



# مروری بر درمان سیستمیک آکنه ولگاریس

دکتر خیرالله غلامی، دکتر طاهر انتظاری ملکی

گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ چکیده

آکنه ولگاریس بیماری التهابی و مزمن واحدهای پیلوسباسه پوست است. مکانیسم ایجاد آن شامل افزایش تولید سبوم، تغییر در کراتنیزه شدن پوست، التهاب و کلونیزه شدن باکتری به نام *Propionibacterium acnes* می‌باشد. این بیماری در نوجوانان و جوانان همزمان با بلوغ جنسی دیده می‌شود. در موارد شدید سبب ایجاد Scar و ضایعات ماندگاری در پوست می‌کند که تبعات روانی و اجتماعی گسترده‌ای را به همراه دارد. آکنه التهابی و ندولوکیستیک معمولاً به درمان‌های موضعی جواب نمی‌دهد و نیازمند درمان سیستمیک می‌باشد. هم‌چنین

درمان انواع نادر آکنه مثل *Acne fulminans* و *Pyoderma facial* و *Acna conglobata* به صورت سیستمیک می‌باشد. درمان انتخابی شامل ایزوترتینوئین، آنتی‌بیوتیک‌ها، هورمون درمانی کورتیکواستروئیدها و مهارکننده‌های لپپواکسیژناز می‌باشد. در این مقاله مروری سعی شده که به مزایا و معایب داروهای موثر در درمان سیستمیک آکنه پرداخته شود.

## ■ Isotretinoin

ایزوترتینوئین خوراکی (*13-Cis-retinoic acid*) در درمان آکنه به کار می‌رود و تنها دارویی است که بر روی تمام عوامل بروزدهنده آکنه موثر

سه بار در هفته) نیز در کنترل آکنه موفقیت‌آمیز بوده‌اند و عوارض جانبی کمتر داشته و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه می‌باشد و برای افراد با پوست چرب و آکنه مزمن مناسب می‌باشد.

عود بیماری در هنگام مصرف این دارو حدود ۱۵-۴۵ درصد گزارش شده است که با مصرف آنتی‌بیوتیک و یا مصرف دوره‌ای ایزوترتینوئین قابل کنترل می‌باشد. زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کستیک (PCO)، افراد با درگیری تنه و اندام‌ها و آکنه‌های جدید خطر عود بالایی دارند.

Flare-up بیماری بیشتر در ۲ ماه اول از شروع درمان و در ۶ درصد از بیماران دیده می‌شود که در این صورت پردنیزون با دوز  $1-0.5 \text{ mg/kg/day}$  به مدت ۲-۳ هفته به کار می‌رود و سپس به تدریج کم می‌شود. در موارد شدید عود بیماری باید دارو را قطع کرد و در صورت بهبود علائم درمان را با دوز  $1 \text{ mg/kg/day}$  دوباره شروع کرده و به تدریج به  $0.5 \text{ mg/kg/day}$  رسانده می‌شود. این دارو عوارض جانبی فراوانی دارد که مهم‌ترین آن‌ها عوارض تراژوئیسیت و روانی می‌باشد. شایع‌ترین عوارض این دارو عوارض جلدی مخاطی می‌باشد که در تمام بیماران ملاحظه می‌گردد و شامل خشکی لب (۱۰۰ درصد) خشکی پوست (۵۰ درصد)، خشکی بینی (۵۰-۳۰ درصد) و خشکی چشم (۲۰ درصد)، Chelitis اپی‌تاکسیس و کونژنکتیویت می‌باشد. تاری دید و کاهش قدرت بینایی در شب نیز به ندرت مشاهده می‌گردد. این عوارض بیشتر در ۲ ماه اول درمان دیده می‌شود. استفاده از مرطوب‌کننده‌ها و کرم

می‌باشد. مکانیسم این دارو شامل مهار ترشح سیوم، مهار تشکیل کمودون‌ها و جلوگیری از کلونیزه شدن P.ances در پوست و اثرات ضدالتهابی می‌باشد و معمولاً دوره Remission بالا، در حدود ۷۰-۸۹ درصد دارد و داروی انتخابی در آکنه ندولوکسیستیک و مقاوم به درمان می‌باشد. هم‌چنین در آکنه‌های شدید و وسیع که در آن تنه نیز درگیر می‌باشد و انواع نادر آکنه مثل pyoderma faciale و anace fulminans و فولیکولیت ناشی از باکتری‌های گرم منفی، داروی انتخابی می‌باشد. در این موارد، مصرف همزمان کورتیکواستروئیدها با ایزوترتینوئین برای چند هفته ضروری می‌باشد. مطالعات انجام شده نشان دادند که درمان آکنه با این دارو از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه می‌باشد.

