

استفاده از رتینوئید در بیماری‌های پوستی

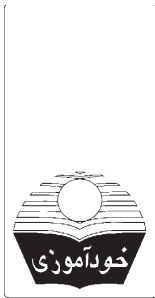
دکتر گلرنگ طریقت صابر، دکتر الهام عسکری، دکتر نگین نورایی

سوم: مشتقات رتینوئیدهای پلی‌آروماتیک مثل tazarotenic acid و adapalene) به جدول توجه کنید.

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

ویتامین A (رتینول) و مشتقات سنتتیک آن به عنوان رتینوئید 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 رتینوئید ساخته شده است (نسل اول: رتینوئیدهای غیرآروماتیک مثل all-trans retinoic acid یا Retinoin (رتینوئین)، 13-cis-retinoic acid، نسل دوم: رتینوئیدهای مونوآروماتیک مثل etretinate، acitretin و نسل



□ ایزوترتینوئین

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

هرچند ایزوترتینوئین 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 نمی دهند، رزرو می شود.

تنها زن هایی 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 می کنند، می توانند از این دارو استفاده کنند.

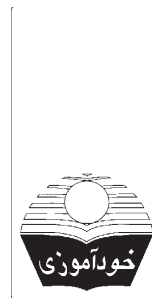
ایزوترتینوئین از تشکیل کومدوهای جدید و

می شوند. به منظور دستیابی به فرآورده هایی که برای گیرنده خاص در شرایط خاص، انتخابی تر عمل کند [تاکنون بیشتر از ۵۰۰۰ آنالوگ رتینوئید اسید سنتز شده است]. این گونه انتظار می رود که رتینوئیدهایی با خاصیت انتخابی بر گیرنده، بیشترین اثر درمانی و کمترین اثرات جانبی را دارند در حالی که رضایت بیمار را هم افزایش می دهد.

■ آکنه

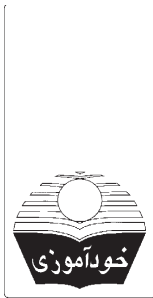
آکنه در محل پیلوسباسه (مربوط به مو و غدد چربی) که متشکل از سلول های اپیدرمال موجود در کنار فولیکول مو و غدد چربی می باشد، ایجاد می شود. آکنه با کراتینه شدن فولیکول شروع می شود و به تشکیل کومدو (Comedo) منتهی می شود. اگر دهانه فولیکول به اندازه کافی متسع شود تا باعث بیرون ریخته شدن این ماده شود، یک کومدوی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

در فرم های شدیدتر این ضایعات ملتهب به عنوان پاپول، پوسچول، ندول و سمیت ظاهر می شوند و با پیشرفت آکنه، این ضایعات بزرگ تر و عمیق تر شده و غیر از صورت به نقاطی مثل تنه و قسمت های بالای شانه هم پخش می شود.



جدول ۱- رتینوئیدها در درماتولوژی بالینی

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



از مقداری است که زن در مصرف ۴۰ mg از فرم خوراکی آن دریافت خواهد کرد لذا به نظر می‌رسد که انتقال از این راه از مرد به زن، تراژون نیست.

کپسول‌های ایزوترتینوئین 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 کند. دوز پیشنهادی محدوده ۰/۵ تا ۱ mg/kg روزانه در دو دوز منقسم همراه غذا به مدت ۲۰-۱۵ 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 ۲ mg/kg/day هم افزایش داد. اگر ۷۰ درصد تعداد کل ندول‌ها تا پایان ۲۰-۱۵ هفته درمان کاهش پیدا کردند، ایزوترتینوئین باید قطع شود. اگر ندول‌ها دوباره ظاهر شوند، دوره دوم درمان بعد از حداقل ۸ هفته می‌تواند آغاز شود.

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

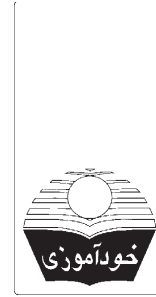
هرچند پاسخ به درمان در افراد جوان و مسن متفاوت است اما بالا رفتن سن دلیلی بر افزایش

ضایعات ملتهب جلوگیری می‌کند. بدینوسیله که سایز و ترشح غدد چربی را کاهش می‌دهد و کراتینه شدن فولیکول را نرمال کرده و اثرات ضد التهابی 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 ایزوترتینوئین بستگی دارد.

از آنجایی که ایزوترتینوئین 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. ایزوترتینوئین بیشتر از ۹۹/۹ درصد به پروتئین‌های پلازما، 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، ایزوترتینوئین در مایع منی مردان نیز یافت می‌شود. میزان ایزوترتینوئین که در طی نزدیکی، از مرد به شریک جنسی‌اش منتقل می‌شود بسیار کمتر



تا ماه‌ها بعد از قطع درمان ادامه می‌یابد. عود آکنه بعد از درمان خوراکی ایزوترتینوئین، 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 بارتینوئید خوراکی در جدول ۲ خلاصه شده است. خانمی که ایزوترتینوئین 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 رتینوئید شامل خشکی و تحریک و قرمزی بافت‌های مخاطی - 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 کنترل‌کننده در اختیار قرار می‌دهد.

