

بررسی اثر ایزوترتینوئین بر سطح سرمی آنزیم کراتین فسفوکیناز و علائم عضلانی - اسکلتی در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۰۲

چکیده

مریم عزیز زاده^۱
مریم یحیایی^۲
راهب قربانی^{۳*}

۱- گروه بیماری‌های پوست و مو، مرکز آموزشی درمانی فاطمیه (س)
۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی
۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

* نویسنده مسئول: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش پزشکی اجتماعی
تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۴۰۲۲۵
email: Ghorbani_raheb@yahoo.com

مقدمه

زمینه و هدف: آکنه ولگاریس یکی از بیماری‌های شایع پوستی می‌باشد. یکی از درمان‌های موجود موثر بر آکنه‌های شدید، ایزوترتینوئین می‌باشد که علی‌رغم کارایی بالا دارای عوارض جانبی می‌باشد. این تحقیق با هدف بررسی اثر ایزوترتینوئین بر روی سطح سرمی آنزیم کراتین فسفوکیناز (CPK) و علائم عضلانی ناشی از مصرف این دارو در مبتلایان آکنه ولگاریس انجام گرفت. **روش بررسی:** این مطالعه بر روی ۴۰ بیمار ۳۰-۱۵ سال مبتلا به آکنه ولگاریس متوسط تا شدید مراجعه‌کننده به کلینیک‌های پوست و مو در شهر سمنان که کاندیدای دریافت ایزوترتینوئین بودند، انجام شد. اندازه‌گیری سطح سرمی CPK بیماران به همراه شرح حال و معاینات لازم در مورد علائم عضلانی - اسکلتی، قبل از شروع درمان و سپس هر دو ماه تا شش ماه انجام شد. درمان با ایزوترتینوئین (ساخت شرکت Roche) با دوز ۰/۵-۱mg/Kg شروع شد و با همان دوز ثابت ادامه پیدا کرد. یافته‌ها: ۳۳ نفر (۸۲/۵٪) از بیماران زن بودند. میانگین (± انحراف معیار) سن بیماران ۲۲/۳±۳/۴ سال بوده است. میانگین سطح CPK در بیماران تحت درمان با ایزوترتینوئین در پایان ماه‌های دو، چهار و شش پس از شروع درمان نسبت به قبل از درمان افزایش معنی‌دار داشت (P<۰/۰۵) اما در تمام بیماران، به جز در یک بیمار، در محدوده نرمال (۱۶۰-۴۵ IU/L) بود. علائم عضلانی به صورت میالژی خفیف تنها در ۱۰٪ بیماران گزارش شد که به تدریج علائم برطرف گردید. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد افزایش CPK با یا بدون علائم عضلانی، در بیمارانی که از ایزوترتینوئین استفاده می‌کنند یک پدیده خوش‌خیم می‌باشد. لذا اندازه‌گیری سطح سرمی CPK در بیماران با درد عضلانی خفیف توصیه نمی‌شود. **کلمات کلیدی:** آکنه، کراتین فسفوکیناز، ایزوترتینوئین.

آکوتان و روآکوتان، در بازار موجود است.^{۳،۴} ایزوترتینوئین یک رتینوئید خوراکی وابسته به ویتامین A می‌باشد که باعث ایجاد دوره بهبودی بلندمدت می‌گردد. در اکثر مواقع (۸۵٪) یک دوره منفرد درمان موجب پس‌رفت طولانی و کامل ضایعات می‌شود ولی به‌رغم اثربخشی بالای این دارو، دو عامل هزینه بالا و عوارض دارویی مرتبط با آن موجب شده که در انتخاب بیماران برای درمان با این دارو حداکثر دقت صورت گیرد.^{۲،۵} در حال حاضر برخی از اندیکاسیون‌های مصرف ایزوترتینوئین عبارتند از آکنه‌های ندولوسیستی و التهابی شدید، آکنه خفیف تا متوسط مقاوم به درمان، مواردی که آکنه موجب بروز اسکار می‌شود یا مواردی که باعث کاهش عملکرد بیمار به علت ترس از بدشکلی می‌گردد (دیس مورفوفوبیا)، چرب بودن بیش از حد پوست، فولیکولیت گرم منفی،

