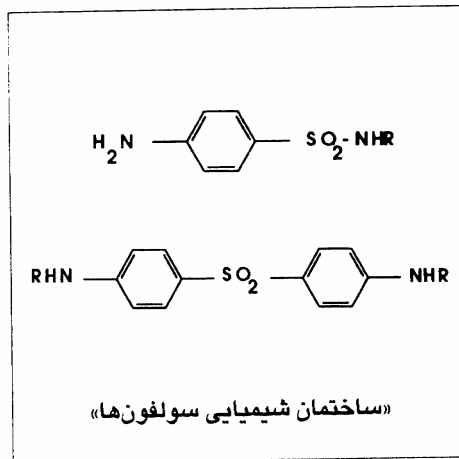


دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



جذام) اثر باکتریواستاتیک دارد. حساسیت میکوباکتریوم لپرا به این دارو خوب است و به

داپسون یا دی‌آمینودی‌فنیل سولفون (DDS) یکی از معروف‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای گروه سولفون‌ها است که از لحاظ ساختمانی شبیه سولفونامیدها هستند.

در ساختمان شیمیایی داپسون $R = H$ و در ساختمان شیمیایی آسه داپسون $R = COCH_3$ می‌باشد.

داپسون دارویی با مورد مصرف چند بعدی است که در درمان بیماری‌های با اتیولوژی‌های متفاوت موثر واقع می‌شود. این دارو فعالیت ضدباکتری، ضدالتهابی، ضدپروتوزوئری و تنظیم‌کنندگی روی سیستم ایمنی دارد.

داپسون علیه میکوباکتریوم لپرا (باسیل مولد



پوستی که با سیستم ایمنی ارتباط دارند و نیز بعضی از اثرات سودمند آن در جذام، را تفسیر نماید.

فارماکوکینتیک داپسون

داپسون تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب شده و حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۲ تا ۸ ساعت پس از مصرف دوز خوراکی ایجاد می‌شود. نیمه عمر متوسط داپسون حدود ۲۰ تا ۳۰ ساعت است. غلظت پایدار (C_{ss}) آن چند روز پس از مصرف روزانه آن ایجاد می‌شود. داپسون با دوز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم، غلظت تراف (trough concentration) معادل ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌کند که به اندازه کافی بیشتر از MIC** آن برای میکوباکتریوم لپرا می‌باشد. در حالی که MIC داپسون برای میکوباکتریوم توبرکلوزیس بیشتر از ۳۲ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. داپسون در خون، حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود ولی متابولیت منواستیل آن تقریباً صددرصد به پروتئین‌ها متصل می‌گردد.

داپسون در سرتاسر بدن بخوبی منتشر می‌شود و تمایل به باقی ماندن در بافت‌هایی چون پوست**، عضلات، کبد و کلیه دارد. بطوریکه سه هفته پس از قطع مصرف داپسون، هنوز مقداری از دارو در این بافت‌ها وجود دارد. داپسون در کبد متابولیزه می‌شود و راه‌های اصلی متابولیسم آن شامل استیل‌شدن،

غلظت ۱ تا ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر این دارو پاسخ می‌دهد. میکوباکتریوم لپرا ممکن است ضمن درمان با داپسون، نسبت به آن مقاوم شود که به این نوع مقاومت، مقاومت ثانویه (Secondary resistance) گفته می‌شود و معمولاً در بیماران مبتلا به جذام multibacillary* که بوسیله داپسون تنها درمان شود، بوجود می‌آید. برای جلوگیری از پیدایش مقاومت، امروزه از درمان با چند دارو (MDT) استفاده می‌شود که همه رژیم‌های چند دارویی به عنوان پای ثابت درمان، دارای داپسون هستند. آسه داپسون، به عنوان نوع ذخیره‌ای و طولانی اثر داپسون مصرف می‌شود. تزریق ۲۲۵ میلی‌گرم از این دارو از راه عضلانی، به مدت ۶۸ تا ۸۰ روز، ایجاد غلظت درمانی داپسون در خون می‌کند. داپسون همچنین اثر ضدپروتوزوئری دارد و علیه پلاسمودیوم و پنوموسیستیس کارینی موثر است.

