

الآثار الجانبية للمعالجة بالإيزوترينتينوين.

الدكتور محمد عادل اسماعيل*

الدكتور جمال خدام**

يمن القاطرجي***

(تاريخ الإيداع 2 / 9 / 2018. قُبِلَ للنشر في 27 / 9 / 2018)

□ ملخص □

تضمن هذا البحث دراسة الآثار الجانبية لدى 768 مريض تناولوا الإيزوترينتينوين لعلاج 20 مرض جلدي مختلف تراوحت أعمارهم بين 15-74 سنة، توزعوا تبعاً لجرعة الإيزوترينتينوين المأخوذة حسب شدة المرض الجلدي المُعالج إلى مجموعة الجرعة المنخفضة $\geq 0,25$ ملغ/كغ يومياً (32%) والجرعة المتوسطة 0,26-0,49 ملغ/كغ يومياً (37%) ومجموعة الجرعة العالية 0,5-1 ملغ/كغ يومياً (31%)، لمدة 6 أشهر. حُصِّص لكل مريض استمارة الكترونية ثم تم جمع البيانات منها حول الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً ومعدل الاستجابة و النكس والاضطرابات المخبرية. أوضحت دراستنا ان معظم المعالجين بالإيزوترينتينوين كانوا راضين جدا عن العلاج وأغلب آثارهم الجانبية كانت قليلة وشدتها خفيفة وتناسب حدوثها طردا مع زيادة الجرعة، كما كانت مؤقتة عادة تتراجع مع استمرار العلاج. كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً في دراستنا هي جفاف وتشقق الشفتين 67,3% ثم جفاف الوجه والجلد 36,2% تبعه جفاف العين والأنف بنسبة 22% من مجموع المرضى. كما وجدنا استجابة سريرية عالية واضحة لكل الجرعات. وتناسب حدوث النكس عكسا مع زيادة الجرعة. كما سجلت دراستنا حدوث اضطرابات مخبرية عابرة وعكوسة لدى 8,07%.

الكلمات المفتاحية: الإيزوترينتينوين - الآثار الجانبية- الجرعة - تشقق الشفتين - الاستجابة- النكس- الاضطرابات المخبرية- عكوسة.

*أستاذ-قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب - جامعة تشرين- اللاذقية- سورية .

**أستاذ- قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب - جامعة تشرين- اللاذقية- سورية .

***طالبة دراسات عليا (ماجستير)- قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية -سورية .

Side Effects of Treatment with isotretinoin

Dr. Mohamad Ismaiel*
Dr.Jammal khaddam**
Yemen Alkatrji***

(Received 2 / 9 / 2018. Accepted 27 / 9 / 2018)

□ ABSTRACT □

This study included side effects of 768 patients who were taking isotretinoin to treat 20 different skin diseases Aged between 15 – 74 years were divided according to the dose of isotretinoin taken and to the severity of the treated skin disease to the low dose group ≤ 0.25 mg/kg daily (%32), and the medium dose 0.26-0.49 mg/kg daily and the high dose group was 1mg/kg daily . For 6 months, each patient was given an electronic form . The data were collected on about the most common side effects , response rate ,relapse and laboratory disorders . Our study was showed that most of the patients were treted with isotretinoin were very satisfied with the treatment and most of their side effects were few and mild, it was also temporary. Cheilitis was the most commonly adverse effect reported, affecting 67.3% of users, followed by dry skin 36.2%, then dry eye and nose by 22% of the total patients .However, these were clearly dose-dependent. We also found high clinical response for all doses. The relapse rate decreases by increasing the dose, our study also recorded transient laboratory disorders in 8.07%.

Keywords: isotretinoin – side effects – cheilitis-the dose-response- relapse- laboratory disorders-reversible

* Professor , Department of Dermatology , Faculty of Medicine ,Tishreen University,Lattakia, Syria.

** Professor , Department of Dermatology , Faculty of Medicine ,Tishreen University,Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student (Master) ,Department of Dermatology , Faculty of Medicine ,Tishreen University,Lattakia, Syria.

مقدمة :

الإيزوترينتينين هو شكل من أشكال الفيتامين A ، تركيبه الكيماوي (13-cis-retinoic acid) ، من ريتينويدات الجيل الاول اللاعظمية (nonaromatic , Liu et el , 2012) ، اكتشف لأول مرة في عام 1955 أُستخدم لأول مرة في علاج الصدف في أوروبا ، ثم أُستخدم لاحقاً لعلاج العد العقيدي الكيسي الشديد حتى وافقت عليه FDA عام 1982 لعلاج العد الشائع المعند على العلاجات التقليدية . أُستخدم الإيزوترينتينين على نطاق واسع في علاج حالات جلدية أخرى مثل وردية الوجه ، الاكزيما الدهنية ، بعض اضطرابات التقرن (كالصداف ، السماك ..) ، التهاب الأجرية بسليبات الغرام، التهاب الغدد العرقية المقيح، الحبيبوم الحلقي والساركويد ، كما أُستخدم للوقاية من أورام الجلد ؛ حتى أنه يعالج بعض الأورام مثل النيروبلاستوما ، وملازمات عسر تنسج النقي (Brelsford et al , 2008) ؛ بسبب الاستخدام الجهازى للإيزوترينتينين طيفاً واسعاً من الآثار الجانبية الجهازية (الآثار الجلدية المخاطية - العينية - العصبية - العضلية - الهيكلية والكبدية...) والآثار المسخية مع زيادة معدل الاجهاض التلقائي ، بالإضافة إلى تغيرات مخبرية تشمل ارتفاع مستويات TG في المصل . [1,2,3]

يشكل جفاف الجلد والأغشية المخاطية الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً . يعتبر هذا الدواء الخيار العلاجي الفعال المفضل لدى المرضى القادرين على تحمل هذه الآثار . (Przezinski , 2017)

أهمية البحث وأهدافه :

تتبع أهمية هذا البحث من النقاط الآتية :

- 1- الاستخدام الواسع للإيزوترينتينين في علاج طيف واسع من الأمراض الجلدية ، والاستخدام المكثف له في بلدنا في الآونة الأخيرة بطريقة عشوائية (بدون تحاليل وبدون مراقبة) ، بالإضافة إلى انتشار صيغ سيئ له ناجم عما قد يحدثه من تأثيرات جانبية ضارة، مما يثير القلق و الخوف لدى مستخدميها.
- 2- الآثار الجانبية للأدوية الأخرى المستخدمة كبداية عن الإيزوترينتينين - المشاكل التي ترافق المعالجة بالصادات الحيوية مثل المقاومة الجرثومية نتيجة الاستخدام الطويل للصادات - التداخلات الدوائية ومشاكل الامتصاص وعدم التحمل التي تحدث مع استخدام مشتقات التتراسكلين - قلة مطاوعة المريض ونسبة النكس العالية بعد الشفاء، وأخيراً، الفرق الواضح بين الإيزوترينتينين وبدائله من حيث الفعالية والكلفة الدوائية $cost\ effectiveness\ ratio$ يهدف البحث إلى :

- 1- دراسة الآثار الجانبية للإيزوترينتينين ومناقشتها مع المرضى و توضيح سبل تدبيرها.
- 2- مقارنة الآثار الجانبية بين جرعات الإيزوترينتينين المختلفة وكيفية تطورها خلال أشهر العلاج .
- 3- رصد الاضطرابات المخبرية والاستجابة للعلاج والنكس أثناء متابعة المرضى الدورية .

طرائق البحث ومواده :

تم إجراء الدراسة على 768 مريضاً ممن تجاوزت أعمارهم الأربعة عشر عاماً والذين يُعالجون بالإيزوترينتينين جهازياً لأي مرض جلدي من مراجعي قسم الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية، خلال الفترة الزمنية الممتدة بين شهري آذار 2016 وكانون الأول 2017.

