

بررسی اثر داپسون به عنوان آدجوان دوم همراه پردنیزولون و آزاتیوپرین در درمان پمفیگوس ولگاریس

پرفسور شهیدا شمس^۱، دکتر کامران بلیغی^۲، دکتر شیده یزدانیان^۳، دکتر بهروز نبئی^۴

۱-استاد، ۲-استادیار، ۳-دستیار گروه پوست، ۴-دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: پمفیگوس ولگاریس بیماری تاولی خودایمن، مزمن و راجعه است که در ایران شیوع بالایی دارد. در حال حاضر عوارض و مرگ و میر آن بیش تر ناشی از عوارض مصرف طولانی مدت و با دوز بالای استروئید سیستمیک است. هدف از این مطالعه تعیین اثر داپسون به عنوان adjuvant دوم علاوه بر آزاتیوپرین برای کاهش استروئید مورد نیاز و هم چنین بررسی عوارض آن بود.

روش اجرا: بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس متوسط و شدید مراجعه کننده به بیمارستان رازی در سال های ۸۴-۱۳۸۳ تحت درمان با پردنیزولون، آزاتیوپرین و داپسون قرار گرفته و برای مدت ۱۸-۱۲ ماه پی گیری شدند.

یافته ها: در ۲۲ بیمار (۱۰ زن و ۱۲ مرد) ۱۶ تا ۷۴ ساله با میانگین سنی ۴۱/۷۱ سال، مدت زمان لازم برای کاهش دوز استروئید سیستمیک به میزان ۷/۵ میلی گرم روزانه ۸ تا ۱۵ ماه و با میانگین ۱۳ ماه بود. در طی دوره پی گیری، ۶ بیمار دچار عود مینور شدند و دوز متوسط پردنیزولون در زمان عود ۱۳/۸ میلی گرم روزانه بود ولی هیچ موردی از عود مازور مشاهده نشد. به جز یک مورد قطع داپسون به علت همولیز شدید در سایر بیماران عوارض جدی داپسون که به قطع آن منجر شود، به وجود نیامد.

نتیجه گیری: استفاده از داپسون به عنوان adjuvant دوم در درمان پمفیگوس ولگاریس متوسط و شدید ممکن است بدون ایجاد عوارض جدی و flare قابل توجه ضایعه ها، به امکان کاهش سریع تر دوز استروئید سیستمیک و در نتیجه کاهش عوارض ناشی از آن منجر شود.

واژه های کلیدی: پمفیگوس ولگاریس، استروئید سیستمیک، داپسون، عود، عوارض

فصلنامه بیماری های پوست تابستان ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۲): ۱۱۱-۱۱۸

وصول مقاله: ۸۵/۷/۲۴ پذیرش: ۸۵/۱۱/۵

مقدمه

پمفیگوس ولگاریس، کورتیکواستروئید سیستمیک است به طوری که قبل از استفاده از آن در درمان پمفیگوس ولگاریس، اکثر بیماران در طی پنج سال از شروع بیماری فوت می کردند. پس از شروع درمان با کورتیکواستروئید سیستمیک و ایمونوساپرسیوها، پروگنوز بیماری به طور قابل ملاحظه ای به تر شده است. با این وجود، طبق مطالعه های صورت گرفته هنوز پمفیگوس ولگاریس با عوارض و مرگ و میر قابل توجهی همراه است ولی این مشکل در حال حاضر اکثراً ناشی از عوارض درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک است (۳ و ۲).

پمفیگوس ولگاریس بیماری مزمن، راجعه و خود ایمن به علت تولید آنتی بادی بر ضد Desmoglein III اپیدرم است. این بیماری از نظر بالینی باتاول واروزیون های جلدی مخاطی، از نظر پاتولوژی با شکاف های داخل اپیدرمی ناشی از آکانتولیز و در بررسی ایمونوفلورسانس با وجود IgG ضد کراتینوسیت ها مشخص می شود. این بیماری بیش تر در میان سالان، در هر دو جنس و تمام نژادها دیده می شود و شایع ترین بیماری اتوایمیون تاولی در کشورهای شرقی است (۱). امروزه اساس درمان

مؤلف مسوول: دکتر کامران بلیغی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: balighik@tums.ac.ir

به مطالعه، قبل از شروع درمان و پس از اخذ رضایت نامه، شمارش کامل سلول‌های خونی، تعیین سطح G6PD، شمارش رتیکولوسیت‌ها، آزمایش کامل ادرار، آزمایش‌های بررسی عملکرد کبدی و کلیوی و اندازه‌گیری سطح قند خون ناشتا صورت گرفت و اطلاعات به دست آمده به ثبت رسید. در صورت وجود مشکل در هر یک از این بررسی‌ها بیمار وارد مطالعه نشد (از جمله ۳ بیمار به علت وجود نقص در G6PD وارد مطالعه نشدند).

