

**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα**

**Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας**

Αισθητική προσώπου ΙI-Θ

**Ενότητα 5: Ισοτρετινοΐνη**

Βασιλική Κεφαλά

Τμήμα Αισθητικής και Κοσμητολογίας

Χειμερινό Εξάμηνο (2014 – 2015)

|  |  |
| --- | --- |
| Το περιεχόμενο του μαθήματος διατίθεται με άδεια Creative Commons εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά | Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους. |

Περιεχόμενα

[5 ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗ 3](#_Toc421105127)

[5.1 Χημεία 3](#_Toc421105128)

[5.2 Τοξικολογία 3](#_Toc421105129)

[5.2.1 Οξεία τοξικότητα 3](#_Toc421105130)

[5.2.2 Υποξεία και χρονία τοξικότητα. 3](#_Toc421105131)

[5.3 Μελέτες σχετικά με την μετάλλαξη και την αναπαραγωγή. 4](#_Toc421105132)

[5.3.1 Μετάλλαξη 4](#_Toc421105133)

[5.3.2 Μελέτες στην αναπαραγωγή. 4](#_Toc421105134)

[5.4 Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός. 5](#_Toc421105135)

[5.4.1 Απορρόφηση 5](#_Toc421105136)

[5.4.2 Μεταβολισμός 5](#_Toc421105137)

[5.4.3 Κατανομή και αποβολή. 6](#_Toc421105138)

[5.4.4 Μεταφορά στο πλάσμα και διάχυση στους ιστούς. 6](#_Toc421105139)

[5.4.5 Δίοδος δια του πλακουντικού φραγμού. 6](#_Toc421105140)

[5.4.6 Απέκκριση. 6](#_Toc421105141)

[5.5 Κλινική φαρμακολογία - Μηχανισμός δράσης. 7](#_Toc421105142)

[5.5.1 Καταστολή της δραστηριότητας στον σμηγματογόνο αδένα. 7](#_Toc421105143)

[5.5.2 Μείωση της παραγωγής σμήγματος. 7](#_Toc421105144)

[5.5.3 Μεταβολές στη σύνθεση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος. 8](#_Toc421105145)

[5.5.4 Μείωση του μεγέθους και μεταβολή των ιστολογικών χαρακτηριστικών των σμηγματογόνων αδένων. 8](#_Toc421105146)

[5.5.5 Μείωση της θυλακικής κεράτωσης. 8](#_Toc421105147)

[5.5.6 Αντιφλεγμονώδης δράση. 8](#_Toc421105148)

[5.6 Επιτευχθέντα κλινικά αποτελέσματα - ανεπιθύμητες ενέργειες 8](#_Toc421105149)

[5.6.1 Σύγκριση της ισοτρετινοίνης με placebo στην κυστική και τη συρρέουσα ακμή. 8](#_Toc421105150)

[5.6.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες. 10](#_Toc421105151)

[5.7 Συμπεράσματα - σχόλια για τη χρήση ισοτρετινοίνης 10](#_Toc421105152)

1. ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗ
   1. Χημεία

Η ισοτρετινοΐνη ανήκει στην κατηγορία των ρετινοειδών. Από χημικής πλευράς είναι το 13-cis ισομερές του ρετινοϊκού οξέος (2z,4Ε,6Ε,8Ε)-3,7-διμεθυλο-9-(2,6,6-τριμεθυλ-1-κυκλοεξενο-1--υλ)-2,4,6,8-νονατετραενοικό οξύ, το οποίο αντιπροσωπεύει τον ολο-trans σχηματισμό. Η ισοτρετινοΐνη συνδέεται στενά με τη ρετινόλη (βιταμίνη Α).

* 1. Τοξικολογία

Η ισοτρετινοίνη υποβλήθηκε σε πλήρη τοξικολογική δοκιμασία σε διάφορα ζωικά είδη. Παρακάτω συνοψίζονται τα αποτελέσματα των μελετών.

* + 1. Οξεία τοξικότητα

Η τοξικότητα της ισοτρετινοίνης μετά από μια συνηθισμένη από το στόμα δόση, αποδείχθηκε πολύ χαμηλού βαθμού. Μόνο δόσεις υψηλές της τάξεως των 4000 mg/kg (σε αρουραίους) πλησιάζουν τη μέση θανατηφόρα δόση (LD 50).