استخدمنا في دراستنا استمارة خاصة الكترونية لكل مريض من مجموعة المرضى شملت البيانات الضرورية للدراسة اعتمدنا فيها على الاستجابات الشخصي والفحص السريري، تضمنت الاستمارة جداول خاصة تبين الآثار الجانبية في أجهزة الجسم المختلفة وشدتها حسب مقياس VAS % شهرياً، والاضطرابات المخبرية المقاسة شهرياً خلال العلاج. واعتُبر الأثر الجانبي شديداً إذا سجل < 74 مم على مقياس VAS . أعطى المرضى الذين وافقوا على أخذ الايزوترينتينوين المعلومات والنصائح بشكل مفصل عن الدواء والآثار الجانبية المتوقعة وكيفية تدبيرها ووصفة تحوي جرعة الدواء وطريقة أخذه مع واقٍ شمسي ومطري للشفاة . وتم إعطاؤهم رقم الهاتف للاستفسار عن أي طارئ قد يحدث أثناء العلاج . كما تم إجراء اختبار حمل لكل النساء اللاتي لديهن فرصة للحمل قبل أسبوعين من بدء العلاج ، اختبار شهري لنفي الحمل قبل البدء بتجديد الوصفة، وبعد شهر من إنهاء العلاج بالإيزوترينتينوين . كانت مدة العلاج بالإيزوترينتينوين الوسطية 6 أشهر، وتمت متابعة المرضى لمدة 15 شهراً بعد إيقاف العلاج وذلك من أجل تحري أي اثر جانبي متبق ومراقبة الاستجابة للعلاج والنكس ورضى المرضى طول فترة الدراسة.

الدراسة العملية :

شملت الدراسة 768 مريضاً والذين يُعالجون بالإيزوترينتينوين جهازياً لأي مرض جلدي ، تراوحت أعمارهم بين 15-74 سنة . توزع المرضى بحسب الجنس موضح بالجدول رقم (1).

جدول رقم (1) توزع المرضى حسب الجنس

مرضى الدراسة	ذكور	إناث
768	363	405
النسبة المئوية	47%	53%

نلاحظ من الجدول ارتفاعاً في نسبة الإناث (53%) مقارنةً بالذكور (47%) ، وهذا يمكن أن يُعزى إلى طبيعة حياة الإناث، وكونهن أكثر اهتماماً بالناحية الجمالية وهذا ما يدفعهن إلى طلب العلاج أكثر من الذكور .

ولدراسة العلاقة بين تواتر الآثار الجانبية وجرعة الإيزوترينتينوين ، تم تقسيم مجموعة المرضى إلى ثلاث فئات تبعاً لجرعة الإيزوترينتينوين المأخوذة حسب شدة المرض الجلدي المُعالج وهذا مايبينه الجدول رقم (2)

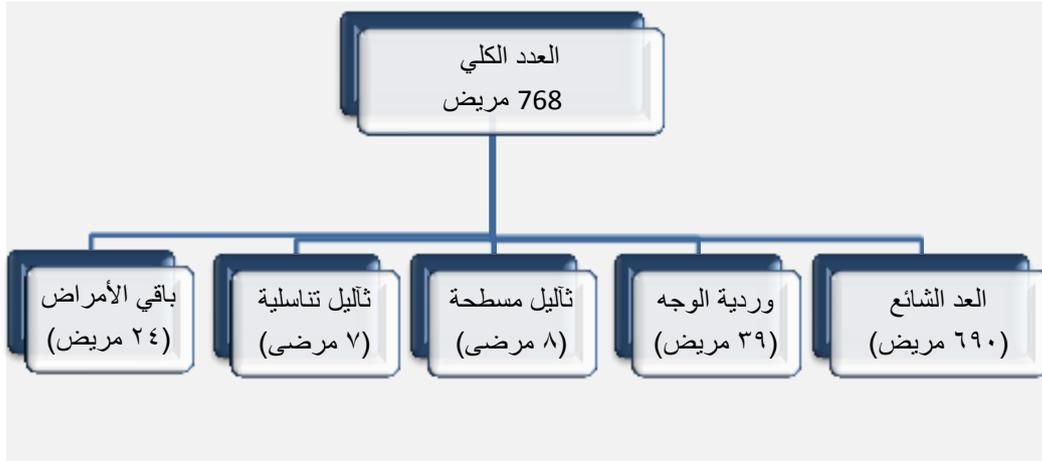
جدول رقم(2) توزع المرضى حسب جرعة الايزوترينتينوين المأخوذة والعمر والوزن :

بيانات المشاركين بالدراسة	الجرعة المنخفضة 0.25 ≥ ملغ /كغ يوميا	الجرعة المتوسطة 0.26 - 0.49 ملغ /كغ يوميًا	الجرعة العالية (النظامية) 0.5-1 ملغ /كغ يوميا
عدد المرضى	246	285	237
الجنس			
أنثى	52.2%	54.5%	51%
ذكر	47.8%	45.5%	49%
متوسط العمر	24.3	24.7	23.6
متوسط الوزن	61.4	63.5	65.5

النتائج والمناقشة :

• عدد الأمراض التي عولجت بالإيزوترتوتئين (20) مرضاً وهي :

العد الشائع، وردية الوجه، تآليل تناسلية، إكزيما دهنية، التهاب غدد عرقية مقيح، التهاب أجربة شعرية، تآليل مسطحة، تآليل شائعة لدى متلقي الكلى، فطار فطرائي، صدف، ثن بشرة ثؤلولي، شوكمات قرنية، جفاف جلد مصطبغ. حزاز مسطح شعري، داء Darier، غدومات زهمية، نخالية حمراء شعرية، فرط إفراز زهمي، وحة بشروية، شيخوخة جلد ضيائية. وهذا مايبينه المخطط رقم (4)



المخطط رقم (4) توزع مرضى الدراسة حسب المرض الجلدي المُعالج

نلاحظ من المخطط (4) أن نسبة مرضى العد الشائع في دراستنا 89,84% أي 90% تقريباً وهي النسبة الأكبر من مجموع مرضى الدراسة البالغ عددهم 768 مريضاً، تلاها نسبة مرضى وردية الوجه 5,07%، ثم التآليل المسطحة بنسبة 1,04% والتآليل التناسلية بنسبة 0,91%. في حين بلغت نسبة بقية الأمراض الجلدية التي عُولجت بالإيزوترتوتئين 3.12% فقط. يعود ارتفاع نسبة حدوث العد الشائع إلى كون هذا الجلاد شائع جداً، إذ يصيب حوالي 85% من الشباب المراهقين الذين يشكلون النسبة الأكبر من مراجعي العيادات الجلدية، وكذلك الأمر بالنسبة لوردية الوجه ولو أنها أقل شيوعاً من العد الشائع إذ تصيب حوالي 10% من السكان خاصة الإناث في العقد الرابع فما فوق.