دوز روزانه این دارو  $1-0.5 \text{ mg/kg}$  می‌باشد که بهتر است به صورت دو دوز منقسم در روز مصرف گردد. فراهمی زیستی دارو به همراه غذا افزایش می‌یابد و درمان از دوزهای پایین شروع شده و رفته رفته براساس تحمل فرد افزوده می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهند که مقدار مصرف بهینه روزانه این دارو  $1 \text{ mg/kg}$  از وزن بدن می‌باشد. درمان به مدت ۱۶-۳۰ هفته تا زمانی که دوز دریافتی به  $150-120 \text{ mg/kg}$  از وزن بدن برسد، ادامه می‌یابد. در دوزهای بالای  $150 \text{ mg/kg}$  اثرات مطلوب درمانی و در دوزهای زیر  $120 \text{ mg/kg}$  بیشتر عود بیماری بعد از درمان دیده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که درمان با دوزهای پایین ( $20 \text{ mg}$ ) روزانه برای ۱ هفته از یک ماه یا  $10 \text{ mg}$  روزانه به صورت

دور لب برای بیمار لازم می‌باشد. به نظر می‌رسد که ویتامین E در کنترل علائم جلدی مخاطی دارو موثر است ولی اثر آن روی ایزوترتینوئین هنوز معلوم نیست. آلوپسی موقتی و نیز کراتینیزه شدن کف دست‌ها به ندرت اتفاق می‌افتد. به علت اثر تحریکی دارو در گرانولاسیون پوست بهتر است ۶ ماه بعد از تکمیل درمان هیچ‌گونه عمل جراحی روی صورت انجام نگیرد. میالژی آرتراژی و سردرد شایع‌ترین عوارض سیستمیک می‌باشند که با پاراستامول و سایر داروهای NSAID برطرف می‌شوند. ممکن است سردرد به علت افزایش فشار داخل جمجمه باشد که با مصرف تتراسیکلین تشدید پیدا می‌کند. سندروم DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) از عوارض نادر این دارو است. تهوع، اسهال و دردهای شکمی نیز به ندرت گزارش شده است. ایزوترتینوئین به شدت تراژوئن بوده، ۵۰ درصد سقط و ۲۵ درصد ناهنجاری‌های قلبی - عروقی و اسکلتی در مصرف با این دارو ذکر گردیده است. غلظت این دارو بعد از ۱۰ روز از قطع درمان به حد طبیعی می‌رسد تا ۱ ماه بعد از قطع دارو از بارداری باید اجتناب کرد. بنابراین، خانم‌هایی که در سن باروری هستند باید در مورد این مسأله مشاوره شوند و آزمون بارداری آن‌ها قبل از درمان منفی باشد و از راه‌های مطمئن پیشگیری در طول درمان و یک ماه بعد از آن استفاده کنند. در مورد کنتراستپتوهای خوراکی هیچ‌گونه تداخلی بین ایزوترتینوئین و پروژستین موجود در این قرص‌ها گزارش نشده است. اختلال‌های روانی از جمله افسردگی، تحریک

پذیری، سایکوز بروز افکار و اقدام به خودکشی در طول درمان و بعد از درمان با این دارو گزارش شده ولی بر روی این که دارو عامل اصلی باشد هنوز جای شک وجود دارد. بنابراین، باید به بیمار تذکر داد که در صورت تغییر خلق دارو را قطع و با روانپزشک مشورت گردد.

آزمون‌های متابولیکی و بالینی در طول درمان با این دارو انجام می‌گیرد که شامل CBC، آنزیم‌های کبدی، TG، کلسترول تام، LDL و HDL می‌باشد که قبل از شروع درمان، ۱ و ۲ ماه بعد از شروع درمان صورت می‌پذیرد و برای افرادی که یک آزمون غیرطبیعی دارند و یا دارای عامل خطر بیماری‌های عروق کرونر (CAD) مثل دیابت یا هیپرلیپیدمی خانوادگی می‌باشند، هر ماه تکرار می‌شود. افزایش تری گلیسرید و کلسترول در ۲۵ درصد افراد اتفاق می‌افتد که معمولاً به سرعت به سطح طبیعی برمی‌گردد. در ۱۵ درصد موارد آنزیم‌های کبدی افزایش پیدا می‌کند و معمولاً بعد از ۲-۴ هفته به سطح طبیعی خود برمی‌گردد. در صورت افزایش غیرعادی این پارامترها دارو باید قطع گردد.

