



lek. Klaudia Rubas
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek
Szepietowski

Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia doustną izotretynoiną

Doustna izotretynoina wprowadzona do leczenia w latach 80-tych ubiegłego wieku zrewolucjonizowała leczenie trądziku zwyczajnego. Do dziś pozostaje najbardziej skuteczną ze wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych w tej chorobie. Takie leczenie należy rozważyć w ciężkich postaciach trądziku, a także tych, które nie odpowiadają na inne dostępne formy leczenia. Izotretynoina działa na cztery podstawowe czynniki patogenetyczne w trądziku zwyczajnym: zmniejsza sekrecję łoju, formowanie się zaskórników, rozwój stanu zapalnego, a także kolonizację jednostki włosowo-łojowej przez *Propionibacterium acnes*^[1,2]. Monitorowanie przebiegu leczenia jest niezbędnym warunkiem gwarantującym bezpieczeństwo w czasie terapii doustną izotretynoiną.

Bazując na aktualnym konsensusie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczącego trądziku zwyczajnego z 2012 roku, najbardziej optymalne dawki izotretynoiny to 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę. Terapię zaczyna się od dawki 0,5 mg/kg m.c./dobę zwiększając ją stopniowo w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie i występowania działań niepożądanych^[1]. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, a także Dyrektywa Europejskiej Agencji Lekowej (ang. *European Medicines Agency* – EMA) zaleca osiągnięcie dawki kumulacyjnej, która została ustalona na poziomie 120–150 mg/kg m.c. na jeden cykl leczenia. Skuteczność dawek

kumulacyjnych w odniesieniu do osiągnięcia trwałej remisji poddawana jest obecnie dyskusji. Analizując dostępne publikacje obserwuje się trend w kierunku stosowania niższych dawek dobowych i dostosowywania czasu terapii do uzyskanych efektów^[3]. W pojedynczych badaniach wykazano, że ani dawka dobowo, ani dawka kumulacyjna nie miały wpływu na częstość występowania nawrotów choroby u pacjentów z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu zmian, leczonych różnymi dawkami izotretynoiny, pod warunkiem, że kontynuowano leczenie co najmniej dwa miesiące lub dłużej po osiągnięciu zupełnego ustąpienia zmian trądzikowych^[3,4].

Niezależnie od przyjętego schematu leczenia, w trakcie terapii izotretynoiną należy pacjenta monitorować. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku, terapia izotretynoiną wymaga także prowadzenia diagnostyki laboratoryjnej. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia izotretynoiną działania niepożądane są zgłaszane częściej niż w przypadku leczenia trądziku doustnymi antybiotykami^[6]. Większość częstych działań niepożądanych izotretynoiny jest dobrze tolerowana, zależna od dawki i odwracalna np. zapalenie czerwieni wargowej, wyprysk, bóle mięśniowe, krwawienia z nosa, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Mogą także wystąpić bóle głowy oraz zwiększona podatność na infekcje^[7]. Najistotniejsze działanie niepożądane izotretynoiny stanowi teratogenność. Do ciężkich działań niepożądanych izotretynoiny, występujących bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 tysięcy pacjentów), lub których częstości nie udało się ustalić na podstawie dostępnych badań należy zapalenie trzustki, rumień wielopostaciowy, toksyczno-rozplywna martwica naskórka. W analizie randomizowanych badań kontrolnych działania niepożądane, stanowiące przyczynę odstawienia leku, występowały u ok. 3,2% leczonych^[6]. Przyczyną rezygnacji z terapii były w tych przypadkach: ciężkie zapalenie czerwieni wargowej, nasilona suchość skóry, silne zaostrzenie trądzikowych zmian skórnych, wzrost stężenia enzymów wątrobowych oraz wystąpienie nastroju depresyjnego^[6].

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym izotretynoiny jest jej teratogenność. Szacuje się, że ok. 50% cięż w trakcie leczenia doustną izotretynoiną ulega spontanicznemu poronieniu, w 25% dochodzi do poważnych wad sercowo-naczyniowych i wad układu kostno-stawowego płodu^[2]. Dlatego najważniejszym badaniem, jakie należy bezwzględnie wykonać u pacjentek w wieku rozrodczym, przed włączeniem izotretynoi-

ny jest test ciążowy z moczu lub surowicy (oznaczenie poziomu β -HCG)^[1]. Pacjentka przed leczeniem powinna także podpisać dokument, w którym oświadcza, że nie jest w ciąży, a także, że przez cały okres leczenia i przynajmniej miesiąc od jego zakończenia nie zajdzie w ciążę i że będzie stosować skuteczną antykoncepcję, co jest zgodne z zaleceniami dyrektywy europejskiej EMEA/CPMP/2811/03 oraz z zaleceniami Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych^[1]. W Stanach Zjednoczonych kontrola zapobiegania ciąży w czasie terapii izotretynoiną odbywa się przez obowiązkowy program iPLEDGE, wprowadzony w 2006 roku (<https://www.ipleddgeprogram.com>)^[7,8]. Skuteczność tego rozwiązania jest jednak kwestionowana, gdyż częstość ciąż pacjentek leczonych izotretynoiną nie zmniejszyła się znacząco od czasu wprowadzenia tego programu^[2,7]. Wydaje się więc, że najistotniejszą kwestią jest wytłumaczenie pacjentce, czym w istocie jest teratogenność i z jakiego powodu nie wolno podejmować leczenia izotretynoiną w ciąży ani zająć w ciążę podczas terapii i miesiąc po jej zakończeniu.

