

## فارماکوتراپی ناهنجاریهای رنگدانه‌ای پوست

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پر خالی دوران پیری (Senile Lentigines) و پررنگی پس از التهاب و سوختگی می‌تواند با مصرف با احتیاط کرم یا لوسیون هیدروکینون ۲ تا ۵ درصد، دو یا سه بار در روز و بمدت چند هفته تا چند ماه کاهش یابد. هیدروکینون در مسیر سنتز ملانین یک یا چند مرحله را مهار کرده و نیز ساخته شدن و تخریب ملانوزومها و ملانوسیتها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در هشتاد درصد بیماران مبتلا به ماسک آبستنی در عرض هشت هفته درمان، تا حدودی بهبودی ایجاد می‌شود. از آنجائیکه، توانائی آفتاب برای ایجاد تیرگی در این ضایعات بیشتر از توانائی هیدروکینون برای کم رنگ کردن آنها است، اجتناب جدی از آفتاب یک امر ضروری است. محافظت کننده‌هایی مثل آفتاب گردانها (Sunshades) که حاوی مواد حاجبی مثل دی‌اکسید تیتانیوم، تالک یا اکسید زینک هستند و باعث انعکاس نور می‌شوند سودمند می‌باشند. بعضی از فراورده‌های هیدروکینون در پایه حاجب ساخته می‌شوند. اترمنوبنزیل

ملانین از پیش ساز تایروزین طی واکنش‌های مختلف ساخته می‌شود شکل (۱). مرحله آغازی سنتز آن توسط متالوآنزیمی بنام تایروزیناز کاتالیز می‌شود. رنگ طبیعی پوست هرکس به میزان ملانین موجود در پوست بستگی دارد. بیماری‌هایی که دچار تغییرات رنگدانه‌ای پوست خود می‌شوند بیشتر برای حفظ رنگ طبیعی و زیبایی پوست، در پی چاره هستند و معمولاً از زیادی رنگدانه در یک ناحیه از پوست (Hyperpigmentation) و یا کمبود آن در ناحیه خاصی از پوست (Hypopigmentation) شکایت دارند. تغییرات رنگ پوست می‌تواند نشان‌دهنده یک بیماری سیستمیک (مثل بیماری آدیسون) نیز باشد. این دو حالت به ترتیب با داروهای کم رنگ‌کننده (Depigmenting agents) و داروهای پر رنگ‌کننده (Pigmenting agents) درمان می‌شوند.

۱- داروهای کم رنگ‌کننده پوست:

شدت پررنگی پوست در ماسک آبستنی (ملاسما یا کلواسما)، کک و مک (فرکل)،

است که منظور استفاده همزمان از پسرالنها (Psoralens) که از مهمترین نوع حساس کننده به نور (Photosensitizer) و اشعه ماوراء بنفش A می باشد. پسرالنها می توانند مستقیماً روی پوست مصرف شده و یا از راه خوراکی مصرف شوند و دو ساعت پس از مصرف آنها تماس با اشعه UVA باعث فعال شدن دارو می شود. PUVA دو خاصیت متفاوت دارد: (۱) محرک قوی ساخته شدن رنگدانه (Melanin Pigmentation) و (۲) اثر ضد تکثیر (Antiproliferative) ، که مورد مصرف خاصیت اول ، درمان کم رنگی پوست و مورد مصرف خاصیت دوم ، درمان سوریاژیس است. پسرالنها از لحاظ ساختمان شیمیائی، فوروکومارین هستند و از قدیمی ترین مواد طبیعی با خاصیت حساس کننده به نور می باشند. پسرالنها در هندوستان از زمانهای خیلی قدیم، از دانه های گیاهی بنام (Psoralea Corylifolia) جدا شده و برای ایجاد رنگدانه در پوست کم رنگ شده که در بیماری پوستی ویتیلیگو یا لک و پیس (Vitiligo) رخ می دهد بکار می رفته است. برای ایجاد اثر فتوبیولوژیک، جذب انرژی توسط حساس کننده به نور ضروری است. بعدها مصری ها از دانه های گیاهی موسوم به Ammin majus ماده ای جدا کردند که از مشتقات پسرالنها بود. پسرالنها در اکثر گیاهان خانواده های مختلف گیاهی: پروانه آسایان مثل (P.Corylifolia)، مرکبات

