

رتینویدها

دکتر مجید جعفری ثابت، دکتر حمیدرضا بنفشه

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

رتینویدها شامل ترکیبات طبیعی و مشتقات صناعی رتینول (الکل ویتامین A) می باشند. این ترکیبات اعمال مهم و مختلفی در بدن انجام می دهند.

رتینویدهای طبیعی نقش بسیار مهمی در بینایی، تنظیم و تعدیل تکثیر سلولی، تمایز سلولی، رشد استخوان، تعدیل سیستم ایمنی و مهار رشد تومور دارند. این ترکیبات در تمایز سلول های اپیتلیال موجود در لوله گوارش، سیستم تنفسی، یبوست، استخوان، سیستم عصبی و سیستم خونساز (Hematopoiesis) نیز نقش مهمی را به عهده دارند. این ترکیبات برای رشد و تولید مثل (آبستنی و رشد جنین)

ضروری می باشند. اعمال رتینویدها در جنین مهره داران بلافاصله پس از آبستنی شروع شده و تا پایان عمر ادامه می یابد.

رتینویدهای طبیعی به عنوان محافظ شیمیایی Chemoprotective در بدن عمل کرده و مقاومت فرد را در مقابل عفونت ها افزایش داده و باعث تسریع در بهبودی عفونت ها می گردد.

در ابتدا به دلیل تاثیر رتینول بر روی تمایز سلول های اپیتلیال، تحقیقات گسترده ای برای درمان اختلالات پوستی توسط این ترکیبات صورت گرفت. اما به دلیل عوارض جانبی شدید، مصرف آن ها متوقف گردید. امروزه با سنتز رتینویدهای جدید با اثرات اختصاصی تر

و با سمیت کمتر کاربرد بالینی آن‌ها در درمان انواع بیماری‌های پوستی به خصوص آکنه، پسوریازیس و برخی از سرطان‌ها گسترش یافته است.

□ اعمال فیزیولوژیک

رتینوئیدهای طبیعی عمدتاً شامل ویتامین A الکل (رتینول)، ویتامین A آلد‌هاید (رتینال)، ویتامین A اسید (ترانس - رتینوئیک اسید) و پروویتامین A (بتا - کاروتن) می‌باشند. نقش این مواد در بسیاری از اعمال حیاتی بدن به اثبات رسیده است. از اعمال مهم رتینول در انسان، تأثیر آن بر ترشحات بدن خصوصاً ترشحات مخاطی، اشک چشم و مایع نخاع می‌باشد. کمبود آن موجب بروز اختلالاتی در غدد بزاقی، مجاری تنفسی و چشم می‌گردد. کمبود رتینول منجر به پیدایش عوارض گوناگون در بافت‌های اپیتلیال اغلب اعضای بدن می‌گردد. این عوارض شامل آتروفی و نازک شدن اپیتلیوم پوست و همچنین شاخی شدن آن بوده و در نهایت باعث خشک و سخت شدن پوست می‌گردد. در اثر کمبود رتینول ترشح اشک کاهش یافته و قرنیه خشک می‌گردد. خشک شدن قرنیه چشم با رشد میکروب‌ها و عفونت همراه است و در نهایت منجر به بیماری گزروافتالمی می‌شود. کاهش قدرت دید در غروب آفتاب و شب‌کورگی از زودرس‌ترین عوارض کمبود رتینول در انسان می‌باشند. رتینول نقش بسیار مهمی در بیوسنتز پروتئین‌ها دارد و به علاوه در متابولیسم گوگرد و تشکیل ریشه فعال سولفات شرکت می‌کند. ریشه سولفات از ترکیبات ضروری در عمل

سنتز موکوپلی ساکاریدها است. تجویز رتینول باعث طبیعی شدن میزان موکوپلی ساکاریدها می‌شود. این ترکیبات در ساختمان غضروف‌ها و همچنین در ترشحات مخاطی وجود دارند.

رتینول بر روی غشاهای سلولی و همچنین غشاهای اندام‌های داخل سلولی مانند میتوکندری‌ها موثر است و نفوذپذیری این گونه غشاهای تنظیم می‌کند. به طوری‌که برای حفظ تعادل غشای میتوکندری‌ها یک غلظت مناسب از رتینول ضروری است.

رتینول نقش مهمی در شبکه چشم و خصوصاً در عمل بینایی در غروف آفتاب و در تاریکی به عهده دارد. در شبکه چشم ویتامین A به شکل آلدئیدی یعنی Retinene و یا Retinal وجود دارد. رتینال طی یک واکنش آنزیمی احیا گردیده و به رتینول تبدیل می‌شود و برعکس رتینول در اثر اکسیداسیون قابل تبدیل به رتینال است.

