

Retinoids in dermatology

Witaya Nuntiyagul MD.

ABSTRACT :

NUNTIYAGUL W. RETINOIDS IN DERMATOLOGY : THAI J DERMATOL 2004; 20: 124-147.

DERMATOLOGICAL UNIT, CHAOPRAYAYOMRAJ HOSPITAL, SUPHANBURI, THAILAND.

Retinoids were found in natural dietary products. High dosage of retinoids is required for therapeutic efficacy in many skin disorders but unacceptable toxicity is the main problem. Synthetic retinoids have been developed to increase the therapeutic efficacy and decrease side effects of retinoids. Currently the details of clinical applications including toxicity of retinoids were reviewed.

Key words : retinoids

บทคัดย่อ :

วิทยา นันทียกุล, เรตินอยด์ในโรคผิวหนัง. วารสารโรคผิวหนัง 2547;20 : 124-147.

หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช สุพรรณบุรี

เรตินอยด์เป็นสารประกอบที่พบได้ในอาหารตามธรรมชาติ ถูกนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังหลายโรค แต่มีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงและความเป็นพิษเมื่อใช้ในขนาดสูง จึงมีการสังเคราะห์ เรตินอยด์เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นแต่ผลข้างเคียงลดลง บทความนี้ได้สรุปและทบทวนเรื่อง เกี่ยวกับเรตินอยด์เพื่อเป็นความรู้พื้นฐานในการนำไปใช้ประโยชน์ทางเวชปฏิบัติ

คำสำคัญ : เรตินอยด์

เรตินอยด์ (retinoids) หมายถึง สารประกอบตามธรรมชาติและสารประกอบอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นจากวิตามินเอ ปัจจุบัน International Committee on Biochemistry จัดเรตินอยด์เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างและออกฤทธิ์คล้ายกับวิตามินเอ (retinol) รวมถึงสารที่มี

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและชีวภาพเหมือนเรตินอยด์ถึงแม้ว่าสูตร โครงสร้างทางเคมีจะแตกต่างกัน'เรตินอยด์จากธรรมชาติ (natural retinoids) คือ retinol (vitamin A alcohol) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนโดยขบวนการออกซิเดชันภายในร่างกายให้มีฤทธิ์ทาง

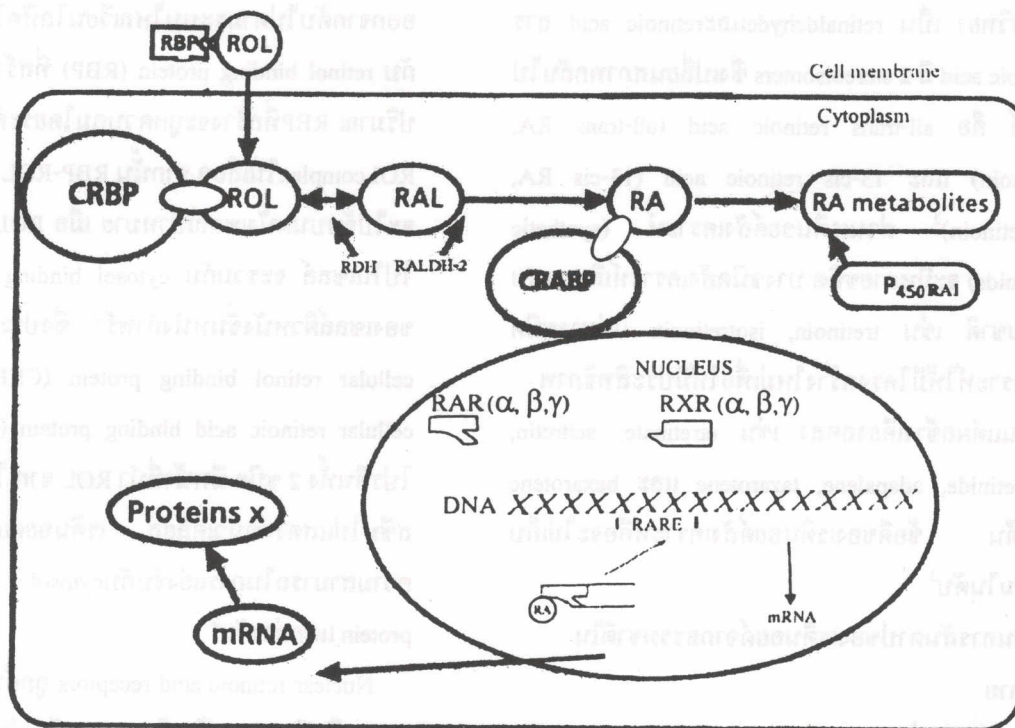
เก็ทชีววิทยา เป็น retinaldehyde และ retinoic acid สาร retinoic acid มี 2 stereoisomers ซึ่งเปลี่ยนสภาพกลับไปมาได้ คือ all-trans retinoic acid (all-trans RA, tretinoin) และ 13-cis retinoic acid (13-cis RA, isotretinoin)² ส่วนเรตินอยด์สังเคราะห์ (synthetic retinoids) จะมีหลายชนิด บางชนิดสังเคราะห์เลียนแบบธรรมชาติ เช่น tretinoin, isotretinoin แต่บางชนิดสังเคราะห์ให้มีโครงสร้างใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นแต่ผลข้างเคียงลดลง เช่น etretinate, acitretin, motretinide, adapalene, tazarotene และ bexarotene เป็นต้น ข้อดีของเรตินอยด์สังเคราะห์คือจะไม่เก็บสะสมในตับ³

ขบวนการสันดาปของเรตินอยด์จากธรรมชาติในร่างกาย

วิตามินเอซึ่งอยู่ในรูป retinyl ester หรือ β -carotene⁴ ในอาหารจะถูกย่อยเป็น all-trans retinol ที่ลำไส้แล้วเปลี่ยนเป็น retinal ที่ตับ จากนั้น retinal ส่วนหนึ่งจะเกิดปฏิกิริยาออกซิโดซ์แบบไม่คืนกลับเป็น retinaldehyde เพื่อทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการมองเห็น ในขณะที่ retinal ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนเป็น retinoic acid โดยปฏิกิริยาแบบคืนกลับไปมา ทั้ง retinaldehyde และ retinoic acid มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน และมีหน้าที่ควบคุมเกี่ยวกับการเจริญเติบโต และ differentiation ของเซลล์ผิวหนังและเยื่อเมือกและระบบสืบพันธุ์ วิตามินเอในร่างกายจะเก็บสะสมไว้ที่ตับและตับจะสังเคราะห์ retinal ส่วนหนึ่งเป็น retinol ส่วนที่เหลือจะสะสมไว้ในรูป retinyl ester เมื่อร่างกายต้องการ retinol (ROL) ส่วนที่สะสมจะถูกเคลื่อนย้าย

ออกจากตับไปตามระบบไหลเวียนโลหิตโดยจับกับ retinol binding protein (RBP) ที่สร้างจากตับ ปริมาณ RBP ที่สร้างจะถูกควบคุมโดยระดับ RBP-ROL complex ในเลือด จากนั้น RBP-ROL complex จะไปจับบนผนังเซลล์เป้าหมาย เมื่อ ROL ผ่านเข้าไปในเซลล์ จะรวมกับ cytosol binding proteins ของเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า ซึ่งประกอบด้วย cellular retinol binding protein (CRBP) และ cellular retinoic acid binding protein (CRABP) โปรตีนทั้ง 2 ชนิด มีหน้าที่นำ ROL จาก ไซโตพลาสซึมไปแสดงต่อนิวเคลียส เรตินอยด์แต่ละตัวมีความสามารถในการแย่งจับกับ cytosol binding protein แตกต่างกัน²

Nuclear retinoic acid receptors ถูกค้นพบในปี 1987 เป็นรีเซพเตอร์ในต้นตระกูลเดียวกับ สารสเตียรอยด์, ฮอร์โมนไทรอยด์ และวิตามินดี⁵ มี 2 ชนิด คือ retinoic acid receptors (RARs) และ retinoid X receptors (RXRs) retinoic acid receptors (RARs) ประกอบด้วยยีนส์ RAR- α , RAR- β และ RAR- γ ชนิดที่พบเด่นชัดบนผิวหนังชั้นหนังกำพร้าของมนุษย์คือ RAR- γ ยีนส์ที่ควบคุม RARs อยู่บนโครโมโซมที่ 17q21.1,3 มีลักษณะของการแสดงออกเป็นแบบจำเพาะต่อเนื้อเยื่อ RARs จะจับกับ natural ligand คือ all-trans RA ส่วน retinoid X receptors (RXRs) ประกอบด้วยยีนส์ RXR- α , RXR- β และ RXR- γ ซึ่งจะเลือกจับกับ 9-cis RA เท่านั้น



แผนภาพที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์ที่ระดับเซลล์¹

ROL (retinol); RBP (retinol binding protein); CRBP (cellular retinol binding protein);

RAL (retinaldehyde); RA (retinoic acid); CRABP (cellular retinoic acid binding protein);

P450 RAI (enzyme cytochrome P450RAI); RAR (retinoic acid receptor);

RXR (retinoid X receptor); RARE (retinoic acid response elements)

กลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์ที่ระดับเซลล์
(ดูแผนภาพที่ 1 ประกอบ)

ROL จะผ่านขบวนการ endocytosis ไม่อาศัยรีเซพเตอร์ แล้วส่งสัญญาณจากส่วนของผนังเซลล์เข้าไปจับกับ CRBP ในไซโตพลาสซึม จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็น retinaldehyde (RAL) โดยเอนไซม์ retinol dehydrogenase (RDH) และเปลี่ยนเป็น retinoic acid (RA) โดยเอนไซม์ retinaldehyde dehydrogenase (RALDH-2) จากนั้น CRABP จะนำ RA ไปจับกับ nuclear retinoic acid receptor (RARs, RXRs) ในนิวเคลียส ซึ่งทำหน้าที่เป็น ligand dependent transcriptional factor และจับกับ RARE บน DNA

กระตุ้นให้เกิด gene transcription และก่อให้เกิดผลทางชีวภาพต่าง ๆ ตามมา

หลังจากเรตินอยด์มีปฏิกิริยาสัมพันธ์กับรีเซพเตอร์แล้วผลที่เกิดขึ้นมีได้ 3 ลักษณะคือ positive feed back mechanism, negative feed back mechanism หรือมีปฏิสัมพันธ์กับ signal transduction อื่นๆ เช่น สอร์โมนเพศหรือสอร์โมนไทรอยด์¹

ข้อแตกต่างของ เรตินอยด์สังเคราะห์กับเรตินอยด์ธรรมชาติคือ เรตินอยด์ที่เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์จะไม่จับกับ CRABP และการออกฤทธิ์อาจไม่จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้นผ่านรีเซพเตอร์

ในนิวเคลียส ส่วน potency ของทั้งเรตินอยด์สังเคราะห์และเรตินอยด์ธรรมชาติจะสัมพันธ์กับการแย่งจับ (affinity) กับ RARs ไม่ใช่ CRABP⁶ ส่วนเอนไซม์ cytochrome P450RAI ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของ RA ในเซลล์โดยเปลี่ยน RA ที่มากเกินไปให้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเป็นพิษ ผลทางชีวภาพของเรตินอยด์

เรตินอยด์ เป็นสารออกฤทธิ์แบบฮอร์โมน มีผลต่อ gene transcription ทั้งทางตรงและทางอ้อม ผลทางตรง เรตินอยด์กระตุ้น gene transcription ผ่านทาง RARE ทำให้เซลล์ปกติมีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตสมบูรณ์แบบ ส่วนผลทางอ้อม เรตินอยด์ยับยั้ง gene transcription โดยยับยั้ง nuclear transcriptional factor ที่มีพยาธิสภาพ เช่น oncogenic protein API, NF-IL6 มีผลลดการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติและทำให้การอักเสบลดลง⁷