داپسون مثل سولفونامیدها، سنتز دی‌هیدروفولیک اسید را مهار می‌کند و با اسید پارآمینوبنزوئیک (PABA) جهت اشغال جایگاه فعال آنزیم دی‌هیدروپتروات سنتتاز رقابت می‌کند. داپسون با بعضی از مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز مثل برومدیمپرین، ایجاد اثر سینرژیستی می‌کند. داپسون ضمناً پاسخ ایمنی را تحت تاثیر قرار داده و به عنوان جاروب کننده اکسیژن فعال که نقش مهمی در التهاب دارد، عمل می‌کند. این خاصیت می‌تواند اثرات سودمند آنرا در بعضی از بیماری‌های

گلوکوروئیداسیون و هیدروکسیله شدن می‌باشند. داپسون حتی در افراد سریع متابولیزه کننده، با دوز ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز، ایجاد غلظت خونی بیشتر از MIC خود برای میکوباکتریوم لپرا می‌کند. راه دفع دارو و متابولیت‌های آن از طریق کلیه است. حدود ۲۰ درصد دارو به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود و متابولیت‌های اصلی آن در ادرار، گلوکوروئید و سولفونات آن هستند. داپسون از طریق صفرا نیز دفع می‌شود ولی پس از آنکه توسط صفرا به روده برده شد، مجدداً جذب می‌گردد. بعبارت دیگر برای داپسون سیکل روده‌ای - کسبیدی (enterohepatic recycling) وجود دارد و به این جهت غلظت خونی آن به مدت طولانی (۱۲ روز) درحد نسبتاً بالایی باقی می‌ماند. محصولات حاصله از استیله شدن داپسون شامل منواستیل داپسون و سایر مشتقات منو و دی‌استیله هستند. هیدروکسیله شدن دارو منجر به ایجاد هیدروکسیل آمین می‌شود و این متابولیت مسئول مت هموگلوبینی و همولیز ناشی از داپسون می‌باشد. پروبنسید دفع ادراری داپسون و متابولیت‌های آن را کاهش می‌دهد.

موارد مصرف درمانی داپسون

۱ - جذام: داپسون به عنوان قسمتی از رژیم چند دارویی در درمان همه انواع جذام مصرف می‌شود. همچنین در پیشگیری از جذام و در کنترل تماس‌های فامیلی بیماران جذامی بکار

می‌رود. برای درمان جذام، داپسون معمولاً از راه خوراکی مصرف می‌شود. تزریق عضلانی آن دردناک بوده و می‌تواند منجر به تشکیل آبسه شود. معمول‌ترین برنامه درمان، برنامه‌ای است که توسط سازمانی جهانی بهداشت توصیه شده است. مطابق این برنامه برای درمان جذام multibacillary (لپروماتوز)، ماهی یکبار، ۶۰۰ میلی‌گرم ری‌فامپین و ۳۰۰ میلی‌گرم کلوفازیمین همراه با ۱۰۰ میلی‌گرم در روز داپسون و ۵۰ میلی‌گرم در روز کلوفازیمین، به مدت دو سال داده می‌شود. از آنجایی که تبعیت بیمار از برنامه درمان (Patient compliance) برای موفقیت درمان بیمار ضروری است، دوز ری‌فامپین و کلوفازیمین ماهانه باید تحت نظر (under Supervision) مصرف شده ولی دوزهای روزانه توسط خود بیمار (Self - administned) می‌باشد. مصرف روزانه داپسون نیز می‌تواند توسط یک urine spot test مورد تایید قرار گیرد. در بچه‌ها و بزرگسالانی که وزن آنها زیر ۳۵ کیلوگرم باشد دوز داروها کم می‌شود. بطوریکه ری‌فامپین ۴۵۰ میلی‌گرم در ماه و داپسون روزانه ۵۰ میلی‌گرم یا ۱ الی ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار تجویز می‌شود. رژیم توصیه شده توسط سازمان جهانی بهداشت برای جذام paucibacillary (توبرکلوئید) شامل ۶۰۰ میلی‌گرم ری‌فامپین ماهی یکبار همراه با ۱۰۰ میلی‌گرم داپسون در روز به مدت ۶ ماه می‌باشد. در مورد جذام توپرکلوئید نیز دوز برای بچه‌ها و بزرگسالان زیر ۳۵ کیلوگرمی، کاهش داده



خارش دار با ارتشاح زیاد نوتروفیل‌ها در درم و تاوهای زیراپی‌درمی (Subepidermal) مشخص می‌شود. سودمندی این دارو در درماتیت هرپتی‌فرم به صورت یک مشاهده غیرمترقبه و موقع درمان اوتیت مدیا، در بیماری مشاهده شد که او به درماتیت هرپتی‌فرم نیز مبتلا بود. مطالعات ایمونوفلئورسانت، رسوب IGA را در محل‌های پیدایش وزیکول‌ها نشان می‌دهد. اغلب بیماران مبتلا به این بیماری، سابقه بیماری روده (enteropathy) حساس به گلوتن دارند. در این بیماران، موقع درمان با داپسون، بیمار باید غذای عاری از گلوتن مصرف کند زیرا با این روش، بیماری با دوز حداقل داپسون قابل کنترل خواهد بود. دوز لازم برای درمان درماتیت هرپتی‌فرم باید برای هر بیمار مناسب او تعیین شود ولی دوز معمولی برای شروع درمان ۵۰ میلی‌گرم در روز از راه خوراکی است که در صورت لزوم به تدریج تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز یا بیشتر افزایش داده می‌شود. معمولاً، اثر سودمند دارو در عرض ۱ الی ۲ روز ظاهر می‌شود. دوز یادشده باید به محض امکان کاهش دوز، به حداقل مقدار تقلیل داده شود. دوز نگهدارنده غالباً در بیماران داده می‌شود که غذای عاری از گلوتن دریافت می‌کنند. سایر بیماری‌های پوستی که داپسون در آنها سودمند است شامل درماتوز خطی ایمونوگلوبولین A، پمفیکوس معمولی، درماتوز subcorneal pustula، واسکولیت لوکوسایتوکللاستی و بعضی از انواع لوپوس اریتماتوز سیستمیک، می‌باشند.