در چرخه بینایی، واکنش بین رتینال (ویتامین A آلد‌هاید) و آپسین به منظور تشکیل ردوپسین (Rhodopsin) تنها با ایزومر ۱۱ - سیس (Cis-11) مشاهده می‌شود.

اسید رتینوئیک یا اسید رتینوئیک تمام ترانس (ترتینوئین) شکل اسیدی رتینول می‌باشد. این ترکیب بر خلاف رتینول نقشی در روند چرخه بینایی و اعمال تولیدمثل ندارد. اما در برخی از موارد قوی‌تر از رتینول عمل می‌نماید. به عنوان مثال رتینوئیک اسید در تنظیم رشد، تنظیم تمایز سلولی و نگهداری بافت‌های اپیتلیال (در حیواناتی که کمبود ویتامین A داشته‌اند) بسیار قوی‌تر از رتینول عمل کرده است. بنابراین

رتینیل استر (عمدتاً پالمیتات) فراوان‌ترین فرم ذخیره‌ای در کبد است. کبد و سایر بافت‌های غیرکبدی، رتینول را به متابولیت‌های فعال هورمونی تبدیل می‌کنند. رتینول آزاد شده از کبد وارد جریان خون می‌شود و توسط پروتئین حامل رتینول در پلاسما حمل می‌گردد. این ماده از طریق انتشار غیرفعال وارد سلول‌های هدف می‌گردد (۱ و ۴ و ۵).

متابولیت‌های فعال در واقع ایزومرهای هندسی سیس و ترانس بوده و آن‌هم به دلیل وجود پیوندهای دوگانه در زنجیر جانبی رتینول می‌باشد.

مهم‌ترین ایزومرهای رتینول (متابولیت‌های فعال) شامل تمام ترانس، ۱۳-سیس، ۹-سیس، ۹- و ۱۳-دی سیس و ۱۱-سیس می‌باشند. این ایزومرها در بدن به سرعت به یکدیگر تبدیل می‌شوند (۱ و ۵).

□ مکانیسم

رسپتورهای رتینوئیدی که تحت عنوان رسپتورهای هسته‌ای مورد مطالعه قرار می‌گیرند، به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱- رسپتورهای رتینوئیک اسید (RAR_{β}) خود به سه زیر گروه (α) آلفا، (β) بتا و گاما (γ) تقسیم می‌شوند و به ترتیب بر روی ژن‌های موجود بر روی کروموزم‌های ۱۷، ۳، ۱۲ انسان قرار می‌گیرند.

۲- رسپتورهای رتینوئید X (RXR_{β}) نیز به سه زیر گروه آلفا، بتا و گاما تقسیم می‌شود. این رسپتورها متعلق به رسپتورهای خانواده کلسی‌تریول / استروئید / تیروئید می‌باشند. پوست انسان عمدتاً دارای رسپتورهای

رتینوئیک اسید تمام ترانس شکل فعالی از رتینول در اکثر بافت‌ها بوده و ده تا صد برابر قوی‌تر از آن عمل می‌کند.

از ایزومریزاسیون رتینول در بدن، ۱۳-سیس - رتینوئیک اسید (ایزوترتینوئین) حاصل می‌شود که از لحاظ قدرت در بسیاری از اعمال از جمله تاثیر بر روی بافت‌های اپیتلیال تقریباً مشابه رتینوئیک اسید تمام ترانس عمل می‌نماید. اما عارضه جانبی هایپرویتامینوز A حاصل از آن، پنج برابر کمتر از ترتینوئین است (۱ و ۲ و ۳).

□ متابولیسم

خواص فیزیولوژیکی رتینول مربوط به یک عامل شیمیایی نیست و اثرات بیولوژیک آن مربوط به مجموعه ساختمان مولکولی آن است و هر گونه تغییری در ساختمان آن موجب غیرفعال شدن آن می‌گردد. با این وجود یک پیوند دوگانه اضافی در داخل حلقه بین کربن‌های ۳ و ۴ باعث از بین رفتن فعالیت این ویتامین نمی‌گردد. ترکیب حاصله ۳-د - هیدرورتنینول بوده و تقریباً ۴۰ درصد قدرت رتینول را دارد (۱ و ۴).

