

آلوپسی آره آتا

«قسمت دوم»

دکتر مجتبی سرکندی، دکتر فاطمه فولادی

■ درمان آلوپسی آره آتا (ادامه)

□ کورتیکواستروئیدهای داخل ضایعه‌ای

برای بیماران بالغ با دخالت محدود، کورتیکواستروئید داخل ضایعه‌ای (ترجیحاً تریامسینولون استوناید) به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته می‌شود. تزریق تریامسینولون استوناید به صورت عمقی در پوست یا در صفحه زیر پوستی با استفاده از یک سوزن به طول ۱/۳ سانتی‌متر و gauge ۳۰ انجام می‌گیرد: ۰/۱ میلی‌لیتر هر ۴ تا ۶ هفته در فواصل ۰/۵ تا یک سانتی‌متری تزریق می‌شود. غلظت‌های مختلف (۱۰-۲/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) استفاده می‌گردد، اما غلظت مطلوب استفاده شده برای پوست سر و صورت به ترتیب ۵ و ۲/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر است. حداکثر مقدار مصرفی پیشنهاد شده در هر جلسه ۲۰ میلی‌گرم تریامسینولون استوناید می‌باشد. کرم بی‌حسی موضعی می‌تواند قبل از درمان به منظور کاهش درد، به ویژه در درمان بیماران جوان‌تر، استفاده شود. در صورت عدم مشاهده بهبودی، درمان باید بعد از ۶ ماه متوقف گردد. عوارض جانبی شامل آتروفی گذرا و تلائزکنازی است که می‌تواند با استفاده از غلظت‌ها و حجم‌های کوچک‌تر، کاهش تعداد

تزریق‌ها در هر محل و جلوگیری از تزریق بیش از حد سطحی جلوگیری شود (۱۰۹).

□ کورتیکواستروئیدهای موضعی

کورتیکواستروئیدهای نیمه‌قوی و قوی به طور گسترده‌ای در درمان AA مورد استفاده قرار می‌گیرند. شواهد برای اثربخشی آن‌ها محدود است. توستی و همکاران نشان دادند که ۲۸/۵ درصد بیماران تقریباً رشد کامل مو داشته و ۱۷/۸ درصد از بیماران دارای مزایای دراز مدت در قسمت درمان شده بودند. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، ۴۷ نفر از بیماران تحت درمان با کف کلونازول پروپیونات ۰/۵ درصد، دارای بیش از ۲۵ درصد رشد مو بودند و ۲۵ درصد از آن‌ها دارای رشد مو بیش از ۵۰ درصد بودند. در این مطالعه هیچ تغییری در میزان کورتیزول و هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک طی این کارآزمایی مشاهده نگردید. از سوی دیگر، یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، با استفاده از کرم دزوکسی‌متازون ۰/۲۵ درصد، نشان داد که میزان رشد کامل در گروه فعال و شاهد به ترتیب ۵۷/۶ و ۳۹/۲ درصد بود. در مقایسه با دارونما، این نتایج از لحاظ آماری

معنی دار نبود.

عوارض جانبی شامل فولیکولیت (بیشتر با فرمولاسیون کف)، به ندرت آتروفی پوست و تلائزکتازی می‌باشند. میزان عود از ۳۷ تا ۶۳ درصد پس از درمان موضعی کورتیکواستروئید می‌باشد، البته با ادامه درمان این میزان تغییر پیدا کرده است (۱۱۱، ۱۱۲).

□ ماینوکسیدیل

مکانیسم اثر ماینوکسیدیل در رشد مو به‌طور کامل مشخص نیست. مکانیسم‌های پیشنهادی عبارتند از: وازودیلاتاسیون (۱۱۳)، آنژیوژنز (۱۱۴)، افزایش تکثیر سلولی (۱۱۵، ۱۱۶) و باز شدن کانال پتاسیم (۱۱۷، ۱۱۸). در کارآزمایی دوسوکور، کنترل شده با دارونما روی AA گسترده، ۳ درصد ماینوکسیدیل تحت پوشش با وازلین، باعث افزایش رشد مو در ۶۳/۶ درصد، در مقایسه با ۳۵/۷ درصد در گروه دارونما، بود. فقط ۲۷/۳ درصد از بیماران مصرف‌کننده ماینوکسیدیل، رشد موی مناسب داشتند. اثربخشی مقدار مصرف و پاسخ در مطالعه‌ای که با ماینوکسیدیل موضعی ۱ و ۵ درصد را در درمان بیماران مبتلا به AA گسترده مقایسه کرده، بیان شده است. میزان پاسخ‌دهی به ترتیب ۳۸ و ۸۱ درصد با ماینوکسیدیل موضعی ۱ و ۵ درصد بود. محلول ماینوکسیدیل موضعی ۵ درصد دو بار در روز به‌عنوان درمان کمکی با داروهای متداول AA (با کورتیکواستروئیدهای موضعی یا داخل ضایعه‌ای) به کار می‌رود. درماتیت تماسی و هیپرتریکوز شایع‌ترین عوارض جانبی هستند. درماتیت تماسی می‌تواند با استفاده از کف ماینوکسیدیل که پروپیلن گلیکول ندارد، به

حداقل برسد.

□ آنترالن

در موش‌ها نشان داده‌اند که آنترالن باعث کاهش بیان $TNF-\alpha$ و $TNF-\beta$ در ناحیه تحت درمان، در مقایسه با سایت‌های درمان شده با حامل دارو می‌شود (۱۱۹). مکانیسم عمل آنترالین در درمان AA مشخص نیست.

گزارش‌های موردی اندکی در زمینه اثربخشی آنترالن در درمان AA وجود دارند. میزان پاسخ آن در بیماران مبتلا به AA، ۷۵ درصد و در بیماران مبتلا به AT، ۲۵ درصد گزارش شده است. کرم آنترالن ۰/۵ تا ۱ درصد برای درمان ۶۸ بیمار مبتلا به AA شدید استفاده گردید و پاسخ مناسب در ۲۵ درصد بیماران مشاهده شد.

