

# Doustna izotretynoina w leczeniu trądziku zwykłego – wskazania i ograniczenia

## Oral isotretinoin – indications and limitations in the treatment of acne

BARTŁOMIEJ KWIEK<sup>1</sup>, ANDRZEJ LANGNER<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologiczna Akademii Medycznej w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Błaszczyk-Kostanecka

<sup>2</sup>Uzdrowskowa Klinika Dermatologiczna *Iwolang* w Iwoniczu Zdroju, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Andrzej Langer

### Abstract

Acne is one of the most common skin disorder. Systemic isotretinoin is the treatment of choice in the most severe forms of this disease. We present an overview of mechanisms of isotretinoin in the pathogenesis of acne and current guidelines on indications and dosage with more detailed description of potential adverse events.

**Key words:** isotretinoin, acne, adverse events.

### Streszczenie

Trądzik zwykły jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Lekiem z wyboru w leczeniu jego najcięższych postaci jest podawana doustnie izotretynoina. W artykule przedstawiono podstawowe informacje dotyczące mechanizmu działania leku oraz wytyczne dotyczące wskazań, dawkowania, a przede wszystkim działań niepożądanych tej niezwykle skutecznej metody leczenia.

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

(*PDiA 2005; XXII, 3: 105–111*)

Zastosowanie doustnej izotretynoiny w najcięższych postaciach trądziku zwykłego spowodowało przełom w leczeniu tego schorzenia. Trądzik zwykły – *acne vulgaris*, dotyka blisko 100% populacji w wieku 11–30 lat, a jego najpoważniejsze odmiany szczególnie mocno wpływają na dobrostan i jakość życia dotkniętych nim pacjentów. Mimo że leczenie trądziku ropowiczego winno być domeną dermatologów, znajomość podstaw farmakologii i ogólnych zasad leczenia doustną izotretynoiną wśród lekarzy innych specjalności wydaje się być koniecznością ze względu na profilaktykę i leczenie działań niepożądanych.

### Trądzik ropowiczy (*acne phlegmanosa*)

Trądzik ropowiczy jest najcięższą formą *acne vulgaris*. Zmiany skórne zlokalizowane są najczęściej na

twarzy i/lub klatce piersiowej i zwykle mają charakter guzków oraz torbieli wypełnionych treścią ropną (trądzik guzkowo-torbielowy – *acne nodulo-cystica*) (ryc. 1.). Lokalizacja i charakter zmian oraz ustępowanie części wykwitów z pozostawieniem blizn (w tym blizn zanikowych lub przerosłych), odbarwień, przebarwień czy nawet bliznowców powodują znaczne i często trwałe upośledzenie zdrowia pacjentów.

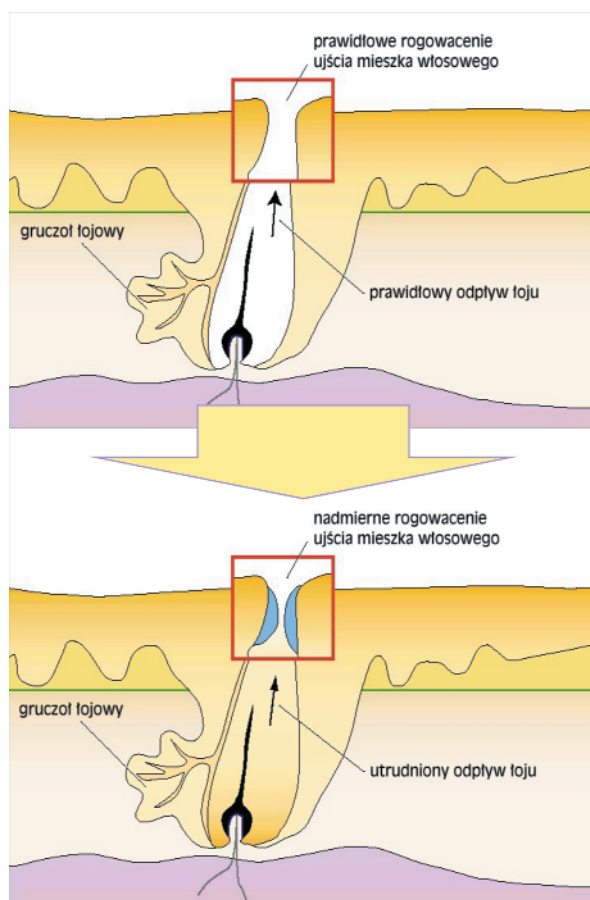
Choroba dotyczy mieszków włosowych i przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych, a proces jej powstawania zależy od wielu czynników ściśle ze sobą powiązanych. Do najważniejszych należą:

– nieprawidłowe różnicowanie komórek naskórka w obrębie mieszka i ich nieprawidłowe złuszczenie. Zaburzenia te w konsekwencji prowadzą do zaczerwienia

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Langner, Klinika Dermatologiczna, Akademia Medyczna, ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa



Ryc. 1. Trądzik ropowiczy, zmiany skórne zlokalizowane na plecach i twarzy



Ryc. 2. Mikrozaszaskórnik

ujścia gruczołu łojowego i powstania pierwotnej zmiany w trądziku – mikrozaszaskórnika,

- nadmierna produkcja łoju lub łojetok,
- kolonizacja mieszków włosowych i przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych przez bakterie *Propionibacterium acne*,
- zapalenie i indukcja odpowiedzi immunologicznej.

Z pierwotnej zmiany mikrozaszaskórnika powstają wszystkie pozostałe wykwity spotykane w trądziku (ryc. 2.):

- niezapalne, w tym zaskórniki zamknięte i otwarte,
- zapalne, w tym grudki zapalne, krosty, guzki, guzy i cysty.

Występowanie tych wykwitów jest podstawą podziału klinicznego trądziku, co z kolei warunkuje leczenie. Obecność guzków, guzów i cyst warunkuje rozpoznanie trądziku guzkowo-torbielowego, najczęstszej odmiany trądziku ropowiczego.

### Leczenie trądziku ropowiczego

Od kilkunastu lat izotretynoina jest lekiem z wyboru w najcięższych postaciach trądziku (ryc. 3.) [1]. Należy ona do grupy związków pochodnych witaminy A, czyli do retinoidów. W niewielkich ilościach jest wytwarzana endogennie z dostarczonej z pożywieniem witaminy A. Receptory dla retinoidów występują powszechnie w jądrach komórek ssaków, tworząc dimery pomiędzy sobą i z innymi receptorami jądrowymi (np. dla witaminy D). Działanie retinoidów jest w dużej części znane z badań nad witaminą A, jej rolę w funkcjonowaniu nabłonków

trądzik niezapalny	trądzik zapalny		
	trądzik grudkowo-krostkowy		trądzik ropowiczy
	mało nasilony	nasilony	
			piorunujący
	leczenie miejscowe		
		antybiotyki ogólnie (skojarzone)	
			izotretynoina ogólnie
		antyandrogeny	
			KS ogólnie

Ryc. 3. Znaczenie poszczególnych sposobów leczenia w zależności od nasilenia choroby. W czarnych ramkach zaznaczono leczenie z wyboru w danym stopniu nasilenia choroby

i procesach widzenia. Dalszy postęp w poznaniu tej – coraz większej – rodziny leków jest związany z przeciwnowotworowymi i immunomodulującymi właściwościami pochodnych witaminy A. W trądziku izotretynoina działa poprzez normalizację różnicowania się komórek naskórka w ujściu mieszka włosowego i zmniejszenie produkcji łoju (zmniejsza ilość i wielkość gruczołów łojowych). Powoduje to pośrednie zmniejszenie kolonizacji mieszka przez *P. acnes*. Ponadto ma bezpośrednie działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, co wydaje się mieć szczególne znaczenie w kontekście nowych doniesień o roli procesów immunologicznych już w bardzo wczesnych etapach patogenezy trądziku (mikrozaskórnik).

