

*Beata Bergler-Czop, Ligia Brzezińska-Wcisło

Skórno-śluzówkowe objawy uboczne retinoidów doustnych w terapii trądziku pospolitego

Skin-mucous side effects of the retinoids in the therapy of acne vulgaris

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

St e s z c z e n i e

Wstęp. Trądzik pospolity jest najczęściej diagnozowaną dermatozą u chorych pomiędzy 11. a 30. rokiem życia. Uważa się, że dotyczy on około 80% osób w tej grupie wiekowej lub nawet, uwzględniając ogniska mało nasilone, 100% młodych ludzi.

Cel, materiał, metody. Celem pracy była ocena zmian parametrów skóry: wilgotności, przeznaskórkowego parowania wody (TEWL) oraz innych skórno-śluzówkowych objawów ubocznych podczas terapii doustną izotretinoiną. Badania przeprowadzono wśród 155 chorych leczonych z powodu różnych postaci klinicznych trądziku preparatem izotretinoiny doustnej w Klinice Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2009-2011 – I grupa oraz wśród pacjentów, którzy w okresie pomiędzy 2-5 lat wcześniej leczenia byli izotretinoiną doustną – II grupa, a także u 40-osobowej zdrowej grupy kontrolnej.

Wyniki, wnioski. Na podstawie przeprowadzonych analiz wywnioskowano, że nowy schemat terapii, który jest najkorzystniejszą formą dawkowania izotretinoiny, polega na stosowaniu stałej dawki leku 0,4-1,0 mg/kg mc./dobę bez modyfikacji w trakcie leczenia. Efekty takiego modelu leczenia są najlepsze, terapia najkrótsza, a objawy skórno-śluzówkowe podobne, a nawet mniej nasilone niż przy innych ocenianych schematach podawania retinoidu.

Słowa kluczowe: trądzik pospolity, izotretinoina, objawy uboczne

S u m m a r y

Introduction. Acne vulgaris is one of the most commonly diagnosed dermatosis in patients aged 11-30 years. It is believed to be found in about 80% of patients in this age group but if considering forms of mild intensity, even 100% of adolescents may be affected.

Aim, materials, methods. The aim of this work was to assess the skin parameters such as: moisturisation, transepidermal water loss (TEWL) and others skin-mucous side effects during oral treatment with isotretinoin. The tests were performed in 155 patients treated for different clinical forms of acne with an oral isotretinoin preparation in the Dermatology Clinic of the Medical University of Silesia in Katowice in 2009-2011 – I group and the patients treated with oral isotretinoin 2 and 5 years ago – II group. The control group consisted of 40 healthy individuals.

Results, conclusions. On the basis of performed analyses it was concluded that the new therapy schema is the most advantageous form of isotretinoin dosing and it involves the use of a constant drug dose – 0.4-1.0 mg/kg b.m./day without modification during treatment. The effects of such a model of treatment are most efficient, the treatment shortest and the mucosa-skin symptoms are similar, even less pronounced than for other schema of retinoid dosing.

Key words: acne vulgaris-isotretinoin-side effects

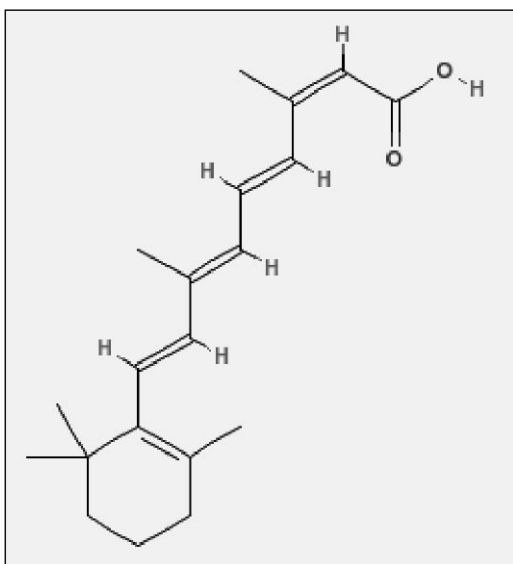
WSTĘP

Trądzik pospolity jest najczęściej diagnozowaną dermatozą u chorych pomiędzy 11. a 30. rokiem życia. Uważa się, że dotyczy on około 80% osób w tej grupie wiekowej lub nawet, uwzględniając ogniska mało nasilone, 100% młodych ludzi. Zmiany, które zazwyczaj pojawiają się w drugiej dekadzie życia, z czasem są coraz

mniej nasilone i ustępują pod koniec tej dekady lub na początku trzeciej. Zmiany w 95% są umiejscowione na twarzy i w górnych okolicach tułowia, sporadycznie w innych partiach ciała. Ze względu na tą lokalizację oraz przewlekły charakter schorzenia niejednokrotnie stanowi ono poważny problem psychologiczny dla pacjenta (1, 2).

Grupa retinoidów obejmuje witaminę A i wszystkie jej pochodne (3). Działanie pochodnych witaminy A na proliferację keratynocytów po raz pierwszy zauważono w roku 1949. W terapii miejscowej roztwór tretinoiny po raz pierwszy zastosowano w 1971 roku. Od tego czasu wprowadzono wiele modyfikacji, które poprawiły tolerancję tej terapii (4).

Konsensus z 2009 roku, dotyczący leczenia trądziku zmienił znacznie podejście do terapii pochodnymi witaminy A: we wszystkich postaciach trądziku (z wyjątkiem kobiet w ciąży) terapia skojarzona, oparta o retinoidy miejscowe lub ogólne (trądzik skupiony) jest leczeniem pierwszego rzutu (5) (ryc. 1).



Ryc. 1. Budowa chemiczna izotretinoiny (źródło: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Pochodne witaminy A w trądziku stosujemy zależnie od wskazań w terapii miejscowej i ogólnej.

Wskazaniem do ogólnego podawania retinoidów są ciężkie postaci trądziku, takie jak: skupiony, odwrócony, piorunujący, nasilony grudkowo-krostkowy (6). Obecnie wskazania rozszerza się jednak do wszystkich postaci trądziku, które nie reagują na inne formy terapii, a stanowią problem psychologiczny dla pacjenta (5-7).

Zalecanym lekiem jest izotretinoina, która chemicznie stanowi syntetyczny stereoizomer kwasu all-trans retinowego (kwas 13-cis retinowy) (6). Jej poprzednikiem była tretinoina, charakteryzująca się mniejszą skutecznością i częściej występującymi objawami niepożądanymi. Obecnie uważamy, że izotretinoina jest prolekiem, a aktywnym metabolitem wewnątrzkomórkowym jest tretinoina (8). Objawy uboczne izotretinoiny podzielono na kilka grup:

1. Bardzo częste objawy uboczne ($> 1/10$): skóra i tkanka podskórna: zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry, złuszczenie, świąd, rumień, urażalność, cechy przypominające wyprysk dłoni, wątroba i drogi żółciowe: wzrost poziomu transaminaz, mięśnie i stawy: bóle mięśni, sta-

wów, zmniejszona tolerancja wysiłku, gospodarka tłuszczowa: wzrost poziomu trójglicerydów, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, narząd wzroku: zapalenie powiek, spojówek, suchość oka, podrażnienie, układ krwiotwórczy i układ chłonny: niedokrwistość, przyspieszone OB, małopłytkowość, nadpłytkowość.