درمان با پردنیزولون به صورت قرص‌های ۵ میلی گرمی با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و حداکثر ۱۲۰ میلی گرم روزانه و در دوزهای منقسم شروع شد. در صورت کنترل بیماری پس از دو هفته، دوز پردنیزولون حدود ۳۰ درصد کاهش یافت (از ۱۲۰ میلی گرم در روز به ۸۰ میلی گرم در روز) و در صورت کنترل نشدن، درمان با دوز قبلی و تا کنترل بیماری ادامه یافت و سپس Taper شد (در دوز بیش از ۳۰ میلی گرم در روز یک قرص هر سه روز، ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم یک چهارم قرص هر دو هفته و در دوز کم‌تر از ۱۰ میلی گرم در روز یک چهارم قرص هر یک ماه). پس از رسیدن پردنیزولون به دوز ۷/۵ میلی گرم روزانه، درمان تا پایان یک سال با همین دوز ادامه داده شد. البته در صورت مشاهده علائم عود سرعت taper پردنیزولون، کاهش می‌یافت.

آزاتیوپرین (ایموران) به صورت قرص‌های ۵۰ میلی گرمی با دوز ۲/۵-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن شروع شد و تا آخر مطالعه با همین دوز تجویز شد. داپسون به صورت قرص‌های ۱۰۰ میلی گرمی با دوز ۵۰ میلی گرم روزانه در هفته اول شروع شد و هفته‌ای ۲۵ میلی گرم به دوز روزانه (تا حداکثر ۱۰۰ میلی گرم روزانه) افزوده شد و تا آخر مطالعه تجویز آن با همین دوز ادامه یافت.

در طی درمان، CBC و شمارش رتیکولوسیت‌ها، در ماه

افزودن داروهای ایمونوساپرسیو مانند آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید و Mycophenolate mofetil به رژیم درمانی به علت اثر steroid sparing سبب کاهش عوارض ناشی از استروئید سیستمیک و افزایش رمیسیون بیماری شده و در نتیجه تا حدودی در کاهش عوارض و مرگ و میر بیماران مؤثر بوده است (۲ و ۴).

اولین بار در سال ۱۹۶۰ استفاده از داپسون در درمان پمفیگوس و لگاریس گزارش شد (۵). پس از آن نیز گزارش‌های دیگری مبنی بر مؤثر بودن داپسون در درمان این بیماری به طور موردی منتشر شد (۶-۱۲). داپسون ارزان و در دسترس است و هم‌چنین برای کودکان نیز که تجویز بسیاری از داروهای مؤثر در درمان پمفیگوس و لگاریس به علت عوارض زیاد ایجاد مشکل می‌کند، قابل استفاده است. با توجه به سابقه طولانی تجویز داپسون در بیماری‌های مختلف و شناخته‌بودن عوارض آن و قابل‌پیش‌گیری بودن اکثر آن عوارض با پی‌گیری دقیق بیمار، موجب شد تا این مطالعه با هدف تعیین اثر این دارو بر پمفیگوس و لگاریس صورت گیرد.

روش اجرا

این مطالعه Quasi-Experimental روی بیماران مبتلا به پمفیگوس و لگاریس متوسط و شدید مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی تهران در طی سال‌های ۸۴-۸۳ به اجرا درآمد. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی بود و توسط پاتولوژی و ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF) تایید شد. هم‌چنین ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IIF) نیز برای تمامی بیماران صورت گرفت. تمام بیماران برای اولین بار به این بیماری مبتلا شده و تحت درمان قرار می‌گرفتند. بیمارانی که قبل از مراجعه چه به صورت سرپایی و چه بستری در مرکز دیگری تحت درمان قرار گرفته بودند یا مبتلایان به بیماری ایسکمیک قلبی شناخته شده، بیماری کبدی شدید، حاملگی، شیردهی یا آلرژی به سولفونامیدها از مطالعه حذف شدند. در بیماران کاندیدای ورود

