

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Adverse events in isotretinoin administration on acne patients: a literature review

Fausta Majauskaitė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background: The use of oral isotretinoin for acne treatment has become revolutionary, but it is consistently associated with mucocutaneous, hepatic and depressive events, which lead to controversial opinions and fears of undesirable drug reactions. The objective of this review is to summarise the data about the side effects of oral isotretinoin in acne treatment of adults.

Aim, materials and methods: Medical publications were analysed using these databases: PubMed, Medline and Google Scholar. Certain keywords and their combinations were used to find articles and a 10-year limit was chosen as a time criterion.

Results: According to the literature, elevated liver enzymes, mucocutaneous side effects such as cheilitis, xerosis and exfoliation have established association with isotretinoin and only a trivial percent of cases address the issue of myalgias and arthralgias. No clinically or statistically significant association was observed between isotretinoin and the onset of depression. Furthermore, serious considerations should be given while treating fertile females because of isotretinoin teratogenicity.

Conclusion: Isotretinoin has commonly known side effects, but neither of them have life-threatening conditions if the treatment is prescribed and supervised appropriately. More side effects and their frequency should be examined in future.

Keywords: isotretinoin, acne, side effects, vitamin A.

Šalutiniai reiškiniai aknės gydyme izotretinoinu: literatūros apžvalga

Fausta Majauskaitė¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

SANTRAUKA

Įvadas: Nors sisteminio izotretinoino naudojimas aknės gydyme tapo revoliucija, šis vaistas neretai asocijuojamas su mukokutaniniais, kepenų fermentų padidėjimo ir nuotaikų sutrikimų reiškiniais, kurių pasireiškimas gydymo metu, sukelia kontraversiškų nuomonių ir baimių dėl vaisto saugumo ir patikimumo gydant aknę. Šios literatūros apžvalgos tikslas yra apibendrinti literatūroje randamą informaciją apie suaugusiųjų aknės gydymo sisteminiu izotretinoinu pašalinius reiškinius.

Metodai: Medicininės publikacijos buvo analizuojamos naudojant PubMed, Medline ir Google Scholar duomenų bazes. Literatūrai atrinkti naudoti pasirinkti raktažodžiai ir laiko kriterijus – ne senesnės nei 10 metų publikacijos.

Rezultatai: Literatūros duomenimis, kepenų fermentų padidėjimas, mukokutaniniai pažeidimai, tokie kaip cheilitas, kserozė ar eksfoliacijos, yra gerai žinomi ir dažnai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai, gydant akne sergančius pacientus izotretinoinu. Tačiau tik keliems procentams gydomųjų pasitaiko mialgijos ir artralgijos. Nepastebėtas kliniškai ar statistiškai reikšmingas ryšys tarp gydymo izotretinoinu ir depresijos atsiradimo. Taip pat dėl didelio medikamento teratogeniškumo svarbu laikytis atsargumo gydant vaisingo amžiaus moteris.

Išvados: Jei gydymas yra paskiriamas ir prižiūrimas tinkamai, pasireiškiančios izotretinoino šalutinės reakcijos nesukelia gyvybei grėsmingų būklių. Daugiau nepageidaujamų reiškinų ir jų pasireiškimo dažnumas turėtų būti tiriami ateityje.

Raktažodžiai: izotretinoinas, aknę, šalutiniai reiškiniai, vitaminas A.

Įvadas

Aknė – labai dažna ir neretai subjaurojanti liga, daugiau ar mažiau paveikianti daugelį jaunuolių, taip pat ir vidutinio amžiaus žmonių. Ji turi neigiamą poveikį žmogaus sveikatai ir gyvenimo kokybei: skatina socialinę izoliaciją, depresiją, obsesinius-kompulsinius simptomus, todėl reikalauja tinkamo gydymo. [1, 2] Pacientų, sergančių sunkia akne, tyrimas Europoje atskleidė, kad net 23% reiškėsi depresiniai simptomai. [3] Ligos etiologija kompleksinė – būdingi sutrikę keratinizacijos procesai, hormonų disfunkcija, bakterijų augimas ir imuninės hiperjautrumo reakcijos. [4]