کرم آنترالن ۱ درصد را می‌توان به‌عنوان درمان کوتاه‌مدت استفاده کرد. آنترالن، برای مؤثر بودن، یک واکنش خفیف محرک ایجاد می‌کند. عوارض جانبی آن شامل تحریک شدید، فولیکولیت، لنفادنوپاتی منطقه‌ای، رنگی شدن پوست، لباس و موی عادی است. بیمار باید از تماس چشم با این ماده شیمیایی جلوگیری کند و مناطق درمان شده باید از نور خورشید محافظت گردند.

□ ایمونوتراپی موضعی

مکانیسم عملکردهای حساس‌کننده‌های موضعی به خوبی مشخص نیست. نظریه‌های گوناگونی از جمله رقابت‌های آنتی‌ژنیک، مرگ سلولی لنفوسیت‌های پیش فولیکولی (perifollicular)، تغییر در نسبت لنفوسیت CD4 / CD8 و ترشح اینترلوکین ۱۰ پس از کاربرد دیفنیل سیکلوپروپنون (DPCP) پیشنهاد شده است.

(bullous) یکی از عوارض جانبی ناخواسته حساس‌کننده‌های موضعی است. اگر این واکنش ایجاد شود، بیمار باید حساس‌کننده را بشوید و در ناحیه آسیب دیده کورتیکواستروئید موضعی مصرف کند. سایر عوارض جانبی شامل لنفادنوپاتی گردن رحم و گیجگاهی، ادم صورت و فرق سر، کهپیرتماسی، علایم شبه آنفلوآنزا، واکنش‌های اریتم شبه مولتی فرم و اختلال‌های رنگدانه (هپروپیگمانتاسیون، هیپوپپیگمانتاسیون، تغییر رنگ پوست و حتی ویتیلیگو) می‌باشند.

بسیاری از بیماری‌های پوستی شامل فرآیندهایی هستند که توسط سیستم ایمنی میانجی‌گری می‌شوند. به همین ترتیب، بسیاری از درمان‌ها در این بیماری‌ها، سرکوبگر یا تعدیل‌کننده سیستم ایمنی می‌باشند. حساس‌کننده‌های موضعی که به‌عنوان هاپتن (hapten) برای درماتیت تماسی آلرژیک عمل می‌کنند، واکنش حساسیت نوع تأخیری به‌وجود می‌آورند و در درمان بسیاری از بیماری‌های درماتولوژیک، از جمله AA بسیار مفید هستند. حساس‌کننده موضعی ایده آل دارای ویژگی‌های زیر است:

الف - بی‌خطر می‌باشد.

ب - در محیط طبیعی وجود ندارد.

ج - دارای پتانسیل کمی برای ایجاد حساسیت به مواد دیگر است.

اولین حساس‌کننده موضعی، تریس اتیلن ایمینو بنز و کینون (ترنیمون) [tris-ethyleniminobenzoquinone] بود که برای درمان کارسینوم سلول پایه و اسکواموس استفاده گردید (۱) که به

دی‌نیتروکلروبنزن اولین حساس‌کننده موضعی بود که از سال ۱۹۷۶ در درمان AA گسترده استفاده شده اما مصرف آن ادامه پیدا نکرد، زیرا در آزمون ایمز (Ames) نشان داده شد که جهش‌زا است. دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید (SADBE) و DPCP، دو ترکیبی می‌باشند که امروزه هم استفاده می‌شوند DPCP بر SADBE ارجح می‌باشد، زیرا ارزان‌تر است و در استون نیز پایدارتر می‌باشد. اگرچه هیچ کارآزمایی تصادفی کنترل نشده اثربخشی ایمونوتراپی موضعی را در AA ارزیابی نکرده است، مطالعه‌های مشاهده‌ای از روش نیمه - سر (half-head) برای کنترل رشد خود به خودی موی سر استفاده کرده‌اند. یک مرور مفهومی از مطالعه‌های ایمونوتراپی موضعی منتشر شده (SADBE 1/4، ۱۳ کارآزمایی و DPCP 1/4، ۱۷ کارآزمایی) اختلاف کمی بین این دو دارو نشان داد. میزان موفقیت DPCP و SADBE در حدود ۶۰-۵۰ درصد با طیف گسترده‌ای از ۹ تا ۸۷ درصد می‌باشد. بزرگ‌ترین سری گزارش شده از درمان با DPCP نشان داد که در ۱۷/۴ درصد بیماران مبتلا به AT/U، میزان رشد مجدد و مناسب مو مشاهده گردیده است. یک تأخیر ۳ ماهه از هنگام شروع درمان تا ایجاد رشد قابل توجه مو در اولین پاسخ‌دهندگان وجود دارد. پس از دستیابی به رشد قابل توجه مو، در ۶۲/۶ درصد بیماران با میانگین زمان ۲/۵ سال، عود مشاهده می‌گردد. اگرچه ایمونوتراپی به‌طور عمده برای بزرگسالان مورد استفاده قرار گرفته، گزارش‌هایی از کاربرد موفقیت‌آمیز آن در جمعیت اطفال وجود دارد. واکنش وزیکولی (vesicular) یا تاولی

سنتز شد و از آن زمان در درمان بیماری‌های پوستی میانجی‌گری شده با سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است. به نظر می‌رسد حساسیت متقابل با مواد شیمیایی دیگر، به جز آلفا، آلفا (۱) - دی‌برومودی‌بنزیل‌کتون (پیش‌ساز دیفنیل‌سیکلوپروپنون) وجود ندارد. دیفنیل‌سیکلوپروپنون در آزمایش Ames با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ کیلوگرم در میلی‌لیتر جهش‌زا نیست. با این حال، آلفا، آلفا (۱) - دی‌برومودی‌بنزیل‌کتون، به‌صورت *in vitro* جهش‌زا بوده و یک آلاینده بالقوه در DPCP می‌باشد.

