

# Ocena parametrów skóry – nawilżenia, zawartości melaniny, pH oraz sekrecji łoju – u pacjentów leczonych doustną izotretynoiną – doniesienie wstępne

Assessment of the skin parameters moisture, melanin content, pH and production of sebum in patients treated with oral isotretinoin – preliminary report

Beata Bergler-Czop, Ligia Brzezińska-Wcisto

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisto

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 2: 83–89

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Trądzik pospolity to dermatоза najczęściej diagnozowana u pacjentów między 11. a 30. rokiem życia. Niepożądane działania izotretynoiny można podzielić na kilka grup. Do najczęściej występujących (> 1/10) należą: zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry, rumień, świąd, cechy atopii, zwiększenie stężenia transaminaz, mialgia, bóle stawów, zmniejszona tolerancja wysiłku, zwiększenie stężenia triglicerydów, odczynu Biernackiego, płytek krwi, zapalenie spojówek, „suche oko”, zapalenie brzegów powiek, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości i niedokrwistość. Inne objawy niepożądane są rzadziej spotykane.

**Cel:** Ocena parametrów skóry – nawilżenia, zawartości melaniny, pH oraz sekrecji łoju – u pacjentów leczonych doustną izotretynoiną.

**Wyniki:** W trakcie 6-miesięcznej terapii obserwowano korzystne zmniejszenie wydzielania sebum oraz zawartości melaniny. Spadek nawilżenia wydaje się kluczowy dla występowania skórno-śluzówkowych działań niepożądanych terapii.

**Wnioski:** Badanie parametrów skóry wykonane jedynie u 20 chorych leczonych przez 6 mies. izotretynoiną podawaną doustnie miało charakter wstępny, a jego celem była próba modyfikacji schematów leczenia tym lekiem w przyszłości, tak aby przy najwyższej skuteczności udało się również ograniczyć w największym stopniu działania niepożądane w obrębie skóry i śluzówek, które występują u większości pacjentów.

**Słowa kluczowe:** trądzik, izotretynoina, działania niepożądane.

## Abstract

**Introduction:** Acne vulgaris is the most common dermatosis found in patients between 11 and 30 years of age. The adverse effects of oral isotretinoin are divided into several groups. The most common (> 1/10) are: cheilitis, skin dryness, erythema, itching, scaling, bruising, skin atopy, increase of transaminase activities, myalgia and arthralgia, reduced toleration of physical activity, elevation of plasma triglycerides, elevated sedimentation rates, elevated platelet counts, conjunctivitis, dry eyes, eyelid inflammation, decrease in serum high-density lipoprotein levels, and anaemia. Other adverse effects are observed less frequently.

**Aim:** To evaluate the skin parameters moisturisation, melanin content, pH and sebum production in patients treated orally with isotretinoin.

**Results:** During 6-month therapy we observed decreasing serum secretion and melanin content. Decreasing moisturisation seems to be crucial for side effects.

**Conclusions:** The measurements of the skin parameters performed only in 20 patients treated for 6 months with oral isotretinoin had a preliminary character, and their purpose was to modify the isotretinoin treatment standards in the future so that the highest possible efficiency can be combined with a decrease in the skin and mucosal side effects present in most patients.

**Key words:** acne, isotretinoin, side effects.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Beata Bergler-Czop, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, e-mail: bettina2@tlen.pl

## Wprowadzenie

Trądzik pospolity to dermatoza najczęściej diagnozowana u pacjentów między 11. a 30. rokiem życia. Uważa się, że dotyka on ok. 80% osób w tej grupie wiekowej lub nawet – uwzględniając zmiany mało nasilone – 100% młodych ludzi. Zmiany, które zazwyczaj pojawiają się w drugiej dekadzie życia, z czasem mają coraz mniejsze nasilenie i ustępują pod koniec tej dekady lub na początku trzeciej. Zdarzają się jednak przypadki utrzymywania się procesu chorobowego do 30. lub nawet 40. roku życia.

Zmiany w 95% są umiejscowione na twarzy i w górnych okolicach tułowia, sporadycznie w innych partiach ciała. Ze względu na tę lokalizację oraz przewlekły charakter schorzenia niejednokrotnie stanowi ono poważny problem psychologiczny dla pacjenta [1].

