

آداپالن موضعی در درمان آکنه و لگاریس

دکتر محمدرضا مرتضوی

استاد یار گروه پوست ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، بهشهر

موضعی بیشتر یا حداقل معادل ژل ترتینوین موضعی ۰.۰۲۵٪ بوده ولی بهتر توسط بیماران تحمل شده است. نتیجه آنکه آداپالن موضعی به دلیل اثرات مفید مساوی و عوارض جانبی کمتر در مقایسه با ترتینوین و خواص ضد التهابی اختصاصی در درمان ضایعات آکنه و لگاریس در آینده نقش بارزی در درمان موضعی آکنه خواهد داشت. **واژه های کلیدی:** آداپالن ، ترتینوین ، رتینوئید ، آکنه و لگاریس

ضرورت کشف داروهای جدید برای درمان آکنه و لگاریس از عدم کارایی برخی از داروهای موجود و عوارض جانبی و تراتوژن بودن رتینوئیدهای خوراکی موضعی ناشی می شود. ژل یا محلول ۰/۱٪ در صد آداپالن موضعی با خواص رتینوئیدی در درمان آکنه موثر بوده و باعث بهبودی ضایعات التهابی و غیر التهابی می گردد. خواص ضد التهابی آداپالن و میل ترکیبی اختصاصی آن برای پیوند با گیرنده های رتینوئیدی سلول از ویژگیهای این دارو می باشد.

در آزمون های بالینی چند مرکزی متعددی تاثیر بالینی آداپالن

مقدمه

داروهای خوراکی و موضعی زیادی برای درمان آکنه و لگاریس تجویز می شوند اما به دلایل متعدد ضرورت کشف داروهای جدید احساس می شود. شکی نیست که موثرترین داروی آکنه ایزوترتینوین خوراکی (آکوتان) است (۱). ولی عوارض جانبی فراوان و به ویژه خواص تراتوژنی آن در زنان جوان در سنین باروری (که باسن شیوع آکنه تفرارن دارد) باعث محدودیت مصرف آن می شود (۲). تحقیقات برای یافتن یک رتینوئید خوراکی غیر تراتوژن ادامه دارد که هنوز به نتیجه نرسیده اما باعث تمرکز بیشتر توجه محققین بر فواید و مضار رتینوئیدها در درمان آکنه شده است. رتینوئیدهای موضعی به ویژه ترتینوین مدتهاست که در درمان ضایعات غیر التهابی آکنه به کار می روند. ترتینوین تاثیر زیادی بر کومدوژنز (Comedogenesis) که یکی از مکانیسم های اساسی ایجاد آکنه است دارد (۳،۴). اما باعث درماتیت تماسی تحریکی در اکثر بیماران می گردد. آداپالن (Adapalene) با نام تجاری (Differin) یک رتینوئید موضعی جدید است که علاوه بر داشتن تاثیر درمانی بیشتر یا معادل ترتینوین در درمان آکنه و مهار کومدوژنز نه تنها باعث درماتیت نمی شود بلکه خواص ضد التهابی نیز دارد (۵،۶).

آکنه و لگاریس و پاتوژنز آن

آکنه یک بیماری مزمن التهابی واحد پیلوسباسه است که با تشکیل کومدون ، پاپول و پوستول اریتماتو و گاهی ندول، کیست و اسکار مشخص می شود (۱). چهار عامل عمده در پاتوژنز آن دخالت دارند: افزایش تولید سبوم ، نقص در فلور میکروبی ، شاخی شدن (Cornification) مجرای پیلوسباسه و بالاخره ایجاد التهاب (۱). داشتن غدد سباسه فعال پیش نیاز ایجاد آکنه است. افزایش تولید سبوم (سبوره) عمدتاً به هورمون های آندروژنی غدد جنسی یا غدد فوق کلیوی وابسته است (۷). کومدون ها (جوش های سر سیاه یا سر سفید) تظاهر تجمع کراتینوسیت های تکثیر یابنده (Hyperproliferating) در مجاری پیلوسباسه هستند. (۸) این پدیده (کومدوژنز) تحت تاثیر عواملی مانند آندروژنها، باکتریها، تولید موضعی سبتوئین ها و اجزاء لیپیدی سبوم به وجود می آید (۱).