2. Częste objawy uboczne ($> 1/100$): układ krwiotwórczy i układ chłonny: neutropenia, układ nerwowy: bóle głowy, układ oddechowy: krwawienia z nosa, suchość śluzówek nosa, gospodarka lipidowa: wzrost stężenia cholesterolu, glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz.
3. Rzadkie objawy uboczne $> 1/10\ 000$: układ immunologiczny: alergiczne zmiany skórne, reakcje anafilaktyczne, zaburzenia psychiczne: depresja, lęk, skłonność do agresji, zmiany nastroju, skóra i tkanka podskórna: łysienie.
4. Bardzo rzadkie objawy uboczne $< 1/10\ 000$: zakażenia: zakażenia skóry i błon śluzowych bakteriami Gramm +, krew i układ chłonny: limfadenopatia, metabolizm: cukrzyca, hyperurykemia, zaburzenia psychiczne: zaburzenia zachowania, myśli samobójcze, układ nerwowy: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (*pseudotumor cerebri*), senność, drgawki, narząd wzroku: nieostre widzenie, zaćma, zaburzenie widzenia barw, zła tolerancja szkielek kontaktowych, pogorszenia widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, światłowstręt, słuch i błędnik: upośledzenie słuchu, naczynia krwionośne: alergiczne zapalenie naczyń, Ziarniak Wegenera, układ oddechowy: skurcz oskrzeli, chrypka, układ pokarmowy: zapalenie jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego, biegunka, nudności, zapalenie trzustki, wątroba: zapalenie wątroby, skóra i tkanka podskórna: trądzik piorunujący, zaostrzenie objawów trądziku, hirsutyzm, dystrofia paznokci, zanokcica, przebarwienia, nadpotliwość, nadwrażliwość na światło, mięśnie i stawy: zapalenie mięśni, stawów, przedwczesne kostnienie przynasad kości, zapalenie ścięgien, wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi (9-14).

CEL PRACY, MATERIAŁ, METODY

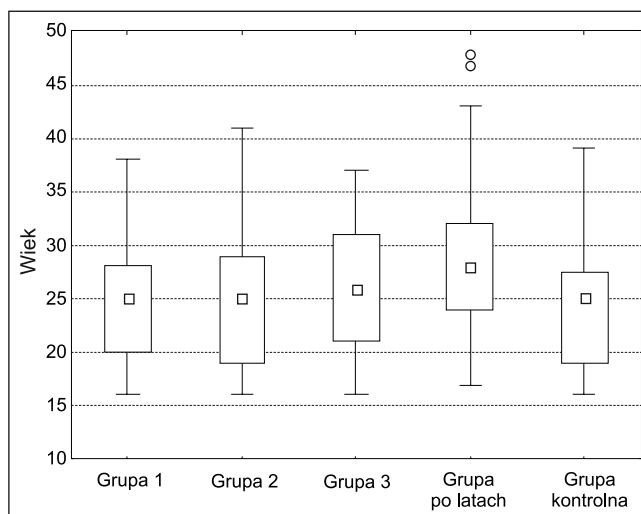
Celem pracy była ocena zmian parametrów skóry: wilgotności, przeznaskórkowego parowania wody (TEWL), a także częstości występowania subiektywnych objawów skórno-śluzówkowych odczuwanych przez chorych podczas terapii doustną izotretinoiną.

Badania przeprowadzono wśród 155 chorych leczonych z powodu różnych postaci klinicznych trądziku preparatem izotretinoiny doustnej w Klinice Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2009-2011 – I grupa oraz wśród pacjentów, którzy w okresie pomiędzy 2 i 5 lat wcześniej leczeni byli izotretinoiną doustną – II grupa, a także u 40-osobowej zdrowej grupy kontrolnej (ryc. 2).

Wszystkich pacjentów grupy I podzielono na 3 podgrupy:

1. grupa, w której stosowano stałą dawkę izotretinoiny pomiędzy 0,2-0,4 mg/kg m.c./dobę
2. grupa, w której stosowano stałą dawkę izotretinoiny > 0,4-1,0 mg/kg m.c.
3. grupa, w której stosowano wyjściowo dawki wyższe > 0,4-1,0 mg/kg m.c./dobę, a następnie stopniowo dawkę zredukowano do 0,2-0,4 mg/kg m.c./dobę.

Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych osób (20 kobiet i 20 mężczyzn) – bez schorzeń towarzyszących, nie pobierających żadnych leków ogólnych (w tym środków antykoncepcyjnych) i nie stosujących leków miejscowych przez okres 3 miesiące przed badaniem.



Ryc. 2. Rozkład wieku w grupach badanych i w grupie kontrolnej.

W czasie wizyty kwalifikacyjnej (-1) zbierano wywiad dotyczący przebiegu choroby i dotychczasowego leczenia oraz wykonywano badanie fizykalne. Nasilenie trądziku oceniane było skalą „FDA global grade” ilościową. Ocena wykonywana była cały czas przez tego samego lekarza. Ocenie punktowej poddawano zmiany na twarzy.

W trakcie wizyty „0” u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, wykonywano badanie kliniczne,

ustalano dawkę początkową leku (w mg/kg m.c./dobę). U kobiet wykonywano test ciąży. Lek włączono po miesiącu stosowania antykoncepcji. Pacjenci pouczeni byli o zasadach standardowej pielęgnacji emolientami.

Przy pomocy aparatu diagnostycznego MPA 5 z sensorem warunków zewnętrznych (urządzenie medyczne – deklaracja zgodności EC 93/42/EEC) zawierającego: Tewameter TM300 i Corneometer CM825 przeprowadzano ocenę parametrów skóry: wilgotności i przena-skórkowego parowania wody.

W trakcie wizyty „1” po 3 miesiącach leczenia oraz w trakcie wizyty „2” po 6 miesiącach terapii, u pacjentów leczonych, wykonywano badanie kliniczne, obliczano dawkę sumaryczną przyjętego leku (w mg/kg m.c.), zbierano wywiad w kierunku objawów ubocznych (w skali 4-punktowej dla każdego objawu 0 – brak, 1 – łagodny, 2 – średni, 3 – nasilony) (suchość i pieczenie czerwieni wargowej, suchość skóry, suchość oka, suchość błon śluzowych, świąd, zaczerwienienie skóry, złuszczenie skóry). Przy pomocy aparatu diagnostycznego MPA 5 przeprowadzano ocenę jw.

W grupie II (2-5 lat po leczeniu izotretinoiną) oraz w grupie kontrolnej wykonano badania parametrów skóry (wilgotność, TEWL).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego – uchwała nr KNW/0022/KB1/179/I/10.

