

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การใช้เรตินอยด์ในตจเวชปฏิบัติ

The Use of Retinoids in Dermatological Practice

วิทยา นันทียกุล พ.บ.,

ว.ว. ตจวิทยา

หน่วยโรคผิวหนัง กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช

จังหวัดสุพรรณบุรี

Witaya Nuntiyagul M.D.,

Dermatological Unit, Division of Medicine,

Chaoprayayomraj Hospital,

Suphanburi Province

บทคัดย่อ

เรตินอยด์เป็นสารประกอบที่พบได้ในอาหารตามธรรมชาติ และสามารถถูกสังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อใช้รักษาโรคผิวหนังหลายโรค เรตินอยด์สังเคราะห์สามารถใช้ได้ผลดีทั้งในการรักษาแบบยาเดี่ยวหรือรวมกับการรักษาวิธีอื่น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและลดผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ บทความนี้ได้สรุปและทบทวนเรื่องเกี่ยวกับการใช้เรตินอยด์เพื่อประโยชน์ทางตจเวชปฏิบัติ

คำสำคัญ : เรตินอยด์

ABSTRACT

Retinoids were found in natural dietary products and can synthesize for therapeutic usage in many skin disorders. Synthetic retinoids can be used as a monotherapy or combination therapy in order 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

เรตินอยด์ (retinoids) เป็นสารที่มีแหล่งกำเนิดทั้งในธรรมชาติและสารสังเคราะห์ เรตินอยด์จากธรรมชาติ (natural retinoids)¹ คือ retinol (vitamin A alcohol) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนโดยกระบวนการออกซิเดชันภายในร่างกายให้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เป็น retinaldehyde และ retinoic acid

สาร retinoic acid มี 2 stereoisomers ซึ่งเปลี่ยนสภาพกลับไปมาได้ คือ all-trans retinoic acid (ATRA, tretinoin) และ 13-cis retinoic acid (13-cis RA, isotretinoin) ส่วนเรตินอยด์สังเคราะห์ (synthetic retinoids) จะมีหลายชนิด บางชนิดสังเคราะห์เลียนแบบธรรมชาติ เช่น tretinoin,

isotretinoin แต่บางชนิดสังเคราะห์ให้มีโครงสร้างใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นแต่ผลข้างเคียงลดลงเช่น etretinate, acitretin, adapalene, tazarotene และ bexarotene เป็นต้น ข้อดีของเรตินอยด์สังเคราะห์คือจะไม่เก็บสะสมในตับ²

เรตินอยด์พัฒนามาจากวิตามิน เอ (retinol) ประกอบด้วย hydrocarbon ring, hydrocarbon polyene side chain และ polar end group ส่วน β -carotene มีโครงสร้างเหมือนวิตามินเอ 2 ตัวต่อกัน เซลล์ทุกชนิดมี retinoid receptor 2 ชนิด³⁻⁵ คือ RARs (retinoic acid receptor) และ RXRs (retinoid X receptor) และแต่ละชนิดยังแบ่งเป็น α , β , γ โดยแต่ละ receptor มีหน่วยพันธุกรรมควบคุมแยกกัน ปริมาณ receptor ในแต่ละเซลล์จะต่างกัน เช่น นิวเคลียสของเซลล์ผิวหนังมี RXRs เป็น 5 เท่าของ RAR เป็น RAR- γ ร้อยละ 87 RAR- α ร้อยละ 13 โดยไม่พบ RAR- β และ RXR เป็น RXR- γ ร้อยละ 90

เรตินอยด์เมื่อผ่าน cell membrane จับกับ cytosolic binding protein แล้วจะเคลื่อนย้ายไปยังนิวเคลียสจับกับ receptor ในนิวเคลียสได้ hormone response elements (HRE) หรือ retinoid hormone response element (RARE) จะกระตุ้นการทำงานของ gene แต่ retinoid receptor com-

plex ก็ยังอาจต่อต้านการแบ่งตัวและกดการเจริญเติบโตของเซลล์โดยสร้าง activator protein 1 (AP1) หรือ nuclear factor interleukin 6 (NF-IL-6) ซึ่งแย่งที่โปรตีนที่กระตุ้นการทำงานของเซลล์ ทำให้เซลล์ไม่สร้างโปรตีนโดยไม่เกี่ยวข้องกับการพันธุกรรม

กลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์^{3,4}

- ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง
- ทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกับสุ

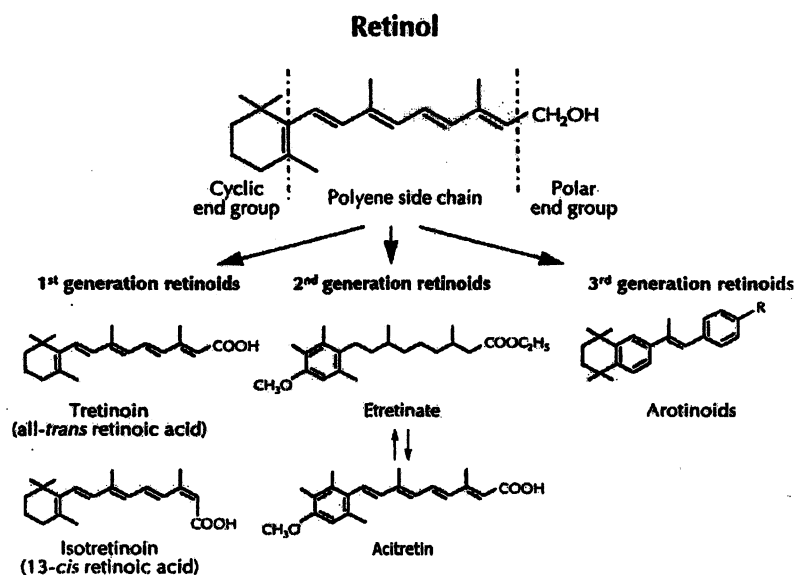
สภาวะปกติ

- มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันทั้ง CMI และ HMI
- ลดการอักเสบ

เรตินอยด์สังเคราะห์ แบ่งตามโครงสร้างเป็น 3 รุ่นคือ^{6,7}

เรตินอยด์รุ่นที่ 1 เป็น non-aromatic retinoids สรรนี้เกิดจากการเปลี่ยนแปลง polar end group และ polyene side chain ของวิตามินเอ ได้แก่ tretinoin และ isotretinoin

เรตินอยด์รุ่นที่ 2 เป็น monoaromatic retinoids เกิดจากการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่ง cyclic end ของวิตามินเอ ได้แก่ etretinate และ acitretin



ลักษณะการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเรตินอยด์ทั้ง 3 รุ่น

เรตินอยด์รุ่นที่ 3 เป็น polyaromatic retinoid (arotenoid) ซึ่งมีการสร้าง cyclization ของ polyene side chain ได้แก่ adapalene, tazarotene และ baxarotene (ดูตามรูป)

1. เรตินอยด์รุ่นที่ 1 (non-aromatic retinoids)
ได้แก่ ATRA (tretinoin) และ 13-cis RA (isotretinoin)

1.1 Tretinoin จัดเป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ตัวแรก และเป็น non-selective retinoid มีจำหน่ายทั้งในรูปยาทาเฉพาะที่และยารับประทานยาทา 0.01-0.1% tretinoin ใช้รักษาสิว การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photodamage) และโรคที่มีการสังเคราะห์เคอราตินผิดปกติ⁸ ยาทามีความเสี่ยงต่อ teratogenicity น้อยเนื่องจากการดูดซึมของยาผ่านผิวหนังน้อย อาจพบการระคายผิว ผิวลอกเป็นขุย และแดง ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายไปเองและบรรเทาได้ด้วยการใช้สารเพิ่มความชุ่มชื้น การสครับอ่อนเวลาถูกแสงแดดอาจพบหลังใช้ยาทา tretinoin เชื่อว่าเป็นผลมาจากผิวหนังชั้นขี้ไคลบางลงและปริมาณเม็ดสีเมลานินที่เซลล์ชั้นหนังกำพร้าลดลง ส่วน tretinoin ชนิดรับประทานในปัจจุบันใช้รักษา acute promyelocytic leukemia ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ในขนาดยาที่ใช้รักษาคือภาวะวิตามินเอสูงเกิน (hypervitaminosis A)