13-cis-retinoinė rūgštis, dar žinoma kaip izotretinoinas yra pirmosios kartos nearomatinių retinoidų beta-karotenas (provitaminas A). [1] Nors pirmą kartą susintetintas dar 1955 m., o Europoje psoriazei gydyti pradėtas naudoti dar 1973 m., tik nuo 1982 metų kaip sisteminis preparatas naudojamas vidutinei ar sunkiai aknei gydyti. [1, 2, 5, 6] Iki šiol oralinis izotretinoinas yra laikomas „aukso standartu“ aknės gydyme. [1] Sintetinis vitamino – A derivatas veikia pagrindines patogenezines grandis: supresuoja sebumo produkciją, inicijuoja komedolizę, slopina monocitų chemotaksio indukuotą uždegimą. [2, 4, 5, 7]

Nors sisteminių retinoidų efektyvumas gydant daug dermatologinių ligų yra žinomas, jų naudojimas yra ribotas dėl baimės sulaukti galimų šalutinių reiškinių. Tiek medikų, tiek pacientų tarpe yra suformuota nemažai mitų apie izotretinoino sukeliamas nepageidaujamas reakcijas. Šios literatūros apžvalgos tikslas yra

apibendrinti literatūroje randamą informaciją apie suaugusiųjų aknės gydymo sisteminiu izotretinoinu pašalinius reiškinius.

Veikimas

Izotretinoinas veikia visas keturias pagrindines ligos patogenezines grandis: lėtina hiperkeratinizaciją ir komedogenezę; mažindamas liaukų dydį ir aktyvumą, supresuoja sebogenezę; mažindamas sebumo kiekį lėtina uždegimo sukėlėjo *Cutibacterium acnes* (anksčiau vadinta *Propionibacterium acnes*) proliferaciją; moduliuoja vietinį uždegimą slopindamas Toll-like 2 ir 4 (TLR-2 ir 4) membranos receptorių keratinocituose, sebocituose, monocituose ir imuninėse ląstelėse. Priešuždegiminis efektas taip pat pasireiškia dėl neutrofilų ir monocitų chemotaksio inhibicijos. [5, 8, 9]

Retinoidai taip pat pasižymi imunomoduliacinėmis ir priešnavikinėmis savybėmis, reguliuoja ląstelių augimą ir diferenciaciją, indukuoja sebocitų apoptozę, neveikdami epidermio ląstelių, stimuliuoja angiogenezę ir kolageno sintezę. [1]

Izotretinoino poveikis įvairioms organizmo ląstelėms turi ne tik laukiamą teigiamą poveikį, bet yra ir nepageidaujamų šalutinių reiškinių priežastis: dėl veikimo į nervinio vamzdelio ląsteles pasireiškia teratogeniškas poveikis; veikdamas hipokampo ląsteles lėtina hipokampo neurogenezę ir inicijuoja depresiją; poveikis raumenų ląstelėms pasireiškia kreatinfosfokinazės išskyrimu; esant reakcijoms hepatocituose – stebimas transaminazių kiekio padidėjimas, o akių sausumas pasireiškia dėl laikinos meibomo liaukų disfunkcijos. [8]

Šalutinių reiškinių mitai ir realybė

Šalutiniai reiškiniai dažniau pasitaiko kai gydymui skiriamos didesnės paros dozės. [1, 10] Rekomenduojama paros dozė 0.5-1 mg/kg/dieną yra gerai toleruojama daugumos pacientų [4, 11], tačiau skiriant ir tokią dozę galimi labai įvairūs sisteminio aknės gydymo izotretinoinu šalutiniai reiškiniai. Europoje atlikto tyrimo metu buvo užfiksuota net 40 skirtingų nepageidaujamų reakcijų į gydymą. [1] Tačiau dažniausiai pasitaikančios yra šios: lūpų sausumas, kserozė, veido eritema, kraujavimai iš nosies, cheilitas, mialgijos, odos niežulys ir eksfoliacijos. [1, 4, 12] Taip pat neretai pasitaikė akių sausumas, galvos skausmas, padidėję lipidų ir kepenų fermentų kiekiai. [5]