رتینول تمام ترانس All-trans retinol در بدن انسان تولید نمی‌گردد. بنابراین به عنوان ماده مغذی ضروری بایستی از طریق غذا تامین گردد. بدین منظور، رتینول به شکل رتینیل استر و با به صورت پیش ویتامین کاروتنوئید (عمدتاً β کاروتن) از طریق غذا وارد بدن می‌شود و در روده به رتینول تمام ترانس تبدیل می‌شود و به شکل رتینیل استر در کبد ذخیره می‌گردد. رتینول فراوان‌ترین رتینوئید خون است و

جدول ۱ - موارد مهم استعمال رتینوئیدها

<p>■ آکنه</p> <ul style="list-style-type: none"> - آکنه کیستیک - آکنه پوسچولار (تاولی) - فولیکولیت گرم منفی - آکنه استروئیدی <p>■ پسوریازیس</p> <ul style="list-style-type: none"> - پسوریازیس ولگاریس - پسوریازیس (تاولی) - پسوریازیس اریترودرمیک - پسوریازیس تاولی کف دست و پا <p>■ سرطان پوست</p> <ul style="list-style-type: none"> - بازال سل کارسینوما - کارسینوم سنگفرشی (کارسینوم خاری) - کراتو آکانتوما <p>■ اختلالات شاخی شدن اپیدرم</p> <ul style="list-style-type: none"> - بیماری داربه (Darier's disease) - ایکتیوزیس - کراتوز پیلار
--

ترتینوئین یا رتینوئیک اسید تمام ترانس، ایزوترتینوئین یا ۱۳ - سیس رتینوئیک اسید و آلی ترتینوئین (Alitretinoin) یا ۹ - سیس رتینوئیک اسید

۲ - رتینوئیدهای نسل دوم شامل اترتینیت (Etretinate) و متابولیت فعال آن آسیترتین (Acitretin) می باشد.

۳ - رتینوئیدهای نسل سوم، تحت عنوان آروتینوئیدها (Arotinoids) می باشند و داروهای این گروه شامل تازاروتن Tazarotene و بگزاروتن (Bexarotene) می باشند.

توجه: آداپالن (Adapalene) مشتقی از

رتینوئیک اسید (RAR_β) از نوع بتا و گاما می باشد.

رتینوئیدها از طریق فعال کردن رسپتورهای داخل هسته ای، عمل رونوشت برداری (gene transcription) را تنظیم می کنند. این عمل را از طریق اتصال به Transcription factor (رسپتورهای هسته ای) انجام می دهند. متعاقب آن کمپلکس لیگاند - رسپتور حاصل می گردد. کمپلکس حاصل به ناحیه ای از پروموتور مربوط به ژن هدف متصل می گردد.

در پوست انسان این اعمال توسط رتینوئیک اسید تمام ترانس تنظیم می شوند (شکل ۲) (۱ و ۴).

■ **رتینوئیدهای سنتتیک**

به دلیل تاثیر ویتامین A بر روی تمایز سلولی سلول های اپیتلیال، تحقیقات گسترده ای برای درمان بیماری های پوستی توسط این مواد صورت گرفت. اما به دلیل عوارض جانبی شدید، مصرف بالینی این مواد متوقف گردید. محققین با تلاش پیگیر از طریق تغییرات کوچکی که در ساختمان این مواد ایجاد کردند، رتینوئیدهای متعددی را سنتز نمودند که دارای اثرات اختصاصی بیشتر و سمیت کمتر می باشند. این داروها در درمان انواع بیماری های پوستی به خصوص آکنه، پسوریازیس و برخی از سرطان ها به کار می روند (جدول ۱) (۱ و ۴).

رتینوئیدهای سنتتیک در سه نسل طبقه بندی می شوند (شکل ۳):

۱ - رتینوئیدهای نسل اول شامل رتینول،

معرض نور قرار می‌گیرد. پس از استعمال موضعی، دارو عمدتاً در اپیدرم باقی مانده و کمتر از ده درصد آن به گردش خون جذب می‌شود. مقادیر کم جذب شده توسط کبد متابولیزه و از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شود. این دارو اثرات متعددی بر روی بافت‌های اپیتلیال دارد، از جمله لیزوزوم‌ها را پایدار می‌کند، فعالیت ریبونوکلیک اسید پلی‌مران را افزایش می‌دهد، مقادیر پروستاگلاندین E_2 و cAMP و cGMP را افزایش می‌دهد و پیوستگی تیمیدین در درون DNA را افزایش می‌دهد (۱ و ۲ و ۳).