Amerykańska Akademia Dermatologii (AAD - American Academy of Dermatology) nie określa jednolitych wytycznych co do wykonywanych badań i ich częstotliwości w trakcie stosowania izotretynoiny. W konsensusie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego na temat leczenia trądziku zaleca się wykonywanie morfologii, stężenia transaminaz i lipidogramu przed terapią oraz po miesiącu trwania terapii^[1]. Następnie, przy braku istotnych odchyleń, można wykonywać je co 3 miesiące przez cały okres leczenia. Przy stwierdzeniu odchyleń od normy monitorowanie należy prowadzić odpowiednio częściej^[1].

Część najnowszych badań kwestionuje potrzebę comiesięcznych badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych standardowymi dawkami izotretynoiny^[9]. Z prowadzonych meta-analiz (w latach 1960-2013) wynika,

że comiesięczne monitorowanie pacjentów zażywających izotretynoinę jest niepotrzebne^[9]. Zamiast tego sugeruje się wykonywanie badań (lipidogram i badanie poziomu aminotransferaz) przed rozpoczęciem leczenia a następnie po 2 miesiącach terapii^[8,9]. Jeśli wyniki tych badań są prawidłowe, nie ma konieczności ich powtarzania w kolejnych miesiącach trwania terapii^[9]. Najbezpieczniejszą alternatywą wydają się jednak zalecenia producentów, nakazujące kontrolę aktywności enzymów wątrobowych i stężenia lipidów w surowicy krwi przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia a następnie co 3 miesiące. U pacjentów z cukrzycą, otyłych, u alkoholików lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu lipidów, leczonych izotretynoimą, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężeń lipidów i (lub) stężenia glukozy we krwi. Tak samo w szczególnych okolicznościach takich jak: choroby wątroby, zażywanie przez pacjenta leków hepatotoksycznych czy zespół metaboliczny, badania kontrolne należy wykonywać częściej^[9]. Rutynowa kontrola morfologii nie jest rekomendowana ani przez producentów, ani w cytowanym piśmiennictwie^[9]. Takie podejście do monitorowania jest bezpieczne i wystarczające, a ponadto zmniejsza koszty związane z prowadzonym leczeniem oraz niepokój pacjenta związany z częstym pobieraniem krwi^[8,9].

Pacjenta przed leczeniem należy poinformować, że wpływ izotretynoiny na parametry wątrobowe czy zmiany w lipidogramie jest przejściowy i odwracalny po zaprzestaniu leczenia^[1,2]. Wskazaniem do przerywania terapii jest wzrost transaminaz powyżej 3-krotnej wartości normy. W takiej sytuacji oznacza się poziom enzymów wątrobowych po miesiącu od zaprzestania leczenia i jeśli ulegną one normalizacji, można włączyć ponownie leczenie zaczynając od niższych dawek izotretynoiny^[1]. Wskazaniem do odstawienia izotretynoiny jest także jednoczesny wzrost stę-

żenia cholesterolu powyżej 300 mg/dl i trójglicerydów powyżej 500 mg/dl. Według innych źródeł cholesterol w stężeniu nawet powyżej 500 mg/dl nie jest jeszcze przeciwwskazaniem do dalszego leczenia, a kurację należy przerwać, jeśli trójglicerydemia na czczo osiągnie wartość 800 mg/dl^[1]. Należy pamiętać, że wysoka hipertrójglicerydemia może indukować zapalenie trzustki, dlatego w takich sytuacjach konieczna jest modyfikacja diety oraz rozważenie włączenia fibratów^[1].

W szczególnych stanach chorobowych jak np. podejrzenie cukrzycy należy zlecić wykonanie badania stężenia glukozy na czczo z surowicy krwi. Przy podejrzeniu niskorosłości lub u pacjentów leczonych z powodu niskiego wzrostu należy zalecić badanie fosfatazy zasadowej, a u pacjentów aktywnych fizycznie należy rozważyć wykonanie badania fosfokinazy kreatyninowej (CPK)^[1].