جدول شماره ۱- مشخصات ۲۲ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس درمان شده با پردنیزولون، آزاتیوپرین و داپسون

| بیمار | جنس | سن (سال) | نوع درگیری | محل شروع ضایعه ها | محل ضایعه های پوستی | محل ضایعه های مخاطی | عود مینور | محل درگیری در عود | دوز پردنیزولون در زمان عود | عود مازور | عوارض داپسون | مدت پی گیری (ماه) |
|-------|------|----------|--------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------|----------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| ۱ | مذکر | ۱۸ | پوستی، مخاطی | مخاط | اسکالپ، صورت، تنه، چین ها | دهان، حلق، مری، بینی، لارنکس، چشم | - | - | - | - | - | ۱۸ |
| ۲ | مؤنث | ۳۷ | پوستی | پوست | اسکالپ، تنه، اندام ها | - | - | - | - | - | افت Hgb | ۱۵ |
| ۳ | مذکر | ۷۴ | پوستی، مخاطی | مخاط | ژنرالیزه | دهان، بینی، لارنکس، چشم | - | - | - | - | - | ۱۷ |
| ۴ | مذکر | ۵۱ | پوستی، مخاطی | پوست | ژنرالیزه | دهان، بینی | + | پوست | ۱۵ | - | افت Hgb | ۱۳ |
| ۵ | مؤنث | ۴۱ | پوستی، مخاطی | مخاط | تنه | ژنرالیزه | + | مخاط | ۲۵ | - | افت Hgb | ۱۳ |
| ۶ | مؤنث | ۴۲ | پوستی، مخاطی | پوست | ژنرالیزه | دهان | - | - | - | - | - | ۱۲ |
| ۷ | مذکر | ۲۱ | پوستی، مخاطی | مخاط | صورت، اندام ها، چین ها | دهان، حلق، مری، لارنکس، چشم | - | - | - | - | - | ۱۴ |
| ۸ | مذکر | ۱۶ | پوستی، مخاطی | پوست | ژنرالیزه | دهان، بینی | - | - | - | - | - | ۱۸ |
| ۹ | مؤنث | ۵۲ | پوستی، مخاطی | مخاط | ژنرالیزه | دهان، حلق، بینی | - | - | - | - | - | ۱۲ |
| ۱۰ | مؤنث | ۵۹ | پوستی، مخاطی | مخاط | صورت، اسکالپ، تنه، اندام ها | دهان، حلق، بینی | - | - | - | - | - | ۱۲ |
| ۱۱ | مؤنث | ۵۰ | پوستی، مخاطی | مخاط | ژنرالیزه | دهان، حلق | - | - | - | - | - | ۱۲ |
| ۱۲ | مؤنث | ۴۸ | پوستی، مخاطی | پوست | صورت، تنه | دهان، حلق، بینی | - | - | - | - | - | ۱۶ |
| ۱۳ | مذکر | ۲۸ | پوستی، مخاطی | مخاط | ژنرالیزه | دهان، حلق | - | - | - | - | - | ۱۴ |
| ۱۴ | مذکر | ۴۶ | پوستی، مخاطی | مخاط | صورت، اسکالپ، تنه، اندام ها | دهان، حلق، مری، بینی، لارنکس، چشم | + | مخاط | ۱۵ | - | - | ۱۲ |
| ۱۵ | مذکر | ۴۲ | پوستی، مخاطی | مخاط | اسکالپ، تنه | دهان، حلق، بینی، لارنکس | + | مخاط | ۸/۷۵ | - | - | ۱۳ |
| ۱۶ | مؤنث | ۲۲ | پوستی، مخاطی | مخاط | تنه، اندام ها | دهان | + | پوستی، مخاطی | ۷/۵ | - | - | ۱۵ |
| ۱۷ | مذکر | ۳۰ | مخاطی | مخاط | - | دهان | - | - | - | - | - | ۱۵ |
| ۱۸ | مؤنث | ۶۵ | پوستی، مخاطی | مخاط | ژنرالیزه | دهان، بینی | - | - | - | - | افت Hgb | ۱۵ |
| ۱۹ | مذکر | ۴۶ | پوستی، مخاطی | مخاط | صورت، تنه، اندام ها، چین ها | دهان، حلق | + | پوستی، مخاطی | ۱۳/۷۵ | - | - | ۱۱۵ |
| ۲۰ | مذکر | ۲۶ | پوستی | پوست | صورت، اسکالپ، تنه، اندام ها | - | - | - | - | - | - | ۱۲ |
| ۲۱ | مذکر | ۴۰ | پوستی، مخاطی | مخاط | ژنرالیزه | دهان، حلق، بینی، انال، ژنیتال | - | - | - | - | - | ۱۲ |
| ۲۲ | مؤنث | ۵۱ | پوستی، مخاطی | مخاط | اسکالپ، تنه، چین ها | دهان | - | - | - | - | + همولیز | - |

