

Wpływ izotretynoiny na rozwój zaburzeń psychicznych

The influence of isotretinoin on the development of mental disorders

Natalia Gałązka¹, Anna Wesołowska², Magdalena Cerbin-Koczorowska¹

¹ Zakład Edukacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Pochodne witaminy A – retinoidy są substancjami powszechnie stosowanymi w leczeniu trądziku. Podczas farmakoterapii doustnej najczęściej stosuje się izotretynoinę (kwas 13-cis retinowy), której działanie nie jest jednak pozbawione efektów ubocznych. Wśród nich jednym z najpoważniejszych jest negatywny wpływ na rozwój płodu, wykluczający możliwość stosowania przez kobiety ciężarne i planujące posiadanie potomstwa. Niektóre badania sugerują także istotny związek pomiędzy przyjmowaniem izotretynoiny a rozwojem zaburzeń psychicznych, takich jak depresja czy psychoza. W niniejszej pracy przedstawiono potencjalne zagrożenia wynikające ze stosowania leku, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów indukujących rozwój depresji. Przybliżono również działania służące poprawie bezpieczeństwa pacjentów przyjmujących izotretynoinę, zwracając szczególną uwagę na prawidłowe dyspensowanie preparatów zawierających izotretynoinę z jednoczesnym dostarczeniem pacjentowi rzetelnych informacji o możliwych skutkach terapii. (*Farm Współ 2021; 14: 47-54*) doi: 10.53139/FW.20211406

Słowa kluczowe: izotretynoina, trądzik, depresja, hiperwitaminoza A

Abstract

Retinoids and vitamin A derivatives are commonly used in acne treatment. During oral pharmacotherapy, isotretinoin (13-cis retinoic acid) is most often used, but its action is not devoid of adverse effects. Among them, one of the most serious is the negative impact on the development of the fetus, excluding the possibility of using isotretinoin by pregnant women and those planning to have children.. Some research suggest essential relationship between the intake of isotretinoin and the development of mental disorders like depression and psychosis. The paper presents the potential risks resulting from the use of the drug, with particular emphasis on the mechanisms inducing the development of depression. It also discusses measures to improve the safety of patients taking isotretinoin, paying particular attention to the correct dispensing of preparations containing isotretinoin, while providing the patient with reliable information about the possible effects of therapy. (*Farm Współ 2021; 14: 47-54*) doi: 10.53139/FW.20211406

Keywords: isotretinoin, acne, depression, hypervitaminosis A

Wstęp

Początek lat '80 ubiegłego wieku przyniósł znaczący przełom w metodach leczenia szczególnie uciążliwych dla pacjentów form trądziku, takich jak trądzik guzkowo-torbielowaty, ropowiczy, czy również w późniejszym czasie trądzik różowaty. W maju 1982 roku amerykańska instytucja rządowa – Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wprowadziła na rynek izotretynoinę (kwas 13-cis-retinowy), pod nazwą handlową Accutane, produkowaną przez szwajcarski koncern Hoffmann-La Roche. Ku zaskoczeniu samych twórców w pierwszych miesiącach

dostępności tego preparatu dermatolodzy przepisali 200 000 recept na Accutane [1]. Izotretynoina należy do grupy retinoidów, obejmujących witaminę A oraz jej pochodne, które były już wcześniej stosowane w leczeniu trądziku. Izotretynoina, w zamyśle twórców, miała zminimalizować efekty uboczne stosowania retinoidów, zwiększając jednocześnie efektywność terapii [2]. Mimo tych założeń, Accutane posiadał szereg skutków ubocznych, które niewątpliwie charakteryzują całą grupę substancji, jakimi są retinoidy. Znaczny odsetek pacjentów skarżył się na ogólną suchość skóry i jej zwiększoną podatność na negatywne skutki działania

promieniowania ultrafioletowego (UV, ang. *ultraviolet radiation*). Po upływie pewnego czasu od dopuszczenia leku do stosowania przez FDA na jaw wyszły znacznie poważniejsze skutki uboczne, wśród nich działanie teratogenne, które nie zostały uwzględnione przez koncern w początkowych informacjach o leku [1].

