

Celkově podávaný isotretinoin v léčbě akné

MUDr. Alena Machovcová, MBA

Dermatologické oddělení FN Motol, Praha

Článek pojednává o celkově podávaném isotretinoinu v léčbě akné, off-label indikacích, optimálním dávkování, monitoraci vedlejších účinků. Článek je doplněn dvěma kazuistikami.

Klíčová slova: akné, isotretinoin, dávkování, vedlejší účinky, relaps onemocnění.

Overall given isotretinoin in the treatment of acne

The article discusses the total administered isotretinoin in the treatment of acne, off-label indications, optimal dosing, monitoring of side effects. The article is supplemented by two case reports.

Key words: acne, isotretinoin, dosage, side effects, relapse of disease.

Dermatol. praxi 2011; 5(4): 218–221

Akné je velmi časté onemocnění s prevalencí 80–85 % mezi dospívajícími. Často perzistuje do dospělosti, postihuje 12 % žen starších 25 let a u 3 % pacientů starších 35 let (acne tarda). Diagnóza akné tvoří 1 % konzultací u lékařů všech odborností, 15 % konzultací u dermatovenerologa a léčba spolyká každoročně miliony eur/dolarů. Přibližně 15–30 % pacientů vyžaduje intenzivní léčbu s cílem zabránit jizvení projevů nebo jiným trvalým následkům. Množstvím pacientů se jedná o největší intenzivně léčenou skupinu pacientů celosvětově.

Isotretinoin patří mezi syntetické deriváty vitamínu A nazývané retinoidy. Celkově podávaný isotretinoin byl schválen FDA pro léčbu těžkých forem akné v roce 1982, tedy před více než 25 lety, a stále zůstává nejúčinnějším lékem v léčbě akné. Je schopen kompletně zhojit většinu pacientů nebo vede k výraznému zlepšení kožních projevů akné, a to bez dalších následků. Isotretinoin zasahuje takřka do všech patofyziologických dějů u acne vulgarit (výrazně snižuje sekreci mazu, ovlivňuje tvorbu komedonů, snižuje kolonizaci *Propionibacterium acnes* ve vývodech mazových žláz a na povrchu kůže a má protizánětlivé účinky, kdy snižuje chemotaxi monocytů. Dlouhodobé remise při celkové léčbě je dosaženo u 70–83 % pacientů, a to i přesto, že tvorba mazu a množství *Propionibacterium acnes* se po vysazení isotretinoinu obnovuje.

Indikace

Jako lék první volby je indikován pro těžkou nodulocystickou formu akné a pro středně těžké až těžké varianty akné, které nereagují na konvenční léčbu. V posledních letech se jeho indikační spektrum rozšířilo i na mírnější varianty akné, které se nezlepšily po celkově podávaných

antibiotických v průběhu 3 měsíců. Léčení celkovou léčbou isotretinoinem by měli být také pacienti/pacientky s akné, kteří mají tendenci k jizvení s cílem předejít trvalým následkům. Z celkové léčby isotretinoinem profitují také ženy s mírnějšími variantami akné (např. po vysazení hormonální antikoncepce, které ji nevysadily s cílem otěhotnět a jsou zajištěny jinou spolehlivou formou antikoncepce), protože u nich dochází k relativně rychlému zhojení. Naopak léčení celkově podávaným isotretinoinem by neměly být děti mladší 12 let.

Léčbu celkovým isotretinoinem by měl vést zkušený dermatovenerolog, ke kterému by měli být pacienti se závažnějšími projevy akné bezodkladně odesíláni.

Off-label indikace

Celkově podávaný isotretinoin byl s úspěchem podáván i u G-folikulitidy, pyoderma facite, papulopustulózních projevů rosacei a dalších kožních chorob.