آکنه (Acne) یکی از بیماری‌های شایع پوستی می‌باشد. این بیماری در سال‌های نوجوانی شایع است ولی می‌تواند تا دوران بزرگسالی با شدت ادامه یابد. ضایعات آکنه به صورت ضایعات غیر التهابی (کومدون‌های باز و بسته) و ضایعات التهابی (پاپول‌ها و پوستول‌ها و ندول‌ها) مشخص می‌شود.^۱ از نظر پاتوژنز عوامل زیر در شکل‌گیری آکنه نقش دارند: ۱- شاخی شدن مجرای پیلو سباسه و انسداد منافذ سباسه، ۲- افزایش تولید سبوم (چربی)، ۳- تغییر در فلور باکتریال (باکتری پروپیونی باکتریوم آکنه) و ۴- وجود التهاب.^۲ رژیم‌های مختلف درمانی مؤثر بر آکنه شامل اسید ویتامین A، بنزویل پراکسید، آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. یکی از داروهایی که به شکل سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، ایزوترتینوئین می‌باشد که با نام‌های تجاری

اندیکاسیون درمان با ایزوترتینوین (شدت آکنه متوسط تا شدید) جهت درمان آکنه دارند انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه دارا بودن تمامی ویژگی‌های زیر می‌باشد: ۱- وجود آکنه ندولوسیستیک یا آکنه مقاوم به درمان با CPK اولیه نرمال (۱۶۰-۴۵ IU/L)، ۲- اطمینان از عدم حاملگی در بیمار، ۳- زنان در سنین باروری (Child bearing) کنتراستپتیو مطمئنی داشته باشند. ۴- ورزش‌کار حرفه‌ای نباشد و یا فعالیت عضلانی انجام ندهد. در صورت انجام فعالیت عضلانی، حداقل ۲۴ ساعت تا دادن نمونه خون برای آزمایش CPK فاصله زمانی وجود داشته باشد. ۵- دچار بیماری زمینه‌ای نظیر تشنج، بیماری عضلانی، بیماری قلبی، بیماری مغزی نباشد. ۶- سابقه جراحی، عفونت، تب و بی‌حرکی در طی یک ماه اخیر نداشته باشد. ۷- از سایر مشتقات ویتامین A، آمپی‌سیلین، تتراسیکلین و مشتقات آن، آنتی‌کواگولان‌ها، کلوپیرات، مورفین، آسپیرین، فوروزاماید، آمفوتریسین B و قرص ضد بارداری پروژسترونی استفاده نکند. ۸- اعتیاد به الکل و کوکابین نداشته باشد. ۹- از ابتدا تا انتهای درمان از دوز ثابت دارو استفاده نماید و نیاز به تغییر دوز دارو نداشته باشد. در ابتدا در طی یک مصاحبه حضوری جزئیات انجام کار برای بیمار توضیح داده شد. سپس در صورت موافقت، رضایت آگاهانه از بیمار اخذ شده و بدین ترتیب بیمار وارد مطالعه شد. قبل از شروع درمان اطلاعات مورد نیاز از بیمار اخذ، سپس آزمایشات معمول (CBC, TG, CHOL, FBS, LFT) به همراه سطح سرمی CPK درخواست شد. پس از آن درمان با داروی خوراکی ایزوترتینوین (Roaccutane Cap 20mg, Roche co., Swiss) با میزان ۰/۵-۱mg/kg/day شروع شد. در پایان ماه‌های دو، چهار و شش پس از شروع درمان، معاینه کامل بالینی به همراه اندازه‌گیری سطح سرمی CPK انجام شد. از آزمون اندازه‌گیری مکرر (Repeated measurement)، مقایسه چندگانه بن‌فرونی (Bonferroni)، آزمون Mann-Whitney test و با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۷ تحلیل داده‌ها انجام گرفت. مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