• **الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى مرضى الدراسة:** بلغ عدد المرضى الذين لم يسجلوا أي أثر جانبي خلال فترة دراستنا 115 مريضاً (أي بنسبة 15% من المرضى) ينتمي معظمهم إلى مجموعة الجرعة المنخفضة ($0,25 \geq$ مغ/كغ يومياً). كان جفاف / التهاب الشفتين هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً المسجل في دراستنا إذ حدث عند 517 مريضاً (أي بنسبة 67,3% من مرضى الدراسة)، تلاه جفاف الوجه والجلد الذي حدث عند 278 مريضاً (أي بنسبة 36,2%)، ثم جفاف العين والأنف عند 169 مريضاً (نسبة 22%). بينما سجل حدوث التعب لدى 71 مريضاً (نسبة 9,2% من المرضى) و حدوث التهاب الجلد الرتنويدي عند 61 مريضاً (نسبة 7,9% من مجموع مرضى الدراسة). أظهرت دراستنا ان الآثار الجانبية للإيزوترتوتئين معتمدة بشكل واضح وكبير على الجرعة، إذ حدث جفاف وتشقق الشفتين عند 57.7% من المرضى الذين عولجوا بجرعة منخفضة ($0,25 \geq$ مغ/كغ يومياً) من الإيزوترتوتئين، ارتفعت هذه النسبة لتصل إلى 82,2% من أولئك الذين عُولجوا بجرعة عالية (0,5-1 مغ/كغ)

يومياً). كما سُجل حدوث التهاب الجلد الريتينويدى (الإكزيما) لدى 4% من مرضى الجرعة المنخفضة مقابل 6,6% و 13,5% من مرضى الجرعة المتوسطة والعالية على التوالي. وهذا مبين في الجدول رقم (5) والمخطط رقم (6)

الجدول رقم (5) معدل حدوث الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً عند مجموعات الدراسة حسب الجرعة

الجرعة (مغ/كغ/اليوم)				
المجموع	الجرعة العالية (1 – 0.5) n=237(%)	الجرعة المتوسطة (0,49-0,26) n=285(%)	الجرعة المنخفضة (0,25≥) n=246(%)	
305 (39.7)	148 (62.4)	109 (38.2)	48 (19.5)	التهاب/تشقق الشفتين
212 (27.6)	47 (19.8)	71 (24.9)	94 (38.2)	جفاف شفتين
182 (23.7)	89 (37.6)	63 (22.1)	30 (12.2)	جفاف وجه
96 (12.5)	59 (24.9)	22 (7.7)	15 (6.1)	جفاف جلد
86 (11.2)	39 (16.5)	32 (11.2)	15 (6.1)	جفاف/تهيج العيون
83 (10.8)	36 (15.2)	33 (11.6)	14 (5.7)	جفاف الأنف
71 (9.2)	33 (13.9)	23 (8.1)	15 (6.1)	تعب / وهن عام
61 (7.9)	32 (13.5)	19 (6.6)	10 (4.0)	التهاب جلد رتونيدي
59 (7.7)	30 (12.6)	18 (6.3)	11 (4.4)	ألم ظهري
58 (7.6)	30 (12.6)	18 (6.3)	10 (4.0)	هجمة العنق
52 (6.8)	24 (10.1)	17 (5.9)	11 (4.4)	صداع

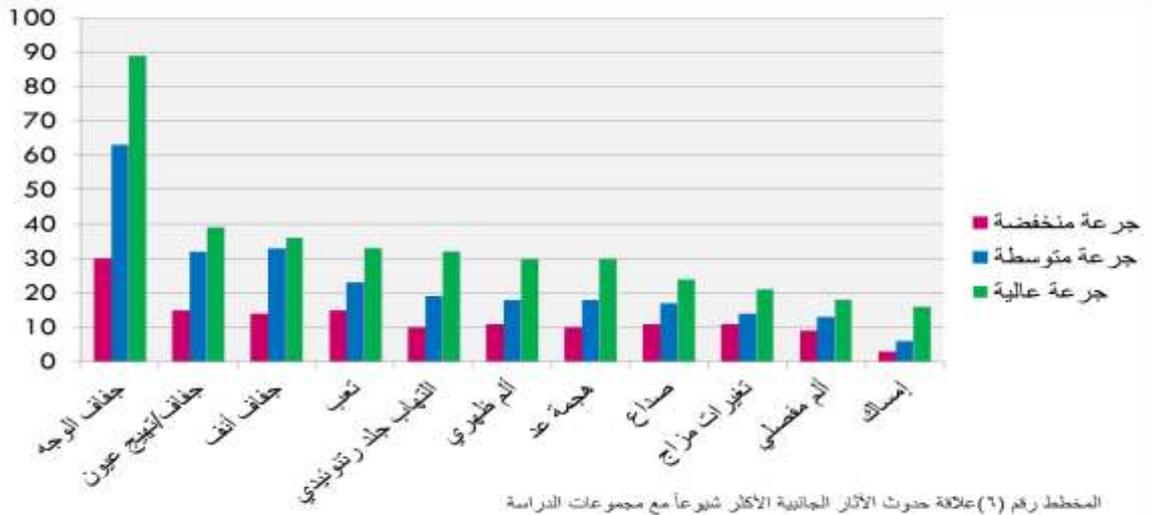
و تطبيق القانون Chi square وإجراء الدراسة الاحصائية وحساب قيمة مربع كاي

$$X^2 = \sum((o-e)^2/e)$$

يلاحظ حدوث تشقق الشفتين، جفاف الجلد، جفاف العين والأنف، التهاب جلد رتونيدي وهن عام وهجمة عد والألم الظهري والصداع عند مجموعة الجرعة العليا بنسبة أعلى منها عند مجموعة الجرعة المنخفضة والمتوسطة بقيمة ذات دلالة إحصائية ($p \text{ value} < 0.05$).

لوحظ من خلال دراستنا أن تهيج العين وجفافها ورعاف الأنف أكثر حدوثاً لدى المرضى الذكور و المرضى الذين تقل أوزانهم عن 65 كغ ، بينما كان الصداع أكثر تكراراً عند المرضى الإناث .

جفاف الجلد والوسوف والتهاب الجلد الرتونيدي كانت خفيفة ،حدثت بشكل رئيسي على ظهر الأيدي والذراعين وتمت ملاحظتها خصوصاً في أشهر الشتاء ومع الجرعات العالية من الايزوترتينويدين ، وأصاب 7,9% من المرضى بالزيارة الأولى ثم تناقصت خلال العلاج ،وقد احتاج بعض المرضى لكريم ستيرونيدي في بعض الأحيان. أما الصداع لم يكن مستمراً لدى المرضى ، بل كان منقطع الحدوث بشكل متناوب ولم يصاحبه غثيان أو إقياء أو اضطرابات بصرية . لم يُسجل حدوث أي أفكار انتحارية أو محاولة انتحار في دراستنا



المخطط رقم (٦) علاقة حدوث الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً مع مجموعات الدراسة

يلاحظ وجود تناسب طردي بين حدوث جفاف الوجه ، جفاف العين والأنف ، الوهن العام ، التهاب الجلد الرتونيدي والإمساك لدى المرضى و زيادة جرعة الايزوترتونيدين ($P < 0.05$) ، كما لوحظ زيادة معدل حدوث الآثار الجانبية الأخرى لدى المرضى بازياد الجرعة ، كما وجدت علاقة هامة إحصائياً بين حدوث الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى مرضى الجرعة العليا مقارنة مع الجرعة المنخفضة.

• الآثار الجانبية الأقل شيوعاً لدى مرضى الدراسة : سُجل حدوث الألم الظهري (السفلي) بشكل

خاص عند 7,7% من المرضى خاصة عند من لديهم في سوابقهم قصة ألم ظهري قبل العلاج، زادت التمارين الرياضية الألم الظهري شدةً ، على كل حال، تراجع الألم الظهري بمجرد تجنب الإجهاد العضلي واستعمال مسكن الم كالباراسيتامول دون الحاجة إلى إيقاف العلاج أو إنقاص جرعته. كما صاحب الألم المفصلي الذي أصاب بشكل رئيسي المفاصل الكبيرة بعض مرضى الألم الظهري . وجدنا كلاً من الألم المفصلي والألم العضلي أصبحا أكثر سوءاً بممارسة التمارين الرياضية، لم يستدعي ذلك التوقف عن العلاج أو تخفيض الجرعة ، لأنها كانت متحملة من قبل المرضى وتحسنت بمجرد تجنب الإجهاد العضلي أو أخذ المسكنات البسيطة كالباراسيتامول . الحساسية الضيائية كانت نادرة ، حدثت فقط في فصل الصيف لدى المتعرضين كثيراً لأشعة الشمس فترة الظهيرة نتيجة عدم تطبيقهم النصائح المتعلقة بالوقاية الشمسية . كما حدث لدى بعض المرضى صداع متقطع دون أن يترافق بغثيان أو إقياء أو اضطرابات بصرية .