نشان داده نشده که دیفنیل‌سیکلوپروپنون تراژوژنیک باشد. با این وجود، هنوز توصیه می‌شود که زنان باردار از تماس با آن خودداری کنند. گزارش کلینیک موی دانشگاه بریتیش کلمبیا نشان داد ۶ زن که در دوران بارداری تحت درمان با DPCP قرار گرفته بودند، تمام کودکانشان به‌طور طبیعی متولد شدند. مطالعه‌های اخیر به وضوح نشان داده‌اند که DPCP توانایی القای مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی را در پوست سالم، به‌ویژه IDO، CTLA4 و Foxp3 را که به‌عنوان عوامل مهم در پاتوژنز AA شناسایی شده‌اند، دارد. همان‌گونه که قبلاً ذکر گردید DPCP بر SADBE ترجیح داده می‌شود. میزان موفقیت DPCP در مقاله‌ها بسیار متغیر است و بین ۴ تا ۸۵ درصد در شرایط رشد قابل قبول می‌باشد (۱۲۶، ۱۲۷).

□ دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید (SADBE)

در ابتدا دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید به‌عنوان یک آلرژن تماسی بوده و در سال ۱۹۷۹ برای

دلیل خواص جهش‌زایی آن، از رده خارج شد. سم پیچک قبلاً برای درمان AA به کار می‌رفت، اما حساس‌کننده ایده‌آل موضعی نبود، زیرا معمولاً در ایالات متحده یافت می‌شود و دارای واکنش متقابل با بلوط سمی و سماق است. نیکل و فرمالین نیز در گذشته برای AA مورد استفاده قرار می‌گرفت اما حساس‌کننده‌های ایده‌آل نیز نیستند، زیرا آنتی‌ژن‌ها قابل اتکا سیستمیک نمی‌باشند و معمولاً در محیط نیز یافت می‌شوند.

به‌طور کلی، دو گزینه اصلی مدیریت برای AA وجود دارد: سرکوب ایمنی و انحراف ایمنی. سرکوب ایمنی معمولاً استراتژی انتخابی در بیماران مبتلا به آسیب حاد و به سرعت پیش‌رونده است، در حالی که انحراف از ایمنی با حساس‌کننده‌های موضعی در بیماران مبتلا به عود مجدد بیماری AA مورد توجه قرار می‌گیرد. دو داروی اصلی حساس‌کننده موضعی در درمان AA، دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید (SADBE) و دیفنیل‌سیکلوپروپنون (DPCP) می‌باشند. پس از بررسی جامع مطالعه‌های ایمونوتراپی موضعی نشان داده‌اند که دیفنیل‌سیکلوپروپنون و SADBE، نتایج اثربخش و میزان پاسخ قابل مقایسه‌ای دارند. با این حال، برخی دیفنیل‌سیکلوپروپنون را به‌عنوان مؤثرترین روش ایمونوتراپی ذکر می‌کنند و معمولاً به‌عنوان خط اول درمان جهت AT در نظر گرفته می‌شود (۱۲۵-۱۲۰).

□ دیفنیل‌سیکلوپروپنون (DPCP)

دیفنیل‌سیکلوپروپنون که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته، یکی از رایج‌ترین حساس‌کننده‌های موضعی است. این دارو اولین بار در سال ۱۹۵۹

کموکین‌های مختلف از جمله CCL27 / CTACK رخ می‌دهد که یک لیگاند شیمیایی محدودکننده پوست است که به گیرنده CCR10 کموکین در کراتینوسیت‌های پایه اتصال می‌یابد. سپس، سلول T تحت تأثیر قرار گرفته و پس از تماس با پپتیدهای تعدیل شده توسط هاپتن روی مولکول کمپلکس سازگاری نسجی عمده، باعث ایجاد سیتولیز می‌شود. این امر سبب آسیب رساندن به بافت، ادم بین سلولی داخل اپیدرم (spongiosis) و در نتیجه، رسیدن به یافته‌های فیزیکی درمانیت می‌شود.

دیفنیل‌سیکلوپروپنون به‌عنوان یک درمان میانجی‌کننده سیستم ایمنی بدن و حساس‌کننده موضعی خط اول درمان برای برخی اختلال‌ها از جمله AA پذیرفته شده است، اگر چه اثرهای مولکولی آن در پوست هنوز کاملاً مشخص نیست. نظریه‌های متعددی برای مکانیسم DPCP در درمان AA مطرح شده‌اند که همه آن‌ها لنفوسیت T را به‌عنوان مهم‌ترین بازیگر در گسترش ریزش مو و به نوبه خود مکانیسم عمل DPCP بیان می‌کنند. اگر چه مطالعه‌های اندکی به‌طور خاص به تغییرات ایمنی ناشی از پوست سر که با رشد مجدد مو همراه هستند، پرداخته‌اند. اثرهای شناسایی شده کنونی DPCP شامل کاهش نسبت CD4 + به CD8+ سلول‌های T و تغییرات در ویژگی‌های سیتوکین پوست سر درمان شده است. به‌طور خاص، پرایس (Price) فرض کرد که ترشح اینترلوکین ۱۰ از کراتینوسیت‌های پایه یا سلول‌های T پس از مصرف DPCP منجر به اثرات مهارتی بر لنفوسیت T می‌شود.

مطالعه گولاتی (Gulati) و همکاران به‌عنوان

درمان AA و حتی سرطان‌های پوست مورد استفاده قرار گرفته است. اگر چه برخی مقاله‌ها SADBE را به‌عنوان یک گزینه درمان مناسب برای AA - چه به‌صورت تنها و چه در ترکیب با سایر داروها - می‌دانند، قوی‌ترین شواهد برای استفاده از آن، به‌عنوان درمان ترکیبی با سایر داروها در AA بیان شده‌اند.

دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید نیز آلرژیک می‌باشد و در محیط زیست وجود ندارد. میزان موفقیت SADBE بین ۵۰ تا ۶۰ درصد با توجه به رشد دوباره و مناسب مو است (۱۲۸).

