

Analiza porównawcza skuteczności leczenia trądziku pospolitego preparatami izotretinoiny doustnej

A comparative analysis of the effectiveness of treatment of acne with oral isotretinoin therapy

Karolina Bieniek¹, Jakub Stasiak¹, Igor Bednarski¹, Joanna Narbutt², Anna Woźniacka², Aleksandra Lesiak²

¹Koło Studenckie przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1–152–01/503–01.

STRESZCZENIE

Wstęp: Trądzik pospolity to przewlekła choroba zapalna mieszków łojowo-włosowych wywołana między innymi zmianami hormonalnymi, w tym nadmierną stymulacją androgenową. W postaciach o średnim lub ciężkim nasileniu stosuje się leczenie miejscowe i ogólne. Podstawą leczenia ogólnego są antybiotyki oraz stereoizomer kwasu *all-trans*-retinowego (tretinoiny) — izotretinoina.

Cel pracy: Celem badania było przeprowadzenie obiektywnej analizy porównawczej skuteczności leczenia preparatami izotretinoiny w porównaniu z innymi lekami systemowymi stosowanymi w trądziku pospolitym, a także ocena działań niepożądanych izotretinoiny w populacji łódzkiej chorych na trądzik.

Materiał i metody: Badanie retrospektywne zostało przeprowadzone metodą ankietową; objęło 132 osoby (90 kobiet i 42 mężczyzn, średnia wieku 25,9 roku) leczące się na trądzik w przyszpitalnej poradni Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2000–2014.

Wyniki: Średnia wieku rozpoznania choroby to 15,7 roku. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku trądziku zgłosiło 36,3% ankietowanych. Preparaty izotretinoiny stosowało 63,6% respondentów. Poprawę odnotowało 95% z nich. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do zauważenia poprawy to 2 miesiące. Nawrót wystąpił u 33% chorych, średnio po 3 miesiącach od zaprzestania przyjmowania leku. U 85% osób wystąpiły działania niepożądane. Ponad 91% respondentów było zadowolonych z zastosowanej terapii. Z pacjentów nieprzyjmujących izotretinoiny 58% stosowało limecycynę (poprawę zauważyło 71%). Klindamycynę stosowało 17% pacjentów, azytromycynę — 6%; w obu przypadkach poprawę zgłosiło 66% chorych. Lekarze poinformowali o konieczności stosowania antykoncepcji 74% kobiet.

Wnioski: Izotretinoina jest skutecznym lekiem w leczeniu trądziku zwykłego. Pomimo wielu działań niepożądanych pacjenci są zadowoleni z jej działania.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 29–32

Słowa kluczowe: trądzik, izotretinoina, limecycyna

ABSTRACT

Introduction: Acne is a chronic inflammatory disease induced by hormonal changes — excessive androgen stimulation. Currently local and systemic treatment is used in average and severe form of juvenile acne. The basis of the systemic therapy are antibiotics and stereoisomer of *all-trans*-retinoic acid — isotretinoin.

Aim of the study: The aim of the study was to compare the effectiveness of isotretinoin therapy with other acne treatment regimens and the analysis of the side effects of isotretinoin in acne patients from Lodz.

Material and methods: The study was carried out through a questionnaire in a group of 132 acne patients (90 women and 42 men, with mean age 25,9 years) from the outpatient clinic of Department of Dermatology, Medical University of Lodz treated between 2000–2014.

Results: The average age at first diagnosis among respondents was 15,7 years. A positive family history of the occurrence of juvenile acne was reported by 36.3% of the respondents, 63.6% of patients used isotretinoin. The improvement after using this drug was noted among 95% of people. The average time to notice the improvement was 2 months from the start of application. Juvenile acne recurred after the discontinuation of isotretinoin in 33% of cases. The average time to recurrence was 3 months. The occurrence of at least one side effect was noticed by 85% of patients. More than 91% of patients were satisfied with isotretinoin treatment effects. Among the patients who did not use isotretinoin, 58% used lymecycline (71% noted improvement); 17% of patients used clindamycin, while azithromycin — 6%; in both cases improvement was reported by 66% of patients; 74% of women were informed about necessity of taking oral contraceptives.