WYNIKI

Objawy uboczne – skórno-śluzówkowe

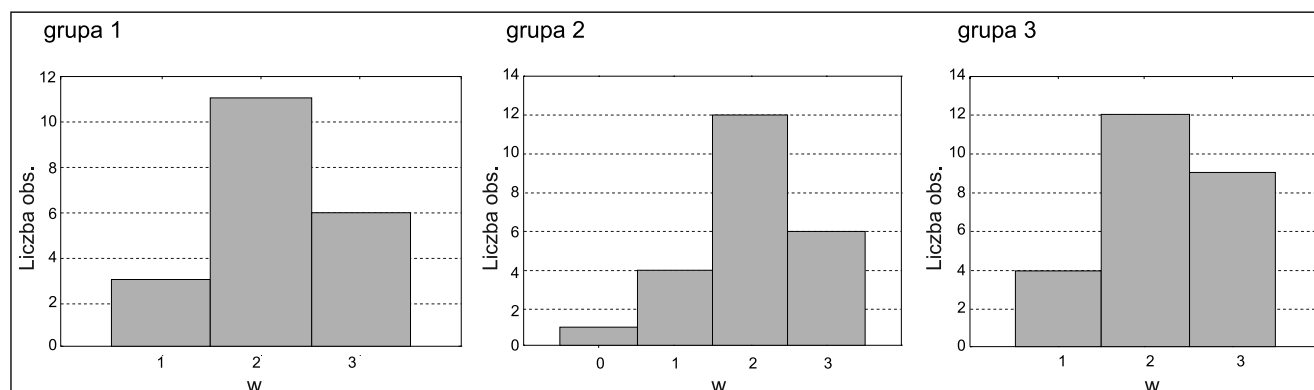
Zapalenie czerwieni wargowej

Zapalenie czerwieni wargowej obserwowano z różnym nasileniem u 98,53% pacjentów po 3 i po 6 miesiącach terapii izotretinoiną (ryc. 3, 4).

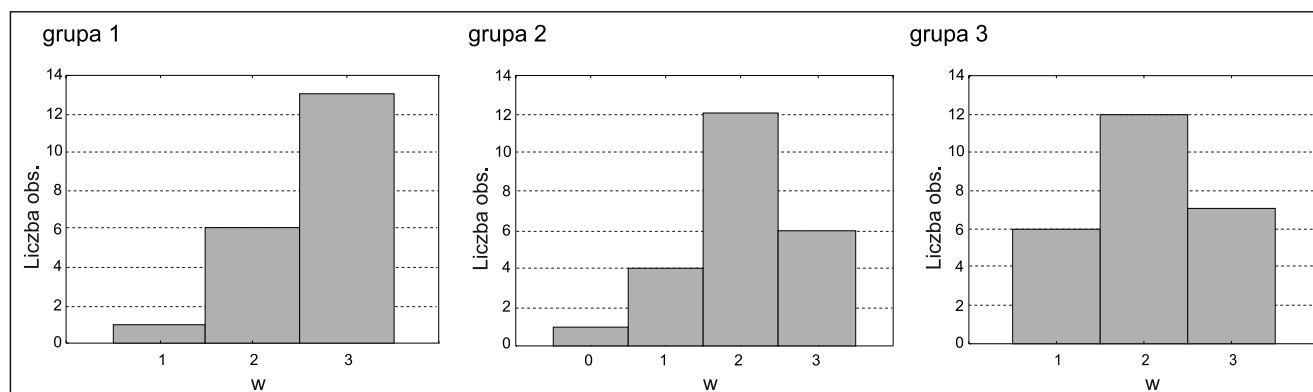
Porównując wykresy ze sobą widać, że na wizycie po 3 miesiącach nasilenie zapalenia czerwieni wargowej w grupach jest porównywalne, natomiast po 6 miesiącach grupa 1 różni się od pozostałych – nasilenie objawu jest tu znamienne większe.

Suchość skóry

Uczucie suchości skóry stwierdzono u 100,0% pacjentów w trakcie leczenia.



Ryc. 3. Średnie nasilenie *cheilitis* w grupach badanych po 3 miesiącach.



Ryc. 4. Średnie nasilenie cheilitis w grupach badanych po 6 miesiącach.

Z wykresów wynika, że grupa 2 i grupa 3 są do siebie podobne. Różnice wydają się wystarczające, aby pomimo pozytywnego wyniku testu stwierdzić, że istnieje wyraźna różnica w rozkładzie pomiędzy grupą 1, a pozostałymi. Test wydaje się potwierdzać jedynie twierdzenie, że średnie nasilenie suchości skóry w okresie „1” w każdej z grup jest zbliżone. W okresie „2” w grupie 1 widać znaczną różnicę w ilości osób o nasileniu objawów „3” w stosunku do pozostałych grup. Wnioskujemy, że grupa 1 różni się od pozostałych (ryc. 5, 6).

Objawy suchości spojówek

Suchość spojówek oczu obserwowano u około 50% chorych, zarówno w 3 jak i w 6 miesiącu terapii. W obu okresach nasilenie objawu nie zależało od modelu terapii (ryc. 7).

Objawy suchości błon śluzowych

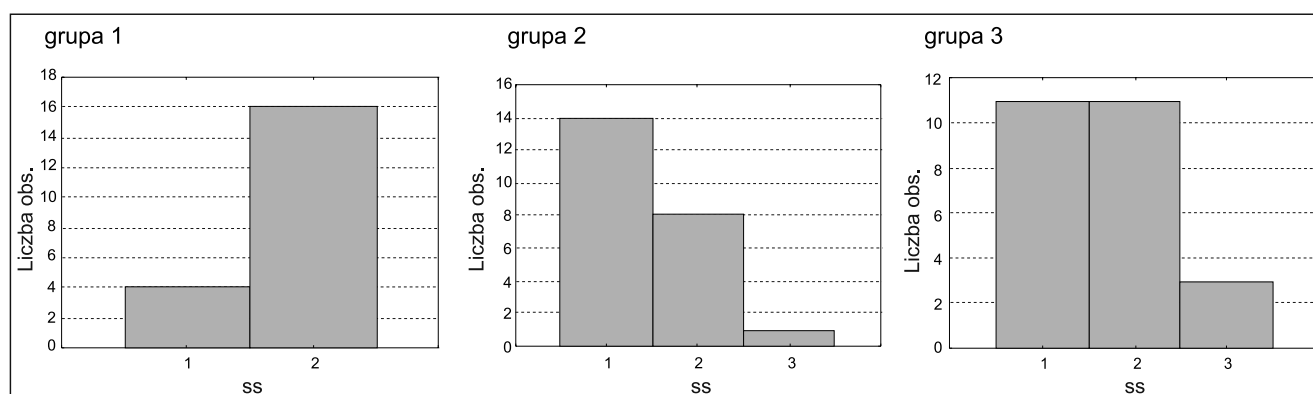
Ww. objawy w trakcie terapii obserwowano u 70,59% badanych pacjentów.

Nasilenie suchości błon śluzowych zostało ponownie zbadane po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii („2”). Nie stwierdzono żadnej różnicy w stosunku do poprzedniego okresu badań. Stwierdzamy, że we wszystkich grupach nasilenie objawów jest takie samo (ryc. 8).