حدث تساقط أشعار مألوف (أقل من 100 شعرة باليوم) عند مرضى معظمهم بعمر أقل من 21 سنة .

اضطربنا عند 10 مرضى من مرضى الدراسة (أي 1,3% من المرضى) إلى تخفيض جرعة الايزوترتونيدين بسبب ظهور الآثار الجانبية المزعجة مثل تشقق الشفاه و الألم العضلي وتغير المزاج ، وبعد إنقاص جرعة الإيزوترتونيدين تراجعت هذه الأعراض والعلامات وأصبح الدواء أكثر تحملاً .

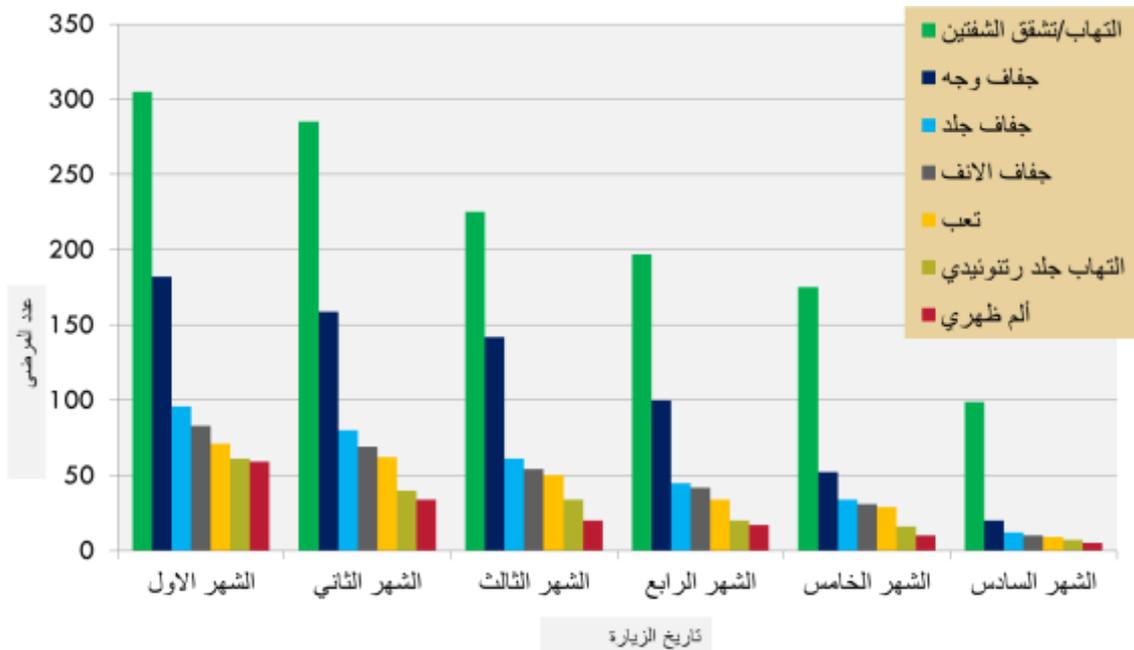
كما وجدنا أن حدوث الآثار الجانبية معتمد على جرعة الايزوترتونيدين المأخوذة ، أي عند زيادة الجرعة تصبح الآثار الجانبية أكثر تواتراً. وهذا مبين بالجدول التالي رقم (7)

الجدول رقم (7) معدل حدوث الآثار الجانبية الأقل شيوعاً لدى مجموعات الجرعة

المجموع	الجرعة (مغ/كغ/اليوم)			
	الجرعة العالية (1 - 0.5) n=237	الجرعة المتوسطة (0,49-0,26) n=285	الجرعة المنخفضة (0,25>) n=246	
46	21	14	11	تغيرات مزاج
40	18	13	9	الم مفصلي
29	18	5	6	جفاف لم
26	15	8	3	توهج الوجه
25	16	6	3	امسك
24	12	7	5	الم عضلي
23	16	6	1	الحكة
22	15	5	2	رعاف الأنف
19	11	5	3	التهاب الصوارين
16	7	5	4	تغيرات طمئية
14	8	5	1	هشاشة الجلد
13	6	5	2	دوخة
11	5	4	2	التنانات جذبية

نلاحظ من الجدول (7) حدوث تغيرات مزاج وتوهج وجه وإمساك وحكة وألم مفصلي عند مجموعة الجرعة العليا بنسبة أعلى من الجرعة المنخفضة والمتوسطة ($P < 0.05$)

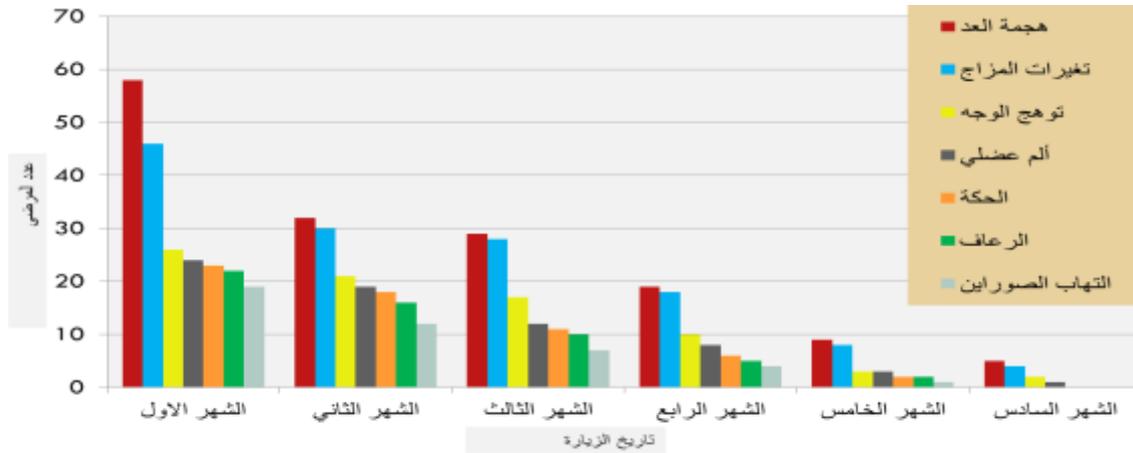
تطور الآثار الجانبية للإيزوترينتينوين خلال أشهر العلاج عند مرضى الدراسة :



المخطط رقم (8) تطور الآثار الجانبية للإيزوترينتينوين خلال أشهر العلاج عند مرضى الدراسة