Conclusions: Isotretinoin is an effective drug used in acne treatment. Despite many side effects, patients were satisfied with the treatment.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 29–32

Key words: acne, isotretinoin, lymecycline

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, plac J. Hallera 1, bud. 6, 90–647 Łódź, e-mail: lesiak_ola@interia.pl

WSTĘP

Trądzik pospolity jest przewlekłą chorobą zapalną mieszków łojowo-włosowych wywołaną zmianami hormonalnym – w tym nadmierną stymulacją androgenową [1]. W zależności od tego, jakie wykwity dominują, wyróżnia się 3 główne postaci trądziku: zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy oraz ropowiczy. Najczęściej występuje trądzik grudkowo-krostkowy. Zmiany chorobowe zlokalizowane są przede wszystkim na twarzy, plecach oraz klatce piersiowej. Trądzik występuje zwykle u pacjentów w 11.–30. roku życia. Na nasilenie zmian mogą wpływać czynniki hormonalne, niektóre leki, stres oraz pokarmy [2]. Choroba stanowi istotny problem zarówno medyczny, jak i kosmetyczny, przyczyniając się do pogorszenia jakości życia pacjentów. W trądziku pospolitym zmiany chorobowe wywołane są nadmierną produkcją łoju i zmianami jego składu, procesem zapalnym oraz obecnością bakterii *Propionibacterium acnes*.

W leczeniu stosuje się zarówno preparaty miejscowe, jak i ogólne [3]. Podstawą terapii systemowej są antybiotyki, np. tetracykliny (przede wszystkim limecyklina), oraz stereoizomer kwasu *all-trans*-retinowego (tretinoiny) — izotretinoina [4]. Pacjenci często boją się stosować izotretinoinę ze względu na wiele przypisywanych jej działań niepożądanych (takich jak wpływ na stan psychiczny oraz działanie teratogenne). Dokładne poznanie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz skuteczności leczenia izotretinoiną może przyczynić się do powszechniejszego akceptowania tego leku przez pacjentów.

Celem badania było przeprowadzenie obiektywnej, retrospektywnej analizy porównawczej skuteczności leczenia preparatami izotretinoiny i innymi lekami systemowymi stosowanymi w trądziku pospolitym, a także ocena działań niepożądanych izotretinoiny w populacji łódzkich chorych na trądzik.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywne badanie ankietowe było prowadzone od listopada 2014 roku do lutego 2015 roku wśród pacjentów leczących się w latach 2000–2014 w przyszpitalnej poradni Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu trądziku pospolitego. Autorska ankietę zawierająca 24 pytania (między innymi o płeć, wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, wywiad rodzinny, obecność działań niepożądanych) została wysłana drogą pocztową do 450 pacjentów. Analizę przeprowadzono na podstawie kwestionariuszy otrzymanych od 132 osób (90 kobiet i 42 mężczyzn, średnia wieku 25,9 roku). Analizowano także dokumentację medyczną wszystkich chorych.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na przeprowadzenie badań.

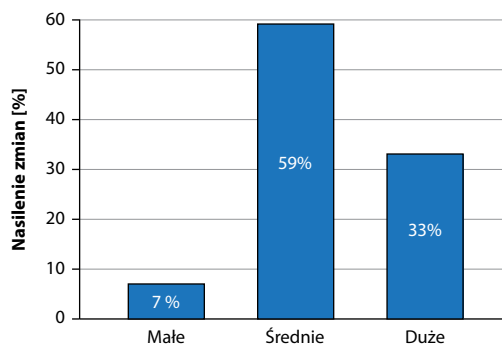
WYNIKI

Na podstawie analizy wykazano, że średnia wieku rozpoznania choroby wśród respondentów wynosiła 15,7 roku. Nasilenie zmian chorobowych jako średnie określiło 59% pacjentów, a jako ciężkie — 33% (ryc. 1). Dodatni wywiad rodzinny w kierunku trądziku młodzieńczego zgłosiło 36,3% chorych. Izotretinoinę stosowało 63,6% respondentów — poprawę zgłosiło 95% z nich. Średni czas stosowania izotretinoiny to 6 miesięcy, a średni czas do zauważenia poprawy to 2 miesiące od rozpoczęcia stosowania. Nawrót wystąpił w 33% przypadków, średnio po 3 miesiącach od zaprzestania przyjmowania leku. U 85% pacjentów wystąpiły działania niepożądane; 86% pacjentów przed zastosowaniem leku zostało poinformowanych przez lekarza na temat możliwości wystąpienia działań niepożądanych oraz ich rodzaju.