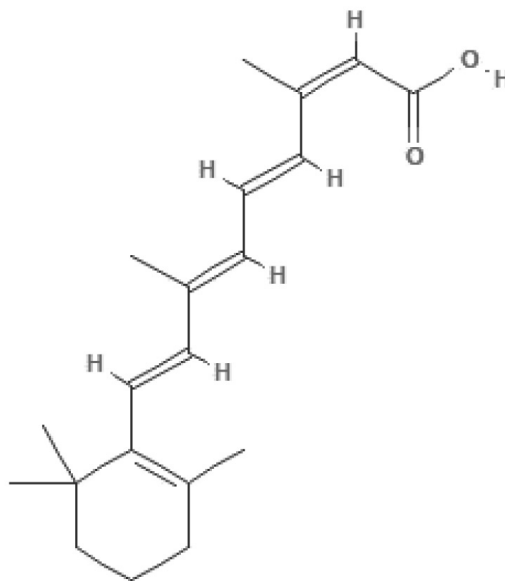
Kolejne doniesienia o negatywnym wpływie leku na ogólny stan zdrowia pacjentów nie zniechęciły jednak lekarzy do stosowania terapii, która bezsprzecznie przynosiła pożądane rezultaty w leczeniu choroby – trądziku. Na skutek zwiększającej się liczby ofiar dezinformacji, ilość pozwów sądowych skierowanych w stronę firmy zwiększała się w szybkim tempie i finalnie w czerwcu 2009 roku firma Roche Holding AG wycofała Accutane z rynku. Mimo złego doświadczenia ze stosowaniem izotretynoiny, obecnie na rynku amerykańskim dostępnych jest wiele innych preparatów zawierających tę substancję czynną, powszechnie stosowanych w leczeniu różnych postaci trądziku, także tych opornych na antybiotyki [3].

Budowa i działanie izotretynoiny

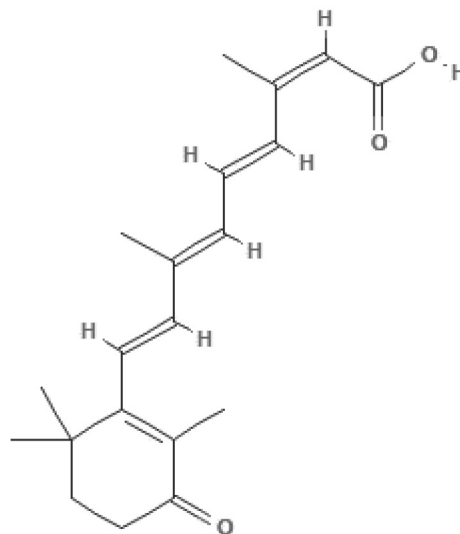
Kwas 13-cis-retinowy (rycina 1) jest retinoidem I generacji, zawdzięczającym swoje działanie lecznicze metabolitom, z których najważniejszym jest 4-oxo-izotretynoina (rycina 2). Substancja ta aktywuje receptor RAR γ , co umożliwia rozpoczęcie kaskady reakcji wewnątrz komórki, prowadząc do syntezy odpowiednich czynników transkrypcyjnych, regulujących cykl życiowy komórek, znajdujących się w ujściach włosowo-łojowych, gdzie dochodzi do akumulacji martwych komórek oraz sebum [4]. Normalizowanie i inhibicja procesu hiperkeratyzacji, prowadzi do zamykania się mieszków włosowych i uniemożliwia stworzenie odpowiednich warunków do powstawania zaskórników zamkniętych oraz otwartych. Zmienione w wyniku działania tej substancji warunki w obrębie jednostki mieszkowo-łojowej hamują pośrednio rozwój w gruczołach łojowych bakterii *Propionibacterium acnes* (nowsza nazwa *Cutibacterium acnes*), odpowiedzialnych za powstawanie procesu zapalnego [5].

