

# Raske akne ravi süsteemse retinoidiga (*isotretinoinum*). Emotsionaalse enesetunde muutumine ravi käigus

Terje Kukk<sup>1</sup>, Heli Raudsepp<sup>1</sup>, Marge Tampere<sup>2</sup>, Anna Skalkina<sup>3</sup>, Anu Aluoja<sup>1</sup>, Ülle Kirsimägi<sup>1</sup>, Helgi Silm<sup>1</sup> – <sup>1</sup>SA TÜ Kliinikum, <sup>2</sup>Viljandi Haigla, <sup>3</sup>Jõgeva Haigla

akne, meeleoluhäired ja isotretinoiin

**Eesti 26 dermatoveneroogi 12 keskusest korraldasid 2003/2004. a uuringu "Akne, meeleoluhäired ja Roaccutane ®", milles osales 116 aknega patsienti, keda raviti isotretinoiiniga 24 nädala vältel. Akne põhjustab haigetele palju emotsionaalseid ja psühhosotsiaalseid probleeme. Ainus patogeneetiliselt mõjuv ravim on isotretinoiin.**

Akne on rasunäärmete ja neid ümbritseva koe krooniline põletik. Raske aknega kaasnevad nii psühhosotsiaalsed kui ka sotsiaalsed probleemid: esineb madalam enesehinnang, suurenenud on viha ja ärevustunne, hirm luua lähedasemaid suhteid, probleeme võib tekkida ka õpinguis või töö leidmisel (1).

99%-l aknet põdevaist noorukitest esineb näol lööve (2), mistõttu noored on haigusest eriti häiritud. Haiguse kerge vormi ravis tagavad edu paiksed preparaadid, kuid ~10% 13–25aastastest noortest põeb raske akne põletikulist või sõlmelis-väätjat vormi, mille korral on vajalik süsteemne ravi (2, 3).

Ainus toimeaine akne ravis, millel on tõestatud toime akne patogeneesi kõikidesse lülidesse, on isotretinoiin – tretinoiini ehk all-*trans*-retiinhappe sünteetiline stereoisomeer (13-*cis*-retiinhape), mida on maailmas raske akne ravis edukalt kasutatud juba üle 20 aasta. Isotretinoiin vähendab rasuproduktiiooni, follikulaarset liigsarvestumist rasunäärme ja karvafollikuli ühises viimajuhas, vähendab anaeroobse bakteri *Propionibacterium acnes*'e proliferatsiooni ja sellega kaasnevat põletikku (4). Isotretinoiinravi on eelkõige näidustatud raske ning teistele ravimeetoditele allumatu akne korral, kuid dermatoloogilisi näidustusi on selle preparaadi kasutamiseks teisigi: *rosacea*, *dermatitis perioralis*, *acne neonatorum*'i raske vorm. Isotretinoiin on praegu raske akne valikravimiks.

Eestis on isotretinoiin kättesaadav viimase 5 aasta jooksul. Alates 2002. a suvest on oluliselt paranenud raske akne nüüdisaegse ravi kättesaadavus seoses isotretinoiini kinnitamisega soodusravimite nimekirja. Preparaati kasutavate patsientide hulk Eestis suureneb aastatega.

Preparaadi laialdasem kasutamine toob paratamatult esile kõrvaltoimed (5–7). Eduka ravi tagamiseks on oluline võimalike kõrvaltoimete selgitamine patsiendile ja vajalike nõuannete andmine nende ennetamiseks.

Alternatiivraviks on raske akne korral tetratsükliin doosis 1 g/die (vajadusel ka topeltannuses), keskmine ravikuur kestab kuni 6 kuud. Praktikas on pikaajaline ravikuur antibiootikumiga ehmatanud nii patsienti, tema vanemaid kui ka apteekrit, samuti teiste erialade kolleege. Probleemiks võib kujuneda resistentsus *P. acnes*'e suhtes ja sagedased haiguse ägenemised.

Isotretinoiini ravikuuri keskmine kestus on 4–6 kuud päevadoosiga 0,5–1,0 mg/kg, üksikjuhtudel võib suurendada annust kuni 2,0 mg/kg päevas. Päevane annus soovitatakse jaotada 1–2 doosiks ning ravimit tuleb võtta koos toiduga. Ravikuuri jooksul soovitatakse saavutada kumulatiivne doos 120 mg/kg, mis vähendab haiguse kordumise tõenäosust (5). Sõlmelis-väätja akne korral on armide tekke risk suur, kuid mida varem on raske akne ravi alustatud, seda väiksemaks see jääb (8).