ผลทางชีวภาพของเรตินอยด์กับผิวหนัง คือ²

1. สารเรตินอยด์กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังปกติในชั้นหนังกำพร้าส่วนบน แต่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติในโรคมะเร็งและโรคผิวหนังหลายชนิด โดยขบวนการดังต่อไปนี้

ลดการสังเคราะห์ DNA และ RNA ในเซลล์ผิวหนังที่เป็นโรค

ลดการเปลี่ยนแปลงของ cell cycle จากช่วง G1 เป็นช่วง S

ลดการสังเคราะห์ glycoprotein

ยับยั้ง ornithine decarboxylase activity ซึ่งมี ความสำคัญในขบวนการสังเคราะห์โปรตีนและกรดนิวคลีอิก และอาจมีส่วนร่วมคล้าย co-enzyme หรืออาจกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase

2. การทำงานของต่อมไขมันและไขมันในชั้นหนังกำพร้าเมื่อได้รับเรตินอยด์มีการเปลี่ยนแปลง

คือยับยั้งการสังเคราะห์ isotretinoin มีฤทธิ์ลดขนาดต่อมไขมัน ลดการแบ่งตัวของเซลล์ไขมันและลดการสร้างไขมันจากต่อม ไขมันได้ผิวหนัง โดยพบว่า isotretinoin มีฤทธิ์มากกว่า all-transRA, acitretin และ 9-cis RA อย่างเด่นชัด⁸ นอกจากนี้ ยังลดการสร้าง wax ester และลดระดับ squalene, free sterol และ ceramide ส่วนการทดลองในหลอดทดลอง พบว่า isotretinoin มีการยับยั้งขบวนการแบ่งตัวและการสังเคราะห์เซลล์ไขมันโดยตรง รวมทั้งควบคุมขบวนการ differentiation และ antigen expression ซึ่งการออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของต่อมไขมัน ยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัด แต่ยา isotretinoin ไม่มีผลต่อต่อมไขมันหรือการสร้างไขมันของผิวหนัง ส่วน etretinate และ acitretin จะมีผลต่อขบวนการ differentiation ของต่อมไขมัน โดยขนาดของต่อมไขมันจะเล็กลงจนถึงขั้นทำให้ต่อมฝ่อหายไปและช่วยลด perifollicular fibrosis แต่ลดการสร้างไขมันได้น้อยกว่า isotretinoin

3. ผลของเรตินอยด์ต่อจุลินทรีย์ในร่างกาย จะลดจำนวนของจุลินทรีย์ในตำแหน่งที่มีต่อมไขมันหนาแน่น เช่น *Propionibacterium acne*, *Pityrosporum ovale*⁹ และผลทางอ้อมคือลดจำนวนแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* เนื่องจากผิวหนังและเยื่อเมือกแห้งมากทำให้สภาพแวดล้อมไม่เหมาะในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

4. สารเรตินอยด์มีผลปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันและด้านการอักเสบ โดยผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าทั้ง isotretinoin, etretinate และ acitretin มีผล คือ²

ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือดขนาดเล็กในชั้นหนังแท้ โดยไม่มีผลต่อการแสดงออก ของ HLA-DR และ ICAM-I

- ที่ระดับความเข้มข้นสูง มีผลยับยั้งขบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่โดยไม่ขึ้นกับชนิดของรีเซพเตอร์

- ที่ระดับความเข้มข้นต่ำ จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั้ง humeral immunity และ cell mediated immunity ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ T-helper cell ใน peripheral blood และมีการสร้าง antibody เพิ่มมากขึ้น

- ฤทธิ์ด้านการอักเสบ โดยลดการเคลื่อนย้ายของ neutrophil และ eosinophil จากหลอดเลือดในชั้นหนังแท้ไปยังชั้นหนังกำพร้า

- ยาทาเฉพาะที่ tretinoin มีผลช่วยป้องกันการลดจำนวนเซลล์ Langerhans ในผิวหนัง ของมนุษย์เมื่อโดนรังสีอัลตราไวโอเลต

นอกจากนี้เรตินอยด์ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการยึดติดกันของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงของเมคัสเซลล์ลันนิน การสร้างหลอดเลือด การสร้างตัวอ่อนและการสืบพันธุ์ ออนุพันธ์สังเคราะห์ของเรตินอยด์ (synthetic retinoids)

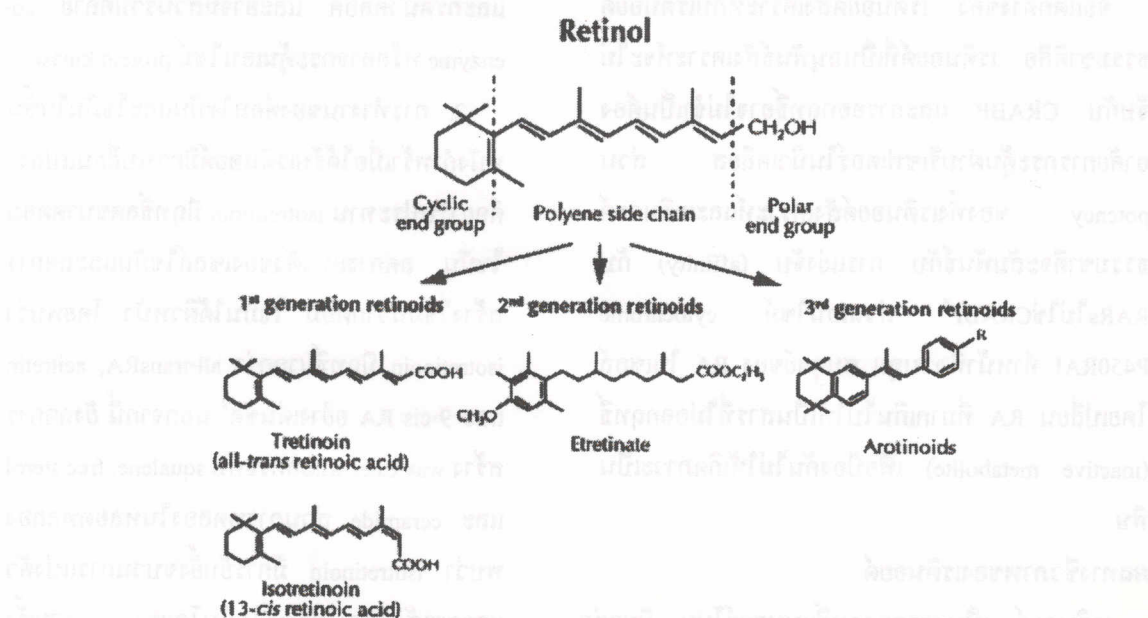
โครงสร้างโมเลกุลของ retinoic acid ประกอบด้วย cyclic end group, polyene side chain และ polar end

group การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างที่ polyene side chain หรือตัดแปลงสูตรโครงสร้างที่ carboxyl group ของเรตินอยด์ธรรมชาติจะสามารถลดพิษ (toxicity) ของยาได้โดยคงคุณสมบัติทางชีวภาพได้ดีเช่นเดิม มีการสังเคราะห์เรตินอยด์ครั้งแรกในปี 1980 และนำมารักษาโรคสะเก็ดเงิน ปัจจุบันมีการพัฒนาอนุพันธ์สังเคราะห์ของเรตินอยด์ ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 รุ่น คือ ^{2,5,6,9}

- 1st generation (non-aromatic retinoids) ได้แก่ tretinoin เปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลที่ polyene side chain ได้เป็น isotretinoin

- 2nd generation (monoaromatic retinoids) เปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลที่ cyclic end group เช่น etretinate

- 3rd generation (polyaromatic retinoids) โครงสร้างโมเลกุลเป็น cyclizing polyene side chain คือ arotinoids



แผนภาพที่ 2 แสดงการดัดแปลงสูตร โครงสร้างเป็นผลให้มีการพัฒนาอนุพันธ์ใหม่ของเรตินอยด์⁵

1. First generation (non-aromatic retinoids)

ได้แก่ all-trans RA (tretinoin) และ 13-cis RA (isotretinoin)

1.1 **Tretinoin** จัดเป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ตัวแรก และเป็น non-selective retinoid มีจำหน่ายทั้งในรูปยาทาเฉพาะที่และยารับประทาน

ยาทา tretinoin ใช้รักษาผิว การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photodamage) และโรคซึ่งมีการสังเคราะห์เคอราตินผิดปกติ ยาทามีความเสี่ยงต่อ teratogenicity น้อย เนื่องจากการดูดซึมของยาผ่านผิวหนังน้อย อาจพบการระคายผิว ผิวลอกเป็นขุยและแดง ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายไปได้เองและบรรเทาได้ด้วยการใช้สารเพิ่มความชุ่มชื้น การสวมแว่นเวลาถูกแสงแดดอาจพบหลังใช้ยาทา tretinoin เชื่อว่าเป็นผลมาจากผิวหนังชั้นขี้ไคลบางลงและปริมาณเม็คสึเมลานินที่เซลล์ชั้นหนังกำพร้าลดลง ส่วน tretinoin ชนิดรับประทานในปัจจุบันใช้รักษา acute promyelocytic leukemia¹⁰ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ในขนาดยาที่ใช้รักษาคือภาวะวิตามินเอสูงเกิน (hypervitaminosis A)

1.2 **Isotretinoin** เป็นอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ มีทั้งรูปยาทาและรับประทาน ในรูปยาทา ไม่มีฤทธิ์กดการทำงานของต่อมไขมัน ใช้รักษาผิวและการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ส่วนยารับประทาน isotretinoin จะมีฤทธิ์ทำให้ต่อมไขมันมีขนาดเล็กลง ลดการหลั่งไขมัน ช่วยให้การสร้างสารเคอราตินของเซลล์ผิวหนังบริเวณต่อมไขมันกลับเข้าสู่สภาพปกติ ลดการอักเสบของผิว และลดปริมาณ P. acnes ใช้รักษาผิวหนังชนิดรุนแรงได้ผลดีมาก⁸ ยานี้ไม่สะสมในเนื้อเยื่อไขมันและจะดูดซึมได้ดีขึ้นถ้ารับประทานพร้อมอาหาร ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือผิวแห้ง ลอกเป็นขุย เปราะบาง และ teratogenicity จึงต้องมีการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาและหลังจากหยุดยา 1 เดือน

2. Second generation (monoaromatic retinoids)

ได้แก่ etretinate และ acitretin

2.1 **Etretinate** เป็นยารับประทานมีประสิทธิภาพสูงกว่ากลุ่ม non-aromatic เมื่อเปรียบเทียบกับผลข้างเคียง โดยจะลดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทและตับ แต่ยามีครึ่งชีวิต (half life) ค่อนข้างยาว ประมาณ 100 วัน เนื่องจาก etretinate ละลายได้ดีในไขมันมากกว่า acitretin ถึง 50 เท่า ยาจึงเก็บสะสมในเซลล์ไขมันได้นานกว่า หลังหยุดยายังสามารถตรวจพบยาในกระแสเลือดได้นานถึง 3 ปี ดังนั้นในหญิงวัยเจริญพันธุ์จึงควรคุมกำเนิดหลังหยุดยาอย่างน้อย 2 ปี ยา etretinate มีข้อบ่งชี้ใช้รักษาโรคสะเก็ดงาและโรคผิวหนังทุกชนิดที่มีการสร้างเคอราตินผิดปกติ เช่น congenital ichthyosis, pityriasis rubra pilaris และ Darier's disease เป็นต้น