Mukokutaninis pasireiškimas. Nors dauguma atliktų tyrimų nustatė, kad cheilitas yra dažniausias pastebimas šalutinis efektas (52-95%) [1], kai kurių tyrimų metu sausos lūpos ir oda taip pat buvo stebimi 78-92% atvejų. [4] Nors dažnai pasireiškiantys, šie šalutiniai reiškiniai yra gerai toleruojami, žymiai neblogina gyvenimo kokybės, todėl pasitelkus sukeltą diskomfortą mažinančias priemones, gydymas būna tęsiamas. [1]

Serumo trigliceridai. Trigliceridų padidėjimas gali būti stebimas 23.5% izotretinoinu gydomų pacientų. [13] Pirmąsias 4 gydymo savaites mažo (MTL), labai mažo (LMTL) tankio lipoproteinų ir cholesterolio (Ch) kiekiai kraujyje gali padidėti, o didelio (DTL) tankio lipoproteinų kiekis sumažėti, tačiau per 8 savaites po gydymo nutraukimo šie rodikliai stabilizuojasi ir grįžta į normalias ribas. [1, 4] Jei gydymo metu serumo trigliceridai pasiekia 8.0

mmol/L – gydymas turėtų būti stabdomas dėl padidėjusios hipertriglicerideminio pankreatito rizikos. Ryškesni trigliceridų kiekio padidėjimai pastebėti nutukusiems, alkoholį vartojantiems ar šeiminę hiperlipidemijos istoriją turintiems pacientams. [1] Vaistų sukelti pankreatitai labai reti, todėl reguliarūs tyrimai dėl pankreatito nerekomenduojami, tačiau svarbu stebėti pacientus, kurių trigliceridų kiekiai neatitinka normų ir laiku koreguoti gydymą, siekiant išvengti galimo ūmaus hipertriglicerideminio pankreatito. [13]

Kepenų fermentai. Retinoidai nėra kaupiami kepenyse, bet čia metabolizuojami, todėl ir kepenys yra galimo toksinio poveikio taikinyje [1] Nors atliktų tyrimų metu vartojant izotretinoiną aspartat-aminotransferazės (AST) ir alanin-aminotransferazės (ALT) kiekių padidėjimas buvo stebimas, pokyčiai neturėjo klinikinės reikšmės. [14] Vartojančius izotretinoiną pacientus svarbu apklausti dėl galimo kitų medikamentų ar žolinių preparatų vartojimo ir informuoti, kad vartojant nepaskirtus preparatus kartu su izotretinoinu galimi laboratorinių kepenų fermentų kiekio padidėjimai, kurie gali turėti įtakos gydymo eigai ir efektyvumui. [15]

Mialgijos, artralgijos. Gaunantys dideles dozes izotretinoino gali skųstis mialgijomis. Raumenų ar sąnarių skausmas registruotas 2 - 5% pacientų, gaunančių gydymą izotretinoinu > 0.5 mg/kg/dieną. Kai kuriems gali būti stebimas ir kreatinin fosfokinazės (CPK) padidėjimas bei karščiavimas, tačiau tai gali būti ir nesusiję su izotretinoino poveikiu. [16] Svarbu pabrėžti, kad izotretinoino indukuotas raumenų skausmas negali būti susijęs su raumenų jėgos ar darbingumo sumažėjimu ir atsiradus raumenų

veiklos sutrikimo požymių būtinas tolimesnis ištyrimas dėl kitų tokio pažeidimo atsiradimo priežasčių. [17]

Depresija ir nuotaikos sutrikimai. Atliktos meta-analizės neparodė statistiškai ar kliniškai reikšmingo ryšio tarp depresijos ir gydymo izotretinoinu [17–19], priešingai, yra žinoma, kad izotretinoinas nesukelia depresijos bendroje populiacijoje. [3] Tačiau literatūroje pasitaiko aprašomų atvejų pacientų, kuriems gydymo izotretinoinu metu pasireiškė netikėti nuotaikos svyravimai. Viso to galima išvengti teisingai informuojant pacientą ir jo šeimą apie galimus nuotaikos svyravimus gydymo metu ir mokant kaip tokius simptomus atpažinti ir su jais tvarkytis. [17] Taip pat pastebėtas ryšys tarp didelių dozių ar ilgalaikio izotretinoino skyrimo ir folio rūgšties trūkumo, todėl esant ilgam ar didelių dozių gydymui, rekomenduojama apsvarstyti papildomą folio rūgšties terapiją tokiems pacientams. [3]

Uždegiminės žarnų ligos. Tokios asociacijos, kaip izotretinoino sukelta uždegiminė žarnų liga, yra paneigtos tyrimų metu. [17, 19, 20]

Viena ar dvi dozės per dieną?