هیدروکینون (منو بنزون) نیز دارویی است که برای کم رنگ کردن نواحی پر رنگ پوست بکار می رود و معمولاً بی رنگی غیر قابل برگشت ایجاد می کند و بایستی فقط برای از بین بردن باقیمانده رنگ دانه در نواحی طبیعی پوست بیماران مبتلا به لک و پیس شدید به کار رود و نباید در موارد دیگر از آن استفاده شود. ساختمان شیمیائی هیدروکینون و منوبنزون در شکل (۲) نشان داده شده است.

روش مؤثرتر برای کم رنگ کردن پوست، مصرف همزمان تره تینوئین ۰/۰۵ تا ۰/۱ درصد و هیدروکینون ۲ درصد است که روزی دو بار به ناحیه پررنگ مالیده می شوند و در عرض شش هفته کاهش قابل توجهی در کم کردن رنگ پوست ایجاد می کند. قبل از کم رنگ شدن پوست معمولاً ریزش پوست و قرمز شدن پوست وجود دارد. یک فراورده غربال کننده آفتاب (Sunscreen) با SPF ۱۵ باید در تمام مدت مصرف شود زیرا اشعه ماوراء بنفش اثر دپیگمانته کنندگی این داروها را خنثی می کند و لذا مناطق درمان شده نباید در معرض اشعه آفتاب قرار گرفته و یا باید از نور آفتاب حفاظت شود.

## ۲- داروهای پررنگ کننده پوست:

روش مؤثر برای درمان کم رنگی پوست فتوکموتراپی است که در این روش بطور توام از انرژی فیزیکی و حساس کننده شیمیائی به نور استفاده می شود و به PUVA معروف

مثل لیموترش و Umbellifrae مثل A. majus، کرفس، رازیانه و جعفری وجود دارند و منشاء پسونان‌ها هر گیاهی که باشد همگی فوروکومارین هستند. از تعداد زیادی از پسونان‌های شناخته شده، فقط تعداد معدودی مورد مصرف بالینی پیدا کرده‌اند که شامل ۸-متوکسی پسونان (MOP - 8) یا متوکسالن، ۴ و ۵-تری متیل پسونان (TMP) یا تری‌اکسالن و ایزوپسونان می‌باشند. شکل ۳ ساختمان شیمیائی بعضی از پسونان‌ها را نشان می‌دهد.

پسونان‌ها بعنوان ضد تکثیر سلول بیشتر با اسیدهای نوکلئیک وارد عمل می‌شوند ولی روی پروتئین‌ها و لیپیدهای غشاء نیز اثر می‌گذارند. پسونان‌ها در تاریکی با زوج‌های بازی DNA ایجاد intercalation کرده و کمپلکس ناپایداری می‌سازند که پس از قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش، اتصال کووالانت فقط با بازهای پیریمیدین ایجاد می‌شود. برای ایجاد اثر سودمند در بیماری سوریاژیس، که در آن سرعت سنتز DNA سلولهای اپی‌درم زیادتر است، ایجاد اتصالات متقاطع interstrand (اتصال) که دو زنجیر DNA را بهم وصل می‌کند) ضروری است زیرا باعث مهار جداشدن زنجیرها می‌گردد و به این ترتیب سنتز DNA یا همانند سازی، تقسیم سلول و تکثیر کاهش پیدا می‌کند. بنظر می‌رسد که اثر پسونان‌ها طی دو واکنش جداگانه اعمال می‌شود: (۱)

واکنش نوع اول که مستقل از اکسیژن است و منجر به ایجاد اتصالات متقاطع در DNA و همچنین Photoreaction با اسیدهای آمینه می‌شود، (۲) واکنش نوع دوم که نیاز به اکسیژن دارد و ضمن آن Singlet oxygen و آنیون سوپراکساید تولید می‌شود که می‌توانند به ساختمانهای غنی از چربی غشاء حمله ور شده و ایجاد پراکسیدهای لیپید بنمایند که سلامتی غشاء را آسیب و نهایتاً منجر به آسیب سلول می‌شوند.

