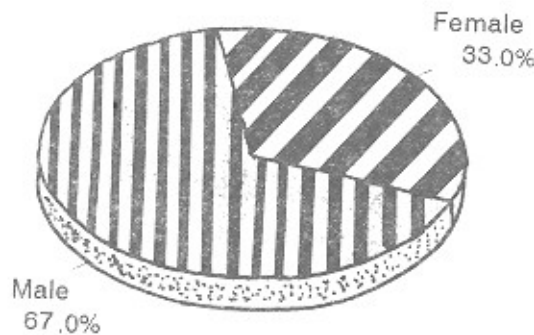
از نکات جالب نتایج می‌توان به پاسخ گرفتن کامل در عده‌ای از بیماران با دوز ۲۰ و ۲۵ میلی‌گرم در روز و نیز پاسخ گرفتن در دو بیمار که به Roaccutane پاسخ نداده بودند، اشاره نمود. همچنین در مورد طول درمان برای هر بیمار نکات جالب توجهی بدست آمد، بدین ترتیب که سه بیمار در طول یک ماه پاسخ کامل دادند و حداکثر طول درمان آنهم فقط در یک بیمار ۶ ماه بود. میانگین طول درمان در این بیماران،  $2/5$  ماه برآورد شد که زمان مطلوبی است. در پایان باید اشاره شود که در این تحقیق، مطالعات double blind ضرورتی نداشت، چرا که اولاً، این بیماری همانطور که ذکر شد، سیری بسیار مزمن دارد، ثانیاً همچنانکه قبلاً اشاره گردید، ابتدا به ساکن هیچ بیماری تحت درمان با داپسون قرار نگرفت و بیماران نوعاً کسانی بودند که کلکسیون‌های گوناگون تایپیکال و سیستیک را آزموده و بدون پاسخ گذاشته بودند.

در بیماران مبتلابه آکنه‌های شدید سیستیک و کونگلوباتا که به درمانهای متعارف پاسخ نداده و نیز در همین بیماران در صورتیکه ایزوترتینوئین را بدلیلی نتوان تجویز نمود و یا اینکه این دارو در دسترس نباشد و نیز اگر مؤثر واقع نشود، داپسون یکی از بهترین درمانهاست و برای کاهش عوارض جانبی آن، ضمن کنترل بیمار از نظر پاراکلینیکی، می‌توان دوز را از مقادیر بسیار کم (low dose) شروع نموده و بتدریج افزایش داد و اسید فولیک راتیز همراه آن تجویز نمود، در اینصورت نتایج چشمگیری با مقادیر بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز قابل مقایسه خواهد بود. در این بررسی که برای نخستین بار در ایران گزارش می‌شود، دو نکته حائز اهمیت است: ۱ - انتخاب low dose داپسون برای شروع درمان و پاسخ مساعد بیماران به آن (که از خطر ریسک مقادیر بالای داپسون اجتناب می‌شود).