10–30% isotretinoiinravi saanud patsientidest võivad esimese kolme aasta jooksul vajada korduvat ravikuuri. Kui tekib vajadus ravikuuri korrata, soovitatakse seda teha mitte varem kui 8 nädalat pärast eelnevat, sest paranemine jätkub nimetatud aja jooksul pärast ravikuuri lõppemist.

Ravikuuri eel ja ajal teeb raviarst vereanalüüsid (hemogramm, maksafunktsiooni ja lipiidide ainevahetuse näitajad), et ennetada ja õigel ajal märgata võimalikke teadaolevaid kõrvaltoimeid (3, 5).

Patsiendi vanus ei ole preparaadi kasutamisel piiranguks. Isotretinoiini võib akne raviks kasutada ka patsientidel, kes põevad suhkurtõbe, epilepsiat või on immunosupressantravil. Loomulikult vajavad sellised patsiendid jälgimist. Isotretinoiin ei mõjuta steroidhormoonide metabolismi. Seega ei ole isotretinoiini kasutamine koos peroraalsete kontratseptiivsete preparaatidega vastunäidustatud, vaid isegi soovitatav. Kuna preparaat on teratogeense toimega, on rasedus isotretinoiini kasutamise absoluutseks vastunäidustuseks. See tõttu peab kõigil fertiilses eas naispatsientidel kogu ravikuuri ajal ja üks kuu pärast ravi lõppu olema tagatud adekvaatne kontratseptsioon. Hiljem ei ole raseduse vältimine enam vajalik tulenevalt ravimi eliminatsioonist. Teaduslikult ei ole kinnitust leidnud isotretinoiini mõju spermato- genesile (4, 5). Kahjuks on levinud eksitav teave, et isotretinoiini kasutanud patsiendid ei saa tulevikus terveid lapsi.

Enamik isotretinoiini kõrvaltoimetest sõltuvad annusest ja on ennustatavad. Sagedasemad kirjeldatud kõrvaltoimed on nahakuivus ja heiliit (90%), silma limaskestast kuivus ning lühiaegsed ninaverejooksud limaskestast kuivuse tõttu (13%) (5, 6). Naha ja huulte kuivus on kergesti leevendatav niisutavate ja rasvaste kreemidega. Silmaläätseid kasutavad patsiendid peavad vajadusel kasutama kunstpisaraid. Nihked vereanalüüsides on enamasti mõõdukad ja taaspöörduvad. Viimastel aastatel on kõneaineks olnud isotretinoiini võimalik seos depressiivsusega, nimetades depressiooni isotretinoiini üheks kõrvaltoimeks (9). Samas on

uuringutes tõestatud, et rasket aknet põdeval patsiendil võib depressiooni ja teisi emotsionaalseid häireid põhjustada haigus ise (1, 10, 11). Ilmse depressiooniga patsiendil soovitatakse esialgu alustada ravi antidepressandiga ja lisada hiljem isotretinoiin.

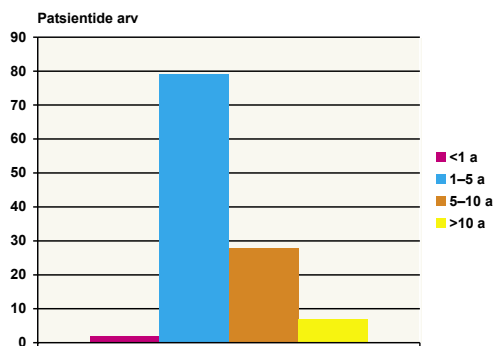
Ehkki isotretinoiin on raske akne ravis end korduvalt tõestanud, kardetakse põhjendamatult ravimi kõrvaltoimeid, mis on enamasti prognoositavad, ravimi doosist sõltuvad, korrigeeritavad ja taaspöörduvad ravi lõpetamisel.