□ مکانیسم عمل حساس‌کننده‌های موضعی

حساس‌کننده‌های موضعی به‌عنوان هاپتن عمل می‌کنند تا واکنش حساسیت تأخیری (نوع IV) را با اتصال به یک پروتئین درونی به منظور ایجاد یک آنتی‌ژن کامل، آغاز نمایند. این واکنش به‌صورت بالینی به‌عنوان درمانیت تماسی آلرژیک تظاهر می‌یابد. سپس، کمپلکس هاپتن - پپتید توسط سلول‌های لانگرهانس در اپیدرم یا سلول‌های دندریتیک در درم استفاده می‌شود. سلول تحریک‌کننده آنتی‌ژن به‌هنگام حرکت به گره‌های لنفاوی زیر پوست، بالغ می‌شود و از طریق شناسایی آنتی‌ژن، یک گیرنده آنتی‌ژن خاص سلول T را فعال می‌کند. سلول T فعال شده تکثیر پیدا می‌کند و مولکول‌های جدیدی از جمله آنتی‌ژن وابسته به لنفوسیت پوستی (CLA) را بیان می‌کند. این مولکول به E-selectin، یک لیگاند اندوتلیال که طی جریان التهاب پوستی در عروق کوچک تنظیم می‌شود، متصل می‌گردد. دی‌پدز (Diapedesis) پس از آن از طریق بیان

می‌کنند، روشن می‌سازد که اثرهای درمانی DPCP ناشی از اثرهای تحریک‌کننده ایمنونوترابی نیست، بلکه در عوض، پاسخ آلرژیک است. مطالعه‌هایی که فقط تحریک‌کننده‌ها را برای درمان به کار برده‌اند، هیچ‌گونه رشد مجدد مو را نشان نمی‌دهند، در حالی که مطالعه‌هایی که رشد مجدد مو پس از DPCP را نشان می‌دهند، واکنش آلرژیک را به‌عنوان یک ضرورت برای رشد دوباره شناسایی کرده‌اند (۱۳۲-۱۲۹).

■ درمان موضعی با داروهای ترکیبی

□ آنترالین (دیترانول یا سیگنولین) (۱۳۵-۱۳۳) با فرمول ۱، ۸ دای‌هیدروکسی - ۹ - آنترولین از ۱۸۷۶ در درمان بیماری‌های پوستی از جمله «پسوریازیس» مصرف می‌شود. آنترالین در طب، عمدتاً به‌صورت پماد جلدی ۰/۲۵ تا ۱ درصد مصرف می‌شود. سیگنولین پودری خردلی و قابل اکسید شدن می‌باشد، این پودر بسیار تحریک‌کننده، به‌خصوص تحریک سیستم تنفسی و مخاط، است و تمام مراحل ساخت باید در زیر هود انجام گیرد. معمولاً در فرمولاسیون ترکیبی سیگنولین، سالیسیلیک اسید نیز به مقدار کمی وجود دارد که به‌عنوان لایه‌بردار و افزایش‌دهنده اثر و همین‌طور آنتی‌اکسیدان به ترکیب اضافه می‌گردد.

□ فرمولاسیون مورد استفاده روتین

۰/۵ درصد

Cignolin: 500 mg
Salicylic acid: 2500 mg
Vaselin: upto 100 gr

یکی از اولین تحقیقات انجام شده، به‌طور خاص ویژگی اثرهای مولکولی DPCP را در پوست سالم انسان و پاسخ‌های مولکولی مجزا را در فازهای پیک و تفکیکی نشان داد. یافته‌های این مطالعه بیانگر آن است که پاسخ به DPCP از واکنش التهابی اولیه طی پاسخ پیک تقریباً به مدت ۳ روز به یک پاسخ ایمنی بیشتر تنظیم شده طی فاز تفکیکی در ۱۴ روز، با کاهش بیان سیتوکین‌های سلول‌های T، میزان بالاتر رونوشت وابسته به پاسخ ایمنی منفی و بیان ژن، منحصراً در فازهای تفکیکی که با توسعه سلول‌های T تنظیمی ارتباط یافته، بروز می‌یابند. نتایج حاکی از تأیید شواهد قبلی است که تنظیم ایمنی منفی نقش مهمی در اثربخشی آن دارد. داده‌ها همچنین از نقش‌های جدید کشف شده برای مولکول‌های تنظیمی دیگر حمایت می‌کنند، که قبلاً گزارش نشده است، هرچند هرگونه ارتباط بالقوه با درمان AA به اثبات نرسیده است.

به‌طور کلی، اجماع بر اساس تعدیل ایمنی موضعی به‌عنوان محتمل‌ترین روش اثر درمانی با استفاده از دو مکانیسم می‌باشد:

۱ - رقابت آنتی‌ژنیک با آنتی‌ژن سببی که هنوز تعیین نشده، فراهم آوردن یک هدف ایمنی جایگزین

۲ - تغییر در ویژگی‌های سیتوکین پس از تحریک ایمنی طولانی مدت، که لئوسیت‌های T تنظیمی را افزایش می‌دهد تا واکنش ایمنی فولیکولی را کاهش دهد.

مقایسه حساس‌کننده‌های موضعی با عواملی که تنها به‌عنوان تحریک‌کننده‌ها نظیر ترتینوین عمل

■ دیفن سیپرون (۱۳۶، ۱۳۷)

دی فنیل سیکلوپروپنون (diphenylcyclopro- penon) که با نام تجاری دیفن سیپرون (diphen- cyprone) و به اختصار DPCP نامیده می شود. اولین ماده ای که به عنوان آلرژن جهت درمان آلوپسی مصرف شد، ترکیب دی نیتروکلروبنزن بود اما از آن جایی که این ماده یک موتاژن قوی بود، مصرف آن منسوخ شد و دیفن سیپرون که فاقد اثرهای موتاژنیک است، به این منظور استفاده گردید، دیفن سیپرون یک آلرژن تماسی قوی می باشد که امروزه به عنوان داروی ایمونوتراپیوتیک با غلظت های مشخص در درمان آلوپسی آره آتا (Alopecia areata) مصرف می شود.

دیفن سیپرون پودری کریستالی سفید مایل به صورتی و حلال آن استون است.