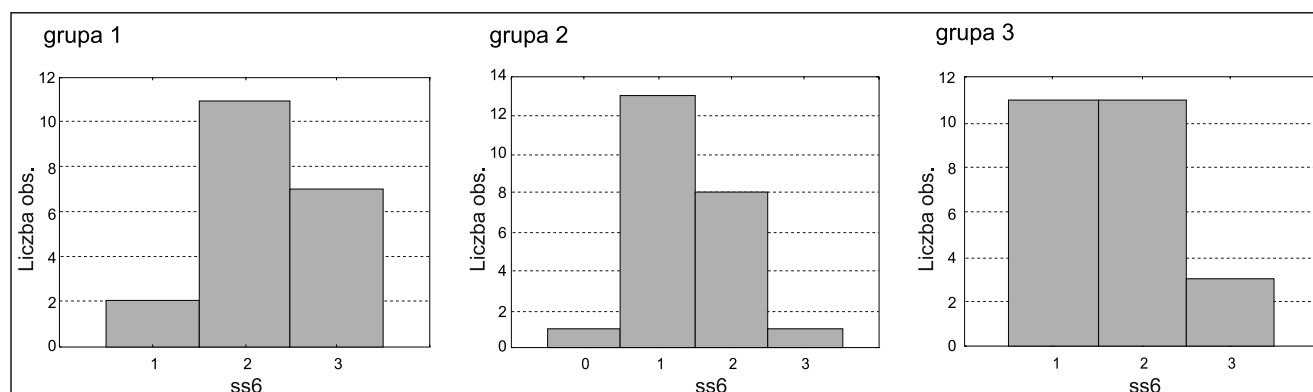
Świąd skóry

Na świąd w czasie leczenia retinoidem doustnym skarżyło się 67,65% pacjentów.

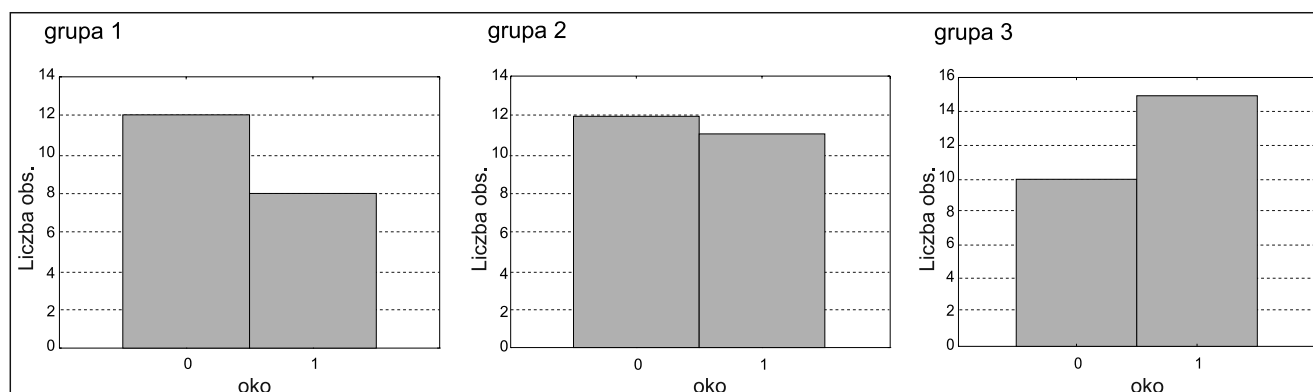
Rozkład w grupach 2 i 3 różni się istotnie od rozkładu w grupie 1. Analiza w czasie wykazała, że objawy nie nasiliły się w „2” okresie w żadnej z grup (ryc. 9).



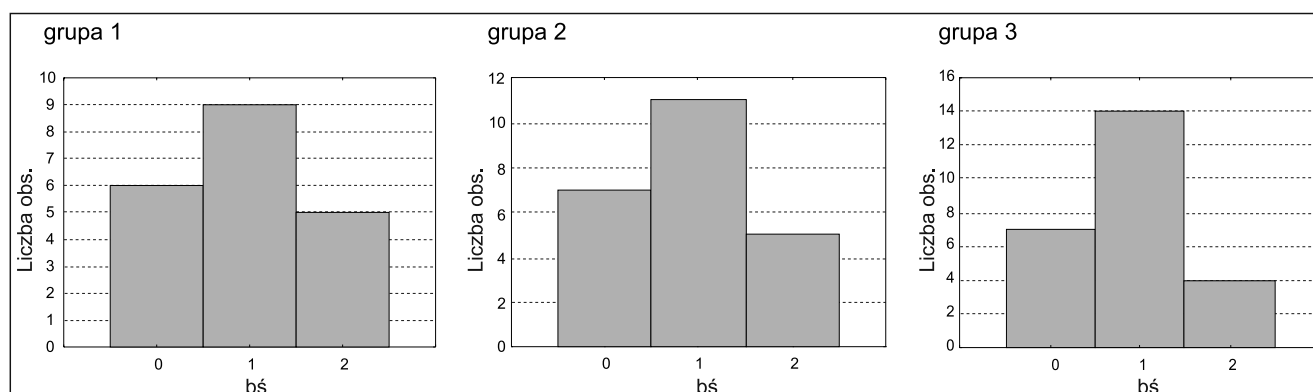
Ryc. 5. Średnie nasilenie suchości skóry w grupach badanych po 3 miesiącach.



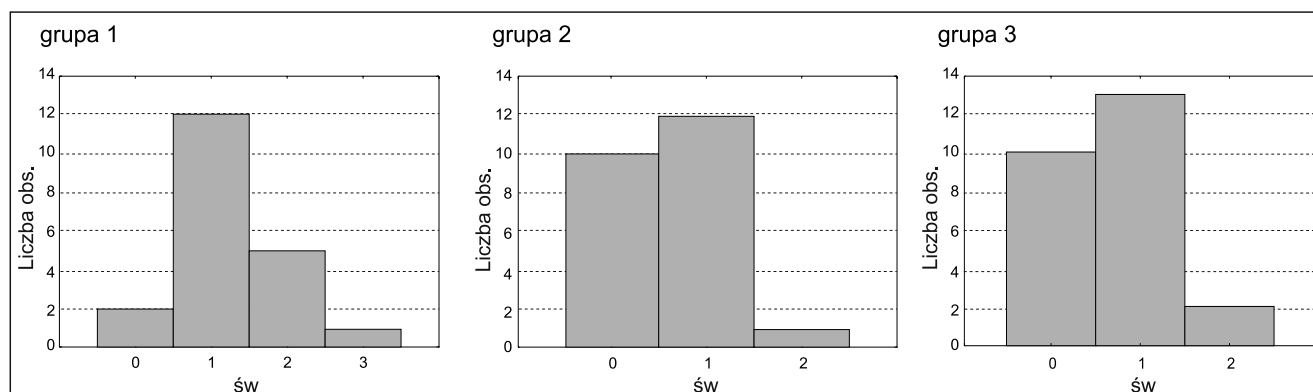
Ryc. 6. Średnie nasilenie suchości skóry w grupach badanych po 6 miesiącach.



Ryc. 7. Średnie nasilenie suchości spojówek w grupach badanych po 3 miesiącach.



Ryc. 8. Średnie nasilenie suchości błon śluzowych w grupach badanych po 3 miesiącach.



Ryc. 9. Średnie nasilenie świądu w grupach badanych po 3 miesiącach.

Nadmierne złuszczenie

Objawy nadmiernego złuszczenia skóry obserwowano u około 50% pacjentów leczonych izotretinoiną. Między grupami w obu okresach badań nie było statystycznie istotnej różnicy (ryc. 10).