Pierwotnym wykwitem w trądziku, który zapoczątkowuje kaskadę zmian zapalnych, jest mikrozaskórnik. Mikrozaskórniki mogą tworzyć się pod wpływem różnych czynników, takich jak: niedobór kwasu linolenowego, nadmierna sekrecja androgenów lub nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych [2]. Czynnikiem warunkującym przekształcenie się mikrozaskórnika w zaskórnik (*comedones*) jest keratynizacja wewnątrzmięskowa. Zjawisku towarzyszy nadprodukcja tonofilamentów, desmosomów oraz keratyny K6 i K16. Wynikiem tego jest wytworzenie, przy udziale enzymu transglutaminazy, skeratynizowanej „koperty”. Proces ten powoduje zwężenie kanału wyprowadzającego i utrudnia usuwanie zawartości gruczołu łojowego na powierzchnię skóry. W proces keratynizacji są zaangażowane również cytokiny, głównie IL-1, o działaniu prozapalnym [3, 4].

Nadmierna produkcja i gromadzenie łaju oraz zamknięcie ujścia gruczołu łojowego sprzyjają kolonizacji bakteryjnej. Mikrozaskórniki zamieszkuje przede wszystkim maczugowiec beztlenowy – *Propionibacterium acnes* [4].

Vega i wsp. [5] donoszą o znaczeniu receptorów TLR (*toll-like receptor*), które są częścią wrodzonej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Receptory tej grupy znajdują się m.in. na keratynocytach i w komórkach Langerhansa naskórka [6]. Receptor toll-podobny 2 (*toll-like receptor-2*) znajdujący się w monocytach identyfikuje składniki ścian bakterii Gram-dodatnich, m.in. *Propionibacterium acnes*.

Kim i wsp. [7] udowodnili, że aktywacja TLR-2 w monocytach nasila produkcję czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interleukin IL-1 $\beta$  i IL-8, co przyciąga do miejsca neutrofile i limfocyty.

Wskazaniem do ogólnego podawania retinoidów (izotretynoiny) są ciężkie postaci trądziku, takie jak: trądzik skupiony, odwrócony, piorunujący czy nasilony grudkowo-krostkowy [8]. Obecnie wskazania rozszerza się jednak do wszystkich postaci trądziku, które nie reagują na inne formy terapii, a stanowią problem psychologiczny dla pacjenta [9].

Ze względu na wpływ na transkrypcję DNA retinoidy modyfikują wzrost i różnicowanie komórek oraz mają działanie immunomodulacyjne i przeciwnowotworowe. Dowiedziono, że grupa ta znacznie zwiększa apoptozę sebocytów, bez wpływu na komórki naskórka. Apoptoza sebocytów eliminuje komórki macierzyste sebocytów i komórki prekursorowe gruczołów łojowych – dzięki temu efekty działania leków tej grupy są długotrwałe lub nawet permanentne [10, 11]. Retinoidy dodatkowo oddziałują na normalizację procesu dojrzewania i złuszczenia keratynocytów, pobudzają angiogenezę oraz syntezę kolagenu [12]. Wpływ na dół „drabiny trądziku” hamuje tworzenie się mikrozaskórników, co powoduje zmniejszenie możliwości rozwoju wykwitów zapalnych i niezapalnych.

Działania niepożądane izotretynoiny podzielono na kilka grup. Do bardzo częstych (> 1/10) należą: zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry, złuszczenie, świąd, rumień, urażalność, cechy przypominające wyprysk łojni, zwiększenie stężenia transaminaz, bóle mięśni, stawów, zmniejszona tolerancja wysiłku, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, zapalenie powiek, spojówek, suchość oka, niedokrwiłość, przyspieszone OB, małopłytkowość oraz nadpłytkowość. Inne działania niepożądane są obserwowane znacznie rzadziej [13].

## Cel

Celem pracy była ocena parametrów skóry – nawilżenia, zawartości melaniny, pH oraz sekrecji łaju – u pacjentów leczonych izotretynoiną podawaną doustnie.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono wśród chorych leczonych z powodu różnych postaci klinicznych trądziku preparatem izotretynoiny podawanej doustnie w Klinice Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w 2009 r.

