



lek med. Ewa Ring

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie  
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

## Izotretynoina w leczeniu trądziku

**Trądzik pospolity jest przewlekłą chorobą zapalną jednostki włosowo-łojowej, wywołaną zwiększoną produkcją łoju, nieprawidłowym rogowaceniem, zapaleniem i kolonizacją mieszków włosowych twarzy, szyi i klatki piersiowej przez *Propionibacterium acnes*. Pojawia się w okresie pokwitania, jednakże może utrzymywać się także w wieku dojrzałym, przyczyniając się do obniżonej samooceny, braku pewności siebie, izolacji od otoczenia, depresji, a nawet myśli samobójczych<sup>[1]</sup>.**

Choroba ta dotyczy około 85% osób w wieku od 12 do 24 lat, 35% kobiet i 20% mężczyzn w wieku 30-39 lat oraz 26% kobiet i 12% mężczyzn w wieku 40-49 lat<sup>[2]</sup>. Na powstanie trądziku wpływa wiele czynników, m.in.: predyspozycja genetyczna (dodatni wywiad rodzinny), wczesna kolonizacja mieszków włosowych przez *Propionibacterium acne*, nadmierny łojotok (choć mają większe gruczoły łojowe), wpływ hormonów androgenowych, zwiększona reaktywność mieszków. Rola diety nie została udowodniona. Istotnym powikłaniem trądziku jest bliznowacenie – występuje u 20% nastolatków i może być następstwem nawet niezbyt nasilonych zmian.

Celem różnych strategii leczenia trądziku jest skrócenie czasu trwania choroby, zmniejszenie nasilenia objawów oraz zminimalizowanie bliznowacenia. Blizny potrądzikowe często są istotnym problemem nie

tylko natury estetycznej, ale także psychicznej – ryzyko ich powstania jest niejednokrotnie związane z zaleconym sposobem leczenia. W zależności od nasilenia zmian, w kuracji stosuje się zarówno preparaty miejscowe, jak i leki ogólne. Leczenie miejscowe jest zwykle wystarczające u około 60% pacjentów. Istotne jest stosowanie preparatów na całą powierzchnię zajętej skóry, a nie punktowo na poszczególne zmiany. Leki te mają działanie keratolityczne i przeciwzaskórnikowe (wpływ na nadmierne rogowacenie ujść jednostek włosowo-łojowych), przeciwzapalne i antybakteryjne (hamowanie namnażania *P. acne*) oraz przeciwłojotokowe i antyandrogenne (hamowanie łojotoku)<sup>[3]</sup>. W łagodnych postaciach trądziku leczenie miejscowe może być stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w cięższych przypadkach stanowi uzupełnienie leków stosowanych

ogólnie oraz jest terapią podtrzymującą po zastosowaniu leków ogólnie. W monoterapii powinno się stosować tylko retinoidy (tretynoinę, izotretynoinę, adapalen), nadtlenek benzoilu lub kwas azelainowy. W przypadkach trądziku zaskórnikowego i zaskórnikowo-grudkowego nie można natomiast używać samych antybiotyków, gdyż prowadzi to do rozwoju lekooporności.

Leczenie ogólne wskazane jest w umiarkowanej i ciężkiej postaci trądziku oraz u pacjentów, u których zmiany ustępują z pozostawieniem blizn, keloidów i znacznych przebarwień pozapalnych. Istotny jest także aspekt psychospołeczny oraz postrzeganie choroby przez danego pacjenta. W leczeniu ogólnym stosowane są: antybiotyki (głównie lincykylina i doksylicylina), retinoidy oraz leki hormonalne<sup>[4]</sup>.