Hgb: هموگلوبین

پس از ترخیص از بیمارستان به صورت حداقل هر ماه یک بار در درمانگاه تخصصی پمفیگوس به مدت ۱۸-۱۲ ماه پی گیری شدند و اطلاعات لازم در پرونده بالینی و فرم های مخصوص ثبت شد.

اول هر هفته، سپس دو بار در ماه برای ۲ ماه بعدی و پس از آن یک بار در ماه و آزمایش کامل ادرار، آزمایش های بررسی عملکرد کبد و کلیه و قند ناشتای خون به صورت ماهانه صورت گرفت. بیماران در طی مدت بستری در بخش به طور روزانه و

زمان کنترل بیماری (به وجود نیامدن ضایعه‌های جدید و شروع بهبود ضایعه‌های قبلی)، وجود عود مینور (بروز تاول پوستی کم‌تر از ۲۰ عدد یا بروز آن در یک ناحیه لوکالیزه که پس از خشک شدن تاول‌های قبلی به وجود آید) و عود مازور (بروز تاول پوستی بیش‌تر از ۲۰ عدد یا به صورت ژنرالیزه که پس از خشک شدن تاول‌های قبلی به وجود آید) همگی ثبت شدند. بیماران از نظر پیدایش عوارض مربوط به داپسون چه از نظر بالینی و چه آزمایشگاهی تحت مراقبت ویژه قرار داشتند و در موارد لازم با متخصص داخلی مستقر در مرکز، مشاوره صورت می‌گرفت.

داده‌ها به کمک پرسش‌نامه مجزا جمع‌آوری و وارد نرم افزار (SPSS version 10) گردید و سپس با استفاده از توانایی‌های نرم‌افزار و آزمون‌های χ^2 و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p < 0.05$ مرز معنی‌داری اختلاف‌ها قرار داده شد.

یافته‌ها

۲۸ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس واجد معیارهای ذکر شده، وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۴ بیمار به علت قطع خودسرانه و یا عدم مصرف درست داروها طبق پروتکل مربوطه و دو بیمار به علت عدم مراجعه‌های بعدی جهت پی‌گیری از مطالعه خارج گردیدند. مشخصات بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

از ۲۲ بیمار مورد مطالعه، ۱۰ بیمار زن (۴۵/۴۵ درصد) و ۱۲ بیمار مرد (۵۴/۵۵ درصد) بودند. حداقل سن بیماران ۱۶ سال و حداکثر ۷۴ سال با میانگین سنی ۴۱/۷۱ سال و انحراف معیار ۱۵/۳ بود. یک بیمار (۴/۵ درصد) فقط درگیری مخاطی شدید در ناحیه دهان و دو بیمار (۹/۰۹ درصد) فقط درگیری پوستی داشتند. ۱۹ بیمار باقیمانده (۸۶/۳۶ درصد) هم درگیری مخاطی و هم درگیری پوستی داشتند. از این تعداد شیوع بیماری در ۱۵ نفر

آمارای معنی‌دار به دست نیامد.

