دی‌فنیل سایکلوپروپنون
در درمان آلوپسی آره‌آتا

دکتر فرهاد رنجدوست[1]، دکتر فرناز منجم‌زاده[2]

۱. دانش‌آموخته دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲. گروه کنترل دارو و آرایشی ـ بهداشتی، مرکز تحقیقات ایمنی غذا و دارو دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

■ خلاصه

در مطالعه حاضر به معرفی داروی دی‌فنیل سایکلوپروپنون که برای دهه‌ها در درمان آلوپسی آره آتا استفاده شده است پرداخته شده است. عمده تمرکز متن بر معرفی دارو، ساخت داروهای ترکیبی و غلظت و حلال‌های مورد استفاده، نحوه استفاده و توصیه به بیمار و عوارض جانبی دارو و درمان‌های همراه استوار است.

واژگان کلیدی

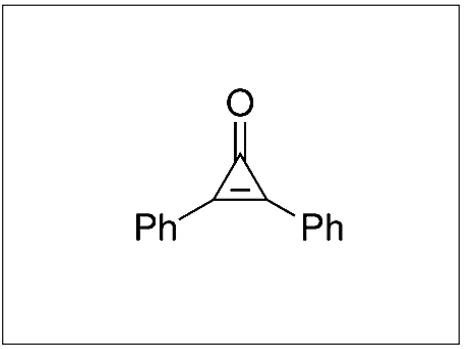
آلوپسی‌آره‌آتا، دی‌فنیل سایکوپروپنون، داروی ترکیبی

۱ ـ دی‌فنیل سایلکوپروپنون چیست؟

Diphenyl-2-cyclo propenl-one که به اختصار به نام‌های diphencyprone، DCP و یا DPCP شناخته می‌شود، ترکیبی است که جز کتون‌ها دسته‌بندی می‌شود و دارای وزن مولکولی ۲۰۶/۲۴ و فرمول بسته مولکولی C15H10O و شماره کمیکال ابسترکت ۸۸۶-۳۸-۴ می‌باشد. نقطه ذوب آن ۱۱۳-۱۲۳°C بوده و به فرم پودر کریستالی با رنگ سفید تا بژ می‌باشد که فاقد بو و طعم می‌باشد. DPCP از نظر محلولیت دراستون کاملاً محلول و در آب نامحلول می‌باشد.

۲ ـ تاریخچه استفاده روی انسان

DPCP یا به اختصار بیشتر DCP ترکیبی است که به روش ایمونوتراپی و به‌صورت موضعی برای درمان آلوپسی‌آره‌آتا مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده از سال ۱۹۸۳ برای درمان آلوپسی منتشر (بیش از ۴۰ درصد) به‌صورت Topical استفاده شده است. آلوپسی‌آره‌آتا حالتی از ریزش مو می‌باشد که در آن کل یا قسمتی از موهای سر می‌ریزد. در مرحله اولیه، ریزش به‌صورت سکه‌ای اتفاق می‌افتد که در ۲ – ۱ درصد موارد این ریزش می‌تواند به کل سر (alopecia totalis) و یا کل اپیدرمیس (alopecia universalis) وسعت یابد. این نوع از



شکل ۱ ـ ساختمان شیمیایی DPCP

ریزش مو مسری نیست ولی چون در افراد با سابقه خانوادگی بیشتر رخ می‌دهد احتمال ارثی بودن آن مطرح است. یک نظریه براین اصل استوار است که لنفوسیت‌های T در اطراف فولیکول‌های مو سبب التهاب و ریزش می‌شود و طبق این نظریه در افرادی که بیماری‌های اتوایمیون دارند احتمال آن می‌رود که سیستم ایمنی در مرحله آناژن به فولیکول‌های مو حمله می‌کند و رشد مو را سرکوب می‌کند. مکانیسم دقیق عملکرد DPCP در درمان آلوپسی‌آره‌آتا مشخص نیست اما محققان این نظریه را ارایه داده‌اند که واکنش‌های التهابی که DPCP مسؤول آن است سبب divert و رانده شدن سیستم ایمنی از ریشه مو می‌شود. DPCP با ایجاد تحریک موضعی و حالت آلرژیک سبب تحریک سیستم ایمنی و افزایش تعداد سلول‌های ایمنی که ضدسیستم اتوایمیون هستند، شده و سبب رشد مجدد مو می‌شود.