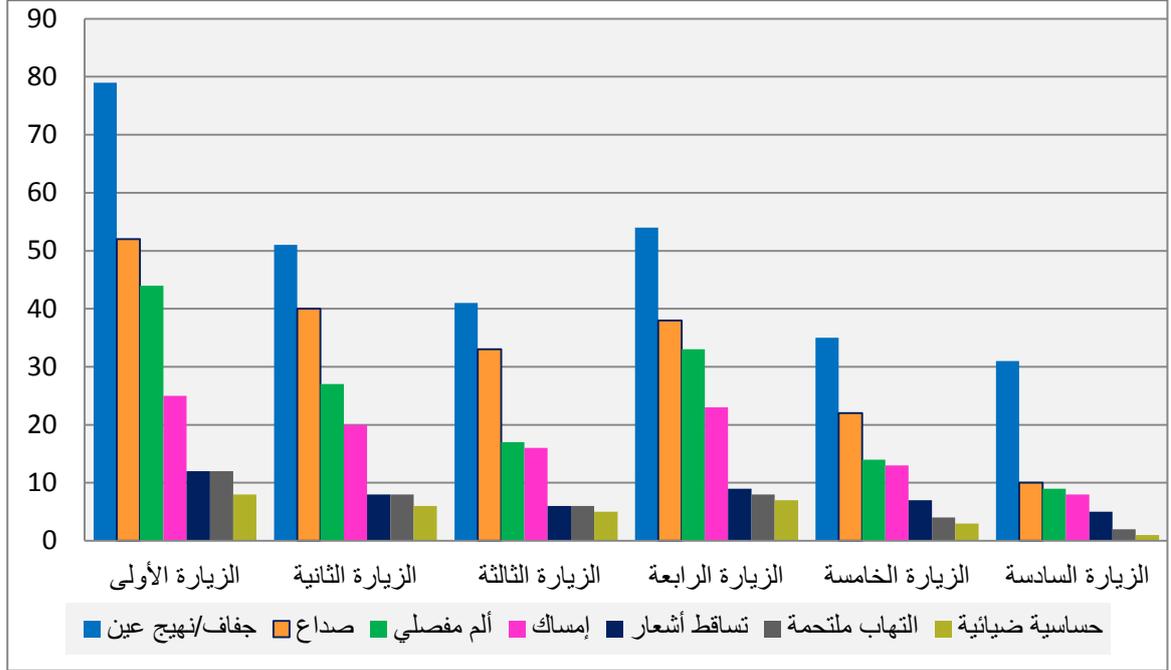
نلاحظ من المخطط (8) انخفاض تواتر حدوث بعض الآثار الجانبية مثل تشقق الشفتين، جفاف الوجه، جفاف الجلد، التهاب الجلد الرتنونيدي والألم الظهري مع استمرار العلاج بالإيزوترينتينوين . وجدنا في دراستنا ان معظم الآثار الجانبية كانت متوقعة الحدوث ويمكن تدبيرها وأظهرت تراجع تدريجي خلال أشهر العلاج بالإيزوترينتينوين ، سجلنا أعلى معدل

لحدوث الآثار الجانبية كنتشق الشفتين ،جفاف الجلد والانف، التعب، الأكرزما والألم الظهري خلال الشهر الأول من العلاج، ثم بدأت بالتناقص تدريجياً حتى الشهر السادس. وكذلك فإن كلاً من التهاب الصوارين، تغير المزاج، الألم العضلي، الحكمة والرعاف أبدت تناقصاً تدريجياً خلال أشهر العلاج ، كما يبين ذلك المخطط رقم (9)



المخطط رقم (9) تطور الآثار الجانبية للايزوترينتينون خلال أشهر العلاج عند مرضى الدراسة

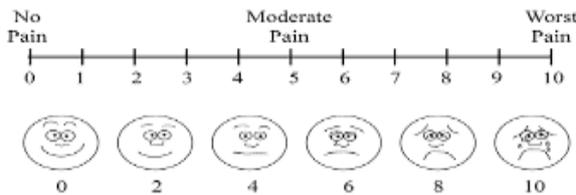
حدث خلال دراستنا سوء للعد الشائع (هجمة) في الشهر الأول من العلاج وخاصة مع العد الالتهابي والزوانات الكبيرة وعند البدء بجرعات عالية وأصاب 7,6% من المرضى بالزيارة الأولى، وتبعها فيما بعد تحسن تدريجي للعد. احتاج 3 مرضى من الذكور فقط مشاركة البريدلون لـ 2-3 اسابيع مع تخفيض جرعة الايزوترينتينون لتدبير الهجمة أما البقية فتمّ تخفيض الجرعة ومشاركة صادات جهازية لـ 4 اسابيع . كما حدث لمريض صداد شائع هجمة للصداف خلال الشهر الأول من العلاج بالايزوترينتينون ، تم تخفيض جرعة الايزوترينتينون لديه مع مشاركة كريم ستيرويدي والمطريات، ليتبعه تحسن تدريجي خلال العلاج مع رفع الجرعة لاحقاً دون حدوث أية هجمة أخرى. بالمقابل سجلت بعض الآثار الجانبية أعلى معدل حدوث في الشهر الأول ثم بدأت تتناقص بالحدوث حتى الشهر الرابع حيث سجلت فيه ذروة ثانية أخفض من ذروة الشهر الاول ، وذلك لكل من جفاف العين ،الصداع ،الألم المفصلي ،الامسك ،تساقط الاشعار ،الحساسية الضيائية و التهاب الملتحمة . لتأخذ ثانيةً منحى التناقص التدريجي حتى نهاية الشهر السادس من العلاج. وهذا مبين بالمخطط رقم (10)



المخطط رقم (10) تطور الآثار الجانبية للإيزوترينتوتينين خلال أشهر العلاج عند مرضى الدراسة

لدى متابعة المرضى بعد انتهاء العلاج، تلاشت جميع الآثار الجانبية خلال 10 أيام وسطياً. وخلال المتابعة المستمرة للمرضى لـ 15 شهر بعد نهاية العلاج بالإيزوترينتوتينين لم نسجل أي آثار جانبية باقية فيما ذلك من التغيرات البصرية كضبابية الرؤية والعشى الليلي. ولم نلاحظ أية مضاعفات. كما لم نسجل في دراستنا حدوث آثار جانبية خطيرة كالورم الدماغى الكاذب أو أدواء الأمعاء الالتهابية أو فرط التعظم.

- **شدة الآثار الجانبية المسجلة لدى مجموعات الدراسة حسب مقياس VAS % : مقياس**
النظير البصري VAS هو عبارة عن خط افقي 100 ملم يستخدم لقياس الظواهر الموضوعية، وقد أظهر مستوى عال من الموثوقية، استخدمناه لقياس التقييم الذاتي للمريض لشدة الآثار الجانبية، كانت تقاس شهرياً أثناء العلاج بالإيزوترينتوتينين يُطلب من المريض رسم x على الخط الأفقي المرقم من 0 حتى 100 ملم في المستوى الأكثر إزعاجاً له حيث :



- 0 تعني الأثر الجانبي غير مسجل
- من (1-44مم) تعني شدة الأثر الجانبي خفيفة
- من (45-74مم) شدة الأثر الجانبي متوسطة
- من (75-100مم) شدة الأثر الجانبي شديدة

لدى قياس شدة الآثار الجانبية عند مرضى دراستنا وجدنا أن معظم الآثار الجانبية كانت ذات شدة خفيفة، كما تناسبت شدة الآثار الجانبية طرماً مع جرعة الايزوترينتوتينين، وهذا مبين في الجدول (11)

الجدول رقم (11) شدة الآثار الجانبية المُسجلة لدى مجموعات الدراسة حسب مقياس VAS %

الشدة / الجرعة	جرعة منخفضة	جرعة متوسطة	جرعة عالية
شدة غير مسجلة	43%	19%	3%
شدة خفيفة	51%	74,8%	83%
شدة متوسطة	5.8%	6%	13%
شدة عالية	0,2%	0,2%	1%

لوحظ وجود علاقة ذات قيمة إحصائية بين شدة الأثر الجانبي والجرعة المتناولة من الإيزوترينوتئينين ، إذ لم تُسجل أية شدة لأثر جانبي خلال العلاج بالإيزوترينوتئينين عند 43% من المرضى ذوي الجرعة المنخفضة مقارنةً مع 19% من مرضى الجرعة المتوسطة و 3% فقط من مرضى الجرعة العليا . كما لوحظ زيادة تواتر عدد المرضى المسجلين لأثر جانبي ذي شدة خفيفة مع ازدياد جرعة الإيزوترينوتئينين ، وبالعلاقة هامة إحصائياً . لوحظ حدوث الآثار الجانبية بشدة خفيفة عند معظم المرضى الذين ظهرت لديهم آثار جانبية .