Wybrane działania niepożądane preparatów z izotretynoina

Izotretynoina, poprzez te same mechanizmy działania, które odpowiadają za działanie pożądane w obrębie gruczołów łojowych, jednocześnie wpływa negatywnie na wiele innych tkanek organizmu, powodując liczne skutki uboczne m.in. podwyższony poziom



Rycina 1. Budowa cząsteczki izotretynoiny [6]
Figure 1. The structure of isotretinoin molecule [6]



Rycina 2. Budowa cząsteczki 4-oxo-izotretynoiny [7]
Figure 2. Structure of 4-oxo-isotretinoin molecule [7]

lipidów we krwi. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych mają charakter przejściowy i zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki leku lub zakończeniu terapii [4].

Wśród niezwykle licznych działań niepożądanych należy przede wszystkim wymienić częste nasilenie

trądziku oraz objawy w obrębie skóry i błon śluzowych. Do najczęstszych należą: zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie spojówek lub powiek oraz kontaktowe zapalenie skóry związane z jej wysuszeniem. Wiele osób stosujących terapię doświadcza również wzmożonego wypadania włosów. Pacjenci aktywni fizycznie przyjmujący izotretynoinę skarżą się na nasilone bóle stawowo-mięśniowe [8]. Badanie retrospektywne prowadzone przez Fraunfeldera [9], wykazały wpływ indukujący izotretynoiny na wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Przed rozpoczęciem terapii kwasem 13-cis retinowym, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wykonuje się badania – oznaczenia beta hCG w celu wykluczenia ewentualnej ciąży. Pacjentki muszą być świadome zagrożenia wynikającego ze stosowania leku w przypadku potencjalnej ciąży, potwierdzono bowiem, że niemal 20% ciężarzących na działanie izotretynoiny ulega spontanicznemu poronieniu. Substancja uniemożliwia prawidłowy rozwój płodu, szczególnie niekorzystnie wpływa na rozwój czaszki, układu nerwowego oraz sercowo-naczyniowego. Dzieci eksponowane na działanie izotretynoiny w okresie płodowym wykazują słabsze umiejętności poznawcze [4,10,11].

Co więcej, ze względu na udowodniony wpływ izotretynoiny na wzrost poziomu trójglicerydów oraz cholesterolu we krwi należy wykonać odpowiednie badania u pacjenta przed rozpoczęciem terapii oraz systematycznie kontrolować stan gospodarki lipidowej w trakcie leczenia [10].

Lista działań niepożądanych izotretynoiny z pewnością nie została jeszcze zamknięta. Naukowcy próbują między innymi ustalić ewentualny związek pomiędzy stosowaniem tego leku a występowaniem zapalenia jelita grubego, czy rozwojem choroby Leśniowskiego-Crohna. Do tej pory nie potwierdzono jednoznacznie wpływu izotretynoiny na rozwój chorób zapalnych jelit, bazując zarówno na badaniach kliniczno-kontrolnych, jak i kohortowych [12].

Prawdopodobnie poza wywoływaniem objawów typowo somatycznych, izotretynoina może również znacząco wpływać na rozwój depresji czy nawet zaburzeń osobowości [13].

Potencjalny rozwój depresji spowodowany stosowaniem izotretynoiny

Analiza przeprowadzona przez Rogers i Pies [14] wskazuje na występowanie istotnego związku

między przyjmowaniem izotretynoiny a rozwojem zaburzeń układu nerwowego takich jak depresja czy psychoza. W okresie od wprowadzenia Accutane na rynek (1982 r.) do 2002 roku, FDA zarejestrowała około 400 zgłoszeń dotyczących rozwoju depresji po zastosowaniu leku oraz aż 37 prób samobójczych [14].