Wilgotność skóry

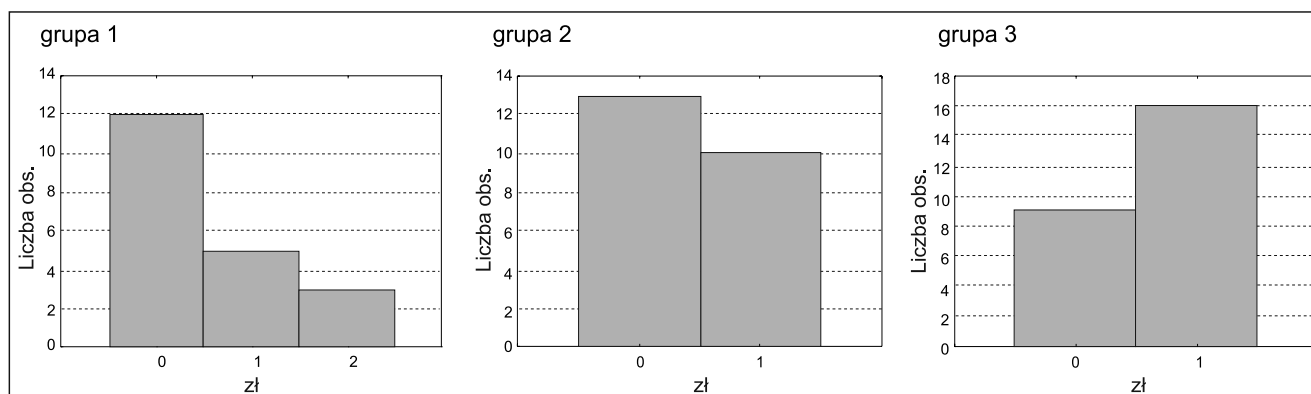
Z analizy wynika, że w badanych grupach 1, 2, 3 poziom wilgotności spadł w podobnym stopniu i grupy te są statystycznie do siebie podobne. Można zauważyć, że wartości w grupie 1 odbiegają jednak nieznacznie od pozostałych. Wszystkie natomiast znacznie odbiegają od grupy kontrolnej. Również grupa pacjentów zbadana po 2-5 latach od zakończenia terapii izotretinoiną ma poziom wilgotności

znamiennie niższy niż grupa kontrolna (ryc. 11, tab. 1).

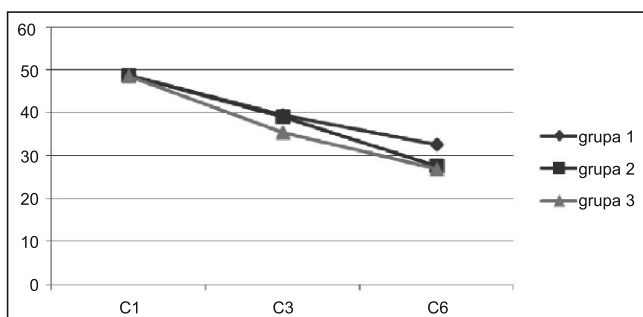
Zmiana w czasie

Zmiany TEWL pod wpływem leczenia izotretinoiną

Na podstawie analizy wykazano, że po leczeniu grupa 3 różni się istotnie od grupy kontrolnej i grupy „po latach”. TEWL jest tu znamiennie wyższe. W pozostałych przypadkach różnica pomiędzy grupami badanymi i kontrolą nie jest istotna. We wszystkich grupach wzrost TEWL był znamienny statystycznie. Po 2-5 latach od terapii izotretinoiną wartości TEWL były zbliżone do grup 1 i 2 po terapii (które to grupy nie różniły się znamiennie od zdrowej kontroli) (ryc. 12, tab. 2).



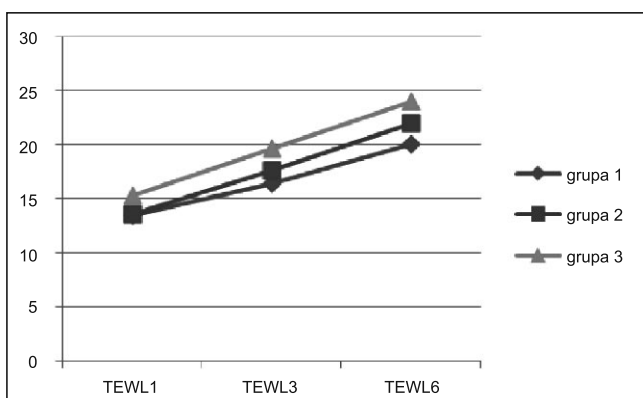
Ryc. 10. Średnie nasilenie złuszczenia w grupach badanych po 3 miesiącach.



Ryc. 11. Wilgotność w grupach 1, 2, 3 w okresie obserwacji.

Tabela 1. Różnice w poziomach wilgotności skóry w grupach 1, 2, 3 po 6 miesiącach leczenia.

Grupa	Wartość statystyki	p
grupa 1 – grupa 2	1,135396	1
grupa 1 – grupa 3	1,266836	1
grupa 1 – grupa „po latach”	2,923146	0,20791
grupa 2 – grupa 3	0,113912	1
grupa 2 – grupa „po latach”	4,572256	0,000029
grupa 3 – grupa „po latach”	4,86919	0,000007
grupa 1 – grupa kontrolna	5,979232	0,0000
grupa 2 – grupa kontrolna	7,413011	0,0000
grupa 3 – grupa kontrolna	7,736286	0,0000
grupa „po latach” – grupa kontrolna	5,145599	0,000003



Ryc. 12. TEWL w grupach 1, 2, 3 w okresie obserwacji.

Tabela 2. Różnice po 6 miesiącach w grupach 1, 2, 3 i „po latach” (TEWL).

Grupa	Wartość statystyki	p
grupa 1 – grupa 2	0,564055	1
grupa 1 – grupa 3	2,329463	0,119007
grupa 1 – grupa „po latach”	0,937639	1
grupa 2 – grupa 3	1,821862	0,410855
grupa 2 – grupa „po latach”	1,727236	0,504752
grupa 3 – grupa „po latach”	4,104269	0,000243
grupa 1 – grupa kontrolna	1,737236	0,823454
grupa 2 – grupa kontrolna	2,405708	0,161412
grupa 3 – grupa kontrolna	4,558545	0,000052
grupa „po latach” – grupa kontrolna	1,18432	1

DYSKUSJA

Trądzik pospolity i jego odmiany są tematem często pojawiającym się w piśmiennictwie zarówno dermatologicznym, jak i z innych dyscyplin medycyny. Tłumaczyć to można bardzo powszechnym i interdyscyplinarnym charakterem schorzenia. Ze względu na wiek chorych i częste pojawianie się zmian chorobowych na odstępionych częściach ciała, problem oprócz znaczenia medycznego nabiera często rangi problemu psychologicznego. Pogłębienie stanu wiedzy na temat etiologii trądziku, obserwowane w ostatnich latach, pozwala na opracowywanie coraz skuteczniejszych metod leczenia, wykorzystujących różne mechanizmy działania leków. Celem terapeutycznym w trądziku jest leczenie istniejących zmian, ale także zapobieganie bliznowaceniu i tworzeniu się nowych wykwitów. W chwili obecnej jedynie retinoidy są grupą leków, która działa na wszystkie najważniejsze czynniki etiologiczne choroby, która dodatkowo zapobiega tworzeniu się blizn, jako następstwa zmian typu acne. Jednak dość często w środowisku medycznym można spotkać się z opiniami, że jest to grupa leków obciążona poważnym ryzykiem objawów ubocznych terapii.