۳۳ بیمار (۸۲/۵٪) زن و مابقی مرد بودند. میانگین (\pm انحراف معیار) سن بیماران $22/3 \pm 3/4$ سال بوده است. کم‌ترین سن ۱۵ سال و بالاترین سن ۳۰ بوده است. میانگین (\pm انحراف معیار) وزن بیماران

آکنه فولمینانت^{۳۴} ایزوترتینوین به شکل کپسول‌های ۲۰ و ۱۰ میلی‌گرمی در بازار موجود است و در مورد آکنه‌های ندولار و شدید مقاوم بالغین و نوجوانان این دارو با دوز ۱mg-۰/۵ به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت خوراکی و روزانه در دو دوز منقسم تجویز می‌شود. طول مدت درمان معمولاً ۱۵ تا ۲۰ هفته طول می‌کشد و به‌دنبال آن قبل از شروع دوره دوم درمان، حداقل هشت هفته فاصله باید وجود داشته باشد. مصرف هم‌زمان ایزوترتینوین با قرص ضد بارداری پروژسترونی که حاوی استروژن نمی‌باشند، فنی‌توین، تتراسایکلین‌ها، محصولات ویتامین A، الکل و مواجهه با آفتاب تداخل وجود دارد.^۵ پیش از شروع درمان با ایزوترتینوین باید آزمایشات شامل شمارش کامل خونی، تست‌های عملکرد کبدی، کلسترول و تری‌گلیسرید و در زنان تست حاملگی انجام شود.^{۳۵} یکی از عوارض جانبی ایزوترتینوین، اثر روی سیستم عضلانی-اسکلتی به‌صورت کم‌درد، آرتراژی، ضعف عضلانی، کشیدگی عضلانی (Muscle sprain)، آرتريت، کلسیفیکاسیون تاندون‌ها و لیگامان‌ها، بسته شدن زودرس اپی‌فیزال، کاهش تراکم معدنی استخوان می‌باشد.^۵ طی مطالعات انجام شده در مقالات مختلف بین ۱۵ تا ۵۰٪ از افرادی که تحت درمان ایزوترتینوین بوده‌اند، شکایات عضلانی نظیر میالژی و ضعف داشته‌اند و در تعدادی افزایش بالای مقادیر آنزیم کراتین فسفوکیناز (Creatine Phosphokinase (CPK دیده شده است.^۶ سطح سرمی آنزیم‌های عضلانی، شاخص وضع عملکرد بافت عضلانی است و سطح آن در شرایط پاتولوژیک و حتی فیزیولوژیک تغییر می‌کند. افزایش این آنزیم‌ها ممکن است نشان‌دهنده نکروز سلولی و آسیب بافتی به‌دنبال آسیب حاد و مزمن عضلات باشد.^۷ در برخی مطالعات با مصرف ایزوترتینوین در آکنه، افزایش سطح سرمی CPK دیده شده است.^{۸-۱۲} بررسی علایم کلینیکی درگیری عضلانی در این بیماران بسیار اندک و یا در حد گزارش موردی می‌باشند.^{۱۰-۱۵} در تحقیق حاضر با حذف عوامل مخدوش‌کننده، تغییرات سطح سرمی CPK طی درمان و علایم کلینیکی عضلانی ناشی از مصرف داروی ایزوترتینوین در بیماران مبتلا به آکنه بررسی شده است.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد می‌باشد و بر روی ۴۰ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک‌های پوست و مو در شهر سمنان که

تغییرات بیشتر بود. تغییرات در سایر مقاطع زمانی در زنان و مردان معنی دار نبود. میانگین تغییرات CPK در هیچ یک از مقاطع زمانی تفاوت معنی داری بین بیماران سنین مختلف نداشت ($P > 0.05$). تغییرات CPK دو ماه پس از شروع درمان در گروه های با و بدون درد