2.2 **Acitretin** เป็น carboxylic acid metabolite ของ etretinate พบว่ามีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงเหมือน etretinate แต่มีครึ่งชีวิตสั้นกว่าคือประมาณ 2 วัน มีคุณสมบัติ lipophilic น้อยกว่า etretinate ยา acitretin ไม่สะสมในเนื้อเยื่อไขมันและถูกกำจัดได้เร็ว จึงมีความเสี่ยงต่อ teratogenicity น้อยกว่า etretinate แต่การสลาย acitretin ในร่างกายสามารถเกิดขบวนการเปลี่ยนกลับไปเป็น etretinate ได้เมื่อได้รับเอทานอลร่วมด้วย⁷ จึงควรงดแอลกอฮอล์ระหว่างรักษาและงดต่อเนื่องอีก 2 เดือนหลังหยุดยา ยาจะดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องคุมกำเนิดต่อเป็นเวลา 2 ปีหลังหยุดยา

3. **Third generation (polyaromatic retinoids)** ได้แก่ adapalene, tazarotene และ bexarotene

ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์สลายหนังกำพร้าชั้นจีไค (keratolytic activity) เค่นชัดขึ้นและระคายน้อยกว่าเรตินอยด์สังเคราะห์อื่น

3.1 **Adapalene** เป็น อนุพันธ์ของกรด naphthoic ที่มีฤทธิ์คล้ายเรตินอยด์ จำเพาะต่อ RAR- β และ RAR- γ และมีผลต่อ RAR - α เพียงเล็กน้อยแต่ไม่จับกับ RXRs มีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ จะลด ผิวอักเสบและกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ยาทาเจล 0.1% ใช้รักษาสิว ยาจะระคายเคืองน้อยกว่า tretinoin และยามีความคงตัวมากกว่า จะไม่สลายตัวเมื่อสัมผัสกับแสงแดด¹¹

3.2 **Tazarotene** เป็น synthetic acetylenic retinoid ซึ่งมี receptor-selective retinoid ตัวแรก¹² ยา tazarotene เป็น inactive prodrug จะถูกเมตาบอลิซึมเป็น active form คือ tazarotinic acid ซึ่งจะจับกับ RAR- β , γ และมีผลน้อยต่อ RAR- α แต่ไม่มีผลต่อ RXRs ผลจากการจับกับรีเซพเตอร์ทำให้เกิดการ ชัดเกาะ หรือลดการสะสมตัวของ corneocyte ยามีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่ภาวะปกติและลดการอักเสบของผิวหนัง ยาทาเจล 0.1-0.2 % ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินและรักษาสิว¹³ จะระคายเคืองน้อยกว่า tretinoin ยาไม่ก่อให้เกิดพิษและผลข้างเคียงต่ำเนื่องจากดูดซึมผ่านผิวหนังน้อยและเมื่อยาถูกเมตาบอลิซึมจะละลายน้ำจึงขับออกจากร่างกายได้เร็ว

3.3 **Bexarotene** เป็น receptor-selective retinoid จำเพาะต่อ RXRs เป็นยาต้านมะเร็งโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด cutaneous T cell lymphoma ผลข้างเคียงที่พบคือทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับไขมัน triglyceride และ cholesterol และเกิดภาวะ hypothyroidism ได้¹⁴

4. A new generation of retinoids

เป้าหมายสูงสุดในการสังเคราะห์เรตินอยด์ คือ สังเคราะห์ให้ได้เรตินอยด์ที่มีความจำเพาะต่อ รีเซพเตอร์ชนิดที่ต้องการให้มากที่สุดเพื่อลดพิษและผลข้างเคียง ปัจจุบันมีการออกแบบ retinoid ligand ที่มีความจำเพาะต่อ RARs และ RXRs เพื่อให้มีประสิทธิภาพเป็น agonist โดย RAR ligand ชนิด agonist จับกับ RAR ทำให้เพิ่มปฏิริยาระหว่าง coactivators กับรีเซพเตอร์ แต่ลดปฏิริยาระหว่าง corepressors กับรีเซพเตอร์ มีผลกระตุ้นให้ gene transcription เพิ่มขึ้น เช่น ยารับประทาน RAR agonist กำลังใช้ทดลองรักษา kaposi's sarcoma และมะเร็งชนิดอื่นๆ ยารับประทาน RAR- α specific agonist อยู่ในขั้นประเมินผลเพื่อรักษา มะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง RXR agonist อยู่ในขั้นศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับ insulin sensitizer ใน type II DM สำหรับ RAR ligand ชนิด antagonist แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ inverse agonists และ neutral antagonists โดย inverse agonists จะให้ผลตรงข้ามกับ agonist มีผลกดให้ gene transcription ลดลง เช่น RAR-inverse agonist อยู่ในช่วงการพัฒนาเป็นยาสำหรับโรคสะเก็ดเงินและเป็นยาทาเพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดจากรีตินอยด์ชนิดรับประทาน ส่วน neutral antagonists จะไม่มีผลต่อปฏิริยาระหว่าง coactivators หรือ corepressors กับ รีเซพเตอร์ ซึ่งอยู่ในภาวะสมดุลย์ตามปกติ แต่ neutral antagonists สามารถต้านฤทธิ์ของ agonist หรือ inverse agonists ได้ ซึ่ง receptor-selective retinoids ทั้งหมดนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและพัฒนาเพื่อนำมาใช้ต่อไป¹²

การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเรตินอยด์

ปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในรูปแบบออกฤทธิ์ได้ พบประมาณร้อยละ 25 และจะดูดซึม

เพิ่มขึ้นเป็น 2-3 เท่าเมื่อรับประทานพร้อมหรือหลังอาหารที่มีไขมันมาก ระดับยาในเลือดจะสูงสุดหลังรับประทาน 3-4 ชั่วโมง ยาสามารถผ่านรกและน้ำนมมารดาไปสู่ทารกได้ ยา isotretinoin มากกว่า ร้อยละ 99 จับกับอัลบูมินแต่ไม่จับกับ retinol binding protein⁷ ส่วน etretinate จะจับกับอัลบูมินและพลาสมาไลโปโปรตีนและมีการสะสมยา etretinate ในเนื้อเยื่อไขมันและเซลล์ของตับจึงมีค่าครึ่งชีวิตยาว เรตินอยด์ทุกชนิดจะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะและอุจจาระ การใช้เรตินอยด์เพื่อการรักษาโรค (Therapeutic use)

1. โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

Ott และ Bollag รายงานผลของ etretinate ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975 ในปัจจุบันการรักษาโรคสะเก็ดเงินอาจรับประทานยา etretinate หรือ acitretin เพียงชนิดเดียวหรืออาจรักษาแบบผสมผสานรวมกับการรักษาวิธีอื่น เช่น ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดอ่อน ถึงปานกลาง ยาทาดithranol ยาทาน้ำมันดิน (tar) หรือ photochemotherapy (PUVA) การรักษาแบบผสมผสานจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดขนาดยารวมถึงลดผลข้างเคียงของยากุ่มเรตินอยด์

ยารับประทาน etretinate และ acitretin ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง ทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่ภาวะปกติและลดการอักเสบของผิวหนัง⁷ ขนาดยามาตรฐานที่ใช้คือ etretinate หรือ acitretin 0.5-1 มก./กก./วันและให้นานมากกว่า 6-12 สัปดาห์ จึงจะเห็นผล ผื่นสะเก็ดเงินซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของผื่นอย่างรวดเร็ว (unstable) เช่น pustular psoriasis ยาจะช่วยควบคุมโรคได้ดีพอควรโดยอาจต้องใช้ขนาดสูงถึง 1 มก./กก./วัน และให้ต่อเนื่องประมาณ 3-4 เดือน แล้วลดขนาดเหลือ 0.5 มก./กก./วัน ส่วน plaque type และ erythrodermic types การรักษาในช่วงแรกใช้ etretinate หรือ acitretin ขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน จะได้ผลดีกว่า

isotretinoin และลดขนาดลงในช่วง maintenance การตอบสนองของโรคช้าอาจนานกว่า 3 เดือนถ้าให้การรักษาด้วยยาชนิดเดียว ส่วนโรคสะเก็ดเงินที่คือต่อการรักษาควรใช้เรตินอยด์ร่วมกับ PUVA (เรียกว่า Re-PUVA) พบว่าผื่นดีขึ้นหลังจากให้ PUVA ประมาณ 20-30 ครั้งและ maintenance ต่อด้วย acitretin ขนาด 0.25-0.5 มก./กก./วัน พบอัตราการกลับเป็นซ้ำในช่วง 6 เดือนแรกประมาณร้อยละ 20-50 สำหรับโรคสะเก็ดเงินในผู้ป่วยโรคเอดส์ควรใช้ acitretin เป็นยาหลักในการรักษา

ปัจจุบันยาทาเจล tazarotene 0.05-0.1% ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน plaque type ที่มีรอยโรค ไม่เกินร้อยละ 20 พบว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.1% บรรลุผลการรักษามากกว่าร้อยละ 50 และดีกว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.05%¹⁵ ส่วนการรักษาแบบผสมผสานโดยให้ tazarotene ร่วมกับยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ระดับอ่อนถึงปานกลาง พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ tazarotene เพียงอย่างเดียว และถ้าใช้ร่วมกับ UVB จะทำให้ผื่นหายเร็วขึ้น แต่ไม่ควรใช้ในหญิงซึ่งอยู่ในระหว่างที่มีโอกาสตั้งครรภ์สูง¹⁶

2. Disorder of cornification

ยาที่ใช้ในปัจจุบันได้แก่ isotretinoin, etretinate, acitretin และ tazarotene เนื่องจากโรคกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นโรคเรื้อรัง จึงมีข้อจำกัดในด้านความเป็นพิษเรื้อรัง⁷

2.1 Ichthyosis, keratodermas, Papillon-Lefevre syndrome, Darier's disease ตอบสนองดีต่อยารับประทาน isotretinoin, etretinate และ acitretin ในบางรายพบมีการตอบสนองดีมาก เช่น การรักษา lamellar ichthyosis ด้วย isotretinoin¹⁷ พบว่ายุบจะลดลง ผู้ป่วยทนร้อนได้ดีขึ้นและขับเหงื่อได้มากขึ้น แต่การให้ยาต่อเนื่องในเด็กเป็นระยะเวลานานอาจเสี่ยงต่อภาวะพิษเรื้อรังเช่น epiphysis ของกระดูก ปิดก่อนกำหนด และ skeletal hyperostosis

2.2 Pityriasis rubra pilaris พบว่ายาเรตินอยด์ชนิดรับประทานสามารถเพิ่มการหายของผื่นได้ ยาที่มีรายงานว่าใช้ได้ผลคือ isotretinoin ขนาด 2 มก./กก./วัน แต่มีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงเนื่องจากใช้ยาขนาดสูง และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงหลังหยุดยา นอกจากนี้มีรายงานว่า etretinate และ acitretin ก็ใช้ได้ผล

2.3 Palmoplantar keratosis มีรายงานยารับประทาน isotretinoin และ etretinate ได้ผลดีใน Transgredien และ Vohwinkel's syndrome โดยให้ขนาด 2 มก./กก./วัน

3. Seborrhea และ acneiform eruptions

3.1 สิว (Acne)

- ยารับประทาน isotretinoin ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี 1979 เพื่อรักษาสิว ที่มีประสิทธิภาพ ในการรักษา สิวชนิดรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น ซึ่ง FDA ให้การยอมรับว่าเป็น ยาตัวเดียวที่สามารถรักษาสิวให้หายขาดได้¹⁸ และยายังมีประสิทธิภาพในการป้องกันแผลเป็นจากสิว ยาออกฤทธิ์ด้านกลไกหลักในการเกิดสิวคือ

