

# 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 received the treatment, the cystic lesions were disappeared without any exception and had satisfactory response to treatment.

گرفته شد که تعدادی از بیماران مذکور تحت درمان با D.D.S با low dose قرار گیرند. 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  $100 \text{ mg/day}$  و بیشتر را به کار می‌برند، تا جایی که حتی ممکن است  $300 \text{ mg/day}$  نیز تجویز شود. با توجه به عوارض جانبی سنگینی 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

### مقدمه

آکنه سیستیک یا کونگلوباتایک بیماری شدیداً التهابی با سیری بسیار مزمن بوده که بصورت کمدون، کبست، آبسه مجرای سینوسی و اسکار گذاری شدید ظاهر می‌کند. این نوع آکنه بهمراه آکنه‌های مقاوم به درمان (severe)، بسختی درمان پذیرند و اغلب اوقات، شیوه‌های درمانی گوناگون نامید کننده بوده و سیر طبیعی بیماری را چندان عوض نمی‌کنند. در این بین داروی ایزووترینوزین (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

ضایعات سیستیک) به ترتیب در شکل (۴) و شکل (۵) آمده است. قبل از شروع درمان برای این بیماران آزمایشها بیان زیر عمل می‌آمد: Platelet count, U/A, G6PD, SGOT/SGPT, PT/PTT, C.B.C، که نتیجتاً ۱۰ بیمار بدلالی زیر حذف گردیدند: -نارساپی و کمبود آنزیم G6PD: ۶ بیمار -سابقه برقان: ۲ بیمار

-ابتلا به همولیز و آنمی: ۱ بیمار -بالا بودن PT و غیرنرمال بودن W.B.C: ۱ بیمار یعنی کلأ ۳۶ بیمار تحت درمان با دوز پایین S.D.S قرار گرفته که در ۳ بیمار بدلالی که در جداول انتها بیان ذکر شده، ضایعات پاک نشدند. اما در ۳۳ بیمار دیگر که تحت درمان با دوز پایین S.D.S قرار گرفته، بدون استثناء ضایعات سیستیک پاک شدند.

پروتکل درمانی بدین ترتیب بود که ابتدا با دوز از ۲۰ و ۲۵ میلی گرم در روز (low dose) درمان را شروع کرده و دو هفته بعد آزمایشات کنترل می‌شدند، سپس در صورت نیاز دوز افزایش داده می‌شد. از آنجایی که این دارو سنتزاسیدوفلیک را مهار می‌کند، بیماران روزانه یک میلی گرم اسید فولیک تا انتها 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 براین بود که در ابتدا، وسط و پس از درمان، اسلامید تهیه و نتایج ارزیابی شوند. ضمناً، بیماران در حین درمان با داپسون، بهبیچوجه درمانهای رایج ضد آنکه 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 از 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 بطرف آمودن ضایعات غیر سیستیک نظری ضایعات پاپولار و پوستولار و نیز برای بطرف آمودن برخی اسکارها و نیز کاهش ترشح سبوم در این افراد، اقدام به تجویز داروهای متعارف نظری آتشی بیوتیکای خوراکی و موضعی و نیز داروهای غیر آتشی بیوتیکی 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 از ۵۰ میلی گرم در روز بدست آمده است و چون هیستوگرام نسبت به همین دوز متقاض است، می‌توان این دوز را مناسبترین دوز برای پاک نمودن ضایعات کیستیک در نظر گرفت.

البته شکی وجود ندارد که اگر دوز افزایش می‌یافتد، پاسخ همچنان گرفته می‌شد، اما نکته‌ای که حائز اهمیت است این است که اکثر بیماران در حوالی این دوز از پاسخ کامل داده‌اند. با توجه به درصدهای نمودار، میانگین ۴۹/۷ میلی گرم یعنوان دوز پاک کننده بدست آمده که تقریباً معادل همان ۵۰ میلی گرم می‌باشد. ویژگیها و مطالعات مربوط به هر بیمار در جداولی که در انتها ارائه شده، ذکر

احتمالی تجویز گردید. (۱ و ۲ و ۳)

## داپسون و آنکه

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

Kaminsky و همکاران (۱۹۷۲) در یک مطالعه کنترل نشده بر روی ۴۸۴ مورد آنکه با شدت‌های متغیر که با داپسون بسیزان 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، ۷/۸۰ ضایعات رمیسیون پیدا کرده بودند. آنها نتیجه گیری کردند که داپسون درمان انتخابی موارد شدید آنکه است.

