

## ДЕПРЕСИЈА И СУИЦИДАЛНЕ ИДЕЈЕ ПРИ ЛЕЧЕЊУ АКНЕ ВУЛГАРИС ИСОТРЕТИНОИНОМ

Дејановић Ј.<sup>1</sup>, Релић М.<sup>2</sup>, Радевић Т.<sup>2</sup>, Ненадовић М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Дерматолошка Клиника, КБЦ Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Дерматолошка Клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>3</sup>Неуропсихијатријска Клиника, Медицински факултет, Косовска Митровица

## DEPRESSION AND SUICIDAL ATTEMPTS AT TREATMENT ACNE VULGARIS WITH ISOTRETINOIN

Дејановић Ј.<sup>1</sup>, Релић М.<sup>2</sup>, Радевић Т.<sup>2</sup>, Ненадовић М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinic for dermatological diseases KBC-Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Clinic for dermatological diseases Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup>Clinic for neuropsychiatric diseases Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Oral isotretinoin is highly effective in treatment of patients with severe acne, but has been concerned with causing occasional depression. Clinicians should be alert to the high prevalence of depression among people with acne. Isotretinoin has many unwanted effects, among which possible unproven effects on mood have to be included. If depression or other mood change occurs, then isotretinoin treatment should be discontinued. If treatment is continued, psychiatric support should be obtained.

**Keywords:** Depressio, Suicide, Acne, Isotretinoin.

### САЖЕТАК

Терапија исотретиноином је ефикасна код лечења тешког облика акни вулгарис, с тим што постоји опасност да овај вид лечења повремено може да изазове депресију. Због тога би клиничари требало да буду упозорени на велику преваленцу депресије међу пацијентима који пате од акни вулгарис. У многе нежељене ефекте, спадају и могуће промене расположења. Ако се то догоди, идеално би било да лечење исотретиноином буде укинута, или ако се настави да се оно одвија под надзором неуропсихијатра.

**Кључне речи:** Депресија, Суицид, Акне, Изотретиноин.

### УВОД

Група ретиноида су лекови који сигурно представљају један од највећих напредака у терапији дерматолошких болести, у последњих неколико година. Они имају широку употребу код псориазе, акни, тумора коже, фотодерматозе и поремећаја кератинизације.

Акне вулгарис представљају једну од најчешћих дерматоза у последњих неколико година. Многобројна истраживања и студије помогле су да се дефинише оптимална системска терапија за акне.

У једном тренутку већина 16-18-годишњака и половина одраслих имају акне. Код 60% тинејџера стање је толико тешко да се они самостално лече или траже лекарску помоћ. Код половине младих од 12-20 година, који имају изражене акне, развијају се психолошки или социјални проблеми. Орални исотретиноин који се користи за лечење цистичних акни (или тешког облика акни), може да побољша психичку функцију. Међутим, у међувремену је сутерисано да и сам лек може да изазове депресију и суицид.(1-7)

Исотретиноин (13- цис ретиноична киселина), уведен је 1982. године за лечење цистичних акни, а од недавно се додатно користи у лечењу мање тешких акни које не реагују на терапију антибиотцима. Исотретиноин је дериват витамина А. Након оралне употребе, он се претвара у трансретиноичну киселину. Овај метаболит у себоцитима има улогу супресора лучења себума, инхибира диференцијацију и пролиферацију лојних жлезди и нормализује десквамацију фоликуларног епитела. Исотретиноин је изворно лиценциран за коришћење у САД као Accutane 1982. године, а у Великој Британији је тренутно доступан као Roaccutane.(8).

Исотретиноин се препоручује као третман који траје 12 до 16 недеља код умерених до тешких облика акни. Користи се у дозама од 0.5 до 1 мг/кг дневно са кумулативном дозом од 120-150 мг/кг дневно. Пацијенти који су примали 0.5 мг/кг дневно имали су стопу релапса око 39%, а они који су узимали 1мг/кг дневно су имали стопу релапса око 22%.(9)

Исотретиноин има много нежељених ефеката. Он је тератоген, утиче на појаву сувоће усана, суве назалне мукозе, суве коже и фотосензитивности, настају болови у мишићима, малаксалост, поремећај вида, тањи се коса, а регистрована је и појава транзитивног пораста трансминазе јетре и серумске концентрације триглицерида. Мукокутани нежељени ефекти јављају се скоро код свих третираних пацијената са исотретиноином. Ови симптоми су дозно зависни, тако да неки пацијенти са средње-тепким обликом акни, не могу да толеришу ове симптоме при дозирању од 1 мг/кг дневно, што доводи до ситуације да су нежељени ефекти већи него само обољење. Смањењем дозе исотретиноина поправљају се нежељени ефекти, и осигурава корективна кумулативна доза за време трајања терапије.