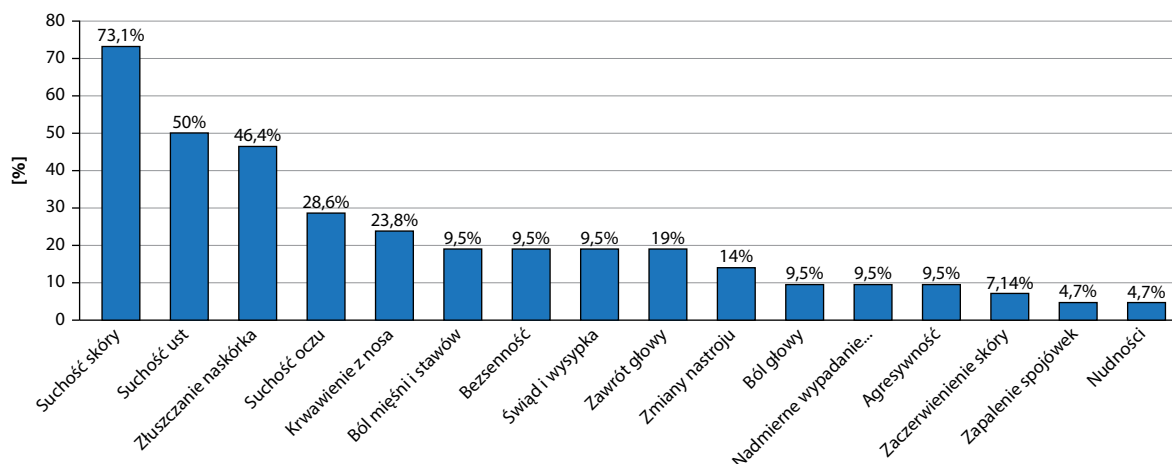
Najczęściej wymienianymi działaniami niepożądanymi były: suchość skóry (73,1%), ust (50%) i oczu (28,6%), złuszczenie naskórka (46,4%), krwawienia z nosa (23,8%), bezsenność, zawroty głowy i bóle mięśniowo-stawowe (po 19%). Subiektywne zmiany nastroju odnotowało 14% pacjentów (ryc. 2). Liczba działań niepożądanych nie zależała od płci. Ponad 91% respondentów uznało, że leczenie izotretinoiną jest skuteczne (tab. 1). Limecyklinę stosowało 58% pacjentów nieprzyjmujących izotretinoiny (poprawę zauważyło 71,4%). Klindamycynę stosowało 17% pacjentów, a azytromycynę 6%: w obu przypadkach poprawę zgłosiło 66% chorych (tab. 2).

OMÓWIENIE

Trądzik to jedna z najczęściej występujących chorób skóry. Pojawia się prawie u każdego człowieka, a epidemiologia tej choroby ze względu na jej szerokie rozpowszechnienie jest trudna do ustalenia [3, 5]. Stopień nasilenia zmian trądzikowych wiąże się z kilkoma czynnikami, między innymi z dodatnim wywiadem rodzinnym, co opisali w swoim badaniu Ghodsi i wsp. [6]. W badaniu własnym dodatni wywiad rodzinny zgłosiło 36,3% pacjentów.