Z grupy badanej wykluczono:

- 1) pacjentów leczonych lekami miejscowymi przez 3 mies. przed wizytą kwalifikacyjną (–1),
- 2) pacjentów leczonych w przeszłości izotretynoiną podawaną doustnie,
- 3) chorych, którzy ze względu na złą tolerancję, nasilone działania niepożądane lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie ukończyli leczenia,
- 4) kobiety, które nie wyraziły zgody na zastosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej,
- 5) pacjentów z leczeniem psychiatrycznym w wywiadzie.

Do badania włączono 20 pacjentów (w tym 13 kobiet i 7 mężczyzn). Średni wiek leczonych wynosił 25,95  $\pm$  7,3 roku (zakres wieku 17–38 lat), z czego średni wiek kobiet – 27,23  $\pm$  7,4, a średni wiek mężczyzn – 23,57  $\pm$  6,99 roku.

U 4 chorych rozpoznano trądzik zaskórnikowy, u 14 – skupiony, u 1 – piorunujący, a u 1 – odwrócony (ryc. 1).

Analizując leczenie, wzięto pod uwagę 4 wizyty lekarskie: kwalifikację do leczenia (–1), włączenie leku (0), wizytę po 3 (1) i po 6 mies. terapii (2). Podczas wizyty kwalifikacyjnej (–1) zbierano wywiad dotyczący przebiegu choroby i dotychczasowego leczenia oraz wykonywano badanie fizykalne. Wyniki badania oraz dane z wywiadu zamieszczano w specjalnie opracowanej ankiecie, obejmującej m.in. inicjały chorego, rozpoznanie, czas trwania choroby, metody leczenia, schorzenia towarzyszące i ewentualnie otrzymywane leki. W trakcie wizyty chorzy byli bardzo szczegółowo informowani o przebiegu proponowanej terapii retinoidem (działania niepożądane). Pacjenci otrzymywali broszury informacyjne dotyczące leczenia izotretynoiną podawaną doustnie i podpisywali zgodę na zastosowanie leku. Wszystkim chorym zlecano wykonanie badań laboratoryjnych [morfologia z rozmazem krwi obwodowej, triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL cholesterolu, amylaza, bilirubina, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (ALAT),  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza (GGTP), fosfataza alkaliczna].

U kobiet w okresie rozrodczym uzyskiwano zgodę na program antykoncepcji i w razie potrzeby zlecano konsultację ginekologiczną w celu zastosowania odpowiedniej metody antykoncepcyjnej.

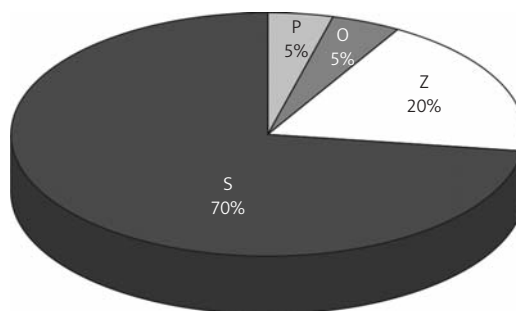
W trakcie wizyty „0” u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia wykonywano badanie kliniczne, ustalano dawkę początkową leku (w mg/kg). Kobietom wykonywano test ciążyowy.

Za pomocą aparatu diagnostycznego MPA 5 z sensorem warunków zewnętrznych, zawierającego: Skin-pH-Meter PH 905, Mexameter MX18, Corneometer CM825, Sebumeter SM815, przeprowadzano ocenę następujących parametrów skóry: wilgotności, zawartości melaniny, pH oraz wydzielania łoju (ryc. 2). Dane były analizowane przez program komputerowy i gromadzone w bazie danych. Wyniki uśredniano do standardowych warunków zewnętrznych – temperatury 20°C i wilgotności 40–60%.

W trakcie wizyty „1” u pacjentów leczonych wykonywano badanie kliniczne, obliczano dawkę sumaryczną przyjętego leku (w mg/kg), zbierano wywiad w kierunku działań niepożądanych i tolerancji leku oraz wykonywano następujące badania kontrolne: morfologię z rozmazem krwi obwodowej, triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcje HDL i LDL cholesterolu, amylazę, bilirubinę, AspAT, ALAT, GGTP oraz fosfatazę alkaliczną. Kobietom wykonywano test ciążyowy.