#### Мускулоскелетни нежељни ефекти

Код око 15% пацијената третираних оралним исотретиноином јавља се артралгија и мишићна укоченост. Ови ефекти су реверзибилни после прекида терапије или могу да буду избегнути редукцијом дозе. Пацијенти третирани нижом дозом исотретиноина при дужем периоду могу имати већу преваленцу за хиперостозу. Хиперостоза може да се види и код пацијената са акнама који нису узимали ретиноиде, што наводи на закључак да је прави узрок развоја коштаных проблема тешко проценити. Зато се сугерише да се прво изврши рентген претрага, па да се тек онда приступи терапији исотретиноином, посебно код пацијената старијих од 35 година.

#### Гастроинтестинални нежељени ефекти и липидни метаболизам

Мало повећање јетрене функције налази се код 10% пацијената који су третирани исотретиноином. Хепатотоксичност није дозно зависна. Shalitra 1983. године пријављује да око 25% пацијената третираних исотретиноином показује повећан ниво серумских триглицерида који могу, али не морају, да буду асоцирани са порастом целокупног холестерола. Овај ефекат је дозно зависан и јавља се око 4-те и 6-те недеље. Постоји теоретски ризик од појаве хиперлипидемије (у акутном панкреатитису, Хантома еруптивум), где је ниво триглицерида већи од 10 mmol/l. Ове високе вредности могу да се виде код болесника са већ постојећом хиперлипидемијом, а третирани су високим дозама исотретиноина.

- Mucocutani	- Cheilitis, conjunctivitis, epistaksis, photosensitivnost, granuloma pyogenicum, xerosis
- Muskuloskeletalni	- Tenditis, hiperostosis, mialgia, artralgiа
- Gastrointestinalni	- Hepatotoksičnost
- Metabolizam lipida	- Hiperlipidemia
- Hematološki	- Neuropenia
- CNS	- Benigna intrakranijalna hipertenzija
- Teratogeni	- Kardiovaskularna, kraniofacijalna

Једна студија је доказала да је третман акни исотретиноином безбедан. Само мала група (око 4.8%) пацијената је имала перзистентне мукокутане симптоме.

Због потенцијалне токсичности, исотретиноин треба да пропише (дозволи) дерматолог, издавањем рецепта. (9-10)

Мање изражено и много спорније питање је степен до којег исотретиноин може да проузрокује депресију, суицидалне идеје и покушај самоубиства у дерматологији и код психијатријских болесника. У том смислу урађене су студије на животињама које су показале да ретиноиди могу да продру у ЦНС и да мењају допаминске рецепторе. Крезел 1998. год.

Постоје извештаји о промени расположења, депресији и суицидалним идејама код пацијената који су третирани исотретиноином. Међутим, ови извештаји, где је исотретиноин узрок депресије, су компликовани са високом преваленцом психијатријских болести међу адолесцентима генерално (25%) и међу пацијентима који имају акне (50%). (11-14)

Извештај FDA (Food and Drug Administration) настао између 1982. и 2000. године, укључује 431 случај депресије, суицидалних идеја, самоубиства или покушај самоубиства код пацијената у доби од 13-32 године, третираних исотретиноином (0.5-2.5 мг/кг дневно). Међутим, овде није показано колико исотретиноин може да изазове такве ефекте, посебно зато што се депресија и суицид појављују и неколико месеци након искључења лека. (15)

Недавна ретроспективна студија испитивала је 2821 пацијента (у доби од 12-49 година) који су узимали исотретиноин и антидепресивне лекове. Студија је показала да је већа вероватноћа узимања антидепресива након лечења исотретиноином. (16)

Једна проспективна студија показује појаву депресије и суицидалних идеја у различитим фазама терапије исотретиноином. Студију је одобрио Етички одбор за истраживања South Sheffield. Пацијенти су дали писмену сагласност у вези учешћа у студији. Узорак је састављен од 21 мушкарца просечне доби 25 година и 12 жена са просечном старошћу 24,75 година. Сви пацијенти су били погодни за третман исотретиноином у дози од 1мг/кг дневно, у току 16 недеља. Пацијенти су били дерматолошки прегледани у току 8. и 16. недеље. За процену психолошких мера коришћена је Бекова скала депресије и безнађа. За процену побољшања клиничке слике коришћен је скор од стране дерматолога, како и самооцењивање помоћу аналогне скале визуализације за лице, груди и врат од стране пацијената. Резултати су показали да је током терапије исотретиноином дошло до значајног побољшања акни, оцењено од стране клиничара. Такође и самооцењивање је било знатно боље, осим када је реч о акнама на грудима. Подаци добијени оцењивањем по когнитивно-афективној скали су показали да болесници који су имали знакове депресије на почетку лечења, остали су депресивни до краја терапије исотретиноином. Они који су показали позитивно расположење повукли су се током лечења исотретиноином. Ова студија показује да је депресија