Rycina 1. Subiektywna ocena nasilenia trądziku młodzieńczego



Rycina 2. Działania niepożądane izotretinoiny zaobserwowane w badaniu własnym

Tabela 1. Ocena skuteczności działania izotretinoiny

Pozycja piśmiennictwa	Skuteczność
Bieniek K. i wsp.	91,67%
Kotori M.G. (pacjenci w 12.–20. r.ż.) [8]	90,80%
Kotori M.G. (pacjenci w 21.–35. r.ż.) [8]	89,60%
Rao P.K. i wsp. [9]	90%

Tabela 2. Skuteczność leczenia trądziku lekami innymi niż izotretinoina

Lek	Pacjenci nieprzyjmujący izotretinoiny	Poprawa
Limecyklina	58%	71,4%
Klindamycyna	17%	66%
Azytromycyna	6,25%	66%
Inny (żele, maści)	17%	50%

Leczenie trądziku pospolitego jest często omawiane w literaturze medycznej. Na świecie stosuje się antybiotyki, przede wszystkim z grupy tetracyklin oraz izotretinoinę [4, 7]. Doustne podawanie preparatów izotretinoiny w monoterapii jest w leczeniu trądziku zalecane pomimo wielu działań niepożądanych, które zawsze należy brać pod uwagę oraz o których należy informować pacjenta przed rozpoczęciem leczenia [3].

Wiele badań potwierdza dużą skuteczność preparatów stereoizomeru kwasu *all-trans*-retinowego. W badaniu własnym skuteczność terapii wykazano u ponad 90% pacjentów. Podobne wyniki uzyskała Kotori [8], która wykazała, że lek jest skuteczny u 90,8% pacjentów w 12.–20. roku życia oraz u 89,6% pacjentów w 21.–35. roku życia. Według Rao i wsp. [9] skuteczność leku wykazano u 90% badanych.

Skuteczność terapeutyczna doustnej izotretinoiny wynika z jej działania przeciwzapalnego, przeciwłojotokowego oraz normalizującego proces rogowacenia ujęć mieszkw

włosowych [10]. Obawy pacjentów i lekarzy budzą jednak działania niepożądane leku wynikające z mechanizmu jego działania. W badaniu przeprowadzonym przez Rao i wsp. [9] działania niepożądane zgłaszało 98% badanych, a w badaniu własnym — 85% badanych.

Często badane i kontrowersyjne jest ryzyko wystąpienia depresji oraz myśli samobójczych. W badaniu własnym subiektywne zmiany nastroju podczas leczenia stwierdziło 14% ankietowanych. W badaniu przeprowadzonym przez Fakoura i wsp. [11] po zastosowaniu izotretinoiny liczba punktów w skali depresji Becka wzrosła istotnie statystycznie zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Badania kohortowe przeprowadzone przez Sundströma i wsp. [12] wykazały, że ryzyko prób samobójczych zwiększało się po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Dane pochodzące z literatury nie są spójne, jednak uważa się, że należy rozważyć to ryzyko i omówić je z pacjentem, zanim zacznie przyjmować lek.

Izotretinoina może wywoływać działania niepożądane ze strony narządu wzroku. Jak wykazano w badaniu Fraunfeldera i wsp. [13], u pacjentów występowało między innymi pogorszenie wzroku i zaburzenie działania gruczołów Meiboma. W badaniu własnym pacjenci informowali o występowaniu suchości oka (28,6%) oraz zapalenia spojówek (4,7%), jednak nikt nie zgłosił pogorszenia jakości widzenia. Badanie przeprowadzone przez van der Merrena i wsp. [14] wykazało, że większość pacjentów przyjmujących izotretinoinę zgłaszała zapalenie kącioków kątów ust oraz suchości skóry nosa i łuszczenie skóry. W badaniu własnym suchość ust zgłosiło 50% pacjentów, a 46,4% — łuszczenie naskórka.

Ze względu na działanie teratogenne izotretinoiny bezwzględnie wymagane jest zapobieganie ciąży u każdej pacjentki w wieku rozrodczym leczonej tym lekiem. U pacjentki kwalifikowanej do leczenia antykoncepcja jest obowiązkowa miesiąc przed rozpoczęciem terapii, podczas

jej trwania oraz przez 5 tygodni po jej zakończeniu [15, 16]. W badaniu własnym wykazano, że tylko 74% kobiet biorących udział w badaniu lekarz poinformował o szkodliwym działaniu izotretinoiny na płód i konieczności stosowania antykoncepcji [17]. Zouboulis i wsp. [3] podają, że średni czas leczenia izotretinoiną to 4–6 miesięcy. W badaniu własnym średni czas terapii był podobny (6,27 miesiąca).

