

## مقایسه اثر و عوارض دو نوع کرم تریتینوئین بر آکنه بیماران

دکتر فاطمه افشاری\*، دکتر محمود رفیعیان\*\*

### چکیده:

آکنه بیماری شایعی است که ۸۵ تا ۱۰۰٪ مردم در طول زندگی دچار آن می شوند. داروهای زیادی برای درمان آکنه مصرف می شوند و تریتینوئین یکی از داروهای کومدولیتیک و پر مصرف برای درمان آکنه است. علی رغم تفاوت قیمت زیاد تریتینوئین وارداتی با تریتینوئین ساخت داخل، پزشکان و بیماران با اعتقاد بر اینکه نوع داخلی کم اثر و پر عارضه است، تمایل زیادی به تجویز و مصرف انواع وارداتی دارو دارند. لذا این تحقیق به منظور مقایسه تأثیر و عوارض تریتینوئین ۰/۰۵٪ ساخت شرکت ایران دارو و کرم وارداتی کنترل (Ketrel) انجام شده است.

در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور، تعداد ۶۹ بیمار مبتلا به آکنه کومدونال بصورت تصادفی در یکی از دو گروه دارویی قرار داده شدند. گروه اول (۳۵ نفر) با کرم تریتینوئین شرکت ایران دارو و گروه دوم با کرم وارداتی کنترل (۳۴ نفر) تحت درمان قرار گرفتند. پس از ۳ ماه مصرف دارو ضمن ثبت عوارض، تعداد آکنه در دو گروه شمارش و با قبل از مصرف دارو مقایسه شد.

از گروه مصرف کننده تریتینوئین ایران دارو ۲۴٪ و از گروه مصرف کننده تریتینوئین ۶۱/۵٪ پاسخ به درمان در حد خوب (۶۰ تا ۱۰۰٪ بهبودی) داشتند ( $P < 0/05$ ). ۴۶٪ مصرف کنندگان تریتینوئین دچار اریتم، ۳۰٪ دچار خشکی پوست و ۴۰٪ دچار پوسته ریزی شدند. این ارقام برای مصرف کنندگان کرم کنترل به ترتیب ۱۷٪، ۳۶٪ و از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود. اگر چه عوارض دارویی کرم تریتینوئین شرکت ایران دارو بیش از کنترل نبود ولی اثر کمتر آن باعث عدم اعتماد به اثرات داروهای ایرانی شده و تمایل به مصرف داروهای وارداتی را زیاد می کند و لذا توجه به کیفیت داروهای تولید داخل را می طلبد.

واژه های کلیدی: آکنه، کنترل، تریتینوئین، بیماریهای پوستی

### مقدمه:

آندروژن ها باعث بزرگ شدن غدد سباسه شده و تقسیم سلول های غدد سباسه و سنتز لیپید داخل سلولی را تحریک می نمایند. افزایش سطوح آندروژن در آقایان و در بعضی خانم ها همراه با آکنه شدید و در خانم های هیرسوت، بدون آکنه دیده می شود که این نشانه تفاوت تأثیر پذیری سلول هدف از دی هیدروتستوسترون است (۱).

پروژسترون احتمالاً فقط در دوزهای بالا ترشح

آکنه یک بیماری شایع پوستی است که ۸۵ تا ۱۰۰٪ مردم در طول زندگی دچار آن می شوند (۲). آکنه بیماری واحد پیلوسباسه است که معمولاً نزدیک به دوران بلوغ ظاهر شده و اغلب موارد با پایان گرفتن دوران جوانی فعالیت آن کمتر می شود (۹،۱). با توجه به سن ابتلاء و تأثیر ظاهری آن روی زیبایی و در موارد شدید، ایجاد عوارض و اسکار، نیاز به درمان آن بیشتر احساس می شود (۳،۵).