در یک مطالعه دیگر، Genieux و همکاران پس از ۸ هفته از شروع داپسون بسیزان ۳۰۰ میلی‌گرم در هفته، ۷/۷۵ بهبودی در ۹ نفر از ۱۱ بیمار خود ذکر کردند (۴).

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

**مکانیسم خواص ضد التهابی داپسون :** مطالعات نشان می‌دهند که داپسون مسیر آلترا ناتیو فعال شدن کمپلمان رامهار نموده و با سیستم سلوول کشی توتروفیلها 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 لکوستهای پلی مرفونوکلئر 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 گلوبلهای سفید چند هسته‌ای مهار می‌سازد (۳).

## روش کار

مطالعه‌ای بر روی ۱۱۹ بیمار مبتلا به آنکتهای conglobata، 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 (۲) 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

## نتیجه

در بیماران مبتلا به آکنهای شدید سیستیک و کونگلوباتاکه به درمانهای متعارف پاسخ نداده و نیز در همین بیماران در صورتیکه ایزو-ترتینوتین را بدلیلی توان 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 دوزاز را از مقادیر بسیار کم (low dose) شروع نموده و بتدربیج افزایش داد و اسید فولیک راتیز همراه آن تجویز نمود، در اینصورت نتایج چشمگیری با مقادیر بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم 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).

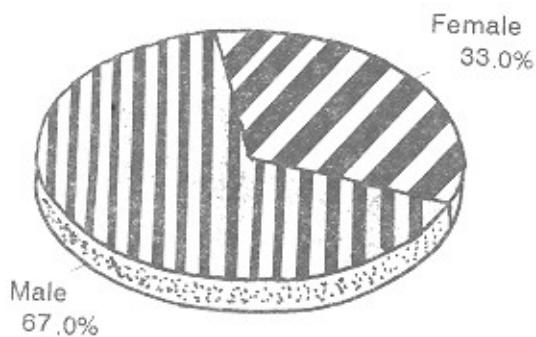
۲- دادن اسید فولیک (به مقدار یک میلی گرم روزانه) همراه با D.D.S (به منظور جلوگیری از هر گونه همولیز احتمالی)

گردیده‌اند.