W analizie własnej oceniano również skuteczność leczenia trądziku preparatami innymi niż izotretinoina, przede wszystkim doustnymi antybiotykami. Skuteczność limecykliny oceniono na 71%, klindamycyny i azytromycyny — na 66% (dla każdego leku). Obserwacje te są zgodne z danymi z piśmiennictwa, w których wskazywano na większą skuteczność terapeutyczną izotretinoiny niż doustnie stosowanej tetracykliny. W badaniu Lestera i wsp. [18] ustalono, że po 16 tygodniach leczenia izotretinoiną średnia liczba zmian trądzikowych zmniejszyła się o 64% (po leczeniu tetracykliną — o 52%). Badania Siebera i Hegla [19] wykazały, że antybiotyki doustne mogą być skutecznie łączone z innymi preparatami (np. miejscowym kwasem azelainowym) w przypadku ciężkiego trądziku. Bjellerup i Ljunggren [20] ustalili, że stosowanie limecykliny jest bezpieczniejsze, a lek ten wywołuje mniej reakcji fototoksycznych niż doxycyklina.

Na podstawie przeprowadzonego badania własnego oraz danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że doustna izotretinoina to skuteczny lek przeciwtrądzikowy, którego stosowanie wiąże się jednak z dużą liczbą działań niepożądanych. Informowanie pacjentów o możliwości ich powstania oraz o sposobach zapobiegania im należy do lekarza prowadzącego. Wiedza na temat leczenia trądziku oraz dalsze badania pozwolą skutecznie leczyć chorobę, która nie tylko ze względów medycznych, ale i psychologicznych znacząco pogarsza jakość życia pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Zouboulis C.C. Acne as a chronic systemic disease. *Clin. Dermatol.* 2014; 32: 389–396.
2. Aslam I., Fleischer A., Feldman S. Emerging drugs for the treatment of acne. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2015; 20: 91–101.
3. Zouboulis C.C., Bettoli V. Management of severe acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172: 27–36.
4. Zouboulis C.C., Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37–53.
5. Tilles G. Acne pathogenesis: history of concepts. *Dermatology* 2014; 229: 1–46.
6. Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 2136–2141.
7. Aydemir E.H. Acne vulgaris. *Turk Pediatri Ars.* 2014 Mar 1; 49: 13–16.
8. Kotori M.G. Low-dose Vitamin "A" Tablets-treatment of Acne Vulgaris. *Med. Arch.* 2015; 69: 28–30.
9. Rao P.K., Bhat R.M., Nandakishore B. i wsp. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J. Dermatol.* 2014; 59: 316.
10. Leyden J.J., McGinley K.J., Foglia A.N. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J. Invest. Dermatol.* 1986; 86: 390–393.
11. Fakour Y., Noormohammadpour P., Ameri H. i wsp. The effect of isotretinoin therapy on depression and quality of life of patients with severe acne. *Iran. J. Psychiatry* 2014; 9: 237–240.
12. Sundström A., Alfredsson L., Sjölin-Forsberg G. i wsp. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *Br. Med. J.* 2010; 341: 5812.
13. Fraunfelder F.T., Fraunfelder F.W., Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132: 299–305.
14. Van der Meeren H.L., van der Schroeff J.G., Stijnen T. i wsp. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica* 1983; 167: 299–303.
15. European Medicines Agency — Committee for Proprietary Medicinal Products. European Directive for Systemic Isotretinoin Prescription. London: European Medicines Agency; 2003.
16. Ganceviciene R., Zouboulis C.C. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *Expert Rev. Dermatol.* 2007; 2: 693–706.
17. Wolverton S.E., Harper J.C. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14: 71–76.
18. Lester R.S., Schachter G.D., Light M.J. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int. J. Dermatol.* 1985; 24: 252–257.
19. Sieber M.A., Hegel J.K. Azelaic acid: properties and mode of action. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2014; 27: 9–17.
20. Bjellerup M., Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br. J. Dermatol.* 1994; 130: 356–360.