#### پسونان فتوکمو تراپی (PUVA):

این روش در کنترل بیماران مبتلا به سوریاژیس، پیشرفت خوبی را ایجاد کرده است. بطوریکه متذکر شدیم، علاوه بر توانائی مهار سنتز DNA، محرک قوی ملانین سازی است زیرا باعث افزایش ملانوسیت‌های فعال و در ضمن ملانوزومها در داخل ملانوسیتها شده و انتقال آنها به کراتینوسیتها را زیاد می‌کند. PUVA فعالیت تایروزیناز را نیز افزایش می‌دهد که این آنزیم، سنتز ملانین را آغاز می‌کند. تصور می‌شود وقتی پوست انسان تحت PUVA قرار می‌گیرد عمل repigmentation (رنگدانه سازی مجدد) نتیجه انتقال ملانوسیت‌های داخل فولیکولهای مو به اپی‌درم و نیز تحریک تکثیر ملانوسیتها باشد. PUVA اثرات مختلفی نیز روی پاسخ‌های ایمنی در پوست و سلولهای جریان خون دارد.

از آنجائی که پس از مصرف پسونان‌ها پاسخ اریتم در پوست به اشعه ماوراء بنفش



۳۰ ثانیه اضافه می‌شود تا پاسخ مناسبی ایجاد شود ولی این مدت نباید هرگز بیش از ۱۰ دقیقه باشد زیرا اگر زمان قرار گرفتن در معرض نور آفتاب حتی به مقدار کمی زیاد باشد منجر به ایجاد تاول خواهد شد. مصرف موضعی کورتیکواستروئیدها در درمان بیماری ویستلیگو نتایج متفیری داشته ولی برای ضایعات محدود در بیمارانی که قادر به استفاده از PUVA نباشند و یا برای انجام آن بی‌میل باشند استفاده از یک کورتیکواستروئید موضعی قوی بصورت دو بار در روز میتواند با ارزش باشد. کورتیکواستروئید سیستمیک در درمان ویستلیگو جایگاهی ندارد.

درمان سیستمیک ویستلیگو توسط تری اکسالن ۰/۶ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار یعنی تقریباً ۴۰ میلی‌گرم برای یک بیمار ۷۰ کیلوگرمی است که همراه غذا خورده می‌شود و بیمار دو ساعت بعد، ۵ دقیقه در معرض نور آفتاب قرار می‌گیرد که بهترین زمان از ساعت ۱۰ صبح تا ۲ بعد از ظهر است و هر روز ۵ دقیقه زمان قرار گرفتن در برابر آفتاب افزایش داده می‌شود تا قرمزی پوست ۱۲ الی ۱۸ ساعت پس از در معرض آفتاب قرار گرفتن آغاز شده و ۴۸ ساعت بعد به حداکثر برسد. اگر پس از ۲۰ الی ۳۰ بار درمان ۱/۵ ساعته در معرض آفتاب ریگمانته شدن شروع نشود دوز تری اکسالن به ۰/۹ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم افزایش داده می‌شود و اگر هنوز پس از

زیاد می‌شود، درمان در ابتدا باید به تدریج شروع شود. مصرف موضعی متوکسالن ۱ درصد باید با احتیاط و بصورت زیر صورت گیرد:

۱- محلول ۱٪ را با الکل مطلق ده برابر رقیق شود.