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

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

ایزوترتینوئین در دسته X دارویی قرار دارد و قطعاً در خانم‌های باردار منع مصرف دارد. نقص‌های مادرزادی در نوزادانی که مادرانشان در معرض ایزوترتینوئین 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 - عروقی و غده پاراتیروئید (نقص هورمونی) را درگیر می‌سازد.

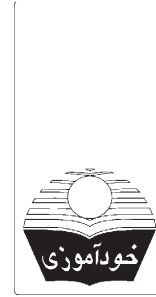
در برخی موارد این نواقص حتی منجر به مرگ هم شده‌اند. مادران شیرده (مادرانی که از نوزادان خود بعد از تولد مراقبت می‌کنند) نباید ایزوترتینوئین مصرف کنند.

اثر داروی خوراکی ایزوترتینوئین 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 پاهای بسیار سریع‌تر از ضایعات تنه پاسخ می‌دهند. نتایج سودمند عموماً در ماه‌های اول تا دوم درمان اولیه بدیهی نمی‌باشد. اما نتایج سودمند درمانی



جدول ۲ - تداخل دارویی رتینوئید سیستمیک

<p>■ کنتراسپتیو</p> <p><input type="checkbox"/> اثر پروژستین تنها (Only progestin) میکرو دوز (mini pill) کاهش می‌یابد.</p> <p><input type="checkbox"/> اثر کنتراسپتیوها که به صورت خوراکی، موضعی، تزریقی، کاشتنی و یا محصولات پیشگیری از بارداری قرار دادنی مصرف می‌شوند ممکن است با مصرف هم‌زمان رتینوئید کاهش یابد.</p>
<p>■ آنتی بیوتیک تتراسایکلین</p> <p><input type="checkbox"/> مصرف توام ممنوع می‌باشد چون هر دو باعث افزایش خوش خیم فشار داخل جمجمه‌ای می‌شوند.</p>
<p>■ فنی توئین</p> <p><input type="checkbox"/> از آنجایی که هر دوی این داروها پروتئین باندینگ بالایی خصوصاً به آلومین دارند، مصرف توام این دو باعث کاهش باندینگ فنی توئین شده و در نتیجه ایجاد اثرات سمی را باعث می‌شود.</p> <p><input type="checkbox"/> رتینوئید ممکن است برای سلامت اسکلت زیان آور باشد و همان طور که می‌دانیم فنی توئین هم ایجاد استئومالاسی (نرمی استخوان) می‌کند. لذا مصرف این دو دارو باید با احتیاط باشد چون ممکن است این اثر یکدیگر را تشدید کنند.</p>
<p>■ کور تیکواستروئید</p> <p><input type="checkbox"/> مصرف مزمن کور تیکواستروئید باعث ایجاد اوستئوپوروز (پوکی استخوان) می‌شود. رتینوئید نیز می‌تواند بر روی دانسیته استخوان اثر بگذارد که مصرف توام این دو دارو باید در نظر گرفته شود.</p>
<p>■ متوترکسات</p> <p><input type="checkbox"/> مصرف توام methotrexate و acitretin ممکن است خطر سمیت کبدی را بالا ببرد.</p>
<p>■ اتانول</p> <p><input type="checkbox"/> مصرف اتانول به همراه acitretin تشکیل etretinate را افزایش و زمان posttherapy را افزایش می‌دهد. در نتیجه مصرف کنتراسپتیو موثرتری لازم است.</p>
<p>■ کاهنده‌های قند خون</p> <p><input type="checkbox"/> اثرات Acitretin کاهندگی قند خون گلی بنکلامید را تقویت می‌کند.</p>
<p>■ ویتامین A</p> <p><input type="checkbox"/> مصرف توام این دو دارو خطر هایپرویتامینوز A را افزایش می‌دهد.</p>