1.2 Isotretinoin (13-cis retinoic acid)⁹ Isotretinoin เกิดในกระบวนการสังดาวิตามินเอตามธรรมชาติ และเป็น isomer ของ tretinoin ซึ่งเป็นพิษต่ำกว่า พบการเปลี่ยนกลับไปกลับมาได้เองระหว่าง tretinoin และ isotretinoin ยา isotretinoin มีค่าครึ่งชีวิตของยา 10.4-29.5 ชั่วโมง ถูกกำจัดภายใน 20 ชั่วโมง ส่วน tretinoin ถูกกำจัดออกได้ภายใน 1 ชั่วโมง isotretinoin ดูดซึมเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทานร่วมกับอาหาร และมีการสันดาปของ isotretinoin ในตับ ยาถูกขับออกทางน้ำดีและดูดซึมกลับคืนทางลำไส้ (enterohepatic recycling) พบว่าร้อยละ 99.9 ของ isotretinoin เกาะกับโปรตีนใน plasma โดยเฉพาะอัลบูมิน จึงไม่มีการสะสมของยานี้ในตับหรือไขมัน หลังสันดาป

isotretinoin เปลี่ยนเป็น 4-oxo isotretinoin มีส่วนน้อยเปลี่ยนเป็น tretinoin หลังหยุดยาสามารถตรวจพบสารเรตินอยด์ ดังกล่าวในเลือดได้นาน 2 สัปดาห์ จึงต้องควบคุมการตั้งครรภ์หลังหยุดรับประทานยานาน 1 เดือน ในปัจจุบันยังไม่ทราบชนิดของ retinoid receptor ของ isotretinoin

isotretinoin มีทั้งรูปยาทาและรับประทาน ในรูปยาทา isotretinoin ไม่มีผลต่อต่อมไขมันหรือการสร้างไขมันของผิวหนัง ใช้รักษาสิวและการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ยารับประทาน isotretinoin มีฤทธิ์ลดขนาดและการทำงานของต่อมไขมัน ลดการแบ่งตัวของเซลล์ไขมันและลดการสร้างไขมันจากต่อมไขมันได้ผิวหนัง นอกจากนี้ ยังลดการสร้าง wax ester และลดระดับ squalene, free sterol และ ceramide ช่วยให้การสร้างสารเคอราตินของเซลล์ผิวหนังบริเวณต่อมไขมันกลับเข้าสู่สภาพปกติจึงไม่ก่อตัวเป็นหัวสิว ยา isotretinoin มีผลต่อเชื้อจุลินทรีย์ของผิวหนัง พบจำนวนเชื้อ Propionibacterium acnes ลดลง ส่วนเชื้อ aerobic ลดลงเพียงเล็กน้อย เชื้อ Pityrosporon ก็ลดลง¹⁰

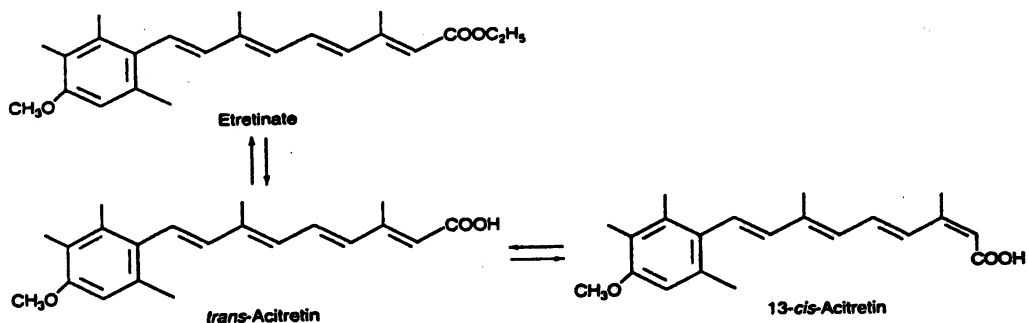
Isotretinoin ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ ลด ESR และลดการหลั่งของ lysosomal enzyme ลด chemotaxis แต่ไม่ทำให้ phagocytosis เปลี่ยนแปลง พบว่า isotretinoin ลดการสร้าง collagenase และลดการอักเสบของผิวหนังเมื่อกระตุ้นด้วยสาร potassium iodide ผลของ isotretinoin ต่อระบบภูมิคุ้มกันพบปริมาณของ IgG, IgA และ IgM ลดลง เพิ่มจำนวน Tcell และ Bcell ส่วนการตอบสนองของ lymphocyte ต่อสารกระตุ้นพบว่า isotretinoin ในขนาดต่ำจะกระตุ้น แต่เมื่อใช้ขนาดสูงกลับกดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน isotretinoin ใช้รักษาสิวชนิดรุนแรง (cystic acne) ได้ผลดีมาก ยานี้ไม่สะสมในเนื้อเยื่อไขมันและจะดูดซึมได้ดีขึ้นถ้ารับประทานพร้อมอาหาร ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือผิวแห้ง ลอกเป็นขุย เปราะบาง และ teratogenicity จึงต้องมีการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาและหลังจากหยุดยา 1 เดือน

2. เรตินอยด์รุ่นที่ 2 (monoaromatic retinoids) ได้แก่ etretinate และ acitretin

2.1 Etretinate (Ro10-9359)⁵ อยู่ในรูป ethylester (trimethyl methoxyphenyl analogue of ethyl retinoate) เมื่อมี hydrolysis ในตับจะได้ acitretin ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ 40% ของ etretinate ที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร โดยส่วนใหญ่จะจับกับ lipoproteins และ อัลบูมิน มีเพียงประมาณร้อยละ 2 เท่านั้นที่อยู่ในรูปอิสระ ประมาณร้อยละ 30 ของ etretinate ที่จับกับไขมันจะแตกตัวไปเป็น all-trans-acitretin ซึ่งจะแตกตัวต่อไปอีกในรูป isomer เป็น 13-cis-acitretin อยู่ในกระแสโลหิต etretinate ละลายได้ดีในไขมันและละลายได้เป็น 50 เท่าของ acitretin ทำให้ etretinate สะสมในเนื้อเยื่อไขมันได้ดีกว่า acitretin ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ etretinate (120 วัน) ยาวกว่า acitretin (2 วัน) หลังหยุดยาสามารถตรวจพบ etretinate ในกระแสเลือดได้นาน 6-12 เดือน แต่ acitretin

จะสามารถกำจัดออกได้ภายใน 2 วันโดยกระบวนการ isomerization เป็น cis-isomer ไม่มีการสะสมในตับ พบว่า acitretin สามารถกระตุ้น RARs ทั้ง 3 ชนิด แต่ไม่เกาะติด receptor จากความเสี่ยงต่อ teratogenic effect ที่มากกว่า ทำให้ etretinate ถูกถอนออกจากตลาดเมื่อปี ค.ศ. 1997 และได้นำ acitretin เข้ามาใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินแทน etretinate

2.2 Acitretin เป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ที่ดัดแปลงโครงสร้างให้มีหมู่อะโรมาติกและหมู่กรด ทำให้มีการละลายในไขมันลดลง เป็น carboxylic acid metabolite ของ etretinate พบว่ามีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงเหมือน etretinate แต่มีครึ่งชีวิตสั้นกว่าคือประมาณ 2 วัน มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันลดลงทำให้สะสมในเนื้อเยื่อไขมันน้อยกว่า etretinate และถูกกำจัดได้เร็วกว่า จึงมีโอกาสดัง teratogenicity น้อยกว่า



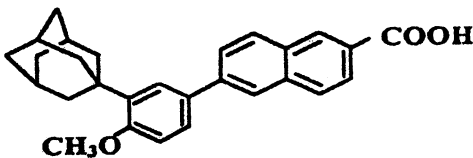
สูตรโครงสร้างทางเคมีของ acitretin ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ของ etretinate

Acitretin มี oral bioavailability ตั้งแต่ร้อยละ 36-95 สามารถดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานยาพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูง จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลังอาหารเข้า พบว่าการดื่มสุราหรือการได้รับแอลกอฮอล์ร่วมกับ acitretin จะทำให้เกิดการแปรรูปของ acitretin เปลี่ยนเป็น etretinate ดังนั้นค่าครึ่งชีวิตของ acitretin ในผู้ป่วยที่ดื่มสุราจึงมีค่าเท่ากับของ etretinate แนะนำให้งดแอลกอฮอล์ใน