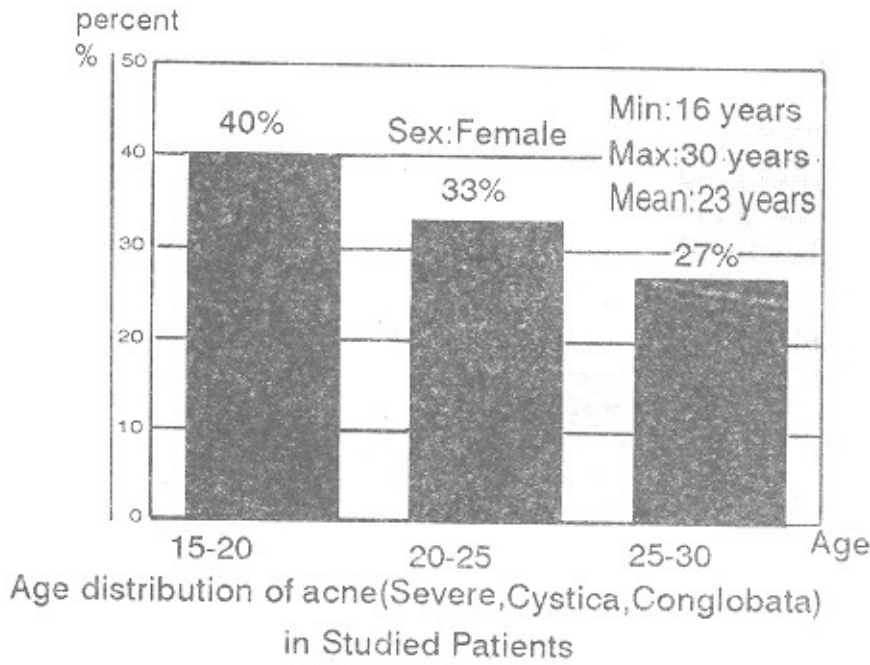
۲ - دادن اسید فولیک (به مقدار یک میلی‌گرم روزانه) همراه با D.D.S (به منظور جلوگیری از هرگونه همولیز احتمالی).

(شکل ۱)

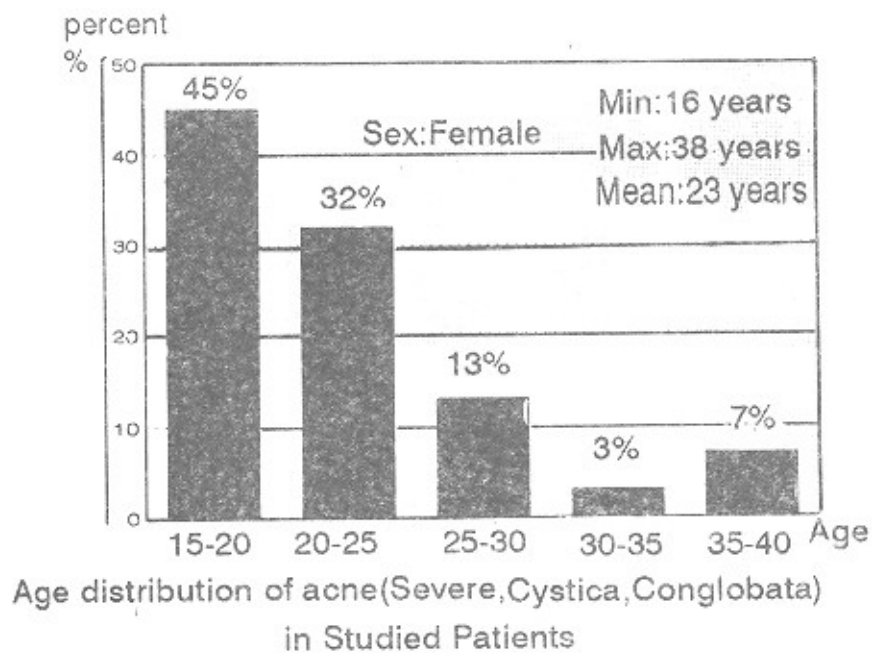
Sex distribution of acne  
< Severe, Cystica, Conglobata >  
in studied patients