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

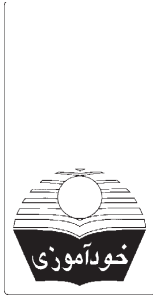
FDA همچنین هشدار داد که افراد مصرف کننده ایزوترتینوئین همچنین ممکن است رفتارهای تهاجمی و خشونت آمیز، سایکوز، افکار خودکشی، اقدام به خودکشی و ناپایداری عاطفی را تجربه کنند. در عده‌ای از بیماران این علائم بعد از قطع درمان فروکش کرد و با مصرف مجدد ایزوترتینوئین دوباره رخ داد. همچنین تغییرات الگوی خطرات گزارش شده است. هنوز روشن نیست که آیا علائم روان پزشکی در گذشته خطر وقوع حوادث خطرناک روان پزشکی را در بیماران مصرف کننده ایزوترتینوئین افزایش می‌دهد 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. علی‌رغم همه تلاش‌ها و منابع فراوان در دسترس بیماران و ارابه‌کنندگان مراقبت سلامت، بیماران استفاده کننده از ایزوترتینوئین هنوز حمله می‌شوند. در سال ۲۰۰۴، ۴ تولید کننده ایزوترتینوئین (برای مثال Amnesteem، Sotret، Claravis، Accutane) با Covance Inc برای ایجاد و اجرای یک برنامه ارتقا یافته مدیریت خطر حاملگی برای به حداقل رساندن مواجهه جنین با ایزوترتینوئین به توافق رسیدند. این برنامه شامل ثبت بیمار / داروساز، الزام برای

ارابه نتایج تست از آزمایشگاه‌های معتبر تایید شده و تایید نتایج منفی تست حاملگی توسط تجویز کننده / داروساز هر ماه پیش از تجویز یا تحویل ایزوترتینوئین و همچنین تعامل منظم بیمار با سیستم مرتبط با طب جلوگیری از بارداری، خواهد بود.

تجویز کننده‌ها (پزشکان)، باید هنگام تحویل ایزوترتینوئین نیازمندی‌های دقیقی را در نظر گیرند، برای مثال آن‌ها نباید بیشتر از داروی مورد نیاز برای ۳۰ روز را در یک نسخه تحویل دهند، نسخه‌های ایزوترتینوئین باید دارای یک برچسب اعتبار باشند، که تایید کننده این مساله است که بیماران مونث دارای ویژگی‌های لازم دستورالعمل‌های خاص طی هفت روز از تاریخ اعتبار بوده‌اند. برای تجدید نسخه نیاز به نسخه جدید و برچسب اعتبار معتبر می‌باشد. نسخه‌های کامپیوتری یا تلفنی مجاز نمی‌باشند.

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

شما باید راهنمایی‌های پزشک و داروسازتان را درک کنید و خود را به انجام موارد ذکر شده متعهد سازید، که شامل امضای فرم‌های رضایت آگاهانه در مورد ریسک نقایص جنینی می‌باشد.



خون خود طی درمان و برای یک ماه پس از قطع دارو خودداری کنید.

□ از جوییدن یا گاز زدن کپسول های ایزوترتینوئین خودداری کنید. برای جلوگیری از گلودرد آن ها را به صورت کامل و با یک لیوان پر از آب قورت دهید.

□ از نور مستقیم آفتاب دوری کنید، لامپ های خورشیدی Sun lamps و تخت های مخصوص برنزه شدن tanning beds، هنگام مصرف این دارو خودداری کنید زیرا پوست شما به آسانی می سوزد.

□ از کرم های ضد آفتاب استفاده کنید و لباس های محافظ بپوشید تا زمانی که تحمل قطعی شده باشد.

□ از تحریک کننده های پوست (مانند واکس ها، لایه بردارهای شیمیایی و روش های dermabrasion) هنگامی که از ایزوترتینوئین استفاده می کنید 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 ایزوترتینوئین 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.

اگر شما یک خانم دارای توانایی بارداری می باشید، نباید از نوشابه ها یا محصولات دارای اتانول طی مصرف Acitretin و ۲ ماه پس از قطع دارو استفاده کنید. در غیر این صورت Acitretin به رتینوئیدهای 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 می دهد. از مصرف هر گونه داروهایی که بدون نسخه تحویل داده می شود مثلاً (St. John's wort) بدون مشورت با پزشک یا داروسازتان خودداری کنید این گونه داروها ممکن است بارتینوئید خوراکی شما تداخل پیدا کنند و یا موجب از بین رفتن اثر قرص های جلوگیری از بارداری شوند.

□ مکمل های 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 رتینوئید خوراکی حامله شدید یا در هر زمانی حداقل طی ۳ سال بعد از قطع Acitretin یا طی یک ماه بعد از قطع درمان ایزوترتینوئین حامله شدید.

□ اگر شما Acitretin مصرف می کنید از اهدا کردن خون خود در طی درمان و حداقل سه سال بعد از قطع دارو خودداری کنید. اگر شما ایزوترتینوئین مصرف می کنید، از اهدا کردن



جدول ۳- اثرات معکوس وابسته به رتینوئید سیستمیک

■ اثرات مخاطی - پوستی وابسته به دوز

- لب‌های خشک در ۱۰۰ درصد بیماران دیده می‌شود.
- پوست خشک تقریباً در ۷۰ درصد بیماران
- شکنندگی پوست و ناخن، فلس فلس 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 (۲۵% isotretinoin, ۶۶% acitretin)
- افزایش کلسترول (۷% isotretinoin, ۳۳% acitretin)
- کاهش HDL-C (۱۵% isotretinoin, ۴۰% acitretin)

■ 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 - عروقی

- مربوط به پروفایل غیر نرمال لیپیدها

■ ناهنجاری‌های استخوانی

- پرسیازی استخوان‌های ستون فقرات، زانو، مفاصل مچ پا، تغییرات دانسیته مینرال استخوانی، پوکی استخوان، شکستگی‌های استخوانی، تأخیر در تسکین استخوان‌ها با ایزوترتینوئین



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، رتینوئیدهای سیستمیک ممکن است آکنه یا پسوریازیس را بدتر کنند.