Izotretyniona używana doustnie jest wskazana w leczeniu najcięższych przypadków trądziku. Jest lekiem najskuteczniejszym. Zwykle jednorazowa dawka dobową wynosi 0,2-0,5 mg na kilogram masy ciała i powinna być przyjmowana wraz z tłustym posiłkiem, z uwagi na lepsze wchłanianie leku. Nie powinno się przekraczać 1 mg na kilogram masy ciała na dobę z powodu zbyt nasilonych działań niepożądanych. Terapię należy kontynuować do momentu prawie całkowitego ustąpienia zmian (zwykle 3-5 miesięcy). Często w literaturze jest podawana dawka kumulacyjna – 120 mg na kilo-

gram masy ciała, która nie ma żadnych podstaw farmakologicznych. W przypadku pacjentów z trądzikiem opornym na leczenie, można ją przekroczyć. Dopuszcza się także ponowne zastosowanie leku. Przed rozpoczęciem kuracji zaleca się wykonanie następujących badań: morfologii krwi, aminotransferaz, lipidogramu, kreatyniny, bilirubiny oraz glukozy (u chorych na cukrzycę lub z nietolerancją glukozy)<sup>[5]</sup>. Sposób kontroli jest różny, w zależności od autorów: od monitorowania aminotransferaz i lipidogramu co miesiąc, aż do ustabilizowania się wyników lub zakończenia leczenia<sup>[5]</sup> do wykonania jedynie pojedynczego badania tych parametrów po 4-6 tygodniach (u osób bez hiperlipidemii i cukrzycy). Zakłada się, że w przypadku wystąpienia odchyień w obrębie tych wskaźników, unormują się one po zakończeniu leczenia<sup>[6]</sup>.

Należy bezwzględnie pamiętać o działaniu teratogennym leku (poważne ryzyko poronienia lub embriopatii izotretynoinowej – zniekształcenie twarzy, wady serca, ośrodkowego układu nerwowego oraz opóźnienie umysłowe). Przed rozpoczęciem terapii u pacjentek należy dwukrotnie zrobić test ciążowy oraz rozpocząć leczenie w 3. dniu miesiączki. Pacjentki muszą stosować skuteczną antykoncepcję przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia i 1 miesiąc po jego zakończeniu<sup>[7]</sup>. U mężczyzn izotretynoina nie ma wpływu



**Ryc. 1.** Pacjent przed leczeniem keloidów – przednia część klatki piersiowej.



**Ryc. 2.** Pacjent po 10 miesiącach leczenia zabiegowego (kriochirurgia, laseroterapia, ostryżknięcia GKS) – przednia część klatki piersiowej.

na sermatogenezę<sup>[8]</sup>. Tolerancja leczenia zależy od dawki, a większość objawów niepożądanych ustępuje w trakcie terapii lub po jego zakończeniu. Do najczęstszych należą objawy związane z hiperwitaminozą A: zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry, wysychanie błon śluzowych nosa i gardła, suchość oczu z zapaleniem spojówek, odwrażliwienie zmętnienie rogówek i nietolerancja soczewek kontaktowych oraz ból mięśni<sup>[9]</sup>.

### Cel pracy

Przedstawienie chorego z ciężką postacią trądziku oraz zilustrowanie złożoności problemów terapeutycznych, związanych z leczeniem pacjentów z trądzikiem pospolitym o ciężkim przebiegu, a także jego powikłań.

### Opis przypadku

16-letni chłopiec zgłosił się do Poradni Dermatologicznej CSK MSW w Warszawie z powodu bardzo rozległych i mnogich bliznowców, które znajdowały się w obrębie skóry przedniej powierzchni klatki piersiowej, pleców oraz twarzy (w okolicy linii żuchwy). W wywiadzie trądzik pospolity rozpoznany w 12. roku życia oraz osteopenia w obrębie stawu kolanowego lewego. Wywiad rodzinny w kierunku chorób skóry był negatywny.