Tyrimai rodo, kad izotretinoino veikimo pusperiodis yra 19 valandų, todėl vaisto dozės skyrimas ne kartą per dieną, o du kartus, sumažintų vaisto kiekio organizme svyravimus paros periode ir taip galėtų sumažinti šalutinių reiškinių kiekį ir intensyvumą. [9] Atlikti tyrimai neparodė statistiškai reikšmingo klinikinio efektyvumo skirtumo tarp vaisto dozės skyrimo per vieną ar du kartus per parą. Nors viena per parą vaisto dozė pacientui atrodo patikimesnis ir patogesnis gydymo būdas, tyrimų rezultatai rodo, kad vienos dozės vaisto

per parą skyrimas yra susijęs su statistiškai reikšmingesniu šalutinių reiškinių išsivystymu, palyginus su tos pačios dozės skyrimu per du kartus per parą. [4]

Rekomendacijos

Izotretinoinas lipofilinis, o bioprieinamumas yra mažas (apie 25%), todėl, norint pagerinti absorbciją, rekomenduojama vaistą gerti valgio metu ir užgerti stikline vandens, siekiant padidinti bioprieinamumą ir išvengti stemplės dirginimo. [9, 12]

Didėjant izotretinoino naudojimui aknės ir kitų ligų gydyme, svarbu nepamiršti teratogeninio poveikio ir imtis visų galimų apsaugos ir prevencijos priemonių. [19, 21] Vartojant izotretinoiną prasidėjęs nėštumas gali vykti be komplikacijų 65-85% atvejų, bet yra 10-20% persileidimo ir įvairių embriopatijų (18-20%) su kaukolės-veido, centrinės nervų sistemos, virškinimo trakto ir kardiovaskulinėmis anomalijomis tikimybė. [8]. Visos vaisingo amžiaus moterys, galinčios pastoti ir vartojančios izotretinoiną, turėtų vartoti kontracepciją gydymo eigoje ir bent vieną menstruacijų ciklą po gydymo izotretinoinu nutraukimo [4], taip pat, pagal FDA rekomendacijas kas mėnesį atlikti nėštumo nustatymo iš šlapimo testus. [5] Dėl didelio teratogeniškumo rekomenduojama vengti kraujo donorystės vartojant vaistą ir bent mėnesį po gydymo. [12]

Sisteminės apžvalgos ir meta-analizės nepateikė reikšmingų įrodymų nuolatiniam kraujo lipidų ir kepenų fermentų laboratoriniam sekimui sveikiems pacientams, vartojantiems tipines izotretinoino dozes.[5]

Jei pacientui reiškiasi depresijai būdingi simptomai, yra depresijos šeiminė ar asmeninė anamnezė, rekomenduojama pacientą nukreipti psichikos sveikatos specialistui, kuris galėtų reguliariai stebėti pacientą gydymo izotretinoinu metu. [2, 18]

Piktybinė intrakranijinė hipertenzija pastebėta pacientams, vartojantiems izotretinoiną kartu su tetraciklinais, todėl pastarieji turėtų būti neskiriami arba skiriami labai atsargiai, jei pacientas gydomas izotretinoinu. [12]

Išvados

Nuo izotretinoino taikymo aknės gydymui pradžios buvo taikomos įvairios gydymo dozės

ir stebimi įvairūs šalutiniai reiškiniai. Dažniausiai pasitaikantys pašaliniai reiškiniai yra susiję su odos ir mukozinių membranų sausumu, kepenų fermentų ir trigliceridų padidėjimu. Rečiau pasitaikantys - mialgijos, artralgijos. Gydymo ryšys su depresijos atsiradimu nestebimas. Skiriat tinkamas dozes ir stebint gydymo eigą vaistas yra saugus vartoti, tačiau galimas mukokutaninių simptomų pasireiškimas, kuris lengvai toleruojamas pacientų ir netampa gydymo nutraukimo priežastimi.