могућа, али да она није обавезна последица лечења исотретиноином. Закључено је да исотретиноин и даље остаје психијатријска енигма. Kellett SC, Gaukrodger DJ 2005.

#### Да ли се исотретиноин превише користи?

Дерматолози из неколико земаља препоручују да, с обзиром на ефикасност исотретиноина, лек треба да буде прописан код болесника са благим или умереним акнама (17). У складу с тим објављен је савет о употреби. У упутству Roche (јануар 2002.) постоји упозорење да Roaccutane може да изазове депресију, психотичне симптоме и ређе самоубиство и покушај самоубиства. Посебно треба бринути о болесницима са депресивним оболењем, али и редовно пратити евентуалне знакове депресије код свих осталих болесника. (18).

Удружење британских дерматолога препоручује:

- Директно питање о психијатријским потешкоћама сваком пацијенту који треба да буде третиран исотретиноином.

- Сви пацијенти, као и родитељи малолетних пацијената, треба да буду упозорени о промени расположења, и да свака евентуална промена буде пријављена.

- Ако се испоље симптоми депресије или друга промена расположења, третман исотретиноином треба да буде прекинут.

- Неки пацијенти могу да траже да третман буде настављен иако су присутни знаци депресије. У оваквим случајевима потребна је психијатријска помоћ.

- Клиничари треба да буду свесни проблема депресије при преписивању исотретиноина, а постојање депресије није апсолутна контраиндикација за третман.

- Све нове епизоде депресије захтевају праћење и лечење.

- Мање тешки симптоми депресије треба да буду праћени и надгледани од стране лекара или тима лекара, а пожељно је и саветовање добровољаца, такозване групе за подршку оболелих од акни. (19)

## ЗАКЉУЧАК

Степен и начин на који исотретиноин утиче на психичко здравље није интензивно истражен, упркос извештајима о могућим асоцијацијама између исотретиноина и депресије.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hong C, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin usage in acne. *Austr New Zeal J Psych* 2003; 37: 78-84.
2. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Fuare M, Poli F, Reuuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of treatments. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 4-12.
3. King K, Jones DH, Daltrey DC, et al. A double-blind study of the effects of 13-cis retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982; 107: 583-90.
4. Daiziel K, Barton S, Marks R. The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous gland differentiation. *Br J Dermatol* 1987; 117:317-23.
5. Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and propionibacterium acnes in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res* 1982; 272:331-7.
6. Falton RH, Lee WL, Shalita AR, et al. In vivo effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 550-2.
7. Cunliffe WJ, Baxter K. The place of oral isotretinoin in the treatment of acne: Benefits and side effects. *CME Bulletin Dermatol* 2000; 2: 56-62
8. Tsukada M. Et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerisation to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol* 2000, 115:321-7
9. Isotretinoin. Summary of product characteristics UK. Scering Health Care Limited, July 2002.
10. NB Simpson; Social and economic aspects of acne and the cost-effectiveness of isotretinoin, *J Dermatol Treat* (1993) 4 (suppl): S6-S9
11. Ng CNC, Schwetzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Aust N Z J Psychiatry* 2003, 37: 78-84.
12. Lewinson PM et al. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors and clinical implications. *Clin Psychol Rev* 1998 18: 765-94.
13. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
14. Cotterill J, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997, 137: 246-50.
15. Wysowski Dk, Beitz J. Methodological Limitations of the study. Isotretinoin use of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1102-3.
16. Hersom K et al. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 424-32.
17. Cunliffe WJ et al Roaccutane treatment guidelines: results of all international survey. *Dermatology* 1997; 194: 351-7.
18. Roaccutane. Summary of product characteristics. UK. Roche Produkts Limited, February 2002.
19. British Association of Dermatologists. Isotretinoin. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne (online) Available: [www.bad.org.uk](http://www.bad.org.uk) doktors (guidelines) isotretinoin htm.