DPCP در درمان زگیل‌های انتهایی انگشت‌های دست و پا که مقاوم به درمان‌های رایج هستند نیز تا غلظت حداکثری ۱ درصد به‌کار می‌رود(۱). هم‌چنین این ترکیب در ملانومای متاستاتیک پوستی که به دیگر درمان‌ها پاسخ نمی‌دهد استفاده می‌شود(۲).

۳ ـ غلظت‌های مورد استفاده

مرحله اول یعنی حساسیت‌زایی (Sensitization) با غلظت بالای دارو به‌عنوان مثال ۲ درصد به شکل اعمال دارو در یک سطح کوچک روی ناحیه بدون موی سر و اغلب توسط کادر درمان (پزشک یا پرستار) صورت می‌گیرد. DPCP ابتدا به‌صورت محلول ۲ درصد تهیه و در ابعاد ۴cm × ۴ بر سطح سر مالیده می‌شود ۲۴ تا ۴۸ ساعت در محل تماس باقی می‌ماند. سپس یک غلظت پایین از دارو (۰/۰۰۱ درصد) را تقریباً به میزان ۱ml را به نصف منطقه بدون موی کف سر می‌مالند. این کار هفته‌ای یک بار با افزایش غلظت دارو (تیتراسیون) تکرار می‌شود به‌طوری که در طول تماس محلول با مدت ۴۸– ۳۶ ساعت باید روی موضع بماند و محل با روسری یا کلاه پارچه‌ای پوشانده شود و سپس قبل از استحمام با یک دستمال نرم مرطوب زدوده و سپس در حمام شسته شود(۳). بعد از شروع عوارض مرحله القای حساسیت و درماتیت به بررسی ایجاد تاول‌ها (blisters)، قرمزی پوست و پوسته‌پوسته شدن و خارش پرداخته می‌شود و سپس بر اساس شدت علایم از مقادیر مصرف بسیار پایین همانند ۰/۰۰۱ درصد این بار در کل منطقه بدون موی کف سر استفاده می‌شود تا از شدت درماتیت کاسته شود. قدرت ترکیب در طول زمان افزایش داده می‌شود به‌عنوان مثال ۰/۰۱ درصد، ۰/۱ درصد، ۰/۲ درصد، ۰/۵ درصد، ۱ درصد، ۲ درصد. عارضه‌های شدید مثل بلیستر و تاول زدن را با استروییدهای موضعی و کمپرس سرد می‌توان برطرف کرد.

۴ ـ میزان موفقیت درمان

در سال ۲۰۰۵ مطالعه‌ای در ایران در خصوص ایمونوتراپی موضعی در بیماران مبتلا به آلوپسی‌آره‌آتا در جمعیت ایران صورت گرفت. ۲۸ نفر با میانگین سنی ۲۵ سال و مبتلا به آلوپسی‌آره‌آتای شدید وارد مطالعه شدند و حساسیت‌زایی با محلول ۲ درصد دارو در استون انجام شد و سپس هر هفته یک بار تا ۶ ماه درمان از غلظت‌های ۰/۰۰۱ درصد تا ۲ درصد ادامه یافت. پاسخ کلی به درمان ۸۱/۵ درصد و ۲۲/۲ درصد بهبودی کامل نشان دادند (رشد ۱۰۰ درصدی موهای ترمینال). عوارض اگزمایی همچون قرمزی، خارش و پوسته‌پوسته شدن پوست در کلیه افراد دیده شد. سایر عوارض مانند لنف‌آدنوپاتی پس سری (تورم غدد تنفاوی پشت گوش) در ۴۰ درصد، اگزمای شدید و تاول در ۴۰ درصد و لک پوستی در ۱۸ درصد دیده شد. هیچ فردی عارضه‌هایی همچون کم رنگ شدن پوست، ویتیلیگو، اورتیکاریای تماسی و واکنش‌های مشابه اریتما مولتی‌فورم دیده نشد(۴).

مطالعات در کشورهای دیگر نشان داده‌اند که DPCP در همه افراد مؤثر واقع نمی‌شود و میزان پاسخ افرادی که سابقه ابتلای به آلوپسی‌آره‌آتا کمتر از ۱۰ سال داشته‌اند و ذاتاً ریزش موی محدودی دارند، بیشتر است. پیشنهاد می‌شود که درمان با این ماده به مدت ۶ ماده ادامه داشته باشد. درمان با DPCP به‌صورت هفته‌ای تا زمانی که رشد مجدد مو صورت گیرد ادامه می‌یابد و تقریباً تا ۶ ماه ادامه پیدا می‌کند وقتی که رشد مجدد مو صورت گرفت درمان با این ماده متوقف می‌شود و بیمار از نظر عود بیماری تا ۱۲ ماه ارزیابی می‌شود.