■ ایزوترتینوئین (Isotretinoin)

ایزوترتینوئین یا ۱۳-سیس رتینوئیک اسید، یک رتینوئید صناعی بوده و به صورت خوراکی در درمان آکنه‌های التهابی کیستیک یا ندولر غیرقابل کنترل و شدید، آکنه‌هایی که در نهایت منجر به اسکار می‌شوند، بیمارانی که اسکار دارند، آکنه‌های مقاوم به درمان‌های مرسوم و همچنین در چرب بودن بیش از حد پوست مورد استفاده قرار می‌گیرند. این دارو هر چهار حالت غیرطبیعی ایجاد شده در آکنه را اصلاح می‌کند. میزان تولید سیوم را کاهش می‌دهد، غدد سباسه را به اندازه طبیعی خود برمی‌گرداند، میزان باکتری پروپیونی باکتریوم آکنس (acnes Propionibacterium) را کاهش داده و همچنین باعث کاهش التهاب می‌شود. دوز معمول آن یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز بوده و به مدت چهار تا پنج ماه استفاده می‌شود. دوز تام برای یک دوره درمانی در حدود

نفتوئیک اسید می‌باشد و خصوصیات شبه رتینوئیدی دارد. این دارو از لحاظ ساختمان شیمیایی با هر سه نسل رتینوئیدها تفاوت دارد (۱ و ۲ و ۴).