1. ลดการทำงานของต่อมไขมัน โดยลดขนาดของต่อมไขมัน ลดการหลั่งไขมันจากต่อมไขมันและเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของไขมันเคลือบผิวคือเพิ่ม cholesterol แต่ลด wax ester และ squalenes ภายใน 2 สัปดาห์ โดยผลที่ได้ขึ้นกับขนาดของยา คือขนาดยา 0.1 มก./กก./วัน ลดการสร้างไขมันได้ ร้อยละ 60-70 ในเวลา 1 เดือน และลดการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 80-90 ที่ขนาดยา 0.5-1.0 มก./กก./วัน หลังหยุดยาการผลิตไขมันจะเพิ่มขึ้นใน 2-3 สัปดาห์และจะกลับสู่ภาวะปกติใน 10-12 เดือน⁸

2. ทำให้เคราตินของรูขุมขนกลับเป็นปกติ ลดการอุดตันของต่อมขน ลดการยึดติดกันของ สารประกอบใน comedone ทำให้ comedone หลวมหลุดออกง่ายและยับยั้งการเกิด comedone ใหม่

3. ลดการสะสมของ Propionibacterium acne ในต่อมไขมันและยับยั้งสารเคมีที่สร้างจาก

P.acnes

4.ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ยาจะกระตุ้น T-helper cell มีผลทำให้ immunoglobulins ลดลง ยาช่วยลดการเคลื่อนย้ายของ neutrophils และเพิ่มประสิทธิภาพของ neutrophils ในการกำจัดแบคทีเรีย

ขนาดยาที่ใช้มีหลายตำรับเช่น 0.5 มก./กก./วัน นาน 6 เดือน , 1.0 มก./กก./วัน นาน 6 เดือน, 1 มก./กก./วัน นาน 3 เดือนหลังจากนั้นลดเหลือ 0.5 มก./กก./วัน นาน 9 เดือนหรือ 0.5-2 มก./กก./วัน นาน 12 เดือน¹⁹ สิวที่มีอาการรุนแรงควรให้ขนาดยาสะสมรวมอย่างน้อย 150 มก./กก.และการบริหารขนาดไม่ควรน้อยกว่า 0.5-0.75 มก./กก./วัน พบโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงกว่าหากใช้ขนาดยาดำกว่า เช่น บริหารยา 1 มก./กก./วัน โดยยาสะสมรวมมากกว่า 120 มก./กก. โอกาสกลับเป็นซ้ำหลังการติดตามผล 10 ปีพบประมาณร้อยละ 20-30 ส่วนในผู้ป่วยที่ขนาดยาสะสมรวมน้อยกว่า 120 มก./กก. มีโอกาสกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 39-82 ข้อมูลจากหลายรายงานยังบ่งชี้ว่าผลการรักษาไม่ดีขึ้นถ้าขนาด ยาสะสมรวมเกิน 150 มก./กก.

ถ้าเป็นสิบริเวณลำตัว, ต้นคอ, หลัง, สะโพก และต้นขา ควรบริหารขนาด 2 มก./กก./วัน และให้การรักษาเป็นเวลานานกว่าสิวกที่ใบหน้า

isotretinoin จะดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ประสิทธิภาพของยาจะสูงสุดหลังจากรับประทานนาน 4 สัปดาห์และสิวะจะยังคงดีขึ้นหลังหยุดยา จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาจนกระทั่งสิวะหายสนิทและพบว่าในผู้ป่วยที่หายแล้วจะมีระยะสิวะสงบนาน ส่วนปัญหาในระหว่างการรักษาด้วย isotretinoin คืออาจพบสิวะเห่อขึ้นใน

1-2 สัปดาห์แรก ในบางรายมีการอักเสบรุนแรงเกิด pyogenic granuloma-like eruption แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดรับประทานยา นอกจากนี้อาจพบจำนวนเชื้อ Staphylococcus aureus ที่ช่องจมูกส่วนหน้าเพิ่มขึ้น ซึ่งมักก่อให้เกิดสิวอักเสบรุนแรงตามมา

ในระหว่างรับประทานยา isotretinoin ผิวอาจบางและไวต่อแสงแดด จึงควรหลบเลี่ยงแสงแดด ไม่ควรใช้ยา รักษาสิวที่มีคุณสมบัติทำให้ผิวหนังลอกหรือระคายเคืองด้วย ไม่แนะนำให้ทายาแสงหรือรักษาด้วยแสง อัลตราไวโอเลตร่วมและหลีกเลี่ยงการทำ dermabrasion อย่างน้อย 6 เดือนหลังหยุดยา isotretinoin

- ยาทา tretinoin เป็นเรตินอยด์ชนิดแรกที่ใช้เป็นยาทารักษาสิว ใช้ครั้งแรกในปี 1971 พบว่า ได้ผลดีในสิวชนิด comedone ดำรับที่ใช้คือ tretinoin 0.025-0.1% ในรูปครีมหรือเจล ยาทำให้ comedone หลวมและหลุดลอกและป้องกันการเกิด comedone ใหม่²⁰ แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อต้านไขมัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่นิยมใช้เพราะยาระคายผิวและทำให้ผิวไวต่อแสงแดด²¹ จึงควรใช้ยากันแดดในตอนเช้าและใช้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นร่วมด้วย ส่วน isotretinoin ชนิดทาความเข้มข้น 0.05% ผสมเป็นครีมหรือเจลใช้ได้ดีในสิวที่เป็นน้อยทั้งชนิดอักเสบและไม่อักเสบ ซึ่งประสิทธิภาพจะต่ำกว่า tretinoin แต่ผลข้างเคียงพบได้น้อยกว่า

- ยาทา adapalene มีฤทธิ์และผลข้างเคียงคล้ายเรตินอยด์ ลดการอักเสบได้ดีปานกลางถึงดีมาก ลดการสะสมและการอุดตันของ comedocyte ในต่อมขน ยาทาเจล adapalene 0.1% มีประสิทธิภาพ เทียบเท่า tretinoin 0.025% ในการรักษาสิวอุดตันทั้งชนิดหัวปิดและหัวเปิดแต่มีความระคายเคืองน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹ นอกจากนี้ยังมีข้อดีคือไม่พบปฏิกิริยาแพ้แสงทั้ง photoallergic และ phototoxicity เมื่อทดสอบกับผิวหนังของอาสาสมัคร ส่วนยาทา เจล tazarotene 0.1% ช่วยทำให้การผลัดเซลล์ชั้นขี้ไคลกลับ

สู่ปกติ¹³ ยับยั้งการอุดตันและสะสมตัวของ comedocyte จึงได้ผลในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลางและยังมีผลให้ระยะสงบของสิวยาวนาน

3.2 Seborrhea ยา isotretinoin จัดเป็นยาหลักใช้รักษา severe seborrhea ยาลดปริมาณการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 75 ในขนาดยา 0.1 มก./กก./วัน และลดการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 90 เมื่อให้ขนาด 0.3-0.5 มก./กก./วันนาน 4 สัปดาห์และผลคงอยู่นาน 8 สัปดาห์หลังหยุดยา นอกจากนี้ ยายังมีผลทำให้จำนวนและขนาดของเซลล์ไขมันและต่อม

ไขมันลดลงประมาณร้อยละ 90 ขณะที่ยา tretinoin ชนิดรับประทานไม่มีผล ส่วนยารับประทาน etretinate หรือ acitretin มีผลต่ำในการลดการสร้างไขมัน²

3.3 Rosacea มีรายงานการใช้ isotretinoin รักษา rosacea ที่มีอาการรุนแรงและต้องการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ขนาดที่ใช้มีตั้งแต่ 0.4-1 มก./กก./วัน นาน 2-6 เดือน และพบว่ามีระยะโรคสงบนานถึง 2 ปีหลังหยุดยา²

3.4 Gram negative folliculitis มีรายงานการใช้ isotretinoin ขนาด 0.5-1.0 มก./กก./วัน นาน 8-24 สัปดาห์ พบว่าได้ผลดีเพราะยาทำให้ผิวแห้งลง ส่งผลให้สภาพผิวไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

3.5 Acneiform dermatoses ในผู้สูงอายุ มีรายงานยารับประทาน isotretinoin ขนาด ตั้งแต่ 0.5-1.0 มก./กก./วัน นาน 6 สัปดาห์ได้ผลดีในการรักษา sebaceous gland hyperplasia, Favre-Racouchot syndrome และ demodex folliculitis²²

3.6 Hidradenitis suppurativa พบว่า isotretinoin มีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย ขนาดยาที่ใช้คือ 1 มก./กก./วัน แต่อัตราการตอบสนองน้อย

กว่าร้อยละ 50 จึงอาจต้องปรับขนาดยาให้สูงขึ้นและให้เป็นระยะเวลานาน แต่หากรอยโรคมี fibrosis เกิดขึ้นแล้วการให้ยา isotretinoin จะไม่เกิดประโยชน์⁷

3.7 Steatocystoma multiplex suppurativum มีรายงานว่ายาในกลุ่ม isotretinoin ได้ผลดีต่อรอยโรคที่มีการอักเสบแต่ไม่มีผลต่อ cyst ไม่มีการอักเสบ

3.8 Pyogenic granuloma หลังทาเจล alitretinoin วันละ 2 ครั้งนาน 2-3 สัปดาห์ ก้อนเนื้อจะหายไปและไม่พบการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษา 1 ปี¹⁴

4. การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photoaging)

ยาทา tretinoin มีฤทธิ์ด้านการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ช่วยลดการเกาะกันของเซลล์ ผิวหนังชั้นขี้ไคล โดยลดสาร amorphous ซึ่งอยู่ระหว่างเซลล์ ยาลดจำนวน melanosome และ melanin แต่เพิ่มจำนวน Langerhans cell และพบหนังกำพร้าชั้น granular layer หนาขึ้น ยาช่วยเพิ่มการสร้าง collagen, tropoelastin, fibronectin และส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดฝอยแต่มีผลลดปริมาณ glycosaminoglycans, collagenase และ gelatinase ในชั้นหนังแท้

เรตินอยด์มีบทบาทในการรักษาและช่วยฟื้นฟูสภาพผิวหนังที่เกิดจากการกร้านแดด²³ ในทางคลินิกมีผลให้ผิวหนังเรียบเนียนขึ้นและช่วยลดริ้วรอยตื้นอย่างเด่นชัด รวมถึงริ้วรอยที่อยู่ลึกให้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยให้ lentigenes และรอยดำในชั้นหนังกำพร้ามีสีจางลงจึงใช้รักษากระ ฝ้าและกระเนื้อ โดยใช้ยาทา tretinoin 0.1% ติดต่อกันไม่ต่ำกว่า 6-10 เดือน เนื่องจากผลการรักษาไม่ถาวร จึงอาจต้องใช้ยาต่อเนื่องหรือเพิ่มวิธีการรักษาอื่นร่วมด้วย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือการระคายเคืองผิวหนัง isotretinoin และ adapalene ชนิดทาเฉพาะที่ ปัจจุบันยังไม่ได้รับการยอมรับจาก FDA ว่าได้ผลเทียบเท่ากับ tretinoin ในการรักษาการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ส่วนยาทา retinol มี potency ต่ำกว่า retinoic acid 20 เท่าแต่ถ้าใช้ในความเข้มข้นสูงและมีตัว

พาหยาซึมเข้าผิวหนังที่เหมาะสมจะมี ประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยาทา tretinoin แต่ระคายเคืองน้อยกว่า ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทาง วิทยาศาสตร์เรื่องประสิทธิภาพ ในยุโรปมีการใช้ retinol 0.075% รักษาการเสื่อมของผิวหนังจาก ความชราแต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ retinoic acid²

5. การหายของแผล (wound healing)