* + 1. Υποξεία και χρονία τοξικότητα.
       1. Σε ποντίκια και αρουραίους:

Συγκριτικές μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους με ενδοπεριτοναϊκή και από το στόμα χορήγηση για τρεις εβδομάδες (ποντίκια) και από το στόμα χορήγηση για 4, 8 ή 12 εβδομάδες (αρουραίοι), έδειξαν ότι η ισοτρετινοίνη είναι περίπου 8-10 φορές λιγότερο τοξική από την τρετινοίνη. Η δόση ήταν 4-40 φορές (στους αρουραίους) και 30-400 φορές (στα ποντίκια) μεγαλύτερη από την κλινικά προβλεπόμενη δοσολογία. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη ήταν όμοιες: ελάττωση της αύξησης του σώματος, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, πτώση των τιμών της αιμοσφαιρίνης και κατάγματα των μακρών οστών. Άλλες αντιδράσεις ήταν ελαφρά μείωση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών του ορού, ελαφρά υπερκεράτωση του δέρματος και μικρού βαθμού αλλοιώσεις των ηπατικών κυττάρων.

Μια μακροχρόνια μελέτη σε αρουραίους (2 χρόνια με δόσεις 2,8 και 32 mg/kg ημερησίως) έδειξε την παρουσία τοπικής αλωπεκίας και αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος στη ομάδα που χορηγήθηκε η υψηλότερη δοσολογία. Έτσι, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ισοτρετινοίνης στα τρωκτικά μοιάζουν με αυτές που προκαλούνται από τη βιταμίνη Α, με εξαίρεση την καθολική ασβέστωση ιστών και οργάνων που προκαλεί η τελευταία στους αρουραίους.

Οι αλλοιώσεις των ηπατικών κυττάρων που προέκυψαν από τη χορήγηση της βιταμίνης Α, δεν διαπιστώθηκαν με τη χορήγηση της ισοτρετινοίνης. Τέλος, όλες οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου της υπερβιταμίνωσης-Α, ήταν αναστρέψιμες και υποχώρησαν με τη διακοπή της ισοτρετινοίνης.

* + - 1. Σε σκυλιά:

Σε μελέτη για τον προσδιορισμό της τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων, δόσεις των 20, 40 και 80 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα ήταν καλά ανεκτές. Μόνο η σπερματογένεση φάνηκε να επηρεάζεται αρνητικά στις ομάδες που έλαβαν την υψηλότερη δοσολογία.

Σε μελέτη διάρκειας 12 μηνών, όπου οι δόσεις ήταν 3,20 και 120 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα, παρουσιάσθηκε ελαφρά εντερική αιμορραγία, ελαφρά αύξηση τρανσαμινασών, ελαφρά πρωτεινουρία, μείωση σπερματογένεσης, ελαφρά λιπώδης διήθηση του ήπατος και απαρχή εξοίδησης στους λεμφαδένες. Η δόση των 120 mg/kg την ημέρα δεν ήταν καλά ανεκτή και η μελέτη συνεχίσθηκε με χορήγηση 60 mg/kg την ημέρα. Η παραπάνω δόση προκάλεσε επανεμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών του κερατοειδούς, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, μείωση της σπερματογένεσης, ελαφρού βαθμού λιπώδεις εναποθέσεις στα κεντρικά λοβία του ήπατος και καρδιαγγειακές βλάβες. Οι ανεπιθύμητες όμως ενέργειες υποχώρησαν μετά το τέλος της θεραπείας.

* 1. Μελέτες σχετικά με την μετάλλαξη και την αναπαραγωγή.
     1. Μετάλλαξη

Σε σειρά μελετών με κύτταρα hamster-V-79 και κύτταρα ζυμομυκήτων, δεν προέκυψαν ενδείξεις ότι η ισοτρετινοίνη προκαλεί μετάλλαξη.

* + 1. Μελέτες στην αναπαραγωγή.
       1. Τερατογένεση:

Με τη χορήγηση ημερησίων δόσεων ισοτρετινοίνης 5. 15 και 50 mg/kg σε αρουραίους συγκριτικά με 15 mg/kg ημερησίως τρετινοίνης χορηγούμενων από την 7η έως την 15η ημέρα της κυοφορίας, αποδείχθηκε ότι η ισοτρετινοίνη δεν είχε τερατογόνους ιδιότητες, ενώ η τρετινοίνη προκάλεσε σημαντικού βαθμού δυσπλασίες. Η προηγούμενη έρευνα, όταν διεξήχθη με δόση 150 mg/kg, απεδείχθη τερατογόνος.