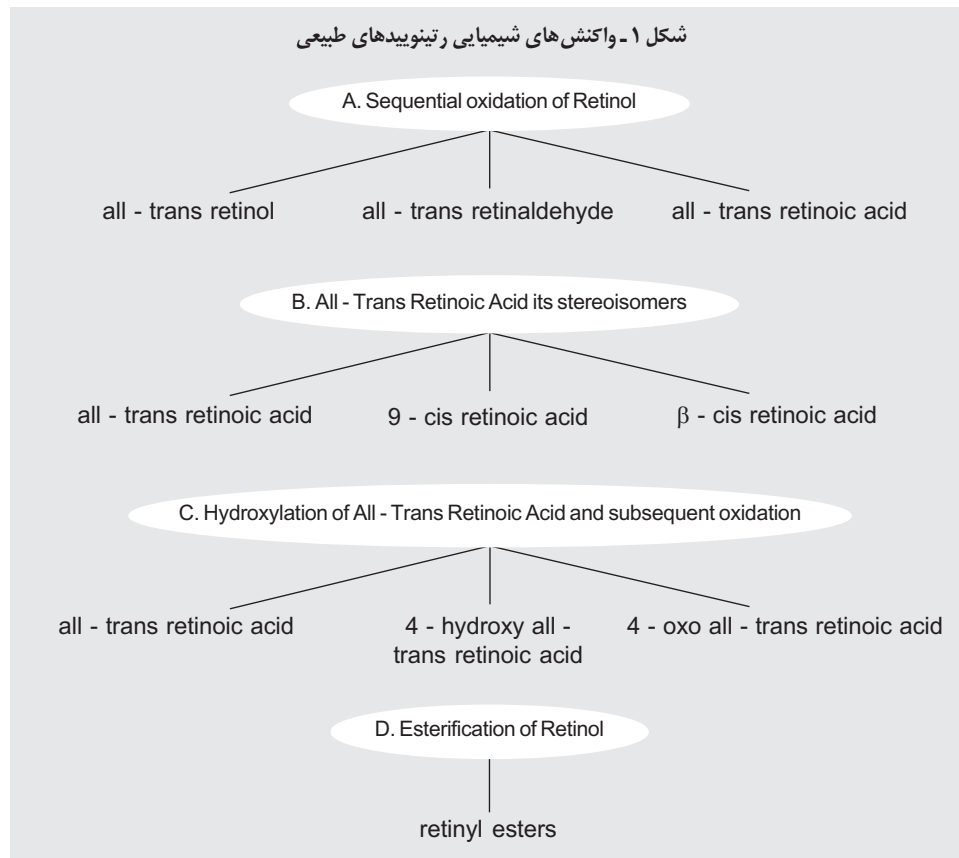
■ ترتینوئین

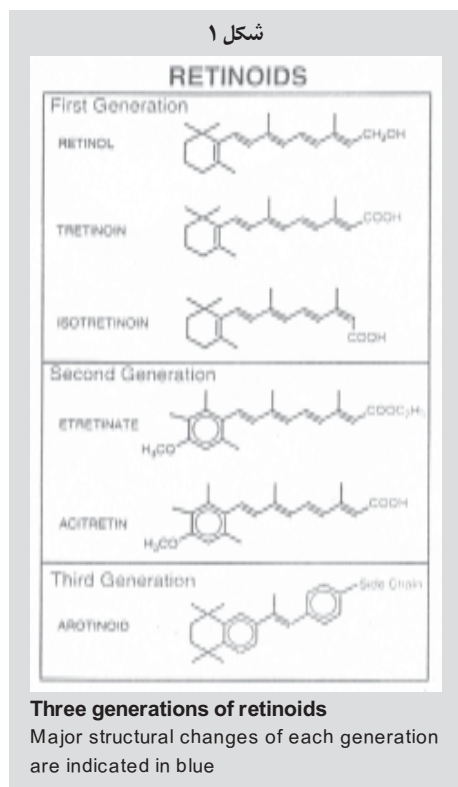
ترتینوئین یا اسید رتینوئیک تمام ترانس فرم اسیدی ویتامین A بوده و اولین رتینوئیدی است که به صورت موضعی برای درمان آکنه و لگاریس تهیه شده است. این دارو با کاهش پیوستگی بین سلول‌های اپیدرم، باعث افزایش turnover سلول‌های اپیدرم می‌شود. این امر منجر به خروج و تخلیه کومدون‌های باز و تبدیل کومدون‌های بسته به انواع باز می‌شود. اثرات ترتینوئین بر کراتینیزه شدن و تقلب پوست می‌تواند برای بیمارانی با آسیب‌های پوستی ناشی از نور آفتاب مفید باشد. مصرف دراز مدت ترتینوئین موجب افزایش سنتز کلاژن پوستی و تشکیل عروق خونی جدید و ضخیم شدن اپیدرم می‌گردد که به برطرف شدن چروک‌های پوست کمک می‌کند.

اسید رتینوئیک موضعی در ابتدا با غلظت کافی جهت ایجاد اریتم مختصر همراه با پوسته ریزی خفیف استعمال می‌شود. اگر تحریک ایجاد شده خیلی زیاد باشد، می‌توان غلظت یا تعداد موارد استعمال را کاهش داد. این دارو فقط باید بر پوست خشک استعمال شود و بایستی از تماس آن با گوشه‌های بینی، چشم‌ها، دهان و غشاهای مخاطی اجتناب کرد. این ماده نسبت به اکسیداسیون حساس بوده و آسیب‌پذیر است. به خصوص هنگامی که در

اختلالات چربی خون، تراتوژنیستی، سردرد، آمنوره، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی می‌باشد. پس از قطع مصرف دارو، برخی از عوارض ممکن است تا مدتی باقی بمانند این عوارض شامل: عوارض جلدی - مخاطی (۲/۵ درصد)، افزایش تری‌گلیسرید خون (۲ درصد) عوارض عضلانی - اسکلتی (۱/۳ درصد)، سردرد (۱/۱ درصد)، افزایش آنزیم‌های کبدی (۰/۶ درصد)، آمنوره (۰/۴ درصد) و سایر عوارض (۰/۵ درصد) (۱ و ۲ و ۳).

۱۵۰ - ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. قبل از شروع مصرف دارو و همچنین در حین مصرف تست‌های آزمایشگاهی از جمله تست حاملگی، اندازه‌گیری تری‌گلیسرید خون و شمارش گلبولی و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی توصیه می‌شود. عوارض جانبی شامل کیلیت (Cheilitis شایع‌ترین عارضه) خشکی پوست، خارش، خشکی دهان و بینی، اپیستاکسی، کوئزکتیویت، علایم موسکولواسکلتال، بثورات جلدی، کم پشت شدن مو، پوسته ریزی،





هایپرویتامینوز A می باشد. همچنین خشکی پوست، خشکی غشا مخاطی تنفسی، گزروافتالمی و نازک شدن و کم پشت شدن مو می باشد. درد مفاصل و کاهش بینایی در شب به میزان کمتری دیده می شود. سایر عوارض آن شامل افزایش کلسترول و تری گلیسرید بوده و در مواردی از سمیت کبدی همراه با افزایش آنزیم های کبدی گزارش شده است. در مطالعات متعدد نشان داده شده است که اثرات تراژون آسیترتین بیش از ایزوترتینوئین می باشد. این دارو نباید توسط زنان باردار و یا افرادی که قصد دارند در طی درمان یا تا ۳ سال پس از

■ اترتینیت (Etretinate)

این دارو اولین رتینوئیدی است که برای درمان پسوریازیس پذیرفته شد. این دارو از آنالوگ های رتینوئیک اسید بوده و حلقه بتا - یونون در ساختمان آن ها آروماتیزه شده است (شکل ۲).