Leczenie doustną izotretynoina została wprowadzona do terapii trądziku w latach 70. Aktualne zalecenia światowych ekspertów potwierdzają pierwszoplanową rolę tego retinoidu w leczeniu trądziku ropowiczego [2, 3].

### Dawkowanie

Najczęściej stosuje się dawki 1,0 mg/kg/dobę, przy czym przez pierwszy miesiąc podaje się dawkę o poło-

wę mniejszą, aby ocenić tolerancję leczenia. Zalecane jest przyjmowanie leku w 2 dawkach dzielonych, a konieczne jest przyjmowanie z posiłkiem, jako że lek ten jest wybitnie lipofilny i podany na czczo wchłania się w niewielkim procencie. Zwykle lek stosuje się do łącznej dawki całkowitej 120–150 mg/kg masy ciała, co daje ok. 20 tyg. leczenia. Istnieje możliwość odstępstw od tego schematu, choć większość doświadczeń w badaniach nad skutecznością i bezpieczeństwem była prowadzona zgodnie z takim postępowaniem. Zakres stosowanych dobowych dawek izotretynoiny waha się od 0,1 do 2,0 mg/kg. Mniejsze dawki dobowe łączą się z lepszą tolerancją leczenia. Wydaje się, że dla rokowania co do ewentualnych nawrotów podstawowe znaczenie ma osiągnięcie dawki 110–120 mg/kg na turę leczenia. Ze względu na wysoki koszt leczenia izotretynoina w Polsce (najwyższy w Europie), często stosuje się mniejsze dobowe dawki leku (ok. 0,3 mg/kg/dobę), obserwując wyjątkowo dobrą tolerancję leczenia. Przy takim postępowaniu dawkę całkowitą 120 mg/kg osiąga się po roku u osoby o masie ciała 60 kg. Lek jest dostępny w Polsce w kapsułkach po 10 lub 20 mg w opakowaniach po 30 sztuk.

Nawroty po leczeniu występują przynajmniej u 10% chorych, szczególnie w przypadku stosowania dawki całkowitej mniejszej niż 120 mg/kg i niestosowania profilaktyki w postaci miejscowych retinoidów. Choroba nawraca zwykle w mniejszym nasileniu, a leczenie polega na ponownym podaniu izotretynoiny wg rutynowego schematu. Częstość nawrotów jest najmniejsza dla zmian na twarzy, a większa dla innych lokalizacji.

### Leczenie izotretynołą innych postaci trądziku zwykłego

Izotretynołą stosuje się również w przypadku, gdy dochodzi do powstawiania blizn mimo niewystępowania cech trądziku ropowiczego. Najłagodniejsze postaci trądziku nie powinny być rutynowo leczone izotretynołą, choć szacuje się, że ok. 5% stosowanej izotretynoiny jest zalecanych pacjentom z niewielkimi zmianami (trądzik zaskórnikowy i mało nasilony trądzik zapalny). Takie postępowanie może mieć uzasadnienie w wyjątkowych przypadkach, gdy niewielkie zmiany nie poddają się konwencjonalnemu leczeniu, a mają duży wpływ na stan emocjonalny pacjenta (*psychological scaring*) (ryc. 4.) [2]. Ponadto izotretynołą stosuje się w przypadku trądziku zwykłego u kobiet po menopauzie. W tych przypadkach zaleca się mniejszą dawkę dobową, wynoszącą 10 mg.

Izotretynoina jest zarejestrowana przez FDA do leczenia osób po 12. roku życia. Istnieje jednak wiele publikacji dotyczących jej stosowania u dzieci młodszych. Należy jednak pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych charakterystycznych dla dzieci (patrz niżej – układ kostno-stawowy). Odrębnym zagadnieniem jest stosowanie izotretynoiny u płodnych kobiet ze względu na teratogenne działanie retinoidów.

