خودآموزی

استفاده از رتینویید در بیماری‌های پوستی

دکتر گلرنگ طریقت صابر ، دکتر الهام عسکری ، دکتر نگین نورایی

ویتامین A (رتینول) و مشتقات سنتتیک آن به‌عنوان رتینویید شناخته می‌شوند، که اثر عمیقی بر روی رشد جنینی، بازسازی، بینایی، التهاب، سیستم ایمنی و تمایز و تکثیر بافت‌های نرمال و بدخیم، اعمال می‌دارد.

با بررسی شیمیایی بر روی مولکول مادر و اصلی، سه نسل از رتینویید ساخته شده است (نسل اول: رتینوییدهای غیرآروماتیک مثل all–trans retinoic acid یا Retinoin (رتینویین)، 13–cis–retinoic acid، نسل دوم: رتینوییدهای مونوآروماتیک مثل etretinate، acitretin و نسل سوم: مشتقات رتینوییدهای پلی‌آروماتیک مثل tazarotenic acid و adapalene) به جدول ۱ توجه کنید.

رتینوییدها اثرات بیولوژیک خود را از طریق فعال کردن گیرنده‌های هسته‌ای و تنظیم ترانس‌کریپشن ژنی اعمال می‌دارند. دو دسته از گیرنده‌های رتینویید عبارتند از: گیرنده‌های رتینوییک اسید (RARs) و گیرنده‌های X رتینویید (RXRs)، با زیرمجموعه‌هایی در هر دو دسته. برخی از این گیرنده‌ها به اثرات درمانی مربوط می‌باشند و برخی باعث ایجاد سمیت

می‌شوند. به منظور دستیابی به فرآورده‌هایی که برای گیرنده خاص در شرایط خاص، انتخابی‌تر عمل کند [تاکنون بیشتر از ۵۰۰۰ آنالوگ رتینویید اسید سنتز شده است]. این گونه انتظار می‌رود که رتینوییدهایی با خاصیت انتخابی بر گیرنده، بیشترین اثر درمانی و کمترین اثرات جانبی را دارند در حالی که رضایت بیمار را هم افزایش می‌دهد.

■ آکنه

آکنه در محل پیلوسباسه (مربوط به مو و غدد چربی) که متشکل از سلول های اپیدرمال موجود در کنار فولیکول مو و غدد چربی می‌باشد، ایجاد می‌شود. آکنه با کراتینه شدن فولیکول شروع می‌شود و به تشکیل کومدو (Comedo) منتهی می‌شود. اگر دهانه فولیکول به اندازه کافی متسع شود تا باعث بیرون ریخته شدن این ماده شود، یک کومدوی باز (سرسیاه) تشکیل می شود که ضایعه ای رسیده و غیرالتهابی است. ولی اگر دهانه فولکول به اندازه کافی متسع نشود یک کومدوی بسته (سرسفید) ایجاد می‌شود که مستعد تبدیل شدن به یک ضایعه ملتهب می‌باشد.

در فرم های شدیدتر این ضایعات ملتهب به‌عنوان پاپول، پوسچول، ندول و سمیت ظاهر می‌شوند و با پیشرفت آکنه، این ضایعات بزرگ‌تر و عمیق‌تر شده و غیر از صورت به نقاطی مثل تنه و قسمت‌های بالای شانه هم پخش می‌شود.

□ ایزوترتینویین

این دارو در سال ۱۹۸۲ در درمان آکنه ندولار عودکننده شدید (recalcitrant nodular acne severe)، مورد تایید FDA قرار گرفت. ایزوترتینویین یا 13–cis retinoic acid، (Accutane) به‌عنوان یک داروی آلترنیتیو در طول زندگی بسیاری از افراد می‌باشد و این در حالی است که این دارو یک داروی تراتوژن قوی می‌باشد. هرچند تمام جنین‌های در معرض ایزوترتینویین دچار آنومالی نخواهند شد اما اگر هر جنینی حتی به مدت بسیار کوتاهی در معرض ایزوترتینویین قرار بگیرد می‌تواند تحت تاثیر این دارو قرار بگیرد. تجویز و مصرف ایزوترتینویین تحت نظر قوانین جدی می‌باشد که تجویزکننده، داروساز و بیماران باید از آن تبعیت کنند.

هرچند ایزوترتینویین خوراکی بیشترین اثر را بر درمان آکنه دارد ولی معمولاً به دلیل عوارض جانبی خاص آن و نیاز به کنترل بیمار حین درمان، برای موارد بسیار شدید که به درمان های معمول پاسخ نمی‌دهند، رزرو می‌شود.

تنها زن‌هایی که حامله نیستند و متعهد به استفاده از دو روش موثر پیشگیری در حین درمان هستند و برای یک ماه بعد از قطع دارو از روش های جلوگیری موثر استفاده می‌کنند، می‌توانند از این دارو استفاده کنند.

ایزوترتینویین از تشکیل کومدوهای جدید و

خودآموزی

جدول ۱ـ رتینوییدها در درماتولوژی بالینی

موارد مصرف	شکل دارویی و دوز دارویی	نام تجاری	نام ژنریک
			فرم‌های سیستمیک
پزوریازیس شدید در بالغین	کپسول‌های 10-25mg	Soriatane	Acitretin
آکنه ندولار عودکننده شدید	کپسول‌های 10-20-40mg	Accutane	Isotretinoin
			فرم های موضعی
آکنه ولگاریس	کرم 0.1٪ (تیوپ 15-45g) ژل 0.1٪ (تیوپ 15-45g)	Differin	Adapalene
چروکیدگی‌های ظریف و سطحی در صورت، هیپوپیگمانتاسیون، هایپرپیگمانتاسیون رنگی (به شکل خال) در صورت و کک‌مک‌های خوش‌خیم در صورت	کرم 0.1٪ (تیوپ 30g)	Avage	Tazarotene
پلاک پزوریازیس (plaque psoriasis) پلاک پزوریازیس و آکنه ولگاریس پلاک پزوریازیس پایدار پلاک پزوریازیس و آکنه ولگاریس پایدار	کرم 0.05٪ (تیوپ 30-60g) کرم 0.1٪ (تیوپ 30-60g) ژل 0.05٪ (تیوپ 300-100g) ژل 0.1 درصد (تیوپ 30-100g)	Tazorac	tazarotene
چروک‌های سطحی و ظریف صورت	کرم 0.02٪ (تیوپ 40g) کرم 0.05٪ (تیوپ 20-40-60g)	Renova	tretinoin
آکنه ولگاریس	کرم 0.1٪، 0.05٪، 0.025٪ (تیوپ 20-45g) ژل 0.01٪، 0.025٪ (تیوپ 15-45g) مایع 0.05٪ (بطری 25ml) ژل 0.04٪ (تیوپ 20-45g) ژل 0.1٪ (تیوپ 20-45g)	Retin-A	tretinoin
آکنه ولگاریس	کرم 0.025٪ (تیوپ 20-45g) ژل 0.25٪ (تیوپ 15-45g)	Retin-A Micro	tretinoin
آکنه ولگاریس	کرم 0.025٪ (تیوپ 20-45g) ژل 0.025٪ (تیوپ 20-45g)	Avita	tretinoin

خودآموزی

ضایعات ملتهب جلوگیری می‌کند. بدینوسیله که سایز و ترشح غدد چربی را کاهش می‌دهد و کراتینه شدن فولیکول را نرمال کرده و اثرات ضدالتهابی اعمال می‌دارد.

محصولات سبوم با مهار رقابتی رتینول دهیدروژناز ۴، تا ۹۵ درصد کاهش می‌یابند. رتینول دهیدروژناز ۴ آنزیمی است که تولید پوستی دی‌هیدروتستوسترون و آندروستنیون را واسطه‌گری می‌کند.