\* عضو هیأت علمی (استادیار) گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد - رحمتیه - دانشکده پزشکی

\*\* عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی (مؤلف مسئول)

ویتامین A (Vit A) نیز معروف است و به اشکال مختلفی تهیه شده و در دسترس می باشد. از جمله این اشکال دارویی می توان به محلول، ژل و کرم اشاره کرد. ترتینوئین باعث آغاز افزایش Turn Over در فولیکول های طبیعی و کومدون ها می شود و چسبندگی بین سلول های کراتینیزه را کاهش می دهد. این دارو اثر کومدولیتیک داشته و باعث بیرون راندن و تخلیه کومدون ها و تبدیل کومدون های بسته به باز می گردد. با ادامه درمان می توان از تشکیل کومدون های جدید جلوگیری کرد. در جریان این فرآیند ممکن است التهاب رخ داده و بطور موقت باعث بدتر شدن آکنه گردد (۴،۳).

ترتینوئین ساخت ایران دارویی ارزان و قابل دسترس برای درمان آکنه کومدونال است ولی به دلیل تصور عوارض نسبتاً بالا و احتمالاً تأثیر کمتر این دارو در مقایسه با محصولات وارداتی ترتینوئین، پزشکان و بیماران تمایل زیادی به تجویز و یا مصرف انواع وارداتی این دارو دارند. با توجه به تفاوت قیمت بسیار زیاد نوع داخلی و وارداتی، این تحقیق به منظور مقایسه میزان اثر بخشی و عوارض جانبی کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ ساخت داخل (محصول شرکت ایران دارو) با کرم وارداتی ۰/۰۵٪ کنترل (Ketrel, Biorga, vk) انجام شده است.

#### مواد و روش ها :

در یک کارآزمایی بالینی تعداد ۶۹ بیمار مراجعه کننده به کلینیک پوست آیت اله کاشانی شهرکرد که مبتلا به آکنه کومدونال بودند بصورت تصادفی در یکی از دو گروه درمانی ذیل قرار گرفتند. گروه اول (۳۵ نفر) به مدت ۳ ماه تحت درمان کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ محصول شرکت ایران دارو و گروه دوم (۳۴ نفر) با همین شرایط تحت درمان با کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ وارداتی به نام

غدد سباسه را تحریک می کند (۶). استروژن ها باعث افزایش فعالیت غدد سباسه می گردند و در مطالعات روی حیوانات تزریق آنها باعث کاهش اندازه غدد سباسه و تولید سبوم شده که ممکن است از طریق کاهش تولید آندروژن های آندوژن اثر کند (۹). خانم ها ممکن است قبل از شروع قاعدگی دچار تشدید دوره ای بیماری شوند که تا دوران یائسگی ادامه پیدا می کند (۸).

علاوه به استروژن ها، آنتی آندروژنها مثل سپیروترون استات و اسپرونولاکتون، فعالیت غدد سباسه و به دنبال آن ایجاد آکنه را کاهش می دهند (۹،۱).

مصرف مشتقات خاصی از ویتامین A بخصوص ایزوترتینوئین و ترتینوئین اثر قابل ملاحظه ای روی غدد سباسه دارند و باعث کاهش اندازه غدد سباسه در انسان می شوند (۱). غدد سباسه در همه جای بدن بجز کف دست ها کف پاها پشت پاها و لب تحتانی وجود دارند. این غدد در صورت، قفسه سینه، پشت و قسمت فوقانی خارجی بازوها یزرگترین و بیشترین تعداد را دارند (۳).

شدت و مدت فعالیت آکنه در افراد مختلف متفاوت است. این بیماری ممکن است جزئی بوده و تنها به شکل چند کومدون یا پاپول پدیدار شود و یا به شکل شدیداً التهابی با اسکارهای منتشر ایجاد گردد. اشکال شدید تر آکنه در مردان شایع تر است اما آکنه در خانم ها تمایل به پایدار شدن دارد و در سنین بالای ۲۵ سال در خانم ها شیوع آکنه بیشتر است. آکنه در خانم ها زودتر از آقایان شروع می شود که این مسئله ممکن است به علت بلوغ زودتر خانم ها باشد (۹،۱).