ضایعه‌های همه‌ی بیماران در فاصله زمانی شروع درمان تا شروع taper دوز پردنیزولون - در طی دو هفته اول - کنترل شد. تمام بیماران برای مدت ۱۲ تا ۱۸ ماه تحت پی‌گیری قرار گرفتند. مدت زمان لازم برای کاهش دوز استروئید سیستمیک به میزان ۷/۵ میلی‌گرم در روز بین ۸ تا ۱۵ ماه و با میانگین ۱۳ ماه بود. شش بیمار (۱۲/۱۲ درصد) که همگی به پمفیگوس با درگیری پوستی - مخاطی مبتلا بودند دچار عود مینور شدند که با افزایش مختصر و موقت دوز استروئید سیستمیک یا ثابت نگه داشتن دوز آن برای مدت کوتاه یا تزریق موضعی استروئید داخل ضایعه‌ها کنترل شدند. از این تعداد ۲ نفر زن و ۴ نفر مرد بودند. در یک مورد عود با درگیری جلدی و ۳ مورد مخاطی و ۲ مورد جلدی - مخاطی بود. حداقل سن این بیماران ۲۲ و حداکثر ۵۱ سال با میانگین سنی ۳۹/۴۲ سال بود. در زمان عود بیش‌ترین دوز پردنیزولون ۲۵ میلی‌گرم روزانه و کم‌ترین دوز ۷/۵ میلی‌گرم روزانه برای یک خانم ۲۲ ساله بود که قبل از عود به مدت شش ماه این دوز را دریافت کرده بود. دوز پردنیزولون در زمان عود به طور متوسط ۱۳/۸ میلی‌گرم روزانه بود. به جز یک مورد همولیز در یک خانم ۵۱ ساله، در سایر بیماران عوارض جدی داپسون مشاهده نشد که به قطع آن منجر شود. در

زمان کنترل بیماری (به وجود نیامدن ضایعه‌های جدید و شروع بهبود ضایعه‌های قبلی)، وجود عود مینور (بروز تاول پوستی کم‌تر از ۲۰ عدد یا بروز آن در یک ناحیه لوکالیزه که پس از خشک شدن تاول‌های قبلی به وجود آید) و عود مازور (بروز تاول پوستی بیش‌تر از ۲۰ عدد یا به صورت ژنرالیزه که پس از خشک شدن تاول‌های قبلی به وجود آید) همگی ثبت شدند. بیماران از نظر پیدایش عوارض مربوط به داپسون چه از نظر بالینی و چه آزمایشگاهی تحت مراقبت ویژه قرار داشتند و در موارد لازم با متخصص داخلی مستقر در مرکز، مشاوره صورت می‌گرفت.

داده‌ها به کمک پرسش‌نامه مجزا جمع‌آوری و وارد نرم افزار (SPSS version 10) گردید و سپس با استفاده از توانایی‌های نرم‌افزار و آزمون‌های χ^2 و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p < 0.05$ مرز معنی‌داری اختلاف‌ها قرار داده شد.

یافته‌ها

۲۸ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس واجد معیارهای ذکر شده، وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۴ بیمار به علت قطع خودسرانه و یا عدم مصرف درست داروها طبق پروتکل مربوطه و دو بیمار به علت عدم مراجعه‌های بعدی جهت پی‌گیری از مطالعه خارج گردیدند. مشخصات بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

از ۲۲ بیمار مورد مطالعه، ۱۰ بیمار زن (۴۵/۴۵ درصد) و ۱۲ بیمار مرد (۵۴/۵۵ درصد) بودند. حداقل سن بیماران ۱۶ سال و حداکثر ۷۴ سال با میانگین سنی ۴۱/۷۱ سال و انحراف معیار ۱۵/۳ بود. یک بیمار (۴/۵ درصد) فقط درگیری مخاطی شدید در ناحیه دهان و دو بیمار (۹/۰۹ درصد) فقط درگیری پوستی داشتند. ۱۹ بیمار باقیمانده (۸۶/۳۶ درصد) هم درگیری مخاطی و هم درگیری پوستی داشتند. از این تعداد شیوع بیماری در ۱۵ نفر

جدول شماره ۲- توزیع مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس درمان شده با پردنیزولون و آزاتیوپرین و داپسون؛ مبتلا به عود دچار

افت هموگلوبین بر اساس سن، جنس و نوع ضایعه ها

| بیماران دچار افت هموگلوبین | بیماران مبتلا به عود | کل بیماران | | |
|----------------------------|----------------------|-----------------|----------------------------------|--------------|
| ۴۸/۵ (۳۷ تا ۶۵) | ۳۹/۴ (۲۲ تا ۵۱) | ۴۱/۷ (۱۶ تا ۷۴) | میانگین سنی (حداقل - حداکثر) سال | |
| ۳ | ۲ | ۱۰ | زن | جنس |
| ۱ | ۴ | ۱۲ | مرد | |
| ۱ | ۰ | ۲ | جلدی | نوع ضایعه ها |
| ۰ | ۰ | ۱ | مخاطی | |
| ۳ | ۲۲ | ۱۹ | جلدی - مخاطی | |

چنین برای بیمارانی که در ابتدا به درمان پاسخ داده اند ولی به استروئید وابسته شدند و با کاهش دوز آن دچار flare ضایعه ها می شوند دوره طولانی و دوز بالای استروئید مورد نیاز است، می توان گفت که اگر چه میزان مرگ و میر فوری این بیماری به علت درمان با استروئید سیستمیک کاهش داشته است ولی در طولانی مدت مورتالیتت هم چنان بالا است (۱۳).