**Ryc. 3.** Pacjent przed leczeniem keloidów – plecy.

Pacjent w wywiadzie początkowo leczony miejscowo preparatami: erytromycyny, klindamycyny w monoterapii oraz w połączeniu z adapalenenem, tretynoiną oraz nadtlenkiem benzoilu. Z uwagi na brak poprawy, po około 6 miesiącach włączono preparat lincykliny doustnie w dawce 408 mg na dobę przez 3 miesiące, z przejściową poprawą i ponownym nasileniem zmian trądzikowych po odstawieniu. Z uwagi na ówczesny wiek pacjenta (13. rok życia), zmiany w obrębie stawu kolanowego lewego oraz koszt terapii, prowadzący lekarz dermatolog odmówił włączenia preparatu izotretynoiny, zalecając kontynuację leczenia miejscowego preparatem erytromycyny z tretynoiną. Preparat izotretynoiny pacjent otrzymał od innego lekarza w wieku lat 14, w dawce 20 mg na dobę (0,25 mg na kilogram masy ciała na dobę) przez około 17 miesięcy (dawka sumaryczna: 127,5 mg na kilogram masy ciała) pod kontrolą badań laboratoryjnych (morfologia, glukoza, aminotransferazy, lipidogram, kinaza keratynowa) z uzyskaniem ustąpienia zmian zapalnych (krost, guzków, ropni), jednakże z pozostawieniem rozległych bliznowców. W trakcie leczenia nie nastąpiło nasilenie dolegliwości bólowych w obrębie stawu kolanowego lewego. Z działań niepożądanych pacjent zgłaszał suchość skóry oraz zapalenie czerwieni wargowej.



**Ryc. 4.** Pacjent po 10 miesiącach leczenia zabiegowego (kriochirurgia, laseroterapia, ostrzyknięcia GKS) – plecy.

Przy przyjęciu w Poradni Dermatologicznej CSK MSW w Warszawie stwierdzono liczne blizny przerosłe w obrębie skóry pleców, przedniej powierzchni klatki piersiowej i twarzy w okolicy linii żuchwy. Pacjent, z uwagi na wyżej wymienione zmiany, nie chciał uczestniczyć w zajęciach sportowych w szkole oraz ograniczał swoje kontakty towarzyskie. Keloidy stanowią dla niego istotny problem życia codziennego, wpływają na nastrój, ubiór, relacje z rówieśnikami, wyjazdy wypoczynkowe. Leczenie izotretynoiną zakończył w czerwcu 2014 roku.

Pacjent od stycznia 2015 roku jest leczony iniekcjami glikokortykosteroidów, kriochirurgią oraz laseroterapią – laserem CO<sub>2</sub>. Kolejne zabiegi są wykonywane w odstępach około 3 tygodni, w różnych okolicach z uwagi na rozległość zmian i dolegliwości około- i pozabiegowe (ból, sączenie, krwawienie, strupy). W lipcu 2015 roku, z uwagi na nawrót zmian zapalnych (rozlane krosty, pojedyncze guzki), ponownie włączono preparat limecykliny w dawce 408 mg na dobę na okres 2 miesięcy, z poprawą. Leczenie keloidów u pacjenta wiąże się z licznymi nieobecnościami w szkole, ograniczeniem kontaktów z rówieśnikami oraz izolacją pacjenta w środowisku rodzinnym.

Po 10 miesiącach uzyskano częściową poprawę w zakresie zmian skórnych: redukcję grubości blizn przerosłych, zmniejszenie ich spoistości oraz widoczności. Pacjent nadal wymaga kontynuacji leczenia zabiegowego.

### Omówienie

Przypadek obrazuje złożoność problemu leczenia pacjenta z trądzikiem pospolitym o ciężkim przebiegu. Schorzenie o tak dużym nasileniu powoduje wielomiesięczne, a w przypadku omawianego pacjenta –

wieloletnie utrzymywanie się zmian o charakterze krost, guzków, cyst w obrębie istotnych obszarów estetycznych (twarz, przednia część klatki piersiowej). Wywołuje to szereg niekorzystnych zjawisk: upośledza codzienne funkcjonowanie (ból, krwawienie, sączenie), prowadzi do stopniowej izolacji pacjenta od otoczenia, w znacznym stopniu zaburza samoocenę oraz jego relacje z rówieśnikami.

Znaczenie ma wysoki koszt prowadzenia terapii (leki stosowane zewnętrznie, leki ogólne, dermokosmetyki), który stanowi istotne obciążenie budżetu rodziny. U omawianego pacjenta ważną rolę odegrały również: uciążliwość stosowania zaleconych leków miejscowych (konieczność stosowania na duże obszary) oraz towarzyszące uczucie frustracji przy braku widocznych efektów leczenia i pojawiających się powikłaniach w postaci szpecących keloidów.