**Uuringu eesmärk** oli hinnata akne, emotsionaalsete häirete, isotretinoiinravi ja selle kõrvaltoimete vahelist seost.

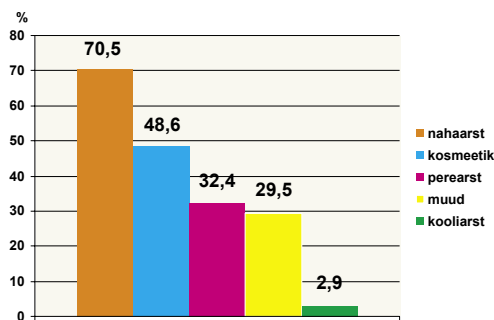
### Uurimismaterjal ja -meetodid

Uuringus osales 116 aknega patsienti, keda raviti isotretinoiiniga. Ravi alustati 1. juunist kuni 31. detsembrini 2003. a. Iga patsiendi kohta täideti protokoll, mis sisaldas küsimustikku haiguse kestuse ja eelneva ravi kohta; iga nelja ravinädala tagant kuni ravi lõpuni teostati leukotsüütide (WBC), erütrotsüütide (RBC), hemoglobiini (HGB), hematokriiti (HKT), trombotsüütide (PLT), bilirubiini (Bil), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT), kolesterooli (Chol) ja seerumi kreatiini analüüse. Kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimeid hinnati ravi neljandal nädalal ja ravi lõppedes. Emotsionaalse enesetunde küsimustiku (12), mis on patsiendi täidetav enesehinnangukaala olulisemate depressiooni ja ärevushäirete sümptomite ning nendega piirnevate probleemide kindlakstegemiseks, täitsid patsiendid enne ravi alustamist ja pärast ravikuuri lõppu. Patsientidest tehti foto enne ja pärast ravi.

Uuringus osales 44 nais- ja 72 meespatsienti. Ravi katkestas 5 uuritavat. Patsientide keskmine vanus naistel oli 21 aastat (13–35), kehakaal 58 kg ning raviannus 0,54 mg/kg/die. Meestel olid vastavad näitajad 19 aastat (13–31), 72 kg ja 0,53 mg/kg/die. Ravimi min annus oli 0,15 ja max 1,19 mg/kg/die. Keskmine ravikuuri pikkus oli 18 nädalat (12–32).



Joonis 1. Akne kestus.



Joonis 2. Eelnevad pöördumised raviks.

## Tulemused

Akne lööve oli kestnud alla ühe aasta 2% juhtudest, 1–5 aastat 68% ning üle 5 aasta 30% juhtudest (vt jn 1).

80 patsienti (72%) teadis akne esinemist lähisugulastel. Eelnevalt oli pöördunud abi saamiseks nahahaiguste arsti poole 70,5%; kosmeetiku poole 48,6%; perearsti poole 32,4% ja kooliarsti poole 2,9% uuritustest (vt jn 2).

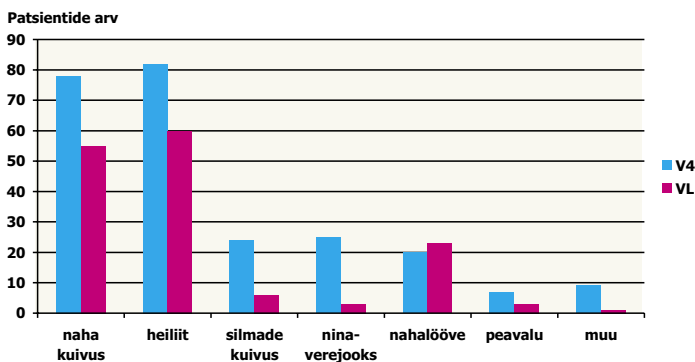
Raviks oli eelnevalt kasutanud paikseid põletiku-vastaseid, keratolüütilisi või antibakteriaalseid ravimeid 104 (89%) patsienti, süsteemset antibakteriaalset ravi oli saanud 31 (27%) patsienti (6 retinoidiga, neist 4 eelnevalt ka antibiootikumiga). Eelnevat ravi ei hinda lühiajaliselt tõhusaks 53 patsienti. Akne oli psühholoogiliselt häirivaks teguriks enne isotretinoiinravi alustamist 106 (92%) juhul.