پمفیگوس ولگاریس از جمله ناتوان کننده ترین بیماری های پوستی است و در ایران شیوع نسبتاً قابل توجهی دارد. این بیماری هم از لحاظ اقتصادی به جهت هزینه های مربوط به مصرف طولانی مدت داروها (که بعضاً گران قیمت هستند) و بستری طولانی مدت در بیمارستان که علاوه بر بعد اقتصادی و غیبت از کار، به جدایی فرد از خانواده و تبعات روانی آن منجر خواهد شد، و هم از نظر موربیدیتی و مورتالیتی این بیماران که ناشی از خود بیماری یا عوارض داروها است، بار سنگینی را به فرد و جامعه وارد می کند. یافتن پروتکل یا داروهایی که با هزینه پایین تر و عوارض کم تر به کنترل بیماری در مدت زمان کوتاه تر منجر شوند یا بتوانند بیماری را با دوز پایین تر استروئید سیستمیک کنترل نمایند از یک سو با کاهش عوارض دارو و بیماری و از سوی دیگر با ایجاد رمیسیون سریع تر و طولانی تر و تعداد دفعات عود کم تر، در نهایت به بهبود کیفیت زندگی

۴ بیمار (۱۸/۱۸ درصد) شامل سه زن (۷۵ درصد) و یک مرد (۲۵ درصد) با متوسط سنی ۴۸/۵ سال نیز افت مختصر در هموگلوبین ایجاد شد که با کاهش موقت دوز داپسون برطرف شد و نیازی به قطع دارو نبود (جدول شماره ۲).

اگر چه احتمال افت هموگلوبین در زنان نسبت به مردان ۳/۶ برابر بیش تر بود ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (odds ratio=۳/۶ و p=۰/۲۷).

بحث

کورتیکواستروئید سیستمیک اساس درمان پمفیگوس ولگاریس است به طوری که این بیماری قبل از به کار بردن آن در درمان پمفیگوس ولگاریس در اکثر موارد کشنده بود. با درمان کورتیکواستروئید سیستمیک و ایمونوساپرسیوها، پروگنوز به میزان زیادی به تر شده است ولی مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از عوارض درمان هم چنان بالا است (۳ و ۲). از جمله این عوارض عفونت، دیابت، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، زخم ها و خونریزی های گوارشی، اختلال های کبدی، کلیه، افزایش فشار خون، اختلال های الکترولیتی، کاتاراکت، گلوکوم و استئوپروز را می توان نام برد (۱۱). با توجه به این که در درمان پمفیگوس ولگاریس برای کنترل بیماری، ایجاد و حفظ رمیسیون و هم

بیمار منجر می‌شوند.

در مقایسه با استروئید سیستمیک عوارض جدی داپسون در مصرف طولانی مدت کم تر است و هم چنین نسبت به بسیاری از درمان‌های کمکی در پمفیگوس ولگاریس مصرف آن از ایمنی قابل قبول تری برخوردار است. عوارض جانبی شایع تر داپسون شامل آنمی همولیتیک و متهموگلوبینی است که خصوصاً افراد با کمبود G6PD مستعد آن هستند (۱۴ و ۱۵) و ممکن است بروز آن به قطع درمان منجر شود. سایر عوارض داپسون که به ندرت دیده می‌شود عبارتند از آگرانولوسیتوز، درماتیت اکسفولیاتیو، آسیب کبدی (۱۶)، اختلال‌های خلقی، نوروپاتی محیطی و سندرم سولفون که در ۰/۵ تا ۲ درصد موارد گزارش شده است (۱۷).