* + - 1. Γονιμότητα:

Με τη χορήγηση 2,8 και 32 mg/kg την ημέρα για 63 ημέρες, πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία των γονάδων, στη γονιμότητα, την κυοφορία, τον θηλασμό ή τη νεογνική επιβίωση.

* + - 1. Περιγεννητική και μεταγεννητική τοξικότητα:

Με τη χορήγηση 5,15 και 32 mg/kg την ημέρα σε θηλυκούς αρουραίους, από την 15η ημέρα από τη σύλληψη μέχρι την 21η ημέρα της γαλουχίας, η παρατηρηθείσα αύξηση της θνησιμότητας θεωρήθηκε σαν συνέπεια μιας μειωμένης κινητικότητας (οφειλόμενη σε οστικές βλάβες) που οδηγούσε σε μικρότερη λήψη μητρικής τροφής.

* 1. Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός.

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ισοτρετινοίνης μπορούν επαρκώς να περιγραφούν με τη χρησιμοποίηση ενός γραμμικού προτύπου με δύο διαμερίσματα. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα κατά την κατάσταση σταθερότητας μετά πολλαπλές δόσεις, προαναγγέλλονται από την εικόνα στο αίμα η οποία επιτεύχθηκε μετά από μια απλή δόση ισοτρετινοίνης. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ισοτρετινοίνη αθροίζεται στους ιστούς.

* + 1. Απορρόφηση

Από μελέτες που έγιναν σε σκύλους βρέθηκε ότι, ποσοστό μικρότερο από 25% της ισοτρετινοίνης που χορηγήθηκε από το στόμα σε μορφή κάψουλας, εισέρχεται αναλλοίωτο στη συστηματική κυκλοφορία. Η σχετικά μικρή απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα προφανώς οφείλεται σε συνδυασμένη βιομετατροπή στον αυλό και το τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ. Στον άνθρωπο, η βιοδιαθεσιμότητα που εμφανίζουν οι κάψουλες είναι περίπου 60% εκείνης των χωρίς κάψουλα υδατοαλκοολικών εναιωρημάτων. Μετά την από το στόμα χορήγηση, απαιτείται χρόνος τριάντα λεπτών έως μιάς ώρας για να εισέλθει η ισοτρετινοίνη στη συστηματική κυκλοφορία, οι δε μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται μεταξύ δεύτερης και τέταρτης ώρας. Μετά από μια απλή δόση 80 mg, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα της αναλλοίωτης ισοτρετινοίνης κυμαίνονται από 180-450 mg/ml σε υγιή υπό δοκιμή άτομα, και από 98-535 mg/ml σε δέκα ασθενείς με κυστική ακμή.

* + 1. Μεταβολισμός

Η μεταβολική διάσπαση της ισοτρετινοίνης είναι αρκετά πολύπλοκο φαινόμενο. Τα βασικά στάδια που έχουν προσδιορισθεί είναι: Οξείδωση στο αίμα σε 4-οξο-ισοτρετινοίνη, τον κυριότερο μεταβολίτη. Ισομερισμός (σε μικρές ποσότητες) σε τρετινοίνη και τον 4-οξομεταβολίτη της. Σύνδεση, πιθανώς με γλυκουρονίδια, όλων αυτών των ενδιάμεσων μεταβολικών παραγόντων πριν από την απέκκρισή της από την χολή και τα ούρα.

* + 1. Κατανομή και αποβολή.

Η ισοτρετινοίνη και ο 4-οξο-μεταβολίτης της ταχέως κατανέμονται στο σώμα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της αναλλοίωτης ουσίας, κυμαίνεται από δέκα έως είκοσι ώρες και του μεταβολίτη της από είκοσι έως τριάντα ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα και των δύο ουσιών δείχνουν έναν βαθμό συσσώρευσης μετά από πολλαπλές δόσεις, πράγμα που είναι σύμφωνο με το φαρμακοκινητικό γραμμικό πρότυπο που επιτεύχθηκε από μελέτες μιας απλής δόσης και πολλαπλών δόσεων. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις της ισοτρετινοίνης στην κατάσταση σταθερότητας κυμαίνονταν από 132 έως 182 mg/ml και της 4-οξο-ισοτρετινοίνης από 610 έως 791 mg/ml. Ο χρόνος ημίσειας ζωής (10-20 ώρες για την ισοτρετινοίνη, 20-30 ώρες για την 4-οξο-ισοτρετινοίνη), πριν και μετά από μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου, ήταν πρακτικά ίδιοι, πράγμα που αποτελεί καλή ένδειξη ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν επηρεάζονται από τις συνθήκες εργασίας.