- **معدل الاستجابة للعلاج بالإيزوترينوتئينين :** أُعطي الإيزوترينوتئينين في دراستنا ل 24 أسبوع وسطياً ، تم خلالها تحري الاستجابة السريرية ، فيما بعد تمت المتابعة شهرياً لمدة 6 أشهر بعد الانقطاع عن العلاج، ثم كل شهرين لمدة 9 أشهر . وجدنا استجابة سريرية عالية واضحة لكل الجرعات ، وكانت الاستجابة السريرية معتمدة على الجرعة ، مع زيادة معدل الاستجابة للعلاج بشكل طردي مع زيادة جرعة العلاج بالإيزوترينوتئينين ($P < 0.05$) ، أما عدم الاستجابة للإيزوترينوتئينين فقد تناسب حدوثها عكساً مع زيادة الجرعة ($P < 0.05$) . فسجلت الجرعة العليا تحسناً سريرياً في نهاية الشهر الرابع من العلاج مقارنةً مع الجرعة المنخفضة التي سجلته في نهاية الشهر الخامس . احتاج 5% من مرضى الجرعة المنخفضة إلى 3 شهور إضافية من العلاج لتحقيق الاستجابة السريرية، في حين تم رفع الجرعة لدى 3% منهم لتحقيق التحسن السريري . وتم إضافة علاجات مشاركة بالإضافة للإيزوترينوتئينين حسب المرض الجلدي المُعالج لدى 6% من مرضى الجرعة المنخفضة . وهذا مبين في الجدول رقم (12)

الجدول رقم (12) معدل الاستجابة للعلاج بالإيزوترينوتينوين حسب مجموعات الدراسة

p-value	جرعة عالية n= 237 (%)	جرعة متوسطة n= 285 (%)	جرعة منخفضة n= 246 (%)	الاستجابة للعلاج
0.008	225 (94.9)	264 (92.6)	209 (85.0)	شفاء كامل للآفات
0.008	6 (2.5)	9 (3.2)	14 (5.7)	استجابة ممتازة
0.008	3 (1.3)	5 (1.8)	9 (3.7)	استجابة جيدة
0.001	2 (0.8)	4 (1.4)	6 (2.4)	استجابة بسيطة
0.002	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (3.3)	عدم استجابة

استجابة ممتازة (75-99%) _ استجابة جيدة (50-74%) _ استجابة بسيطة (مضبوط 25-49%)

لوحظ حدوث استجابة سريرية عالية بشكل واضح أي شفاء كامل للآفات عند مجموعات الدراسة كلها، مع وجود تناسب طردي بين جرعة الإيزوترينوتينوين المعطاة ومعدل الاستجابة العالية ($P<0.05$)، لكن وجد هناك تناسب عكسي بين جرعة الإيزوترينوتينوين من جهة وعدم الاستجابة من جهة أخرى ($P<0.05$).

- **معدل حدوث النكس** : وجدنا في دراستنا ان معدل النكس معتمد على جرعة الايزوترينوتينوين ، وشدة المرض الجلدي المُعالج ، ومعدل الجرعة التراكمية . وكان أكثر شيوعا عند مرضى العد الشائع ، ولدى المرضى الإناث في دراستنا، وهذا مبين في الجدول رقم (13)

الجدول رقم (13) معدل حدوث النكس لدى مجموعات الدراسة

المجموع	جرعة عالية	جرعة متوسطة	جرعة منخفضة	الشهر / عدد مرضى النكس
0	0	0	0	2
3	0	1	2	3
6	0	2	4	4
16	1	3	12	5
25	1	4	20	6
32	1	6	25	7
34	3	9	22	8
33	6	10	17	9
22	2	9	11	10
28	8	18	2	11
29	7	17	5	12
20	10	6	4	13
12	6	3	3	14
6	3	2	1	15
266	48	90	128	المجموع
34.62%	6.25%	11.71%	16.66%	النسبة من مجموع المرضى (n=768)

يلاحظ وجود تناسب عكسي بين مقدار الجرعة ومعدل حدوث النكس لدى مرضى الدراسة ($P < 0.05$). بينما يوجد تناسب طردي بين مقدار الجرعة و زمن حدوث النكس بعد إيقاف العلاج ($p < 0.05$).

نلاحظ من الجدول (13) زيادة حدوث معدل النكس لدى المرضى كلما قلت الجرعة المعطاة إذ بلغ معدل النكس 16.66% عند مرضى الجرعة المنخفضة ، و 11.71% عند مرضى الجرعة المتوسطة بينما بلغ معدل 6.25% عند المرضى الذين تلقوا جرعة عالية من الازوتريتوتئين .تناسب حدوث النكس لدى مجموعات الدراسة عكسا مع زيادة الجرعة، وبعلاقة هامة احصائيا . إذ بلغ معدل نكس مجموعة الجرعة المنخفضة 16,66% من مجموع المرضى الكلي مقارنة مع 6,25% لمجموعة الجرعة العالية . إن العمر ومدة المرض قبل البدء بالازوتريتوتئين لم تؤثر في نتيجة النكس في دراستنا ، في حين كان مكان العد وثيق الصلة بذلك ، إذ نكس 45% من عد الجذع بالمقارنة مع 25% بالوجه. سجلنا نسبة 40% من مرضى الجرعة المنخفضة تطلبوا إعادة العلاج بالازوتريتوتئين ، وكانت الآثار الجانبية نفسها لدى المريض عند إعادة العلاج . بالمقابل تطلب 14% من مرضى الجرعة العليا إعادة العلاج. لاحظنا سرعة حدوث النكس بعد انتهاء العلاج لدى مرضى الجرعة المنخفضة (وسطياً 6 أشهر) ، مقارنة مع الجرعة العليا التي تأخر حدوث النكس لديها (وسطياً 12 شهر).

• **معدل حدوث التغيرات المخبرية لدى مرضى الدراسة :** لوحظ حدوث تغيرات مخبرية عابرة لدى 8.07% من مرضى الدراسة ، وكان التغير المخبري الأكثر حدوثاً هو ارتفاع الشحوم الثلاثية الذي تناسب طردياً مع زيادة الجرعة ($P < 0.05$) ، أما بقية التغيرات المخبرية فكانت نادرة الحدوث وغير متعلقة بالجرعة وهذا مبين في الجدول رقم (14)

جدول رقم (14) معدل حدوث التغيرات المخبرية لدى مرضى الدراسة

التحليل / عدد المرضى	الجرعة المنخفضة (≤ 0.25) n=246	الجرعة المتوسطة (0.26-0.49) n=285	الجرعة العالية (0.5-1.0) n=237	القيمة المتوسطة
اضطرابات خملات الكبد	3	3	4	70 مغ /دل
↑ الكوليسترول الكلي	3	5	4	249 مغ/دل
WBC ↓	0	1	1	2500 كرية
Hb ↓	1	1	1	9.51
PLT ↑	1	1	0	517.3
TG ↑	5	9	19	196.5 مغ/دل

نلاحظ من الجدول (14) أن ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية المصلية عن المستوى الطبيعي الاضطراب الأكثر حدوثاً، حدثت بشكل وسطي في الاسبوع 8 من العلاج لدى الرجال والاسبوع 12 لدى النساء، وكان أكثر ملاحظة مع البدينين والذين لديهم قصة عائلية لارتفاع شحوم الدم، وحدث لدى 4.29% من مجموع المرضى الكلي. مريض واحد فقط احتاج لخافضات شحوم، في حين ارتفع معدل الكوليسترول الكلي عن المستوى الطبيعي بنسبة 1.56% من مجموع المرضى، وحدث الارتفاع بشكل وسطي في الاسبوع 12. وجدنا اضطراب عابر بوظائف الكبد لدى 1.30% من المرضى، حدث وسطياً في الاسبوع 8 من العلاج بقيمة متوسطة 70 مغ/دل، وعادت القيم إلى مستواها السوي مع استمرار العلاج بالإيزوترينتوتينين. لاحظنا زيادة معدل اضطراب الشحوم الثلاثية المصلي طرداً مع زيادة الجرعة ($P < 0.05$)، وكان هذا الاضطراب متعلق بالجرعة بشكل واضح في الاسبوع 8 و الاسبوع 12 خاصةً. اما بقية الاضطرابات المخبرية فلم تكن متعلقة بالجرعة. وهذا يبينه الجدول رقم (15)