مکانیسم اثر داپسون در ایجاد رمیسیون در پمفیگوس ولگاریس کاملاً مشخص نیست. اگر چه در تعدادی از بیماری‌های التهابی پوستی پاسخ به داپسون به وجود نوتروفیل‌ها وابسته است ولی به نظر نمی‌رسد در پاتوژنز پمفیگوس ولگاریس نوتروفیل‌ها نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشند (۲۰-۱۸). یک مکانیسم اثر احتمالی داپسون در پمفیگوس ولگاریس مهار اسپونژوز ائوزینوفیلیک از طریق مهار ائوزینوفیلیک پراکسیداز (مدياتور التهابی مؤثر در اسپونژوز در پمفیگوس ولگاریس) است (۲۱). سایر مکانیسم‌های اثر داپسون عبارتند از تثبیت غشای لیزوزومال (۲۴-۲۲)، محافظت از آسیب بافتی ناشی از اکسیداسیون (۲۵ و ۲۴) و مهار تولید ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی (۲۶).

امروزه استفاده از adjuvant‌های متعدد در درمان بیماری‌های اتوایمیون به منظور کاهش دوز استروئید سیستمیک مورد نیاز و در نتیجه کاهش عوارض حاصله از تجویز آن روشی پذیرفته شده در درمان این بیماری‌ها می‌باشد ولی از طرفی به کار بردن هم زمان دو یا چند داروی ایمونوساپرسیو کمکی می‌تواند موجب افزایش احتمال بروز عوارض ناشی از تضعیف شدیدتر در سیستم ایمنی بیمار از جمله بروز عفونت‌ها، اختلال

های هماتولوژیک و بدخیمی‌ها گردد. در صورتی که داپسون به علت مکانیسم اثر متفاوت و تضعیف نکردن سیستم ایمنی بدون افزودن ریسک ایجاد عوارض مربوط به داروهای ایمونوساپرسیو می‌تواند به افزایش اثر این داروها در زمینه‌ی کاهش دوز مورد نیاز استروئید سیستمیک منجر شود.

استفاده از داپسون در درمان پمفیگوس ولگاریس اولین بار در سال ۱۹۶۰ توسط Winkelmann و Roth گزارش شد (۵) و پس از آن نیز کاربرد موفقیت‌آمیز داپسون در درمان پمفیگوس ولگاریس در مطالعه‌های محدود و به صورت موردی و با حجم نمونه کم صورت گرفته است (۱۲ و ۱۰-۶). در آخرین مطالعه ثبت شده در این زمینه در سال ۲۰۰۵، استفاده از داپسون به کاهش دوز پردنیزولون بدون flare ضایعه‌ها در ۷ بیمار از ۹ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس که به استروئید وابسته شده بودند منجر شده است (۱۱). خلاف اکثر مطالعه‌های قبلی در این زمینه که اکثراً به صورت گزارش‌های موردی و هم چنین گذشته‌نگر و بدون دوره پی‌گیری طولانی پس از درمان بوده‌اند، مطالعه حاضر یک مطالعه آینده‌نگر با حجم نمونه بیش تر و دوره پی‌گیری طولانی تر است. در این مطالعه در همه‌ی بیماران با وجود ابتلا به نوع متوسط و شدید بیماری، کاهش دوز استروئید سیستمیک به میزان نگره‌دارنده ۷/۵ میلی‌گرم روزانه در طی مدت متوسط ۱۳ ماه از شروع درمان امکان پذیر شد. در ۲۷/۲۷ درصد بیماران فقط عود مینور مشاهده شد که با افزایش مختصر یا کاهش ندادن بیش تر دوز استروئید سیستمیک برای مدتی کوتاه یا تزریق استروئید در داخل ضایعه کنترل شد و هیچ موردی از عود مازور ایجاد نشد. علی‌رغم بیش تر بودن درصد موارد عود در مردان، تفاوت آماری معنی‌دار بین مبتلایان زن و مرد از نظر ایجاد عود وجود نداشت. با توجه به بروز تمام موارد در بیماران با درگیری پوستی و مخاطی، به نظر می‌رسد این بیماران نسبت به افرادی که فقط به ضایعه‌های مخاطی یا پوستی مبتلا هستند بیش تر در معرض عود

پمفیگوس ولگاریس، ناشی از عوارض درمان خصوصاً استروئید سیستمیک است لذا کاهش مدت زمان مصرف دوز بالای استروئید بدون flare قابل توجه ضایعه ها و در نتیجه کاهش عوارض حاصل از گلوکوکورتیکوئید سیستمیک و در نهایت بهبود کیفیت زندگی این بیماران به کمک داروهایی با عوارض کم تر، ارزان و قابل دسترس مانند داپسون می تواند ارزش مند باشد. اگر چه این مطالعه به صورت باز و فاقد گروه شاهد است، ولی می تواند به عنوان زمینه ای برای مطالعه هایی با حجم نمونه بیش تر و به صورت کارآزمایی بالینی دارای گروه کنترل برای تایید یافته های فوق، مورد استفاده قرار گیرد.