#### ■ آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی (Oral Antibiotics)

آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی برای درمان آکنه‌های متوسط، شدید و مقاوم به درمان‌های موضعی و آکنه‌های وسیع به کار می‌رود. مکانیسم آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق مهار رشد *Propionibacterium ances* می‌باشد که این باکتری با تولید و ترشح فاکتورهای التهابی در

۳۰۰ mg - ۵۰۰ - ۱۰۰۰ mg، لایمی سیکلین ۳۰۰ mg داکسی سیکلین و ماینوسایکلین ۲۰۰-۵۰۰ mg است. دوز تری متوپریم ۳۰۰-۲۰۰ mg به صورت ۲ بار در روز و دوز آزیترومایسین ۲۵۰ mg به صورت سه بار در هفته می باشد.

کاهش دوز آنتی بیوتیک ها در عرض ۴-۶ هفته یا در صورت بهبود علائم انجام می گیرد. تتراسیکلین به علت تداخل با غذا بهتر است با معده خالی مصرف شود. داکسی سیکلین و ماینوسایکلین را به علت تداخلات کمتر می توان همراه غذا نیز مصرف کرد. تتراسیکلین ها و ماکرولیدها در کل داروهای Safe هستند و در بیماران سالم و بدون علامت نیاز به ارزیابی ندارند.

شکست درمان در اثر عدم همکاری مناسب بیمار، عدم کافی بون دوره درمان، گسترش فولیکولیت های ناشی از باکتری های گرم منفی و مقاومت P.acnes، و همچنین ترشح بالای غدد سبوم حاصل می شود. فولیکولیت های گرم منفی بیشتر در اثر رشد باکتری های گرم منفی مانند کلبسیلا، پسودوموناس، پروتئوس و انتروباکتر به وجود می آیند و باید توسط آنتی بیوتیک ها و ایزوترتینوئین کنترل شوند.

عوارض شایع تتراسیکلین و اریترومایسین شامل تحریک دستگاه گوارش، حساسیت به نور و کاندیدیازیس واژن می باشد. تمامی تتراسیکلین ها می توانند پیگمانت های ماندگاری روی دندان ها ایجاد کنند و به علت مشکلات استخوانی در خانم های حامله و کودکان زیر ۱۲ سال منع مصرف دارند. افزایش فشار داخل جمجمه و سندروم Sweet

پیشرفت و ایجاد آکنه نقش دارد. تتراسیکلین ها و اریترومایسین به علت داشتن اثرات ذاتی ضدالتهابی سبب کاهش تولید عوامل کموتاکتیک و مهار نوتروفیل ها می شوند. همچنین آنتی بیوتیک ها با کاهش کمودون ها سبب بهبود آکنه می گردند زیرا کمودون ها به عنوان یک فولیکول قابل نفوذ برای لنفوسیت ها عمل کرده و سبب ایجاد التهاب و پیشرفت آکنه می شود. P.acnes به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مثل ماکرولیدها، تتراسیکلین ها کلیندامایسین و آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین ها تری متوپریم و سولفونامیدها حساس می باشد. اثربخشی این داروها بستگی به میزان حالیت آن ها در چربی جهت نفوذ به غدد پیلوباسه که محل رشد باکتری است، دارد. پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها به علت هیدروفیل بودن کارایی مناسبی ندارند. همچنین کلیندامایسین و کوتریموکسازول به ترتیب به علت ایجاد کولیت پسودوممبران و Toxic epidermal necrolysis جایگاهی در درمان آکنه ندارند.

بنابراین، آنتی بیوتیک های انتخابی شامل تتراسیکلین، داکسی سیکلین، ماینوسایکلین و تری متوپریم و آزیترومایسین است. لوفلوکساسین اثر مهاری خوبی روی P.acnes دارد ولی به علت استفاده در عفونت های Life-threatening استفاده آن محدود است. Lymecycline مشتق جدیدی از تتراسیکلین ها می باشد که در اروپا قابل دسترس است و اثرات قابل مقایسه ای در درمان آکنه نسبت به داکسی سیکلین دارد. دوز روزانه تتراسیکلین و اریترومایسین

از عوارض نادر آن‌ها می‌باشد.