می‌شود. همراه با درمان استاندارد چند دارویی، استفاده از واکسن جذام نیز اثر سودمندی ایجاد کرده است.

۲- پیشگیری از مالاریا: داپسون همراه با پیریمتامین برای پیشگیری از مالاریای فالسی-پاروم مقاوم به کلروکین مصرف می‌شود. دوز این داروها برای بزرگسالان ۱۰۰ میلی‌گرم داپسون همراه با ۱۲/۵ میلی‌گرم پیریمتامین در هفته می‌باشد.

۳- پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی پنومونیا (PCP) و آلودگی با سایر تک‌یاخته‌ای‌ها: داپسون در درمان و پیشگیری PCP و برای پیشگیری از توکسوپلاسموز و درمان لیشمانیوز پوستی بکار می‌رود.

۴- بیماری‌های پوستی: داپسون در تعدادی از بیماری‌های غیرعفونی پوست خاصیت ضدالتهابی دارد. مکانیسم اثر داپسون در بیماری‌های پوستی کاملاً مشخص نیست. اکثر بیماری‌های پوستی که داپسون برای درمان آنها بکار می‌رود، بیماری‌های التهابی بوده و با ارتشاح نوتروفیل‌ها مشخص می‌شوند. اثر ضدالتهابی داپسون ممکن است مربوط به مهار واکنش‌های داخل سلولی نوتروفیل‌ها (که بوسیله میلوپراکسیداز و هیدروژن پراکساید انجام می‌شود) بوده و یا بوسیله جاروب کردن اکسیژن فعال باشد. مصرف داپسون برای درمان بیماری پوستی تاو‌دار بنام درماتیت هرپتی‌فرم، که منشأ خود ایمنی دارد مورد تأیید قرار گرفته است. این بیماری‌های پوستی به شدت

۵- بیماریهای روماتیسمی و بافت همبند: داپسون در تعدادی از بیماریهای التهابی مثل آرتریت روماتوئید و نیز پلی کندریت عود شونده و سیندرم بهجت، ایجاد بهبودی کرده است.

اثرات جانبی داپسون

همولیز و متهموگلوبینی با درجات مختلف به صورت وابسته به دوز با داپسون مشاهده می‌شوند. این عارضه‌ها بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که روزانه بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم داپسون خورده باشند. دوزهای تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به طور قابل توجهی باعث همولیز نمی‌شوند ولی افرادی که کمبود گلوکز - ۶- فسفات دهیدروژناز (G - 6 - PD) دارند با دوزهای بیشتر از ۵۰ میلی‌گرم در روز تحت تاثیر قرار گرفته‌اند. آنمی همولیتیک عادی‌ترین اثر جانبی داپسون است که با دوز بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در روز ممکن است ایجاد شود. گلوبولهای قرمز ممکن است حاوی اجسام Heinz شده و عمر آنها کم باشد. بطوریکه اشاره شد، از عوامل خطر برای آنمی همولیتیک، کمبود گلوکز - ۶- فسفات دهیدروژناز، کمبود متهموگلوبین ردوکتاز و داشتن هموگلوبین M و E هستند. آنمی همولیتیک در نوزادانی که داپسون را از طریق شیر مادر دریافت می‌کنند گزارش شده است. مصرف همزمان سایمتیدین باعث کم شدن همولیز و متهموگلوبینی می‌شود بطوریکه اشاره شد یکی از راههای متابولیسم داپسون، هیدروکسیله شدن است که

منجر به تولید هیدروکسیل آمین داپسون می‌شود. این متابولیت مسئول متهموگلوبینی و همولیز ناشی از داپسون است. سایمتیدین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز، از این عارضه جلوگیری می‌کند و این کار را در اثر رقابت کردن با داپسون برای مهار کردن سیتوکرم P_{۴۵۰} انجام می‌دهد زیرا هسته ایمیدازول موجود در ساختمان شیمیایی سایمتیدین قادر به مهار کردن سیتوکرم P_{۴۵۰} می‌باشد در حالیکه رانیتیدین که هسته فوران دارد و فاموتیدین و نی‌زاتیدین که هسته تیاوزل دارند به طور قابل توجهی فعالیت سیتوکرم P_{۴۵۰} را مهار نمی‌کنند و لذا اثرات خونی داپسون را مثل سایمتیدین کاهش نمی‌دهند.