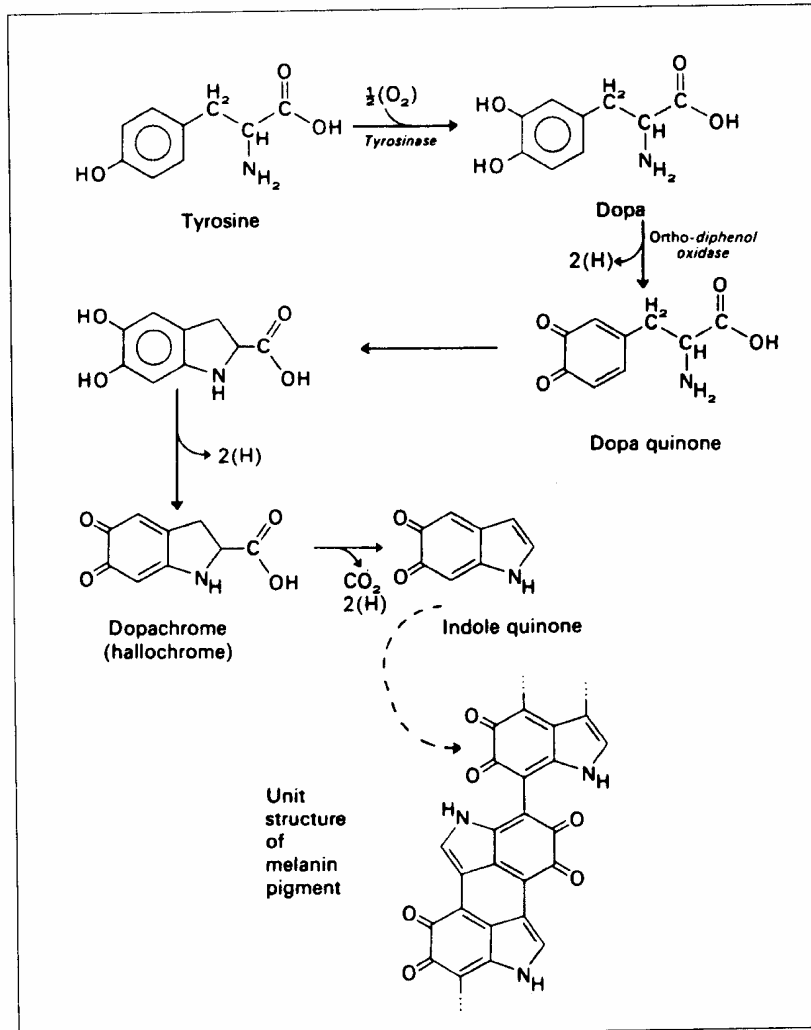
۲- درمان در ابتدا هر ۵ روز یکبار شروع و بتدریج به هر سه روز یکبار رسانده می‌شود.

۳- متوکسالن با یک میله برداشت پنبه‌ای (Cotton swab) مالیده شود تا در عرض ۱ تا ۲ دقیقه خشک شده و مجدداً مصرف نشود. مرز ضایعه باید با پترولاتوم محافظت شده و برای جلوگیری از پررنگدانه شدن از سان اسکرین استفاده شود.

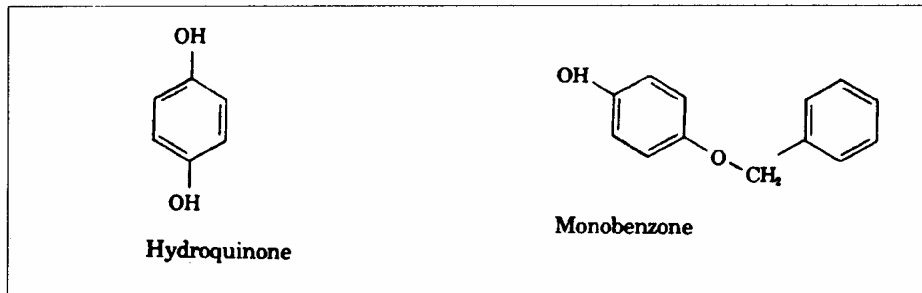
۴- پس از دو ساعت، ناحیه آزوده به مدت یک دقیقه در معرض نور آفتاب قرار می‌گیرد.

۵- پس از درمان، ناحیه درمان شده با آب و صابون شسته شده و اگر لباس این قسمت را پوشش نمی‌دهد باید یک سان اسکرین حاوی بنزوفنون یا یک ماده حاجب بکار رود. محصولات حاوی بنزوفنونها، طیف جذبی گسترده دارند و در مقابل اشعه ماوراءبنفش با طول موج های ۲۵۰ تا ۳۶۰ نانومتر محافظت ایجاد می‌کنند. نباید ناحیه درمان شده حداقل تا ۱۲ ساعت بطور مستقیم در معرض نور آفتاب قرار گیرد.