* + 1. Μεταφορά στο πλάσμα και διάχυση στους ιστούς.

Στο πλάσμα, η ισοτρετινοίνη είναι σχεδόν πλήρως συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του ορού. Από αυτοραδιογραφικές μελέτες προέκυψε ότι διαχέεται αρχικά στις μεμβράνες των βλεννογόνων, στο ήπαρ, στον φλοιό των επινεφριδίων, στους όρχεις και στον λιπώδη ιστό. Μετά από πέντε ώρες, η ραδιενέργεια ανιχνευόταν κυρίως στα απεκκριτικά όργανα και τα κόπρανα. Μια εβδομάδα μετά τη χορήγηση διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ελάχιστη υπολειπόμενη ραδιενέργεια στο ήπαρ, στον νεφρικό και επινεφριδικό φλοιό, στις ωοθήκες και στους δακρυϊκούς αδένες.

* + 1. Δίοδος δια του πλακουντικού φραγμού.

Παρόλο που η τερατογόνος δράση της ισοτρετινοίνης στα ζώα είναι γνωστή, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη δίοδό της από τον μητροπλακουντιακό φραγμό στον άνθρωπο. Ούτε είναι γνωστό αν η ισοτρετινοίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για τους παραπάνω λόγους, δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

* + 1. Απέκκριση.

Η απέκκριση μιας συνήθους δόσης εναιωρήματος ισοτρετινοίνης σημασμένης με \_14\_C, μελετήθηκε σε 4 υγιή άτομα καθώς και σε 2 ασθενείς που τους είχε τοποθετηθεί παροχέτευση με σωλήνα Τ στον χοληδόχο πόρο. Βρέθηκε ότι η αναλλοίωτη ουσία και ο κύριος μεταβολίτης της, απεκκρίνονται μετά τη σύνδεση κυρίως στη χολή, αλλά επίσης και στα ούρα.

* 1. Κλινική φαρμακολογία - Μηχανισμός δράσης.

Φαρμακολογικές δράσεις της ισοτρετινοίνης.

Η θεραπευτική δράση της ισοτρετινοίνης σε βαριάς μορφής ακμή, οφείλεται κυρίως στη δοσοεξαρτώμενη μείωση του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων και στη μείωση της παραγωγής του σμήγματος. Άλλες δράσεις είναι η μείωση της κερατινοποίησης στο τριχοσμηγματογόνο θύλακα, η καταστολή των φλεγμονωδών αντιδράσεων και η μείωση του μικροβιακού πληθυσμού.

* + 1. Καταστολή της δραστηριότητας στον σμηγματογόνο αδένα.

Η ισοτρετινοίνη κατέστειλε τη δραστηριότητα των σμηγματογόνων αδένων κατά 75% ή και περισσότερο, σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, όπου είχαμε:

- μείωση της παραγωγής του σμήγματος

- μεταβολές στη σύνθεση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος

- μεταβολές της ιστολογικής δομής των σμηγματογόνων αδένων

- μείωση του μεγέθους του σμηγματογόνου αδένα (μέχρι και παλινδρόμηση στην προεφηβική τους κατάσταση).

* + 1. Μείωση της παραγωγής σμήγματος.

Οι Cunliffe και Strauss έδειξαν ότι επιτυγχάνεται σημαντικού βαθμού μείωση της παραγωγής σμήγματος σε διάστημα δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τα μέχρι τώρα γνωστά θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της ακμής, όπως η τοπική χρήση υπεροξειδίου του βενζολίου και τρετινοίνης, η από το στόμα χορήγηση αντιβιοτικών -εκτός των ορμονικών σκευασμάτων- δεν έχει αποδειχθεί πως μειώνουν την παραγωγή σμήγματος.

* + 1. Μεταβολές στη σύνθεση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος.

Η μείωση της έκκρισης του σμήγματος με τη χορήγηση ισοτρετινοίνης, είναι τόσο έκδηλη ώστε η σύνθεση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος εμφανίζει σαφή μεταβολή. Αυτή η μεταβολή της σύνθεσης των λιπιδίων του δέρματος δεν έχει ποτέ επιτευχθεί από καμία άλλη θεραπεία της ακμής.