تتراسیکلین و اریترومايسين داروهای ارزانی هستند در مصرف طولانی سبب دل آشفستگی می‌شوند. داکسی‌سیکلین و ماینوسیکلین حلالیت بالایی در چربی نسبت به تتراسیکلین دارند. بنابراین نفوذپذیری بالایی در فولیکول‌های پیلوسباسه دارند و عوارض گوارشی کمتری دارند ولی حساسیت به نور عارضه تمامی تتراسیکلین‌ها می‌باشد که وابسته به دوز می‌باشد. هم‌چنین ماینوسیکلین سبب سردرد، سرگیجه و افزایش پیگمانت‌های پوستی می‌شوند. هم‌چنین با ایجاد واکنش‌های خودایمنی و کهیر آلرژیک، هیپاتیت اتوایمن، پلی‌آرتریت ندوسا و واکنش‌های hypersensitivity مانند هیپاتیت پنومونی، بیماری شبه سرم، پانکراتیت، راش‌های جلدی، هیپوتانسیون و مرگ ناشی از سمیت کبدی و نکروز بافت میوکارد می‌شود.

در طول درمان با ماینوسیکلین فاکتور ضد هسته و عملکرد کبد را هر ۳-۴ ماه یک بار باید اندازه‌گیری کرد. ماینوسیکلین یکی از پرنسخته‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان آکنه می‌باشد و معمولاً بهبودی سریعتری را ایجاد می‌کند.

تری‌متوپریم در ۳ درصد افراد راش‌های وسیعی را ایجاد می‌کند ولی معمولاً این راش‌ها خود محدودکننده می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی در درمان طولانی مدت آکنه به کار می‌روند و باید به تداخل‌های آن‌ها توجه داشت مطالعات قبلی در مورد کاهش غلظت کنتراستپتوهای خوراکی توسط آنتی‌بیوتیک و افزایش احتمال بارداری به صورت نظری بوده و داده‌های جدید این مسأله را اثبات

نمی‌کنند. مطالعات فراگیر نشان داده‌اند که مقاومت میکروبی P.acnes در سال ۱۹۷۸ از ۲۰ درصد به ۶۲ درصد در سال ۱۹۹۶ رسیده است.

مقاومت نسبت به اریترومايسين شایع بوده و با تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین و تری‌متوپریم کمتر دیده می‌شود و با ماینوسیکلین نادر است.

یکی از مکانیسم‌های مقاومت P.acnes در ایالات متحده اروپا استرالیا در ژاپن ناشی از جهش در 16S و mRNA 23S باکتری می‌باشد.

بنابراین، برای کاهش مقاومت استفاده کمتر از آنتی‌بیوتیک، همراه کردن درمان با رتینوئیدهای موضعی، بنزوئیل‌پراکساید و قطع آنتی‌بیوتیک در صورت بهبود آکنه توصیه می‌شود.

#### ■ درمان هورمونی (Hormonal treatment)

هورمون درمانی یک آلترناتیو مناسب برای ایزوترتینوئین در درمان انواع آکنه در خانم‌های جوان و نوجوان می‌باشد. مکانیسم هورمون درمانی مهار هورمون‌های آندروژن و در نتیجه مهار تولید سیوم می‌باشد. خانم‌هایی که به تازگی مبتلا به آکنه شده‌اند یا آکنه مقاوم به آنتی‌بیوتیک دارند یا آکنه آن‌ها همراه با هیرسوتیسم، آلوپسی یا اختلال‌های قاعدگی می‌باشد، باید از نظر افزایش هورمون‌های آندروژنی در آدرنال و یا تخمدان بررسی شوند.

آزمون‌های پایش شامل اندازه‌گیری میزان تستوسترون آزاد، سرم دهیدرواپی آندروسترون سولفات DHEA-S و نسبت LH/FSH می‌باشد. افزایش میزان LH/FSH بیانگر سندروم تخمدان پلی‌کستیک، افزایش میزان DHEA-S بیانگر

روز اول سیکل قاعدگی پاسخ‌های درمانی بهتری را ایجاد می‌کند.

در ایالات متحده ترکیب Norgestimate تری فازیک به اضافه اتینیل استرادیول برای درمان آکنه خانم‌ها تأیید شده است. اخیراً استفاده از دوز پایین یک نوع قرص ضدحاملگی که شامل ۱۰۰ میکروگرم لونورژسترون به اضافه ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول می‌باشد، اثرات درمانی بهتری را در مقایسه با دارونما نشان داده که عوارض قلبی عروقی و شانس قطع کمتری دارد.