□ فرمولاسیون مورد استفاده روتین

DPCP: 2 mg

Aceton: upto 100 cc

□ طرز ساخت

این پودر با استون به غلظت ۲ درصد تهیه می شود و غلظت های پایین تر از طریق روش Se- rial Dilution یعنی رقیق کردن محلول اولیه به مرور توسط حلال تهیه می گردد و محلول دارو در ظروف شیشه ای ۱۰ سی سی با در محکم و ترجیحاً تیره در یخچال نگهداری می شود.

□ طرز استفاده

قانون کلی در روش «دیفن سیپرون درمانی» آلوپسی آره آتا بدین صورت است که سر بیمار مبتلا به دو نیمه تقسیم می شود که در یک نیمه فرآورده دیفن سیپرون به صورت موضعی مالیده می شود و

□ طرز ساخت

پودر سیگنولین را فاین و سپس توسط مقدار کمی روغن بادام لویگه کرده و پودر سالیسیلیک اسید فاین و لویگه شده را نیز به آن اضافه می کنیم و سپس به مرور وازلین را اضافه می کنیم و هم می زنیم تا به صد گرم برسد.

□ طرز استفاده

ابتدا به مدت ۵ دقیقه دارو به صورت موضعی و در منطقه مورد نظر قرار می گیرد و پاسخ سیستم ایمنی بررسی می شود و سپس با آب ولرم و صابون شسته می شود.

در صورت ندیدن پاسخ سیستم ایمنی مدت زمان مصرف را به مرور بالا می برند، هر شب ۵ دقیقه تا پاسخ سیستم ایمنی را ببینند، مثلاً روز اول ۵ دقیقه بدون پاسخ، روز دوم ۱۰ دقیقه بدون پاسخ، روز سوم ۱۵ دقیقه بدون پاسخ و روز چهارم ۲۰ دقیقه با پاسخ، حال با دیده شدن واکنش سیستم ایمنی در آن مدت زمان نهایی مورد اثر هر هفته یک بار به صورت موضعی استفاده می شود (در این مثال هفته ای یک بار ۲۰ دقیقه).

این زمان ماکزیمم تا نیم ساعت و گاهی تا یک ساعت افزایش می یابد.

□ پاسخ سیستم ایمنی

به صورت قرمزی و سوزش و خارش می باشد و حتی گاهی اوقات تاول.

□ نکته

با توجه به اکسید شدن سیگنولین دارو در یخچال و دور از نور نگهداری می شود و در صورت تغییر رنگ به رنگ قهوه ای و تیره تر استفاده نشود. دارو با دستکش استفاده می گردد.

قطع می‌شود و درمان نگهدارنده حداکثر تا ۳ سال می‌تواند ادامه یابد.

□ پاسخ سیستم ایمنی

به صورت قرمزی، سوزش و خارش، پوسته پوسته شدن و حتی گاهی اوقات تاول می‌باشد.

□ نکته

با توجه به بخار شدن سریع استون و تغییر درصد فرآورده، دارو در یخچال و دور از نور نگهداری می‌شود.

تهیه دارو با توجه به این که آلرژن بسیار قوی و آسیب رساننده به دستگاه تنفسی و مخاط و... می‌باشد حتماً در شرایط ویژه و زیر هود صورت می‌گیرد.

محلول در بطری شیشه‌ای قهوه‌ای رنگ دور از نور خورشید نگهداری می‌شود. دارو با دستکش استفاده می‌گردد.

■ ماینوکسیدیل (۱۳۸، ۱۳۹)

مکانیسم اثربخشی ماینوکسیدیل کاملاً معلوم نیست.

به‌طور کلی، ماینوکسیدیل یک گشادکننده عروق محیطی با اثر مستقیم است که مقاومت عروق محیطی را کاهش می‌دهد و سبب افت فشارخون می‌شود. در مصرف موضعی باعث تحریک مستقیم اپیتلیوم فولیکول مو و افزایش دوره فاز رشد فعال مو (دوره آناتژن) و باعث بزرگ شدن موهای نازک شده (موهای مینیاتوریزه شده) می‌شود، یعنی موها بلندتر و کلفت‌تر می‌شوند.

در حال حاضر برای افزایش اثربخشی محلول‌های ماینوکسیدیل ممکن است مواد مؤثره دیگری نیز به آن اضافه کنند، این مواد به‌هرحال در فاز آبی یا الکلی

نیمه دیگر به‌عنوان بخش کنترل در نظر گرفته می‌شود و هیچ‌گونه درمانی روی این بخش صورت نمی‌گیرد و بدین ترتیب اثربخشی فرآورده توسط پزشک کنترل می‌شود.

در ابتدا درمان با غلظت ۲ درصد در ناحیه کوچکی جهت مشاهده اثرهای آلرژیک (نظیر قرمزی، خارش، تاول و پوسته پوسته شدن) شروع می‌شود، در صورت دیدن واکنش و بسته به شدت واکنش‌های آلرژیک غلظت مؤثر جهت درمان توسط پزشک انتخاب می‌شود. شدت این علائم، به واکنش سیستم ایمنی بدن بیمار بستگی دارد. شکل مرسوم درمان به این صورت است که پس از ۲ هفته از انجام آزمایش‌های اولیه لازم روی سر بیمار، درمان معمولاً با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و گاهی حتی کمتر شروع می‌شود و بسته به واکنش‌های اگزماتیک مشاهده شده می‌توان مقدار مصرف دارو را افزایش داد. درمان به صورت ۱ بار در هفته به صورت موضعی روی یک نیمه سر انجام می‌گیرد و ۴۸ ساعت پس از مصرف دارو موضع شستشو داده شود و طی این مدت برای کاهش نیافتن اثربخشی بهتر است موضع در معرض نور و رطوبت قرار نگیرد.