* + 1. Μείωση του μεγέθους και μεταβολή των ιστολογικών χαρακτηριστικών των σμηγματογόνων αδένων.

Βιοψίες που ελήφθησαν από 40 ασθενείς έδωσαν τα παρακάτω ιστολογικά ευρήματα:

- οι μέσες διατομές των σμηγματογόνων αδένων μειώθηκαν κατά το ήμισυ περίπου μετά από θεραπεία τριβών έως 4 εβδομάδων,

- τα κατά πολύ διογκωμένα λοβία των σμηγματογόνων αδένων φάνηκαν να συρρικνώνονται, λαμβάνοντας επιμηκυσμένη σωληνοειδή διαμόρφωση,

- με σήμανση του υλικού βιοψίας με \_3\_Η θυμιδίνη, αποδείχθηκε πως η ισοτρετινοίνη ασκεί κατασταλτική δράση στην υπερπλασία και τον ρυθμό ανανέωσης των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων.

* + 1. Μείωση της θυλακικής κεράτωσης.

Σε ορισμένους ασθενείς, η ισοτρετινοίνη μπορεί να βελτιώσει τις διαταραχές της κερατινοποίησης. Έτσι, μπορεί να έχει κάποια κατασταλτική δράση στα υπερκερατινοποιημένα κύτταρα που βρίσκονται στον εκφορητικό πόρο των σμηγματογόνων αδένων ασθενών με ακμή.

* + 1. Αντιφλεγμονώδης δράση.

Η γρήγορη βελτίωση την φλεγμονωδών βλαβών οδήγησε τους ερευνητές στην περιγραφή σημαντικής αντιφλεγμονώδους δράσης, που μπορεί να οφείλεται στον περιορισμό των μεσολαβητών της φλεγμονής (όπως η λευκοτριένη Β4), ο οποίος μπορεί να εμποδίσει τη μετανάστευση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων στις βλάβες της ακμής.

* 1. Επιτευχθέντα κλινικά αποτελέσματα - ανεπιθύμητες ενέργειες
     1. Σύγκριση της ισοτρετινοίνης με placebo στην κυστική και τη συρρέουσα ακμή.

Η δοκιμή πραγματοποιήθηκε σε 34 ασθενείς που εμφάνιζαν μέχρι τότε κυστική ή συρρέουσα ακμή. Η ηλικία των 17 ασθενών κυμαινόταν από 16 έως 65 χρόνων (μέση ηλικία 23,8 χρόνια). Η ηλικία των 17 ασθενών της ομάδας placebo κυμαινόταν από 16 έως 40 χρόνων (μέση ηλικία 23,5 χρόνια). Ο Πίνακας 1 δείχνει τον τρόπο με τον οποίο απέδωσε η αντικειμενικά βαθμολογημένη κλίμακα για αποδοχή ή αποκλεισμό, ανάλογα με την περίπτωση, με την απαρίθμηση των βλαβών και την άθροιση των διαμέτρων των μεγαλύτερων από αυτές. Τέσσερις ή περισσότεροι βαθμοί σημείωναν έναν βαθμό βαρύτητας επαρκή για αποδοχή στη δοκιμή.

Πίνακας 1. Αντικειμενικό σύστημα βαθμολόγησης για αποδοχή ή αποκλεισμό από τη μελέτη.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Αριθμός  κύστεων | Βαθμοί | Άθροισμα των μεγαλύτερων διαμέτρων (mm) | Βαθμοί |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1-5 | 1 | 1-25 | 1 |
| 6-10 | 2 | 26-50 | 2 |
| 11-15 | 3 | 51-75 | 3 |
| 16-20 | 4 | 76-100 | 4 |
| 21-25 | 5 | 101-150 | 5 |
| 26-30 | 6 | 151-200 | 6 |
| 31-40 | 7 | 210-250 | 7 |
| 41-50 | 8 | 251-300 | 8 |
| 51-60 | 9 | 301-350 | 9 |
| 61-70 | 10 | 351-400 | 10 |
| 71-80 | 11 | 401-450 | 11 |

Ασθενείς με λιγότερους από 4 βαθμούς αποκλείονταν από τη μελέτη.

- Κριτήριο αποκλεισμού: Ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, ή με νευρολογικές ή αιματολογικές διαταραχές. Επίσης, γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης, καθώς και όσες προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες.