ระหว่างรับประทานยาและหลังจากหยุดยานาน 2 เดือน หญิงวัยเจริญพันธุ์จึงควรคุมกำเนิดหลังหยุดยาอย่างน้อย 3 ปี ยา Acitretin¹¹ มีข้อบ่งชี้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินและโรคผิวหนังทุกชนิดที่มีการสร้างเคอราตินผิดปกติ เช่น congenital ichthyosis, pityriasis rubra pilaris และ Darier's disease เป็นต้น

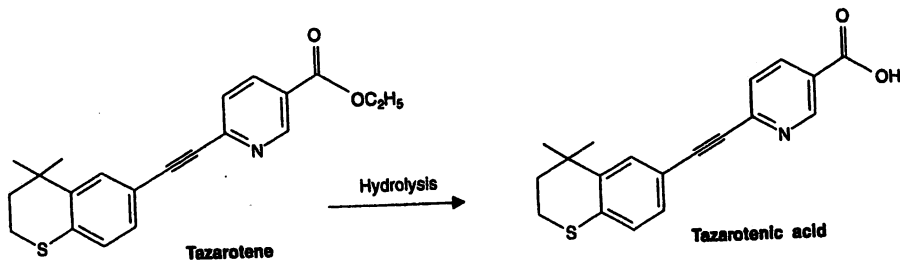
3. เรตินอยด์รุ่นที่ 3 (polyaromatic retinoids) ได้แก่ adapalene, tazarotene และ bexarotene ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์สลายหนังกำพร้าชั้นขี้ไคล (keratolytic activity) เด่นชัดขึ้นและระคายน้อยกว่าเรตินอยด์สังเคราะห์อื่น

3.1 Adapalene เป็นอนุพันธ์ของกรด naphthoic ที่มีฤทธิ์คล้ายเรตินอยด์ จำเพาะต่อ RAR- γ และ RAR- α และมีผลต่อ RAR- γ เพียงเล็กน้อยแต่ไม่จับกับ RXRs มีฤทธิ์ comedolytic ลดการอักเสบ จะลดสิ่วอักเสบและกระตุ้นรูขุมขน ยาทาเจล 0.1% ใช้รักษาสิ่วระดับอ่อนถึงปานกลางมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ tretinoin แต่ระคายเคืองน้อยกว่า มีความคงตัวมากกว่า จะไม่สลายตัวเมื่อสัมผัสกับแสงแดด



สูตรโครงสร้างทางเคมี ของ Adapalene

3.2 Tazarotene เป็น synthetic acetylenic retinoid ซึ่งมี receptor-selective retinoid ตัวแรก¹² ยา tazarotene เป็น inactive prodrug สามารถดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง



สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Tazarotene และ Tazarotenic acid

ผลข้างเคียงจากยาเพียงอย่างเดียวที่มีรายงานไว้คือริมฝีปากแห้ง (cheilitis) โดยพบในขนาดมากกว่า 2.8 มก./วัน แต่ไม่พบผลข้างเคียงอื่นที่สัมพันธ์กับขนาดของยา

ได้อย่างรวดเร็วและอาศัย esterase hydrolysis ในการเปลี่ยนเป็น tazarotenic acid ซึ่งเป็น active form มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า (ประมาณ 7-12 ชั่วโมง) จะจับกับ RAR- β , γ และมีผลน้อยต่อ RAR- α แต่ไม่มีผลต่อ RXRs ผลจากการจับกับรีเซพเตอร์ทำให้ลดการยืดเกาะหรือลดการสะสมตัวของ corneocyte ยามีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง ทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่ภาวะปกติ และลดการอักเสบของผิวหนัง ยาทาเจลหรือครีม 0.1-0.2% ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน (plaque-type psoriasis) และรักษาสิ่ว จะระคายเคืองน้อยกว่า tretinoin ยาไม่ก่อให้เกิดพิษและผลข้างเคียงต่ำเนื่องจากดูดซึมผ่านผิวหนังน้อยมากกว่าร้อยละ 99 ของ tazarotenic acid จะจับกับ plasma protein และเมื่อยาถูกเมตาบอลิซึมจะละลายน้ำและถูกขับออกจากร่างกายได้รวดเร็วโดยไม่สะสมในร่างกาย ได้มีการนำ tazarotene¹³ ชนิดกิน (ยังไม่มีวางตลาดในขณะนี้) มาใช้ในการรักษา plaque-type psoriasis ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง พบว่ายา tazarotene มีประสิทธิภาพสูงสุดที่ขนาดการรักษาประมาณ 4.2 มก./วัน ซึ่งสามารถลดรอยโรคลงได้ร้อยละ 17 ที่ 12 สัปดาห์ และพบว่าร้อยละ 82 ของผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่อผลการรักษา

ค่าครึ่งชีวิตที่สั้นของ tazarotene อาจมีประโยชน์โดยเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา psoriasis ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์

3.3 Bexarotene¹⁴ เป็นเรตินอยด์ ที่ออกฤทธิ์ที่ RXR receptor มีความแรงเพิ่มเป็น 100 เท่า ดูดซึมได้ดีในอาหารซึ่งมีไขมันสูง โดยมากกว่าร้อยละ 99 เกาะกับโปรตีนใน plasma มีค่าครึ่งชีวิต 7-9 ชั่วโมง ถูกสลายด้วย cytochrome P450 (CYP26) จากตับได้สาร 6/7 hydroxy-bexarotene และบางส่วนได้ 6/7 oxobexarotene ซึ่งไม่เกาะกับ RXR และถูกขับออกทางระบบน้ำดี (hepatobiliary) เป็นยาต้านมะเร็งโรคเม็ดเลือดขาวชนิด cutaneous T cell lymphoma ผลข้างเคียงที่พบคือทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับไขมัน triglyceride และ cholesterol และเกิดภาวะ hypothyroidism ได้

เรตินอยด์รุ่นใหม่ในอนาคต¹⁵ เป้าหมายสูงสุดในการสังเคราะห์เรตินอยด์ คือสังเคราะห์ให้ได้ เรตินอยด์ที่มีความจำเพาะต่อรีเซพเตอร์ชนิดที่ต้องการให้มากที่สุดเพื่อลดพิษและผลข้างเคียง receptor-selective retinoids ทั้งหมดนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและพัฒนาเพื่อนำมาใช้ต่อไป เช่น

1. ยารับประทาน RAR agonist กำลังใช้ทดลองรักษา kaposi's sarcoma และมะเร็งชนิดอื่น ๆ
2. ยารับประทาน RAR- α specific agonist อยู่ในขั้นประเมินผลเพื่อรักษามะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งของต่อมไทรอยด์
3. RXR agonist อยู่ในขั้นศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับ insulin sensitizer ใน type II DM
4. RAR-inverse agonist อยู่ในช่วงการพัฒนาเป็นยาสำหรับโรคสะเก็ดเงินและเป็นยาทาเพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดจากเรตินอยด์ชนิดรับประทาน

เรตินอยด์ชนิดรับประทานที่ใช้ในโรคผิวหนังประกอบด้วย tretinoin, isotretinoin, etretinate, acitretin และ bexarotene สารเหล่านี้ออกฤทธิ์ทางชีวภาพคล้ายวิตามินเอ แต่มีผลข้างเคียงแตกต่างกัน

การใช้เรตินอยด์เพื่อการรักษาโรค (Therapeutic use) โรคที่ยอมรับให้ใช้ยาเรตินอยด์รักษาอย่างแน่นอนมี 3 โรคคือ^{6,7}

1. โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

ยาที่ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน คือ etretinate, acitretin และในรายซึ่งอยู่ในวัยเจริญพันธุ์อาจใช้ isotretinoin ส่วนยาทาคือ tazarotene