Za pomocą aparatu diagnostycznego MPA 5 przeprowadzano ocenę parametrów skóry, takich jak: wilgotność, zawartość melaniny, pH oraz wydzielanie łoju. Dane były analizowane przez program komputerowy i gromadzone w bazie danych.

W trakcie wizyty „2” u pacjentów wykonywano te same procedury co w trakcie wizyty „1”.



S – trądzik skupiony, Z – trądzik zaskórnikowy, O – trądzik odwrócony, P – trądzik piorunujący

Ryc. 1. Rozpoznanie



Ryc. 2. Aparat MPA 5

## Wyniki

Średnia wyjściowa dawka izotretynoiny wynosiła 0,56 mg/kg m.c. Po 3 mies. pacjenci przyjęli średnio 54,18 mg/kg m.c., a po 6 mies. – 85,29 mg/kg m.c.

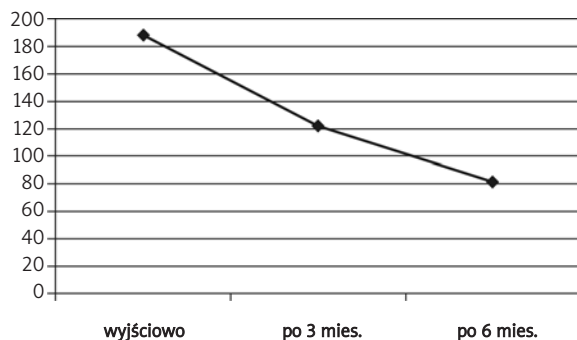
Średnie wydzielanie łoju wyjściowo wynosiło 188,15 (norma: 0–350), po 3 mies. – 121,65, a po 6 mies. – 81,3

(ryc. 3.). Średnia wilgotność skóry wyjściowo kształtowała się na poziomie 44,9 (skóra bardzo sucha < 30, sucha 30–45, prawidłowo nawilżona > 45), z czego po 3 mies. – 37,62, po 6 mies. – 31,89 (ryc. 4.).

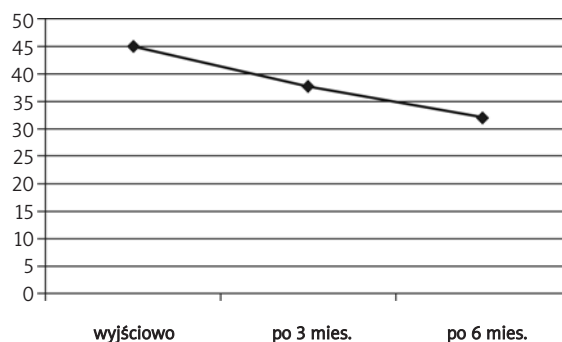
Średnia wyjściowa zawartość melaniny wynosiła 182,77, z czego po 3 mies. – 128,64, a po 6 mies. – 91,77 (ryc. 5., tab. 1.). Średnie pH wyjściowo wynosiło 5,88, po 3 mies. – 5,92, a po 6 mies. – 6,7 (norma: 4,3–5,5) (ryc. 6.).

### Omówienie wyników

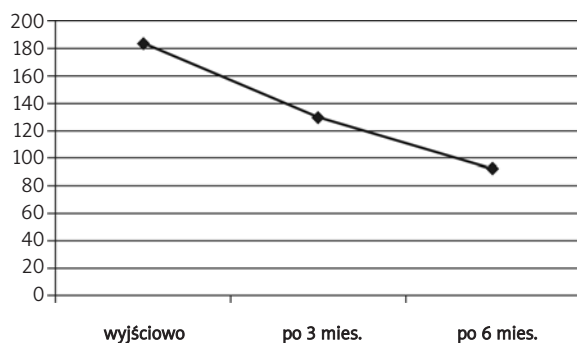
Trądzik pospolity i jego ciężkie odmiany stanowią poważny problem kliniczny i epidemiologiczny. Ze względu na częstość występowania, głównie u osób młodych, umiejscowienie zmian, przewlekły i nawrotowy przebieg okazuje się on także istotnym problemem społecznym. Terapię trądziku zrewolucjonizowano w latach 80. XX w., kiedy po raz pierwszy zastosowano pochodne witaminy A