درمان مسمومیت با داپسون

در مواردی که شخص دوز یاد داپسون خورده باشد، معده باید توسط شستشوی معده خالی شود. مصرف زغال فعال شده از راه خوراکی باعث افزایش حذف داپسون و متابولیت منواسستیل آن می‌شود. متهموگلوبینی، با تزریق داخل وریدی ۱ تا ۲ میلی‌گرم متیلن بلو برای هر کیلوگرم وزن بدن درمان می‌شود و در صورت لزوم، یک ساعت بعد این دوز تکرار می‌شود. متیلن بلو نباید در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز - ۶- فسفات دهیدروژناز مصرف شود زیرا در این بیماران سودمند واقع نمی‌شود. همولیز با اینفیوژن گلوبولهای قرمز انسانی که به صورت تغلیظ شده وجود دارد، درمان می‌شود



بیماران مبتلا به AID_5 جهت درمان (PCP)، غلظت هر دو دارو در خون بالا می‌رود. در بیماران مبتلا به پورفیری، داپسون باعث بروز علائم شدید پورفیری شده و لذا در این بیماران مصرفش سالم نمی‌باشد.

تا جایگزین سلولهای آسیب دیده شود. درمان حمایتی شامل، اکسیژن و مایعات است. هموپرفیورژن از ستون زغال نیز بکار گرفته می‌شود.

موارد احتیاط و تداخل اثرها با داپسون

داپسون نباید در بیماران مبتلا به کمخونی شدید مصرف شود. توصیه شده که در حین درمان با این دارو، شمارش سلولهای خونی به طور مرتب انجام شود. بیماران با $G6PD$ ، کمبود مت هموگلوبین ردوکتاز و بیماران با هموگلوبین M به اثرات همولیتیک داپسون حساس‌تر هستند. امروزه عقیده بر این است که سودمندی داپسون در درمان جذام به هر نوع خطری در خانمهای حامله می‌چربد و مصرف داروهای ضدجذام باید در دوران حاملگی ادامه یابد. بعضی از متخصصین در بیماران جذامی حامله که داپسون دریافت می‌کنند روزانه ۵ میلی‌گرم اسیدفولیک را توصیه می‌کنند. داپسون وارد شیر مادران شیرده می‌شود و آنمی همولیتیک در بچه‌های شیرخوار این مادران گزارش شده است. با این که بعضی‌ها عقیده دارند که داپسون نباید توسط مادران شیرده مصرف شود ولی به طور کلی درمان جذام در بیماران شیرده ادامه می‌یابد. دفع داپسون با مصرف همزمان آن با پروبنسید کاهش یافته و لذا غلظت خونی داپسون افزایش می‌یابد. ریفامپین کلیرنس پلاسمایی داپسون را افزایش می‌دهد. در صورت مصرف توام داپسون و تری متوپریم در یک بیمار (مثل

زیرنویس:

* بیماران مبتلا به جذام به دو گروه تقسیم می‌شوند: جذام multibacillary موقعی ایجاد می‌شود که ایمنی سلولی به شدت دچار نقص شده باشد، در حالی که جذام Paucibacillary موقعی ایجاد می‌شود که ایمنی سلولی فقط بطور نسبی دچار نقص باشد. این دو نوع جذام به ترتیب جذام لپروماتوز (Leupromatous leprosy) و جذام توبرکلویید (Tuberculoid Leprosy) نیز نامیده می‌شوند. ** حداقل غلظت مهارکننده (MIC) برای میکوباکتریوم لپرا کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر است. *** غلظت داپسون در پوست ملتهب، ۱۰ تا ۱۵ برابر پوست طبیعی است.

منابع:

1. Anond, N. Therapy of myobacterial infections. in: Munson PL ed. Principles of pharmacolgy, first ed. chapman & Hall 1995, pp: 1379 - 1400.
2. Coleman, MD. et al. The use of cimetidine as a selective inhibitor of dapson N - hydroxylation in man. Br J clin pharmacol, 1990; 30: 761 - 767.
3. Hall, RP. The pathogenesis of dermatitis herperiformis: Recent advances. J Am Acad Dermatol, 1987; 16: 1129 - 1244.
4. Keyston J.S. Prevention of malaria. Drugs, 1990; 39: 337 - 354.
5. Marks, J. why dose dapson improve dermatitis herpetiformis? Br med J 1983; 286: 1331.
6. Rhodes, LE. et al. cimetidine improves the therapeutic / toxic ratio of dapson in patients on chonig dapson therapy. Br J Dermatol. 1995; 132: 257 - 262.