Laboratoorseste näitajate keskmisi väärtusi ravi alguses hinnati eraldi nii meestel kui ka naistel (vt tabel 1). Analüüside keskmistes muutustes soolist erinevust ei täheldatud, mistõttu tabelis 1 on muutused esitatud kogu valimi kohta. Statistiliselt olulisi muutusi ei esinenud 24 ravinädala jooksul erütrotsüütide, hemoglobiini, trombotsüütide, kreatiniini, triglütseriidide jaalaniini transferaasi väärtustes. Aspartaadi aminotransferaasi tõi ilmnes küll 12. ravinädalaks (+2,9 ühiku võrra;  $p = 0,016$ ), kuid ravi lõppedes stabiliseerus raviga eelsele tasemele. Bilirubiini väärtuses ilmnes vähenemistendents neljandal ravinädalal –1,0 ühiku võrra ( $p = 0,069$ ), seejärel see stabiliseerus. Leukotsüütide arvu kahanemistendents ilmnes

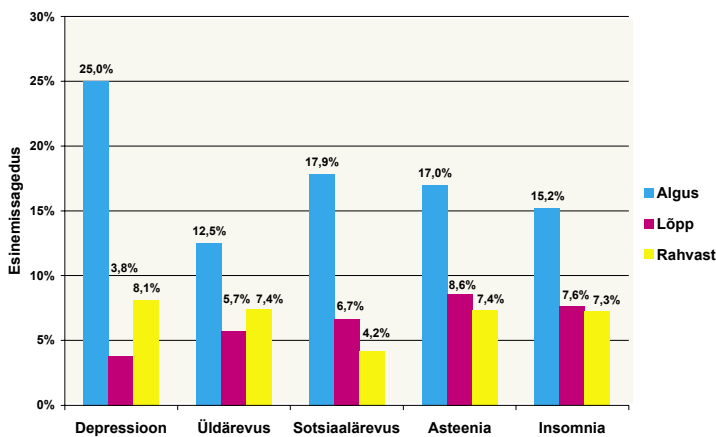
Tabel 1. Analüüside keskmine väärtus ravi alguses ja muutus ravi käigus

Analüüs	Keskmine (SD) ravi alguses			Keskmine muutus ravinädalatel					p-väärtus
	Mehed n = 72	Naised n = 44	4. n n = 104	8. n n = 99	12. n n = 93	16. n n = 74	20. n n = 27	24. n n = 14	
RBC	5,0 (0,4)	4,3 (0,5)	0,03	0,03	-0,02	-0,03	-0,06	0,08	0,504
HGB	144,0 (10,9)	126,5 (9,7)	0,40	-0,50	-0,54	-1,55	-0,63	4,00	0,213
HKT	42,5 (3,6)	36,7 (2,7)	0,24	0,12	-0,11	-0,24	-0,82	0,72	0,618
WBC	7,0 (1,7)	6,5 (1,4)	-0,29	-0,39	<b>-0,37<sup>1</sup></b>	<b>-0,57<sup>2</sup></b>	<b>-0,93<sup>2</sup></b>	<b>-0,97<sup>1</sup></b>	<b>0,0006</b>
PLT	254,3 (65,8)	284,9 (71,2)	-3,00	-7,77	-7,81	-6,64	-11,04	-6,07	0,441
Bil	10,5 (4,8)	9,2 (2,9)	-1,01	-0,21	0,16	-0,12	0,37	0,70	0,081
ASAT	21,8 (6,8)	17,6 (6,1)	1,50	1,14	<b>2,90<sup>1</sup></b>	2,45	1,36	0,60	0,091
ALAT	19,3 (9,0)	17,9 (10,7)	-0,07	0,02	0,27	-0,27	-1,78	-2,20	0,931
Kreatiniin	83,0 (16,2)	76,6 (16,9)	-2,30	-2,20	-1,78	-0,84	-2,51	-4,93	0,274
Chol	4,0 (0,7)	4,4 (0,9)	<b>0,26<sup>1</sup></b>	<b>0,27<sup>1</sup></b>	<b>0,42<sup>2</sup></b>	<b>0,41<sup>3</sup></b>	0,31	0,33	<b>0,0007</b>
TG	1,1 (0,6)	1,0 (0,4)	0,06	0,07	0,08	0,13	0,22	0,19	0,266

<sup>1</sup>p <0,05; <sup>2</sup>p <0,01; <sup>3</sup>p <0,001



Joonis 3. Kliiniliste kõrvaltoimete esinemine 4 nädalat pärast ravi (V4) ja ravi lõpus (VL).