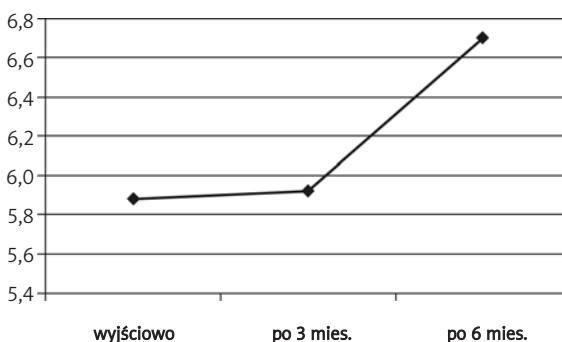
Ryc. 3. Wydzielenie toju



Ryc. 4. Wilgotność skóry



Ryc. 5. Zawartość melaniny w skórze



Ryc. 6. Średnie wartości pH skóry w kolejnych miesiącach leczenia

Tab. 1. Normy zawartości melaniny dla różnych fototypów skóry (aparatus MPA 5)

Fototyp	Charakterystyka	Stężenie melaniny (wartości średnie)
I	celtycki – skóra bardzo jasna, zielone oczy, piegry, brak opalenizny, ryzyko wystąpienia natychmiastowych oparzeń słonecznych	0–150
II	biały kaukaski – jasna skóra, mało piegów, włosy blond do brązu, oczy niebieskie, szare, zielone, słaba opalenizna, częste poparzenia słoneczne	50–250
III	mieszany – skóra śniada, rzadko piegry, włosy ciemny blond do brązu, oczy zielone, brązowe, opalenizna, rzadko poparzenia słoneczne	100–350
IV	śródziemnomorski – brązowa skóra, brak piegów, włosy ciemny brąz do czarnych, oczy brązowe, szybka opalenizna, brak oparzeń słonecznych	150–500
V	azjatycki, indyjski	150–650
VI	negroidalny	600–999

w leczeniu ogólnym. Obecnie zalecanym lekiem jest izotretynoina, która chemicznie stanowi syntetyczny stereoizomer kwasu all-trans retinowego (kwas 13-cis retinowy) [4, 8]. Jej poprzednikiem była tretynoina, charakteryzująca się mniejszą skutecznością i częściej występującymi działaniami niepożądanymi. Piśmiennictwo odnotowuje także wiele skutków ubocznych stwierdzanych podczas terapii izotretynoiną. Tolerancja leku zależy od dawki. Działania niepożądane w obrębie skóry i błon śluzowych występują u niemal 90% chorych. Obserwuje się m.in. zmiany w obrębie błon śluzowych (o charakterze zapalenia czerwieni warg, wysychania błony śluzowej nosa, jamy ustnej i gardła, zapalenia spojówek i brzegów powiek, odwracalnego zmętnienia rogówki) oraz skóry (ogniska wypryskowe, uogólniona suchość skóry, odbarwienia, nasilony rumień). Dotychczas nie opracowano jednoznacznych schematów leczenia izotretynoiną, które połączyłyby skuteczność terapii z minimalizacją uciążliwych działań niepożądanych.

Skutki uboczne po izotretynoinie podzielono na kilka grup:

- 1) bardzo częste ( $> 1/10$ ) – skóra i błony śluzowe: zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry, złuszczenie, świąd, rumień, urażalność, zmiany przypominające wyprysk dłoni; wątroba i drogi żółciowe: zwiększenie stężenia transaminaz; mięśnie i stawy: bóle mięśni, stawów, zmniejszona tolerancja wysiłku; gospodarka tłuszczowa: zwiększenie stężenia triglicerydów, 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 ( $> 1/100$ ) – układ krwiotwórczy i układ chłonny: neutropenia; układ nerwowy: bóle głowy; układ oddechowy: krwawienia z nosa, suchość śluzówek nosa; gospodarka lipidowa: zwiększenie stężenia cholesterolu, glukozy we krwi, krwimocz, białkomocz;
- 3) rzadkie ( $> 1/10\ 000$ ) – układ immunologiczny: alergiczne zmiany skórne, reakcje anafilaktyczne; zaburzenia psychiczne: depresja, lęk, skłonność do agresji, zmiany nastroju; skóra i tkanka podskórna: łysienie;
- 4) bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) – zakażenia: skóry i błon śluzowych bakteriami Gram-dodatnimi; krew i układ chłonny: limfadenopatia; metabolizm: cukrzyca, hiperurykemia; 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 szkiele kontaktowych, pogorszenie widzenia w ciemności, zapalenie rogówki, światłowstęć; słuch i błędnik: upośledzenie słuchu; naczynia krwionośne: alergiczne zapalenie naczyń, ziarniniak 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, nadpłytkowość, nadwrażliwość na światło; mięśnie i stawy: zapalenie mięśni, stawów, przedwczesne kostnienie przynasad kości, zapalenie ścięgien, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi [13–19].