W badaniach własnych porównano bezpieczeństwo form terapii opartych na różnych dawkach i modyfikacjach leczenia.

Najczęstszym problemem w trakcie terapii izotretinoiną ogólną są objawy uboczne ze strony skóry i

śluzówek. Piśmiennictwo sugeruje, że u 98% chorych występuje zapalenie czerwieni wargowej. Pozostałe, jak: zapalenie brzegów powiek, zapalenie skóry, złuszczenie, rumień twarzy, krwawienia z nosa, uciążliwość skóry, świąd, wypadanie włosów, zapalenia błon śluzowych, kseroza występują u 20-65% pacjentów (15).

W badaniach własnych cechy zapalenia czerwieni wargowej, o różnym nasileniu (skala 0-3) obserwowano u ponad 98% pacjentów, zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach terapii. Na wizycie „1” (po 3 miesiącach) zauważono, że grupa 2 i grupa 3 (grupa stałej dawki > 0,4-1,0 mg/kg m.c./dobę i grupa ze zmniejszaniem dawki w czasie – początkowo > 0,4-1,0 mg/kg m.c./dobę a z czasem redukcją) są do siebie podobne. Jedynie w przypadku grupy 1 widać zwiększoną ilość osób o nasileniu 1 i niską proporcję osób o nasileniu 3 w stosunku do pozostałych grup. Jednak wobec wyniku testów statystycznych przychylnie do wniosku, że badane grupy są podobne pod względem nasilenia zapalenia czerwieni wargowej, ze zwróceniem uwagi na grupę 1 jako grupę o słabszym stopniu objawu niepożądanego.

Po 6 miesiącach terapii w grupie 2 rozkład nasilenia zapalenia czerwieni wargowej był na podobnym poziomie do poprzedniego okresu badawczego. W grupie 3 wzrosła nieco liczba osób z nasileniem objawu „1” i zmniejszyła się z nasileniem „3”. Natomiast grupy te pozostały statystycznie podobne. W grupie 1 zapalenie czerwieni wargowej nasiliło się i grupa ta znacznie różniła się od pozostałych.

Podobne wyniki w zakresie częstości działania niepożądanego, przedstawił Kubba i wsp. (16). Cechy zapalenia czerwieni wargowej wystąpiły u 100% pacjentów. Autor jednak sugerował możliwość stosowania zewnętrznie tacrolimusu lub kortykosteroidów oraz ogólnie witaminy E 800 IU/dobę, celem minimalizacji skórno-śluzówkowych efektów ubocznych.

W wynikach własnych uczucie przesuszenia skóry, stwierdzono również u 100,0% pacjentów w trakcie leczenia.

Z wykresów nasilenia wynika, że po 3 i 6 miesiącach, grupa 2 i grupa 3 są do siebie podobne. Różnice wydają się wystarczające, aby stwierdzić, że istnieje wyraźna różnica w rozkładzie pomiędzy grupą 1, a pozostałymi. W grupie stałej, niższej dawki izotretinoiny, suchość skóry jest bardziej nasiloną.

Bergler-Czop i wsp. (6) badając częstość występowania objawów ubocznych u chorych leczonych z powodu trądziku różnymi metodami, również najczęściej objawów niepożądanych rejestrowali u chorych leczonych izotretinoiną doustną. Obserwowano je jednak tylko u nieco ponad 30% leczonych tą metodą. Aż u 38,5% chorych rozwinęły się te objawy średnio po 1 miesiącu leczenia i także dotyczyły przede wszystkim błon śluzowych i skóry.

W badaniu własnym wyodrębniono objawy suchości błon śluzowych, jako odrębne zagadnienie. Ww. objawy w trakcie terapii obserwowano u 70,6% badanych pacjentów. Stwierdzono również, że we wszyst-

kich grupach nasilenie objawów było takie samo i nie zależało od przyjętego modelu terapii.

Inne objawy uboczne, związane z suchością śluzówek, w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wystąpiły jedynie u 5 osób (chorzy ze wszystkich grup). Objawy to kolejno krwawienie z nosa i zaparcia.

Na wizycie „2” (po 6 miesiącach) krwawienie z nosa pojawiło się u 4 czterech osób z grup 2 i 3.

Na świąd w czasie leczenia retinoidem doustnym skarżyło się 67,65% pacjentów, a nasilenie było znacznie wyższe w grupie 1.

Objawy nadmiernego złuszczenia skóry obserwowano u około 50% pacjentów leczonych izotretinoiną, a nasilenie tego objawu nie zależało od modelu terapii (grupy), ani od płci pacjentów.

Sardana i wsp. (17) przy średniej dawce sumarycznej (ok. 50 mg/kg m.c.) skórno-śluzówkowe objawy niepożądane obserwowali u 91% pacjentów. Natomiast zaburzenia biochemiczne były rzadkie – u 5% wzrost poziomów enzymów wątrobowych i u 6% wzrost poziomu lipidów.

U Gollnick'a i wsp. (18) najbardziej nasilone skórne objawy uboczne występowały dla izotretinoiny w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę, co nie pokrywa się z wynikami analizy własnej, gdzie objawy były bardziej nasilone w grupie niskiej, stałej dawki leku.

Akman i wsp. (19) obserwowali większe nasilenie ww. objawów w grupie, która otrzymywała izotretinoinę przez pierwsze 10 dni miesiąca przez okres 6 miesięcy i drugiej, która przyjmowała lek codziennie przez pierwszy miesiąc i przez pierwsze 10 dni miesiąca przez 5 miesięcy niż w grupie, która dostawała izotretinoinę codziennie przez 6 miesięcy, pomimo, że we wszystkich grupach średnia dawka wynosiła około 0,5 mg/kg m.c./dobę.

W badaniach Brito i wsp. (20) z 2010 roku objawy niepożądane w postaci zapalenia czerwieni wargowej obserwowano u 94% pacjentów spośród 150 przebadanych, którzy przyjmowali izotretinoinę (badanie przeprowadzono na wstępie, po miesiącu i co trzy miesiące dalszej terapii). U żadnej osoby nie występowały natomiast znaczące odchylenia w poziomach cholesterolu, trójglicerydów i transaminaz.

Objawy uboczne ze strony narządu wzroku mogą być związane zarówno z objawami przesuszenia błon śluzowych, w tym spojówki oka, jak i z wpływem pochodnych witaminy A na fotoreceptory.

W materiale własnym u około 50% chorych, zarówno w 3, jak i w 6 miesiącu terapii, występowały cechy „suchego oka”. Wszyscy pacjenci byli poinformowani o możliwości wystąpienia tego objawu ubocznego i ewentualnej nietolerancji szkielek kontaktowych. Najmniejsze nasilenie tego działania niepożądanego obserwowano w grupie 1 (niskie, stałe dawki leku).