Powiązanie rozwoju depresji ze stosowaniem izotretynoiny wydaje się być uzasadnione przez wzgląd na podłoże neurobiologiczne choroby oraz przebieg metabolizmu retinoidów w organizmie. Źródła witaminy A w różnych formach (prowitaminy pochodzące z pożywienia, a także stosowane leczniczo substancje z grupy retinoidów) są początkowo zamieniane w retinol i w takiej formie wnikają do komórek w dwunastnicy. Retinol ulega estryfikacji, tworząc estry retinolu, które podlegają przyłączeniu do chylomikronów, których średnica może sięgać nawet 2000 nm. Wraz z układem limfatycznym i później krwionośnym retinol i jego estry docierają do komórek gwiazdzystych wątroby, gdzie w takich właśnie postaciach magazynowane jest od 50 do 80% przyswojonej witaminy A [11]. Związki te wykazują działanie farmakologiczne po wcześniejszym przekształceniu do kwasu retinowego, który łączy się z receptorami RAR, w tym wcześniej wspomnianymi RAR γ oraz RXR. Efektem takiego działania jest regulacja aktywności transkrypcyjnej określonych genów.

Warto zaznaczyć, że wspomniane receptory są zlokalizowane w różnych częściach ciała, jednak duże ich zagęszczenie obserwuje się w układzie limbicznym kresomózgowia, który odpowiada za regulację zachowań emocjonalnych [2]. Rozregulowanie mechanizmów ekspresji genów poprzez receptory RAR oraz RXR wpływa niekorzystnie na działanie układu nerwowego i może indukować rozwój wielu chorób takich jak choroba Parkinsona czy schizofrenia [15].

Badania wykazują, że w hipokampie oraz korze przedczołowej występuje zagęszczenie receptorów kwasu retinowego, do których izotretynoina jest się w stanie przyłączać. Autorzy wskazujący na możliwość istnienia związku pomiędzy stosowaniem izotretynoiny a rozwojem depresji tłumaczą to zmniejszoną aktywnością wymienionych regionów mózgu w procesie neurogenezy [2].

Niektórzy autorzy wskazują, że zaburzenia nastroju w trakcie terapii izotretynoiną mogą być wynikiem idiosynkrazji, tj. osobniczej wrażliwości na dany lek skutkującej odmienną ilościowo reakcją organizmu. Zaznaczają również, że mając na uwadze rozmaite badania bazujące na analizie występowania

zaburzeń nastroju, epizodów izolacji od społeczeństwa oraz zachowań wskazujących na potencjalny rozwój depresji, osoby chorujące przewlekle na trądzik są szczególnie narażone na jej rozwój [16].

Hiperwitaminoza A, która może być skutkiem stosowania retinoidów, może objawiać się zaburzeniami działania różnych układów, w tym nerwowego (tabela I). Przeprowadzono szereg badań na zwierzętach, wykazujących dodatnią korelację pomiędzy stosowaniem leku, a występowaniem objawów zarówno somatycznych, jak i na podłożu psychologicznym i behawioralnym. Podobnie, wyniki badań obserwacyjnych wykazały zmianę w zachowaniu ludzi na skutek hiperwitaminozy A [17]. Patologiczne wzory zachowań ludności rdzennej obszarów arktycznych – Inuitów, nazywane histerią arktyczną i zjawiskiem piblokto, są przypuszczalnie skutkiem spożywania nadmiernej ilości pokarmów bogatych w witaminę A [18].