Do bardzo częstych działań niepożądanych izotretynoiny należy wpływ na błony śluzowe, przy czym dotyczy to także błony śluzowej przewodu pokarmowego. Opisywano przypadki krwisto-śluzowych biegunek, zapalenia okrężnicy, zapaleń jelit (łącznie ze wskazaniem do interwencji chirurgicznej) czy zaostrzenia istniejącej choroby Leśniowskiego-Crohna [20]. W obrębie układu oddechowego obserwowano także zapalenie błony śluzowej nosa, gardła, krtani i ucha. Podobne objawy dotyczyły również dróg moczowych i błony śluzowej pochwy [20].

Zmiany stopnia nawilżenia skóry widoczne w badaniu autorów niniejszego opracowania (wyjściowo wartość mierzona urządzeniem Corneometer wynosiła 44,9, po 3 mies. już tylko 37,62, a po 6 mies. – 31,89) wydają się kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za dyskomfort pacjenta, odczuwanym jako uczucie przesuszenia, ściągnięcia, pieczenia i świądu skóry [21].

Bergler-Czop i wsp. [8, 13], badając częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych z powodu trądziku różnymi metodami, najwięcej takich działań rejestrowali u pacjentów przyjmujących izotretynoinę doustnie. Obserwowano je u ponad 30% leczonych tą metodą. Aż u 38,5% chorych objawy te rozwinęły się średnio po miesiącu terapii. W badaniu wzięto pod uwagę dwie najczęstsze grupy działań niepożądanych leczenia tym preparatem, tj. zmiany skórne i zaburzenia biochemiczne. Po miesiącu terapii u 11 chorych (50%) ujawniono zmiany skórne (najczęściej rumień, suchość błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej). Podobnie u 11 (50%) odnotowano zaburzenia biochemiczne (głównie zwiększone stężenia: cholesterolu, triglicerydów i transaminaz w surowicy). Po 3 mies. u 9 chorych (36,0%) obserwowano zmiany skórne, a u 16 (64,0%) – zaburzenia biochemiczne. Po 6 mies. u 8 chorych (42,1%) wystąpiły zmiany skórne, u 3 (15,8%) – zmiany narządowe, a u 8 (42,1%) – zaburzenia biochemiczne. Po 6 mies. u 12 osób (36,4%) stwierdzono zmiany skórne, a u 21 (63,3%) – zaburzenia biochemiczne. Wykluczono istnienie znamiennej statystycznie zależności między rodzajem działania niepożądanego a czasem leczenia. Wyniki świadczą jednak o zwiększeniu częstości wystąpienia zaburzeń biochemicznych wraz z czasem trwania terapii. Nie ma tu jednak różnicy między 1. a 6. mies. leczenia. Po 3 mies. terapii u 3 chorych stwierdzono zmiany narządowe (bóle stawowo-mięśniowe i bóle głowy).

Liczne doniesienia na temat działań niepożądanych w terapii ogólnej retinoidami skłaniają do bardzo ostrożnego doboru chorych rozpoczynających leczenie.

Początkowe dawki wynoszą 0,5 mg/kg m.c./dobę. W pierwszej fazie może nastąpić pogorszenie stanu dermatologicznego. Po ok. 4 tyg. dawkę należy skorygować między 0,1 a 1,0 mg/kg m.c./dobę. Całkowita dawka podczas kuracji powinna wynosić ok. 120 mg/kg m.c. Przekroczenie dawki 150 mg/kg m.c. nie wpływa na zwiększenie efektywności leczenia. Uważa się, że trwałość remisji zależy od sumarycznej dawki przyjętej przez pacjenta, natomiast nie ma na nią wpływu model terapii. Zarówno dłuższe leczenie mniejszymi dawkami, jak i krótsze dawkami większymi dają podobne efekty [22].