■ اختلال شنوایی

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

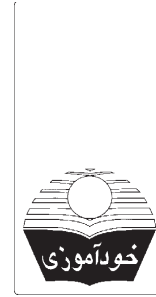
■ سندرم روده تحریک پذیر (IBS)

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

■ افزایش حساسیت / آنافیلاکسی

□ بیماران ممکن است به رتینوئیدها یا هر دوزی exipients آلرژیک باشند. در مورد ارتباط ایزوترتینوئین با حوادث روانپزشکی اتفاق نظر وجود ندارد. عده‌ای پیشنهاد می‌کنند که شواهد اپیدمیولوژیک به نفع ارتباط بین ایزوترتینوئین و افسردگی به میزان کافی وجود ندارد و به مطالعاتی اشاره می‌کنند که بروز اضطراب، افسردگی، افکار مربوط به خودکشی در بیماران دچار آکنه را نشان داده‌اند. یک مطالعه نشان داده است که عملکرد روانی اکثر بیماران مصرف کننده ایزوترتینوئین 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 علائم جدید افسردگی را طی مصرف ایزوترتینوئین 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 به صورت متناوب چک کنید.
- اگر علائم افسردگی و یا تمایل به آزار خود یا دیگران در شما ایجاد شده به پزشک خود اطلاع دهید.
- اگر طی مصرف ایزوترتینوئین، دچار درد مفاصل، عضلات یا قفسه سینه شده به پزشک یا داروساز خود اطلاع دهید.
- از مصرف آنتی بیوتیک‌های خانواده تتراسایکلین‌ها با رتینوئیدهای خوراکی خودداری کنید زیرا ترکیب آن‌ها ممکن است فشار داخل جمجمه‌ای را به میزان خطرناکی افزایش دهد.
- اگر خانمی طی مصرف ایزوترتینوئین حامله شود، تجویز کننده دارو و بیمار باید درباره



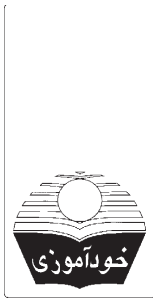
اثرات ایزوترتینوئین بر روی جنین با یکدیگر گفتگو و بحث کنند. تجویزکنندگان و داروسازان تشویق می‌شوند که تمام موارد حاملگی را به برنامه FDA-Medwatch یا به یک شرکت بازاریابی ایزوترتینوئین گزارش دهند.

■ درمان رتینوئید موضعی برای آکنه

رتینوئیدهای موضعی بخش مهمی از درمان آکنه را تشکیل می‌دهند زیرا آن‌ها کومدون‌های کوچک (میکروکومدون‌ها) را هدف قرار می‌دهند. در ابتدا، رتینوئیدهای موضعی برای آکنه کومدونی (غیرالتهابی) استفاده می‌شدند. امروزه، به علت آگاهی جدید از ویژگی‌های ایمنومدولاتوری و کارآمدی آن‌ها علیه جزء التهابی آکنه، به عنوان خط اول درمان برای بسیاری از آکنه‌های التهابی خفیف تا متوسط داروهای انتخابی هستند. رتینوئیدهای موضعی بیش از ۲۰ سال برای درمان آکنه ولگاریس مورد استفاده قرار گرفته‌اند. گرچه استفاده از آن‌ها به علت بروز بالای آزردهگی موضعی بسیاری از بیماران، محدود شده است. جستجو برای ایجاد ترکیبات رتینوئید و سیستم‌های انتقالی ملایم‌تر ادامه دارد. رتینوئیدها، پوسته پوسته شدن اپی‌تلیوم فولیکولار را نرمال می‌کنند، کراتینیزاسیون را تنظیم کرده و بر پاسخ‌های التهابی تأثیر می‌گذارند. این اثرات به وسیله واکنش‌های بین رتینوئیدها و RARs میانجیگری می‌شود. فعال

شدن این رسپتورها ممکن است تغییراتی را در ژنی که عملکرد پوست را تنظیم می‌کند، ایجاد کند. ترتینوئین و Adapalene RAR-gamma را فعال می‌کند، که به صورت غالبی توسط اپیدرمیس انسان بیان می‌شود. Adalopene دارای عملکردهای فارماکولوژیکی مشابه سایر رتینوئیدهای دیگر است اما فعالیت ضدالتهابی قوی‌تری را هم در محیط *invitro* و هم *in vivo* نشان داده است. Adalopene با RXRsها واکنش نشان نمی‌دهد، RXRs همراه RARs برای اثر بر مسیرهای هورمونی فعالیت می‌کنند که ممکن است در ایجاد اثر مضر درمان رتینوئید نقش داشته باشند.