ยาเรตินอยด์ชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับโรคสะเก็ดเงินคือ etretinate ส่วน acitretin ก็ได้ผลใกล้เคียงกัน ผลข้างเคียงเหมือนกัน เมื่อหยุดยา etretinate และ acitretin จะไม่เกิดการเห่อของผื่น การตอบสนองเมื่อใช้ยาแต่ละครั้งจะคงที่ ไม่มีการดีดยา ยารับประทาน acitretin (บรรจุแคปซูลละ 25 มิลลิกรัม) ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง ทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่ภาวะปกติ และลดการอักเสบของผิวหนัง¹⁶ ขนาดยามาตรฐานที่ใช้คือ acitretin 0.5-1 มก./กก./วัน และให้นานมากกว่า 6-12 สัปดาห์ จึงจะเห็นผล การตอบสนองต่อการรักษาจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยทั่วไปจะเห็นผลสูงสุดที่ 3-6 เดือนภายหลังการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นแต่อัตราการหายเกลี้ยง (clear) พบน้อยกว่าร้อยละ 50 การใช้ยาในขนาดสูง (50-75 มก./วัน) จะทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นเร็วกว่าการใช้ยาในขนาดต่ำแต่มีพบผลข้างเคียงจากยาสูงขึ้นด้วย อาจพบการกำเริบของโรคภายใน 1-2 เดือนแรกหลังการรักษา โดยจะพบรอยโรคจำนวนมากขึ้นแต่รอยแดงและสะเก็ดจะลดลง

การรักษาโรคสะเก็ดเงินแบบเรื้อรัง (chronic plaque type)¹⁷ การรักษาในช่วงแรกใช้ acitretin ขนาด 0.5-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว/วัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นเพื่อลดการขยายของผื่น เมื่ออาการดีขึ้นให้ลดขนาดลงเหลือ 0.25-0.5 มก./กก./วัน และให้ต่อเนื่องประมาณ 3 เดือนหลังจากนั้นควรพิจารณาที่จะหยุดยา ในระยะแรกผื่นสะเก็ดเงินอาจลดลงแต่ขยายกว้างขึ้นมีขุยเป็นแผ่นใหญ่เมื่อรับประทานยา acitretin ทั้งในขนาด 25-50 หรือ 50-75 มิลลิกรัม/วัน ผื่นค่อยสงบลง หลังรับประทานยาติดต่อกัน 2 เดือน แต่ไม่ได้ผลในขนาดยาต่ำ 10 มิลลิกรัม/วัน ใน chronic plaque type การตอบสนองต่อยาไม่แน่นอน มีเพียงร้อยละ 30 ผื่นจางหายสนิท ร้อยละ 50 ผื่นบรรเทา

ลงมี PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score ลดลงร้อยละ 60-70 และร้อยละ 20 ไม่ได้ผล มักต้องใช้ยาอื่นร่วมด้วย เช่น ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาทาแอนทราลิน ยาทาวิตามินดี หรือ PUVA therapy เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา วิธีการรักษาแบบผสม Re-PUVA¹⁸ ให้ PUVA ร่วมกับ acitretin โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน acitretin 50 มิลลิกรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์ก่อนและให้ฉายแสง UVA 3 ครั้ง/สัปดาห์ตามภายหลัง และลด acitretin ลงเหลือ 25 มิลลิกรัม/วัน พบว่าการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิด chronic plaque type ด้วย Re-PUVA ได้ผลดีผื่นทุเลาเร็วขึ้น เมื่ออาการดีขึ้นให้ลด PUVA ลงช้า ๆ และคงเรตินอยด์ ไว้อย่างน้อย 6 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณรังสี UVA สะสมได้ร้อยละ 42 ผลข้างเคียงของยาและรังสีลดลง

ส่วนการรักษาด้วยรังสี UVB ร่วมกับยา acitretin¹⁹ นำมาใช้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจาก psoralen ได้ พบว่าได้ผลดีกว่าการให้การรักษแบบเดี่ยว และยังสามารถลดปริมาณ UVB ที่จำเป็นต้องได้รับรวมไปถึงลดผลข้างเคียงจากการใช้ acitretin อีกด้วย นอกจากนี้ยังอาจใช้ได้ผลในบริเวณที่ต้องต่อการรักษา เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า ควรเริ่มใช้ acitretin ในขนาดประมาณ 10-25 มก./วัน ก่อนเริ่ม UVB ประมาณ 2 สัปดาห์และใช้ร่วมกันอย่างน้อยเป็นเวลา 4 สัปดาห์หลังจากที่อาการของผู้ป่วยดีขึ้น เพื่อหลีกเลี่ยงการเป็นซ้ำ acitretin สามารถทำให้ stratum corneum บางลงได้ ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียงจากการฉายแสง จึงควรลดขนาดของ UVB ลงประมาณร้อยละ 50 ในระยะแรก และค่อย ๆ เพิ่มขนาดของ UVB จนได้ผลการรักษาที่พอใจ

ผื่นสะเก็ดเงินซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของผื่นอย่างรวดเร็ว (unstable) เช่น ในผู้ป่วย pustular psoriasis จะตอบสนองต่อยาดีที่สุด ในขนาดยา acitretin 0.75-1 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวกิโลกรัม/วัน ผื่นทุเลาภายใน 10-14 วัน ค่อยลดยาเป็น 0.125-0.5 มก./กก./วัน โดยให้นาน 3-4 เดือน โดยที่ pustules จะดีขึ้นก่อนใน 7-10 วัน สะเก็ด

ดีขึ้นใน 2-3 สัปดาห์ อาการแดงและ infiltrate จะดีขึ้นช้า ๆ และหายไปใน 2-3 เดือน ในผู้ป่วยบางรายอาจพบกลับเป็นซ้ำหรือเกิด plaque-type psoriasis ตามมาได้ อาจต้องใช้ phototherapy ในการรักษาร่วมกับ acitretin และค่อย ๆ ลดขนาดของ acitretin ลงเมื่ออาการดีขึ้น²⁰

Exfoliative erythrodermic psoriasis มักเริ่มใช้ acitretin ในขนาด 0.25-0.4 มก./กก./วัน และพิจารณาให้เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามการตอบสนองของผื่นโดยอาจพิจารณาใช้ร่วมกับ emollients และสเตียรอยด์ชนิดทาเพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้น²¹ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และเป็นโรคสะเก็ดเงินเมื่อรักษาด้วยยาพบร้อยละ 54 ตอบสนองดีต่อยา acitretin ในขนาด 70 มก./วัน ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์²² ควรหลีกเลี่ยงการใช้ acitretin โดยไม่จำเป็น ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเลือกใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพพร้อมกับหลีกเลี่ยงการดื่มสุรา หรือพิจารณาใช้ isotretinoin แทนได้ ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า โดยเริ่มที่ขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน อาจพิจารณาให้การรักษาร่วมกับ PUVA ควบคู่ไปด้วย

ยาเรตินอยด์ในขนาดต่ำอาจช่วยให้เล็บที่หนา (subungual hyperkeratosis) ทุเลา ส่วนอาการปวดข้อจะไม่ค่อยได้ผล ประสิทธิภาพของยาเรตินอยด์ต่ำกว่ายา methotrexate หรือ cyclosporine จึงต้องให้ยาอื่นผสมหรือฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเสริม ข้อดีคือยาก่อนข้างปลอดภัย ยาไม่กดภูมิคุ้มกันทานใช้รักษาผู้ป่วยซึ่งมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทานได้ ยามีพิษต่อดับและไตน้อยกว่ายา methotrexate และ cyclosporine แต่ไม่ควรให้ยาร่วมกันเพราะอาจเพิ่มผลข้างเคียงของยา

ปัจจุบันยาทาเจล tazarotene 0.05-0.1% ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน plaque type ที่มีรอยโรคไม่เกินร้อยละ 20 สามารถลดความรุนแรงของ plaque-type psoriasis ลงได้ และให้ผลการรักษาต่อเนื่องที่ดีในช่วง 12 สัปดาห์หลังพบว่ายามีความเข้มข้น 0.1% บรรลุผลการรักษามากกว่าร้อยละ 50 และดีกว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.05% แต่มีผลข้างเคียงมากกว่าเล็กน้อย²³ ใช้ได้ผลในผื่นชนิดไม่รุนแรง