- Αποκλεισμός άλλων τύπων θεραπείας: Συστηματική ή τοπική χορήγηση φαρμάκου για ακμή, θεραπεία με UVA, λήψη αντισυλληπτικών.

- Φάρμακο: 10 mg ισοτρετινοίνης, placebo ίδιας μορφής.

- Δοσολογία: Αρχικά 0,5-2 mg ισοτρετινοίνης ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα, ή ισότιμο αριθμό placebo.

- Διάρκεια θεραπείας: 4 μήνες.

- Παράμετροι που καταγράφηκαν: κυστικές βλάβες.

* + 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα αποτελέσματα και από τους 33 ασθενείς που έλαβαν ισοτρετινοίνη είναι αξιολογήσιμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που, δυνητικά ή υποθετικά, συσχετίζονταν με τη χορήγηση ισοτρετινοίνης καταγράφονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με το προσβεβλημένο όργανο. Οι πιο συχνές από αυτές ήταν η ξηρότητα του δέρματος και των βλεννογόνων (Πίνακας 3).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως ήταν ήπιες ή μετρίως σοβαρές και σε όλες τις περιπτώσεις υποχωρούσαν με τη διακοπή της θεραπείας. Σε πέντε ασθενείς παρατηρήθηκε οξεία χειλίτιδα, η ένταση της οποίας μειώθηκε με τη συνέχιση της θεραπείας ή και εξαφανίσθηκε πλήρως με τη διακοπή της θεραπείας. Σε καμία περίπτωση οι ελαφρές αποκλίσεις από τις φυσιολογικές τιμές δεν ανάγκασαν διακοπή της θεραπείας, μιας και χαρακτηρίστηκαν ελαφρές και χωρίς κλινική σημασία. Στον Πίνακα 2 φαίνονται οι εργαστηριακές παράμετροι στις οποίες παρατηρήθηκε σημαντική, από κλινική άποψη, απόκλιση κατά τη χρήση ισοτρετινοίνης.

* 1. Συμπεράσματα - σχόλια για τη χρήση ισοτρετινοίνης

Προϋποθέσεις για τη συστηματική χορήγηση της ισοτρετινοίνης, είναι:

1. ύπαρξη πολύ βαριών μορφών ακμής που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε άλλα θεραπευτικά μέσα
2. φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία
3. συγκριτική εκτίμηση των καλύτερων δυνατών θεραπευτικών αποτελεσμάτων και των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, ειδικότερα όταν πρόκειται για νεαρά άτομα

4) λεπτομερής ενημέρωση των ασθενών με τη δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και εξασφάλιση καλής συνεργασίας μαζί τους

1. εξασφάλιση συστηματικής κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

6) αρνητικό τεστ κυήσεως, το οποίο να γίνεται τόσο πριν την έναρξη όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε θήλεα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας

1. χρήση αντισυλληπτικών μέσων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για δύο μήνες μετά τη διακοπή της.

Αντένδειξη για τη θεραπεία με ισοτρετινοίνη αποτελούν:

1) κύηση

2) αποδεδειγμένη ηπατική βλάβη

3) οξεία και χρονία νεφρική ανεπάρκεια

4) διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων που δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε διαιτητική και φαρμακευτική αγωγή

1. λοιμώδη νοσήματα
2. αντιεπιληπτική αγωγή με παράγωγα της φαινυτοίνης (επειδή έχει διαπιστωθεί αλληλοεξουδετέρωση των φαρμακολογικών δράσεων ισοτρετινοίνης και φαινυτοίνης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα)

7) διαταραχές της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος (σύνδρομα δυσαπορρόφησης, γαστρεκτομή, ελκώδης κολίτιδα, κλπ)

Η ισοτρετινοίνη χορηγείται από το στόμα σε δόσεις που εξατομικεύονται μεν κατά περίπτωση, κυμαίνονται όμως μεταξύ 0,5 και 1 mg/kg/24ωρο, ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Μόλις διαπιστωθεί ελάττωση του αριθμού των φλεγμονωδών δερματικών αλλοιώσεων κατά τα 2/3, μειώνεται κατά 50% η χορηγούμενη δόση. Η δόση αυτή χορηγείται μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, οπότε διακόπτεται αμέσως η θεραπεία.