Tazarotene یک پیش دارو است و تا زمانی که به متابولیت فعال خود (Otarotenic acid) تبدیل شود، فعالیت فارماکولوژیک ندارد. جذب سیستمیک رتینوئیدهای موضعی عموماً حداقل در نظر گرفته می‌شود. زمانی که رتینوئیدها به صورت موضعی مطابق توصیه‌های تولید کننده مصرف می‌شوند. ریسک خطر تراژژن بودن ترتینوئین 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 ۱/۷ فعالیت ویتامین A حاصل از یک مکمل روتین ویتامین A قبل از تولد دریافت می‌دارد. ۲-۴۸ ساعت بعد از یک مرتبه استفاده موضعی از ترتینوئین نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو،



بدون واکنش‌های اریتماتو تا وقتی که تحمل ایجاد شود، همراه است. به یاد داشته باشید که بسیاری از بیماران مصرف‌کننده این دارو

جدول ۴- پایش آزمایشگاهی توصیه شده برای بیماران دریافت‌کننده درمان سیستمیک رتینوئید

تست حاملگی

نتایج منفی از ۲ آزمایش حاملگی ادرار یا سرم که حداقل ۲۵mIU/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 روش‌های 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 یکبار، تا زمانی که پاسخ لیپیدی بیمار پایدار شود (معمولاً بین ۴ تا ۸ هفته)

تست‌های عملکرد کبدی

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

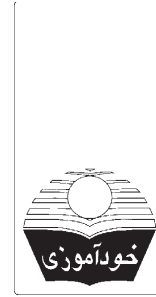
گلوکز خون

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

کراتینین فسفوکیناز

رابدومیولیز با فعالیت فیزیکی سنگین در بیماران مصرف‌کننده ایزوترتینوئین همراه بوده است.

غلظت‌های رتینوئیک اسید در خون تقریباً صفر می‌باشد. به صورت مشابهی، هیچ‌گونه مقادیر قابل اندازه‌گیری Adalapene در نمونه‌های پلاسما ۶ بیمار پس از درمان روزانه با ۲g از کرم Adalapene قرار داده شده برای 100 cm^2 از پوست درگیر آکنه، یافت نشد. در پی مصرف موضعی، Tazaroten به Tazarotenic متابولیزه می‌شود. تعداد کمی از ترکیب اصلی در پلاسما قابل شناسایی می‌باشد. در غیاب لباس‌های تنگ و چسبان، جذب سیستمیک در مصرف موضعی - رتینوئیدهای به قدری ضعیف است که ایجاد سطوح سیستمیک دارو و افزایش خطر ناهنجاری‌های مادرزادی در استفاده موضعی رتینوئیدها برای درمان آکنه، نامحتمل می‌باشد. هرچند در معرض قرار دادن رتینوئیدها 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 ترتینوئین Adapalene یا Tazarotenic با روزانه یک بار قرار دادن دارو روی پوست خشک و تمیز آغاز می‌شود. دارو باید به صورت یک لایه نازک روی مناطقی از پوست که احتمال ایجاد زخم‌های ناشی از آکنه در آن‌ها وجود دارد، انجام گیرد و از تماس دارو با چشم‌ها، لب‌ها، گوشه‌های بینی و بافت‌های مخاطی جلوگیری شود. دارو باید در عصر قبل از خوابیدن مصرف شود، زیرا درمان رتینوئید معمولاً با خارش قوی، احساس سوزش یا سوزن سوزن شدن، و یا

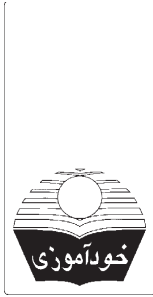


نوجوانان و جوانانی هستند که در مورد ظاهر خود حساس هستند و ممکن است تحت آزار همسالان خود قرار گیرند. با مصرف رتینوئید موضعی پیش از خواب قسمت زیادی از اریتم همراه پیش از رفتن بیمار به مدرسه یا محل کار فروکش خواهد کرد. ترتینوئین موضعی و Adapalene در گروه C حاملگی و Tazarotene در گروه X قرار می گیرند.