ส่วนการรักษาแบบผสมผสานโดยให้ tazarotene ร่วมกับ ยาทาโครติโคสเตียรอยด์ระดับอ่อนถึงปานกลาง พบว่า สามารถลดการเกิดสะเก็ด รอยแดง ความรุนแรงของรอยโรค และผลข้างเคียงจาก tazarotene และมีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ tazarotene เพียงอย่างเดียวและถ้าใช้ร่วมกับ phototherapy จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและลดระยะเวลาในการฉายแสงลงได้โดยไม่เพิ่มผลข้างเคียงจากการรักษา²⁴

2. สิว (Acne) ยารับประทาน isotretinoin²⁵ ลดการสร้าง sebum ได้โดยกดการเจริญเติบโตและลดการแบ่งตัวของเซลล์ต่อมไขมัน ลดการตอบสนองของ androgen receptor ต่อฮอร์โมน dihydrotestosterone ลดการเกาะตัวของชั้นซีโคลบริเวณขุมขน มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียและลดการอักเสบ ในระยะแรกแพทย์ใช้ isotretinoin รักษาสิวชนิดรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น แต่ในปัจจุบันมีการปรับใช้กรณีซึ่งสิวไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ เพราะเชื้อแบคทีเรียทำให้สิวดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ข้อดีของการรักษาสิวน้ำหนักด้วย isotretinoin พบว่ายาช่วยลดรอยแผลเป็นได้ดีกว่าวิธีอื่น ซึ่ง US. FDA ให้การยอมรับว่าเป็นยาตัวเดียวที่สามารถรักษาสิวให้หายขาดได้ ยาออกฤทธิ์ต้านกลไกหลักในการเกิดสิวคือ

1. กดการทำงานของต่อมไขมัน โดยลดขนาดของต่อมไขมัน ลดการหลั่งไขมันจากต่อมไขมัน และเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของไขมันเคลือบผิวคือเพิ่ม cholesterol แต่ลด wax ester และ squalenes ภายใน 2 สัปดาห์ โดยผลที่ได้ขึ้นกับขนาดของยา คือ isotretinoin ขนาดยา 0.1 มก./กก./วัน ลดการสร้างไขมันได้ ร้อยละ 60-70 ในเวลา 1 เดือนและลดการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 80-90 ที่ขนาดยา 0.5-1.0 มก./กก./วัน หลังหยุดยาการผลิตไขมันจะเพิ่มขึ้นใน 2-3 สัปดาห์และจะกลับสู่ภาวะปกติใน 10-12 เดือน

2. ทำให้เคอราตินของรูขุมขนกลับเป็นปกติ ลดการอุดตันของต่อมขน ลดการยึดติดกันของสารประกอบใน comedone ทำให้ comedone หลวมหลุดออกง่ายและ

ยับยั้งการเกิด comedone ใหม่

3. ลดการสะสมของ Propionibacterium acne ในต่อมไขมันและยับยั้งสารเคมีที่สร้างจาก P.acnes

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

วิธีการรักษาสิวด้วย isotretinoin มีหลายตำรับ เช่น การให้รับประทานยาในปริมาณสูง 1 มก./กก./วัน นาน 4 เดือน พบว่าได้ผลดีจะปลอดภัยอยู่ได้นานหลังหยุดยา แต่พบผลข้างเคียงค่อนข้างสูง หรือการใช้ยาในปริมาณต่ำ 0.5 มก./กก./วัน ก็ได้ผล แต่ต้องให้ยานานขึ้นเพื่อให้มีการสะสมของยาในผิวหนังสูงพอ จึงมีทฤษฎีใหม่ว่าการให้ isotretinoin ควรคำนึงถึงปริมาณการสะสมของยามากกว่าขนาดของยาต่อวัน โดยคำนวณปริมาณยาสะสม (accumulative dose) เป็นมิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม คือ ปริมาณยาซึ่งรับประทานทั้งหมดหารด้วยน้ำหนักตัว พบว่าปริมาณยาสะสม 120 มก./นน.ตัว 1 กก. เป็นปริมาณที่เหมาะสม เพราะถ้าเพิ่มปริมาณยาสะสมเป็น 150 มก./นน.ตัว 1 กก. ผลที่ได้ยังเหมือนเดิม

ถ้าเป็นสิบบริเวณลำตัว ต้นคอ หลัง สะโพกและต้นขา ควรบริหารยาขนาด 2 มก./กก./วัน และให้การรักษานานกว่าสิบบนหน้า isotretinoin จะดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ประสิทธิภาพของยาจะสูงสุดหลังจากรับประทานยานาน 4 สัปดาห์ และสิวยังคงดีเพิ่มขึ้นหลังหยุดยา จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาจนกระทั่งสิวง่ายสนิท และพบว่าในผู้ป่วยที่หายแล้วจะมีระยะสิวงสงบนาน ส่วนปัญหาในระหว่างการรักษาด้วย isotretinoin คืออาจพบสิวน้ำหนักขึ้นใน 1-2 สัปดาห์แรก ในบางรายมีการอักเสบรุนแรงเกิด pyogenic granuloma-like eruption แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดรับประทานยา นอกจากนี้ อาจพบจำนวนเชื้อ Staphylococcus aureus ที่ช่องจมูกส่วนหน้าเพิ่มขึ้น ซึ่งมักก่อให้เกิดสิวกอักเสบรุนแรงตามมา ในระหว่างรับประทานยา isotretinoin ผิวอาจบางและไวต่อ

ตารางที่ 1 โรคผิวหนังซึ่งรักษาด้วยเรตินอยด์

โรคผิวหนังซึ่งได้รับการยอมรับจาก US. FDA ให้ใช้เรตินอยด์รักษา	
Psoriasis	Pustular psoriasis ; Erythrodermic psoriasis ; Severe and recalcitrant plaque-type psoriasis
Acne vulgaris	Nodulocystic acne ; Recalcitrant acne with tendency of scarring
Cutaneous T cell lymphoma (CTCL)	Bexarotene for CTCL resistant to at least one systemic treatment
โรคผิวหนังซึ่งตอบสนองต่อเรตินอยด์แต่ยังไม่ได้รับการรับรองจาก US. FDA	
Keratinization disorders	Icthyosis ; Darier's disease ; pityriasis rubra pilaris ; palmoplantar keratoderma
Cancer and precancerous conditions	Xeroderma pigmentosum ; Muir-Torre syndrome ; Cowden ; s syndrome ; Langerhans cell histiocytosis ; epithelial precancerous conditions ; oral leukoplakis ; Bowen's disease ; basal cell carcinoma ; nevoid basal cell carcinoma syndrome ; advanced squamous cell carcinoma ; keratoacanthomas ; metastatic melanoma, malignant eccrine poroma ; skin cancer in renal transplants, Kaposi's sarcoma ; paraneoplastic acrokeratosis of Bazex
Rosacea and related disease	Rosacea ; pyoderma faciale (rosacea fulminans); acne with solid facial edema ; rhinophyma ; lupus miliaris disseminatus faciei
Other adnexal disease	Infantile cystic acne ; steatocystoma ; hidradenitis suppurativa ; acquired sebaceous hyperplasia ; eosinophilic pustular folliculitis (Ofugi's disease) ; AIDS associated eosinophilic folliculitis ; multiple syringomas
Lichenoid disease	Oral and cutaneous lichen planus ; keratosis lichenoides chronica ; lichen amyloidosis ; palmo-plantar lichen nitidus ; severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva
Granulomatous disease	Cutaneous sarcoidosis ; disseminated and perforating granuloma annulare ; O'Brien's actinic granuloma ; siliconoma
Disease of the scalp	Actinic folliculitis ; folliculitis nuchae scleroticans ; keratosis follicularis spinulosa decalvans ; dissecting cellulitis of the scalp
Infectious disease	Pityrosporum folliculitis ; gram-negative folliculitis ; disseminated and recurrent infundibulofolliculitis ; condylomata acuminata ; epidermodysplasia verruciformis ; human papillomavirus
Extracellular matrix alterations	Scleromyxedema, follicular mucinosis
Autoimmune disease	Cutaneous lupus erythematosus ; systemic sclerosis
Miscellaneous conditions	Epidermolysis bullosa simplex ; angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia ; transient acantholytic dermatosis (Grover' disease) ; axillary granular parakeratosis ; graft-versus-host disease ; Reiter's disease ; psoriatic arthritis ; chronic hand eczema