پیشرفت‌های بالینی در بیماران دارای آکنه ندولار موقتی است و مرتبط با کاهش ترشح سبوم می‌باشد و به دوز و طول مدت درمان با ایزوترتینویین بستگی دارد.

از آنجایی که ایزوترتینویین بسیار لیپوفیل است، جذب آن به همراه غذای چرب افزایش خواهد یافت. پیک غلظت پلاسمایی و پیک کل در معرض قرار گرفتن (total exposure) این دارو به همراه غذای چرب بیشتر از حالت ناشتا می‌باشد. ایزوترتینویین بیشتر از ۹۹/۹ درصد به پروتئین‌های پلاسما، خصوصاً آلبومین باند می‌شود. در طی مصرف خوراکی حداقل سه متابولیت در پلاسمای انسان شناسایی شده است. متابولیت‌ها و فرم‌های کونژوگه آن به طور مساوی در مدفوع و ادرار یافت می‌شود. در طی مصرف خوراکی، ایزوترتینویین در مایع منی مردان نیز یافت می‌شود. میزان ایزوترتینویین که در طی نزدیکی، از مرد به شریک جنسی‌اش منتقل می‌شود بسیار کمتر از مقداری است که زن در مصرف ۴۰mg از فرم خوراکی آن دریافت خواهد کرد لذا به نظر می‌رسد که انتقال از این راه از مرد به زن، تراتوژن نیست.

کپسول‌های ایزوترتینویین همیشه باید همراه غذا خورده شوند تا ماکزیمم جذب را داشته باشند.

پزشک باید قبل از افزایش دوز از بیمارانی که آکنه‌های ندولار مقاوم دارند نسبت به پذیرش بیمار در مورد دستورالعمل مصرف همراه غذا، سوال کنند. دوز پیشنهادی محدوده ۰/۵ تا ۱mg/kg روزانه در دو دوز منقسم همراه غذا به مدت ۲۰ ـ ۱۵ هفته می‌باشد. در طی درمان، دوز باید با توجه به پاسخ بیمار و بروز اثرات معکوس که برخی وابسته به دوز می‌باشند، تنظیم گردد.

در مورد بالغین با درجات شدید بیماری (درگیری تنه و وجود زخم) ممکن است تا جایی که امکان داشته باشد دوز را تا حد ۲mg/kg/day هم افزایش داد. اگر ۷۰ درصد تعداد کل ندول‌ها تا پایان ۲۰ ـ ۱۵ هفته درمان کاهش پیدا کردند، ایزوترتینویین باید قطع شود. اگر ندول‌ها دوباره ظاهر شوند، دوره دوم درمان بعد از حداقل ۸ هفته می‌تواند آغاز شود.

ایزوترتینویین به صورت کپسول ژلاتینی نرم در دوزهای ۴۰mg، ۲۰، ۱۰ برای مصرف خوراکی موجود می‌باشد.

هرچند پاسخ به درمان در افراد جوان و مسن متفاوت است اما بالا رفتن سن دلیلی بر افزایش

خودآموزی

خطر درمان با ایزوترتینویین نمی‌باشد. در تجویز ایزوترتینویین برای بیماران ۱۷ ـ ۱۲ سال می‌بایست احتیاط کرد خصوصاً اگر سابقه بیماری متابولیک و یا ساختاری استخوان وجود داشته باشد.

ایزوترتینویین در دسته X دارویی قرار دارد و قطعاً در خانم‌های باردار منع مصرف دارد.

نقص های مادرزادی در نوزادانی که مادرانشان در معرض ایزوترتینویین قرار گرفته بودند شامل جمجمه، گوش، چشم و هم‌چنین نافرمی‌ها و بدشکلی‌های صورت و شکاف کام می‌باشد. نقص‌های داخلی، غده تیموس، سیستم عصبی مرکزی، سیستم قلبی ـ عروقی و غده پاراتیرویید (نقص هورمونی) را درگیر می‌سازد.

در برخی موارد این نواقص حتی منجر به مرگ هم شده‌اند. مادران شیرده (مادرانی که از نوزادان خود بعد از تولد مراقبت می‌کنند) نباید ایزوترتینویین مصرف کنند.

اثر داروی خوراکی ایزوترتینویین در آکنه‌های ندولوسیستیک (nodulocystic acne) دراماتیک است. بسیاری از بیماران به دوره ۴ تا ۶ ماهه درمانی پاسخ می‌دهد. در کل پوسچول سریع‌تر از پاپول و ندول از بین می‌رود. ضایعات روی صورت، بالای شانه و پاها بسیار سریع‌تر از ضایعات تنه پاسخ می‌دهند. نتایج سودمند عموماً در ماه‌های اول تا دوم درمان اولیه بدیهی نمی‌باشد. اما نتایج سودمند درمانی تا ماه‌ها بعد از قطع درمان ادامه می‌یابد.

عود آکنه بعد از درمان خوراکی ایزوترتینویین، غیر معمول نمی‌باشد و با دوزهای پایین بیشتر از دوزهای بالا در طی سال اول درمان دیده می‌شود.

از جمله فاکتورهایی که باعث عود بیماری می‌شود شامل آکنه شدید، تاریخچه طولانی آکنه، آکنه تنه و جنسیت زن می‌باشد.

تداخل دارویی با رتینویید خوراکی در جدول ۲ خلاصه شده است. خانمی که ایزوترتینویین خوراکی مصرف می‌کند نباید حامله شود. مصرف‌کننده باید راهنمای دارویی موجود در بسته هر دارو را در مورد تداخل آن دارو با کنتراسپتیوهای خوراکی بررسی کنند چون برخی از داروها اثر این کنتراسپتیوها را کاهش می‌دهند.

اثرات معکوس وابسته به تجویز سیستمیک رتینویید شامل خشکی و تحریک و قرمزی بافت‌های مخاطی ـ پوستی و اثرات تهدیدکننده حیات شامل اختلالات متابولیک و آسیب‌های عضو، می‌باشد.

جدول ۳ و ۴ اطلاعات بیشتری را در مورد اثرات معکوس و پارامترهای کنترل کننده در اختیار قرار می‌دهد.

بعضی دیگر به حضور ایزوترتینویین در لیست ۱۰ داروی اول همراه با گزارشات افسردگی و خودکشی FDA اشاره می‌کنند. یک هشدار در مورد ارتباط اجتماعی مصرف

خودآموزی

جدول ۲ـ تداخل دارویی رتینویید سیستمیک

■ **کنتراسپتیو**

□ اثر پروژستین تنها (Only progestin) میکرو دوز (mini pill) کاهش می‌یابد.

□ اثر کنتراسپتیوها که به‌صورت خوراکی، موضعی، تزریقی، کاشتنی و یا محصولات پیشگیری از بارداری قراردادنی مصرف می‌شوند ممکن است با مصرف هم‌زمان رتینویید کاهش یابد.

■ **آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین**

□ مصرف توام ممنوع می‌باشد چون هر دو باعث افزایش خوش‌خیم فشار داخل جمجمه‌ای می‌شوند.

■ **فنی‌توین**

□ از آنجایی که هر دوی این داروها پروتئین بایندینگ بالایی خصوصاً به آلبومین دارند، مصرف توام این دو باعث کاهش بایندینگ فنی‌توین شده و در نتیجه ایجاد اثرات سمی را باعث می‌شود.

□ رتینویید ممکن است برای سلامت اسکلت زیان‌آور باشد و همان طور که می‌دانیم فنی‌توین هم ایجاد استئومالاسی (نرمی استخوان) می‌کند. لذا مصرف این دو دارو باید بااحتیاط باشد چون ممکن است این اثر یکدیگر را تشدید کنند.