ยาทา tretinoin ส่งเสริมให้มีการซ่อมแซมของเซลล์ผิวหนังเร็วขึ้น เพิ่มการสะสมของคอลลาเจนที่สร้างขึ้นใหม่อย่างช้า ๆ และกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้นในชั้นหนังแท้ การใช้ยาทาเรตินอยด์ก่อนทำ dermabrasion, chemical peeling หรือ laser resurfacing จะช่วยให้รอยแผลหายเร็วขึ้น ลักษณะทางพยาธิวิทยาของผิวหนังที่ทาเรตินอยด์พบว่าทำให้ผิวหนังชั้นขี้ไคลบางลง จำนวนเซลล์ผิดปกติในชั้น granular layer ลดลง หลอดเลือดฝอยขยายและเพิ่มจำนวนมากขึ้นและเพิ่มปริมาณ fibroblast²⁴

6. การป้องกันและรักษามะเร็งผิวหนัง

(chemoprevention and chemotherapy)

มีการพัฒนาเรตินอยด์สังเคราะห์เพื่อใช้ในการป้องกันและรักษามะเร็งผิวหนังในปี ค.ศ. 1960-1970¹ โดยยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์ ยาช่วยยับยั้ง tumor promotion และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งทำลายตัวเอง มีผลให้ก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็กลง² พบว่าในขบวนการสังเคราะห์โปรตีนและกรดนิวคลีอิกของเซลล์จะมีการเหนี่ยวนำเอนไซม์ ornithine decarboxylase ซึ่งเอนไซม์นี้ถูกยับยั้งได้ด้วยเรตินอยด์²⁵ และยายังมีฤทธิ์ด้านอนุมูลอิสระ

6.1 การป้องกันมะเร็งผิวหนัง (chemoprevention)

ยาในกลุ่มเรตินอยด์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่และลักษณะของเซลล์และมีผลต่ออินทรีย์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตสมบูรณ์แบบของเซลล์ โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง CRBP และ nuclear proteins ในสัตว์ทดลองเรตินอยด์ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการรักษาและป้องกันมะเร็งผิวหนังคือ 9-cis RA ซึ่งสามารถจับกับรีเซพเตอร์ชนิด RARs และ RXRs ได้ แต่ใน precancerous genodermatoses เช่น xeroderma pigmentosum (XP), nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCC) มักพบมีการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยา และอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกจะเพิ่มขึ้นเท่ากับก่อนรักษา หลังหยุดยาเพียงไม่กี่เดือน

6.1.1 Primary chemoprevention ใช้ในผู้มีสุขภาพดี แต่มีโอกาสดังต่อมะเร็งผิวหนังเช่นคนที่ทำงานกลางแจ้งเป็นเวลานาน²⁵

6.1.2 Secondary chemoprevention ใช้ใน precancerous skin lesion เช่น actinic keratosis, oral leukoplakia พบว่าการรับประทาน etretinate ระยะสั้นๆ ให้ผลดีในผู้ป่วย actinic keratosis ที่มีรอยโรคจำนวนมาก แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงหลังหยุดยา 12 เดือน และเนื่องจาก actinic keratosis เป็นโรคที่อาจหายเองได้ ประสิทธิภาพของยาในการช่วยป้องกันมะเร็งผิวหนังจึงยังไม่สามารถพิสูจน์ได้แน่ชัด ส่วน oral leukoplakia เคยมีรายงานการใช้ วิตามินเอ และ isotretinoin ขนาดสูง พบว่าได้ผลดี แต่อาจต้องให้ยาต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 2-4 ปี และผลต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งในช่องปาก ยังไม่แน่ชัด²⁵

6.1.3 Third chemoprevention คือการป้องกันไม่ให้มีมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยซึ่งเป็นมะเร็งผิวหนังตั้งแต่หนึ่งรอยโรคขึ้นไป จากรายงานการศึกษาผู้ป่วย 2,300 รายที่มี actinic keratosis ร่วมกับมะเร็งผิวหนังมากกว่า 3 รอยโรค พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวิตามินเอ มีรอยโรคของ squamous cell carcinoma (SCC) เกิดขึ้นใหม่น้อยกว่า

เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยา isotretinoin ขนาดต่ำ 10 มก./วัน หรือ 0.14 มก./กก./วัน สามารถป้องกัน การเกิด basal cell carcinoma (BCC) ใหม่ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น BCC มากกว่า 2 รอยโรคนานาน 5 ปี แต่จะได้ผลในช่วง 3 ปีแรกของการรักษา ในระยะยาวหลังจากนั้นไม่ค่อยมีประโยชน์และไม่ได้ผลดี²⁵

6.2 การรักษา precancerous และ skin cancer (chemotherapeutic)

มีรายงานการรักษา actinic keratosis ด้วยยา tretinoin 0.05 หรือ 0.1% วันละ 1-2 ครั้ง ทาติดต่อกันไม่ต่ำกว่า 6-15 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณรอยโรคได้อย่างเด่นชัด²⁶ ในโรค oral leukoplakia มีรายงานว่ารอยโรคลดลงร้อยละ 61 เมื่อรักษาด้วยยารับประทาน isotretinoin และลดลงร้อยละ 92 เมื่อรักษาด้วย etretinate ส่วน multiple keratoacanthoma มีรายงานหลายฉบับสนับสนุนว่ายาในกลุ่มเรตินอยด์ใช้ได้ผลดีใน multiple keratoacanthoma ชนิด Ferguson-Smith และ Grzybowski โดยตอบสนองต่อ isotretinoin และ etretinate เมื่อให้ยานานประมาณ 6 เดือนตามหลังการทำผ่าตัด แต่พบการกลับเป็นซ้ำในระยะยาว จึงไม่แนะนำให้ใช้รักษาเป็นวิธีแรกแต่อาจพิจารณาใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด²⁷

ในโรค XP ยารับประทาน isotretinoin ช่วยป้องกันการเกิดใหม่ของมะเร็งผิวหนังแต่ต้องให้ maintenance dose ในผู้ป่วย XP และ NBCC syndrome ที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดมะเร็งผิวหนังเพิ่มจำนวนมากต่อปีควรรักษาด้วยยารับประทาน isotretinoin ขนาด 2 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2 ปี พบว่าสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งใหม่ได้³⁶ แต่

พบพิษของวิตามินเอระหว่างการรักษา ถ้าลดขนาดยา เป็น 0.5-1.5 มก./กก./วันพบว่ายังสามารถลดการเกิด มะเร็งใหม่ได้และมีผลข้างเคียงต่อผิวหนังและเยื่อ ผนังลดลง²⁸

ส่วน BCC พบว่าอัตราการตอบสนองต่อยา รับประทานกลุ่มเรตินอยด์ต่ำ มีรายงานการรับประทาน isotretinoin 4.5 มก./กก./วันเป็นระยะเวลา 8 เดือนพบ เพียงร้อยละ 10 ที่รอยโรคสงบทั้งลักษณะทางคลินิกและ พยาธิวิทยา²⁹ ใน SCC ระยะลุกลามพบว่าตอบสนองต่อ การให้ยา isotretinoin ร่วมกับ interferon- α 2a และมี รายงานว่า etretinate หรือ acitretin สามารถลดอัตราการ เกิด SCC ในผู้ป่วย ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต แต่ต้องให้ยา ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน⁷ ส่วน malignant melanomas ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเรตินอยด์

6.3 เนื่องจากอื่นๆ มีรายงานการใช้ยากกลุ่มเรตินอยด์ ในโรคต่อไปนี้

- มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด cutaneous T cell lymphoma (CTCL) ยา etretinate สามารถรักษา CTCL ชนิดยังไม่ลุกลามได้บ้าง และอาจใช้ร่วมกับ PUVA ซึ่ง พบว่าได้ผลการรักษาดีกว่าการให้ etretinate อย่างเดียว มีรายงานการใช้ etretinate ร่วมกับ interferon - α 2b หรือ interferon - α 2a พบว่าโรคทุเลาร้อยละ 53-77 แต่ ถ้าให้ isotretinoin ร่วมกับ interferon - α 2b พบว่าโรค ทุเลาร้อยละ 57² มีรายงาน การให้วิตามินดีรับประทาน ร่วมกับ acitretin และ isotretinoin พบว่าได้ผลดีขึ้น ส่วนยาทาหรือยา รับประทาน bexarotene สามารถ รักษา CTCL ได้ ยารับประทานขนาด 300 มก./พื้นที่ ผิวหนัง (ตรม.)/วัน เป็นเวลา 2 เดือน ทำให้โรค CTCL ระยะแรก (Stage Ia-IIa) ทุเลาร้อยละ 60 และระยะ ลุกลาม (Stage IIb-IVb) ทุเลาร้อยละ 50

- Neuroblastoma หลังจากได้รับเคมีบำบัดแล้วการ รับประทาน isotretinoin ขนาด 160 มก./ตรม./วัน

ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ ในเวลา 1 เดือน เป็นระยะเวลา นาน 16 เดือน¹⁴ จะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของ ผู้ป่วยได้ร้อยละ 46

- Acute promyelocytic leukemia ยารับ

ประทาน tretinoin ร่วมกับเคมีบำบัดทำให้อัตรา การอยู่รอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น¹⁴

- HIV related Kaposi's sarcoma ยาทา

alitretinoin 0.1% สามารถทำให้รอยโรคทุเลาลงได้ ร้อยละ 75 ถ้าทาติดต่อกันนาน 27 สัปดาห์¹⁴

- Recurrent condyloma acuminata ยารับ

ประทาน isotretinoin 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ interferon α -2a ได้ผลในการรักษาร้อยละ 75-85

7. โรคผิวหนังอื่นๆ

มีรายงานการนำเรตินอยด์มาใช้รักษาโรคต่างๆ ก็คือ

- ผื่น lichen planus ที่มีอาการรุนแรงหรือคือ

ต่อการรักษา เมื่อรักษาด้วย isotretinoin 0.25-0.5 มก./กก./วันหรือ etretinate 0.3-0.6 มก./กก./วัน

หรือ acitretin 0.25-0.75 มก./กก./วัน พบว่าได้ผลดี¹⁴

- ผื่น lupus erythematosus คีขึ้นด้วยยา

รับประทาน isotretinoin ขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน

หรือ etretinate ขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน หรือ

acitretin ขนาด 50 มก./วัน เป็นเวลานาน 16

สัปดาห์¹⁴

- ยารับประทาน isotretinoin ทำให้รอยโรค

cutaneous sarcoidosis คีขึ้น

- ยาทา tretinoin 0.1% ได้ผลดีมากเฉพาะ

striae ซึ่งเพิ่งเกิดในช่วง 6 เดือนแรกเท่านั้น ส่วน

corticosteroid induced atrophy มีรายงานว่าคีขึ้น

หลังใช้ยาทา tretinoin¹⁴

โรคอื่นๆ ที่มีรายงานการนำ เรตินอยด์มาใช้ รักษา⁷ ได้แก่ epidermodysplasia verruciformis,

confluent and reticulated papillomatosis, axillary granular parakeratosis, atrophoderma vermiculatum, lichen sclerosus et atrophicus, granuloma annulare,

subcorneal pustular dermatosis, Reiter's syndrome, scleromyxedema และ follicular mucinosis