Zaburzenia psychiczne osób chorych na przewlekle dermatozy

Depresja często jest skutkiem długiego zmagania się z chorobą, szczególnie w przypadku pacjentów z problemami dermatologicznymi. Trądzik dotyka zdecydowaną większość nastolatków, a także około dwie trzecie osób dorosłych. Badania wykazują, że trądzik negatywnie wpływa na samoocenę młodych ludzi i ich relację z innymi [19]. Zaawansowane sta-

dium choroby może powodować samoizolację, a nawet rozwój uzależnień. W rozważaniach na temat wpływu izotretynoiny na rozwój depresji należy wziąć pod uwagę także wymienione wyżej czynniki społeczno-psychologiczne. Wielu badaczy zwraca uwagę na fakt, że po udanej terapii, przy odpowiednio dobranej dawce leku i bez nawrotu choroby, objawy depresji ustępują, przez wzgląd na powrót pacjenta do normalnego życia w społeczeństwie [20,21].

Środki ostrożności związane z terapią izotretynoiną wprowadzone na świecie

W obliczu problemów, jakie wynikają ze stosowania terapii, warto wprowadzić środki zapobiegające dalszej dezinformacji również w Polsce. Podążając za rozwiązaniami wprowadzonymi np. w Stanach Zjednoczonych, a konkretnie programem iPLEDGE, można z powodzeniem zwiększyć świadomość pacjentów, lekarzy oraz farmaceutów. FDA w 2006 roku we współpracy z firmami farmaceutycznymi, produkującymi leki zawierające izotretynoinę, stworzyła program, który ma na celu odpowiednią dystrybucję leków wśród pacjentów i uświadamianie ich o możliwych działaniach niepożądanych. Każda osoba, w przypadku której rozpoczyna się terapię, po przeprowadzeniu odpowiedniego wywiadu środowiskowego, jest zapoznawana z możliwymi konsekwencjami terapii i wpisywana do rejestru (rycina 3) [22].

Tabela I. Objawy ostrej i przewlekłej hiperwitaminozy A [11]

Table I. Symptoms of acute and chronic hypervitaminosis A [11]

Ostra hiperwitaminoza	Przewlekła hiperwitaminoza
Podwyższone ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego	Zwiększone ciśnienie w płynie mózgowo-rdzeniowym
Uwypuklanie się ciemiączka u niemowląt	
Bóle głowy oraz zaburzenia ostrego widzenia u dorosłych	Podwójne widzenie, ból głowy głównie w obszarze płata potylicznego, choroby zapalne spojówek
Brak apetytu, wymioty, nudności, ból podbrzusza	Znaczna utrata masy ciała, anoreksja
Okazjonalnie powiększenie wątroby oraz trzustki	Powiększenie wątroby lub trzustki
Krwotoki, często z nosa	,
Łuszczenie się skóry, wypadanie włosów, pęknięcie warg	Złuszczenie błon śluzowych: zapalenie warg, kątowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie języka
Obrzęki	Obrzęki i świąd
Dotkliwe bóle kości długich	Wykrywalne radiologicznie zmiany kości (hiperostozą), utrudniony ruch, ból przy wykonywaniu ruchów

iPLEDGE
Committed to Pregnancy Prevention

PROGRAM UPDATE

Welcome
Have Questions? Call our toll-free number 1-866-495-0654

THE ONLY WAY

HOME

PATIENT INFORMATION

ABOUT ISOTRETINOIN

ABOUT iPLEDGE

PRESCRIBER INFORMATION

FIND A PARTICIPATING PHARMACY

FAQS

Username
Username

Password
Password

Forgot Password?

I understand and will comply with:
• [iPLEDGE Privacy Notice and Terms of Use](#)
• [Non-Compliance Action Policy](#)

Login

SAFETY NOTICE

Isotretinoin must not be used by female patients who are or may become pregnant. There is an extremely high risk that severe birth defects will result if pregnancy occurs while taking isotretinoin in any amount, even for a short period of time. Potentially any fetus exposed during pregnancy can be affected. There are no accurate means of determining whether an exposed fetus has been affected. Because of this toxicity, isotretinoin can only be marketed under a special restricted distribution program. This program is called iPLEDGE®. Under this program, prescribers must be registered and activated with the iPLEDGE Program and can prescribe isotretinoin only to registered patients who meet all the requirements of iPLEDGE. Isotretinoin can be dispensed only by a pharmacy registered and activated with iPLEDGE. Registered and activated pharmacies can only receive isotretinoin from wholesalers registered with iPLEDGE.