کمترین وزن بیمار ۴۰ کیلوگرم و بیشترین وزن ۸۰ کیلوگرم بوده است. توزیع سنی و وزنی بیماران در جدول ۱ آمده است. میانگین (\pm انحراف معیار) مدت بیماری کمترین مدت هشت سال بود. میان مدت بیماری ۲/۵ سال بوده است. میانگین سطح CPK بیماران در مقاطع زمانی مختلف در جدول ۲ و میانگین افزایش CPK در مقاطع زمانی مختلف و وضعیت معنی داری در جدول ۳ آمده است. همان طوری که دیده می شود به غیر از مقطع زمانی دو ماهه تا چهار ماهه در بقیه موارد تفاوت معنی داری بین CPK بیماران دیده شد ($P < 0.05$). علائم عضلانی به صورت Mild (درد و گرفتگی عضلانی)، دو ماه پس از شروع درمان در چهار نفر (۱۰٪) از بیماران دیده شد. اما چهار و شش ماه پس از درمان در هیچ یک از بیماران علائم عضلانی گزارش نشد. میانگین تغییرات CPK در مقاطع زمانی دو، چهار و شش ماه پس از درمان نسبت به قبل از درمان در زنان و مردان تفاوت معنی دار داشت ($P < 0.05$). به طوری که در مردان

جدول-۱: توزیع سنی و وزنی بیماران مبتلا به آکنه

| مشخصه | تعداد | درصد |
|---------------|-------|------|
| سن (سال) | | |
| ≤ 20 | ۸ | ۲۰ |
| ۲۰-۲۴ | ۲۲ | ۵۵ |
| ≥ 25 | ۱۰ | ۲۵ |
| وزن (کیلوگرم) | | |
| < 50 | ۵ | ۱۲/۵ |
| ۵۰-۵۹ | ۱۱ | ۲۷/۵ |
| ۶۰-۶۹ | ۲۰ | ۵۰ |
| ≥ 70 | ۴ | ۱۰ |

جدول-۲: میانگین، انحراف معیار، میانه، حداقل، حداکثر سطح CPK در بیماران مبتلا به آکنه قبل دو، چهار، شش ماه پس از درمان با ایزوترتینوئین

| پارامتر | قبل از مداخله | دو ماه پس از درمان با ایزوترتینوئین | چهار ماه پس از درمان با ایزوترتینوئین | شش ماه پس از درمان با ایزوترتینوئین |
|--------------|---------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| میانگین | ۷۲/۲ | ۸۲/۱ | ۸۹/۹ | ۹۶/۱ |
| انحراف معیار | ۲۱/۴ | ۲۶/۱ | ۳۰/۸ | ۳۲/۲ |
| میانه | ۶۵ | ۷۵/۵ | ۸۳/۰ | ۸۶/۵ |
| حداقل | ۴۵ | ۴۵ | ۴۵ | ۴۵ |
| حداکثر | ۱۲۹ | ۱۵۶ | ۱۶۰ | ۱۶۲ |

جدول-۳: تغییرات CPK در مقاطع مختلف قبل از درمان دو، چهار و شش ماه پس از درمان

| زمان اندازه گیری | تغییرات CPK (B-A) | P* |
|----------------------|-------------------|--------|
| قبل از درمان | A | |
| دو ماه پس از درمان | B | |
| چهار ماه پس از درمان | | |
| شش ماه پس از درمان | | |
| خطای معیار | | |
| میانگین | ۹/۸۸ | ۰/۰۰۱ |
| | ۱۷/۶۳ | ۰/۰۰۱ |
| | ۲۳/۸۵ | ۰/۰۰۱ |
| | ۷/۷۵ | ۰/۰۰۷۵ |
| | ۱۳/۹۸ | ۰/۰۰۱ |
| | ۶/۲۳ | ۰/۰۰۷ |