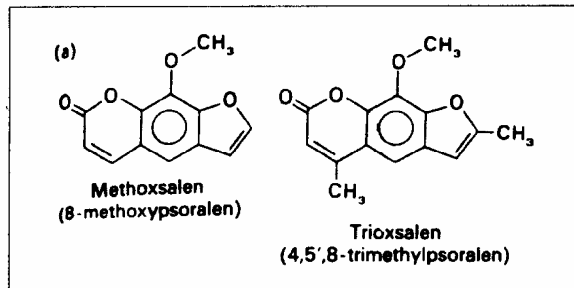
۶- اگر اریتم ایجاد نشود (آغاز پیدایش آن در ۲۴ ساعت بوده و پس از ۴۸ ساعت به حداکثر می‌رسد) زمان قرار گرفتن در مقابل نور آفتاب



شکل ۱- بیوسنتز ملانین



شکل ۲- ساختمان شیمیایی Depigmenting agents



شکل ۳- ساختمان شیمیایی بعضی از پسونالنها



۲۰ تا ۳۰ بار درمان دیگر نتیجه مطلوب ایجاد نشود نوع پسرالین به MOP - 8 با دوز  $0.2 \text{ mg/kg}$  عوض می‌شود و یا ترکیبی از  $0.6 \text{ mg/kg}$  تری اکسالن و  $0.3 \text{ mg/kg}$  متوکسالن مصرف می‌شود. خطر سوختگی شدید با متوکسالن بیشتر است. درمان باید ۲ یا ۳ بار در هفته صورت گیرد. رنگ دانه ابتدا بصورت لکه‌هائی در اطراف فولیکول ظاهر می‌شود و سپس به آهستگی منتشر می‌شود. برای درمان ویتیلیگو، باید درمان ۹ تا ۱۲ ماه و غالباً چندین تابستان (از اوایل فروردین تا اواخر شهریور) انجام شود. حدس زده می‌شود که حدود ۱۵۰ تا ۳۰۰ بار قرار گرفتن در مقابل آفتاب، بهبودی قابل توجهی ایجاد کند. سن بیمار و مدت زمان بیماری ویتیلیگو سرعت پاسخ را تحت تأثیر قرار نمیدهد. ضایعات موجود در صورت و گردن آسانتر از ضایعات موجود در برجستگی‌های استخوانی مثل پشت دست رپیگمانته می‌شوند. اگر قبل از اینکه ناحیه کم رنگ شده کاملاً از رنگ پر شود، درمان قطع گردد ضایعه احتمالاً بتدریج عود کرده و ناحیه سفید می‌شود. درمان با پسرالین همچنین تحمل پوست ویتیلیگو را بعلت کلفت کردن لایه شاخی به نور آفتاب زیاد می‌کند.

برای درمان سوریاژیس نیز پسرالین از راه خوراکی مصرف شده و ۲ ساعت بعد بیمار در معرض اشعه ماوراء بنفش با طول موج بلند قرار می‌گیرد. تکرار PUVA تقریباً در همه بیماران پس از ۱۰ تا ۲۰ بار درمان در عرض ۴ تا

۸ هفته باعث از بین رفتن ضایعات میشود. گاهی چند هفته تا چند ماه پس از قطع PUVA، سوریاژیس عود می‌کند و درمان دو بار در ماه برای ادامه بهبودی ضروری است.

#### فارماکوکینتیک پسرالین‌ها:

پسرالین‌ها غالباً از راه خوراکی مصرف می‌شوند. دوز معمولی ۸- متوکسی پسرالین بین  $0.3$  تا  $0.4$  میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن است که با این دوز  $0.5$  تا ۲ ساعت پس از خوردن قرصها، حداکثر غلظت خونی ایجاد می‌شود، لذا دو ساعت پس از مصرف، از اشعه ماوراء بنفش استفاده می‌شود. در بیماران مبتلا به سوریاژیس که غلظت خونی MOP - 8 در آنها در کمتر بوده و پاسخ به درمان نیز ضعیف‌تر از بیماران بوده که غلظت خونی بالا داشته و به درمان خوب پاسخ داده‌اند، تنظیم کردن زمان دادن اشعه، جهت تطبیق با حداکثر غلظت خونی، باعث افزایش اثر درمانی PUVA می‌شود. علت ایجاد غلظت‌های خونی متفاوت، مربوط به فرمولاسیونهای مختلف است. فرآورده‌های میکرونیزه، غلظت خونی بیشتر از پودرهای استاندارد را ایجاد می‌کنند و محلول آبکی دارو در یک کپسول نرم، در مقایسه با کپسولهای ژلاتینی سفت یا قرصهای حاوی پودر میکرونیزه غلظت حداکثر پلاسمائی بیشتری ایجاد می‌کنند. بعضی‌ها عقیده دارند که تفاوت در سرعت جذب و کلیرنس دارو در افراد که از یک نوع خاصی از فرآورده MOP - 8 استفاده می‌کنند مربوط به تغییرات