داروهای زیادی برای درمان آکنه بکار می برند که یکی از این داروها ترتینوئین است. ترتینوئین (Retin-A) به اسید ریتنوئیک و اسید

عوارض وارد می شدند. بیماران غیر داوطلب، حامله و شیرده وارد مطالعه نشدند.

اطلاعات بصورت فراوانی نسبی (درصد) و میانگین تهیه و برای مقایسه عوارض از آزمون کای اسکوئر ( $X^2$ ) استفاده شد.  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

### نتایج:

دو گروه از نظر سن، جنس، مدت تماس با نور خورشید و نوع پوست، از نظر آماری تفاوت معنی دار نداشتند. از ۶۹ نفر بیمار شرکت کننده در طرح، ۹ نفر به علل مختلف از جمله مسافرت حاضر به ادامه همکاری نشدند. ۱۴ نفر (۲۰٪) از گروه ترتینوئین و ۱۲ نفر (۴۰٪) از گروه کنترل دچار اریتم شدند. ۹ نفر (۳۰٪) از گروه اول و ۵ نفر (۱۷٪) از گروه دوم دچار خشکی پوست و ۱۲ نفر (۴۰٪) از گروه اول و ۱۱ نفر (۳۶٪) از گروه دوم دچار پوسته ریزی شدند که در هیچ مورد عوارض فوق در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت.

از نظر عوارض در مجموع ۱۸ نفر (۶۰٪) از بیماران گروه اول و ۱۶ نفر (۵۴٪) از بیماران گروه دوم دچار عارضه، اعم از اریتم، پوسته ریزی یا خشکی پوست شدند (جدول شماره ۱) که از این تعداد ۵ نفر (۱۶٪) از بیماران گروه اول و ۴ نفر (۱۲٪) از بیماران گروه دوم به علت پا برجایماندن عوارض از ادامه درمان خودداری کردند. در مجموع نیز از نظر عوارض بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت.

کنترل (Ketrel) ساخت شرکت Biorga قرار گرفتند. بیماران در ماه اول هر هفته یکبار، در ماه دوم هر دو هفته یکبار و سرانجام در پایان ماه سوم ویزیت شدند. در ابتدا و در هر با ویزیت های بعدی با استفاده از یک Ferem به شکل مربع به ابعاد ۲\*۲ سانتی متر که روی وسط پیشانی، درست در نقطه ای با لای گلابلا و همچنین در نقطه میانی خطی که محل اتصال لبول گوش را به نازولابیال در محل اتصال بینی وصل می کند قرار داده و تعداد ضایعات آکنه بیماران شمارش می شد. از بیماران داوطلب شرکت کننده در طرح رضایت نامه کتبی گرفته می شد.

اطلاعات شامل سن، جنس، نوع پوست (بر اساس طبقه بندی دکتر فیتز پاتریک) و مدت در معرض آفتاب قرار گرفتن، عوارض احتمالی مشاهده شده و تعداد ضایعات در یک پرسشنامه ثبت می شد. بیماران هر شب نیم ساعت پس از شستن صورت با صابون بچه گولسیتو (Golcito Baby Soap). یک لایه ۴ میلی متر خمیر دارو را در منطقه مورد نظر استفاده می کردند (۴).

کاهش تعداد آکنه تا کمتر از ۳۹٪ را بهبودی کم، بین ۴۰ و ۵۹٪ را بهبودی متوسط و بیش از ۶۰٪ را بهبودی زیاد در نظر گرفتیم. بیمارانی که دچار عوارض شدید می شدند تا رفع عوارض از مصرف دارو خودداری کرده به مجرد بهبودی مجدداً مصرف را شروع می کردند. در صورت بروز مجدد عوارض مصرف دارو را قطع و از مطالعه حذف ولی در محاسبات مربوط به

جدول شماره ۱. مقایسه عوارض دارویی در بیماران تحت درمان با کرم های ترتینوئین

گروه دارویی	عوارض دارو	عوارض داشته	عوارض نداشته	جمع
ترتینوئین	۱۸ (٪۶۰)	۱۲ (٪۴۰)		۳۰
کنترل	۱۶ (٪۵۴)	۱۴ (٪۴۶)		۳۰
جمع	۳۴ (٪۵۷)	۲۶ (٪۴۳)		۶۰

