

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۹، صفحات ۶۹۲ تا ۶۹۶، (۱۳۸۴)

مقایسه اثر و عوارض سه نمونه از ژل بنزوئیل پروکساید در درمان بیماری آکنه

دکتر فاطمه افشاری (استادیار)*، دکتر هدایت‌اله شیرزاده (استادیار)**، دکتر محمود رفیعیان (دانشیار)***

* گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

** گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

*** گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

چکیده

مقدمه: اخیراً عوارض نسبتاً زیادی با داروی بنزوئیل پروکساید ساخت ایران گزارش شده و تمایل به استفاده از انواع خارجی این دارو بیشتر گردیده است. با توجه به تفاوت قیمت زیاد بین نوع داخلی و خارجی این دارو این مطالعه به منظور مقایسه عوارض جانبی و درمانی بنزوئیل پروکساید ۱٪ شرکت تهران شیمی، نوع ساختنی (ساخته شده در داروخانه، از مواد اولیه مرک آلمان) و ژل وارداتی Ziko طراحی و انجام شده است.

مواد و روشها: در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور ۹۰ بیمار مبتلا به آکنه پاپولوپوستولر به ترتیب ورود به کلینیک پوست، در یکی از سه گروه دارویی فوق قرار گرفتند. در اولین مراجعه با قرار دادن یک قاب مربعی به ابعاد ۳۰×۳۰ میلی متر در نقطه میانی گونه و پیشانی، تعداد ضایعات پاپولوپوستولر بیماران شمرده شد. پس از شروع درمان بیماران در سه نوبت دیگر ویزیت شدند و از نظر میزان پاسخ به درمان و عوارض احتمالی مورد معاینه قرار گرفتند و نتایج بدست آمده با روز اول مقایسه شدند. پاسخ کمتر از ۵۰٪ کم، پاسخ بین ۵۰ تا ۷۵ درصد متوسط و پاسخ بیشتر از ۷۵ درصد مطلوب در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها: در بیمارانی که از ژل بنزوئیل پروکساید Ziko، شرکت تهران شیمی و داروی ساختنی (تهیه شده در داروخانه از ماده اولیه شرکت مرک) استفاده کرده بودند به ترتیب ۹۱٪، ۱۲٪ و ۲۷٪ جواب مطلوب مشاهده شد. تفاوت معنی داری بین خانم‌ها و آقایان از نظر جواب به درمان مشاهده نشد. اریتم شایع ترین عارضه بود که به ترتیب در مصرف کنندگان ژل بنزوئیل پروکساید Ziko، شرکت تهران شیمی و داروی ساختنی ۱۷٪، ۸۷٪ و ۴۰٪ بود. پوسته ریزی در گروههای فوق به ترتیب ۷٪، ۴۷٪ و ۳۷٪ و ایجاد خشکی به ترتیب ۷٪، ۴۰٪ و ۳۰٪ بود.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: اثر بهتر و عارضه کمتر داروی ساختنی تهیه شده در داروخانه از مواد اولیه شرکت مرک آلمان نشان دهنده اینست که اگر مواد اولیه از نظر کیفیت قابل قبول باشد تهیه دارو با کیفیت بالا در داخل کشور امکان پذیر است و همچنین احتمالاً نظارت بر تهیه مواد اولیه داروها و همچنین لحاظ نمودن قیمت بیشتر برای داروهای با کیفیت بالاتر می‌تواند در ارتقاء کیفیت مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: آکنه، بنزوئیل پروکساید، جوش، کرم زیکو.

به درمان سیستمیک نیز لازم می‌شود (۹). در اکثر اوقات نیازی به بررسی علل زمینه‌ای نیست، اگر چه آگاهی از علل احتمالی ممکن است در پروسه درمان مؤثر باشد (۱۰).