درمان آکنه

بیماران مبتلا به آکنه خفیف فقط با درمان موضعی بهبود می یابند. درمان آکنه با شدت متوسط ، ترکیبی از داروهای خوراکی و موضعی است. موارد شدید را صرفاً باید با

ایزو ترتینوئین خوراکی درمان نمود. معیارهای شدت آکنه نه فقط وسعت ضایعات التهابی یا کومدون ها بلکه وجود اسکار ، اثرات روحی بیماری و همچنین عدم موفقیت درمان های رایج می باشند (۱). شایع ترین دارو های موضعی آکنه بنزویل پراکسید، آنتی بیوتیک ها، آز لائیک اسید و رتینوئیدها هستند که به تنهایی یا به همراه یکدیگر به کار می روند. (۹)

بسیاری از داروهای ضد میکروبی که در درمان آکنه به کار می روند نقش ضد التهابی دارند مثلاً آنتی بیوتیکهایی نظیر تتراسیکلین ، اریتروماسین و ماینوسیکلین، کموتاکسی و همچنین تبدیل (Transformation) لئوسیتی را کاهش داده و بر تولید انتر فرون آلفا اثر می گذارند (۱۰). میکرو ارگانسیم موسوم به پروپیونی باکتریوم آکنه (Propionibacterium acnes) احتمالاً در ایجاد ضایعات التهابی آکنه نقش دارد. بررسی های اخیر مقاوم شدن فزاینده این ارگانسیم در قبال آنتی بیوتیک ها را نشان می دهند. این امر ضرورت تولید دارو هایی که P.acnes به آن مقاوم نباشد را مطرح می کند (۱۱). آداپالن که از نسل سوم رتینوئیدها است گرچه خود اثر بر P.acnes ندارد ولی در مقاوم شدن P.acnes در برابر داروهای ضد میکروبی نیز نقشی ایفا نمی کند. مشخص است که بخشی از فواید بالینی این دارو به دلیل ویژگی آن در هدف قرار دادن فولیکول مو (Follicular Targeting) است .

از نظر بالینی آداپالن نقشی چند جانبه در درمان آکنه دارد. این دارو به نحو قابل توجهی ضایعات التهابی را کاهش می دهد و بنابراین تک درمانی مناسب برای اشکال خفیف آکنه یا بعد از قطع داروی خوراکی به عنوان درمان نگهدارنده است. از طرف دیگر آداپالن را می توان به خوبی همراه با آنتی بیوتیک های خوراکی یا موضعی از قبیل بنزویل پراکسید و آز لائیک اسید مصرف نمود بدون آنکه هراسی از القای مقاومت P.acnes بر علیه این داروها توسط آن داشته باشیم. (۱۲)

فارماکولوژی آداپالن و رتینوئیدها

آداپالن یکی از مشتقات اسید نفتوئیک است که خواص رتینوئیدی دارد. ترتینوئین با میل ترکیبی زیادی به گیرنده سیتوزولی RAP (Retinoic acid - binding protein) متصل می شود ولی آداپالن چنین نمی کند (۱۳). همچنین ترتینوئین تمایل زیادی به پیوند با تمامی گیرنده های هسته

سلول که مسئول اتصال به استروئیدها و هورمون تیروئیدی هستند دارد. ولی آداپالن فقط دارای میل ترکیبی انتخابی به گیرنده های $RAP\beta$ و $RAP\gamma$ می باشد (۱۳). خواص کومودولیتیک آداپالن همانند ترتینوئین از طریق تعدیل پرولیفراسیون و تمایز کراتینوسیت ها اعمال می شود (۱۳). خواص ضدالتهابی آداپالن محصول مهار سوخت و ساز اکسیداتیو اسید آراکیدونیک از طریق راه ۵ و ۱۵ لپواکسیژناز (5,15 Lipoxigenase) می باشد. از طرف دیگر آداپالن از کموتاکسی گلبول های سفید پلی موفونوکلتر در خون محیطی جلوگیری می نماید. (۱۳)