ตารางที่ 2 สรุปการใช้ยาเรตินอยด์ชนิดรับประทานในโรคผิวหนังที่พบบ่อย

	Isotretinoin	Acitretin
ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	สิว ที่มีอาการรุนแรง	โรคสะเก็ดเงิน
ข้อห้ามใช้	1) ผู้หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นซึ่งอาจทำให้เกิดข้างเคียงสูงขึ้น 3) ผู้ที่แพ้สาร paraben เพราะเป็นสารกันเสียในเจลลาติน แคปซูล 4) มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่องอย่างรุนแรง 5) มีระดับไขมันในเลือดสูงมาก	1) เช่นเดียวกับ isotretinoin 2) ผู้ป่วยที่แพ้หรือไวต่อยา acitretin
ข้อควรระวัง		1) ยานี้จะใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปีเฉพาะที่มีอาการรุนแรงมาก รักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล 2) ห้ามผู้ได้รับยารับประทานเลือดระหว่างใช้ยาและภายหลังหยุดใช้ยาเป็นเวลา 2 ปี
ขนาดรับประทาน/วัน	0.75-1 มก./กก. หลังอาหาร	0.5-1 มก./กก. เมื่อตื่นให้ลดเหลือ 0.25-0.5 มก./กก./วัน หลังอาหาร - ใช้ร่วมกับฉายแสง (Re-PUVA, Re-UVB) ใช้ยาขนาด 0.25-0.5 มก./กก./วัน หลังอาหาร
ขนาดยาสะสมรวม	120 มก./กก.	ให้นาน 12 สัปดาห์และพิจารณาหยุดยาเมื่ออาการดีขึ้น
การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา	- CBC, LFT, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) - ทดสอบการตั้งครรภ์	- CBC, LFT, TC, TG - ทดสอบการตั้งครรภ์
การตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างการรักษา	- LFT, TC, TG ทุก 1-3 เดือน	- LFT, TC, TG ทุก 1-3 เดือน
กรณีใช้ยาเป็นระยะเวลานานเกิน 1 ปี		- ฉายภาพรังสีของกระดูกสันหลัง ข้อเท้า ข้อเท้า เพื่อดูภาวะ hyperostosis และ calcified ligament ทุก 1 ปี - ประเมินความหนาแน่นของกระดูกในกรณีที่ต้องให้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานหลายปี
การคุมกำเนิด	- แนะนำการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาที่ใช้ยาจนถึงหลังหยุดยานาน 1 เดือน	- แนะนำการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาที่ใช้ยาจนถึงหลังหยุดยานาน 2 ปี

แสงแดด จึงควรหลบเลี่ยงแสงแดด ไม่ควรใช้ยารักษาสิวที่มีคุณสมบัติทำให้ผิวหนังลอกหรือระคายเคืองร่วมด้วย ไม่นำให้ฉายแสงหรือรักษาด้วยแสงอัลตราไวโอเลตร่วม ควรหลีกเลี่ยงการทำ dermabrasion อย่างน้อย 6 เดือน หลังหยุดยา isotretinoin

ยาทา tretinoin²⁶ เป็นเรตินอยด์ชนิดแรกที่ใช้เป็นยาทารักษาสิว ใช้ครั้งแรกในปี 1971 พบว่าได้ผลดีในสิวนชนิด comedone ตำรับที่ใช้คือ tretinoin 0.025-0.1% ในรูปครีมหรือเจล มีฤทธิ์ comedolytic เป็นสำคัญ ยาทำให้ comedone หลวมและหลุดลอกและป้องกันการเกิด comedone ใหม่แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อต้านไขมัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่นิยมใช้เพราะยาระคายเคืองและทำให้ผิวไวต่อแสงแดด จึงควรใช้ยากันแดดในตอนเช้าและใช้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นร่วมด้วย การใช้ในระยะแรกอาจมีการเห่อของผิว แต่จะดีขึ้นในเวลาต่อมา ส่วน isotretinoin ชนิดทาความเข้มข้น 0.05% ผสมเป็นครีมหรือเจลใช้ได้ผลในผิวที่เป็นน้อยทั้งชนิดอักเสบและไม่อักเสบ ซึ่งประสิทธิภาพจะต่ำกว่า tretinoin แต่ผลข้างเคียงพบได้น้อยกว่า

ยาทา adapalene²⁷ มีฤทธิ์และผลข้างเคียงคล้ายเรตินอยด์ ลดการอักเสบได้ดีปานกลางถึงดีมาก ลดการสะสมและการยึดเกาะกันของ corneocyte ในต่อมขน ยาทาเจล adapalene 0.1% มีประสิทธิภาพเทียบเท่า tretinoin 0.025% ในการรักษาสิวลุดตันทั้งชนิดหัวปิดและหัวเปิดแต่มีความระคายเคืองน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีข้อดีคือไม่พบปฏิกิริยาแพ้แสงทั้ง photoallergic และ phototoxicity เมื่อทดสอบกับผิวหนังของอาสาสมัคร ส่วนยาทาเจล tazarotene 0.1% ช่วยทำให้การผลิตเซลล์ชั้นขี้ไคลกลับสู่ปกติ ยับยั้งการยึดเกาะและสะสมตัวของ corneocyte จึงได้ผลในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลางและยังได้ผลให้ระยะสงบของสิวนาน

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา หรือแพ้ส่วนประกอบอื่นของยานี้ ถ้าเกิดอาการแพ้ ระคายเคืองผิว ให้หยุดใช้ยา หรือ

ลดความถี่ของการใช้ลง

2. ระวังอย่าให้ยาเข้าตา สัมผัสบริเวณปาก มุมจมูกหรือเยื่อหู ถ้ายาเข้าตาให้ล้างออกทันที

3. ไม่ควรทายาบริเวณผิวหนังที่เป็นแผลหรือบริเวณผิวหนังที่อักเสบ หรือผิวที่อักเสบรุนแรง

4. ไม่ควรใช้น้ำมันในทาบก เด็กเล็ก หญิงมีครรภ์

5. ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่มเรตินอยด์ตัวอื่นสารลอกผิว หรือสารที่มีฤทธิ์ระคายเคืองผิว

3. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด cutaneous T cell (CTCL)

ยา etretinate²⁸ สามารถรักษา CTCL ชนิดยังไม่ลุกลามได้บ้าง และอาจใช้ร่วมกับ PUVA ซึ่งพบว่าได้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ etretinate อย่างเดียว มีรายงานการใช้ etretinate ร่วมกับ Interferon - $\alpha 2b$ หรือ interferon - $\alpha 2a$ พบว่าโรคทุเลาร้อยละ 53-77 แต่ถ้าให้ isotretinoin ร่วมกับ interferon- $\alpha 2b$ พบว่าโรคทุเลาร้อยละ 57 มีรายงานการให้วิตามินดีรับประทานร่วมกับ acitretin และ isotretinoin พบว่าได้ผลดีขึ้น ส่วนยาทาหรือยารับประทาน bexarotene สามารถรักษา CTCL ได้ ยารับประทานขนาด 300 มก./พื้นที่ผิวหนัง (ตรม.)/วัน เป็นเวลา 2 เดือน ทำให้โรค CTCL ระยะแรก (Stage Ia-IIa) ทุเลาร้อยละ 60 และระยะลุกลาม (Stage IIb-IVb) ทุเลาร้อยละ 50

ผลข้างเคียงของยาเรตินอยด์²⁹

ปัญหาที่สำคัญที่สุด คือ ก่อให้เกิดการพิการ ผลข้างเคียงก็เหมือนภาวะจากพิษวิตามินเอ ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มอาการ

กลุ่มที่ 1 อาการที่ผิวหนังและเยื่อเมือกซึ่งพบในผู้ป่วยเกือบทุกราย

กลุ่มที่ 2 อาการเกิดภายในร่างกาย เช่น ความผิดปกติของกระดูก ตับอักเสบ หรือ ความดันในสมองสูง ผลข้างเคียงนี้พบในผู้ป่วยบางราย