به دلیل خاصیت چربی دوستی بالا، نیمه عمر حذفی آن صد روز می باشد.

عوارض جانبی آن عمدتاً شامل هیپرویتامینوز A، ریزش مو و راش های جلدی است. در حین مصرف این دارو نیز تست های آزمایشگاهی لازم است (۱ و ۲ و ۳).

■ آسیترتین (Acitretin)

این دارو متابولیت فعال اترتینیت می باشد و نیمه عمر حذفی آن بر خلاف اترتینیت دو تا سه روز می باشد. بدبختانه، آسیترتین در بدن به سرعت استریفیه شده و به اتریتینات تبدیل می شود و این واکنش با الکل افزایش می یابد.

این دارو برای درمان پسوریازیس به ویژه در نوع پوستولی واریترودرمیک مورد استفاده قرار می گیرد. دوز معمول آن در بزرگسالان ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم در روز است.

برای درمان Plaque psoriasis به یک دوره درمان ۳ تا ۶ ماهه نیاز است و مصرف آن همراه با اشعه UV، پاسخ بسیار بهتری می دهد.

مطالعات بالینی نشان می دهد که پسوریازیس پوستولی واریترودرمیک نسبت به پسوریازیس پلاک به دوزهای درمانی ۱۰ تا ۲۵ میلی گرم در روز پاسخ بهتری نشان می دهند.

عارضه جانبی و سمیت ناشی از این دارو

(درماتیت تحریکی). به بیماران توصیه شود که از قرار گرفتن در معرض آفتاب پرهیز نمایند. از پوشش کافی برخوردار باشند و از کرم‌های ضدآفتاب استفاده نمایند (۱ و ۲).

قطع درمان باردار شوند، مصرف گردد. این بیماران نباید در طی و تا سه سال پس از توقف درمان، خون اهدا کنند (۱ و ۲ و ۳).

■ تازاروتن (Tazarotene)

این دارو اولین رتینوئید موضعی است که برای درمان پسوریازیس ارائه شده است. تازاروتن یک پیش‌داروی استیلنیک رتینوئیدی است که توسط یک استراز هیدرولیز و به شکل فعال خود درمی‌آید. این متابولیت فعال (اسید تازاروتنیک) به گیرنده‌های اسید رتینوئیک متصل شده و تغییراتی در بروز ژن ایجاد می‌کند. مکانیسم آن در پسوریازیس ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد مربوط به اثرات ضدالتحابی و ضدتکثیری سلول‌های اپیتلیال پوست باشد. این دارو از راه پوست جذب می‌شود و اگر بر بیش از بیست درصد از سطح بدن استعمال شود، غلظت‌های سیستمیک آن تراژن خواهد بود. بنابراین، درباره خطر بالقوه آن به زنان در سنین باروری باید هشدار داد و از روش‌های موثر جلوگیری از بارداری در طول درمان استفاده نمود. برای درمان پسوریازیس روزانه یک مرتبه بر روی پوست خشک استعمال می‌شود و بایستی دقت کرد که بر روی بیش از ۲۰ درصد از سطح بدن به کار نرود. این دارو ممکن است به تنهایی و یا همراه با سایر داروها از جمله استروئیدهای موضعی برای درمان پسوریازیس پلاک لوکالیزه استفاده شود. عوارض جانبی موضعی آن عبارتند از احساس سوزش، گزش (تحریک حسی) و پوسته‌ریزی، اریتم و ادم موضعی پوست

منابع

1. Hardman JG, Molino PB, Goodman Gilman A. The pharmacological Basis of therapeutics, 10th ed. (USA, Mc Graw-Hill) 2001; pp: 1773-1783, 1801-1811.
2. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 8th ed. (USA, Mc Graw-Hill) 2001; pp: 1053-1054.
3. Habif TP. Clinical Dermatology, a color guide to dignosis and therapy, 3th ed. (USA, Mosby) 1995; pp: 164-167.
4. Napoli JL. Intraction of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism. Biochimica et Biophysica Acta, 1999; 1440: 139-162.
5. Freedberg IM, et al. Fitz Patrick's Dermatology in General medicine. 15th ed (USA, Mc Graw-Hill) 1999; pp: 2726-2732, 2810-2818.