مروری بر آزمون های بالینی آداپالن

آزمون های بالینی زیادی در مورد اثرات درمانی آداپالن و عوارض جانبی آن انجام شده اند. یکی از بزرگترین آنها متآنالیزی متشکل از ۵ آزمون است که توسط کانلیف و همکاران در بریتانیا و فرانسه انجام شده اند (۱۴). در این متآنالیز تاثیر ژل ۰/۱ درصد آداپالن در مقایسه با ژل ۰/۰۲۵ درصد ترتینوئین جمعاً در ۹۰۰ بیمار مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط در مدت سه ماه بررسی شد. در این تحقیق تاثیر ژل آداپالن در کاهش تعداد ضایعات پوستی معادل ترتینوئین بود اما سرعت اثر بیشتری داشت به نحوی که پس از یک هفته درمان با آداپالن کاهش قابل توجهی در تعداد ضایعات التهابی و کل ضایعات مشاهده شد. از طرف دیگر تحمل بیماران در تمامی مدت درمان با مصرف آداپالن بیشتر از ترتینوئین بود. دلیل این تحمل بهتر خواص فارماکولوژیک آداپالن در پیوند اختصاصی با گیرنده های رتینوئیدی سلول (RAP) ذکر می شود. از طرف دیگر آداپالن مولکولی خنثی تر دارد و برخلاف ترتینوئین در عملکرد غشاء سلول تداخل نمی کند. از نظر شیمیایی مولکول آداپالن پایدارتر است و با نور تجزیه نمی شود در حالی که احتمال می رود برخی از عوارض تحریکی ترتینوئین توسط محصولات تجزیه آن ایجاد شوند (۱۵).

در یک آزمون بالینی دیگر که به صورت چند مرکزی (Multicenter) انجام شد (۱۶)، محلول ۰/۱ درصد آداپالن با ژل ۰/۰۲۵٪ ترتینوئین در ۲۹۸ بیمار مبتلا به درجات مختلف آکنه و لگاریس به صورت یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته مصرف شدند. در مجموع تاثیر مفید آنها در کاهش ضایعات

بالاخره وازلین (به عنوان کنترل) بدین ترتیب ژل آداپالن در مقایسه با تمامی فرمولاسیون های ترتینوین عارضه تحریکی کمتری داشت.

از طرف دیگر برخلاف ترتینوین، تحریک پوستی مصرف موضعی آداپالن بلافاصله پس از شستن صورت با تحریک حاصل از مصرف آن پس از نیم ساعت تفاوت قابل توجهی نداشت (۱۹).

در مطالعه دانلپ و همکاران (۲۰) ژل ۰/۱ درصد آداپالن و کرم ۰/۲۵ درصد ترتینوین در دوطرف صورت ۱۰۰ بیمار مصرف و عوارض جانبی آنها با هم مقایسه شدند. در پایان هفته اول ۶۴-۶۸ درصد بیماران و در پایان ۴ هفته تحقیق ۶۵ درصد بیماران عوارض کمتری را با آداپالن گزارش نموده و با در نظر گرفتن جمیع جهات آداپالن را بر ترتینوین ترجیح دادند ($P=0/003$).

در مجموع به نظر می رسد آداپالن موضعی درمان مناسبی برای درمان آکنه به عنوان جایگزین ترتینوین بوده و ضمن داشتن تاثیر حداقل مساوی با آن، عوارض تحریکی کمتری ایجاد نموده و بهتر تحمل می شود.

التهابی و غیر التهابی و همچنین عوارض جانبی شان در بیماران تقریباً یکسان بود اما محلول آداپالن به طرز قابل توجهی در درمان کومدون های باز (Open Comedones) از ترتینوین مؤثرتر بود.

در مطالعه ای که توسط گروسهانس و همکاران برای مقایسه اثرات ژل ۰/۱ درصد آداپالن و ژل ۰/۲۵ درصد ترتینوین در ۱۰۵ بیمار انجام شد (۱۷) آداپالن در کاهش ضایعات التهابی (۳۲٪ در مقابل ۱۷٪ به ترتیب) و کل ضایعات (۲۸٪ در مقابل ۲۲٪ به ترتیب) در پایان هفته اول درمان مؤثرتر از ترتینوین بود ولی در پایان ۱۲ هفته درمان تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت. عوارض جانبی و عدم تحمل دارو در مورد آداپالن بسیار کمتر بود. آنان نتیجه گرفتند که آداپالن سریع تر از ترتینوین ضایعات التهابی و کل ضایعات را کاهش می دهد و بهتر توسط بیمار تحمل می شود.