Joonis 4. Emotsionaalsete häirete esinemine enne ja pärast isotretinoonravi ning üldpopulatsioonis 15–35aastastel.

8. ravinädalal ( $-0,4$ ;  $p = 0,05$ ) ning jätkus ravi lõpuni. Kolesterooliväärtuses ilmses suurenemine 4. nädalal ( $+0,26$ ;  $p = 0,051$ ), muutus püsis kuni 16. ravinädalani ning hiljem stabiliseerus.

**Kõrvaltoimed.** Ravi alguses esines sagedamini naha kuivust, heiliiti, silmalimaskesta kuivust ning lühiajalist ninaverejooksu (vt jn 3).

#### Patsientide arv

Ilmnunud kõrvaltoimed nahakuivuse, heiliidi ja silmalimaskesta kuivuse osas olid mõõdukad või minimaalsed, olles enam väljendunud ravikuuri

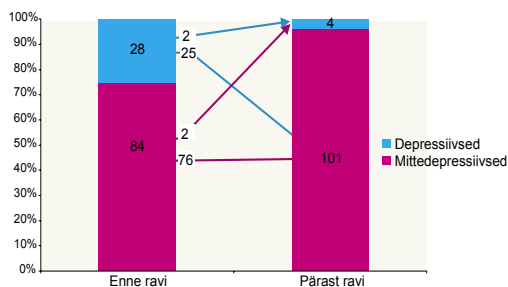
alguses. Saadud tulemus langeb kokku kirjanduses esitatud isotretinoonravi ajal tekkivate kõrvaltoimete sagedusega (6).

Isotretinoonravi pidasid tõhusaks kõik ravikuuri lõpetanud patsiendid.

**Emotsionaalse enesetunde küsimustiku** täitis enne ravi 112 patsienti. Enne ravi alustamist esines depressiivsus 25,0%-l; üldärevus 17,9%; sotsiaalärevus 17,0%; asteenia 15,2% ning insomnia 12,5%-l patsientidest. Statistiliselt olulised muutused toimusid ravi lõpuks depressiooni ( $p < 0,0001$ ) ja

sotsiaälärevuse osas ( $p < 0,05$ ), olles vastavalt 3,8% ja 6,7%-l patsientidest (vt jn 4). Need väärtused on lähedased Eesti terviseuuringus (13) leitud emotsionaalsete probleemide esinemissagedusele üldpopulatsioonis (15–35 a).

Joonisel 5 on esitatud akneravi algul depressioonis olnud patsientide seisundi muutused. 28 patsiendist, kes enne ravi kuulusid depressiivsete gruppi, jäi pärast ravi samasse gruppi vaid kaks, ülejäänud olid juba ilma depressioonisümptomiteta. Enne ravi depressioonita isikutest oli enamik samasuguse emotsionaalse seisundiga ka pärast ravi, vaid kaks nendest liigitusid pärast depressiivsete gruppi.

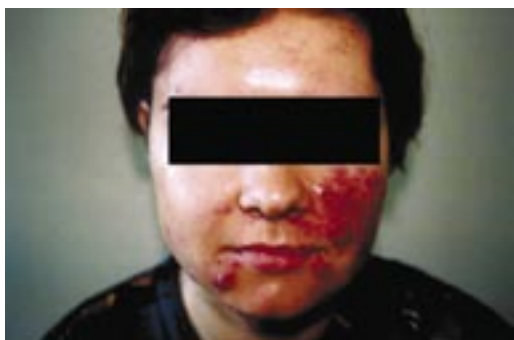


**Joonis 5. Depressiivsus patsientidel enne ja pärast ravi grupisiseselt.**

Fotodel 1 ja 2 on esitatud näited patsientidest enne ja pärast ravi.



**Foto 1 ja 2. Patsient A enne ja pärast isotretioniinravi.**



**Foto 3 ja 4. Patsient B enne ja pärast isotretinoiinravi.**



## Kokkuvõte

Raske akne mõjutab oluliselt patsiendi meeleolu ning võib olla üheks depressiooni põhjuseks. Isotretinoiinravil on positiivne mõju ka aknega patsiendi psüühikale. Keskmise, 18nädalase ravikuuri jooksul, ilmnesis isotretinoiinravi ajal vere labora-

toorsete näitajate osas minimaalsed kõrvalekalded, mis stabiliseerusid ravi jooksul. Sagedasema kõrvaltoimena esinesid nahakuivus ja heiliit.