■ **کورتیکواستروید**

□ مصرف مزمن کورتیکواستروید باعث ایجاد اوستئوپورز (پوکی استخوان) می‌شود. رتینویید نیز می‌تواند بر روی دانسیته استخوان اثر بگذارد که مصرف توام این دو دارو باید در نظر گرفته شود.

■ **متوترکسات**

□ مصرف توام acitretin و methotrexate ممکن است خطر سمیت کبدی را بالا ببرد.

■ **اتانول**

□ مصرف اتانول به همراه acitretin تشکیل etretinate را افزایش و زمان posttherapy را افزایش می‌دهد. در نتیجه مصرف کنتراسپتیو موثرتری لازم است.

■ **کاهنده‌های قند خون**

□ Acitretin اثرات کاهندگی قند خون گلی‌بنکلامید را تقویت می‌کند.

■ **ویتامین A**

□ مصرف توام این دو دارو خطر هایپرویتامینوز A را افزایش می‌دهد.

خودآموزی

ایزوترتینویین با افسردگی و خودکشی در سال ۲۰۰۱ انتشار یافته است.

FDA همچنین هشدار داد که افراد مصرف کننده ایزوترتینویین همچنین ممکن است رفتارهای تهاجمی و خشونت آمیز، سایکوز، افکار خودکشی، اقدام به خودکشی و ناپایداری عاطفی را تجربه کنند. در عده‌ای از بیماران این علایم بعد از قطع درمان فروکش کرد و با مصرف مجدد ایزوترتینویین دوباره رخ داد. همچنین تغییرات الگوی خطرات گزارش شده است. هنوز روشن نیست که آیا علایم روان پزشکی در گذشته خطر وقوع حوادث خطرناک روان پزشکی را در بیماران مصرف کننده ایزوترتینویین افزایش می دهد یا خیر، اما با توجه به هشدارهایی که در داخل بروشور بسته دارو آورده شده است، وضعیت روانی بیماران باید به صورت مرتب قبل و حین درمان پایش شود. علی رغم همه تلاش ها و منابع فراوان در دسترس بیماران و ارایه کنندگان مراقبت سلامت، بیماران استفاده کننده از ایزوترتینویین هنوز حامله می شوند. در سال ۲۰۰۴، ۴ تولید کننده ایزوترتینویین (برای مثال Amnesteem، Sotret، Claravis، Accutane) با CovanceInc برای ایجاد و اجرای یک برنامه ارتقا یافته مدیریت خطر حاملگی برای به حداقل رساندن مواجهه جنین با ایزوترتینویین به توافق رسیدند. این برنامه شامل ثبت بیمار / داروساز، الزام برای ارایه نتایج تست از آزمایشگاه های معتبر تایید شده و تایید نتایج منفی تست حاملگی توسط تجویزکننده / داروساز هر ماه پیش از تجویز یا تحویل ایزوترتینویین و همچنین تعامل منظم بیمار با سیستم مرتبط با طب جلوگیری از بارداری، خواهد بود.

تجویزکننده ها (پزشکان)، باید هنگام تحویل ایزوترتینویین نیازمندی های دقیقی را در نظر گیرند، برای مثال آن ها نباید بیشتر از داروی مورد نیاز برای ۳۰ روز را در یک نسخه تحویل دهند، نسخه های ایزوترتینویین باید دارای یک برچسب اعتبار باشند، که تایید کننده این مساله است که بیماران مونث دارای ویژگی های لازم دستورالعمل های خاص طی هفت روز از تاریخ اعتبار بوده اند. برای تجدید نسخه نیاز به نسخه جدید و برچسب اعتبار معتبر می باشد. نسخه های کامپیوتری یا تلفنی مجاز نمی باشند.

بیماران باید یک راهنمای دارویی را هر مرتبه که ایزوترتینویین تحویل داده می شود، دریافت دارند. داروسازان تحویل دهنده ایزوترتینویین باید تکرار کننده مشاوره در زمینه جلوگیری از بارداری و عوامل خطر حاملگی را به صورت ماهانه تکرار کنند.

شما باید راهنمایی های پزشک و داروسازتان را درک کنید و خود را به انجام موارد ذکر شده متعهد سازید، که شامل امضای فرم های رضایت آگاهانه در مورد ریسک نقایص جنینی می باشد.

خودآموزی

اگر شما یک خانم دارای توانایی بارداری می‌باشید، نباید از نوشابه‌ها یا محصولات دارای اتانول طی مصرف Acitretin و ۲ ماه پس از قطع دارو استفاده کنید. در غیر این صورت Acitretin به رتینوییدهای متفاوتی تغییر خواهد یافت که برای مدت زمان بسیار طولانی در بدن شما باقی خواهد ماند و شما را در معرض خطر بالای تولد نوزادی دارای نقایص مادرزادی قرار می‌دهد. از مصرف هر گونه داروهایی که بدون نسخه تحویل داده می‌شود مثلاً (St.John's wort) بدون مشورت با پزشک یا داروسازتان خودداری کنید این گونه داروها ممکن است با رتینویید خوراکی شما تداخل پیدا کنند و یا موجب از بین رفتن اثر قرص‌های جلوگیری از بارداری شوند.

□ مکمل‌های ویتامین A را مصرف نکنید.

□ داروی خود را همراه غذا مصرف کنید.

□ در داروهای خود با فرد دیگری شریک نشوید.

□ در مورد اثرات احتمالی دارو بر روی جنین با پزشک خود مشورت کنید، اگر طی درمان با رتینویید خوراکی حامله شدید یا در هر زمانی حداقل طی ۳ سال بعد از قطع Acitretin یا طی یک ماه بعد از قطع درمان ایروترتینویین حامله شدید.

□ اگر شما Acitretin مصرف می‌کنید از اهدا کردن خون خود در طی درمان و حداقل سه سال بعد از قطع دارو خودداری کنید. اگر شما ایزوترتینویین مصرف می‌کنید، از اهدا کردن خون خود طی درمان و برای یک ماه پس از قطع دارو خودداری کنید.

□ از جویدن یا گاز زدن کپسول های ایزوترتینویین خودداری کنید. برای جلوگیری از گلودرد آن‌ها را به صورت کامل و با یک لیوان پر از آب قورت دهید.

□ از نور مستقیم آفتاب دوری کنید، لامپ‌های خورشیدی Sun lamps و تخت‌های مخصوص برنزه شدن tanning beds، هنگام مصرف این دارو خودداری کنید زیرا پوست شما به آسانی می‌سوزد.

□ از کرم‌های ضدآفتاب استفاده کنید و لباس‌های محافظ بپوشید تا زمانی که تحمل قطعی شده باشد.

□ از تحریک کننده‌های پوست (مانند واکس‌ها، لایه‌بردارهای شیمیایی و روش‌های dermabrasion) هنگامی که از ایزوترتینویین استفاده می‌کنید و برای حداقل ۶ ماه بعد از آن خودداری کنید. زیرا ممکن است اسکار ایجاد کنند.

□ از مصرف داروهای بدون نسخه آکنه، مواد قابض، محصولات پوستی که دارای الکل فراوان هستند در طی دوران مصرف ایزوترتینویین بدون اجازه پزشکتان خودداری کنید زیرا ممکن است پوست شما را تحریک کنند.

□ هنگام رانندگی در شب دقت کنید، زیرا ممکن است به علت مصرف دارو بینایی شما در تاریکی مختل شود.

خودآموزی

جدول ۳ـ اثرات معکوس وابسته به رتینویید سیستمیک

■ **اثرات مخاطی ـ پوستی وابسته به دوز**

□ لب‌های خشک در ۱۰۰ درصد بیماران دیده می‌شود.