با توجه به شیوع بیماری آکنه و آثار جسمی و روحی آن، درمان مناسب این بیماری می‌تواند از اهمیت زیادی برخوردار باشد. ترکیبات زیادی در ایران برای این منظور وجود دارند که یکی از این ترکیبات بنزوئیل پروکساید است. تفاوت قیمت داروی ساخت ایران با نوع خارجی آن بسیار زیاد است ولی بعضی از پزشکان و مصرف‌کنندگان علی‌رغم این تفاوت فاحش قیمت، اصرار بر مصرف نوع خارجی این دارو را دارند. اخیراً مصرف کنندگان ژل بنزوئیل پروکساید نوع ایرانی از بروز عوارض آن شکایت زیادی داشته‌اند. لذا هدف از این تحقیق مقایسه اثر درمانی و عوارض ناشی از مصرف ژل ۱٪ بنزوئیل پروکساید تولید شرکت دارویی تهران شیمی، ژل بنزوئیل پروکساید وارداتی Ziko و ژل ۱۰٪ بنزوئیل پروکساید ساختنی (تهیه شده در داروخانه از ماده اولیه شرکت مرک آلمان)، بوده است.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور تعداد ۹۰ بیمار مبتلا به آکنه پاپولوپوستولر که به کلینیک پوست بیمارستان آیت اله کاشانی شهرکرد مراجعه کرده بودند به ترتیب مراجعه در یکی از سه گروه درمانی ذیل قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با ژل بنزوئیل پروکساید ۱۰٪ (تهران شیمی)، گروه دوم با ژل Ziko (Health Production Corporation, Newyork) و گروه سوم تحت درمان ژل بنزوئیل پروکساید ساختنی (تهیه شده در داروخانه) از مواد اولیه کارخانه مرک آلمان قرار گرفتند.

برای دو سوکور کردن مطالعه کلیه محصولات توسط داروساز داروخانه در تیوپ‌های هم شکل قرار داده می‌شد و با توجه به نوع محصول با شماره‌های ۲، ۱ و ۳ مشخص می‌گردید. پزشک معالج مسئول جمع‌آوری اطلاعات، یا بیمار از نوع محصول مصرفی بی‌خبر بودند.

مقدمه

آکنه بیماری التهابی مزمن در واحدهای پیلوسباسه است که با پیدایش کومدون، پاپول، اریتماتو و پوستول و با شیوع کمتر ندول و کیست و در بعضی موارد اسکار مشخص می‌شود (۱، ۲). این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن پوستی بوده و شایع‌ترین اختلال پوستی در دوران بلوغ می‌باشد (۱) که معمولاً در نوجوانی شروع شده و در اواسط دهه سوم زندگی بهبود می‌یابد. فعالیت آکنه و شدت آن از فردی به فرد دیگر متفاوت است. در مردان شدیدتر بوده ولی در خانم‌ها زود شروع می‌شود و ممکن است به درمان مقاوم‌تر باشد (۳). از عوامل دیگری که در ایجاد آکنه دخیل هستند عبارتند از رژیم غذایی، قاعدگی، تعریق، اشعه ماوراء بنفش، استرس، نوع شغل و هورمون‌ها (۴). عامل بیماری‌زا در آکنه سبوم است که خصوصاً به دنبال تکثیر عامل آکنه و ایجاد تغییرات در ترکیب آن تحریک شده و کومدون را می‌شود. در بیشتر بیمارانی که آکنه دارند سبوم بیش از حد طبیعی است (۴، ۵).

غدد سباسه در همه جای بدن بجز کف دستها، کف پاها، پشت پاها و لب تحتانی قرار دارند. این غدد در صورت، سینه، پشت و قسمت فوقانی خارجی بازوها بزرگترین اندازه و بیشترین تعداد را دارند (۴). کاهش تولید سبوم و ممانعت از تکثیر عامل آکنه و طبیعی کردن شاخی شدن مجرا را می‌توان از عوامل مؤثر در درمان آکنه ذکر کرد (۶، ۷). برای درمان ضایعات کومدونال و پاپول پوستولی خفیف می‌توان از ضدآکنه‌های موضعی مثل بنزوئیل پروکساید، ترتینوئین و آزلائیک اسید استفاده کرد (۸) ایزوترتینوئین یکی از مؤثرترین داروهای ضد آکنه و ترتینوئین مؤثرترین داروی کومدولیتیک موضعی به شمار می‌رود (۱).

بنزوئیل پروکساید به شکل ژل، لوسیون و کرم در غلظت‌های ۲/۵، ۵ و ۱۰٪ در دسترس است. این دارو عمدتاً خواص ضد میکروبی دارد و باعث کاهش تعداد ضایعات غیرالتهابی نیز می‌گردد (۲).