Zbyt późne zastosowanie u pacjenta preparatu izotretynoiny, mimo oczywistych wskazań, skutkowało pojawieniem się licznych, bardzo rozległych keloidów, co znacząco wpłynęło na funkcjonowanie społeczne chłopca. Pacjent izoluje się od rówieśników, unika sytuacji, w których konieczne byłoby rozebranie się przy osobach trzecich (zajęcia sportowe w szkole, basen, plaża) oraz ma obniżoną samoocenę. Leczenie blizn przerosłych wiąże się obecnie z dolegliwościami, związanymi ze stosowanym leczeniem (ból, sączenie, przejściowe pogorszenie wyglądu zmian), licznymi nieobecnościami na zajęciach lekcyjnych i kosztami ponoszonymi przez rodziców chłopca. Efekty wielomiesięcznej terapii (naprzemienne ostrzykiwanie glikokortykosteroidami, kriochirurgia, laseroterapia – laser ablacyjny CO<sub>2</sub>), mimo widocznej poprawy w zakresie zmian (spłaszczenie, wyrównanie kolorytu, zmniejszenie spoistości blizn), nie są satysfakcjonujące dla chłopca. Nie dają rów-

niez perspektywy całkowitego czy nawet znaczącego usunięcia widoczności blizn.

Według aktualnych (2013) zaleceń American Academy of Pediatrics<sup>[10]</sup> izotretynoinę powinno się stosować w ciężkim, bliznowaciejącym i/lub opornym na leczenie trądziku u młodzieży. Można ją też podawać młodszym pacjentom (siła zalecenia: u młodzieży A, u dzieci C). Wskazane są: szczegółowa edukacja pacjenta, przede wszystkim w zakresie antykoncepcji, jak również staranne monitorowanie pod kątem działań niepożądanych i toksycznych.

Leczenie doustną izotretynoiną zwykle przynosi znakomite efekty. Przez pierwsze 4 tygodnie terapii zaleca się dawkę 0,5 mg na kilogram masy ciała na dobę, którą następnie można zwiększać maksymalnie do dawki 1 mg na kilogram masy ciała na dobę.

### Wnioski

Przypadek pacjenta pokazuje, że podczas leczenia osób z trądzikiem pospolitym należy dobierać je w zależności od nasilenia ciężkości zmian. Trzeba dążyć do jak najszybszego włączenia leczenia ogólnego preparatem izotretynoiny w razie nieskuteczności leczenia miejscowego, a także leczenia ogólnego antybiotykami w celu uniknięcia powikłań – w tym bliznowacenia. Bardzo ważną rolę odgrywa opieka psychologiczna i wsparcie osób najbliższych.

Piśmiennictwo:

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* January 28, 2012; 379 (9813): 361-72.
2. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, i wsp. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:56-9.
3. Nast A., Dréno B., Bettoli V. i wsp.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2012; 26: 1-29.
4. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A. i wsp.: Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol.*, 2012; 99: 649-673.
5. Burgdorf W.H.C., Pevig G., Wolff H. H., Landthaler M. Braun-Falco *Dermatologia*. Czelej, 2011.
6. Wolska H.: Postępowanie w trądziku pospolitym. *Wytyczne American Academy of Dermatology, Med. Prak.*, 2009/5.
7. Jones KL, Adams J, Chambers CD, Erickson JD, Lammer E, Polifka J. Isotretinoin and pregnancy. *JAMA* - April 25, 2001; 285 (16): 2079-81.
8. Coleman R, MacDonald D. Effects of isotretinoin on male reproductive system. *Lancet* - July 16, 1994; 344 (8916): 198.
9. On SC, Zeichner J - Isotretinoin updates. *Dermatol Ther* - September 1, 2013; 26 (5); 377-89.
10. L.F. Eichenfield, A.C. Krakowski, C. Piggott, J.D. Rosso, H. Baldwin, S.F. Friedlander, M. Levy, A. Lucky, A.J. Mancini, S.J. Orlow, A.C. Yan, K.K. Vaux, G. Webster, A.L. Zaenglein, D.M. Thiboutot Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*, 2013; 131 (supl. 3): S163-186.