Literatūros šaltiniai

- [1] P. Brzezinski, K. Borowska, A. Chiriac, and J. Smigielski, "Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review," *Dermatol. Ther.*, vol. 30, no. 4, p. e12483, 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12483>.
- [2] J. M. Oliveira, G. Sobreira, J. Velosa, D. Telles Correia, and P. Filipe, "Association of Isotretinoin With Depression and Suicide: A Review of Current Literature," *J. Cutan. Med. Surg.*, vol. 22, no. 1, pp. 58–64, Jan. 2018, doi: [10.1177/1203475417719052](https://doi.org/10.1177/1203475417719052).
- [3] A. Abdelmaksoud *et al.*, "Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review," *Dermatol. Ther.*, vol. 32, no. 6, p. e13104, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13104>.
- [4] H. M. Ahmad, "Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin," *Dermatol. Ther.*, vol. 28, no. 3, pp. 151–157, 2015, doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12213>.
- [5] L. K. Oge', A. Broussard, and M. D. Marshall, "Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment," *Am. Fam. Physician*, vol. 100, no. 8, pp. 475–484, Oct. 2019.
- [6] S. Metekoglu, E. Oral, C. Ucar, and M. Akalin, "Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients?," *Dermatol. Ther.*, vol. 32, no. 2, p. e12795, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12795>.
- [7] Z. G. K. İslamoğlu and H. C. Altinyazar, "Effects of isotretinoin on the hair cycle," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 18, no. 2, pp.

- 647–651, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12800>.
- [8] E. Bagatin *et al.*, “Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology,” *An. Bras. Dermatol.*, vol. 95, no. Suppl 1, pp. 19–38, 2020, doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001.
- [9] H. Fallah and M. Rademaker, “Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing,” *Int. J. Dermatol.*, vol. n/a, no. n/a, Aug. 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15089>.
- [10] I. A. Vallerand *et al.*, “Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 178, no. 1, pp. 76–85, 2018, doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15668>.
- [11] M. Rademaker, “Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?,” *Australas. J. Dermatol.*, vol. 54, no. 3, pp. 157–162, 2013, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x>.
- [12] H. D. Pile and N. M. Sadiq, “Isotretinoin,” in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [13] T. J. Hansen, S. Lucking, J. J. Miller, J. S. Kirby, D. M. Thiboutot, and A. L. Zaenglein, “Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, no. 2, pp. 323–328, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.019.
- [14] O. Kızılyel, M. S. Metin, Ö. F. Elmas, Y. Çayır, and A. Aktaş, “Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients,” *Cutis*, vol. 94, no. 5, pp. 234–238, Nov. 2014.
- [15] C. M. C. DeKlotz, K. D. Roby, and S. F. Friedlander, “Dietary Supplements, Isotretinoin, and Liver Toxicity in Adolescents: A Retrospective Case Series,” *Pediatrics*, vol. 140, no. 4, Oct. 2017, doi: 10.1542/peds.2015-2940.
- [16] F. Sameem and Semira, “Isotretinoin-induced acute severe myopathy involving pelvic girdle muscles: A case report,” *Indian J. Pharmacol.*, vol. 48, no. 5, pp. 601–603, 2016, doi: 10.4103/0253-7613.190764.
- [17] J. S. Barbieri, N. Spaccarelli, D. J. Margolis, and W. D. James, “Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 80, no. 2, pp. 538–549, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.055.
- [18] Y.-C. Huang and Y.-C. Cheng, “Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, no. 6, pp. 1068–1076.e9, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028.
- [19] M. Mwanthi and A. L. Zaenglein, “Update in the management of acne in adolescence,” *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 30, no. 4, pp. 492–498, Aug. 2018, doi: 10.1097/MOP.0000000000000649.
- [20] S. Y. Lee, M. M. Jamal, E. T. Nguyen, M. L. Bechtold, and D. L. Nguyen, “Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, no. 2, pp. 210–216, Feb. 2016, doi: 10.1097/MEG.0000000000000496.

[21] S. Khiali, A. Gharekhani, and T. Entezari-Maleki, "Isotretinoin; A review on the Utilization Pattern in Pregnancy," *Adv.*

Pharm. Bull., vol. 8, no. 3, Art. no. 3, Aug. 2018, doi: 10.15171/apb.2018.044.