Część pacjentów może przejawiać zaniepokojenie doniesieniami na temat indukowania przez izotretynoinę depresji. Należy pamiętać, że sam trądzik może być przyczyną obniżenia nastroju, niskiej samooceny czy depresji. W badaniach przekrojowych, opierających się na kwestionariuszach wykazano, że u nastolatków ze znacznie nasilonym trądzikiem stwierdza się zwiększone ryzyko występowania problemów natury psychologicznej (w tym zgłaszane myśli samobójcze) niż u grupy nastolatków z niewielkim trądzikiem lub bez zmian trądzikowych^[10]. Potencjalny związek między terapią izotretynoimą a występowaniem depresji jest niejasny, a w dostępnej literaturze są sprzeczne doniesienia. Mimo, że kilka badań wykazało związek między stosowaniem izotretynoiny a zaostreniem depresji^[11,12], to jednak dostępne metaanalizy prowadzone przez Huang i współpracowników nie potwierdziły takiej zależności^[13]. Co więcej w wielu badaniach wykazano związek z poprawą jakości życia, zmniejszeniem objawów lęku i depresji na skutek leczenia izotretynoimą^[14,15]. Mimo to ze

względu na pojedyncze doniesienia o zaostreniu depresji warto pytać o ten aspekt zdrowia pacjenta przed włączeniem leczenia (wcześniejsze epizody depresji, występowanie myśli samobójczych) oraz w trakcie wizyt kontrolnych w czasie leczenia^[10,16].

Pacjenta należy przestrzec przed jednoczesnym stosowaniem doustnej izotretynoiny z preparatami witaminy A, gdyż takie działanie może prowadzić do niebezpiecznej w skutkach hiperwitaminozy A. Warto także wspomnieć o interakcjach izotretynoiny z tetracyklinami, skutkującymi ryzykiem wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Lekarz musi także zachować ostrożność podczas równoległego stosowania izotretynoiny z fenytoiną i metotreksatem.

Pacjent w czasie terapii powinien powstrzymać się od spożywania alkoholu, ze względu na możliwość potęgowania wzrostu stężenia transaminaz. Istnieją pojedyncze doniesienia o zmniejszeniu działania izotretynoiny przez spożywanie alkoholu^[17].

Na zakończenie warto także wspomnieć o zaleceniach dla pacjenta. W trakcie leczenia doustną izotretynoina nie zaleca się stosowania terapii miejscowej, gdyż może ona nasilić działania niepożądane takie jak suchość czy stany zapalne skóry. Pacjentowi można zalecić emolienty do stosowania na skórę z pominięciem miejsc, gdzie uprzednio występowały zmiany trądzikowe. W związku z wysychaniem śluzówek należy unikać stosowania soczewek kontaktowych (zastąpić je soczewkami dla pacjentów z zespołem suchego oka) oraz zalecać stosowanie sztucznych łez. Ponadto w czasie stosowania izotretynoiny pacjent powinien zrezygnować z wykonywania peelingów mechanicznych i chemicznych oraz z zabiegów laserowych do pół roku po skończonej terapii.

Ponadto należy stwierdzić, że pacjenci czasami obawiają się terapii izotretynoina, opierając swoją wiedzę o leku na niepew-

nych źródłach internetowych, forach, czy źródłach nienaukowych. Doświadczony dermatolog powinien przeprowadzić z pacjentem wyczerpującą rozmowę, nakreślając mu przebieg planowanej terapii, opisać badania, które trzeba będzie wykonywać, a także możliwe działania niepożądane leku. W ten sposób współpraca lekarz – pacjent będzie przebiegać lepiej, co jest niezwykle istotne w trakcie leczenia izotretynoina doustną. Prawidłowo przeprowadzona terapia i właściwe monitorowanie pacjenta są warunkiem niezbędnym do skutecznego i bezpiecznego leczenia trądziku zwyczajnego tym lekiem.

Piśmiennictwo:

1. Szebietowski J.I., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł., Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012; 99, 649–673.
2. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alkhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1435-1442.
3. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016 May;55:518-23.
4. Faghihi G, Fard N., Motamedi N. Comparing the Efficacy of Low Dose and Conventional Dose of Oral Isotretinoin in Treatment of Moderate and Severe Acne Vulgaris. *J Res Pharm Pract* 2017; 6: 233–238.
5. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1094-8.
6. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB. Br J Dermatol. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. 2018 Jan;178(1):76-85.
7. Hobson JG, Cunningham MJ, Lesiak K, Lester EB, Tegeeder AR, Zeeck E, Hugh JM, Lin JH. J Isotretinoin Monitoring Trends: A National Survey of Dermatologists. *Drugs Dermatol*. 2017 1;16:557-564.
8. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152:35-44.
9. Hansen T.J., Lucking S.M. Miller J.J, Kirby, J.S., Thiboutot D, Zaenglein, A.L. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:323-8.
10. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:363-370.
12. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 ;45:515-519.
13. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Berard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 526-532.
14. Huang YC., Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1068.
15. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009;36: 255-261.
16. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009; 48: 41-46.
17. Ludot M., Mouchabac S., and Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015 Jun 22; 5(2): 222–227.
18. Soria C., Allegue F., Galiana J., Ledo A.: Decreased isotretinoin efficacy during acute alcohol intake. *Dermatologia* 1991, 182, 203.