U pacjentów, którzy źle znoszą zalecane dawki izotretynoiny (głównie dotyczy to osób z nasilonymi zmianami skórno-śluzówkowymi) terapię prowadzi się najbardziej optymalnymi dawkami tolerowanymi przez chorego [23].

W obecnym badaniu średnia wyjściowa dawka izotretynoiny wynosiła 0,56 mg/kg m.c. Po 3 mies. pacjenci przyjęli jej średnio 54,18 mg/kg m.c., a po 6 mies. – 85,29 mg/kg m.c.

W badanej grupie zauważono nieznacznie większe nasilenie działań niepożądanych w obrębie skóry i błon śluzowych u chorych, u których wyjściowo stosowano dawki większe, a następnie je zmniejszano. U pacjentów, u których średnie dawki leku stosowano przez cały okres leczenia, skutki uboczne były słabiej wyrażone.

Istotnym elementem terapii retinoidami jest ograniczenie sekrecji serum. W przebadanej grupie wydzielanie łoju w ciągu 6 mies. zmniejszyło się o ponad połowę.

Yosipovitch i wsp. [24] badali metodą taśmową wydzielanie łoju pod wpływem reakcji stresowych u młodych pacjentów z trądzikiem. Zgodnie z przewidywaniami stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie sekrecji sebum pod wpływem stresu.

Zmniejszenie zawartości barwnika skóry, widoczne w trakcie leczenia retinoidami (średnia wyjściowa zawartość melaniny wynosiła 182,77, po 6 mies. była o połowę mniejsza), jest korzystne ze względu na częstą w trądziku skłonność do tworzenia się trwałych przebarwień w miejscach po ustępujących wykwitach. Rozjaśnienie skóry jest także jednym z elementów zastosowania izotretynoiny w kuracjach przeciwstarzeniowych.

Sun i wsp. [25] badali zmiany zawartości barwnika skóry u 40 ochotników, którzy przez 6 mies. stosowali miejscowo produkt zawierający retinol. U pacjentów nie wykazano znamiennego statystycznie zmniejszenia zawartości melaniny i poprawy kolorytu skóry, natomiast zaobserwowano rumień podobny do pojawiającego się w czasie stosowania miejscowo kwasu retinowego.

Fizjologiczne pH skóry wynosi ok. 5,5. Kwaśne pH skóry jest spowodowane m.in. kwasem mlekowym zawartym w pocie, wolnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi zawartymi w łoju oraz naturalną florą bakteryjną skóry. Zmiany pH w trakcie terapii retinoidami mogą prowadzić do zachwiania równowagi skóry jako bariery ochronnej, co może skutkować większą podatnością skóry na infekcje bakteryjne [26].

Najlepszą i najprostszą metodą pomiaru pH jest metoda z użyciem szklanej elektrody, z powtarzalnym potencjałem (metoda potencjometryczna, elektrometryczna), na który nie ma wpływu roztwór mierzony. Elektrode wypełnia się roztworem buforowym – Hg/Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (roztwór rtęci/chlorek rtęci) lub Ag/AgCl (roztwór srebra/chlorek srebra). Bufor jest oddzielony od roztworu mierzonego przez szklaną membranę i odprowadza potencjał z wewnętrznej strony membrany. Elektroda porównawcza odprowadza potencjał z zewnętrznej strony membrany, która ma kontakt z roztworem mierzonym. Jest ona wypełniona elektrolitem i wyposażona w przegrodę, która umożliwia przenoszenie jonów między roztworem badanym a wewnętrznym buforem, a zapobiega mieszanii się obu substancji. Dzięki podłączeniu obu elektrod do woltomierza odczytuje się różnicę potencjału, która zależy wyłącznie od pH mierzonego roztworu.

Dla kobiet prawidłowe pH skóry mieści się nieznacznie w przedziale 4,5–5,5. U mężczyzn zakres jest nieco większy – 4,3–5,5. Odchylenia od tych wartości zmieniają właściwości skóry jako bariery ochronnej.

Wykazano, że wzrost *P. acnes* osiąga swoje maksimum przy pH 7,5. *Staphylococcus aureus* osiąga optymalne warunki dla wzrostu przy pH skóry między 6 a 6,5 [26]. W badaniu własnym średnie pH wyjściowo wynosiło 5,88, a po 6 mies. – 6,7. Jest to tendencja niekorzystna. Działanie przeciwłojotokowe izotretynoiny pogarsza warunki wzrostu *P. acnes*, jednak widoczne zwiększenie pH – paradoksalnie – może sprzyjać kolonizacji.