Cumurcu i wsp. (21) badali zależne od dawki objawy niepożądane w obrębie narządu wzroku u pacjentów leczonych doustną izotretinoiną. 26 pacjentów otrzymywało dawkę określaną jako wysoką > 0,5 mg/kg m.c./dobę i 25 chorych – dawkę niską

< 0,5 mg/kg m.c./dobę. Narząd wzroku był badany przed włączeniem leku oraz w 45 i 90 dniu kuracji, a także miesiąc po zakończeniu. U pacjentów wykonywano test Schirmera, badano florę bakteryjną spojówek oraz właściwości filmu łzowego. Test Schirmera wypadł porównywalnie w obu grupach. Aczkolwiek dla obu grup znamiennej statystycznie był spadek obserwowany pomiędzy czasem przed włączeniem leku a 45 i 90 dniem kuracji. Ten spadek był większy dla grupy 1. Miesiąc po leczeniu brak było różnic w wydzielaniu łez dla obu grup. W zakresie kolonizacji bakteryjnej *Staphylococcus aureus* nie obserwowano różnic pomiędzy grupą 1 i 2.

Karalezli i wsp. (22) badali wpływ kuracji izotretinoiną, w dawce 0,8 mg/kg m.c./dobę, na spojówkę oka oraz wydzielanie łez. W trakcie kuracji wykazano wzrost częstości występowania zapalenia powiek, zmiany cytologiczne w komórkach spojówki oraz spadek wydzielania łez. Wszystkie parametry wróciły do normy 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.

Rosen i wsp. (23) opisali przypadek nietypowego objawu ubocznego w trakcie stosowania izotretinoiny – 14-letni chłopiec od tygodnia odczuwał świąd obu oczu. W badaniu okulistycznym stwierdzono obustronne brodawki przypominające kostkę brukową zlokalizowane na spojówce powiekowej górnej, punktowe powierzchowne zapalenie rogówki oraz owrzodzenie w obrębie rogówki lewej. Pacjent był z powodu trądziku od 6 miesięcy leczony izotretinoiną. Po odstawieniu leku zmiany oczne wygoiły się samoistnie po 8 tygodniach.

Mollan i wsp. (24) oceniali retrospektywnie widzenie nocne u 44 mężczyzn i 3 kobiet w wieku 17-33 lata, którzy mieli udokumentowaną historię leczenia izotretinoiną. U wszystkich uczestników badano adaptację do ciemności oraz wykonywano elektretinogram. Odchylenia występowały u 13 chorych. U 2 osób występowały objawy kliniczne, u pozostałych 11 były to jedynie odchylenia w ww. badaniach. W związku z tymi wynikami autorzy sugerują przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń widzenia nocnego u pacjentów leczonych izotretinoiną.

Burkhart (25) badał zaburzenia widzenia w trakcie terapii izotretinoiną. Autor sugerował włączenie elektretinogramu do standardowej diagnostyki w trakcie leczenia preparatami witaminy A i donosił o przypadkach utrzymywania się zaburzeń widzenia do 8 lat po ekspozycji na lek. W pracy proponowano także wprowadzenie specjalnych programów diagnostycznych w czasie leczenia u pacjentów z niektórymi grupami zawodowymi, np. u pilotów.

W materiale własnym przynależność parowania wody (TEWL) zbadano dla każdej grupy po 3 („1”) i 6 miesiącach („2”). Po 3 miesiącach we wszystkich grupach pacjentów TEWL wzrosło znamiennej pod wpływem zastosowanego leczenia. W grupach 2 i 3 wzrost był bardzo zbliżony. Analiza na wizycie „2” wykazała znamiennej wzrost TEWL w porównaniu z wartościami z okresu „1”. Jednak nadal nie obserwowano pomiędzy grupami 1, 2, 3 istotnej statystycznie różnicy.

Natomiast TEWL w grupie 3 było po 6 miesiącach znamiennej wyższe od grupy kontrolnej. Grupy 1 i 2 były podobne do kontroli. Po 2-5 latach TEWL było zbliżone do poziomu końcowego w grupach 1 i 2.

Herane i wsp. (26) stosowali żel nawilżający jako adiuwant poprawiający nawilżenie i hamujący wzrost TEWL w trakcie terapii doustną izotretinoiną. Rando-mizowane badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Parametry skóry badano aparatem MULTI SKIN MC750. W jednej grupie pacjentów (32 osoby) użyto żelu bez nawilżającej substancji czynnej, w drugiej grupie (34) stosowano żel z substancją czynną. Po 30 dniach u chorych obserwowano znaczną redukcję zmian zapalnych. W grupie, która dodatkowo stosowała żel z czynną substancją nawilżającą obserwowano wzrost nawilżenia. Natomiast w grupie placebo wystąpił znamiennej wzrost TEWL. W obu grupach wydzielanie łzu uległo porównywalnemu zmniejszeniu.

W badaniu Sefton i wsp. (27) zwrócono uwagę na wpływ tazarotenu (0,1% żel stosowany miejscowo) na TEWL. U pacjentek z objawami fotostarzenia, stosowano lek 2 x dziennie przez 12 tygodni na okolicę przedramion. U kobiet oznaczano poziom rumienia, nawilżenia skóry, elastyczności, zawartości melaniny, grubość skóry oraz TEWL. W porównaniu do placebo tazaroten powodował wzrost elastyczności skóry, grubości naskórki oraz TEWL. Podobnie, jak w naszym materiale (przy stosowaniu retinoidu doustnie), wzrost przynależności parowania wody był niekorzystnym zjawiskiem, potęgującym objawy uboczne stosowania pochodnych witaminy A.

Drugim parametrem, którego spadek jest niekorzystnym objawem w trakcie terapii retinoidami, jest wilgotność (nawilżenie) skóry. Poziom wilgotności (C) oceniano wyjściowo oraz na wizytach „1” i „2”. Wyjściowo grupy były podobne, ale różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Skóra osób z trądzikiem była gorzej nawilżona. W okresie 3 i 6 miesięcy w zależności od modelu leczenia, poziom wilgotności zmniejszał się nadal proporcjonalnie. Modele nie różniły się istotnie po względem zmian. Obserwując jednak przebieg graficzny spadku wilgotności, zauważyć można, że w okresie do 3 miesięcy linia spadku dla grupy 3 jest najbardziej nachylona, natomiast po 3 miesiącu, w grupie 2 spadek wilgotności przebiega podobnie do grupy 3. Najłagodniej spada nawilżenie skóry w grupie 1.

Po 2-5 latach po terapii izotretinoiną nawilżenie skóry różni się nadal istotnie od grupy kontrolnej – wilgotność skóry po terapii nie wróciła do wartości odpowiadających zdrowej kontroli. Natomiast jest znamiennej wyższa od grup 2 i 3.

Te wyniki częściowo pokrywają się z opisanymi wcześniej danymi uzyskanymi z oceny „uczucia suchości” skóry w skali 0-3. W badaniach własnych uczucie przesuszenia skóry, stwierdzono u 100,0% pacjentów w trakcie leczenia.

Z wykresów nasilenia wynikało, że po 3 i 6 miesiącach, grupa 2 i grupa 3 są do siebie podobne.