تولیدکنندگان Tazarotene توصیه می کنند که زنانی که بالقوه توانایی حاملگی دارند، در مورد خطرات بالقوه مصرف این دارو هشدار داده شوند و به آن ها توصیه شود که از روش های 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 Tazarotene بر روی بیش از ۲۰ درصد از سطح بدن هنوز به اثبات نرسیده است. تولیدکنندگان توصیه می کنند که مصرف ایزوترتینوئین و Adapalene و Tazarotene در مادران شیرده با احتیاط صورت گیرد. ترتینوئین استاندارد طلایی درمان است که رتینوئیدهای موضعی جدید با آن مقایسه می شوند. فرمولاسیون های اولیه ترتینوئین، اریتم، desquamation، سوزش و خارش ایجاد می کردند با دوزهای کم تا حدودی فروکش می کردند. فرمولاسیون های جدیدتر تلاش می کنند تا بر مشکلات ناشی از تحمل دارو، فایق آیند، مانند میکرو رتین -A (ژل ۰/۱ درصد)

ترتینوئین در داخل میکروسفرهایی که ترتینوئین را در فولیکول ها قرار می دهند، جایی که ترتینوئین به تدریج در غلظت های کمتر که تحریک کنندگی کمتری برای پوست دارند، آزاد می شود. Avita (کرم ۰/۰۲۵ درصد و ژل ۰/۰۲۵ درصد) از یک حامل آهسته -رهش برای آزاد کردن ترتینوئین به صورت کنترل شده استفاده می کند، که تحریک موضعی را به حداقل می رساند. به صورت خلاصه، رتینوئیدهای موضعی به صورت موثری تعداد کومدون ها و ضایعات التهابی را حدوداً ۴۰ تا ۷۰ درصد کاهش می دهند. بسیاری از مطالعات کارآمدی مشابهی را در مورد Adapalene، ترتینوئین 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 می کند.

برای جلوگیری از اثرات سمیت نوری، داروسازان باید پرونده پزشکی بیماران را در جستجوی داروهای حساس کننده پوست به نور مانند دیورتیک های تیازیدی، تتراسایکلین ها، فلوروکینولون ها، فنوتیازین ها و سولفانامیدها مرور کنند. تحمل پذیری یک بیمار نسبت به درمان رتینوئید موضعی بیشتر و آسیب پذیری پوست وی به نوع رتینوئیدی که مورد استفاده قرار می دهد بستگی دارد. تجربه واکنش های موضعی مانند پوسته پوسته شدن، خشکی پوست، سوزش، سوزن سوزن پوست، اریتم و



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 به صورت موفقیت آمیزی به درمان پاسخ دادند نتایج درمان را می توان با کاهش تواتر مصرف دارو یا سایر فرم های دوزاژی حفظ نمود.

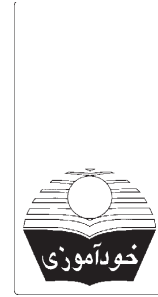
■ پسوریازیس

پسوریازیس در واقع نوعی اختلال در تکثیر کراتینوسیت های پوست می باشد؛ که هم باعث افزایش تعداد سلول هایی می شود که به طور فعال تقسیم می شوند و هم کاهش مدت زمان لازم برای تقسیم سلول های اپیدرم در پلاک های پسوریاتیک. به طور 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 ۴-۵ روز کاهش می یابد. لایه اپیدرم ضخیم و ملتهب شده و با پلاک های مجزایی پوشیده از پوسته های ورقه ورقه تظاهر می کند، رگ های خونی تغذیه کننده درم متسع می شوند که پوست را دردناک و مستعد خونریزی می سازد. معمول ترین شکل بیماری که بیش از ۸۰ درصد موارد را دربرمی گیرد به صورت پلاک های پسوریازیس تظاهر می کند. حدود ۱۰ درصد موارد هم به صورت قطره ای (Guttate) تظاهر می کند. اریترودرم (سرخی غیر طبیعی پوست

جدول ۵

نکات سودمند مشاوره برای بیماران مصرف کننده رتینوئید خوراکی روش های موثر جلوگیری از بارداری شامل روش های اولیه (برای مثال، بستن لوله ها، وازکتومی همسر، وسایل داخل رحمی، قرص های کنترل زاد و ولد (جلوگیری از بارداری) محصولات هورمونی کنترل زاد و ولد جلوگیری از بارداری موضعی، تزریقی و روش های ثانویه به عنوان مثال، دیافراگم، لاتکس (کاندوم)، کیسول های دهانه رحم جلوگیری از بارداری که به همراه اسپرم کش ها استفاده می شوند، می باشند. روش های جلوگیری از بارداری، باید یک ماه قبل، در طول درمان، یک ماه بعد از قطع ایزوترتینوئین و حداقل ۳ سال بعد از قطع درمان آسیترتین مورد استفاده قرار گیرند.

خارش طی درمان رتینوئید 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 رتینوئید تحمل پیدا کند. همه آثار زیان بار با قطع درمان قابل برگشت بوده اند. 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



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 - 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 - 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.