อาการผิดปกติของผิวหนังและเยื่อเมือก

ผิวหนัง : เรตินอยด์ทำให้การสร้าง sebum ลดลง หนึ่งซึ่โคลบางลง และเกาะรั้งกัน (barrier) ของผิวหนังลดลง ผิวหนังจึงแห้ง แดง โดยเฉพาะริมฝีปากพบในผู้ป่วย ซึ่งได้รับ isotretinoin ทุกรายและบางรายผิวไวต่อแสงแดด กระจกตา เลือดกำเดาออก ยา isotretinoin ทำให้เยื่อจมูกแห้ง อาจทำให้เชื้อโรค Staphylococcus เพิ่มสูงเกิดการติดเชื้อของผิวหนังได้ มีผู้ป่วยหลายรายคันฝ่ามือและฝ่าเท้า บางรายผิวหนังบริเวณปลายนิ้วสัมผัสผลอก เพราะแตกเป็นร่องจนไม่สามารถปฏิบัติงานได้ บางรายคันทั้งตัว มีผู้ป่วยบางรายผิวจะเหนียวทำให้ต้องหยุดยา ผลข้างเคียงเหล่านี้ขึ้นกับปริมาณยาและอาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดยา ส่วน bexarotene ทำให้เกิดผลอกทั้งตัว ดังนั้นเมื่อผื่นลามและมี ขุยลอกกระจายมากขึ้น ก็อาจเกิดจากยาหรือการถูกลามของโรคเองก็ได้ แพทย์ต้องพิจารณาให้รอบคอบก่อนเปลี่ยนยา

ตา : เยื่อบุตาแห้ง ควรดใส่เลนส์สัมผัสชั่วคราว เข้าใจว่ายาเรตินอยด์โดยเฉพาะ isotretinoin ลดปริมาณไขมันจากต่อม meibomian บริเวณเยื่อบุตา ควรใช้น้ำตาเทียมเพื่อช่วยหล่อลื่นดวงตา มีบางรายงานพบการมองเห็นในเวลากลางคืนลดลง หรือเห็นสีเปลี่ยนไป

ผมและเล็บ : etretinate ขนาดสูงทำให้ผมร่วงและบางลงทั่ว ๆ ไป อาการจะเริ่มปรากฏในช่วงสัปดาห์ที่ 3-8 ของการรักษาและจะค่อย ๆ ทุเลาลงประมาณ 6-8 สัปดาห์ หลังจากหยุดยา พบเล็บเปราะบางและแตกเป็นขุย บางรายอาจเกิดการอักเสบที่ขอบเล็บหรือเกิด periungual pyogenic granuloma

ผลข้างเคียงในอวัยวะภายใน

กระดูก : อาจพบอาการปวดกระดูกโดยหาสาเหตุไม่ได้ และในผู้ป่วยซึ่งได้รับประทานยา etretinate หรือ isotretinoin ในระยะยาว อาจทำให้พบหินปูนไปจับที่เอ็นเกิดภาวะกระดูกงอก (spur) และอาจเกิดกระดูกงอกบริเวณกระดูกสันหลังเรียกว่า diffuse interstitial skeletal hyperostosis (DISH syndrome-like bone change) ในบาง

รายอาจมีแคลเซียมเกาะบริเวณเอ็นข้อเท้าหรือ anterior spinal ligament แคลเซียมซึ่งเกาะเอ็นยึดของกระดูกสันหลังอาจเปื่อยที่เนื้อไขสันหลังเกิดอัมพาตได้ และมีรายงานการเกิดโรคเสื่อมของกระดูก เกิดภาวะกระดูกพรุน ในเด็กเกิด epiphyseal plate ของกระดูกปิดก่อนกำหนด ในรายที่ต้องใช้ยาในระยะเวลาอันเป็นปี ควรเอกซเรย์ฉายภาพรังสีกระดูกสันหลัง เพื่อดูว่าไม่มีภาวะกระดูกเจริญเติบโตเกินไป (hyperostosis) และ calcified ligament หลังจากนั้นถ้าต้องใช้ยาต่อเนื่อง ให้ฉายรังสีซ้ำทุกปีและควรตรวจ bone density เพื่อประเมินความหนาแน่นของกระดูกผู้ป่วย ในกรณีที่ต้องให้ยาดูติดต่อกันเป็นเวลานานหลายปี

กล้ามเนื้อ : อาการปวดกล้ามเนื้อและตะคริว อาจพบหลังการออกกำลังกายอย่างรุนแรง มีรายงานภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากยา etretinate และ acitretin

สมองและจิตเวช : ความดันในสมองสูงขึ้นเกิดอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ บางรายตรวจพบ pseudotumor cerebri จึงไม่ควรให้ยาซึ่งมีผลข้างเคียงแบบเดียวกันร่วมกัน เช่น ยากลุ่มเตตราไซคลิน ส่วนอาการซึมเศร้ายังเป็นข้อถกเถียงว่าเกิดจากยา isotretinoin หรือเป็นบุคลิกของผู้ป่วยเอง แต่มีรายงานผู้ป่วยผันเปลี่ยนแปลงจากเดิมหลังรับประทานยา

ตับอ่อนอักเสบ³⁰ : มักเกิดจากยา bexarotene และมีรายงานการเกิดตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยซึ่งรับประทานยา acitretin เข้าใจว่าเกิดจากกรด triglyceride สูงขึ้น

ต่อมไทรอยด์ : พบร้อยละ 40 ของผู้ป่วย CTCL ซึ่งได้รับ bexarotene มีการทำงานของต่อมไทรอยด์ลดลง

ไต : ยา isotretinoin ปลอดภัยสามารถใช้ในผู้ป่วยโรคไตได้ แต่มีรายงานการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตซึ่งรับประทาน etretinate

ลำไส้ : ผู้ป่วยลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) การรับประทานเรตินอยด์จะทำให้โรคกำเริบได้³¹

ความผิดปกติของทารกในครรภ์ (teratogenicity)³²
Systemic retinoids ทุกชนิดมีผลต่อทารกในครรภ์และจัดเป็น pregnancy category X ความผิดปกติของทารกที่พบ

ตารางที่ 3 แสดงผลข้างเคียงหรือพิษของยาเรตินอยด์

ระยะเวลา ที่เกิดพิษ	ภาวะพิษ		ความผิดปกติทาง ห้องปฏิบัติการ (Laboratory abnormalities)
	ภาวะพิษของผิวหนังและเยื่อ (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 - Chills - Phototoxicity and Photosensitivity - Inflamed urethral meatus - Corneal opacities - Pyogenic granuloma-like lesions	- 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 - 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

ได้แก่ ความผิดปกติของศีรษะและใบหน้า เช่น low set ear, high arch palate, anophthalmia, cranial volume alterations ความผิดปกติของแขนขา เช่น syndactyly, absence of terminal phalanges, malformations of the hip, meningo-myelocele, meningoencephalocele, multiple synostosis และ cardiovascular malformations จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกรายคุมกำเนิดก่อนได้รับ acitretin 1 เดือน และระหว่างได้รับ acitretin และ 3 ปีภายหลังได้รับยา นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วย acitretin หรือภายใน 2 เดือนหลังจากหยุดการรักษา เพื่อหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนของยาเป็น etretinate ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่ามาก

การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ

- ต้องให้ consent โดยยินยอม (ทั้งผู้ป่วยหญิงและชาย)
 - ทดสอบก่อนการรักษาตรวจ Pregnancy test, complete blood count, liver function test, cholesterol, triglyceride, HDL
 - ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องคุมกำเนิดควบคุมไม่ให้ตั้งครรภ์ในช่วงการรักษาและต่อเนื่อง หลังจากหยุดยาอีกอย่างน้อย 3 ปี เพราะเรตินอยด์ให้ทารกพิการผิดปกติได้สูง (teratogenicity) เนื่องจากยาสะสมในชั้นไขมันได้³³
 - ในผู้ป่วยต้องให้หยุดตั้งครรภ์ในระหว่างรับประทานยาเรตินอยด์ และหลังจากหยุดยานาน 2 เดือน
- ระดับไขมัน :** หลังจากรับประทาน isotretinoin หรือ etretinate พบ triglyceride สูงขึ้นร้อยละ 50 และ cholesterol สูงขึ้นร้อยละ 30 ส่วน bexarotene พบ triglyceride และ cholesterol สูงขึ้นร้อยละ 79 และ 48 ตามลำดับ
- ระหว่างการรักษาควรเจาะ liver function test และ ไขมันในเลือดทุก 1-3 เดือน
 - ภาวะที่มี triglyceride สูงขึ้นสามารถแก้ไขได้โดยลดอาหารมันและอาหารจำพวกแป้ง มีผู้ป่วยน้อยรายที่จำเป็นต้องใช้ยาลดไขมันในเลือด