آزمون کای اسکوئر ( $X^2$ ) نشان داد بین دو گروه دارویی از نظر عوارض اختلاف معنی داری وجود ندارد از نظر پاسخ به درمان (جدول شماره ۲)، در گروه مصرف کننده ترتینوئین ۶ نفر (٪۲۴) پاسخ در حد خوب (۶۰ تا ۱۰۰٪ بهبودی) و در گروه مصرف کننده کرم کنترل ۱۶ نفر (٪۶۱/۵) پاسخ در حد خوب داشتند ( $P<0/05$ ).

جدول شماره ۲: مقایسه پاسخ به درمان در دو گروه مصرف کننده کرم های ترتینوئین

گروه دارویی	تأثیر دارو	قوی (۶۰ >)	متوسط ۴۰٪-۵۹٪	ضعیف (۳۹٪ <)
ترتینوئین	۶ (٪۲۴)	۸ (٪۳۲)	۱۱ (٪۴۴)	
کنترل	۱۶ (٪۶۱/۵)	۸ (٪۳۰/۵)	۲ (٪۸)	

آزمون کای اسکوئر ( $X^2$ ) اختلاف معنی داری بین دو گروه نشان می دهد ( $P<0/05$ ).

### بحث و نتیجه گیری:

تأثیر ترتینوئین بر آکنه بیماران دور از انتظار نبود زیرا این دارو مدتهاست برای همین منظور مصرف می شود و مطالعات قبلی تأثیر مثبت این دارو را روی آکنه گزارش کرده اند (X). آنچه که غیر قابل قبول است تأثیر کمتر داروی ایرانی نسبت به نوع خارجی آن است. تأثیر دارو می تواند ناشی از فورمولاسیون دارویی باشد. فرآورده های مختلف ترتینوئین شامل کرم، ژل و لوسیون در بازار موجود است که می تواند تأثیرات متفاوتی روی آکنه داشته باشد (۱۰) ولی با توجه به اینکه در هر دو گروه از کرم استفاده شده انتظار می رفت نتیجه کار در دو گروه اختلاف فاحشی نداشته باشد. اثر کمتر ترتینوئین نوع ایرانی می تواند دلایل مختلفی داشته باشد. از جمله غلظت دارو ممکن است کمتر از ۰/۰۵٪ باشد که این مسئله ممکن است ناشی از وجود ناخالصی در ترتینوئین اولیه باشد. این ناخالصی نه تنها ممکن است عوارض دارویی را بالا

هر دو داروی ترتینوئین ۰/۰۵٪ ساخت شرکت ایران دارو و ترتینوئین وارداتی کنترل هر دو روی ضایعات کومدونال موثر بودند. میزان عوارض دارویی شامل اریتم، پوسته ریزی و خشکی در هر دو گروه مساوی بود. ولی میزان تأثیر کرم وارداتی کنترل در مقایسه با نوع داخلی روی ضایعات کومدونال بیشتر بود بطوریکه ۶۱/۵٪ مصرف کنندگان کرم کنترل بهبودی در سطح بالا (بیش از ۶۰٪) یافتند در صورتی که ۲۴٪ مصرف کنندگان ترتینوئین ایرانی در این سطح جواب دادند. ترتینوئین موضعی احتمالاً با اثر کومدولیتیک و ضد التهاب خود باعث بهبود ضایعات کومدونال در بیماران شده است. این دارو باعث نرمال شدن هیپر کراتینیزاسیون و هیپرپرولیفراسیون فولیکولها می گردد. این دارو باعث کاهش تعداد میکروکومدونالها، کومدون ها و کاهش ضایعات التهابی می شود.

کنندگان قرار گیرد. از طرف دیگر قیمت پائین دارو در ایران باعث شده که تهیه دارو از مواد اولیه با کیفیت بالا مقرون به صرفه نباشد.