### Działania niepożądane

#### Działanie teratogenne

Wszystkie retinoidy, tak jak witamina A, mają duży potencjał teratogeny, powodując wiele charakterystycznych wad wrodzonych płodu (*retinoic acid embryopathy*). Należą do nich: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, małogłowie), nieprawidłowości w obrębie ucha zewnętrznego (brak małżowiny usznej, brak lub niedorozwój kanału słuchowego zewnętrznego), wady sercowo-naczyniowe, dysmorfia twarzy, mikroftalmia, nieprawidłowości w obrębie grasicy, przytarczyc, szkieletu oraz obniżenie IQ. W związku z dużym działaniem teratogennym leczenie płodnych kobiet izotretynołą wymaga szczególnej ostrożności. Czas półtrwania izotretynoiny w osoczu wynosi 10–20 godz., jest ona całkowicie usuwana z ustroju (powraca do stężeń fizjologicznych) po upływie miesiąca. Jej teratogenność jest ściśle związana z działaniem na rozwijający się zarodek i płód. Pacjentka nie może być w ciąży w momencie rozpoczynania leczenia, zająć w ciąży w trakcie terapii ani w 4 tyg. po jej zaprzestaniu. W części krajów obowiązkowe jest otrzymanie pisemnej świadomej zgody na leczenie płodnej kobiety z informacją dotyczącą teratogenności leku i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia (bądź nawet na miesiąc przed) i w 6 tyg. po nim (2-tygodniowy *margines bezpieczeństwa*). Wymagane jest również wykonanie testu ciążyowego przed rozpoczęciem leczenia. Po otrzymaniu świadomej zgody u pacjentki poniżej 18. roku życia należy dodatkowo uzyskać zgodę rodziców lub opiekunów prawnych.

W tym miejscu warto również zaznaczyć 2 aspekty, które są często przyczyną wątpliwości i obaw pacjentów. Po pierwsze, izotretynoina jest jednym z 3 zarejestrowanych w Polsce doustnych retinoidów (wyłączając rexi-

trądzik ropowiczy (w tym guzkowo-torbielowy) ▶ leczenie z wyboru	
trądzik grudkowo-krostkowy – nasilony ▶ po 3-krotnym nieskutecznym leczeniu rutynowym ▶ powstawanie blizn	
trądzik grudkowo-krostkowy – mało nasilony ▶ powstawanie blizn ▶ znaczący wpływ na psychikę przy nieskuteczności leczenia rutynowego	
trądzik niezapalny (zaskórnikowy) ▶ znaczący wpływ na psychikę przy nieskuteczności leczenia rutynowego	

Ryc. 4. Doustne leczenie izotretynołą w zależności od nasilenia trądziku. W czarnej ramce przedstawiono obszar leczenia z wyboru, a zwężający się trójkąt odzwierciedla malejące znaczenie leku w innych postaciach trądziku

id baxaroten) i jedynym zarejestrowanym w leczeniu trądziku. Pozostałe 2, używane głównie w leczeniu łuszczycy, wymagają stosowania skutecznej antykoncepcji aż przez 2 lata po zaprzestaniu leczenia. Po drugie, izotretynoina nie ma wpływu na płodność i rodność ani nie ma działania teratogennego poza okresem, kiedy jest obecna w ustroju (do 4 tyg. po zakończeniu leczenia).