ตารางที่ 1 แสดงโรคซึ่งตอบสนองต่อเรตินอยด์ในทางปฏิบัติ⁷

กลุ่มโรคซึ่งตอบสนองต่อเรตินอยด์	ลักษณะการตอบสนองต่อยาเรตินอยด์		
	ตอบสนองดีมาก (Very effective)	ตอบสนองบ้าง (Somewhat effective)	มีรายงานว่าตอบสนอง (Reported)
Psoriasis	• Pustular psoriasis • Pustular psoriasis of Von Zumbusch • Pustular psoriasis of palms and soles • Erythrodermic psoriasis	• Psoriatic arthritis	
Disorders of cornification	• Ichthyosis vulgaris • Lamellar ichthyosis • Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma • Epidermolytic hyperkeratosis • X-linked ichthyosis • Keratoderma palmaris et plantaris • Darier's disease • Pityriasis rubra pilaris • Erythrokeratoderma variabilis		• Mal de Meleda • Papillon-Lefevre syndrome • Kyrle's disease • Pachyonychia congenita
Acne	• Cytic acne • Acne rosacea • Gram-negative folliculitis	• Hidradenitis suppurativa	• Papular acne • Steroid acne • Oil acne
Skin cancer and precancer chemotherapy and chemoprophylaxis	• Actinic keratoses • Keratoacanthoma	• Basal cell carcinoma • Squamous cell carcinoma • Leukoplakia • Bowen's disease • Mycosis fungoides • Cutaneous metastases of melanoma	

กลุ่มโรคซึ่งตอบสนอง ต่อเรตินอยด์	ลักษณะการตอบสนองต่อยาเรตินอยด์		
	ตอบสนองดีมาก (Very effective)	ตอบสนองบ้าง (Somewhat effective)	มีรายงานว่าตอบสนอง (Reported)
Misellaneous diseases			• Subcorneal pustular dermatosis • Reiter's syndrome • Epidermodysplasia verruciform • Discoid LE • Lichen planus • Cutaneous sarcoidosis • Scleromyxedema

ผลข้างเคียงหรือพิษของยาเรตินอยด์

ปัญหาที่สำคัญที่สุดคือก่อให้เกิดการ ส่วน
ผลข้างเคียงอื่นก็จะเหมือนกับภาวะพิษจากวิตามิน
เอ ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

1. ภาวะพิษทางผิวหนัง (cutaneous toxicity)
ได้แก่ อาการที่ผิวหนังและเยื่อ ซึ่งพบในผู้ป่วย
เกือบทุกราย

2. ภาวะพิษทั่วร่างกาย (systemic toxicity) อาการ
เกิดภายในร่างกายได้แก่ ความผิดปกติของกระดูก
และกล้ามเนื้อ ความเป็นพิษต่อตับและไต ถ้าได้
อีกเสบ ความคันในกะโหลกศีรษะสูง retinoic acid
syndrome และ การเกิดวิรูปของตัวอ่อน

โดยอาจแบ่งย่อยตามระยะเวลาที่ได้รับยาเป็น
ภาวะพิษชนิดเฉียบพลัน (acute toxicity) ได้แก่
อาการผิดปกติของผิวหนังและเยื่อ เยื่อตาอักเสบ
ผมร่วง และภาวะพิษเรื้อรัง (chronic toxicity) ที่พบ
บ่อยที่สุดคือ การเปลี่ยนแปลงของกระดูก⁷

1. ภาวะพิษทางผิวหนัง (cutaneous toxicity)

1.1 อาการผิดปกติของผิวหนังและเยื่อ
(mucocutaneous toxicity) พบได้บ่อยที่สุด โดย
ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ เรตินอยด์ทำให้การสร้าง

ไขมันลดลง ผิวหนังชั้นซีไคลบางลงและ barrier ของ
ผิวหนังลดลง ผิวจึงแห้งแตกโดยเฉพาะริมฝีปากซึ่ง
เป็นรอยต่อระหว่างผิวหนังกับเยื่อช่องปาก เกิดริม
ฝีปากอักเสบ (cheilitis) พบได้ร้อยละ 90-100 ในผู้ป่วย
ที่รับประทานยา isotretinoin อาการมักปรากฏ
ประมาณ 2-3 สัปดาห์หลังใช้ยาและหายได้เองเมื่อ
หยุดยา¹⁸ นอกจากนี้อาจพบผิวแห้ง ปากแห้ง เยื่อตา
และ เยื่อจมูกแห้ง หน้าแห้ง หน้าบาง ซึ่งจะพบใน
ผู้ป่วยที่ได้ยา isotretinoin บ่อยกว่า etretinate แต่ผู้ป่วย
มักทนได้ บางครั้งมีอาการคันซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยที่มี
ประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว ส่วน etretinate และ
acitretin ทำให้ผิวหนังบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าแห้ง บางลง
และลอกเป็นขุยจะพบได้บ่อยกว่า isotretinoin และใน
บางรายทำให้ปลายนิ้วบริเวณสัมผัสแห้งเปราะแตก
เป็นร่องจนไม่สามารถปฏิบัติงานได้ ส่วน bexarotene
มักทำให้เกิดผิวลอกทั้งตัวมากกว่าเกิดเฉพาะที่ ดังนั้น
เมื่อเกิดปัญหาผิวลอกกระจายจึงอาจเกิดจากยาหรือ
จากการถูกลามของโรคแพทย์จะต้องพิจารณาให้
รอบคอบ

มีรายงานว่าวิตามิน อี 800 IU ต่อวัน อาจช่วย
ป้องกันผลข้างเคียงที่เกิดกับผิวหนังและเยื่อในกรณี

ที่ให้ isotretinoin ขนาดยาสะสมรวมเกิน 150 มก./กก.แต่ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับผลของวิตามินอี ต่อประสิทธิภาพของ isotretinoin ยังไม่ทราบแน่ชัด¹⁸

1.2 ผลต่อเส้นผม (hair effect)

ผมร่วงและบางลงทั่วๆไป พบจากยา etretinate และ acitretin บ่อยกว่า isotretinoin อาการจะเริ่มปรากฏในช่วงสัปดาห์ที่ 3-8 ของการรักษาและจะค่อยๆ ทุเลาลงประมาณ 6-8 สัปดาห์หลังจากหยุดยา

1.3 ผลต่อเล็บ (nails effect)

เล็บเปราะบางและแตกเป็นขุย บางรายอาจเกิดการอักเสบที่ขอบเล็บหรือเกิด periungual pyogenic granuloma

1.4 ผลต่อตา (ophthalmologic effect)

ยาเรตินอยด์โดยเฉพาะ isotretinoin จะลดไขมันซึ่งสร้างจากต่อม meibomian gland ที่เยื่อตาทำให้ตาแห้งพบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย ส่วนเยื่อตาอักเสบพบบ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้เลนส์สัมผัส บางรายเกิดแผลที่กระจกตา อาจเกิดกระจกตาขุ่น การมองเห็นลดลงในเวลา กลางคืนและการเห็นสีเปลี่ยนไป¹⁸ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้เลนส์สัมผัสและให้ใช้น้ำตาเทียมเพื่อช่วย หล่อลื่นดวงตาในระหว่างการรักษาด้วยยากกลุ่มเรตินอยด์โดยเฉพาะ เมื่อรับประทาน isotretinoin

2. ภาวะพิษทั่วร่างกาย (systemic toxicity)

2.1 ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท (neurological effect)

อาการปวดศีรษะ มักเกิดหลังการรักษาด้วย isotretinoin ประมาณ 3 สัปดาห์ อาจเกิด pseudotumor cerebri (ปวดศีรษะเรื้อรัง คลื่นไส้อาเจียน ตามัว ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น) จะพบเพิ่มขึ้น

หากใช้เรตินอยด์ควบคู่กับยากกลุ่ม tetracyclines จึงควรหลีกเลี่ยงและถ้าพบว่ามีอาการดังกล่าวต้องหยุดยาทันที⁷ ส่วนภาวะทางจิตเวช อาจพบมีอาการซึมเศร้า กระวนกระวายและพยายามฆ่าตัวตาย ซึ่งยังเป็นข้อถกเถียงว่าเกิดจากยา isotretinoin หรือเป็นบุคลิกของผู้ป่วยเอง แต่มีรายงานผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม

2.2 ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร

(gastrointestinal effect)

ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารพบน้อย เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง อาจพบการทำงานของตับผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 15 ในกลุ่มผู้ใช้ยา isotretinoin¹⁸ และร้อยละ 20 ในกลุ่มผู้ใช้ยา etretinate หรือ acitretin โดยพบว่าเอนไซม์ที่มีความผิดปกติบ่อยคือ transaminase enzymes (AST,ALT) จะมีระดับ สูงกว่าปกติแต่ไม่บ่อยรุนแรงและกลับคืนสู่ภาวะปกติได้เองภายใน 2-4 สัปดาห์ทั้งที่ยังให้การรักษาอยู่ บางรายมีความผิดปกติของ alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase และ bilirubin เพิ่มขึ้นชั่วคราวด้วย จึงควรตรวจ liver function test (LFT) และ fasting blood lipid ก่อนให้การรักษา ทุก 2-3 เดือนระหว่างการรักษาและ 1 เดือนหลังการรักษา

ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) พบน้อย เคยมีรายงานอย่างเด่นชัดใน isotretinoin¹⁸ แต่อาจพบ acute hepatotoxic reaction ได้ในผู้ใช้ยา etretinate ซึ่งอาจเกิดจาก hypersensitivity reaction และจะกลับสู่สภาวะปกติภายใน 6-8 เดือนหลังหยุดยา มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด chronic active hepatitis และ cirrhosis กับการใช้ etretinate ระยะยาว³⁰ แต่การศึกษาแบบ prospective ไม่พบว่า การใช้

etretinate ในระยะยาวทำให้เกิด chronic liver toxicity ส่วนตับอ่อนอักเสบมักเกิดจาก bexarotene แต่มีรายงานว่าอาจเกิดจาก acitretin ซึ่งเข้าใจว่าเกิดจากระดับ triglyceride ที่สูงขึ้นมาก

ส่วนโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) พบได้น้อยมาก ถ้าผู้ป่วยมีอาการ ลำไส้อักเสบการรับประทานยา isotretinoin จะทำให้โรคกำเริบได้³¹

2.3 พิษต่อไต (renal toxicity) พบน้อยมากจาก isotretinoin นอกจากนี้ยังมีรายงานความผิดปกติ แม้ให้ isotretinoin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตอยู่⁷ แต่มีรายงานไตทำงานลดลง หรือค่า creatinine เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย etretinate

2.4 Lipid metabolism พบภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) เกิดจากการสังเคราะห์เพิ่มขึ้นและขับออกได้น้อยลง มักจะเกิดในช่วง 4-14 สัปดาห์หลังการรักษา โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง อ้วน เครียด สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์จัด ได้รับยากดภูมิ β -blocker หรือมีระดับไขมัน triglyceride สูงก่อนการรักษา พบว่าหลังรับประทาน isotretinoin และ etretinate จะมีระดับ triglyceride และ cholesterol สูงขึ้นร้อยละ 50 และ 30 ตามลำดับ แต่ถ้ารับประทาน bexarotene จะสูงเป็น ร้อยละ 79 และ 48 ตามลำดับโดยไม่มีผลต่อระดับ HDL และ LDL⁷ การเพิ่มขึ้นของ triglyceride (TG) และ VLDL ขึ้นกับขนาดของยาโดยตรงและสามารถกลับคืนสู่ปกติได้หลังหยุดยา ถ้าใช้ในขนาดสูงจะทำให้ระดับ TG เพิ่มขึ้นซึ่งในรายที่รุนแรงมากอาจพบ eruptive xanthomas และ acute

hemorrhagic pancreatitis ได้ จึงควรตรวจระดับ TG ก่อนให้ยาเรตินอยด์ ทุก 1 เดือน 2 ครั้ง และทุก 2-3 เดือน ถ้า TG มากกว่า 800 มก./ดล. ให้หยุดยา แต่ถ้า TG เพิ่มขึ้นไม่มากอาจพิจารณาลดขนาดยา งดอาหารมันและอาหารจำพวกแป้ง งดสุรา งดบุหรี่ หมั่นออกกำลังกาย และรับประทานน้ำมันปลาหรือใช้ยาลดไขมันช่วย

2.5 ค่อมไทรอยด์ ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย CTCL ซึ่งได้รับ bexarotene พบว่ามีการทำงานของค่อมไทรอยด์ลดลง