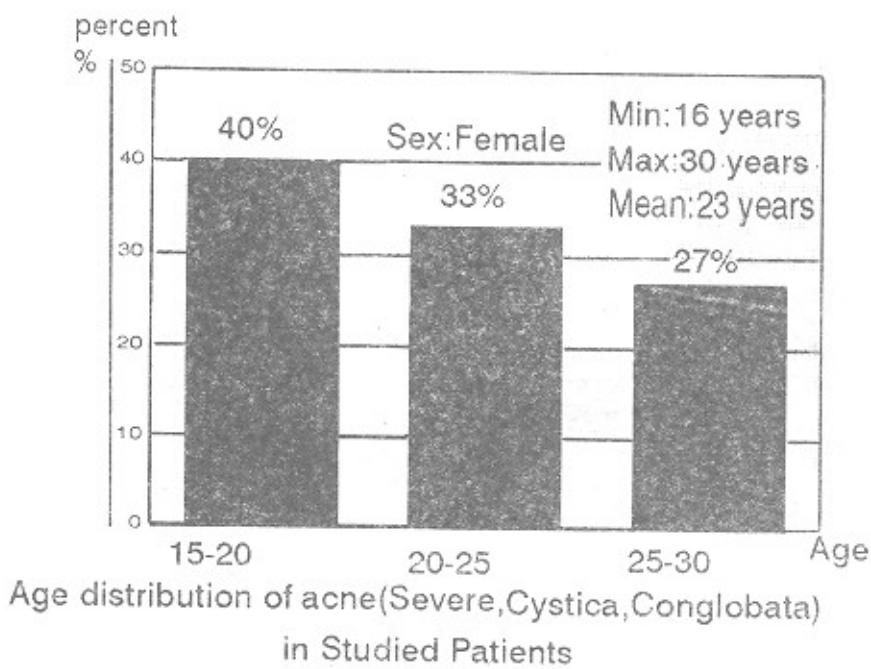
از نکات جالب نتایج می‌توان به پاسخ‌گرفتن کامل در عده‌ای از بیماران با دوزاز ۲۰ و ۲۵ میلی گرم در روز و نیز پاسخ‌گرفتن در دو بیمار که به Roaccutane پاسخ نداده بودند، اشاره نمود. همچنین در مورد طول درمان برای هر بیمار نکات جالب توجهی بددست آمد، بدین ترتیب که سه بیمار در طول یک ماه پاسخ کامل دادند و حداقل طول درمان آنهم فقط در یک بیمار ۶ ماه بود. میانگین طول درمان در این بیماران، ۲/۵ ماه براورد شد که زمان مطلوبی است. در پایان باید اشاره شود که در این تحقیق، مطالعات double blind ضرورتی نداشت، چراکه اولاً، این بیماری همانطور که ذکر شد، سیری بسیار مزمن دارد، ثانیاً همچنانکه قبل اشاره گردید، ابتدا به ساکن هیچ بیماری تحت درمان با داپسون قوارنگرفت و بیماران نوعاً کسانی بودند که کلکسیونی از درمانهای گوناگون تایپکال و سیستیک را آزموده و بدون پاسخ گذاشته بودند.

(شکل ۱)

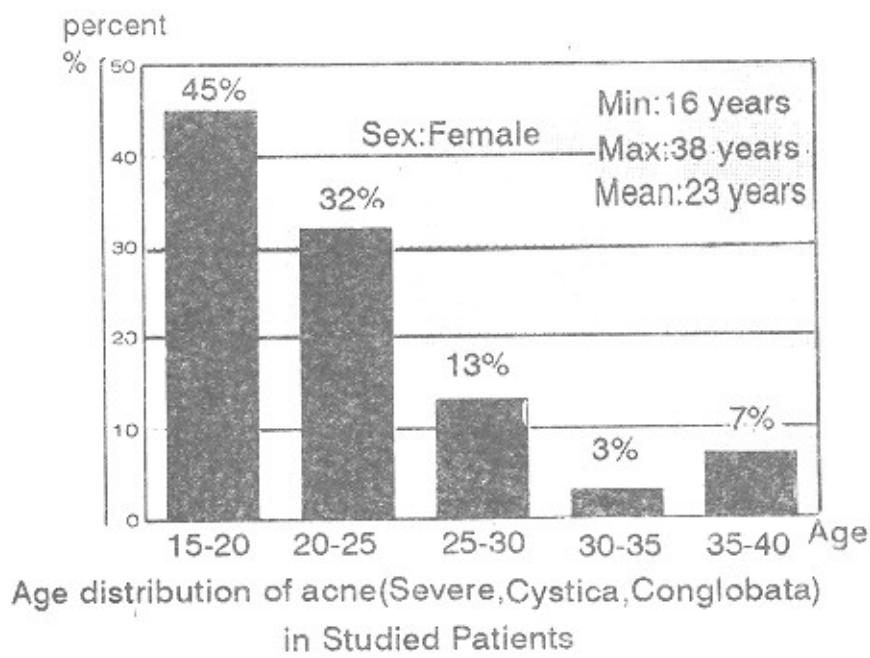
### Sex distribution of acne <Severe,Cystica,Conglobata> in studied patients