* نتیجه آزمون مقایسه چندگانه بن فرونی متعاقب آزمون اندازه گیری مکرر، غیر از یک مقایسه (دو ماه در مقابل چهار ماه پس از درمان)، در بقیه موارد معنی دار ($P < 0.05$) بوده است

جدول-۴: تغییرات CPK نسبت به شروع درمان در گروه‌های با و بدون درد عضلانی

| تغییرات CPK | | تغییرات CPK | | تغییرات CPK | | تعداد نمونه | درد عضلانی |
|--------------------------------|------|----------------------------------|------|--------------------------------|------|-------------|-----------------|
| در ماه شش نسبت به قبل از درمان | | در ماه چهار نسبت به قبل از درمان | | در ماه دو نسبت به قبل از درمان | | | |
| ۲۱/۰ | ۲۱/۶ | ۱۹/۴ | ۱۴/۸ | ۱۳/۱ | ۸/۷ | ۳۶ | - |
| ۱۱/۳ | ۴۴/۳ | ۱۱/۲ | ۴۳/۳ | ۲۰/۵ | ۲۰/۵ | ۴ | + |
| ۰/۰۲۱ | | ۰/۰۰۳ | | ۰/۳۰۲ | | | وضعیت معنی‌داری |

نرمال برگشتند. علی‌رغم ادامه دارو در این مطالعه هیچ موردی از رابدومیولیز گزارش نشد.^{۱۶} در مطالعه Landau، ۴۴۲ بیمار ۱۸-۲۶ ساله که برای آکنه ایزوترتینوین مصرف می‌کردند مورد مطالعه قرار گرفتند. هفت نفر از ۴۴۲ بیمار (۱/۵۸٪) افزایش قابل توجه CPK بیشتر از ۵۰۰۰ IU/L را داشتند. فعالیت عضلانی و تزریق عضلانی قبل از خون‌گیری در شش نفر از این هفت نفر وجود داشت و تنها دو نفر از این هفت نفر از میالژی شاکی بودند و ظرف مدت دو هفته CPK به سطح نرمال برگشت.^{۱۷} در این مطالعه نیز برخلاف مطالعه ما فعالیت عضلانی و تزریق عضلانی در بیماران وجود داشت. در مطالعه Kaymak که بر روی ۸۹ بیمار با آکنه متوسط تا شدید تحت درمان با ایزوترتینوین انجام گرفت، پنج نفر CPK بالاتر از حد نرمال داشتند و تنها یک نفر از این پنج بیمار از میالژی شاکی بود و بقیه بیماران بدون علامت بودند. در این مطالعه نیز سه نفر از این بیماران با CPK بالا، دانشجوی رشته‌های ورزشی بودند و دو بیمار CPK بالا داشتند اما فعالیت عضلانی شدید نداشتند. محققین به این نتیجه رسیدند که فعالیت عضلانی شدید تنها علت قطعی برای CPK بالای بیماران نمی‌باشد.^۶ در این مطالعه نیز ارزیابی تغییرات سطح سرمی CPK بیماران انجام نشده است. در مطالعه Hull که با هدف بررسی عوارض ایزوترتینوین روی ۱۸۹ بیمار ۶۰-۱۶ ساله مبتلا به آکنه تحت درمان با ایزوترتینوین، از سال ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۶ انجام گردید، ایزوترتینوین با دوز ۱ mg/Kg به مدت چهار ماه به بیماران داده شد. ۷۹ نفر زن و ۱۱۰ نفر مرد بودند. یک نفر از این بیماران دیابت وابسته به انسولین، یک نفر مبتلا به صرع و تحت درمان با باربیتورات و چند بیمار سابقه ابتلا به اسپوندیلوآرتروپاتی و درمان با تولمتین را داشتند ۳۰٪ بیماران پس از مدت زمان کوتاهی از کمر درد شاکی بودند که در کمتر از ۱۰٪ موارد درد بیماران با گذشت زمان طی درمان بیشتر شد. ۱۶/۵٪ دچار آرتراژی شدند که با گذشت درمان کاهش یافت. در این مطالعه گروه

عضلانی معنی‌دار نبود اما چهارماه (P=۰/۰۰۳) و شش ماه (P=۰/۰۲۱) پس از شروع درمان در دو گروه فوق معنی‌دار بود. به‌طوری‌که تغییرات در آنان که درد عضلانی داشتند به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (جدول ۴).