Natomiast w tej ocenie badany parametr był słabiej wyrażony w grupie 1, a co za tym idzie oceniono tu nawilżenie skóry, jako najlepsze.

W piśmiennictwie typowych doniesień dotyczących poziomu nawilżenia skóry i śluzówek w trakcie leczenia pochodnymi witaminy A jest niewiele.

Lupi-Pegurier i wsp. (28) badali poziom wydzielania śliny u chorych leczonych izotretinoiną. Pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku – 0,5 mg/kg m.c./dobę. W grupie tej badano ilość wydzielanej śliny, uczucie suchości w jamie ustnej oraz ilość zębów z objawami próchnicy – leczonych i usuniętych. Badanie przeprowadzono na każdej wizycie kontrolnej, średnio co miesiąc. W próbie uzyskano znamienne statystycznie wzrost ilości zębów próchnicznych, spadek wydzielania śliny oraz wzrost uczucia suchości w jamie ustnej (w ocenie subiektywnej pacjenta) w grupie izotretinoiny. Wydzielanie śliny wróciło do poziomu grupy kontrolnej 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Uczucie suchości śluzówek utrzymywało się nawet do 4 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Podobne badania przeprowadzili Gorpelioglu i wsp. (29). Autorzy oceniali wpływ izotretinoiny na jakość wydzieliny śluzowej nosa i czynność płuc u pacjentów przed i po 3 miesiącach terapii. U wszystkich chorych występowała suchość skóry i zapalenie czerwieni wargowej. U 13 z 40 chorych występowały słabo nasilone krwawienia z nosa, u 2 – poważne (czyli objaw występował znacznie częściej i był bardziej nasilony niż w naszej grupie badanej).

Natomiast Kus i wsp. (30) badali możliwości prewencyjne w zakresie przede wszystkim suchości skóry i

śluzówek. U pacjentów przyjmujących izotretinoinę w dawce 1 mg/kg m.c./dobę, stosowano równocześnie 800 IU/dobę witaminy E. Terapia trwała 16 tygodni i w jej czasie nie odnotowano żadnych pozytywnych skutków prewencyjnych stosowania witaminy E w porównaniu z grupą, która przyjmowała tylko izotretinoinę.

Temat trądziku pospolitego często pojawia się w piśmiennictwie. Ze względu na wiek chorych i pojawianie się zmian chorobowych na odsłoniętych częściach ciała, problem ma często charakter psychologiczny i prowadzi do stygmatyzacji pacjenta. Niniejsze opracowanie umożliwia zoptymalizowanie modelu terapii ciężkich postaci trądziku i w przyszłości może pozwolić na jeszcze skuteczniejsze i bardziej komfortowe dla pacjenta leczenie tego schorzenia.

PODSUMOWANIE

1. Terapia izotretinoiną wpływa istotnie na spadek nawilżenia skóry i na wzrost przynaskórkowego parowania wody. Parametry te zmieniają się w stopniu podobnym w czasie terapii, niezależnie od zastosowanego modelu leczenia.
2. U wszystkich pacjentów leczonych izotretinoiną doustną występują skórno-śluzówkowe efekty niepożądane terapii, a modyfikacje dawki leku w małym stopniu wpływają na te objawy.
3. Niekorzystne zmiany parametrów skóry, jak: spadek nawilżenia i wzrost TEWL wracają do poziomu grupy kontrolnej po zakończeniu terapii (badana grupa 2-5 lat po leczeniu izotretinoiną).

PIŚMIENNICTWO

1. Koo JY, Smith LL: Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 185-188.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al.: Acne. [In:] Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al., editors. *Dermatology*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 2000; 1051-1080.
3. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M et al.: The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 1-10.
4. Geria AN, Lawson CN, Halder RM: Topical retinoids for pigmented skin. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 483-489.
5. Thiboutot D, Gollnick H: Nowe spojrzenie na postępowanie w trądziku: aktualizacja zaleceń Światowej Grupy Ekspertów na Rzecz Poprawy Wyników Leczenia Trądziku. *Dermatol Kosmetol* 2009; 9: 4-52.
6. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L: Metody leczenia różnych postaci trądziku w Klinice Dermatologii ŚIAM w latach 1991-2000. *Wiad Lek* 2005; 3-4: 156-160.
7. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD: The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 24-30.
8. Beach RA, McQueen M, Wismer J: Novel management of isotretinoin-induced hypertriglyceridemia in an adolescent with severe acne. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 551-554.
9. Thakrar BT, Robinson NJ: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1000-1003.
10. Addor FA, Schalka S: Acne in adult women: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 789-795.
11. Grow D: Isotretinoin and intestinal damage. *Prescrire Int* 2008; 17: 154-156.
12. Shale M, Kaplan GG, Panaccione R et al.: Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009; 58: 737-741.
13. Poradnik przepisywania i wydawania leku Aknenormin. Broszura informacyjna dla lekarzy. Boots Healthcare Sp. z o.o. 2007.
14. Żaba R: Etiopatogeneza i leczenie trądzika pospolitego. *Post Dermatol i Alergol* 2001; 2: 130-140.
15. Preston IR, Tang G, Tilan JU et al.: Retinoids and pulmonary hypertension. *Circulation* 2005; 111: 782-90.
16. Kubba R, Bajaj AK, Thappa DM et al.: Indian Acne Alliance (IAA). Acne in India: guidelines for management – IAA consensus document. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 1-62.
17. Sardana K, Gang VK, Sehgal VN et al.: Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 556-560.
18. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D: Management of acne: report from global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 371-373.
19. Akman A, Durusoy C, Senturk M et al.: Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; 21: 789-794.
20. Brito Mde F, Sant'anna IP, Galindo JC et al.: Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 331-337.

21. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R et al: Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 196-200.
22. Karazeli A, Borazan M, Altinors DD et al.: Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear – film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea* 2009; 28: 45-60.
23. Rosen E, Raz J, Segev F: Giant cobblestone-like papillae during isotretinoin therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 312-313.
24. Mollan SP, Woodcock M, Siddiqi R et al.: Does use of isotretinoin rule out a career in flying? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 957-959.
25. Burkhart CG: Another threat to the availability of isotretinoin: ocular side effects have aviation authorities considering restricting use from (even potential) pilots. *Dermatol Online J* 2008; 15: 14.
26. Herane MI, Fuenzalida H, Zegpi E et al.: Specific gel-cream as adjuvant to oral isotretinoin improved hydration and prevented TEWL increase-a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 181-185.
27. Sefton J, Kligman AM, Kopper SC: Photodamage pilot study: a double-blind, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 656-663.
28. Lupi-Pégurier L, Muller-Bolla M, Fontas E et al.: Reduced salivary flow induced by systemic isotretinoin may lead to dental decay. A prospective clinical study. *Dermatology* 2007; 214: 221-226.
29. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E: Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2010; 49: 87-90.
30. Kus S, Gün D, Demirçay Z, Sur H: Vitamin E does not reduce the side-effects of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2005; 44: 248-251.

otrzymano/received: 22.08.2012

zaakceptowano/accepted: 28.09.2012

Adres/address:

*Beata Bergler-Czop

Katedra i Klinika Dermatologii

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice

tel.: +48 (32) 259-15-94

e-mail: bettina2@tlen.pl