Patients on isotretinoin have been known to become depressed or to develop other serious mental health problems. Some people have had thoughts of hurting themselves or putting an end to their own lives. Some people tried to end their own lives and some have ended their own lives. There have been reports that people on isotretinoin were aggressive or violent. No one knows if isotretinoin caused these problems or behaviors or if they would have happened even if the person did not take isotretinoin.

Isotretinoin use has been associated with pseudotumor cerebri, a condition caused by increased pressure on the brain. This condition may occur more often in patients also taking tetracycline. Patients should be aware of other serious side effects, including problems with the skin, pancreas, liver, stomach, bones, muscles, hearing, vision, lipids, allergic reactions, blood sugar, or red and white blood cells. The most common, less serious adverse events include dry skin, chapped lips, dry eyes, and dry nose that may lead to nosebleeds. Patients should be advised about these adverse events and routinely monitored by a doctor during treatment with isotretinoin.

Please refer to the isotretinoin package inserts for full prescribing and dispensing instructions.

Registration

Patient Information >

Pharmacy Registration >

Prescriber Registration >

Office Staff Designee Information >

How to Report

Call our toll free number 1-866-495-0654 to report any of the following:

An Adverse Event: If you or someone you know has experienced an adverse event, please call 1-866-495-0654.

A Pregnancy: If you are an activated prescriber, report pregnancy results by logging in and clicking on ["Manage Patients."](#) Otherwise, please call 1-866-495-0654.

iPLEDGE Privacy Notice and Terms of Use | Safety Notice | Non-Compliance Action Policy | © 2016 iPLEDGE

Rycina 3. Strona główna systemu rejestru iPLEDGE
Figure 3. Home page of iPLEDGE program

Kolejną strategią może stać się wprowadzenie jednolitego algorytmu postępowania z pacjentem leczonym retinoidami, stosowanego w praktyce klinicznej. Takie rozwiązanie przyjęto w Australii, formułując dla dermatologów oraz lekarzy rodzinnych konkretne zalecenia w zakresie monitorowania stanu psychicznego pacjentów wedle określonych kryteriów [23,24].

Dyspensowanie preparatów z izotretynoiną oraz retinoidami w polskiej aptece

Na polskim rynku obecnie dostępnych jest 11 preparatów zawierających kwas 13-cis retinowy jako substancję czynną, w tym 8 leków doustnych o działaniu ogólnymi oraz 3 do stosowania miejscowego w postaci żelu/maści, wśród nich jeden preparat złożony z ery-

tromycyną (tabela II). Warto zauważyć, że wszystkie preparaty są wydawane na receptę.

W nawiązaniu do decyzji Komisji Europejskiej z dnia 21.06.2018 roku w sprawie dopuszczenia do obrotu produktów zawierających retinoidy na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego oraz Rady z dnia 21.06.2018 roku, oraz aktualizacji przepisów dotyczących zachowania środków ostrożności w celu zminimalizowania negatywnego wpływu leków na zdrowie pacjentów, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych opublikował materiał edukacyjny skierowany w stronę farmaceutów, mający na celu ochronę głównie kobiet w wieku rozrodczym i potencjalnie zagrożonego rozwijającego się płodu [26,27].