درمان موضعی معمولاً در اکثر موارد مؤثر است ولی در موارد درگیری شدید و عمیق و یا وجود ندول یا کیست نیاز

جدول شماره ۱- مقایسه اثر درمانی سه شکل دارویی در بیماران مصرف کننده بنزوتیل پروکساید

نوع دارو	جواب به درمان	کم	متوسط	مطلوب	جمع
تهران شیمی	۱۴ نفر (۵۶٪)	۸ نفر (۳۲٪)	۳ نفر (۱۲٪)	۲۵ نفر	
ساختنی	۶ نفر (۲۳٪)	۱۳ نفر (۵۰٪)	۷ نفر (۲۷٪)	۲۶ نفر	
Ziko	۰	۳ نفر (۹٪)	۲۷ نفر (۹۱٪)	۳۰ نفر	
جمع	۲۰	۲۴	۳۷	۸۱	

پاسخ کمتر از ۵۰٪ کم، پاسخ بین ۵۰ تا ۷۵ درصد متوسط و پاسخ بیشتر از ۷۵ درصد مطلوب در نظر گرفته شده است. آزمون کای اسکور اختلاف معنی داری بین سه گروه نشان داد $P > 0.05$.

اسکور (X^2) استفاده شد. مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

متوسط سن بیماران $21/19 \pm 5/9$ (۱۵-۳۷) سال بود و از نظر سن، جنس و نوع پوست تفاوت آماری نداشتند. برای بیمارانی که داروی بنزوتیل پروکساید Ziko مصرف کرده بودند جواب مطلوب در ۹۱٪ از بیماران مشاهده شد در صورتیکه این جواب در ۱۲٪ از بیماران مصرف کننده ژل شرکت تهران شیمی و ۲۷٪ بیماران مصرف کننده داروی ساختنی، تهیه شده در داروخانه دیده شد (جدول شماره ۱). از نظر جواب به درمان در خانمها ۲۵٪ جواب ضعیف، ۲۷٪ جواب در حد متوسط و ۴۸٪ جواب مطلوب بود و در آقایان این ارقام به ترتیب ۲۲٪، ۳۳٪ و ۴۵٪ بود که از نظر آماری آزمون X^2 اختلاف معنی داری نشان نداد.

جدول شماره ۲- مقایسه عارضه اریتم در سه گروه تحت درمان با داروی مختلف بنزوتیل پروکساید

نوع دارو	اریتم	دارد	ندارد	جمع
تهران شیمی	۲۶ نفر (۸۷٪)	۴ نفر (۱۳٪)	۳۰	
ساختنی	۱۲ نفر (۴۰٪)	۱۸ نفر (۶۰٪)	۳۰	
Ziko	۵ نفر (۱۷٪)	۲۵ نفر (۸۳٪)	۳۰	
جمع	۴۳	۴۷	۹۰	

با استفاده از آزمون کای اسکور مشخص شد که از نظر ایجاد اریتم در سه گروه شرکت کننده در مطالعه تفاوت معنی دار آماری وجود دارد ($P < 0.05$).

پس از اتمام تحقیق و آنالیز آماری اطلاعات، نوع محصول مصرفی برای محقق مشخص شد. بیماران بعد از اولین مراجعه و دریافت دارو در سه نوبت دیگر ویزیت می شدند. نوبت اول یک هفته بعد، نوبت دوم یک ماه بعد و نوبت سوم دو ماه بعد از اولین مراجعه بود.

در اولین مراجعه با قرار دادن یک قاب مربعی به ابعاد 30×30 میلی متر در نقطه میانی گونه، روی خطی که از چین نازولیبیال تا لاله گوش در محل اتصال آن بصورت، امتداد می یابد و همچنین در میانه پیشانی، تعداد ضایعات پاپولوپوستولر شمرده می شدند. در مراجعات بعدی نیز همان کار صورت می گرفت و از نظر تعداد ضایعات پاپولوپوستولر و همچنین بروز عوارض، بیماران معاینه می شدند و نتیجه معاینات در پرسشنامه ثبت می شد. بیماران هر شب یک لایه نازک از داروی تجویزی را روی ضایعات مورد نظر در صورت می مالیدند و به آنها توصیه می شد که تا صبح روز بعد از شستن صورت خودداری کنند. همچنین به بیماران توصیه می شد از داروها یا مواد بهداشتی آرایشی دیگر روی صورت و یا از مصرف داروهای مؤثر بر آکنه به هر صورت دیگر خودداری کنند. پاسخ کمتر از ۵۰٪ کم، پاسخ بین ۵۰ تا ۷۵ درصد متوسط و پاسخ بیشتر از ۷۵ درصد مطلوب در نظر گرفته شد. بیمارانی که در زمانهای مورد نظر مراجعه نمی کردند از مطالعه حذف می شدند. برای نمایش و تجزیه و تحلیل اثر دارو از روش فراوانی نسبی (درصد) و میانگین تعداد آکنه و برای مقایسه عوارض داروها از آزمون کای

بحث

از نظر جواب به درمان بهترین اثر را ژل Ziko داشت که در آن ۹۱٪ جواب مطلوب و ۹٪ باقیمانده جواب درمان در حد متوسط بود. این ارقام در مورد ژل تهران شیمی به ترتیب ۱۲٪ و ۳۲٪ و در مورد ژل ساختنی تهیه شده در داروخانه به ترتیب ۲۷٪ و ۵٪ بود.