عوارض قرص‌های ضدحاملگی شامل Melasma سردرد، افزایش وزن و به ندرت افسردگی و ترومبوز می‌باشد. اسپرونولاکتون به‌عنوان یک مسدود کننده گیرنده‌های آندروژنی نقش مهمی در کنترل آکنه‌های التهابی دارد. دوز روزانه آن ۲۰۰-۲۵۰ mg است و عوارض آن در صورت شروع با دوزهای پایین کمتر می‌باشد و عوارض این دارو وابسته به دوز می‌باشد و شامل سفتی نوک پستان‌ها، اختلال‌های قاعدگی و هیپرکالمی می‌باشد. مصرف همزمان قرص‌های ضدبارداری سبب بهبود عوارض و پیش‌گیری بهتر از بارداری می‌شود.

#### ■ داروهای دیگر (Other Drugs)

کورتیکواستروئیدهای خوراکی با دوز پایین در کنترل آکنه‌های ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال موثر هستند. پردنیزون با دوز ۵/۷-۲/۵ یا دگزامتازون با دوز ۰/۵-۰/۱۲۵ mg هنگام شب در این مورد استفاده

هیپرآندروژنیسم آدرنال در افزایش سطح تستوسترون آزاد سرم بیانگر هیپرآندروژنیسم آدرنال یا تخمدان می‌باشد. در برخی موارد خاص، افزایش ۱۷-هیدروکسی پروژسترون بیانگر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است. برای اندازه‌گیری هورمون‌های آندروژنی مصرف قرص‌های ضدبارداری باید به مدت ۶-۴ هفته قطع شود. بهبود بیماری بعد از ۴-۲ ماه صورت می‌گیرد. عود بیماری در صورت قطع دارو بسیار شایع است. شایع‌ترین انتخاب در هورمون درمانی آکنه قرص‌های ضدبارداری خوراکی می‌باشد. این داروها با کاهش عملکرد تستوسترون آزاد سرم از طریق افزایش تولید کبدی Sex hormone-binding globulin سبب مهار آکنه می‌شوند. در حقیقت، این کار را از طریق مهار تخمک‌گذاری و عدم تولید آندروژن توسط تخمدان‌ها انجام می‌دهند. تمامی این عوامل سبب مهار تولید سبوم می‌شود. تمامی کنتراسپتیوهای خوراکی در درمان آکنه موثر هستند ولی آن‌هایی که حاوی پروژستین بدون فعالیت ذاتی آندروژنی هستند (desogestrel, gestodene) و norgestimate) ارجح‌تر می‌باشند.

دوزهای بالاتر استروژن در مهار تولید سبوم و بهبود آکنه موثرتر هستند ولی عوارض وابسته به استروژن زیادی دارند. در اروپا ترکیبی شامل ۲ mg سیپروترون استات (که یک مهارکننده گیرنده آندروژن است) و progestogen و ۳۵ یا ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول برای درمان آکنه مورد استفاده قرار می‌گیرد. اضافه کردن ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم از سیپروترون استات در طول ۱۰

بحث مهمی در آنتی بیوتیک درمانی است. هورمون درمانی نیز یک جایگزین مناسب در خانم‌هایی می‌باشد که نشانه‌ها و علائم هیپراندریسم دارند. ایزوترتینوین خوراکی بیشترین پاسخ‌دهی به درمان را دارد و دوره Remission بالایی دارد اما نیازمند ارزیابی دقیق و بررسی عوارض متابولیکی و بالینی می‌باشد.

می‌شود. مهار ترشح صبح‌گاهی کورتیکوتروپین می‌تواند در بهبود بیماری موثر باشد. پیشرفت‌های جدید در درمان آکنه شامل استفاده از فرمولاسیون‌هایی است که فراهمی زیستی دارو را افزایش داده یا توکسیسیته داروهای موجود را کاهش می‌دهد مثل ایزوترتینوین میکرونیزه و داروهای ضدالتهاب جدید مثل مهارکننده‌های لیپواکسیژناز (زایلوتن) می‌باشد.

### ■ نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، در مورد طیف وسیعی از داروهای موثر در درمان آکنه ولگاریس بحث شد. در کل آکنه‌های التهابی متوسط تا شدید را می‌توان با آنتی بیوتیک‌های خوراکی مانند تتراسیکلین و اریترومایسین کنترل کرد. افزایش مقاومت P.acnes

#### منابع

1. Katsambas A. Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. Clin Dermatol 2004; 22(5):412-418.
2. Williams HC. Dellavalle RP. Garner S. Acne vulgaris. Lancet 2012; 379(9813): 361-372.