Επειδή η ξηρότητα του δέρματος και των βλεννογόνων είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγκάζουν πιο συχνά τους ασθενείς να διακόψουν τη θεραπεία, πρέπει να γίνεται προληπτική αντιμετώπισή τους με τοπικά σκευάσματα, πλούσια σε λιπαρή φάση, και να αποφεύγεται η χρήση έντονα δραστικών αφρόλουτρων και σαπουνιών που απομακρύνου το μεγαλύτερο ποσοστό των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος.

**Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει:**

1) Γενική αίματος, ΤΚΕ

2) SGOT, SGPT, γ-GT

3) Αλκαλική φωσφοτάση, χολερυθρίνη

4) Ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ

5) Χοληστερίνη, τριγλυκερίδια

6) Λιποπρωτεΐνες

7) Σάκχαρο

8) Γενική ούρων, και να διενεργείται τον πρώτο μήνα της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες. Σε περίπτωση εμφάνισης παθολογικών ευρημάτων, θα πρέπει να ελαττώνεται η χορηγούμενη δόση ή να διακόπτεται η θεραπεία. Τους επόμενους μήνες ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες.

Παράλληλη τοπική αγωγή με οξύ της βιταμίνης Α ή υπεροξείδιο του βενζολίου, καλόν είναι να αποφεύγεται γιατί οδηγεί σε εντονότερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το δέρμα. Παράλληλη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, πρέπει επίσης να αποφεύγεται διότι, αφ'ενός η συνδυασμένη θεραπεία δεν έχει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με ισοτρετινοίνη, αφ'ετέρου σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση τοξικών φαινομένων, όπως π.χ. αύξηση της πιέσεως στο Ε.Ν.Υ., ή ανάπτυξη πλασμιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά.

|  |
| --- |
| **Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα**  **Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας** |
| **Τέλος Ενότητας** |
| **Χρηματοδότηση**   * Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα. * Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο ΤΕΙ Αθήνας**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού. * Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους. |

**Σημειώματα**

**Σημείωμα Αναφοράς**

Copyright ΤΕΙ Αθήνας, Βασιλική Κεφαλά, 2014. Βασιλική Κεφαλά. «Αισθητική προσώπου ΙΙ-Θ. Ενότητα 5: Ισοτρετινοΐνη». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2014. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: [ocp.teiath.gr](https://ocp.teiath.gr/).

**Σημείωμα Αδειοδότησης**

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».

[](file:///C:\Users\pantelis\Downloads\%5b1%5d%20http:\creativecommons.org\licenses\by)

[1] http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

* που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
* που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
* που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

**Διατήρηση Σημειωμάτων**

* Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:
* το Σημείωμα Αναφοράς
* το Σημείωμα Αδειοδότησης
* τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
* το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

**Επεξήγηση όρων χρήσης έργων τρίτων**

|  |  |
| --- | --- |
| © | Δεν επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου, παρά μόνο εάν ζητηθεί εκ νέου άδεια από το δημιουργό. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου και η δημιουργία παραγώγων αυτού με απλή αναφορά του δημιουργού. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-SA | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού, και διάθεση του έργου ή του παράγωγου αυτού με την ίδια άδεια. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-ND | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού. Δεν επιτρέπεται η δημιουργία παραγώγων του έργου. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-NC | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού. Δεν επιτρέπεται η εμπορική χρήση του έργου. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-NC-SA | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού και διάθεση του έργου ή του παράγωγου αυτού με την ίδια άδεια. Δεν επιτρέπεται η εμπορική χρήση του έργου. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-NC-ND | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού. Δεν επιτρέπεται η εμπορική χρήση του έργου και η δημιουργία παραγώγων του. |
| διαθέσιμο με άδεια CC0 Public Domain | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου, η δημιουργία παραγώγων αυτού και η εμπορική του χρήση, χωρίς αναφορά του δημιουργού. |
| διαθέσιμο ως κοινό κτήμα | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου, η δημιουργία παραγώγων αυτού και η εμπορική του χρήση, χωρίς αναφορά του δημιουργού. |
| χωρίς σήμανση | Συνήθως δεν επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου. |

**Διατήρηση Σημειωμάτων**

* Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:
* Το Σημείωμα Αναφοράς
* Το Σημείωμα Αδειοδότησης
* Τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
* Το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει) μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

**Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων**

Το Έργο αυτό κάνει χρήση του παρακάτω έργου:

Βασιλική Κεφαλά, Η θεραπευτική της ακμής και η συμπτωματική της αντιμετώπιση από τον αισθητικό, ISBN 960 - 90857 - 0 - 9