### **Blony śluzowe i skóra**

Podczas stosowania izotretynoiny najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych. Poddają się one dość dobrze leczeniu (głównie nawilżaniu i natłuszczeniu), są dość dobrze tolerowane i dawkozależne. 96% leczonych skarży się na zapalenie czerwieni warg o różnym nasileniu, 87% na suchość skóry, 40% – suchość w nosie, 40% – zapalenie spojówek, 23% na świąd skóry, 10% na nadwrażliwość na światło, 6% – ścięczenie włosów. Ponadto mogą wystąpić krwawienia z nosa i odbytu (wzrost urażalności śluzówek), przerzedzenie włosów i nietolerancja szkieł kontaktowych. Rzadko może wystąpić reakcja ziarniniakowa w miejscu niewielkich urazów (np. w okolicach wałów paznokciowych). Na podłożu zmienionej przez izotretynoinę (retinoidy) skóry może dochodzić do powstawania osutki drobnogrudkowej, najczęściej w okolicy przedramion. Ze względu na niemal 100% występowanie skórno-śluzówkowych działań niepożądanych należy je szczegółowo omówić z pacjentem w kontekście ich leczenia i zapobiegania. Pacjent rozpoczynający leczenie izotretynołą powinien być poinformowany o konieczności natłuszczenia warg i właściwej pielęgnacji skóry. Należy zalecać preparaty nawilżające oraz właściwe, niewysuszające środki do mycia. W przypadku suchości w nosie stosuje się natłuszczenie przedścionka nosa i nozdrzy zewnętrznych, a w przypadku suchości lub zapalenia spojówek obojętne krople do oczu. W szczególnie ciężkich przypadkach należy obniżyć dawkę dobową lub rozważyć zaprzestanie leczenia.

### **Narząd wzroku**

Omówione wyżej zapalenie spojówek, często z towarzyszącym zapaleniem powiek, jest najczęściej spotykanym objawem ubocznym izotretynoiny w obrębie narządu wzroku. Ponadto często występuje uczucie suchości spojówek i nietolerancja soczewek kontaktowych oraz nieostre widzenie. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia, choć obserwowano utrzymywanie się suchości oczu po odstawieniu izotretynoiny. Do poważniejszych należą nadżerki rogówki, obrzęk brodawki i nieprawidłowa funkcja siatkówki związana z cyklem przemian rodopsyny. Spośród 2 379 chorych z objawami ze strony narządu wzroku leczonych izotretynołą u 140 stwierdzono zaburzenia widzenia w nocy i u 11 z nich utrzymały się one

po zaprzestaniu leczenia. Jeszcze rzadziej występują zaburzenia widzenia barw i są one odwracalne.

### **Lipidy**

Wzrost stężenia trójglicerydów, cholesterolu oraz stężenia frakcji lipoprotein HDL/LDL są często występującymi objawami niepożądanymi retinoidów i dotyczą do 25% pacjentów leczonych izotretynołą. Objawy te są w pełni odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W przypadku leczenia trądziku, gdzie czas stosowania izotretynoiny sięga miesięcy, wydaje się, że zagrożenie rozwoju miażdżycy tętnic jest minimalne. Podwyższenie wartości lipidów jest dawkozależne i przy leczeniu dawką 0,3 mg/kg/dobę nie obserwowano spotykanych przy rutynowym (1,0 mg/kg) leczeniu wzrostów powyżej 800 mg/dL. Przy wartościach trójglicerydemii powyżej 1 000 mg/dL należy się liczyć z możliwością ostrego zapalenia trzustki i rozwojem żółtaków. W leczeniu należy rozważyć zastosowanie diety, zmniejszenie dawki lub odstawienie izotretynoiny, jak również zastosowanie środków hipolipemizujących.

Badania poziomu lipidów należą do rutynowych podczas leczenia i powinny być wykonane przed jego rozpoczęciem i przynajmniej raz po 4 tyg. Zalecenia co do dalszego monitorowania są różne, najczęściej kolejne oznaczenie wykonuje się po 8 tyg. od rozpoczęcia leczenia (w rutynowym leczeniu odpowiada to 4 tyg. od osiągnięcia pełnej dobowej dawki 1,0 mg/kg) lub co każde 3 mies. leczenia.