۵ ـ روش تهیه داروی ترکیبی در داروخانه

اگرچه حلال اولیه برای ساخت داروی ترکیبی در متون علمی استون بوده است(۴) ولی امروزه به‌دلیل خواص نامطلوب استون همچون تبخیر سریع و احتمال تغلیظ دارو در ظرف و خاصیت حل‌کنندگی چربی‌های پوست و خشکی متعاقب از حلال‌های دیگری مانند اتانول، ایزوپروپیل الکل و پروپیلن گلیکول در ساخت این دارو به‌کار می‌روند(۶، ۵). در خصوص حلال‌های ایزوپروپیل الکل و پروپیلن گلیکول مطالعات اثربخشی حاکی از تأثیر یکسان دارو به شکل فرمولاسیون در هر یک از حلال‌ها به‌طور جداگانه بوده است. اما توصیه شده است که مرحله حساسیت‌زایی (SENSITIZAION) حتماً با حلال پروپیلن گلیکول باشد. در یک مطالعه تأثیر حضور آب و محلول سالین بر پایداری دارو در پروپیلن گلیکول بررسی شده است و نتیجه شده است که دارو در حضور حجم‌های مساوی از این مواد تا ۷۰ ساعت پایدار بوده است(۲).

در برابر نور خورشید و لامپ فلورسنت داروی DPCP به «دی‌فنیل‌استون» تجزیه می‌شود. نمونه‌ها در ۷۰ – درجه سانتی‌گراد و در دمای اتاق با محافظت از نور به مدت ۴ هفته در اتانول و سیکلوهگزان پایدار بودند(۷). محققان نتیجه گرفته‌اند که بهترین دمای نگهداری محلول‌های دارو در یخچال و ۴ درجه سانتی‌گراد است و استفاده از استون به‌عنوان حلال توجیهی ندارد و بهترین حلال برای تهیه محلول ترکیبی دارو ایزوپروپیل الکل است(۵). که عمر قفسه‌ای ۴ هفته را به قطع تأمین می‌کند و حتماً باید در شیشه‌های تیره و کهربایی عرضه شود.

ترکیب اولیه از آن به‌صورت محلول ۲w/v درصد تهیه می‌شود که در این صورت ۲g از پودر DPCP در ۱۰۰cc ایزوپروپیل الکل حل می‌شود و در بطری شیشه‌ای تیره در یخچال نگهداری می‌شود که به دور از نور باشد. محلول ترکیبی آن عمر قفسه‌ای برابر با ۶-۴ ماه دارد. محلول‌های رقیق‌تر را می‌توان با رقت‌های متوالی تهیه کرد. بدین منظور می‌توان از محلول ۲ درصد یک سی‌سی برداشت و روی آن ۹ سی‌سی حلال افزود تا ۰/۲ درصد حاصل شود. غلظت‌های رقیق‌تر نیز به همین ترتیب تهیه می‌شوند.

۶ ـ درمان‌های همراه

در بیمارانی که بعد از ۶ ماه درمان با DPCP پاسخی حاصل نشود، درمان قطع می‌شود. گزارشی مبنی بر استفاده از داروی ایمیکویمود (Imiquimod) به‌طور همراه با DPCP در بیماران غیر پاسخگو که منجر به درمان شده است وجود دارد(۸). همراه درمانی با آنترالین هم در موارد مزمن و بسیار شدید آلوپسی‌آره‌آتا گزارش شده است(۸).

۷ ـ ملاحظات در HANDLING

درب ظرف محتوی پودر خالص همواره باید کاملاً بسته و در یخچال و محافظت شده از نور نگهداری شود. هنگام کار باید زیر هود درب ظرف باز شود و فرد داروساز درجه بالای محافظت (عینک، روپوش و دستکش و ماسک) داشته باشد و از مواد اکسیدکننده و احیاکننده دور نگه داشته شود. DPCP چون محرک می‌باشد ممکن است در تماس با چشم و استنشاق سبب تحریک شود. این ماده باید در داروخانه در جای خشک و خنک و در فضایی که تهویه هوای مناسب وجود دارد، نگهداری شود. از آن‌جا که این ماده آتش‌زا است باید از گرمای شدید و مواد اکسیدکننده و گرما به دور نگهداشته شود.