بحث

یافته‌ها نشان داد اگرچه CPK بیماران در تمام مقاطع زمانی پس از شروع درمان، نسبت به قبل از درمان افزایش معنی‌دار داشت (P<۰/۰۵) ولی حداکثر سطح سرمی CPK ضمن درمان، به‌جز در یک بیمار (مرد ۱۸ ساله با سطح سرمی CPK برابر با ۱۶۲ IU/L که در محدوده رابدومیولیز نبوده و بیمار بدون علائم عضلانی بود)، در محدوده ۱۶۰-۴۵ IU/L بود که در محدوده طبیعی می‌باشد. علائم عضلانی به‌صورت میالژی و گرفتگی عضلانی خفیف تنها در ۱۰٪ بیماران گزارش شد که به‌تدریج علائم برطرف گردید که در این گروه افزایش سطح CPK نسبت به گروهی که علائم عضلانی نداشتند به‌طور معنی‌داری بالاتر بود.

خطر میالژی و با شیوع کمتر آرتراژی در بیمارانی که از ایزوترتینوین خوراکی استفاده می‌کنند گزارش شده است.^{۱۴-۱۱ و ۵} در مطالعه Heudes بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به آکنه تحت درمان با ایزوترتینوین، که جهت ارزیابی آسیب عضلانی طی درمان با ایزوترتینوین انجام شد، ۶۰٪ بیماران علائم عضلانی، ۵۱٪ میالژی و ۷۰٪ سطوح بالای CPK داشتند. پنج نفر از کل بیماران CPK پنج برابر نرمال داشتند که برای رابدومیولیز تشخیصی می‌باشد.^۸ در مطالعه‌ای که توسط FDA بر روی ۲۱۷ نوجوان ۱۷-۱۲ ساله با آکنه شدید که جهت درمان آن‌ها از ایزوترتینوین ۱۲٪ استفاده می‌شد انجام گرفت، بالا رفتن گذرای CPK در بیماران گزارش شد که ۵۰٪ این افراد ظرف دو هفته و بقیه افراد ظرف چهار هفته بعد از قطع درمان به CPK

کرده‌اند. به همین دلیل ممکن است این موضوع در میزان جذب دارو تاثیر گذاشته باشد. به طور کلی به نظر می‌رسد افزایش CPK با یا بدون علائم عضلانی، در بیمارانی که از ایزوترتینوین استفاده می‌کنند یک پدیده خوش‌خیم می‌باشد، لذا اندازه‌گیری سطح سرمی CPK در بیماران با درد عضلانی خفیف توصیه نمی‌شود.