Tabela II. Zestawienie preparatów zawierających izotretynoinę dostępnych na polskim rynku (stan z dnia 02.04.2020 r.) [25]

Table II. Summary of isotretinoin drugs available on Polish market (data from 02.04.2020) [25]

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Kategoria dostępności	Dawka	Postać leku
1. Stosowanie ogólne				
Actaven	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
Aknenormin	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
Axotret	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
Curacne	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
Isoderm	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
Izotek	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka/ kapsułka elastyczna
Sotret	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
Tretoskin	Isotretinoinum	Rp	10mg lub 20mg	kapsułka miękka
2. Stosowanie miejscowe				
Acnatac	Clindamicinum + Tretinoinum	Rp	(10 mg + 0,25 mg)/g	żel
Acnelec	Adapalenum	Rp	1mg/g	krem/żel
Aklief	Trifatorenum	Rp	50mcg/g	krem
Aknemycin	Erythromycinum + Tretinoinum	Rp	(0,04g+0,25mg)/g	płyn na skórę
Differin	Adapalenum	Rp	1mg/g	krem/żel
Epiduo forte	Adapalenum + Benzoylisperoxydum	Rp	(3mg + 25mg)/g	żel
Isotrex	Isotretinoinum	Rp	0,5mg/g	żel
Isotrexin	Erthromycinum + Isotretinoinum	Rp	(20mg + 0,5 mg)/g	żel
Izotziaja	Isotretinoinum	Rp	0,5mg/g	żel

Farmaceuci każdorazowo dyspensując preparaty zawierające izotretynoinę powinni poinstruować pacjenta o:

1. możliwych skutkach ubocznych terapii,
2. zakazie przekazywania preparatu zawierającego izotretynoinę innej osobie.
3. niemożności oddawania krwi podczas terapii izotretynoiną oraz miesiąc po zakończeniu leczenia [26].

Ponadto, szczególnie w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, należy zachęcać pacjentki do regularnych wizyt u specjalisty oraz wykonywania kontrolnych testów ciążowych.

Zauważyć należy, że wytyczne te ukierunkowane są na zminimalizowanie ryzyka wynikającego z działania teratogennego leku. Farmaceuci

zatrudnieni w aptekach ogólnodostępnych powinni jednak równocześnie zachować czujność w zakresie potencjalnych zaburzeń nastroju u pacjentów przyjmujących izotretynoinę. Co ciekawe, w krajach, w których farmaceuci świadczą opiekę farmaceutyczną, trwają prace nad zaangażowaniem pracowników aptek ogólnodostępnych w wykonywanie badań przesiewowych pod kątem depresji [28,29].

Podsumowanie

Pomimo licznie prowadzonych badań naukowych wciąż nie można jednoznacznie rozstrzygnąć wpływu izotretynoiny na nastrój przyjmujących ją pacjentów. Należy mieć na uwadze fakt, że często osoby cierpiące na trądzik mają niską ocenę własnej wartości, są rozczarowane poprzednimi terapiami nie przynoszącymi

skutków lub chociażby przez swój problem unikają kontaktu z innymi ludźmi, co wpływa negatywnie na funkcjonowanie w społeczeństwie. Wymienione zachowania mogą się przyczyniać do rozwoju zaburzeń psychicznych niezależnie od stosowania leku [23]. Fakt ten tym bardziej dowodzi słuszności prowadzenia ścisłego monitoringu stanu zdrowia pacjentów przed, w trakcie i po terapii. Taka postawa może pozwolić na podjęcie szybkich działań, w przypadku negatywnej reakcji organizmu na stosowanie leku i umożliwić zapobieganie postępowaniu zaburzeń. Nieoceniona w procesie leczenia jest rola lekarza przepisującego preparat, a także farmaceuty, którego bezwzględny obowiązkiem powinno być upewnienie się czy pacjent jest zapoznany ze specyfiką leku. Fakt stopniowego wpro-

wadzenia obostrzeń na wzór Stanów Zjednoczonych czy Australii, niesie nadzieję, na poprawę bezpieczeństwa przyszłych i obecnych pacjentów stosujących tego typu leki również w Polsce.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Magdalena Cerbin-Koczorowska
Zakład Edukacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul Rokietnicka 7, 60-806 Poznań
☎ (+48 71) 784 06 01
✉ mcerbin@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/ References