۸ ـ توصیه به بیمار

در استفاده از DPCP در ۲۴ ساعت اولیه مصرف، باید منطقه مورد نظر کاملاً پوشیده شود، چون در تماس با نور خورشید تخریب و غیر مؤثر می‌شود. چون این ماده محرک می‌باشد، باید حتماً مراقب بود که این ماده با قسمت‌های دیگر بدن در تماس نباشد و در هنگام استفاده نیز از دستکش استفاده شود. در کوچک‌ترین تماس سبب عوارضی چون قرمزی و خارش تا ۴۸ – ۲۴ ساعت می‌شود. DPCP می‌تواند سبب خارش شدید و سوختگی و بلیسترینگ و تعریق در محل درمان شود و چون معمولاً روی جمجه پخش و مالیده می‌شود سبب بد دیده شدن و راحت قرار نگرفتن کلاه‌گیس روی سر شود. از جمله عوارض شدیدی که ممکن است رخ دهد این است غدد لنفاوی پشت گوش متورم شوند که در این صورت باید بلافاصله مصرف آن قطع شود. ایجاد لکه‌های سفید روی پوست‌های تیره محتمل‌تر است و ویتیلیگو ایجادی ممکن است برگشت‌پذیر نباشد ولی گاهی با اعمال درمان با کمک UV-B بهبودی حاصل شده است(۹). در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اولیه درمان ممکن است عوارض شبه آنفلوآنزا دیده شود که بهتر است با استامینوفن درمان شود. در صورت تورم چشمگیر که به‌صورت منتشر شده است و خارش زباد منطقه می‌توان از قرص‌های آنتی‌هستامین و یا کرم‌های ضدالتهاب

استفاده کرد. توجه شود که اعمال کرم‌ها بعد از زدودن دارو از پوست صورت پذیرد. جهت درمان عوارض پوسته‌پوسته شدن یک شب در هفته یا یک روز در میان می‌توان از کرم‌های مرطوب‌کننده استفاده کرد.

۹ ـ مصرف در کودکان و دوران بارداری

در ۲ مطالعه اثبات شده که میزان پاسخ درمانی ایمونوتراپی در بچه‌ها برای آلوپسی ۳۳- ۳۲ درصد می‌باشد. اطلاعاتی مبنی بر درمان با DPCP در دوران بارداری در دسترس نمی‌باشد و نباید در زنان باردار یا زنانی که قصد بارداری دارند استفاده شود. درباره DPCP سازمان غذا و داروی آمریکا ابراز نگرانی کرده است، زیرا که DPCP در آزمون‌های Ames موتاژن نیست اما احتمال آن می‌رود که در مراحل تولید صنعتی آلودگی محتمل با (dibromodibenzyl ketone) رخ دهد و سبب موتاژنسیته شود.

منابع

1. Suh DW. Lew BL. Sim WY. Investigations of the efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of warts. Int J Dermatol 2014; 53(12): p. e567-e571.

2. Wasylyszyn T. Borowska K. studies on stability of 2, 3-diphenylcyclopropenone in contact with water and aqueous naci solutions. conclusions for purpose of topical therapy of patients with alopecia areata. Acta Poloniae Pharmaceutica 2016; 73(6): 1455-1460.

3. NHS-UK. Diphencyprone DCP treatment GHPI1415_11_17.pdf. 2020; Available from: www.gloshospitals.nhs.uk › documents › Diphencyprone DCP treatment.

4. Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. BMC Dermatol 2005; 5(1): 6.

5. Borowska K. and WASYŁYSZYN T. Stability of solutions of 2, 3-diphenylcyclopropenone in various solvents. A novel formula n diphenylcyclopropenone in isopropanol may be useful in topical therapy of patients with alopecia areata. 2017.

6. Wasyłyszyn T. Borowska K. Efficacy and tolerance of 2, 3-diphenylcy clopropenone in propylene glycol versus 2, 3- diphenylcyclopropenone in isopropanol–a novel formula designed for the treatment of alopecia areata. Our Dermatology Online 2017; 8(1): 17.

7. Wilkerson MG. Henkin J. and Wilkin JK. Diphenylcy clopropenone: examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization, and photochemical stability. J Am Acad Dermatol 1984; 11(5): 802-807.

8. Wasyłyszyn T. and Borowska K. Possible advantage of imiquimod and diphenylcy clopropenone combined treatment versus diphenylcy clopropenone alone: An observational study of nonresponder patients with alopecia areata. Austral J Dermatol 2017; 58(3): 219-223.

9. Oh YJ. Shin MK. and Lee MH. Narrow-band ultraviolet B treatment for diphenylcy clopropenone-induced vitiliginous lesions. Acta Dermato-venereologica 2012; 92(1): 102-103.