سپاسگزاری: مقاله حاضر از پایان‌نامه پزشکی عمومی دکتر مریم یحیایی استخراج شده است. لذا از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که هزینه آزمایش‌ها را تامین نموده و هم‌چنین از کلیه همکارانی که در جمع‌آوری داده‌ها همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- Habif TP. Acne, rosacea, and related disorders. In: Habif TP, editor. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2004. p. 162-208.
- Toosi P, Sadiqha A, Monshi Zadeh H, Toosi R. Evaluation of the efficacy of intermittent Isotretinoin doses in Acne patients. *Iran J Dermatol* 2003;5(3):256-9.
- Ghalamkar Pour F, Morravej Farshi H, Zolghadr S. Effects of Isotretinoin on bone density and Calcium homeostasis in patients with Acne Vulgaris. *Iran J Dermatol* 2006;8(6):448-56.
- Golforoushan F, Azimi H. The effects of Vit E on reducing mucocutaneous side effects of Isotretinoin. *Med J Tabriz Uni Med Sci* 2006;28(4):107-10.
- Sweetman S, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007. p. 1440-2.
- Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008;47(4):398-401.
- Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med* 2008;27(1):1-18, vii.
- Heudes AM, Laroche L. Muscular damage during isotretinoin treatment. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(2):94-7.
- Trauner MA, Ruben BS. Isotretinoin induced rhabdomyolysis? A case report. *Dermatol Online J* 1999;5(2):2.
- McBurney EI, Rosen DA. Elevated creatine phosphokinase with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(3):528-9.
- Tillman DM, White SI, Aitchinson TC. Isotretinoin, creatine kinase and exercise. *Br J Dermatol* 1990;123(suppl 37):22-3.
- Bettoli V, Tosti A, Capobianco C, Varotti C. Creatine kinase values during isotretinoin treatment. *Dermatologica* 1990;180(1):54-5.
- Tripp TB, Abele DC. Creatine phosphokinase levels and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1986;14(1):130-2.
- Koransky JS. Creatine phosphokinase levels and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(5 Pt 1):851-2.
- Guttman-Yassky E, Hayek T, Muchnik L, Bergman R. Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. *Int J Dermatol* 2003;42(6):499-500.
- Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):171-82; quiz 183-6.
- Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001;81(5):350-2.
- Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000;4(2):66-70.

The effects of Isotretinoin on serum levels of creatine phosphokinase and musculoskeletal symptoms in patients with acne vulgaris

Received: April 10, 2011 Accepted: May 23, 2011

Abstract

Maryam Azizzadeh MD.¹
Maryam Yahyae MD.²
Raheb Ghorbani PhD.^{3*}

1- Department of Dermatology,
Semnan University of Medical
Sciences, Semnan, Iran.

2- Semnan University of Medical
Science, Semnan, Iran.

3- Department of Social Medicine,
Semnan University of Medical
Sciences, Semnan, Iran.

Background: Acne vulgaris is a common dermatologic disease. Isotretinoin is one of the medications prescribed in severe cases of acne. Despite its high efficacy, isotretinoin use for acne is associated with some side effects. This study was done to evaluate the effects of isotretinoin on serum levels of creatine phosphokinase (CPK) and musculoskeletal symptoms in patients with acne vulgaris.

Methods: This study was done on forty 15- to 30-year-old patients with moderate to severe acne vulgaris recruited from Semnan dermatology clinics in 2010. The participants were all candidates for isotretinoin therapy. Serum CPK levels and musculoskeletal physical exam were checked before the treatment and every 2 months for 6 months. Isotretinoin was prescribed 0.5-1 mg/kg/body weight and continued throughout the study period with the same dosage.

Results: Thirty-three (82.5%) patients were female. The mean (\pm Standard Deviation) age of the participants was 22.3 ± 3.4 years. The mean serum CPK levels increased significantly, ($P < 0.05$), 2, 4 and 6 months after the treatment, but they remained below the upper limit of normal range (45-160 IU/L), except in an 18-year old patient, which it was 162 IU/L. Moreover, they did not exhibit noticeable musculoskeletal symptoms. Musculoskeletal symptoms, such as mild myalgia, were reported in 10% of the patients but they were relieved gradually.

Conclusion: It seems that the increase in serum levels of CPK, with or without musculoskeletal symptoms, in patients who are on isotretinoin, is a benign phenomenon. Therefore, we do not recommend measurement of CPK levels in patients with mild myalgia.

Keywords: Acne, creatine phosphokinase, isotretinoin.

* Corresponding author: Dept. of Social
Medicine, Faculty of Medicine, Semnan
University of Medical Sciences, 5th Km
of Damghan Road, Semnan, Iran.
Tel: +98-231-4440225
email: Ghorbani_raheb@yahoo.com