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 ایزوترتنیویین، آنتی‌بیوتیک‌ها، هورمون درمانی کورتیکواستروییدها و مهارکننده‌های لیپواکسیژناز می‌باشد. در این مقاله مروری سعی شده که به مزایا و معایب داروهای موثر در درمان سیستمیک آکنه پرداخته شود.

■ Isotretinoin

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

می‌باشد. مکانیسم این دارو شامل مهار ترشح سبوم، مهار تشکیل کمودون‌ها و جلوگیری از کلونیزه شدن P.ances در پوست و اثرات ضدالتهابی می‌باشد و معمولاً دوره Remission بالا، در حدود ۸۹–۷۰ 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 ance fulminans و فولیکولیت ناشی از باکتری‌های گرم منفی، داروی انتخابی می‌باشد. در این موارد، مصرف همزمان کورتیکواستروییدها با ایزوترتینویین 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 mg/kg ۱–۰/۵ 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 mg/kg ۱ از وزن بدن می‌باشد. درمان به مدت ۳۰–۱۶ هفته تا زمانی که دوز دریافتی به mg/kg ۱۵۰–۱۲۰ از وزن بدن برسد، ادامه می‌یابد. در دوزهای بالای mg/kg ۱۵۰ اثرات مطلوب درمانی و در دوزهای زیر mg/kg ۱۲۰ بیشتر عود بیماری بعداز درمان دیده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که درمان با دوزهای پایین (mg ۲۰ روزانه برای ۱ هفته از یک ماه یا mg ۱۰ روزانه به صورت 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 ۴۵–۱۵ درصد گزارش شده است که با مصرف آنتی‌بیوتیک و یا مصرف دوره‌ای ایزوترتینویین قابل کنترل می‌باشد. زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کسیتیک (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 mg/kg/day ۱–۰/۵ به مدت ۳–۲ هفته به کار می‌رود و سپس به تدریج کم می‌شود. در موارد شدید عود بیماری باید دارو را قطع کرد و در صورت بهبود علایم درمان را با دوز mg/kg/day ۰/۱ دوباره شروع کرده و به تدریج به mg/kg/day ۰/۵ رسانده می‌شود. این دارو عوارض جانبی فراوانی دارد که مهم‌ترین آن‌ها عوارض تراتوژنیسیته 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

دور لب برای بیمار لازم می‌باشد. به نظر می‌رسد که ویتامین E در کنترل علایم جلدی مخاطی دارو موثر است ولی اثر آن روی ایزوترتینویین 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 آرترالژی 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. ایزوترتینویین به شدت تراتوژن بوده، ۵۰ درصد سقط و ۲۵ درصد ناهنجاری‌های قلبی ـ عروقی و اسکلتی در مصرف با این دارو ذکر گردیده است. غلظت این دارو بعداز ۱۰ روز از قطع درمان به حد طبیعی می‌رسد تا ۱ ماه بعداز 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 بعداز آن استفاده کنند. در مورد کنتراسپتیوهای خوراکی هیچ‌گونه تداخلی بین ایزوترتینویین 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 این‌که 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 ۴-۲ 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

پیشــرفت و ایجاد آکنه نقش دارد. تتراسیکلین‌ها و اریترومایسین به علت داشتن اثرات ذاتی ضدالتهابی ســبب کاهــش تولید عوامــل کموتاکتیک و مهار نوتروفیل‌ها می‌شــوند. هم‌چنین آنتی‌بیوتیک‌ها با کاهش کمودون‌ها ســبب بهبود آکنــه می‌گردند زیــرا کمودون‌ها به‌عنوان یک فولیکول قابل نفوذ برای لنفوسیت‌ها عمل کرده و سبب ایجاد التهاب و پیشــرفت آکنه می‌شــود. P.ances به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌هــا مثل ماکرولیدها، تتراســیکلین‌ها کلیندامایسین و آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها تری متوپریم و ســولفونامیدها حســاس می‌باشد. اثربخشــی این داروها بســتگی به میزان حلالیت آن‌هــا در چربی جهــت نفوذ به غدد پیلوسباســه که محل رشد باکتری اســت، دارد. پنی سیلین‌ها و سفالوســپورین‌ها بــه علــت هیدروفیــل بودن کارآیی مناســبی ندارند. هم‌چنین کلیندامایسین و کوتریموکســازول به ترتیب به علت ایجاد کولیت پســودوممبران و Toxic epidermal necrolysis جایگاهی در درمان آکنه ندارند.