نتیجه مطالعه ای مقایسه ای (۱۸) در مورد عوارض جانبی و تحریکی ژل آداپالن ۰/۱ درصد با ۶ فرمولاسیون مختلف ترتینوین در ۵۵ بیمار به ترتیب کاهش عارضه چنین بود: کرم ترتینوین ۰/۱ درصد، کرم ترتینوین ۰/۰۵ درصد، کرم ترتینوین ۰/۲۵ درصد، ژل ترتینوین ۰/۰۱ درصد، ژل آداپالن ۰/۱ درصد و

منابع

- 1- In: Champion RH, Burton JL, Burns DA (eds). Rook Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:1953-72.
- 2- Eady EA, Cove JH, Jones DN, et al. Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treatment 1990;1:215-16.
- 3- Verschoore M, Langer A, Wolska H, et al. Efficacy and safety of CD271 alcoholic gels in topical treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 1991;124:368-71.
- 4- Lucky AW, Bifo FN, Hustar EA, et al. Acne vulgaris in premenarchal girls. Arch Dermatol 1994;130:308-14.
- 5- Allec J, Chatelus A, Wagner N. Distribution and pharmaceutical aspects of adapalene gel. J Am Acad Dermatol 1997; 36:S119-25.
- 6- Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. J Am Acad Dermatol 1997;36:S96-103.
- 7- Burton JL, Shuster S. The relationship between seborrhea and acne vulgaris. Br J Dermatol 1971;84:600-1.
- 8- Pierard GE, Pierard - Franchimont C, Goffin V. Digital image analysis. Dermatology 1995;190:99-103.
- 9- Lyons RE. Comparative effectiveness of

benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris .
Int J Dermatol 1978; 17:246-51.

10- Eady EA, Ingham ,Walters CE, et al
.Modulation of comedonal level of interleukin -
1 in acne vulgaris patients treated with
tetracyclin. J Invest Dermatol 1993;101:86-91.

11-Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe
WL. Erythromycin resistant propionibacteria in
antibiotic treated acne patients .Br J Dermatol
1989;121:51-7.

12- Caron D , Sorbo V,et al . Skin tolerance of
adapalene 0.1% gel in combination with other
topical anti - acne treatment . J Am Acad
Dermatol 1997;36:S113-15.

13- Michel S, Jomard A , Demarchez M .
Pharmacology of adapalene . Br J Dermatol
1998;139:(Supp 52)3-7.

14- Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C,el al. A
comparison of the efficacy and tolerability of
adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel
in acne vulgaris. Br J Dertmatol 1998 ; 139
(supp 52):48-56.

15- Verschoore M , Poncet M , Czernielewski J,

et al. Adapalene 0.1% gel has skin irritation
potential . J Am Acad Dematol 1997;36:S104-9.

16- Ellis CN, MillikanLE, Smith EB , et al.
Comparison of adapalene 0.1% solution and
tretinoin 0.025 % gel in topical therapy of acne
vulgaris . Br J Dermatol1998;139:S41-52.

17- Grosshans E, Marks R , Mascaro JM, et al .
Evaluation of clinical efficacy and safety of
adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel
in acne vulgaris . Br J Dermatol 1998;
139:S26-33.

18- Galvin SA, Gilbert R , Baker M, et al .
Comparative tolerance of adaplane 0.1% gel
and six different tretinoin formulations .Br J
Dermatol 1998; 139:S34-40.

19- Dunlap FE, Baker MD, Plott RT,et al.
Adapalene 0.1% gel has low skin irritation
potential even when applied immediately after
washing .Br J Dermatol 1998;139:S23-25.

20- Dunlap FE , Mills OH , Tuley MR.
Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne
vulgaris .Br J Dermatol 1998;139:S17-22.