### **Układ kostno-stawowy**

Działania doustnych retinoidów na układ kostno-szkieletowy przypominają te spotykane w hiperwitaminozie A. Zalicza się do nich odwapnienie kości, przebudowę kości z pogrubieniem warstwy korowej i okostnej, kostnienie więzadeł, osteoporozę i przedwczesne zarastanie przynasad kości długich, idiopatyczną rozsianą hiperostozę (głównie kostnienie więzadła przedniego kręgosłupa), powstawanie osteofitów i mostów kostnych pomiędzy kręgami. Zmiany te opisywane są radiologicznie i spotyka się je głównie u chorych z wrodzonymi zaburzeniami rogowacenia, leczonych izotretynołą w dawkach przekraczających 1,0 mg/kg/dobę w przeciągu wielu lat. W badaniach prowadzonych w grupie 217 pacjentów leczonych izotretynołą z powodu trądziku wg rutynowego schematu nie stwierdzono zaburzeń mineralizacji kości, wapnienia ścięgien czy przedwczesnego zarastania przynasad kości długich lub hiperostozy. Niewielkie zaburzenia mineralizacji w małej grupie pacjentów (8%) są trudne do interpretacji, ze względu na brak grupy kontrolnej w tym badaniu i częste występowanie takich zaburzeń w ogólnej populacji. Podobnie problem stanowi ocena bólów pleców i bólów kostno-stawowych oraz osteofitów na przedniej powierzchni

kręgow, których występowanie w zdrowej, nieleczonej populacji ocenia się na 65%.

### **Mięśnie**

Bóle mięśniowe są dolegliwością dość często zgłaszaną przez chorych leczonych izotretynoiną. Zaburzenia te dotyczą 1,5 do kilkunastu procent pacjentów i są częstsze u osób aktywnych fizycznie, u których podwyższenie CPK wyjątkowo może przekroczyć wartości wskazujące na rhabdomyolizę. Podwyższone wartości CPK wracają do wyjściowych po odstawieniu leczenia.

### **Psychika**

Leczenie izotretynoiną wpływa pozytywnie na jakość życia obniżoną u chorych na trądzik, poziom lęku i depresję związaną z trądzikiem [2]. Na drugim biegunie korzystnego działania izotretynoiny są doniesienia o wywoływaniu przez nią depresji. Analizując częstość występowania objawów depresji u leczonych izotretynoiną, nie wydaje się ona być wyższa niż w zdrowej populacji, sięgając kilku do 11%. W analizie dokonanej na podstawie dostępnych baz danych, obejmujących grupy wielu tysięcy chorych nie udało się znaleźć zależności pomiędzy występowaniem depresji i innych zaburzeń psychicznych oraz częstości samobójstw a stosowaniem izotretynoiny [5]. Należy jednak zdać sobie sprawę z możliwości błędu rozpatrywania tego zagadnienia przez pryzmat badań populacyjnych. Pozytywny wpływ na psychikę u części chorych, związany z poprawą stanu skóry, może równoważyć w populacji pogorszenie nastroju u chorych związane z izotretynoiną. Rozważania te są jednak czysto spekulatywne. Jedyne dane mogące wskazywać na wpływ izotretynoiny na psychikę pochodzą z opisów pojedynczych przypadków. Opisywano występowanie nadmiernej płacizności, zmęczenia, zaburzeń pamięci, myśli i prób samobójczych. Na rzeczywisty wpływ leku na dany objaw niepożądany może wskazywać ustępowanie i nawracanie zaburzeń po zaprzestaniu i ponownym rozpoczęciu leczenia. W przypadku izotretynoiny udokumentowano 28 takich przypadków. Tego typu dowód jest niemożliwy do przeprowadzenia, jeżeli lek wywołuje zmiany nieodwracalne, co wg niektórych może mieć miejsce w przypadku izotretynoiny. Wśród naszych pacjentów obserwowano wyraźny związek cyklicznych zaburzeń napędu i emocji u jednego pacjenta. Miał on zaznaczone objawy depresji z obniżonym nastrojem i napędem w godzinach porannych oraz wzrost napędu i zachowania agresywne w godzinach późnowieczornych. Zaburzenia te ustąpiły po odstawieniu leczenia i powróciły po ponownym dołączeniu do terapii. Zaburzenia o typie zachowań agresywnych zostały ostatnio dołączone do możliwych działań niepożądanych na ulot-