□ پوست خشک تقریباً در ۷۰ درصد بیماران

□ شکنندگی پوست و ناخن، فلس‌فلس شدن، از دست دادن ابرو و مژه، نازک شدن مو

■ **اثرات معکوس بر روی پروفایل لیپید (درصد افرادی که این تغییر را تجربه می‌کنند)**

□ افزایش تری‌گلسیرید (۶۶٪ acitretin, ۲۵٪ isotretinoin)

□ افزایش کلسترول (۳۳٪ acitretin, ۷٪ isotretinoin)

□ کاهش HDL-C (۴۰٪ acitretin, ۱۵٪ isotretinoin)

■ **سمیت کبدی**

□ افزایش AST، ALT، GGT، LDH (۱۵ درصد افراد در درمان با isotretinoin، ۳۳ درصد افراد در درمان با acitretin، مرگ‌های وابسته به هپاتیت هم اتفاق می‌افتد).

■ **اثرات بر روی چشم**

□ کاهش دید در شب، خشکی چشم، کاهش تحمل به لنزهای تماسی، قسمت حاجب قرنیه‌ای (Corneal opacities)

■ **علایم روانی**

□ افسردگی، رفتار تهاجمی وحشیانه، رفتارهای خود آسیب‌رسانی، افکار خودکشی، خودکشی

■ **تومور کاذب مغزی**

□ ممکن است با مونوتراپی اتفاق بیفتد، در مصرف هم‌زمان با تتراسایکلین افزایش می‌یابد.

■ **پانکراتیت**

□ ممکن است در عدم حضور لیپیدهای افزایش یافته اتفاق بیفتد ولی در حضور (وجود) هایپرتری‌گلسیرید و هایپرکلسترولومیا بیشتر معمول می‌باشد.

■ **بیماری‌های قلبی ـ عروقی**

□ مربوط به پروفایل غیرنرمال لیپیدها

■ **ناهنجاری‌های استخوانی**

□ پرسازی استخوان‌های ستون فقرات، زانو، مفاصل مچ پا، تغییرات دانسیته مینرال استخوانی، پوکی استخوان، شکستگی‌های استخوانی، تاخیر در تسکین استخوان‌ها با ایزوترتینویین

خودآموزی

ادامه جدول ۳

■ **هایپر ویتامینوزیس A**

□ همراهی با مصرف مکمل‌های ویتامین A در دوزهایی بیشتر از مقادیر توصیه شده مجاز ویتامین A در رژیم غذایی

■ **بدتر شدن موقت وضعیت**

□ طی درمان اولیه، رتینوییدهای سیستمیک ممکن است آکنه یا پسوریازیس را بدتر کنند.

■ **اختلال شنوایی**

□ با ایزوترتینویین گزارش شده و ممکن است پس از قطع درمان ادامه یابد.

■ **سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)**

□ در بیماران مصرف کننده ایزوترتینویین بدون سابقه قبلی IBS گزارش شده است.

■ **افزایش حساسیت / آنافیلاکسی**

□ بیماران ممکن است به رتینوییدها یا هر دوزی exipients آلرژیک باشند. در مورد ارتباط ایزوترتینویین با حوادث روانپزشکی اتفاق نظر وجود ندارد. عده‌ای پیشنهاد می‌کنند که شواهد اپیدمیولوژیک به نفع ارتباط بین ایزوترتینویین و افسردگی به میزان کافی وجود ندارد و به مطالعاتی اشاره می‌کنندکه بروز اضطراب، افسردگی، افکار مربوط به خودکشی در بیماران دچار آکنه را نشان داده‌اند. یک مطالعه نشان داده است که عملکرد روانی اکثر بیماران مصرف‌کننده ایزوترتینویین به تدریج که پوست آن‌ها از آکنه پاک می‌شود، بهتر شده است. اما بخش کوچکی از بیماران ممکن است بدتر شدن افسردگی از قبل موجود یا علایم جدید افسردگی را طی مصرف ایزوترتینویین تجربه کنند.

□ استفاده از لنزهای تماسی به علت اثرات خشک کنندگی این داروها ممکن است مشکل باشد.

□ آکنه یا پسوریازیس شما ممکن است در ابتدای درمان بدتر شود، بهبودی کامل مدتی زمان می‌برد.

□ قند خون خود را به‌صورت متناوب چک کنید.

□ اگر علایم افسردگی و یا تمایل به آزار خود یا دیگران در شما ایجاد شده به پزشک خود اطلاع دهید.

□ اگر طی مصرف ایزوترتینویین، دچار درد مفاصل، عضلات یا قفسه سینه شده به پزشک یا داروساز خود اطلاع دهید.

□ از مصرف آنتی بیوتیک های خانواده تتراسایکلین ها با رتینوییدهای خوراکی خودداری کنید زیرا ترکیب آن‌ها ممکن است فشار داخل جمجمه‌ای را به میزان خطرناکی افزایش دهد.

اگر خانمی طی مصرف ایزوترتینویین حامله شود، تجویز کننده دارو و بیمار باید درباره

اثرات ایزوترتینویین بر روی جنین با یکدیگر گفتگو و بحث کنند. تجویزکنندگان و داروسازان تشویق می‌شوند که تمام موارد حاملگی را به برنامه FDA–Medwatch یا به یک شرکت بازاریابی ایزوترتینویین گزارش دهند.

■ درمان رتینوییدموضعی برای آکنه

رتینوییدهای موضعی بخش مهمی از درمان آکنه را تشکیل می‌دهند زیرا آن‌ها کومدون‌های کوچک (میکروکومدون‌ها) را هدف قرار می‌دهند. در ابتدا، رتینوییدهای موضعی برای آکنه کومدونی (غیرالتهابی) استفاده می‌شدند. امروزه، به‌علت آگاهی جدید از ویژگی‌های ایمونومدولاتوری و کارآمدی آن‌ها علیه جزء التهابی آکنه، به‌عنوان خط اول درمان برای بسیاری از آکنه‌های التهابی خفیف تا متوسط داروهای انتخابی هستند. رتینوییدهای موضعی بیش از ۳۰ سال برای درمان آکنه ولگاریس مورد استفاده قرار گرفته‌اند. گرچه استفاده از آن‌ها به‌علت بروز بالای آزردگی موضعی بسیاری از بیماران، محدود شده است. جستجو برای ایجاد ترکیبات رتینوییدو سیستم‌های انتقالی ملایم‌تر ادامه دارد. رتینوییدها، پوسته پوسته شدن اپی‌تلیوم فولیکولار را نرمال می‌کنند، کراتینیزاسیون را تنظیم کرده و بر پاسخ‌های التهابی تاثیر می‌گذارند. این اثرات به وسیله واکنش‌های بین رتینوییدها و RARs میانجیگری می‌شود. فعال شدن این رسپتورها ممکن است تغییراتی را در ژنی که عملکرد پوست را تنظیم می‌کند، ایجاد کند. ترتینویین و Adapalene RAR–gamma را فعال می‌کند، که به‌صورت غالبی توسط اپیدرمیس انسان بیان می‌شود. Adalapene دارای عملکردهای فارماکولوژیکی مشابه سایر ترتینوییدهای دیگر است اما فعالیت ضدالتهابی قوی‌تری را هم در محیط invitro و هم invivo نشان داده است. Adalapene با RXRs ها واکنش نشان نمی‌دهد، RXRs همراه RARs برای اثر بر مسیرهای هورمونی فعالیت می‌کنند که ممکن است در ایجاد اثر مضر درمان رتینوییدنقش داشته باشند.