## Tänuavaldus

Täname kõiki uuringus osalenud dermatoveneroologe.

## Kirjandus

1. Kellet SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 273–82.
2. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris, *Lancet* 1998.
3. Akne ravijuhend. ENSAS; 2001.
4. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:8–12.
5. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997;195(suppl1):22–8.
6. Saurat JH. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:23–8.
7. *Pharmaca Estica* 2004
8. Cunliffe WJ, Seukeran DC, Layton AM. Acne scarring—revisiting the need for early treatment of acne. *Dermatol Treatment* 2000;11:3–6.
9. Scheinman PL, PeckGL, Rubinow DR, DiGiovanna JJ, Abangan DL, Ravin PD. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1112–4.
10. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000; 143:983–91.
11. Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *Br J Psychiatry* 1983;143:51–4.
12. Aluoja A, Shlik J, Vasar V, Luuk K, Leinsalu M. Development and psychometric properties of the Emotional State Questionnaire, a self-report questionnaire for depression and anxiety. *Nordic Psychiatry* 1999;53:443–9
13. Leinsalu M, Grintsak M, Noorkõiv R, Silver B. Eesti Terviseuuring. Metodoloogiaülevaade. Tallinn: Eksperimenditaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut; 1998.

## Summary

### Therapy of severe acne with oral isotretinoin. Changes in the patient's emotional state during treatment.

Oral isotretinoin is the only therapy that has impact on all causes of acne. It is the most effective antiacne therapy available. Its potential side effects are predictable and can be managed easily and effectively by concomitant use of moisturizing agents. As the primary mechanism of the action of oral isotretinoin is suppression of the activity of the sebaceous gland, mucocutaneous side effects such as dry lips, nasal passages and eyes are predicted. In the literature most authors report cheilitis, and scaling of the skin in over 90% of patients. Symptoms affecting the conjunctivae and the nasal mucosa are less frequent, occurring in 13% of patients. Drying of the nasal mucous membrane may cause epistaxis. Systemic side effects of oral isotretinoin are less frequent. Pretreatment laboratory

testing is necessary to identify potential highrisk patients. Disturbances of lipid metabolism, manifested as hyperlipidemia and hypercholesterolemia, are seen. As in the case of the other retinoids, reliable contraception is mandatory for women with the childbearing potential. Because of isotretinoin's short half-life, contraception needs only to be extended to include one posttreatment month.

To investigate the relationships between severe acne, patient's emotional state and isotretinoin a study was performed in 2003/2004 by Estonian dermatovenerologists from 12 centres. For this purpose, the data for 116 acne patients (72 men and 42 women) aged 13–35 years treated with isotretinoin, were analysed during

a mean 18-week treatment course. The mean age of the men was 19 years, weight 72kg and daily dose 0.53mg/kg. The data for women were 21 years, 58kg and 0.54mg/kg respectively. The duration of acne was up to 1 year in 2%, 1-5 years in 68% and over 5 years in 30% of patients. Of the patients 89% had been treated with local antibiotics or with keratolytic substances and 27% had been treated with oral antibiotics before isotretinoin was started. Nobody reported the previous treatment as very effective. Changes in the laboratory tests (WBC, RBC, HKT, HGB, PLT Bilirubin, ASAT, ALAT Cholesterol, Creatinin) were analysed before treatment and at every 4 weeks of treatment. The Emotional State Questionnaire, and a self-report questionnaire for

depression and anxiety, was completed before and after treatment. Depression was noted in 25% and anxiety in 17% of the acne patients; after treatment these figures it decreased to 3.8% and 6.7% respectively.

Conclusion: The most common side effects of isotretinoin are moderate cheilitis and dry skin. During 18-weeks of isotretinoin treatment no changes of clinical importance were noted in laboratory test results. This study shows that successful acne therapy with isotretinoin has a significant positive impact on the emotional state of acne patients reducing depression and anxiety.

Terje.Kukk@kliinikum.ee