اگر چه وارد کردن ماده اولیه با کیفیت پایین از خارج باعث کاهش قیمت داروی تهیه شده می شود ولی تهیه دارو با کیفیت پائین از دو نظر باعث هدر رفتن منابع ارزی کشور می گردد. از یک طرف داروی تهیه شده تأثیر کافی ندارد و لذا برای درمان بیمار نیاز به مصرف داروی بیشتر و از طرف دیگر باعث سلب اطمینان مصرف کنندگان شده و لذا تمایل این افراد به مصرف داروهای وارداتی بیشتر می شود.

با توجه به موارد فوق توصیه می شود در طرح ژنریک ایران تجدید نظر به عمل آید و به شرکت های داروئی اجازه داده شود دارو را با نام تجارتي خود تهیه و با قیمت مورد نظر و بصورت رقابتي به فروش برسانند.

### تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از آقای دکتر غلامرضا طاهری و سرکار خانم دکتر فروزان گنجی که در انجام این تحقیق ما را یاری کرده اند تشکر می شود.

برد، بلکه غلظت خالص ترتینوئین را در کرم نیز کم می کند. اگر چه عوارض داروئی در دو گروه یکسان بود ولی اگر پیش فرض فوق صحیح باشد و غلظت خالص داروئی به ۰/۰۵٪ برسد در این صورت احتمالاً عوارض نوع ایرانی بیشتر از نوع خارجی خواهد شد. البته بایستی به این مسئله توجه شود که معمولاً عوارض داروئی ترتینوئین ربطی به اثر درمانی ندارد (۱۰).

دلیل دیگری که ممکن است باعث تأثیر کمتر کرم ایرانی شده باشد کیفیت ساخت دارو است. پایه کرم مورد استفاده می تواند تأثیر زیادی در اثر دارو داشته باشد که ممکن است همین مسئله باعث تفاوت در اثر دارو شده باشد. بهرحال علل تفاوت اثر بایستی مورد بررسی بیشتر قرار گیرد.

در ایران داروها معمولاً با نام ژنریک تهیه و توزیع می شوند و قیمت یک دارو که توسط شرکت های مختلف داروئی تولید می شود با قیمت یکسان وارد بازار می گردد. یکسان بودن نام و قیمت دارو از یک طرف و داشتن خریدار از طرف دیگر باعث شده شرکت های داروئی در فکر تهیه داروهای با کیفیت بالا به منظور رقابت با شرکت های دیگر نباشند و این مسئله باعث شده این فرآورده ها با کیفیت نسبتاً پایین در دسترس مصرف

### References:

- 1- Champion RH; Burton JT; Ebling FJG.(eds) In: Rook W. Disorder of Sebaceous Glands; Ebling textbook of dermatology , 6<sup>th</sup> edition , London , Blackwell Science. pp: 1957-80, 1998
- 2- Golden V; Stables GI; Cunliffe WJ. J. Acne therapy Am Acad Dermatol. 41(4): 677-80, 2000.
- 3- John JR, Topical therapy for acne. Am Family Physician; 61: 357-66, 2000
- 4- Knaggds H; Bowman J; A multi-sample for assessing the comedolitic activity of topical products. Int J Cosm Sci. 26: 239-243, 2004.

- 5- Odom RB; James WD; Berger TG, Andrews diseases of the skin, Philadelphia. WB saunders Company, pp: 284-92, 2000.
- 6- Smith JG. The aged human sebaceous gland: the effect of hormone administration and a comparison with adolescent gland function. Arch Dermatol Syphilol. 110: 663-71, 1995.
- 7- Stem RS. Acne therapy: medication use and sources of care in office- based practice.
- 8- Steven S;; Alen RS. The effect of the menstrual cycle on acne. J Am Dermatol, 45: 957-60, 2001.
- 9- Thomas PH. Acne rosacea and related disorders. In: Thomas PH, Barry MA, Richard DB, Cilinical dermatology: London, Mosby. :pp: 169-209, 2004.
- 10- Usatine PR; Quan MA. Treatment of acne. Prime Care.27: 289-308, 2000.