Tazarotene یک پیش دارو است و تا زمانی که به متابولیت فعال خود (Otazarotenic acid) تبدیل شود، فعالیت فارماکولوژیک ندارد. جذب سیستمیک رتینوییدهای موضعی عموماً حداقل در نظر گرفته می‌شود. زمانی که رتینوییدها به‌صورت موضعی مطابق توصیه‌های تولید کننده مصرف می‌شوند. ریسک خطر تراتوژن بودن ترتینویین را می‌توان نزدیک صفر در نظر گرفت. تخمین زده می‌شود که حتی اگر حداکثر جذب حدود ۳۳ درصد از استفاده روزانه ۱g از محصول ۱ درصد رخ دهد، یک بیمار فقط $^{1}/_{7}$ فعالیت ویتامین A حاصل از یک مکمل روتین ویتامین A قبل از تولد دریافت می‌دارد. ۴۸ ـ ۲ ساعت بعد از یک مرتبه استفاده موضعی از ترتینویین نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو،

غلظت های رتینوییک اسید در خون تقریباً صفر می باشد. به صورت مشابهی، هیچ گونه مقادیر قابل اندازه گیری Adalapene در نمونه های پلاسمای ۶ بیمار پس از درمان روزانه با ۲g از کرم Adalapene قرار داده شده برای $۱۰۰ cm^۲$ از پوست درگیر آکنه، یافت نشد. در پی مصرف موضعی، Tazaroten به Tazarotenic متابولیزه می شود. تعداد کمی از ترکیب اصلی در پلاسما قابل شناسایی می باشد. در غیاب لباس های تنگ و چسبان، جذب سیستمیک در مصرف موضعی - رتینوییدهای به قدری ضعیف است که ایجاد سطوح سیستمیک دارو و افزایش خطر ناهنجاری های مادزادی در استفاده موضعی رتینوییدها برای درمان آکنه، نامحتمل می باشد. هرچند در معرض قرار دادن رتینوییدها بر روی بیش از ۱۵ درصد از سطح بدن (BSA) ممکن است سطوح قابل شناسایی دارو را در پلاسما ایجاد کند. درمان موضعی آکنه با ترتینویین Adapalene یا Tazarotenic با روزانه یک بار قرار دادن دارو روی پوست خشک و تمیز آغاز می شود. دارو باید به صورت یک لایه نازک روی مناطقی از پوست که احتمال ایجاد زخم های ناشی از آکنه در آن ها وجود دارد، انجام گیرد و از تماس دارو با چشم ها، لب ها، گوشه های بینی و بافت های مخاطی جلوگیری شود. دارو باید در عصر قبل از خوابیدن مصرف شود، زیرا درمان رتینویید معمولاً با خارش قوی، احساس سوزش یا سوزن سوزن شدن، و یا بدون واکنش های اریتماتو تا وقتی که تحمل ایجاد شود، همراه است. به یاد داشته باشید که بسیاری از بیماران مصرف کننده این دارو

جدول ۴ - پایش آزمایشگاهی توصیه شده برای بیماران دریافت کننده درمان سیستمیک رتینویید

تست حاملگی

نتایج منفی از ۲ آزمایش حاملگی ادرار یا سرم که حداقل ۲۵mlu/ml حساس باشد، قبل از دریافت اولین نسخه. یک تست غربالگر باید در ابتدا انجام گیرد و یک تست تاییدکننده باید در طی ۵ روز نخست سیکل قاعدگی بلافاصله قبل از شروع درمان یا حداقل ۱۱ روز بعد از آخرین نزدیکی (بدون استفاده از روش های جلوگیری از بارداری) در بیماران دچار آمنوره صورت گیرد و تست حاملگی به صورت ماهانه در طی درمان باید انجام گیرد.

پروفایل چربی

TG، کلسترول Total، LDL-C (ناشتا): قبل از درمان و سپس هر هفته یا ۲ هفته یک بار، تا زمانی که پاسخ لیپیدی بیمار پایدار شود (معمولاً بین ۴ تا ۸ هفته)

تست های عملکرد کبدی

AST، ALT، LDH: پیش از درمان و سپس هفتگی یا ۲ هفته یک بار تا زمانی که پاسخ بیمار پایدار شود (معمولاً بین ۴ تا ۸ هفته)

گلوکز خون

در صورت لزوم مقادیر پایه و پیگیری را به دست آورید، چرا که موارد جدید دیابت ملیتوس در طی درمان با رتینویید تشخیص داده شده است.

کراتینین فسفوکیناز

رابدومیولیز با فعالیت فیزیکی سنگین در بیماران مصرف کننده ایزوترتینویین همراه بوده است.

نوجوانان و جوانانی هستند که در مورد ظاهر خود حساس هستند و ممکن است تحت آزار همسالان خود قرار گیرند. با مصرف رتینویید موضعی پیش از خواب قسمت زیادی از اریتم همراه پیش از رفتن بیمار به مدرسه یا محل کار فروکش خواهد کرد. ترتینویین موضعی و Adapalene در گروه C حاملگی و Tazaroten در گروه X قرار می‌گیرند.

تولیدکنندگان Tazaroten توصیه می‌کنند که زنانی که بالقوه توانایی حاملگی دارند، در مورد خطرات بالقوه مصرف این دارو هشدار داده شوند و به آن‌ها توصیه شود که از روش‌های جلوگیری از بارداری کافی قبل از درمان Tazarotene استفاده کنند و طی ۲ هفته قبل از شروع درمان یک تست حاملگی منفی داشته باشند. ایمنی استفاده از ژل Tazaroten بر روی بیش از ۲۰ درصد از سطح بدن هنوز به اثبات نرسیده است. تولیدکنندگان توصیه می‌کنند که مصرف ایزوترتینویین و Adapalene و Tazaroten در مادران شیرده با احتیاط صورت گیرد. ترتینویین استاندارد طلایی درمان است که رتینوییدهای موضعی جدید با آن مقایسه می‌شوند. فرمولاسیون‌های اولیه ترتینویین، اریتم، desquamation، سوزش و خارش ایجاد می‌کردند با دوزهای کم تا حدودی فروکش می‌کردند. فرمولاسیون‌های جدیدتر تلاش می‌کنند تا بر مشکلات ناشی از تحمل دارو، فایق آیند، مانند میکرو رتین-A (ژل ۰/۱ درصد) ترتینویین در داخل میکروسفرهایی که ترتینویین را در فولیکول ها قرار می‌دهند، جایی که ترتینویین به تدریج در غلظت‌های کمتر که تحریک‌کنندگی کمتری برای پوست دارند، آزاد می‌شود. Avita (کرم ۰/۰۲۵ درصد و ژل ۰/۰۲۵ درصد) از یک حامل آهسته-رهش برای آزاد کردن ترتینویین به‌صورت کنترل شده استفاده می‌کند، که تحریک موضعی را به حداقل می‌رساند. به‌صورت خلاصه، رتینوییدهای موضعی به‌صورت موثری تعداد کومدون‌ها و ضایعات التهابی را حدوداً ۴۰ تا ۷۰ درصد کاهش می‌دهند. بسیاری از مطالعات کارآمدی مشابهی را در مورد Adapalene، ترتینویین و Tazarotene نشان داده است. در حالی که Tazarotene ممکن است نتیجه بهتری در تعدادی از بیماران تولید کند، التهاب و خشکی بیشتری را هم ایجاد می‌کند.

برای جلوگیری از اثرات سمیت نوری، داروسازان باید پرونده پزشکی بیماران را در جستجوی داروهای حساس‌کننده پوست به نور مانند دیورتیک‌های تیازیدی، تتراسایکلین‌ها، فلوروکینولون‌ها، فنوتیازین‌ها و سولفانامیدها مرور کنند. تحمل‌پذیری یک بیمار نسبت به درمان رتینویید موضعی بیشتر و آسیب‌پذیری پوست وی به نوع رتینوییدی که مورد استفاده قرار می‌دهد بستگی دارد. تجربه واکنش‌های موضعی مانند پوسته پوسته شدن، خشکی پوست، سوزش، سوزن سوزن پوست، اریتم و

جدول ۵

نکات سودمند مشاوره برای بیماران مصرف کننده رتینویید خوراکی روش‌های موثر جلوگیری از بارداری شامل روش‌های اولیه (برای مثال، بستن لوله‌ها، وازکتومی همسر، وسایل داخل رحمی، قرص‌های کنترل زاد و ولد (جلوگیری از بارداری) محصولات هورمونی کنترل زاد و ولد جلوگیری از بارداری موضعی، تزریقی و روش‌های ثانویه به‌عنوان مثال، دیافراگم، لاتکس (کاندوم)، کپسول های دهانه رحم جلوگیری از بارداری که به همراه اسپرم‌کش‌ها استفاده می‌شوند، می‌باشند. روش‌های جلوگیری از بارداری، باید یک ماه قبل، در طول درمان، یک ماه بعد از قطع ایزوترتینوین و حداقل ۳ سال بعد از قطع درمان آسیترتین مورد استفاده قرار گیرند.