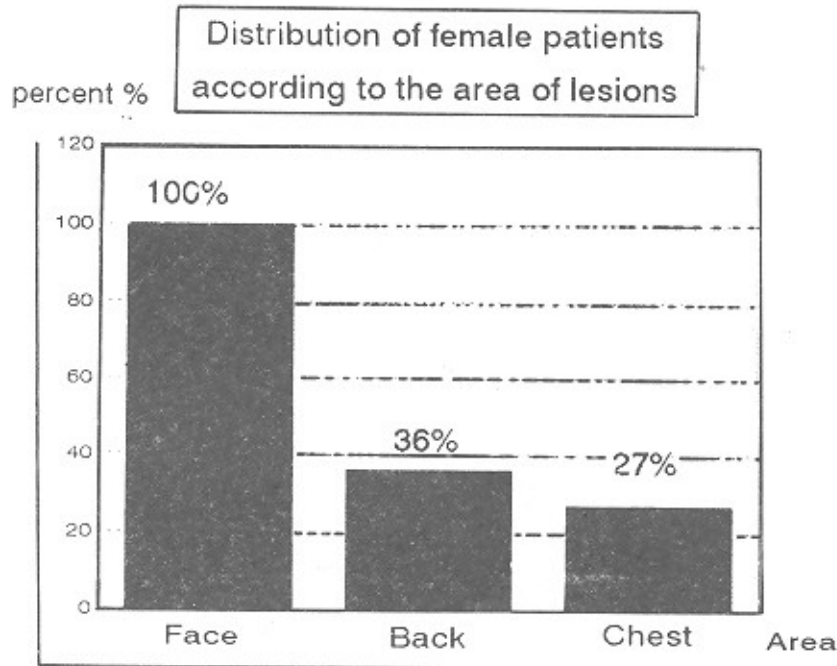
(شکل ۲)



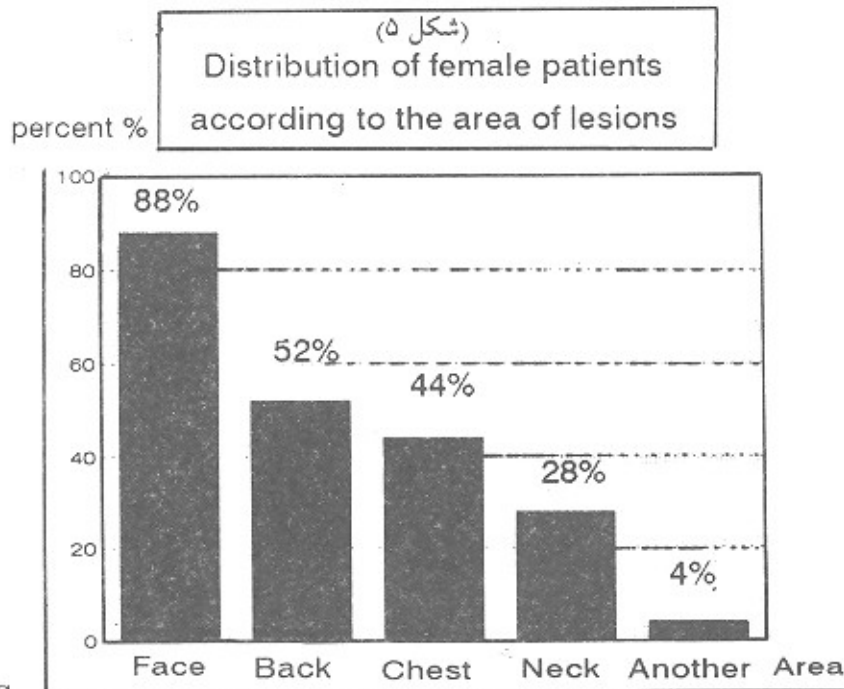
(شکل ۳)



(شکل ۴)



(شکل ۵)



## REFERENCES

1. Textbook of Dermatology (3), "ROOK", Forth edition (1986)
2. Clinical Dermatology (2), "Demis" (1991)
3. AHFS Drug Information, (1989) pages : 419-422.  
"American Hospital Formulary Service"
4. JS, Prendiville, et al, (1988). Clin Exp Dermatol 13; 67 - 71
5. Geniaux, M, et al. (1981). Larc - Med, 1/3 (67).
6. Siegel-D, et al. (1982). J - Rheumatol, 9/2 (344 - 346).
7. Baliaviciene , Gr. (1988). Vestn - Dermatol - Venerol, 64.6 (48 - 51).