اثرهای درمانی این دارو پس از ۸ الی ۱۲ هفته از شروع درمان مشاهده می‌شود، در نمونه‌های موفق موهای ولوس (موهایی که سطح بدن بالغین را می‌پوشاند) ظاهر می‌شود و حدود ۸-۱۲ هفته ضخیم می‌شوند و بعد ۱۷-۴ ماه تیره می‌شوند، اگر پس از ۳۰-۲۰ هفته پاسخی دیده نشد، پزشکان درمان را بی‌نتیجه اعلام می‌کنند و اگر رویش کامل موها ۳ ماه باقی ماند، به تدریج فواصل درمان را بیشتر کرده تا ۹ ماه پس از آن به تدریج

بیماتوپروست

اولین بار استفاده کنندگان قطره چشمی لاتانوپروست اثر بلند و پر رنگ شدن مژه‌ها را به عنوان عوارض جانبی گزارش کردند. بعدها متوجه شدند مشتقات پروستاگلاندین‌ها موهای جدید را به سمت فاز رشد می‌برد. فرآورده‌های حاوی پروستاگلاندین می‌توانند به عنوان درمان جدید در بهبود وضعیت موهای کرکی و در نتیجه، بهبود ریزش مو به حساب آیند.

□ فرمولاسیون مورد استفاده

محلول ۲ تا ۵ درصد (۵ درصد برای خانم‌ها توصیه نمی‌گردد).

Minoxidil: 2-5 g
 Propylene Glycol: 5-10 cc
 Ethanol 70 °: upto 100 cc

□ طرز ساخت

پودر سفید رنگ کریستالی ماینوکسیدیل را در مقدار محاسبه شده الکل مطلق روی استیرر می‌گذاریم تا کاملاً حل شود، پروپیلن گلیکول را نیز اضافه می‌کنیم که نقش کمک حلال دارد و معمولاً ۵ الی ۱۰ درصد در محلول‌های موضعی به عنوان پلاستی سایزر باعث افزایش ماندگاری و چسبندگی محلول روی پوست می‌گردد (با توجه به این که بخش اعظم محلول‌ها آب و الکل بوده و سریع تبخیر شده و با اشک و عرق پاک می‌شوند). ایزوپروپیل الکل را نیز تا حداکثر نصف مقدار اتانول برای افزایش حلالیت و اثربخشی می‌توان به عنوان کمک حلال، مخصوصاً در محلول‌های با درصد بالای ماینوکسیدیل، در نظر گرفت. بعد از حل شدن حداکثری ماینوکسیدیل در

محلول وارد می‌شوند که ممکن است بیشتر در ریزش موی ناشی از دلایل دیگر مؤثر باشند ولی اگر در مکانیسم اثر آن‌ها دقت شود، مشخص می‌گردد که آیا در ریزش موی سکه‌ای مؤثر خواهد بود یا نه؟ مواد مؤثره دیگر عبارتند از:

□ ترینوبین

باعث لایه‌برداری، نازک شدن سطح پوست و افزایش جذب پوستی دارو و تأثیر بیشتر آن می‌گردد.

□ کافئین

مانع تشکیل دی‌هیدروتستوسترون و آنزیم فسفودی‌استراز و افزایش خون‌رسانی می‌شود.

□ پروژسترون

پروژسترون یکی از هورمون‌های زنانه است که اشکال موضعی آن در درمان ریزش مو با الگوی مردانه به کار می‌رود. این دارو به شکل آماده در بازار وجود ندارد و باید با نسخه پزشک و توسط داروساز تهیه شود. تنها روی ریزش موهای هورمونی و اثری مؤثر است و مصرف آن باید مانند ماینوکسیدیل ادامه یابد و با قطع دارو اثر آن از بین می‌رود.

□ کتوکونازول

دارای اثر ضد قارچی و آنتی‌آندروژنی با مهارکننده آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز می‌باشد.

□ آزالییک اسید

مانع تشکیل دی‌هیدروتستوسترون می‌گردد.

□ کورتیکواستروئیدها

رفع التهاب‌ها و آگزما و خارش پوست سر ناشی از مواد دارویی موجود در محلول و افزایش تحمل و رضایت بیمار از مصرف داروهایی مثل دیفن‌سیپرون و سیگنولین می‌گردد.

□ پروستاگلاندین‌ها مثل لاتانوپروست و

حلال، آب را به صورت داغ اضافه می‌کنیم تا باعث افزایش حلالیت ماینوکسیدیل گردد.

□ طرز استفاده

دو بار در روز برای حداقل شش ماه تا رشد مو مشاهده گردد ولی برای بقای رشد مو تداوم درمان ضروری است.

□ نکته

محللول در ظروف رنگی و ترجیحاً شیشه‌ای ریخته می‌شود.

محللول با درصد بالا در خانم‌ها توصیه نمی‌گردد چون عوارضی مانند هیپرسوتیسم گزارش شده است.

■ فتوتراپی

برای فتوتراپی با پسورالن خوراکی یا موضعی همراه با نور ماورای بنفش (PUVA)، کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی وجود ندارند. دو مطالعه بزرگ گذشته‌نگر نشان داد که میزان پاسخ بیشتر از میزان بهبودی خودبه‌خودی نیست. شواهد ناکافی و هم‌چنین خطر ابتلا به بدخیم‌های پوستی با PUVA، آن را یک گزینه درمانی کمتر مطلوب می‌کند. تعداد اندکی سری‌های موردی نتایج موفقیت آمیز با لیزر اگزایمر ۳۰۸ نانومتری در درمان AA سکه‌ای را نشان داده‌اند (۱۳۹).

■ درمان‌های سیستمیک

□ کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک طی چند دهه در بیماران مبتلا به AA گسترده استفاده شده است. چند رژیم با میزان موفقیت‌های گوناگون به کار رفته است. در سال ۲۰۰۵، فقط یک مطالعه به صورت

تصادفی کنترل شده با دارونما در مورد پردنیزولون خوراکی منتشر شد. چهل و سه بیمار مبتلا به AA گسترده به‌طور تصادفی برای دریافت پردنیزولون ۲۰۰ میلی‌گرم در هفته یا دارونما انتخاب شدند. دوره درمان ۳ ماه و به دنبال آن ۳ ماه زمان مشاهده بود. افزایش قابل ملاحظه رشد مجدد مو در ۳۵ درصد بیماران گروه درمان، در مقایسه با هیچ یک از افراد گروه شاهد، دیده شد. میزان عود طی دوره مشاهده ۲۵ درصد بود. رشد مجدد مو به‌صورت قابل توجه در ۸۲ درصد بیماران مبتلا به AA گسترده طی درمان با پردنیزولون ۳۰۰ میلی‌گرم یک بار در ماه به مدت ۳-۶ ماه ملاحظه گردید. پاسخ ضعیف همراه با وجود سایر اختلال‌های خودایمنی، درگیری ناخن و شکل یونیورسالیس می‌باشد. در این گزارش، فقط ۱۵ درصد بیماران عوارض جانبی داشتند.