قرار دارند. هم چنین به جزافت هموگلوبین در ۱۸/۱۸ درصد از بیماران که با کاهش مختصر و موقت دوز داپسون کنترل شد و قطع داپسون به علت همولیز در یک بیمار از ۲۲ بیمار، عارضه جدی و مهم دیگری که ناشی از مصرف داپسون باشد و منجر به قطع آن شود ظاهر نشد. با توجه به مشاهده ۷۵ درصد موارد از موارد افت هموگلوبین در بیماران زن و بروز همولیز منجر به قطع داپسون در یک بیمار خانم و هم چنین با توجه به متوسط سن بالای این بیماران، به نظر می رسد که احتمال بروز این عارضه ی ناشی از داپسون در خانم ها و در سنین بالا، بیش تر باشد. از آن جایی که بیش ترین مورثالیتی و موربیدیتی در بیماران

References

- 1-Burns T, Breathnach S, Cox N, et al (eds). Rook's textbook of dermatology. London: Blackwell Science, 2004: 41.3.
- 2-Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 2004: 564-66.
- 3-Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP(eds). Dermatology. London: Mosby; 2003: 457-61.
- 4-Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioperine in treatment of pemphigus vulgaris: A long term follow up. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 527-33.
- 5-Winkelmann RK, Roth HL. Dermatitis herpetiformis with acantholysis or pemphigus with response to sulfonamides: report of two cases. Arch Dermatol 1960; 82: 385-90.
- 6-Piamphongsant T. Pemphigus controled by dapsone. Br J Dermatol 1976; 94: 681-86.
- 7-Haim S, Friedman B. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. Dermatologica 1978; 156: 120-23.
- 8-Piamphongsant T, Ophaswungse S. Treatment of pemphigus. Int J Dermatol 1991; 30: 139-46.
- 9-Werth VP. Dapsone as a glucocorticoid sparing agent in pemphigus vulgaris. J Invest Dermatol 1997; 108: 658.
- 10-Bjarnason B, Skoglund C, Flosadottir E. Childhood pemphigus vulgaris treated with dapsone: a case report. Pediatr Dermatol 1998; 15: 381-83.
- 11-Heaphy MR, Albrecht J, Werth VP. Dapsone as a glucocorticoid sparing agent in maintenance phase pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 2005; 141: 699-702.
- 12-Barranco VP. Dapsone-other indications. Int J Dermatol 1982; 21: 513-14.
- 13-Herbst A, Bystryjn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 422-27.
- 14-Pettit JH. Is dapsone safe? Int J Dermatol 1981; 20: 102.
- 15-Millikan LE. The sulfones safety and efficacy. Int J Dermatol 1981; 20: 102.
- 16-Leslie KS, Gaffney K, Ross CN, et al. A near fatal case of the dapsone hypersensitivity syndrome in a patient with urticarial vasculitis. Clin Exp Dermatol 2003; 28: 496-98.
- 17-Lee KB, Nashed TB. Dapsone-induced sulfone syndrome. Ann Pharmacother 2003; 37: 1044-46.

- 18-Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 941-51.
- 19-Haim S, Fridman-Birnbaum R. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1978; 156: 120-23.
- 20-Piamphangsant T, Ophaswongse S. Treatment of pemphigus. *Int J Dermatol* 1991; 30: 139-46.
- 21-Stendahl O, Molin L, Lindroth M. Granulocyte-mediated release of histamin from mast cells: effect of myeloperoxidase and its inhibition by antiinflammatory sulfone components. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 70: 277-84.
- 22-Barranco VP. Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Arch Dermatol* 1974; 110: 563-66.
- 23-Mier PD, van den Hurk JJ. Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Br J Dermatol* 1975; 93: 471-72.
- 24-Wozel G, Barth J. Current aspects of modes of action of dapsone. *Int J Dermatol* 1988; 27: 547-52.
- 25-Niwa Y, Sakane T, Miachi Y. Dissociation of the inhibitory effect of dapsone on the generation of oxygen intermediates-in comparison with that of colchicine and various scavengers. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 2355-60.
- 26-Das PK, Uytdehaag F, Westerhof W. DDS inhibits in vitro synthesis of specific IgA and IgG antibodies by sensitized human PBL [abstract]. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 434.