۲۲ تا ۴۸ ساعت پس از درمان ایجاد شود ولی اگر دوز اشعه بدقت تنظیم شود و بیمار از معرض آفتاب قرارگرفتن اجتناب کند این عارضه ایجاد نمی‌شود. اثرات سمی دراز مدت دارو شامل تغییراتی در رنگ پوست، کاتاراکت و افزایش وقوع سرطان پوست بویژه Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma می‌باشند ولی ملاتوها را افزایش نمی‌دهد.

در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران ممکن است ماکولهای پیگمانته موسوم به پرخالی PUVA (PUVA lentigines) دیده می‌شود که بنظر می‌رسد بستگی به دوز و مدت درمان با PUVA دارد. گرچه پسورالن‌ها پس از ۱۲ تا ۲۴ ساعت از چشم خارج می‌شوند ولی عقیده بر این است که photoadducts در عدسی تجمع پیدا می‌کنند. حیواناتی که دوز زیاد پسورالن‌ها را گرفته‌اند دچار کاتاراکت شده‌اند. در حالیکه در یک مطالعه در سطح وسیع روی انسان، پس از ۵ سال درمان با PUVA وقوع کاتاراکت افزایش پیدا نکرده است. گرچه گزارشاتی مبنی بر سمیت کبدی PUVA وجود دارند ولی سمیت کبدی یک عارضه غیرعادی می‌باشد. در حاملگی درمان با PUVA ممنوع است.

شخصی (individual variation) است و مصرف پسورالن‌ها همراه غذا، تأثیری در بهره‌دهی بیولوژیک آنها ندارد. در صورتیکه به عقیده بعضی دیگر، مصرف دارو در معده خالی جذب آنرا سریعتر می‌کند. در موشهای صحرایی، با تزریق MOP - 8 نشاندار از راه داخل وریدی، دارو در تمام بافتها سریع منتشر شده است. MOP - 8، سریعاً و تماماً در کبد متابولیزه می‌شود. نیمه عمر پلاسمائی آن حدود یک ساعت است. با تزریق MOP - 8 نشاندار با اتم رادیواکتیو، در سگها، نشان داده شده که بهمان اندازه که از ماده رادیواکتیوادرار دفع می‌شود از مدفوع نیز دفع می‌گردد. حداقل چهار متابولیت ادراری تعیین هویت شده که سه تا از آنها از باز شدن حلقه فوران و یکی دیگر از باز شدن حلقه پیرون حاصل می‌شود. سرعت متابولیسم MOP - 8 توسط فنوباربیتال افزایش می‌یابد.

#### سمیت پسورالن‌ها :

اثرات سمی کوتاه مدت ناشی از PUVA شامل تهوع و خارش هستند که می‌توان با مصرف همزمان با شیر اثرات تهوع‌آوری آنرا کاهش داد. اریتم و تاول دردناک می‌تواند

#### منابع :

1. Arndt , K.A. Hyperpigmentation and Hyporpigmentation.in: Manual of Dermatologic Therapeutics , 88 - 93 , 1989.
2. Bickers , D.R. and Mukhtar, H. pharmacology of psoralen photochemotherapy , in : pharmacology of The skin. (Mukhtar , Ed) , 217 - 225 , 1992.
3. chren , M. M. and rickers , D.R. Dermatological phormacology , in : Goodman & Gilman 's pharmacological Basis of Therapeutics , 1579 - 1581 , 1990.
4. Matly , R.j. The treatment of psoriasis , in : (principles of pharmacology , Munson , p.I. ed.) 1229 , 1995.