عوارض جانبی استروئیدهای سیستمیک عبارتند از: هیپرگلیسمی، پوکی استخوان، آب مروارید، سرکوب ایمنی، تغییرات خلقی، چاقی، دیسمنوره، آکنه و سندروم کوشینگ. میزان عود بیماری گزارش شده ۱۰۰-۱۴ درصد است. اضافه کردن ماینوکسیدیل موضعی ۲ درصد سه بار در روز ممکن است عود پس از استروئیدی کاهش دهد. استروئیدهای سیستمیک مورد استفاده در AA، به دلیل عوارض جانبی و میزان عود بالا، کمتر مورد توجه هستند (۱۴۱، ۱۴۲).

□ سیکلوسپورین

سیکلوسپورین یک عامل سرکوبگر سیستم ایمنی است که مهارکننده فعالیت سلول T-helper می‌باشد و تولید گاما اینترفرون را

(میانگین مقدار مصرف ۱۸/۹ میلی گرم در هفته اول) انجام گرفت، میزان پاسخ ۳۸ درصد بود (۱۴۴).

■ درمان‌های جدید

درمان مبتلایان به AA به‌طور عمده مبتنی بر تجربه است، زیرا کارآزمایی‌های بالینی به‌طور تصادفی و کنترل شده محدود هستند (۱۴۵). درمان بستگی به درگیری بیماری دارد و برخی از گزینه‌ها موضعی (۱۴۶)، داخل ضایعه‌ای (۱۴۷)، استروئیدهای سیستمیک (۱۴۸) و ایمونوتراپی موضعی یا تعدیل‌کننده‌های ایمنی سیستمیک هستند. هیچ یک از این درمان‌ها علاج‌کننده نیستند و پاسخ آن‌ها بسیار متغیر می‌باشند.

□ اینترلوکین ۲ (IL-2)

مقدار افزایش یافته سلول‌های CD4+ و CD8+ در AA ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های T تنظیمی می‌باشد (۴۹). اینترلوکین ۲ با مقادیر مصرف کم لنفوسیت‌های T تنظیمی را فعال می‌کند. یک مطالعه آینده‌نگر انجام شده روی پنج بیمار مبتلا به AU که به درمان‌های سیستمیک پاسخ ندادند، نشان داد که ۶ ماه پس از دریافت تزریق زیر جلدی اینترلوکین ۲ با مقدار مصرف کم، چهار بیمار بهبود یافته‌اند. عوارض جانبی خفیف تا متوسط بوده و شامل ضعف (asthenia)، درد مفصلی (arthralgia)، کهیر و واکنش‌های موضعی در محل تزریق است (۱۴۹).

■ مهارکننده‌های JAK

(Janus kinase inhibitors)

اینترلوکین ۱۵ (IL-15) یک سیتوکین التهابی در

مهار می‌کند. سیکلوسپورین به تنهایی یا همراه با استروئیدهای سیستمیک با نتایج متغیری مورد آزمایش قرار گرفت. میزان موفقیت آن از ۲۵ تا ۷۶/۷ درصد است. با این حال، AA به‌طور قابل توجهی در بیماران با پیوند عضو که در حال مصرف سیکلوسپورین بودند، گزارش شده است. یک تحقیق نشان داد که سطح گیرنده اینترلوکین-۲ قابل حل سرمی و میزان پایین اینترلوکین-۱۸ در حد پایه با پاسخ ضعیف به ترکیبی از سیکلوسپورین و متیل پردنیزولون همراه بود.

سیکلوسپورین یک گزینه ارجح در AA نیست، زیرا دارای عوارض جانبی و میزان عود بالایی می‌باشد. عوارض جانبی شامل نفروتوکسیسیته، سرکوب ایمنی، هیپرتانسیون و هیپرتریگولیز موی بدن است. مطالعه‌های بیشتر در انسان برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی این فرمولاسیون خاص نیاز است (۱۴۳).

□ متوترکسات

متوترکسات (۲۵-۱۵ میلی گرم در هفته اول) به تنهایی یا همراه با ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم پردنیزولون در روز اول، به ترتیب در ۵۷ و ۶۳ درصد بیماران، باعث رشد مجدد به‌طور کامل شده است. شروع رشد مجدد مو پس از یک تأخیر با متوسط ۳ ماه ذکر گردیده است. میزان عود ۸۰ درصد بود. ۲۱ درصد بیماران دچار عوارض جانبی از جمله افزایش موقت ترانس آمینازها، تهوع مقاوم و لنفوسیتوپنی شدند. با استفاده از همان رژیم‌های دارویی، رشد کامل مجدد مو در ۶۴ درصد از بیماران مبتلا به AU/AT حاصل گردید. در یک مطالعه گذشته‌نگر که روی ۱۴ کودک مبتلا به AA شدید درمان شده با متوترکسات

■ پلاسمای غنی از پلاکت

[Platelet-rich plasma:PRP]

یک مطالعه انجام شده توسط ترینک (Trink) و همکاران نشان داد که PRP به میزان قابل توجهی افزایش رشد مو در ۴۵ بیمار مبتلا به AA مزمن را، در مقایسه با تجویز تریامسینولون داخل ضایعه‌ای، افزایش داد، هرچند هر دو بهتر از گروه شاهد بودند (۱۴۵). PRP موجب رشد مجدد مو در ۶۰ درصد بیماران درمان شده است. محققان توانستند اثرهای رشد PRP را با اندازه‌گیری افزایش Ki-67، نشانگر تکثیر سلولی، نشان دهند. آن‌ها همچنین فرض کردند که مزایای PRP برای AA ممکن است به دلیل اثرهای ضدالتهابی آن باشد.