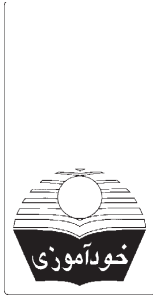
■ Acitretin (Soriatane)

این دارو متابولیت فعال Etretinate می‌باشد (رتینوئید 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 ۲-۳ 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 ناقص الخلقه زایی 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 توزیع‌کننده Acitretin از توزیع این دارو دست کشید و در حال حاضر Connectics Corporation مسئولیت توزیع Acitretin (Soriatane) را به عهده دارد.



از آنجا که مصرف هم‌زمان Acitretin با اتانول منجر به به وجود 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 به وجود آمده در طی ۳ سال از بدن حذف می‌شود (با در نظر گرفتن نیمه عمر ۱۶۸ روز).

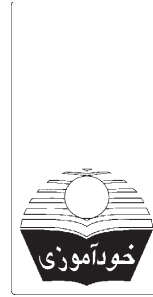
درمان با Acitretin باید با دوز ۵۰ mg - ۲۵ به صورت SD (تک دوز) همراه غذا شروع شود. زیرا بسیاری از عوارض جانبی آن وابسته به دوز هستند. در نارسایی کلیه حتماً باید تعدیل دوز صورت گیرد. اثرات درمانی دارو از دو هفته بعد از شروع درمان نمایان می‌شوند و در طی ۲-۳ ماه به بالاترین حد خود می‌رسند.

Soriatane خوراکی به صورت کپسول‌های ژلاتینی ۲۵-۱۰ mg در بازار دارویی موجود است. از آنجا که در سنن بالا غلظت پلاسمایی Acitretin افزایش می‌یابد، باید در این سنن 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

Acitretin برای درمان انواع شدید پسوریازیس در نوجوانان تجویز می‌شود. به خاطر 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.

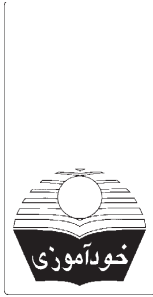
جذب خوراکی Acitretin در صورت مصرف همراه غذا بهینه است و بایک دوز ۵۰ mg در صورت مصرف همراه غذا حدود ۷۲ درصد جذب دارد. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۷۲۸ ng/ml - ۱۹۶ می‌باشد و ۵-۲ ساعت بعد از مصرف به دست می‌آید. غلظت ثابت پلاسمایی Acitretin و متابولیت فعالش، Cis - Acitretin - ۱۳، بعد از ۳ هفته مصرف آن حاصل می‌شود. بیش از ۹۹/۹ درصد از Acitretin متصل به پروتئین‌های پلازما به خصوص 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 به طور 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.



بسته شدن زودرس اپی فیز در صورت استفاده از رتینوئیدهای سیستمیک).
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. Acitretin به دلیل تراژوژنیسیته در حاملگی

جدول ۶- توصیه‌هایی برای بیماران مبتلا به آکنه که از رتینوئید موضعی استفاده می‌کنند

- ۱- برای به حداقل رساندن تحریک پوستی، قبل از استعمال دارو پوست خود را با صابون ملایم شسته، خشک نمایید و ۳۰-۲۰ دقیقه صبر کنید.
- ۲- شب‌ها یک‌بار استعمال شود (یا طبق دستور پزشک)
- ۳- دارو را به صورت یک لایه بسیار نازک روی نواحی مبتلا استعمال نمایید.
- ۴- 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.
- ۵- 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.
- ۶- دارو را بیشتر از میزان توصیه شده استعمال نکنید.
- ۷- 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.
- ۸- از استعمال ترکیباتی که باعث خشک شدن و تحریک پوست می‌شوند پرهیز کنید. از جمله ترکیبات قابض، صابون‌های حاوی گوگرد، رزورسینول، بنزویل پروکساید، سالیسیلیک اسید، آلفاهیدروکسی یا گلایکولیک اسید، لوازم آرایش با میزان الکل بالا.
- ۹- از استعمال ترکیبات حاوی ویتامین A پرهیز کنید.
- ۱۰- استفاده از لوازم آرایش در طی درمان بلا مانع است. ولی باید حداقل ۱ ساعت بین استعمال دارو و استفاده از لوازم آرایش زمان دهید.
- ۱۱- در صورت خشکی بیش از حد پوست در اثر مصرف دارو می‌توانید طبق توصیه پزشک یا داروساز از مرطوب کننده استفاده کنید.
- ۱۲- در صورت تحریک بیش از حد، مساله را با پزشک خود در میان گذارید.
- ۱۳- از پزشک خود یا دکتر داروساز بخواهید که ضد آفتاب مناسب برای پوست شما را معرفی نماید.
- ۱۴- از آفتاب گرفتن و تماس طولانی در برابر آفتاب پرهیز کنید.
- ۱۵- هرگز از رتینوئید در آفتاب سوختگی، آگزما، توره، پوست ملتهب استفاده نکنید.
- ۱۶- در صورت مشاهده بهبودی آکنه، می‌توانید میزان مصرف دارو را کاهش دهید.
- ۱۷- در صورت استفاده از این دارو از پوشیدن لباس‌های تنگ خودداری کنید.