الجدول رقم (15) تغيرات القيمة المتوسطة للشحوم الثلاثية TG خلال العلاج بالإيزوترينتوتينين لدى مرضى الدراسة

القيمة المتوسطة	$500 \leq$ Mg/dl	251-500 Mg/dl	≤ 250 mg/dl	الزيارة بالاسبوع
155	-	-	1	1
232.94	-	4	14	4
231.48	1	7	25	8
203.92	1	3	22	12
193.84	-	2	19	16
181.30	-	-	13	20
177.33	-	-	3	24

حصل ارتفاع قيم الشحوم الثلاثية في المصل لدى 4.29% من مرضى الدراسة، معظم الارتفاع في TG كان قليلاً ($250 \geq$ مغ/دل) و حدث خاصةً في الاسبوع 8 و 12 من العلاج، لم يُلاحظ زيادة مُطرده في قيم الشحوم الثلاثية مع استمرار العلاج.

معظم الاضطرابات المخبرية حدثت في الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج بالإيزوترينتوتينين، ومع استمرار العلاج عادت القيم المخبرية بمجملها إلى مستواها الطبيعي تدريجياً. أعدنا إجراء التحاليل المخبرية بعد شهر من انتهاء العلاج

بالايزوتريتنوين لأولئك المرضى الذين سجلوا اضطرابات مخبرية أثناء العلاج، وكانت جميعها ضمن المستوى الطبيعي.

الدراسات المقارنة

1. دراسة Marius Rademaker وزملائه (Marius R et al , 2010) الأسترالية والتي أجريت على 1743 مريض يتناولون الإيزوتريتنوين للعديد من الأمراض الجلدية (كالحب الشائع، وردية الوجه، التهاب الأجرية الشعرية، الاكزيما الدهنية وحالات جلدية أخرى..)، تم تقسيم المرضى إلى 4 مجموعات حسب الجرعة 1. مجموعة الجرعة المنخفضة جداً (very low (0-0.25 مغ/كغ/اليوم) 2. مجموعة الجرعة المنخفضة (low (0.26-0.50 مغ/كغ/اليوم) 3. مجموعة الجرعة المتوسطة (medium (0.51-0.75 مغ/كغ/اليوم) 4. الجرعة العالية (high (0.76-1 مغ/كغ/اليوم) . أظهرت الدراسة عدم حدوث آثار جانبية عند 322 مريضاً معظمهم كانوا ممن تناول جرعة منخفضة >0,25 مغ/كغ من الإيزوتريتنوين يومياً من أصل 1743 مريضاً خلال فترة تلك الدراسة (أي بنسبة 18,5%) ، كان الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً تشقق الشفتين الذي حدث بنسبة 78% ، تلاه التهاب الجلد اليرقانوي والتعب اللذين حدثا بنسبة 12% لكل منهما ، كما سجلت حدوث تشقق الشفتين عند 47% والإكزيما عند 7% والتعب عند 5% ممن تناولوا جرعة منخفضة من الإيزوتريتنوين (>0,25 مغ/كغ يومياً) بالمقارنة مع 96% ، 16% ، 18% على التوالي لدى مرضى المجموعة التي عولجت بجرعة عالية <0,75 مغ/كغ يومياً وهذا ما يؤكد العلاقة الهامة بين الجرعة المعطاة والآثار الجانبية . لم تسجل حدوث أي أفكار انتحارية أو محاولة انتحار . كانت الاستجابة السريرية مرتفعة لكل الجرعات ، وزاد معدل الاستجابة بازدياد الجرعة حيث كان هناك اختلاف هام احصائياً في الاستجابة السريرية بين الجرعات المختلفة. كما سجلت اضطراب الشحوم لدى (2,5%) ، مقابل (1,1%) اضطرت وظائف الكبد لديهم بشكل عابر أثناء العلاج بالايزوتريتنوين . أما الاضطرابات المخبرية الأخرى فبذت قليلة الحدوث وغير هامة سريريا وإحصائياً وتضمنت ارتفاع كلاً من صفيحات الدم المحيطي ومستوى البروتين الكلي وتعداد الكريات البيض والحمز .

2. دراسة Peter-R. Hull وزملائه (Peter R. Hull ,2000) الكندية والتي أجريت على 189 مريض يتناولون الايزوتريتنوين لعلاج العد الشائع العقيدي الكيسي وهي الدراسة الوحيدة من المقالات المرجعية التي درست التغييرات الشهرية للآثار الجانبية ، كان مدة العلاج الكلية في الدراسة 4 أشهر ، تبين خلالها ان معدل حدوث الآثار الجانبية أعلى في الشهر الأول من العلاج بالايزوتريتنوين لتسجل تراجع تدريجي لاحق لكل من تشقق الشفتين ، الجفاف ، الاكزيما ، تشقق الصوارين والرعاف . فيما أبدى كل من جفاف العين ، التهاب الملتحمة والألم المفصلي ارتفاع آخر في معدل الحدوث في الشهر الثالث من العلاج ، في حين بلغ تساقط الاشعار ارتفاعه في الشهر الرابع من العلاج . لازم تشقق الشفتين المرضى طول فترة العلاج ، حدث في الزيارة الأولى بنسبة 93% من المرضى وبلغ في الشهر الرابع معدل 76% من المرضى . في حين أصابت الاكزيما نصف المرضى بالزيارة الأولى ثم تناقصت بشكل واضح خلال العلاج .

3. في دراسة Piotr Brezezinski وزملائه (Brezezinski ,2017) الاستيعادية لدراسة الآثار الجانبية لـ 3,525 مريض عد شائع يعالج بالايزوتريتنوين في بولندا ورومانيا من عام 2012 حتى 2016 . جفاف الشفاه كان الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً إذ حدث عند 100% تلاه الجفاف بنسبة 97,94% وتوهج الوجه بنسبة 66,21% . كانت معظم الآثار الجانبية خفيفة الشدة ومتحملة جيداً من قبل المرضى ولم تستدعي التوقف عن الإيزوتريتنوين . كما سجل

ازدياد عابر بمستوى الكولسترول الكلي والشحوم الثلاثية المصلي عن المستوى الطبيعي لدى 3,8% من المرضى، مقابل 2,9% مريض ارتفع مستوى انزيمات الكبد لديهم أثناء العلاج فوق المستوى الطبيعي بشكل عابر.

4. في دراسة John S. Strauss (John S, et al ,1984) وزملائه الأميركية متعددة المراكز والتي أجريت على 150 مريض عد شائع عقيدي معدن بثلاث جرعات مختلفة (0.1- 0.5- 1 مغ/كغ/اليوم) . سجلت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً إذ حدث تشقق الشفاه بنسبة 87% من مجموع المرضى الكلي (حدث في الجرعة المنخفضة 0.1 مغ/كغ/يومياً بنسبة 77% مقابل 95% عند مرضى الجرعة المتوسطة 0.5 مغ/كغ/اليوم و 93% لدى الجرعة العالية 1مغ/كغ/يومياً)، تلاه جفاف الجلد بنسبة 76% ثم جفاف الأنف بنسبة 70% ، تلاه تهيج العين والحكة بنسبة 52% و 48% على التوالي . كما وجدت علاقة هامة احصائياً بين حدوث الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى مرضى الجرعة العليا مقارنة مع الجرعة المنخفضة ، كما زادت معظم الآثار الجانبية بازدياد الجرعة. وجدت استجابة سريرية مرتفعة لدى كل الجرعات، لكن دون وجود اختلاف في الاستجابة السريرية بين الجرعات. كما زاد معدل النكس لدى مرضى الجرعة المنخفضة بنسبة 42% مقابل 10% لدى مرضى الجرعة العليا .وحدث سريعاً بعد انتهاء العلاج لدى مرضى الجرعة المنخفضة . كما وجدت اضطرابات مخبرية عابرة لدى <10% من المرضى تقريباً، وكان ارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية متعلق بالجرعة بشكل واضح وكان الاضطراب المخبري الأكثر حدوثاً لدى المرضى .