■ نقش رژیم غذایی و تغذیه

نقش رژیم غذایی و تغذیه در بیماری‌های پوستی، یک بحث جدی و در حال تکامل است. یافته‌های این عرصه توصیه‌های جدید مبتنی بر شواهد جهت پیشگیری و درمان پسوریازیس، درماتیت اتوپیک، آکنه و سرطان پوست را عرضه می‌کنند و نیاز به تحقیقات در حال انجام را افزایش داده‌اند (۱۵۴، ۱۵۵). AA یک بیماری رایج میانجی‌گری شده با سیستم ایمنی است که با ریزش موی بدون زخم مشخص می‌شود. میزان بروز آن در طول عمر از ۱/۷ تا ۲/۱ درصد، با شیوع بیشتر در بیماران جوان (۲۱-۴۰ ساله) متغیر است، اما تفاوت معنی‌داری در میزان بروز آن بین مردان و زنان وجود ندارد (۱۴۸). AA مانند پسوریازیس و درماتیت اتوپیک، می‌تواند اثرهای عمیقی بر کیفیت زندگی بیماران داشته باشد (۱۴۹).

AA است. این اینترلوکین باعث بقای لنفوسیت‌های CD8+ از جمله سلول‌های خود واکنشی T حافظه می‌شود، تولید برخی از ایمونوگلوبولین‌ها را تسهیل می‌کند و نقش کلیدی در بقای سلول‌های قاتل طبیعی (natural killer) ایفا می‌نماید. دو مسیر علامت‌دهی درگیر در این عملکردها شامل JAK1 و JAK3 هستند. بنابراین، با تداخل در مسیرهای JAK، اثرهای اینترلوکین ۱۵ در چند اختلال خودایمنی کاهش می‌یابد. مهارکننده‌های JAK، توفاسیتینیب (tofacitinib) و روکسولیتینیب (ruxolitinib) در پیشگیری و درمان AA در مدل موش، هر دو پس از مصرف خوراکی و موضعی، مؤثر بودند (۱۵۰).

توفاسیتینیب سیترات یک مهارکننده JAK1/3 می‌باشد که توسط FDA برای درمان آرتریت روماتوئید و پسوریازیس تأیید شده است. در یک تحقیق نشان داده شده یک بیمار که به صورت هم‌زمان مبتلا به پسوریازیس مقاوم و AU بود، پس از ۸ ماه درمان با توفاسیتینیب، رشد کامل مجدد مو داشت (۱۵۱).

مهارکننده JAK 1/2، روکسولیتینیب، مورد تأیید FDA برای درمان میلو فیبروزیس می‌باشد (۱۵۲). سه بیمار مبتلا به AA متوسط تا شدید، ۲۰ میلی‌گرم روکسولیتینیب به صورت خوراکی را دو بار در روز به مدت ۳-۵ ماه مصرف کردند و تقریباً تا به پایان رساندن دوره درمان، رشد موی کامل مشاهده گردید (۱۵۳). بیوپسی انجام شده ۱۲ هفته پس از درمان، کاهش نفوذ سلول‌های T پیش فولیکولی، کاهش بیان فولیکولی آنتی ژن کلاس I لکوسیت انسانی و کاهش التهاب پوست در مقایسه با میزان پایه نشان داده شد.

منابع

1. Dainichi T. Kabashima K. Alopecia Areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci* 2017; 86: 3-12.
2. Finner AM. Alopecia Areata: clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011; 24(3): 348-354.
3. Inui S. Nakajima T. Nakagawa K. Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia Areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47(7): 688-693.
4. Safavi KH. Prevalence of alopecia Areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 1992; 128(5): 702.
5. Safavi KH. Muller SA. Suman VJ. Moshell AN. Incidence of alopecia Areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70(7): 628-633.
6. Delorenze LM. Gavazzoni-Dias MFR. Teixeira MS. Aide MK. Concentric polycyclic regrowth pattern in alopecia Areata. *Int J Trichol* 2016; 8(1): 35-37.
7. Elston DM. Clayton AS. Meffert JJ. Migratory poliosis: a form fruste of alopecia Areata? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(6): 1076-1077.
8. Kasumagic-Halilovic E. Prohic A. Nail changes in alopecia Areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(2): 240-241.
9. Chu SY. Chen WC. Tseng MW. Comorbidity profiles among patients with alopecia Areata: the importance of onset age, a nationwide populationbased study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 949-956.
10. Paus R. Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia Areata: status and perspectives. *Investig Dermatol Symp Proc* 2013; 16(1): S25-S27.
11. Serarslan G. Savas N. Yenin JZ. Is atopy and autoimmunity more prevalent in patients with alopecia Areata? A comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 720-723.
12. Paus R. Ito N. Takigawa M. The hair follicle and immune privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8(2): 188-194.
13. Seyrafi H. Akhiani M. Abbasi H. Evaluation of the profile of alopecia Areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
14. Herbst V. Zoller M. Kissling S. Diphenyleyclopropenone treatment of alopecia Areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 537-542.
15. Jackow C. Puffer N. Hordinsky M. Alopecia Areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Derm* 1998; 38: 418-425.
16. Price VH. Colombe BWE. Heritable factors distinguish two types of alopecia Areata. *Dermatol Clin* 1996; 14(4): 679-689.
17. Dressel D. Brutt CH. Manfras B. Alopecia Areata but not androgenetic alopecia is characterized by a restricted and oligoclonal T- cell receptor-repertoire among infiltrating lymphocytes. *J Cutan Pathol* 1997; 24(3): 164-168.
18. Cunliffe WJ. Hall R. Newell DJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1968; 80(3): 135-139.
19. Cunliffe WJ. Hall R. Stevenson CJ. Alopecia Areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1969; 81(12): 877-881.
20. Puavilai S. Puavilai G. Charuwichitratan S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia Areata. *Int J Dermatol* 1994; 133(9): 632-633.

در نگارش قسمت اول و دوم این مقاله، از ۱۵۵ منبع استفاده گردیده است، خوانندگانی که تمایل به دریافت فهرست منابع دارند، می‌توانند با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.