اتانول را توصیه کند. در ضمن برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر می توان website www.soriatane.com/female-info.asp را به بیماران معرفی کرد.

■ Tazarotene موضعی برای پلاک پسونیازیس

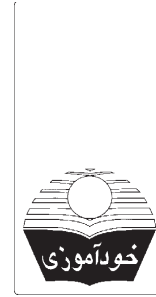
این دارو در سال ۱۹۹۷ برای درمان پلاک های پسونیازیس مورد تایید FDA قرار گرفت. Tazarotene موضعی جایگزین بسیار مناسبی برای رتینوئیدهای خوراکی است. زیرا از بسیاری عوارض جانبی که طی درمان سیستمیک رخ می دهد، جلوگیری می کند. البته کارایی Tazarotene به استروئیدهای کلاس I نمی رسد. تحریک موضعی با این دارو مصرف آن را محدود کرده است. کرم ۰/۰۵ درصد Tazarotene برای درمان پلاک پسونیازیس برای بیمارانی که ۲۰ درصد از سطح بدنشان درگیر شده است تجویز می شود و کرم ۰/۱ درصد آن برای پلاک پسونیازیس در بیمارانی است که ۲۰ درصد از سطح بدنشان درگیر شده و مبتلا به آکنه و لگاریس خفیف هم باشند. Tazarotene، مانند سایر رتینوئیدها منجر به تعدیل تکثیر و تمایز سلول های اپیتلیال می شود. همچنین این دارو تا حدی خاصیت ضدالتهابی و فعالیت ایمنولوژیک هم دارد. به علاوه باعث فعال شدن ژنی می شود که مهارکننده کراتینوسیت ها است که در واقع از

Acitretin در دوران بارداری و شیردهی منع مصرف دارد.

بسیاری از بیماران ۳ ماه بعد از قطع Acitretin نیاز به درمان مجدد دارند که دوره های 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 هم زمان با اشعه ماورا بنفش A یا B (UVB) صورت می گیرد. تحقیقات نشان داده اند که بیماران تحت درمان با Acitretin هم زمان با UVB به اشعه کمتری نیاز پیدا می کنند که این مساله احتمال بروز سرطان با فتوتراپی را کاهش می دهد. لذا فتوتراپی در صورت تجویز هم زمان Acitretin باید با دوزهای پایین تری صورت گیرد که این بدین علت است که Acitretin به خاطر اثر بر لایه شاخی پوست احتمال بروز اریتم را بالا می برد.

تداخلات دارویی Acitretin مشابه ایزوترتینوئین خوراکی است که در جدول شماره ۲ به طور خلاصه ذکر شده اند. Acitretin در بیماران با نارسایی شدید کبدی یا کلیوی، بیماری های قلبی، پانکراتیت، سطح بالای چربی خون و همین طور در زنانی که نمی توانند 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 می کند. دکتر داروساز در داروخانه وظیفه دارد که به بیماران استفاده از کنتراسپتیو و عدم مصرف



تکثیر بیش از حد آن‌ها در پلاک‌های 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 می‌رسد. 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 پلاک‌ها 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 دست‌ها شسته شوند مگر این که درگیر پسوریازیس باشند. در صورت استحمام قبل از استعمال دارو، حتماً باید ابتدا پوست کاملاً خشک شود. بیماری‌هایی که از نرم‌کننده 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.

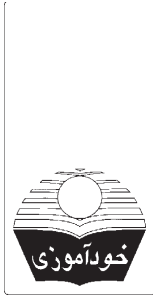
Tazarotene / Tazarotenic acid ضمن جذب به جریان خون سیستمیک، به ترکیبات

هیدروفیل بسیاری هم متابولیزه می‌شود. 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 با احتیاط استفاده شود.

■ درمان با رتینوئید موضعی برای پوست‌های 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 رگ‌های خونی، رنگ‌پریدگی، لک‌های قهوه‌ای رنگ و بالاخره کراتوز (تومورهای بافت شاخی پوست) ظاهر می‌کند. دو رتینوئید 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 لک‌های قهوه‌ای رنگ می‌شود.

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



بیماران به خصوص در سنین بالا توصیه کند که بیشتر از ضدآفتاب‌هایی که به صورت کرم یا لوسیون هستند استفاده کنند تا ژل‌هایی با پایه‌های هیدروآلی. چرا که منجر به خشکی پوست و تحریک پوست آن‌ها می‌شود. جدول شماره ۶ نکات لازم برای مراقبت‌های پوست را ارائه می‌دهد.

منابع

1. Ashworth LE. Dermatologic uses of Retinoids and patient education. 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.



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

بیشتر اثرات درمانی ترتینوئین 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 ترتینوئین ۰/۰۲ درصد هم مشاهده می‌شود. 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