الاستنتاجات والتوصيات :

- وجدنا في دراستنا أن الايزوترينتينوين يستخدم لعلاج العديد من الأمراض الجلدية بنجاح وفعالية مع حدوث منخفض للآثار الجانبية الشديدة ،وبحال حدوثها كان تخفيض الجرعة كفيلاً بحل المشكلة .
- أظهرت هذه الدراسة أن معظم المعالجين بالاييزوترينتينوين كانوا راضين جداً عن العلاج وأغلب آثارهم الجانبية كانت قليلة ويمكن التنبؤ بها بشكل كبير ومتحملة جيداً وذات شدة خفيفة ومؤقتة عادة وسهلة التدبير من قبل المريض ولم تتطلب التوقف عن العلاج .
- أظهرت دراستنا أن الآثار الجانبية للايزوترينتينوين معتمدة بشكل صريح على الجرعة، حيث تناسب حدوثها لدى المرضى طردياً مع زيادة جرعة الايزوترينتينوين، كما وجدنا علاقة هامة احصائياً بين حدوث الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى مرضى الجرعة العليا مقارنة مع الجرعة المنخفضة خاصةً.
- كما لاحظنا أن معظم المرضى سجلوا شدة خفيفة للآثار الجانبية ،مع زيادة تواتر عدد المرضى المسجلين لشدة خفيفة للآثار الجانبية عند ازدياد جرعة الايزوترينتينوين ، وعلاقة هامة احصائياً .
- لاحظنا أن جفاف/ تشقق الشفتين كان الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً ،لازم المرضى طول فترة العلاج بنسب متفاوتة ، إذ حدث في الزيارة الاولى بنسبة 67,3% من المرضى ،ليصل لنسبة 12,89% خلال الزيارة السادسة(شهر6) من العلاج .كما سجلنا أعلى معدل لحدوث الآثار الجانبية كتشقق الشفتين ، جفاف الجلد والانف ، التعب ، الاكزيما والألم الظهري خلال الشهر الاول من العلاج ، ثم بدأت بالتناقص تدريجياً حتى الشهر السادس . وكذلك فإن كلاً من التهاب الصوارين ، تغير المزاج ،الألم العضلي ،الحكة والرعاف أبدت تناقصاً تدريجياً خلال أشهر العلاج .بالمقابل سجلت بعض الآثار الجانبية أعلى معدل حدوث في الشهر الأول ثم بدأت تتناقص بالحدوث حتى الشهر الرابع حيث سجلت فيه ذروة ثانية أخفض من ذروة الشهر الاول ، وذلك لكل من جفاف العين ،الصداع ،الألم

المفصلي، الامساك، تساقط الأشعار، الحساسية الضيائية، والتهاب الملتحمة. لتأخذ ثانيةً منحى التناقص التدريجي حتى نهاية الشهر السادس من العلاج.

- لم نسجل في دراستنا حدوث آثار جانبية خطيرة كالورم الدماغى الكاذب او ادواء الامعاء الالتهابية او فرط التعظم.. كما لم نسجل حدوث اي افكار انتحارية او محاولة انتحار.
- وجدنا استجابة سريرية عالية واضحة لكل الجرعات، وكانت الاستجابة السريرية معتمدة على الجرعة، مع زيادة معدل الاستجابة للعلاج بشكل طردي مع زيادة جرعة العلاج بالايوزورتوتوين ($P < 0.05$)، أما عدم الاستجابة للايزورتوتوين فقد تتاسب حدوثها عكسا مع زيادة الجرعة ($P < 0.05$).
- سجلنا حدوث اضطرابات مخبرية عابرة لدى 8,07% من مجموع المرضى الكلي، وكان ارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية المصلي الأكثر حدوثاً 4,29%، معظم الاضطرابات المخبرية حدثت في الأشهر الثلاثة الاولى من العلاج بالايوزورتوتوين، ومع استمرار العلاج عادت القيم المخبرية بمجملها إلى مستواها الطبيعي تدريجياً.
- تكمن قوة دراستنا كونها تدرس علاقة الآثار الجانبية بجرعة الإيزورتوتوين لدى مختلف الأعمار والأمراض الجلدية المتعددة، كما تدرس التغييرات الشهرية لهذه الآثار الجانبية وطريقة تطورها مع استمرار العلاج، بالإضافة إلى فعالية العلاج وعلاقته بالجرعة مع مراقبة طويلة نسبياً (15 شهر).
- يجب أن يُعطى المرضى الذين وافقوا على أخذ الإيزورتوتوين المعلومات والنصائح بشكل مفصل عن الدواء والآثار الجانبية المتوقعة وكيفية تدبيرها ووصفة تحوي جرعة الدواء وطريقة أخذه مع واقي شمسي ومطري للشفاة. ومراقبة المريض بشكل دوري لتحري ظهور أي آثار جانبية وتدبيرها لضمان تحمل أفضل للمريض.
- من المهم تثقيف المرضى حول الخطورة الكامنة للدواء على الامساخ Teratogenicity، والتأكيد على إجراء اختبار حمل لكل النساء ذوات إمكانية الحمل قبل أسبوعين من البدء بالعلاج واختبار شهري لنفي الحمل قبل البدء بتجديد الوصفة، وبعد شهر من إنهاء العلاج بالايوزورتوتوين.
- نوصي بعدم إجراء التحاليل المخبرية الشاملة شهرياً ولكل المرضى بشكل روتيني كما كان العهد سابقاً، وإنما اقتصار اجرائها على المرضى الذين يتناولون جرعة 40 مغ وما فوق، واقتصارها على اختبار شحوم المصل وأنزيمات الكبد عند بداية العلاج وبعد شهرين من تناول الدواء فقط، كما ننصح بمراقبة أكثر تكراراً يقررها وجود قصة مرضية سابقة لدى المريض أو بحال كانت التحاليل المخبرية مضطربة أصلاً قبل البدء بالعلاج.
- ننصح بأن يتم اختيار جرعة الايزورتوتوين لكل مريض على حدة، ويؤخذ بالاعتبار كلا من عمر المريض ونوع المرض الجلدي لديه وشدته. ننصح بجرعة 0,5-1 مغ/كغ يوميا والوصول لجرعة تراكمية <120 مغ/كغ لضمان استجابة سريرية أكثر استمراراً وأكثر نجاحاً في منع النكس والتندب لدى مرضى العد الشائع الشديد، على أي حال جرعات أخفض قد تكون ضرورية عندما تكون الآثار الجانبية غير مُتحملة من قبل المرضى وبحال كان المرض الجلدي متوسط إلى خفيف الشدة.
- يجب القيام في منطقتنا بدراسات سريرية أخرى أكثر عمقاً وتفصيلاً لتأكيد العلاقة بين فعالية الايزورتوتوين وكلاً من الأمراض الجلدية المذكورة في بحثنا هذا على حدة.

المراجع :

1. AHMAD ,H.M. *Analysis of clinical efficacy ,side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris reciving single versus twice daily dose of oral isotretinoin.* Dermatologic Therapy ,(2015); 28,151-157.
2. MCLANE J. *Anlysis of common side effects of isotretinoin .* J Am Acad Dermatol 2001 ; 45:S188-94.
3. B AMICHAÏ& M H GRUNWALD *Isotretinoin in dermatology,*Journal of Dermatological Treatment, (2000); 11:4, 219-240