از نظر عوارض در مجموع عوارض ژل Ziko کمترین و عوارض ژل شرکت تهران شیمی بیشترین بوده است.

در مورد ژل Ziko با توجه به قیمت بالای این دارو انتظار می‌رفت که اثر بهتر و عوارض کمتری داشته باشد. بعد از انقلاب اسلامی ایران در سال ۱۳۵۷ از پزشکان و دیگر دست اندرکاران تجویز و توزیع دارو از طرف بعضی افراد بخصوص بعضی از مسئولین مورد انتقاد قرار می‌گرفته‌اند که چرا نسبت به تجویز داروهای خارجی اقدام می‌نمایند. اگر چه اثر درمانی

بهتر و عوارض کمتر ژل Ziko تجویز این کرم را در مقابل گزینه‌های دیگر بطور کامل توجیه نمی‌کند و داخلی بودن تولید ژل شرکت تهران شیمی و قیمت پایین این ژل نیز بایستی در نظر گرفته شود. ولی آنچه که دور از انتظار بود اثر درمانی کمتر و عوارض بیشتر ژل شرکت تهران شیمی در مقایسه با ژل ساختنی تهیه شده در داروخانه می‌باشد. این مسئله می‌تواند نشان دهنده کیفیت پایین مواد اولیه مصرفی در تولید بسیاری از داروهای ساخت ایران و از جمله ژل بنزوئیل

پروکساید باشد و این مسئله غیر قابل توجیه است و برای رفع این معضل بایستی چاره اندیشی کرد. اینکه چرا بعد از ۲/۵

دهه که از انقلاب اسلامی ایران و طرح ژنریک ایران می‌گذرد و هنوز کیفیت داروها در حدی غیر قابل قبول است می‌تواند

دلایل مختلفی داشته باشد. رقابت در هر کجا یکی از عوامل اصلی رشد است. در ایران بعد از انقلاب با اجرای طرح

ژنریک، داروها همگی با نام ژنریک (یکسان) و با قیمت یکسان تولید و به فروش می‌رسیده‌اند. با توجه به نیاز بالای

داخل کشور تقریباً کلیه داروهای تولید داخل بدون مشکل مصرف می‌شده و لذا هیچ شرکت تولید کننده‌ای نیاز به ارتقاء

کیفیت را احساس نمی‌کرده است. از طرفی با توجه به ثابت بودن قیمت، بالا بردن کیفیت برای شرکت تولید کننده، مقرون

پاسخ به درمان در گروه سنی زیر ۲۰ سال و بالای ۲۰ سال نیز یکسان بود و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

اریتم شایع‌ترین عارضه‌ای بود که در بیماران مشاهده شد. بیشترین اریتم در ژل بنزوئیل پروکساید شرکت تهران شیمی (۸۷٪) و کمترین آن با ژل Ziko (۱۷٪) دیده شده (جدول شماره ۲).

ایجاد پوسته ریزی نیز در گروه مصرف کننده داروی تهران شیمی بیشترین (۴۷٪) و در مصرف کنندگان ژل Ziko کمترین (۷٪) مشاهده شد (جدول شماره ۳).

ایجاد خشکی در مصرف کنندگان ژل تهران شیمی با ۴۰٪ بیشترین و در مصرف کنندگان Ziko با ۷٪ کمترین شیوع را داشت (جدول شماره ۴). عارضه داروها از نظر بیرنگ شدن موهای منطقه مورد مصرف و ایجاد تاول در هر سه گروه دارویی کم و از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت.

جدول شماره ۳- مقایسه اثر عارضه پوسته ریزی اریتم در سه گروه تحت درمان با داروهای مختلف بنزوئیل پروکساید

نوع دارو	پوسته ریزی	دارد	ندارد	جمع
تهران شیمی	۱۴ نفر (۴۷٪)	۱۶ نفر (۵۳٪)	۳۰	
ساختنی	۱۱ نفر (۳۷٪)	۱۹ نفر (۶۳٪)	۳۰	
Ziko	۲ نفر (۷٪)	۲۸ نفر (۹۳٪)	۳۰	
جمع	۲۷	۶۳	۹۰	

با استفاده از آزمون کای اسکور مشخص شد که از نظر ایجاد پوسته ریزی بین سه گروه شرکت کننده در مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد ($P < 0.05$).