ce leku. Podsumowując, należy stwierdzić, że choć dane populacyjne wskazują na bezpieczeństwo stosowania izotretynoiny u chorych na trądzik w zakresie oddziaływania na psychikę, a występowanie samoistne zaburzeń psychiki w interesującej nas grupie jest duże, to ze względu na możliwe konsekwencje problem ten powinien być szczegółowo przedyskutowany z pacjentem. Należy również zebrać szczegółowy wywiad psychiatryczny, a w razie potrzeby skierować pacjenta na konsultację u psychiatry. Zaleca się także poinformowanie rodziny chorego o konieczności zwracania uwagi na ewentualne niepokojące objawy. W USA wymagane jest wyrażenie świadomej pisemnej zgody dotyczącej tej grupy możliwych działań niepożądanych.

### **Objawy neurologiczne**

Ból głowy jest często występującym objawem niepożądanym. Jeżeli towarzyszy nudnościom, wymiotom i zaburzeniom widzenia, należy badać chorego w kierunku wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, czyli tzw. zespołu pseudoguza mózgu. Zespół ten występuje częściej w przypadku łączenia tetracyklin doustnie z izotretynoiną doustnie, choć był opisany u jednego chorego leczonego jedynie izotretynoiną.

### **Zaburzenia ze strony układu pokarmowego**

U 15% leczonych izotretynoiną obserwuje się podwyższenie wartości enzymów wątrobowych, zwykle niewielkiego stopnia i powracające do wartości wyjściowych po kilku tygodniach leczenia. Przeprowadzono prospektywne badania, które nie wykazały hepatotoksycznego działania izotretynoiny. Monitorowanie parametrów wątrobowych (transaminazy i bilirubiny całkowitej) należy do rutynowych badań wykonywanych w trakcie leczenia izotretynoiną. Kontrola ta powinna się odbywać w takim samym schemacie, jak monitorowanie lipidów krwi.

### **Podsumowanie**

Leczenie izotretynoiną jest złotym standardem w najcięższych postaciach trądziku, często jedyną możliwością przywrócenia i zachowania zdrowia pacjenta. Stosowana od blisko 30 lat u wielu milionów pacjentów udowodniła swoją wyjątkową skuteczność. W ostatnich latach na całym świecie, w tym także w Stanach Zjednoczonych i Europie, wprowadzono liczne preparaty odtwórcze doustnej izotretynoiny. Należy o tym szczególnie pamiętać w kontekście niejednorodnej polityki firm produkujących te preparaty, a dotyczącej należytej edukacji pacjenta w zakresie najpoważniejszych działań niepożądanych, w tym głównie działania teratogennego. Właściwe stosowanie leku, zgodne ze wskazaniami oraz odpowiednia edukacja pacjenta i jego rodziny dają szan-

sę na jeszcze lepsze wykorzystanie tego niesłychanie skutecznego preparatu. Trwają badania nad wprowadzeniem mikronizowanej postaci leku, nowych pochodnych i innych retinoidów, tak aby poprawić stosunek skuteczność/ryzyko w leczeniu trądziku przy pomocy pochodnych witaminy A, choć jak na razie żadna z nowych postaci nie jest pozbawiona teratogennego działania.

*W artykule wykorzystano informacje z pracy tych samych autorów *Doustna izotretynoina – wskazania i ograniczenia. Ordynator Leków 2003; 3: 25-9.**

#### **Piśmiennictwo**

1. Layton AM, Knaggs H, Taylor H, et al.: Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-6.
2. Gollnick H, Cunliffe W: Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1-37.
3. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al.: American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 900-6.
4. Brecher AR, Orlow SJ: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 171-82.
5. Jick S, Kremens H, Vasilakis-Scaramozza C: Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-6.