بنابرایــن، آنتی‌بیوتیک‌هــای انتخابــی شــامل تتراســیکلین، داکسی‌ســیکلین، مایینوســیکلین و تری‌متوپریم و آزیترومایسین است. لوفلوکساسین اثــر مهــاری خوبــی روی P.ances دارد ولــی به علت اســتفاده در عفونت‌های Life-threatening اســتفاده آن محدود اســت. Lymecycline مشتق جدیدی از تتراســیکلین‌ها می‌باشــد کــه در اروپا قابل دســترس اســت و اثــرات قابل مقایســه‌ای در درمــان آکنــه نســبت بــه داکسی‌ســیکلین دارد. دوز روزانــه تتراســیکلین و اریترومایســین ۱۰۰mg–۵۰۰، لایمی‌ســیکلین ۳۰۰mg داکسی‌سیکلین و مایینوسایکلین ۲۰۰mg–۵۰ است. دوز تــری متوپریم ۳۰۰mg–۲۰۰ به صورت ۲ بار در روز و دوز آزیترومایسین ۲۵۰mg به صورت سه بار در هفته می‌باشد.

کاهش دوز آنتی‌بیوتیک‌ها در عرض ۶–۴ هفته یا در صورت بهبود علایم انجام می‌گیرد. تتراسیکلین به علت تداخل با غذا بهتر است با معده خالی مصرف شود. داکسی‌سیکلین و مایینوسیکلین را به علت تداخلات کمتر می‌توان همراه غذا نیز مصرف کرد. تتراسیکلین‌ها 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 فولیکولیت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی و مقاومت P.acnes ، و هم‌چنین ترشح بالای غدد سبوم حاصل می‌شود. فولیکولیت‌های گرم منفی بیشتر در اثر رشد باکتری‌های گرم منفی مانند کلبسیلا، پسودوموناس، پروتئوس و انتروباکتر به وجود می‌آیند و باید توسط آنتی‌بیوتیک‌ها و ایزوترتینویین کنترل شوند.

عوارض شایع تتراسیکلین و اریترومایسین شامل تحریک دستگاه گوارش، حساسیت به نور و کاندیدیازیس واژن می‌باشد. تمامی تتراسیکلین‌ها می‌توانند پیگمانت‌های ماندگاری روی دندان‌ها ایجاد کنند و به علت مشکلات استخوانی در خانم‌های حامله و کودکان زیر ۱۲ سال منع مصرف دارند. افزایش فشار داخل جمجمه و سندروم Sweet

از عوارض نادر آن‌ها می‌باشد.

تتراسیکلین و اریترومایسین داروهای ارزانی هستند در مصرف طولانی سبب دل آشفتگی 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، هپاتیت اتوایمن، پلی‌آرتریت ندوسا و واکنش‌های hypersensivity مانند هپاتیت 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 ۴-۳ ماه یک بار باید اندازه‌گیری کرد. ماینوسیکلین یکی از پرنسخه‌ترین 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 کنتراسپتیوهای 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 اریترومایسین شایع بوده و با تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین و تری متوپریم 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 رتینوییدهای موضعی، بنزوییل‌پراکساید و قطع آنتی‌بیوتیک در صورت بهبود آکنه توصیه می‌شود.

■ درمان هورمونی (Hormnoal treatment)

هورمون درمانی یک آلترناتیو مناسب برای ایزوترتینویین در درمان انواع آکنه در خانم‌های جوان و نوجوان می‌باشد. مکانیسم هورمون درمانی مهار هورمون‌های آندروژن و در نتیجه مهار تولید سبوم 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 پلی‌کسیتیک، افزایش میزان DHEA-S بیانگر

هیپرآندروژنیسم آدرنال در افزایش سطح تستوسترون آزاد سرم بیانگر هیپرآندروژنیسم آدرنال یا تخمدان می‌باشد. در برخی موارد خاص، افزایش ۱۷ـ هیدروکسی پروژسترون بیانگر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است. برای اندازه‌گیری هورمون‌های آندروژنی مصرف قرص‌های ضدبارداری باید به مدت ۶-۴ هفته قطع شود. بهبود بیماری بعداز 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 (gestodene، desogestrel 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 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 لونورژسترول 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. اسپیرونولاکتون به‌عنوان یک مسدد گیرنده‌های آندروژنی نقش مهمی در کنترل آکنه‌های التهابی دارد. دوز روزانه آن ۲۵-۲۰۰mg 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)

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

می‌شود. مهار ترشح صبح‌گاهی کورتیکوتروپین می‌توانند 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 ایزوتروتینویین 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 آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی مانند تتراسیکلین و اریترومایسین کنترل کرد. افزایش مقاومت P.acnes بحث مهمی در آنتی‌بیوتیک درمانی است. هورمون درمانی نیز یک جایگزین مناسب در خانم‌هایی می‌باشد که نشانه‌ها و علایم هیپرآندروژنیسم دارند.

ایزوترتینویین خوراکی بیشترین پاسخ‌دهی به درمان را دارد و دوره Remission بالایی دارد اما نیازمند ارزیابی دقیق و بررسی عوارض متابولیکی و بالینی می‌باشد.

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.