Schürer i wsp. [27] wykazali, że pH skóry koreluje z nasileniem zmian trądzikowych. Im wyższe pH oznaczono u pacjentów, tym więcej obserwowano wykwitów. W przypadku izotretynoiny oczywiście brak takiego wpływu, ponieważ dominują tu inne korzystne działania leku. Rozważając więc modele terapii, należy wziąć pod uwagę fakt zmian pH.

Badanie parametrów skóry wykonane jedynie u 20 chorych leczonych przez 6 mies. izotretynoiną podawaną doustnie miało charakter wstępny, a jego celem w przyszłości jest próba modyfikacji schematów terapii tym preparatem, tak aby przy najwyższej skuteczności udało się również ograniczyć w największym stopniu działania niepożądane w obrębie skóry i śluzówek, które występują u większości pacjentów.

#### Piśmiennictwo

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. Acne. In: Dermatology. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH (eds). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 2000; 1051-80.
2. Thiboutot D. Pathogenesis and treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol 2001; 15: 91.
3. Wolska H. Rola terapii skojarzonej w trądziku. Derm Klin Zabieg 2001; 3: 129.
4. Ramos-e-Silva M, Carneiro SC. Acne vulgaris: review and guidelines. Dermatol Nurs 2009; 21: 63-8.

5. Vega B, Jomard A, Michel S. Regulation of human monocyte Toll-like receptor 2 (TLR2) expression by adapalene. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002; 16: 123.
6. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008; 24: 71-87.
7. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535-41.
8. Bergler-Czop B. Porównanie wczesnych i odległych wyników leczenia różnych postaci trądziku u chorych leczonych w Klinice Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w latach 1991–2000. Rozprawa doktorska. Śląska Akademia Medyczna 2003.
9. Ghali F, Kang S, Leyden J, et al. Changing the face of acne therapy. *Cutis* 2009; 83 (2 suppl): 4-15.
10. Laubscher T, Regier L, Jin M, Jensen B. Taking the stress out of acne management. *Can Fam Physician* 2009; 55: 266-9.
11. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cell. *J Clin Invest* 2008; 118: 1468-78.
12. Ghali F, Kang S, Leyden J, et al. Changing the face of acne therapy. *Cutis* 2009; 83 (2 Suppl): 4-15.
13. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło. Objawy niepożądane u chorych na trądzik leczonych izotretynołą. *Pol Merk Lek* 2005; 108: 680-5.
14. Dreno B, Castell A, Tsankov N, et al. Interest of the association retinadehyde/glycolic acid in adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 529-32.
15. Worobec SM, Wong FG, Tolman EL. Percutaneous absorption of 3H-tretinoin in normal volunteers. *J Invest Dermatol* 1991; 257: 574.
16. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 369-81.
17. Beach RA, McQueen M, Wismer J. Novel management of isotretinoin-induced hypertriglyceridemia in an adolescent with severe acne. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 551-4.
18. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 196-200.
19. Isotretinoin and intestinal damage. *Prescrire Int* 2008; 17: 154-6.
20. Shale M, Kaplan GG, Panaccione R, et al. Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009; 58: 737-41.
21. Hadgraft J, Lane ME. Transepidermal water loss and skin site: a hypothesis. *Int J Pharm* 2009; 373: 1-3.
22. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Wyniki leczenia trądziku skupionego preparatem izotretinoiny – obserwacja w ciągu 10 lat w materiale Kliniki Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej. *Dermatol Klin* 2005; 2: 73-7.
23. Poradnik przepisywania i wydawania leku Aknenormin. Broszura informacyjna dla lekarzy. Boots Healthcare Sp. z o.o. 2007.
24. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Dermatol Venerol* 2007; 87: 135-9.
25. Sun BK, Lee HK, Cho JC, et al. Clinical improvement of Skin Aging by Retinol Containing Products: With Non-Invasive Methods. IFSCC Conference Mexico 25–27 September 1997.
26. Schmidt-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 6: 296-302.
27. Schürer NY, Bock M. Lowering lesional surface pH in acne: a new treatment modality for Herpfix. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 27-31.