جدول شماره ۴- مقایسه ایجاد خشکی در سه گروه تحت درمان با داروهای مختلف بنزوئیل پروکساید

نوع دارو	خشکی	دارد	ندارد	جمع
تهران شیمی	۱۲ نفر (۴۰٪)	۱۸ نفر (۶۰٪)	۳۰	
ساختنی	۹ نفر (۳۰٪)	۲۱ نفر (۷۰٪)	۳۰	
Ziko	۲ نفر (۷٪)	۲۸ نفر (۹۳٪)	۳۰	
جمع	۲۳	۶۷	۹۰	

با استفاده از آزمون کای اسکور مشخص شد که از نظر ایجاد خشکی بین سه گروه شرکت کننده در مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد ($P < 0.05$).

قابل قبول باشد تهیه دارو با کیفیت بالا در داخل کشور کار مشکلی نیست.

عامل مهم دیگری که می‌تواند در کیفیت داروهای ساخت داخل تأثیر بگذارد نظارت بر تولید و تأثیر داروست. اگر مراکز مسئول بر واردات مواد اولیه و تولید دارو نظارت مستمر داشته باشند و برای کیفیت دارو چه از نظر ظاهری و چه از نظر اثر و عوارض حد مشخص تعیین کنند، تهیه کنندگان دارو حداقل انگیزه را برای تولید بهتر دارو خواهند داشت.

لذا با توجه به موارد فوق به نظر می‌رسد هر چه زودتر بایستی نسبت به طرح ژنریک و یکسان بودن نام داروها و ثابت بودن قیمت دارو از یک طرف و بر نظارت به تولید دارو از طرف دیگر تجدید نظر شود.

تقدیر و تشکر

از آقایان دکتر مهرزاد مختاری و خانم دکتر فروزان گنجی که در انجام این تحقیق ما را یاری کرده‌اند و همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد که بودجه مورد نیاز را تأمین کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

به صرفه نبوده است چرا که ارتقاء کیفیت بخصوص در مورد داروها که نیاز به مواد اولیه با کیفیت بالا دارند افزایش هزینه را به دنبال دارد.

اگر این مسئله از جنبه دیگر مورد بررسی قرار گیرد ارتقاء کیفیت در تهیه داروهای تولید داخل توجیه پذیر خواهد بود. امروزه هر سال مبلغ بالایی برای تهیه داروهای وارداتی از ایران خارج می‌شود که در اکثر موارد این خروج ارز صرف وارد کردن داروهائی می‌شود که مشابه داخلی آنها موجود است.

داروهای خارجی اکثراً دهها و گاهی صدها برابر داروی ساخت داخل هزینه بر می‌دارند و بدون اینکه تأثیری در اشتغال زائی داشته باشند باعث خروج ارز از کشور می‌شوند. حال اگر فقط درصد ناچیزی از هزینه مربوطه صرف بهبود کیفیت تهیه داروهای ساخت داخل شود می‌تواند با توجه به هزینه تولید کمتر و قیمت پایین تر در مقایسه با داروهای خارجی مانع ورود آنها بشود.

اثر بهتر و عارضه کمتر داروی ساختنی تهیه شده در داروخانه نشان دهنده اینست که اگر مواد اولیه از نظر کیفیت

منابع

- Habif T. Skin diseases: diagnosis and treatment, London: Mosbey, 2000; 350-360.
- Liao DC. Management of acne. J Fam Pract, 2003; 52: 45-51.
- Guy FG. Acne Vulgaris: a clinical review. BMJ, 2002; 325: 475-479.
- Champion RK, Wilkinson R. Ebling textbook of dermatology. Third ed. Blackwell Scientific Publications, 1999; 1035-37.
- John JR, Russell MD. Topical therapy for acne. Am Family Physician, 2000; 61: 357-66.
- Jasen T. Advances and perspectives in acne therapy, Eur J Med Res, 1997; 24: 321-24.
- Steven F, Careccia RE, Kelly LB, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physic, 2004; 69(9): 1-10.
- Webster G. Combination of azelaic acid therapy for acne vulgaris dermatol: 2002; 47-50.
- Ebbing F. Text book of dermatology. Vol III Boston: Blackwell Scientific publication: 1999; 1699-1744.
- Leyden J. New understandings in the pathogenesis of acne. J Am Acad Dermatol, 1995; 32: 15-25.