- Green J. Babies, Blemishes and FDA: A History of Accutane Regulation in the United States. Harvard Law School Food and Drug Law. Internet: <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:8963867> (dostęp z dnia 30.10.2020)
- Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, et al. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:2.
- „Isotretinoin – DrugBank”. Internet: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00982>. (dostęp z dnia 15.10.2020)
- Kaszuba A, Kisiel K, Uczniak S. Izotretinoina doustna w leczeniu różnych odmian klinicznych trądziku pospolitego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009;3(4):257-65.
- Torzecka JD, Dziankowska-Bartkowiak B, Gerlicz-Kowalczyk Z, et al. The use of isotretinoin in low doses and unconventional treatment regimens in different types of acne: a literature review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):1-5.
- „Isotretinoin | C20H28O2 – PubChem”. Internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379>. (dostęp z dnia 30.10.2020)
- „4-Oxoisotretinoin | C20H26O3 – PubChem”. Internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Oxoisotretinoin>. (dostęp z dnia 30.10.2020)
- Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, et al. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:943-51.
- Corbett JJ, Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1248-50.
- Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435.
- Blomhoff R. Vitamin A and carotenoid toxicity. *Food and Nutrition Bulletin, The United Nations University*. 2001;22(3):320-34.
- Coughlin SS. Clarifying the Purported Association between Isotretinoin and Inflammatory Bowel Disease. *J Environ Heal Sci*. 2015;1(2):1-5.
- Changqiang L, Chen J, Wang W, et al. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
- Rogers D, Pies R. General medical with depression drugs associated. *Psychiatry*. 2008;5(12):28-41
- Reay RW, Cairns JM. The role of the retinoids in schizophrenia: genomic and clinical perspective. *Mol Psychiatry*. 2020;25(4):706-18.
- Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: A review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):134-8.
- Bojarowicz H, Płowiec A. Wpływ witaminy A na kondycję skóry Influence of vitamin A on skin condition. *Farm Współ*. 2013;6:57-61
- Landy D. Pibloktoq (hysteria) and inuit nutrition: Possible implication of hypervitaminosis A. *Soc Sci Med*. 1985;21(2):173-85.
- Öztekinc C, Öztekinc A. The association of depression, loneliness and internet addiction levels in patients with acne vulgaris. *Biopsychosoc Med*. 2020;14:17.
- Mleeh NT, Alshamrani HM, Basyouni RN, et al. Prevalence and predictors of depression among dermatology clinic patients in a teaching hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2496-501.
- Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):163-8.
- „iPledge REMS – Public Home Page”. Internet: <https://www.ipledeprogram.com/iPledgeUI/home.u> (dostęp z dnia 30.10.2020)
- Karakuła-Juchnowicz H, Kowal-Popczak A, Stelmach E i współ. Przeciwdepresyjne czy depresjogenne efekty leczenia trądziku izotretynoiną? *Dermatologia Kliniczna* 2014;16(2):76-82

24. Rowe C, Spelman L, Oziemski M, et al. Isotretinoin and mental health in adolescents: Australian consensus. *Australas J Dermatol.* 2014;55(2):162-7.
25. Rejestr produktów leczniczych. Internet: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>. (dostęp z dnia 02.04.2020)
26. Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie. Internet: https://oia.waw.pl/wp-content/uploads/2018/12/RETYNOIDY_materia%C5%82-edukacyjny-dla-farmaceuty_updated_22.08.2018.pdf (dostęp z dnia 30.10.2020)
27. Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie. Internet: <https://oia.waw.pl/wp-content/uploads/2018/12/URPL-retinoidy.pdf>. (dostęp z dnia 30.10.2020)
28. Wilson C, Twigg G. Pharmacist-led depression screening and intervention in an underserved, rural, and multi-ethnic diabetic population. *J Am Pharm Assoc.* 2018;58(2):205-9.
29. Rosser S, Frede S, Conrad WF, et al. Development, implementation, and evaluation of a pharmacist-conducted screening program for depression. *J Am Pharm Assoc.* 2013;53(1):22-9.