خارش طی درمان رتینویید موضعی غیر معمول نیست. در صورت رخ دادن این اثرات، دارو را تا زمانی که تمامیت پوست تجدید شود، قطع کنید و آغاز مجدد درمان را با دوز کمتر و با تواتر کمتر در نظر بگیرید تا بیمار بتواند نسبت به ویژگی های تحریک کننده رتینویید تحمل پیدا کند. همه آثار زیان بار با قطع درمان قابل برگشت بوده‌اند. طی هفته های اول درمان بدتر شدن ضایعات التهابی ممکن است روی دهد. بیماران را مطمئن سازید که این مساله دلیلی برای قطع درمان نیست و این که ظاهر آن ها پس از آن که ضایعات پنهان و بافت های مرده (debris) قرار گرفته در تحمل پوست در فولیکول های پیلوسباسه (pilosebaceous) به سطح پوست آمدند و پاک شدند، بهتر خواهد شد (جدول ۶ را برای نکات مشاوره ببینید) نتایج درمانی ممکن است پس از ۲ تا ۳ هفته مشاهده شوند ولی ممکن است تا پس از ۶ هفته به میزان بهینه نرسد. هنگامی که ضایعات به‌صورت موفقیت‌آمیزی به درمان پاسخ دادند نتایج درمان را می‌توان با کاهش تواتر مصرف دارو یا سایر فرم های دوزاژی حفظ نمود.

■ پسوریازیس

پسوریازیس در واقع نوعی اختلال در تکثیر کراتینوسیت های پوست می‌باشد؛ که هم باعث افزایش تعداد سلول هایی می‌شود که به‌طور فعال تقسیم می‌شوند و هم کاهش مدت زمان لازم برای تقسیم سلول های اپیدرم در پلاک های پسوریاتیک. به‌طور طبیعی تقریباً ۴ هفته زمان لازم است تا سلول ها از داخلی ترین لایه پوست سالم به بیرونی ترین لایه یا لایه شاخی پوست مهاجرت کنند. ولی در پسوریازیس این زمان به ۵ ـ ۴ روز کاهش می‌یابد. لایه اپیدرم ضخیم و ملتهب شده و با پلاک های مجزایی پوشیده از پوسته های ورقه ورقه تظاهر می‌کند، رگ های خونی تغذیه‌کننده درم متسع می‌شوند که پوست را دردناک و مستعد خونریزی می‌سازد.

معمول ترین شکل بیماری که بیش از ۸۰ درصد موارد را دربر می‌گیرد به صورت پلاک های پسوریازیس تظاهر می‌کند. حدود ۱۰ درصد موارد هم به‌صورت قطره‌ای (Guttate) تظاهر می‌کند. اریترودرم (سرخی غیر طبیعی پوست

به صورت نواحی وسیع و منتشر) و پوسچول هر یک در کمتر از ۳ درصد موارد ظاهر می‌شوند.

پلاک‌های پسوریازیس، نواحی به رنگ قرمز، پوشیده از پوسته‌های ورقه ورقه نقره‌ای رنگ می‌باشند که در تمام نواحی بدن ممکن است ظاهر شوند. ولی به طور معمول بیشترین نواحی که ممکن است در معرض آن قرار گیرند عبارتند از: آرنج، زانو، ناحیه کمری ـ خاجی و پوست سر. معمولاً در بیشتر بیماران ۵ درصد از کل سطح بدن در معرض این پلاک‌ها قرار می‌گیرد که با درمان موضعی بهبود می‌یابد. افرادی که بیش از ۲۰ ـ ۱۵ درصد از سطح بدنشان درگیر می‌شود، یا افرادی که به درمان موضعی پاسخ نمی‌دهند نیازمند فتوتراپی، فتوکموتراپی و یا درمان‌های سیستمیک (مثلاً با Methotrexate یا Acitretin) خواهند بود.

■ Acitretin (Soriatane)

این دارو متابولیت فعال Etretinate می‌باشد (رتینویید خوراکی که برای حالت‌های شدید پسوریازیس بسیار موثر است). متاسفانه Etretinate نیمه عمر بسیار طولانی دارد، نیمه عمر حذف آن بعد از ۶ ماه مصرف حدود ۱۲۰ روز است، از آنجا که در بافت‌های چربی ذخیره می‌شود حتی ۳ ـ ۲ سال بعد از مصرف هم در خون بعضی از بیماران یافت می‌شود. این موضوع مصرف آن را به خصوص در زنانی که قصد باردار شدن دارند بسیار محدود می‌سازد.

آنچه که در مورد Acitretin بعد از ورود آن به بازار در سال ۱۹۹۰ مورد توجه قرار گرفت عبارت بود از: نیمه عمر حذف کوتاه (۴۹ ساعت)، لیپوفیلیسیته کمتر نسبت به Etretinate، عدم تجمع در بافت‌های بدن و کارایی بسیار بالا. در ابتدا تصور بر این بود که Acitretin نسبت به Etretinate دارای عوارض کمتری است و آن را برای پسوریازیس بسیار مناسب‌تر می‌دانستند، به خصوص برای زنانی که برای مدت کوتاهی بعد از درمان قصد باروری داشتند.

متاسفانه بعداً مشخص شد که Acitretin در داخل بدن می‌تواند به Etretinate تبدیل گردد، لذا مدت طولانی در بدن باقی مانده و عارضه ناقص‌الخلقه‌زایی و دیگر خطرات Etretinate را حفظ می‌کند.

در بافت چربی زنانی که فقط Acitretin تجویز شده بود و هرگز Etretinate مصرف نکرده بودند، Etretinate یافت می‌شد. بعداً مشخص شد که این تبدیل در داخل بدن، فقط در صورت مصرف همزمان اتانول صورت می‌گیرد. لذا Acitretin در سال ۱۹۹۷ مورد تایید FDA قرار گرفت و در سال ۱۹۹۸، Etretinate از بازار دارویی امریکا حذف شد. سال ۲۰۰۴ اولین کمپانی توزیع کننده Acitretin از توزیع این دارو دست کشید و در حال حاضر Connectics Corporation مسئوولیت توزیع Acitretin (Soriatane) را به عهده دارد.

خودآموزی

Acitretin برای درمان انواع شدید پسوریازیس در نوجوانان تجویز می‌شود. به‌خاطر عوارض جانبی ذکر شده به زنانی که دارای قدرت باروری هستند نباید Acitretin تجویز شود، مگر در صورت جلوگیری از بارداری و در نظر گرفتن شرایط ذکر شده در جدول شماره ۵.

Acitretin اثر درمانی خود را از طریق تعدیل کردن پروسه‌های پاتوژنیک زیر اعمال می‌کند:

تکثیر کراتینوسیت‌ها، تمایز کراتینوسیت‌ها و نفوذ بافتی به واسطه سلول‌های التهابی.