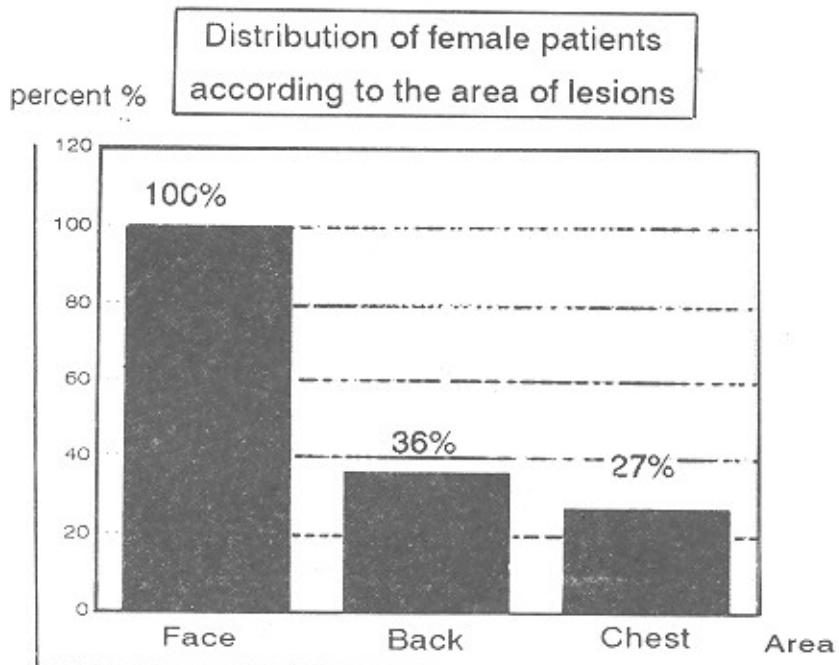
(شکل ۲)



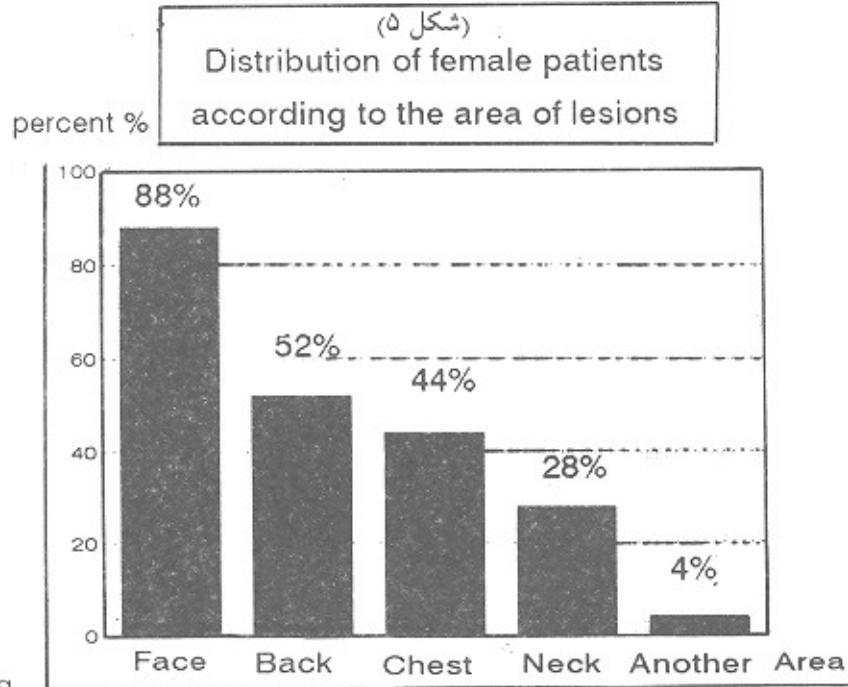
(شکل ۳)



(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. Baliaivoiene , Gr. (1988). Vestn - Dermatol - Venerol, 64.6 (48 - 51).