2.6 ระบบโลหิต bexarotene จะทำให้เม็ดเลือดขาว neutrophil ลดต่ำลง

2.7 การเกิดวิรูปของตัวอ่อน (teratogenicity) มีรายงานการเกิดวิรูปของตัวอ่อนจากวิตามิน เอ ครั้งแรกในหนูและสัตว์ทดลองหลายชนิดในปี ค.ศ. 1950³² โดยเฉพาะหากรับประทานวิตามิน เอ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์จะมีผลให้เกิดการผิดปกติของตัวอ่อน โดยพบว่ามี cranial neural crest birth defects ได้ถึง 1 ใน 7 ของทารกที่เกิดจากมารดาซึ่งได้รับวิตามินเอเพียง 10,000 IU ต่อวัน ซึ่งอาจเป็นผลของเรตินอยด์ต่อ neural crest ในช่วง 4 สัปดาห์หลังปฏิสนธิ ยาที่เป็น teratogen แบบ species variation³³ คือ isotretinoin และ etretinate พบเฉพาะในมนุษย์และถึง ยาจะถูกสันดาปในร่างกายเป็น active 13-CIS-4-DXD-RA ซึ่งมีฤทธิ์เป็น teratogen และสามารถผ่านรกได้ แต่ในหนูพบว่าหลังได้รับ ยาหนูจะ detoxification ยาเป็น β -glucuronide และกำจัดออกอย่างรวดเร็ว ส่งผ่านทางรกค่อนข้างน้อยจึงไม่มี teratogenicity ดังนั้นโอกาสเกิด retinoic acid embryopathy ในสัตว์กลุ่ม primate จึงสูงกว่า ซึ่งลักษณะการแสดงออกของ retinoic acid embryopathy

แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเรตินอยด์ เช่น etretinate ทำให้ทารกเกิด acral skeletal malformation ได้บ่อย ทำให้ทารกคลอดก่อนกำหนดมีภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์และทารกที่เกิดมามีระดับสติปัญญาต่ำโดยไม่พบความผิดปกติของระบบประสาท

ส่วนกลาง⁷ ส่วน isotretinoin ทำให้ทารกเกิด microcephaly หรือ hydrocephalus ไม่มีใบหูหรือมีช่องหูส่วนนอกขนาดเล็ก ลูกตาเล็ก มีความผิดปกติของจอประสาทตาหรือเส้นประสาทตา เพดานโหว่ คางเล็ก ผนังกันห้องหัวใจผิดปกติและความผิดปกติของต่อม thymus พบว่า isotretinoin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด spontaneous abortion ได้ถึงร้อยละ 15 บางรายงานพบ spontaneous abortion และ missed abortion ร้อยละ 9.1 ส่วนการผิดปกติในเด็กทารกเกิดใหม่พบร้อยละ 5 แต่ยังไม่มียข้อมูลการผิดปกติของทารกแรกเกิดในระยะยาว ดังนั้นในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรตรวจให้แน่ใจว่าไม่ได้ตั้งครรภ์อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนใช้ยาและควรเริ่มให้ยาในวันที่ 2-3 ของช่วงมีประจำเดือน¹⁹ หลังหยุดยา 1 เดือนจะตรวจไม่พบ isotretinoin ในเลือด จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยคุมกำเนิดอย่างน้อย 1 เดือนก่อนใช้ยาและคุมต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 1 เดือนหลังหยุดยา isotretinoin และอย่างน้อย 2 ปีหลังหยุดยา etretinate และ acitretin⁷ ส่วนยาทาแม้ไม่มีข้อมูลที่เด่นชัดว่าก่อให้เกิดการผิดปกติของทารกในครรภ์ แต่ควรคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาหากใช้ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์

2.8 Retinoic acid syndrome เป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia ที่รักษาด้วยยารับประทาน tretinoin ผู้ป่วยจะมีไข้ หายใจ

ลำบาก ซึ่งจะเกิดหลังการรักษาประมาณ 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มและบวม มีน้ำในช่องปอดและช่องหัวใจ ความดันโลหิตต่ำ มีฮีตตามีนในเลือดสูงร่วมกับการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว basophil ซึ่งรักษาโดยการให้ยาฉีด กลูโคคอร์ติคอยด์เข้าหลอดเลือดดำ⁷

2.9 ผลต่อกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal effect)

อุบัติการณ์และความรุนแรงของความผิดปกติต่อกระดูกขึ้นกับขนาดรวมของยาเรตินอยด์ (total dose) ที่ได้รับ โดยในสัตว์และมนุษย์มักพบการเปลี่ยนแปลงของกระดูกได้บ่อยที่สุด เช่น isotretinoin ทำให้เกิด proximal epiphysis ของกระดูก tibia ปิดบางส่วน มีการสลายตัวของมวลกระดูกและการเปลี่ยนแปลง bone remodeling⁷ ส่วน etretinate ทำให้ epiphysis ของกระดูกปิดก่อนกำหนด มีการตกผลึกของแคลเซียมบนแผ่นรองกระดูก กระดูกชนิดยาวบางลง เยื่อหุ้มกระดูกหนาตัว มีการเสื่อมของแกนกระดูกและเกิดภาวะกระดูกพรุน⁷ พบว่า isotretinoin ทำให้แคลเซียมไปเกาะที่กระดูกสันหลัง ได้บ่อยกว่าและเกิด spinal toxicity ได้รุนแรงกว่า etretinate ส่วน etretinate ทำให้แคลเซียมไปเกาะที่บริเวณอื่นนอกจากกระดูกสันหลัง เช่น เท้าและกระดูกเชิงกรานได้บ่อยกว่า แต่มักไม่มีการนอกจากนี้อาจพบ diffuse interstitial skeletal hyperostosis (DISH syndrome) พบมีแคลเซียมไปเกาะที่ anterior spinal ligament เกิดภาวะกระดูกงอก (osteophytes) และ bony bridge ของกระดูกสันหลัง แต่ไม่มีการแคบลงของ disc space ซึ่งพบหลังรับประทานยา isotretinoin หรือ etretinate เกิน 2 ปีขึ้นไป ส่วนการเกิดกระดูกพรุน (osteoporosis) พบได้ในรายที่

รับประทาน etretinate เกิน 2 ปี แต่ยังไม่มียารายงานใน isotretinoin พบว่าความชุก (prevalence) หรือความรุนแรงของการเกิด DISH หรือ osteoporosis ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่รักษาหรือขนาดรวมของยาแต่จะสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย³⁴ ส่วนอาการปวดกล้ามเนื้อ เกิดตะคริว อาจพบหลังการออกกำลังกาย รุนแรง มีรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากการรับประทาน etretinate และ acitretin และอาจพบอาการปวดกระดูกเฉพาะที่โดยไม่สามารถหาสาเหตุได้³⁴

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interaction)

ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มเรตินอยด์ ร่วมกับยา ketoconazole, carbamazepine, barbiturate, tetracycline, doxycycline, phenytoin, aspirin, lithium และ antimalarial agents⁷ เพราะยาเหล่านี้จะเพิ่มผลข้างเคียงของยาเรตินอยด์ หรืออาจ

ทำให้ระดับยาเรตินอยด์สูงกว่าปกติจนเกิด ผลเสียได้ เช่น ยา tetracycline, doxycycline หรือวิตามิน เอ เมื่อรับประทานร่วมกับเรตินอยด์ จะเพิ่ม ผลข้างเคียงคือ ความดันในกะโหลกศีรษะสูงหรือการแพ้แสงแดด เพิ่มขึ้น การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ การรับประทาน acitretin จะทำให้ยาเปลี่ยนเป็น etretinate เพิ่มขึ้น การรับประทาน methotrexate ร่วมกับเรตินอยด์จะทำให้ระดับอีกเสบเป็นมากขึ้น การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือออกฤทธิ์คุมกำเนิด ร่วมกับเรตินอยด์ จะทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น ส่วนการรับประทานยากลุ่ม gemfibrozil ร่วมกับ bexarotene จะทำให้เอนไซม์ Cytochrome P450 ถูกกดมีผลให้ระดับยา bexarotene สูงขึ้นจนเกิดเป็นพิษ ดังนั้นแพทย์ต้องระมัดระวังเมื่อต้องการใช้ยาที่มีผลต่อ Cytochrome P450 ร่วมกับ bexarotene

ตารางที่ 2 แสดงผลข้างเคียงหรือพิษของยาเรตินอยด์ในตจวชปฏิบัติ⁷

ระยะเวลาที่เกิดพิษ	ภาวะพิษ		ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ
	ภาวะพิษของผิวหนังและเยื่อเมือก (Mucocutaneous toxicity)	ภาวะพิษทั่วร่างกาย (Systemic toxicity)	
เฉียบพลัน (Acute)	• Cheilitis • Facial dermatitis • Xerosis with pruritus • Conjunctivitis • Dry nasal mucosa with minor nosebleeds • Stratum corneum fragility • Palmoplantar peeling • Hair loss • Dry mouth with thirst • Paronychia; nail plate abnormalities • Stickiness of skin	• Headache • Arthralgias and myalgias • Teratogenicity • Spontaneous abortion; premature births • Pseudotumor cerebri • Mental depression • Inflammatory bowel disease • Urticaria; vasculitis; erythema nodosum • Idiopathic seizures	• Hyperlipidemia • Increased triglycerides, VLDL • Increased cholesterol, LDL, decreased HDL • Eruptive xanthoma • Acute hemorrhagic pancreatitis • Elevated AST, ALT, bilirubin alkaline phosphatase, LDH, • Thrombocytosis; thrombocytopenia, leukopenia

ระยะเวลาที่เกิดพิษ	ภาวะพิษ		ความผิดปกติทาง
	ภาวะพิษของผิวหนังและเยื่อเมือก (Mucocutaneous toxicity)	ภาวะพิษทั่วร่างกาย (Systemic toxicity)	ห้องปฏิบัติการ (Laboratory abnormalities)
	• Chills • Phototoxicity and photosensitivity • Inflamed urethral meatus • Corneal opacities • Pyogenic granuloma-like lesions		• Hyperuricemia with gout; hypercalcemia • Elevated CPK and myalgias after exercise
เรื้อรัง (Chronic)	• persistent, post-treatment dry eyes; hair thinning	• Vertebral abnormalities resembling diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH-like) • Osteophyte and bony bridge formation • Calcification of anterior spinal ligament or posterior spinal ligament • Tendon and peripheral ligament calcification • Premature epiphyseal closure • Osteoporosis	none

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการใช้ยาเรตินอยด์ชนิดรับประทานในโรคผิวหนังที่พบบ่อย

	Isotretinoin	Etretinate / Acitretin
ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	สิวหรือ rosacea ที่มีอาการรุนแรง, gram negative folliculitis	โรคสะเก็ดเงิน, โรคซึ่งมีการสังเคราะห์เคอราตินผิดปกติ
ข้อห้ามใช้	1) ผู้หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นซึ่งอาจทำให้ผลข้างเคียงสูงขึ้น 3) ผู้ที่แพ้สาร paraben เพราะเป็น สารกันเสียในเจลลาติน แคปซูล 4) มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่องอย่างรุนแรง 5) มีระดับไขมันในเลือดสูงมาก	1) เช่นเดียวกับ isotretinoin 2) ผู้ป่วยที่แพ้หรือไวต่อยา etretinate