جذب خوراکی Acitretin در صورت مصرف همراه غذا بهینه است و با یک دوز ۵۰mg در صورت مصرف همراه غذا حدود ۷۲ درصد جذب دارد. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۷۲۸ng/ml ـ ۱۹۶ می‌باشد و ۵ ـ ۲ ساعت بعد از مصرف به‌دست می‌آید. غلظت ثابت پلاسمایی Acitretin و متابولیت فعالش، Cis – Acitretin – ۱۳، بعد از ۳ هفته مصرف آن حاصل می‌شود. بیش از ۹۹/۹ درصد از Acitretin متصل به پروتئین‌های پلاسما به‌خصوص آلبومین است و معمولاً در بافت‌های بدن تجمع نمی‌یابد. باقیمانده‌های Acitretin به مایع منی هم راه می‌یابد، بنابراین مصرف آن در مردان هم ممکن است برای جنین خطرآفرین باشد. Acitretin در بدن به‌طور کامل متابولیزه شده و دفع متابولیت‌های آن از ادرار و مدفوع به نسبت برابر صورت می‌گیرد. نیمه عمر حذف Acitretin (به دنبال تجویز چند روز) ۴۹ ساعت می‌باشد.

از آنجا که مصرف هم‌زمان Acitretin با اتانول منجر به به‌وجود آمدن Etretinate می‌شود، زنانی که قصد باروری دارند یا دارای قدرت باروری هستند در طی درمان با Acitretin باید از مصرف اتانول تا ۲ ماه بعد از قطع درمان پرهیز نمایند. در صورت عدم مصرف اتانول در طی درمان، بیش از ۹۸ درصد از Acitretin تا ۲ ماه بعد از قطع مصرف، با در نظر گرفتن نیمه عمر ۴۹ ساعت، از بدن حذف می‌شود. ولی در صورتی که در طی درمان با Acitretin اتانول مصرف شده باشد ۹۸ درصد از Etretinate به‌وجود آمده در طی ۳ سال از بدن حذف می‌شود (با در نظر گرفتن نیمه عمر ۱۶۸ روز).

درمان با Acitretin باید با دوز ۵۰mg ـ ۲۵ به‌صورت SD (تک دوز) همراه غذا شروع شود. زیرا بسیاری از عوارض جانبی آن وابسته به دوز هستند. در نارسایی کلیه حتماً باید تعدیل دوز صورت گیرد. اثرات درمانی دارو از دو هفته بعد از شروع درمان نمایان می‌شوند و در طی ۳ ـ ۲ ماه به بالاترین حد خود می‌رسند.

Soriatane خوراکی به‌صورت کپسول‌های ژلاتینی ۲۵mg ـ ۱۰ در بازار دارویی موجود است.

از آنجا که در سنین بالا غلظت پلاسمایی Acitretin افزایش می‌یابد، باید در این سنین درمان با دوزهای کمتری شروع شود که به این طریق از آسیب کبدی، کلیوی و قلبی کاسته می‌شود. Acitretin در کودکان باید با احتیاط مصرف شود. (به دلیل بروز عوارض اسکلتی و

خودآموزی

بسته شدن زودرس اپی‌فیز در صورت استفاده از رتینوییدهای سیستمیک).

Acitretin به دلیل تراتوژنیسیته در حاملگی در گروه X قرار می‌گیرد. زنان تحت درمان با Acitretin باید حداقل تا ۳ سال بعد از قطع درمان از روش‌های جلوگیری از بارداری استفاده کنند.

جدول ۶ـ توصیه‌هایی برای بیماران مبتلا به آکنه که از رتینویید موضعی استفاده می‌کنند

۱ـ برای به حداقل رساندن تحریک پوستی، قبل از استعمال دارو پوست خود را با صابون ملایم شسته، خشک نمایید و ۳۰ـ۲۰ دقیقه صبر کنید.

۲ـ شب‌ها یک‌بار استعمال شود (یا طبق دستور پزشک)

۳ـ دارو را به‌صورت یک لایه بسیار نازک روی نواحی مبتلا استعمال نمایید.

۴ـ بعد از مدتی، سوزش یا تحریک حاصل از دارو رفع می‌شود و نسبت به آن تحمل ایجاد می‌شود. در هوای سرد و بادخیز تحریک شدیدتر می‌شود.

۵ـ از تماس دارو با چشم، دهان، سوراخ بینی و لایه‌های مخاطی اجتناب کنید. در صورت تماس چشم با دارو باید بلافاصله چشم‌ها را با آب ولرم خوب شستشو دهید.

۶ـ دارو را بیشتر از میزان توصیه شده استعمال نکنید.

۷ـ قبل از بهبود آکنه در شروع درمان ممکن است با بدتر شدن آن مواجه شوید. این مساله نباید دلیل بر قطع درمان شود. بلکه ۸ تا ۱۲ هفته برای بهبودی زمان لازم است.

۸ـ از استعمال ترکیباتی که باعث خشک شدن و تحریک پوست می‌شوند پرهیز کنید. از جمله ترکیبات قابض، صابون‌های حاوی گوگرد، رزورسینول، بنزویل پروکساید، سالیسلیک اسید، آلفاهیدروکسی یا گلایکولیک اسید، لوازم آرایش با میزان الکل بالا.

۹ـ از استعمال ترکیبات حاوی ویتامین A پرهیز کنید.

۱۰ـ استفاده از لوازم آرایش در طی درمان بلامانع است. ولی باید حداقل ۱ ساعت بین استعمال دارو و استفاده از لوازم آرایش زمان دهید.

۱۱ـ در صورت خشکی بیش از حد پوست در اثر مصرف دارو می‌توانید طبق توصیه پزشک یا داروساز از مرطوب‌کننده استفاده کنید.

۱۲ـ در صورت تحریک بیش از حد، مساله را با پزشک خود در میان گذارید.

۱۳ـ از پزشک خود یا دکتر داروساز بخواهید که ضدآفتاب مناسب برای پوست شمارا معرفی نماید.

۱۴ـ از آفتاب گرفتن و تماس طولانی در برابر آفتاب پرهیز کنید.

۱۵ـ هرگز از رتینویید در آفتاب‌سوختگی، اگزماتوز، پوست ملتهب استفاده نکنید.

۱۶ـ در صورت مشاهده بهبودی آکنه، می‌توانید میزان مصرف دارو را کاهش دهید.

۱۷ـ در صورت استفاده از این دارو از پوشیدن لباس‌های تنگ خودداری کنید.

Acitretin در دوران بارداری و شیردهی منع مصرف دارد.

بسیاری از بیماران ۳ ماه بعد از قطع Acitretin نیاز به درمان مجدد دارند که دوره‌های بعدی درمان بسیار موثر خواهد بود و کارایی مشابه اولین دوره درمان خواهد داشت. عوارض جانبی دارو در کل وابسته به دوز هستند.

تجویز Acitretin گاهی هم‌زمان با اشعه ماورا بنفش A یا B (UVB) صورت می‌گیرد. تحقیقات نشان داده‌اند که بیماران تحت درمان با Acitretin هم‌زمان با UVB به اشعه کمتری نیاز پیدا می‌کنند که این مساله احتمال بروز سرطان با فتوتراپی را کاهش می‌دهد. لذا فتوتراپی در صورت تجویز هم‌زمان Acitretin باید با دوزهای پایین‌تری صورت گیرد که این بدین علت است که Acitretin به‌خاطر اثر بر لایه شاخی پوست احتمال بروز اریتم را بالا می‌برد.

تداخلات دارویی Acitretin مشابه ایزوترتینوین خوراکی است که در جدول شماره ۲ به‌طور خلاصه ذکر شده‌اند. Acitretin در بیماران با نارسایی شدید کبدی یا کلیوی، بیماری‌های قلبی، پانکراتیت، سطح بالای چربی خون و همین طور در زنانی که نمی‌توانند در طی درمان با دارو و تا ۲ ماه بعد از آن از مصرف اتانول پرهیز کنند، منع مصرف دارد. جدول شماره ۳ به عوارض جانبی دارو اشاره می‌کند. دکتر داروساز در داروخانه وظیفه دارد که به بیماران استفاده از کنتراسپتیو و عدم مصرف اتانول را توصیه کند. در ضمن برای به‌دست آوردن اطلاعات بیشتر می‌توان website (www.soriatane.com/female–info.asp) را به بیماران معرفی کرد.