การทำงานของตับ : ร้อยละ 20 มีระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น ส่วนใหญ่เกิดจาก etretinate หรือ aci-

tretin บางรายมีความผิดปกติของ alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase และ bilirubin ร่วมด้วย เกิด periportal fibrosis, hepatitis, cirrhosis ได้หลังจากใช้ยาประมาณ 5 ปี จึงควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ตั้งครรภ์ช่วงการรักษา

ระบบโลหิต : Bexarotene ทำให้เม็ดเลือดขาว neutrophil ลดต่ำลง

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interaction)

ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มเรตินอยด์ร่วมกับยา ketoconazole, carbamazepine, barbiturate, tetracycline, doxycycline, phenytoin, aspirin, lithium และ antimalarial agents เพราะยาเหล่านี้จะเพิ่มผลข้างเคียงของยาเรตินอยด์ หรืออาจทำให้ระดับยาเรตินอยด์สูงกว่าปกติจนเกิดผลเสียได้ เช่น

- การรับประทานยาเตตราซัยคลิน ร่วมกับเรตินอยด์จะเพิ่มความดันในสมองและการแพ้แสงแดด
- การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ acitretin ยาจะเปลี่ยนเป็น etretinate
- การรับประทานวิตามินเอและ methotrexate ร่วมทำให้ตับอักเสบเพิ่มขึ้น
- ไม่รับประทาน bexarotene ร่วมกับ gemfibrozil เพราะยาลดไขมันกีดการทำงานของ CYP450/CYP26 ทำให้ bexarotene มีระดับสูงจนเกิดพิษได้
- การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือกลูโคคอร์ติคอยด์ ร่วมกับเรตินอยด์ จะทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น
- ยารักษาโรคเบาหวาน ร่วมกับเรตินอยด์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลได้

สรุป

ยาเรตินอยด์ มีทั้งประโยชน์และโทษ ดังนั้นการสั่งใช้ต้องพิจารณาให้รอบคอบ และควรคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ เช่น

1. โรคบางโรคตอบสนองต่อยาเรตินอยด์ดีมาก เช่น การให้ isotretinoin รักษาสิวซึ่งรุนแรงในระยะสั้น ประโยชน์ที่ได้รับจะสูงคุ้มค่า

2. ยาเรตินอยด์ สามารถลดผลข้างเคียงของยาอื่นได้ เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น การรักษาโรคสะเก็ดเงิน และ CTCL ด้วย Re-PUVA

3. ในบางโรคซึ่งไม่มียาอื่นรักษาก็จำเป็นต้องใช้เรตินอยด์ เช่น Darier's disease, pustular psoriasis, PRP เป็นต้น

4. เรตินอยด์ มีผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยเฉพาะในเด็กอาจทำให้เกิดปัญหากระดูกงอกหรือการปิดของ epiphysis ก่อนกำหนดทำให้เด็กไม่สูงได้

5. ถ้าความรุนแรงของโรคสูงก็จำเป็นต้องใช้ยาก่อนนี้ ถ้าไม่มียาอื่นทดแทนได้

6. ในหญิงต้องระวังเรื่องการตั้งครรภ์ เพราะยาก่อนการฟอกของทารกในครรภ์ และยาแต่ละขนานก็สะสมในร่างกายแตกต่างกัน ในปัจจุบันถือว่าต้องคุมกำเนิดอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเริ่มการรักษาด้วย systemic retinoids ทุกตัว สำหรับ isotretinoin และ bexarotene ต้องคุมกำเนิดต่อหลังหยุดยาเป็นเวลา 1 เดือน ส่วน acitretin และ etretinate ต้องคุมกำเนิดต่อหลังหยุดยาเป็นเวลา 3 ปี (สหรัฐอเมริกา) และ 2 ปี (ยุโรป)

7. ต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยมีปัญหาสุขภาพอื่นร่วมหรือไม่ เช่น ไชมันสูง โรคตับ เพราะอาจทำให้ผลข้างเคียงสูงขึ้น

8. ระวังในผู้ป่วยซึ่งรับประทานยาซึ่งมีผลต่อระดับ CYP26 ร่วมด้วย อาจทำให้ระดับยาเรตินอยด์ สูงกว่าปกติ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ รศ.พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน เป็นอย่างสูงที่ได้กรุณาเอื้อเฟื้อข้อมูลและคำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Gellen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997 ; 53 (3) :

358-88.

2. Dicken CH. Retinoids : a review. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 541-52.
3. Orfanos CE, Stadler R, Gollnick G, Tsam-Baos D. Current development of oral retinoid therapy three generations of drugs. *Curr Probl Dermatol* 1985 ; 13 : 33-49.
4. Chandraratna RA. Future trends : a new generation of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39(4pt 2) : s149-52.
5. Gollnick HPM, Orfanos CE. Clinical efficacy of etretinate and acitretin : European experience. In : Roenigk HH Jr., Meibach HI, editors. *Psoriasis 2nd ed.* New York : Marcel Dekker 1991 : 725-48.
6. Kuengli S, Saurat JH. The retinoids. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith La, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine 6th ed.* New York : McGraw-Hill. 2003 : 2409-20.
7. Saurat JH. Retinoids : 10 years on Retinoid symposium, Geneva November 1990 Basel, Karger, 1991.
8. Karg S, Voorhees JJ. Topical retinoids. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K., Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine 6th ed.* New York : McGraw-hill. 2003 : 2328-34.
9. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR. Isotretinoin therapy for acne : results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 490-6.
10. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Panchya M, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobata acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 329-33.

11. Lowe NJ, Lazarus V, Matt L. Systemic retinoid therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 186-91.
12. Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : s31-5.
13. Marks R. The role of tazarotene in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : s24-8.
14. Lowe MN, Plosker GL. Bexarotene. *Am J Clin Dermatol* 2000 ; 1 : 245-50.
15. Chandraratana RA. Rational design of receptor-selective retinoid. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : S124-8.
16. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004 ; 22 : 467-76.
17. Orfanos CE. Treatment of psoriasis with retinoids : present status. *Cutis* 1999 ; 64 : 347.
18. Roenigk HH. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 18.
19. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : s22.
20. Lebwohl M. Future psoriasis therapy. *Dermatol Clin* 1995 ; 13 : 915-23.
21. Roenigk HH Jr. Combination and rotational therapy for psoriasis. In : Roenigk HH, Maibach H, editors. *Psoriasis*. 3rd ed. New York : Marcel Dekker. 1998 : 587-92.
22. Gollnick HPM, Bonnekh B. Topical and systemic retinoids. *Textbook of psoriasis*. Oxford : Blackwell Science. 1999 : 233-56.
23. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV, et al. Tazarotene gel a new retinoid for topical therapy of psoriasis : vehicle controlled study of safety, efficacy and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 85-92.
24. Grupper C, Berretti B. Retinoid combinations. In : Roenigk HH Jr., Mainach HI, editors. *Psoriasis* 2nd ed. New York : Marcel Dekker. 1991 : 775-84.
25. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45(5) : S150-7.
26. Shelita A. Topical acne therapy. *Dermatol Clin* 1983 ; 1 : 399-403.
27. Kligman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology : a retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : S2-7.
28. Norman L. Role of retinoids in skin cancer treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : S62-6.
29. Shelly Sekula-Gibbs, David Uptmore, Laura Otilar. Retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 50 : 405-15.
30. Sanchez MR, Ross B, Rotterdam H, Salik J, Brodie R, Freedberg IM. Retinoid hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 853-7.
31. Godfrey KM, James MP : Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 1993 ; 123 : 653-7.
32. Heinz N. Teratogenicity of isotretinoin revised : Species variation and the role of all-trans retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : S183-7.
33. Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 362-5.