	Isotretinoin	Etretinate / Acitretin
ขนาดรับประทาน / วัน	0.75-1 มก./กก.	0.5-1 มก./กก เมื่อดีขึ้นให้ลดเหลือ 0.25-0.5 มก./กก./วัน • ใช้ร่วมกับฉายแสง (Re-PUVA, Re-UVB) ใช้นาขนาด 0.25-0.5 มก./กก./วัน
ขนาดยาสะสมรวม	120 มก./กก.	ให้นาน 12 สัปดาห์และพิจารณา หยุดยาเมื่ออาการดีขึ้น
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนการรักษา	• CBC, LFT, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) • ทดสอบการตั้งครรภ์	• CBC, LFT, TC, TG • ทดสอบการตั้งครรภ์
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระหว่างการรักษา	• LFT, TC, TG ทุก 1-3 เดือน	• LFT, TC, TG ทุก 1-3 เดือน
กรณีใช้ยาเป็นระยะเวลานาน เกิน 1 ปี		• ฉายภาพรังสีของกระดูกสันหลัง ข้อ เข่า ข้อเท้า เพื่อดูภาวะ hyperostosis และ calcified ligament ทุก 1 ปี • ประเมินความหนาแน่นของกระดูก ในกรณีที่ต้องให้ยา ติดต่อกันเป็น เวลานานหลายปี
การคุมกำเนิด	• แนะนำการคุมกำเนิดอย่างมี ประสิทธิภาพ ตลอดระยะเวลา ที่ใช้ยา จนถึงหลังหยุดยานาน 1 เดือน	• แนะนำการคุมกำเนิดอย่างมี ประสิทธิภาพ ตลอดระยะเวลาที่ ใช้ยาจนถึงหลังหยุดยานาน 2 ปี

บทสรุป

การใช้เรตินอยด์เพื่อการรักษาโรคในขณะนี้ถูกจำกัดด้วยความเป็นพิษของเรตินอยด์ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการจับกับรีเซพเตอร์ในนิวเคลียส เรตินอยด์สังเคราะห์ที่มีความจำเพาะต่อรีเซพเตอร์มีใช้ในปัจจุบันคือ tazarotene และ bexarotene ในอนาคตเรตินอยด์ที่มีความจำเพาะต่อ RARs และ

RXR α s และมีประสิทธิภาพเป็น agonist, inverse agonists หรือ neutral antagonists จะมีเพิ่มขึ้นเพราะยายังอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลองใช้รักษาโรคหลายโรค¹² เช่น โรคมะเร็ง เบาหวาน โรคสะเก็ดเงิน สิว และโรคที่เกี่ยวข้องกับ human papilloma virus จึงหวังว่าเรตินอยด์สังเคราะห์ชนิดใหม่จะช่วย

เพิ่ม ประสิทธิภาพในการรักษารวมถึงลด
ผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ

References

- Saurat JH. Retinoids. In: Katsambas AD, Lotti TM, eds. European handbook of dermatological treatments. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2000: 812-8.
- Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53(3):358-88.
- Dicken CH. Retinoids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:541-52.
- Bollag W. Vitamin A and retinoids: from nutrition to pharmacotherapy in dermatology and oncology. *Lancet* 1983; 1(8329):860-3
- Chandraratana RA. Rational design of receptor-selective retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S124-8.
- Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids. Their uses in dermatology. *Dermatol Clin* 1993;11(1):107-15.
- Peck GL, Digiiovanna JJ. The retinoids. In: Freedburg IR, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith La, Katz Si, et al., eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: MC Graw — Hill; 1999: 2810-9.
- Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:490-6.
- Kligman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S2-7.
- Huang M et al: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72:567-9.
- Shalita A, Weiss J, Chalker D. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 344: 482-5.
- Chandraratna RA. Future trends: a new generation of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39 (4 pt 2):S149-152.
- Gibson J. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris. *Cutis* 1996; 57: 13-9.
- Shelly Sekula-Gibbs, David Uptmore, Laura O'tillar. Retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:405-15.
- Marks R. The role of tazarotene in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140:S24 — 8.
- Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S31-5
- Peck GL, Yoder FW: Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatoses with an oral synthetic retinoid. *Lancet* 1976; 2: 1772-7.
- Ellis CN. Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S150-7.
- Cunliffe WJ, Vande Kerkhof PCM, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: Result of an international survey. *Dermatology* 1997; 194:351-7.
- Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: S15-25.
- Shalita A. Topical acne therapy. *Dermatol Clin* 1983; 1:399-403.
- Seukeran D, Cunliffe W. Acne vulgaris in the elderly. The response to low dose isotretinoin. *Br J Dermatol* 1998; 139:99-101.
- Roenink HH. Treatment of the aging face. *Cosmetic dermatology* 1995; 13:249-51.
- Melvin LE. The role of retinoids in wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S79-81.
- Norman L. Role of retinoids in skin cancer treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S62-6.
- Thorne EG. Long term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992; 127:S31-6.
- Ghadially R, Ghandially FN. Keratoacanthoma. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1999:865-72.
- Kraemer KH et al: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988; 318:1633-7.
- Peck GL et al: Treatment and prevention of basal cell carcinoma with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 176-85.
- Sanchez MR. Ross B, Rotterdam H, Salik J, Brodie R, Freedberg IM. Retinoid hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:853-7.
- Godfrey KM. James MP: Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 1993; 123: 653-7.
- Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989;125:362-5.
- Heinz N. Teratogenicity of isotretinoin revised : Species variation and the role of all-trans retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S183-7.

34. Van Dooren-Greebe R, Lemmens JAM, DeBoo T, Hangx NMA, Kuijpers ALA, Van de Kerkhof PCM. Prolonged treatment with oral retinoids in adults : no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996; 134:71-6.
35. White JA et al: Identification of the retinoic acid-inducible all-trans retinoic acid 4-hydroxylase. *J Biol Chem* 1996; 271: 29922.
36. Xiao JH et al: Endogenous retinoic acid receptor-retinoid X receptor heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 3001.
37. Freedberg IM, Jam L. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation and keratinization. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York. McGraw Hill; 1999: 134.
38. Jick SS et al: First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; 341:1181.
39. Chalker DK, Leshner J, Graham Smith J Jr, et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris : results of a multicenter, double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:251-4.
40. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137(6): 943-9.
41. Peck GL et al: Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis pityriasis rubra pilaris, cystic acne, and basal cell carcinoma with oral 13-cis retinoic acid. *Dermatological* 1978; 157 (suppl 1):11.
42. Peck GL et al: Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300:329.
43. Exner JG et al: Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1983; 119:808.
44. Leyden J, Shalita A. Rational therapy for acne vulgaris: an update on topical treatment. *J Am Acad Dermatol* 1986; 24:495-500.
45. Lippman SM, Meyskens FL Jr: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. *Ann Intern Med* 1987; 107: 499.
46. Kelly JW et al: Retinoids to prevent skin cancer in organ transplant recipients. *Lancet* 1991; 338:1407.
47. Hsu MC. Systemic treatment of neoplastic conditions with retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:s108-113.
48. Orfanos CE et al: The retinoids a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 459.
49. Kilcoyne RF: Effects of retinoids in bone. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 212.
50. Gold JA et al: Ocular side effects of the retinoids. *Int J Dermatol* 1989; 28:218.
51. Lamberg L Acne drug depression warnings highlight need for expert care. *JAMA* 1998; 810 : 57.
52. Beightler EL, Tying SK: The use of isotretinoin in a patient undergoing kidney hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1990 : 23 : 758.
53. Bart Staels. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S158-167.
54. White SL, MacKie RM: Bone changes associated with oral retinoid therapy. *Pharmacol Ther* 1989; 40: 137.
55. Lawson JP, McGuire J: The spectrum of skeletal changes associated with the long term administration of 13-cis retinoic acid. *Skel Radiol* 1987; 16:91.
56. Lambert WE et al: Pharmacokinetics and drug interactions of etretinate and acitretin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: S19.
57. 2. Hay RJ, Greaves MW, Warin AP. Systemic therapy. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Text book of dermatology*. 6 ed. London: Blackwell Science, 1998: 3311-3323.
58. Keller LK, Fenske NA. Uses of vitamins A,C and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol* 1998;39((4 Pt 1)):611-625.
59. Chaudhuri BN, Kleywegt GJ, Broutin-L Hermite I, et al. Structures of cellular retinoic acid binding proteins I and II in complex with synthetic retinoids. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 1999;55(11):1850-7.
60. Saurat JH. Retinoids. In: Katsambas AD, Lotti TM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2 ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000: 812-818.
61. Gronemeyer H, Miturski R. Molecular mechanisms of retinoic action. *Cellular & Molecular biology letters* 2001;6:3-52.
62. Jinno H, Steiner MG, Nason BK, Osborne MP, Telang NT. Preventive efficacy of receptor class selective retinoids on HER-2/new oncogene express in preneoplastic human mammary epithelial cells. *Int J oncol* 2002;21:127-134.
63. Schapira M, Raaka BM, Samuels HH, Abagyan R. In silico discovery of novel retinoic acid receptor agonist structures. *BMC structural biology* 2001;1:1.
64. Torma H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:s143-148.
65. Griffiths WAD. Topical therapy. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds.

- Text book of dermatology. 6 ed. London: Blackwell Science, 1998:3356-3358.
66. Hara I, Taguchi I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Kamidono S. Effects of retinoic acid & interferon gamma on expression of the retinoic receptor in mouse renal cell carcinoma. *Int J oncol* 2001;19:959-962.
 67. Miano M, Josept M, Berk C, Bradford C, Retinoids : Versatile biological response modifiers of vascular smooth muscle phenotype. *Circ Res* 2000;87:355-362.
 68. Goulden V, Clark SM, Mcgeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997;137:106-108.
 69. Hoffmann F. Oral isotretinoin: Do our patients fully benefit? *Dermatology* 1997;195:1-40.
 70. Peck G, DiGiovanna JJ. The retinoids. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5 ed, 1999:2810-2820.
 71. Cunliffe WJ. Prolonged remissions of cystic acne and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid Peck GL, Olsen TG, Yoder FW et al. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(6):539-40.
 72. Foster HR, Rex N, Brogden B, Paul B. Tazarotene. *Drugs* 1998;55:705-711.
 73. Shelly Sekula - Gibbs. Retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:405-415.
 74. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Text book of dermatology*. 6 ed. London: Blackwell Science, 1998: 1626-1627.
 75. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. 5 ed, New york: McGraw Hill Book, 199:495-521.
 76. Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S31-35.
 77. Poulin YP. Tazarotene 0.1%gel in combination with mometasone furoate in plaque psoriasis :
 78. Mark Lebwohl. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:421-428.
 79. Alirezai M, Vie K, Humbert P, Valensi P, Cambon L, Dupuy P. A low salt medical water reduces irritancy of retinoic acid in facial acne. *Eur J Dermatol* 2000;10:370-372.
 80. Toole JW, Lockhart L, Potrebka J, Bowman JP, Novack GD. Comparative irritancy study among retinoid creams and gels. *J Cutan Med Surg* 1999;3(6):298-301.
 81. Roenigk HH. Treatment of the aging face. *Cosmetic dermatology* 1995;13:249-251.
 82. McCullough JL, Shull T. Reducing wrinkles and other signs of aging. *Dermatol Nurs* 2000;12(6):385-90: quiz 393-4.
 83. Popp C, Kligman AM, Stoudemayer TJ. Pretreatment of photoaged forearm skin with topical tretinoin accerates healing of full-thickness wounds. *Br J Dermatol* 1995;132:46-53.
 84. Marchetti D, Bun H, Placidi M, Durand A. Kinetics of plasma and tissue distribution of 9-cis-retinoic acid in rat. *Skin Pharmacol* 2000;13:9-16.
 85. Thorne EG. Long-term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992;127:S31-36.
 86. Douglas G. Suicide, depression, and isotretinoin *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S168-175.
 87. Ulf WW, Ruby CC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S8-12.
 88. Van Dooren-Greebe R, Lemmens JAM, DeBoo T, Hangx NMA, Kuijpers ALA, Van de Kerkhof PCM. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J dermatol* 1996;134:71-76.