■ Tazarotene موضعی برای پلاک پسوریازیس

این دارو در سال ۱۹۹۷ برای درمان پلاک‌های پسوریازیس مورد تایید FDA قرار گرفت. Tazarotene موضعی جایگزین بسیار مناسبی برای رتینوییدهای خوراکی است. زیرا از بسیاری عوارض جانبی که طی درمان سیستمیک رخ می‌دهد، جلوگیری می‌کند. البته کارایی Tazarotene به استروییدهای کلاس I نمی‌رسد. تحریک موضعی با این دارو مصرف آن را محدود کرده است. کرم ۰/۰۵ درصد Tazarotene برای درمان پلاک پسوریازیس برای بیمارانی که ۲۰ درصد از سطح بدنشان درگیر شده است تجویز می‌شود و کرم ۰/۱ درصد آن برای پلاک پسوریازیس در بیمارانی است که ۲۰ درصد از سطح بدنشان درگیر شده و مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف هم باشند.

Tazarotene، مانند سایر رتینوییدها منجر به تعدیل تکثیر و تمایز سلول‌های اپیتلیال می‌شود. همچنین این دارو تا حدی خاصیت ضدالتهابی و فعالیت ایمونولوژیک هم دارد. به‌علاوه باعث فعال شدن ژنی می‌شود که مهارکننده کراتینوسیت‌ها است که در واقع از

تکثیر بیش از حد آن ها در پلاک های پسوریازیس جلوگیری می‌کند. به دنبال استعمال موضعی ژل ۰/۱ درصد یا ۰/۰۵ درصد Tazarotene سطح متابولیت آن، Tazarotenic acid، در خون به کمتر از ۶ درصد می رسد. استفاده از ژل Tazarotene در صورتی که بیش از ۲۰ درصد از سطح بدن درگیر باشد ممکن است منجر به سمیت سیستمیک گردد.

Tazarotene هم در آکنه و هم در پسوریازیس باید به صورت یک لایه نازک روی پوست تمیز و خشک روزی یک بار استعمال شود. اگر برای درمان پلاک پسوریازیس تجویز شده، برای جلوگیری از تحریک نواحی سالم پوست باید فقط روی پلاک ها مالیده شود. ولی اگر برای درمان آکنه استفاده می‌شود به تمام نواحی که احتمال انتشار دارد، باید مالیده شود. بعد از استعمال دارو حتماً باید دست ها شسته شوند مگر این که درگیر پسوریازیس باشند. در صورت استحمام قبل از استعمال دارو، حتماً باید ابتدا پوست کاملاً خشک شود. بیمارانی که از نرم کننده برای پوست خود استفاده می‌کنند باید حداقل ۱ ساعت قبل از استعمال Tazarotene آن را استفاده کنند تا خوب جذب شود. توصیه می‌شود که درمان با Tazarotene با کرم ۰/۰۵٪ شروع شود و بعد در صورت تحمل می‌توان از کرم ۰/۱ درصد استفاده کرد.

Tazarotene / Tazarotenic acid ضمن جذب به جریان خون سیستمیک، به ترکیبات هیدروفیل بسیاری هم متابولیزه می شود. اگرچه گفته شده که احتمال بروز اختلالات مادرزادی در اثر مصرف Tazarotene موضعی حداقل است ولی در بارداری در گروه X قرار گرفته و در دوران بارداری منع مصرف دارد. Tazarotene موضعی در زنان شیرده باید بااحتیاط استفاده شود.

■ درمان با رتینویید موضعی برای پوست های Photoaged

در معرض آفتاب قرار گرفتن برای مدت طولانی منجر به ایجاد تغییراتی در پوست می‌شود که Photoaged یا پیر شدن در اثر آفتاب نام می‌گیرد و به صورت چین و چروک، خشک شدن پوست، لک شدن، اتساع موضعی رگ های خونی، رنگ پریدگی، لک های قهوه‌ای رنگ و بالاخره کراتوز (تومورهای بافت شاخی پوست) تظاهر می‌کند. دو رتینویید موضعی برای مراقبت از پوست در برابر آفتاب و جلوگیری از Photoaging مورد تایید FDA قرار گرفته‌اند که عبارتند از Tretinoin و Tazarotene. به علاوه Tretinoin باعث نرم شدن پوست و باعث از بین رفتن لک های قهوه‌ای رنگ می‌شود.

مکانیسم چگونگی عملکرد Tretinoin و Tazarotene برای بهبود چین و چروک های پوستی و لک های پوستی ناشناخته است. درمان با کرم ۰/۱ درصد Tazarotene به مدت ۲۴ هفته ممکن است باعث ادم اپیدرمال و افزایش تعداد

خودآموزی

لایه‌های سلولی گرانولار گردد.

کرم‌های Tretinoin و Tazarotene باید روی پوست خشک و تمیز یک بار در روز استعمال شوند، به گونه‌ای که مقدار بسیار کم دارو به اندازه دانه نخود برای پوشش کل صورت کفایت می‌کند. در صورت لزوم پلک‌ها را هم می‌توان پوشش داد. ولی از تماس دارو با چشم، گوش، دهان، سوراخ بینی باید اجتناب شود.

استفاده از مرطوب کننده‌های صورت چه قبل از استعمال رتینویید چه بعد از آن بلامانع است. ولی باید اولین کرم مصرفی (رتینویید یا نرم‌کننده) خوب جذب شده باشد و بعد کرم دوم استعمال شود.

بیشتر اثرات درمانی ترتینویین اعم از بهبود چین‌های صورت، از بین رفتن لک‌ها و خشکی پوست، ۶ ماه بعد از شروع درمان ظاهر می‌شود.

از جمله عوارض کرم ۰/۱ درصد Tazarotene عبارتست از: پوسته پوسته شدن (۴۰ درصد)، اریتم یا قرمزی (۳۴ درصد)، سوزش (۲۶ درصد)، خشکی پوست (۱۶ درصد)، تحریک و خارش پوست (۱۰ درصد)، درماتیت (۸ درصد)، آکنه و راش (۳ درصد)، التهاب لب (۱ درصد). همین عوارض جانبی با کرم ترتینویین ۰/۰۲ درصد هم مشاهده می شود. علاوه بر عوارض ذکر شده برای کرم ۰/۰۲ درصد، کرم ۰/۰۵ درصد آن ممکن است منجر به هایپرپیگمانتاسیون یا هایپوپیگمانتاسیون گردد. دکتر داروساز باید به بیماران به‌خصوص در سنین بالا توصیه کند که بیشتر از ضدآفتاب‌هایی که به‌صورت کرم یا لوسیون هستند استفاده کنند تا ژل‌هایی با پایه‌های هیدروالکلی. چرا که منجر به خشکی پوست و تحریک پوست آن‌ها می‌شود. جدول شماره ۶ نکات لازم برای مراقبت‌های پوست را ارایه می‌دهد.

منابع

1. Ashworth LE. Dermatologic uses of Retinoids and patienteducation. US Pharmacist. 2005;

2. Smolindki K. Yan Ac. Acne update. Curr Pediatr. 2004; 16: 385-391.

3. Gollnick H.Oral retinoids. J Am Acad Dermatol. 2003; 49 (Supply): S26-S29.

4. Stern RS. Treatment of photoaging. N Engl J Med. 2004; 350: 1526-1534.

5. Doran T. Shapiro SS. Retinoid effects on sebocyte proliferation. In: Packer L(ed). Methods in Enzymology. San Diego: Academic press; 1990: 334-338.