Vedlejší účinky

Před zahájením léčby isotretinoinem je nutné každého pacienta poučit o možných vedlejších účincích léčby. Ty jsou dobře známy. Hlavním problémem zůstává teratogenita retinoidů. Tíže vedlejších účinků, většinou se jedná o kožní, slizniční projevy a svalové kloubní potíže, je závislá na podávané dávce. Zvýšené hodnoty krevních tuků se objevují u 15–25 % léčených pacientů, nemají obvykle žádnou symptomatologii a také obvykle nevyžadují žádná léčebná opatření. Hladina krevních tuků se normalizuje, popř. dosahuje původních hodnot, po vysazení isotretinoinu. Zcela výjimečně je nutná redukce dávky, popř. nasazení hypolipidemik na přechod-

nou dobu. Z dalších režimových opatření je nutné vyloučit z léčby pacienty se známou přecitlivělostí na arašídý, sóju nebo parabeny. V průběhu léčby se nesmí užívat vitaminové preparáty s obsahem vitamínu A nebo multivitaminové nápoje v nadměrném množství. Pacienty je nutné upozornit na zákaz darování krve v průběhu léčby a měsíc po ukončení léčby. Zvláštní pozornost je nutná věnovat pacientům s depresemi. Současné užívání tetracyklinových antibiotik je kontraindikováno (hrozí pseudotumor mozku!). Může se objevit nesnášenlivost kontaktních čoček, jejich nošení se proto nedoporučuje. Nevhodná je nadměrná fyzická zátěž. Podávání isotretinoinu je spojeno s příznaky fotosenzitivity, pacienty je nutné důkladně použít a doporučit přípravky s UV filtry (vhodné pro aknézní pleť) a sluneční brýle.

Dávkování

Terapeutická dávka isotretinoinu u celkové léčby akné zůstává i přes dlouhou dobu podávání stále předmětem diskuzí. Startovací/počáteční dávka isotretinoinu je důležitá, má zásadní vliv na léčebný efekt a procento relapsů onemocnění. Doporučená úvodní, startovací dávka isotretinoinu je minimálně 0,5 mg/kg/den, která se rozdělí do dvou denních dávek a užívá se s jídlem. Dávka isotretinoinu, která je nižší než 0,5 mg/kg/den, jak vyplývá z klinických studií a publikovaných článků, není dostatečně účinná, pacienti jsou „podlčeni“ a s tím je spojen nižší terapeutický efekt a vyšší procento relapsů po ukončení léčby. Procento relapsů v závislosti na dávce kolísá mezi 5,6 % (po vyšší dávce) a 65,4 % (po dávce pod 0,5 mg/kg/den).

Dávku 0,5 mg/kg/den je možné podávat delší časové období (do dosažení kumulativní

Obrázek 1. Před léčbou**Obrázek 2.** Po léčbě

dávky), dosáhnout uspokojivé terapeutické odpovědi a s relativně snesitelnými nežádoucími účinky (s výjimkou teratogenity). Vhodnější je dávku v závislosti na terapeutické odpovědi a tíži vedlejších účinků za 1–2 měsíce po nasazení upravit. V klinických studiích bylo dokázáno, že celková léčba za použití vyšších dávek (1 mg/kg/den) podávané po dobu 4 měsíců vykazovala vyšší a rychlejší terapeutický efekt než při použití dávky nižší podávané po delší dobu. Dávky isotretinoinu mezi 0,5 až 1 mg/kg/den dokáže vyléčit projevy akné velmi efektivně. Při dávce 1 mg/kg/den bylo zaznamenáno méně relapsů onemocnění po vysazení léčby. Maximum efektu bylo dosaženo s kumulativní dávkou 95 mg/kg u žen a 125 mg/kg u mužů, je možná i kumulativní dávka vyšší než 120 mg/kg. Dlouhodobá remise u vyššího dávkovacího režimu byla navozena u 75 % léčených pacientů. Obvykle u čtvrtiny léčených pacientů je nutné léčbu zopakovat, průměrná doba do relapsu byla 25,4 měsíců od ukončení prvního cyklu léčby. U 17 % pacientů stačí další cyklus (tj. dva cykly celkové léčby isotretinoinem), u 8 % pacientů je nutné celkovou léčbu isotretinoinem opakovat nejméně třikrát. Druhý a další cyklus léčby je nutný obvykle u chlapců (mužů) a osoby léčených před 16. rokem věku. Doporučený minimální

časový odstup mezi jednotlivými cykly, jsou 2 měsíce. Signifikantně vyšší procento relapsů bylo zaznamenáno u pacientů léčených dávkou nižší než 0,5 mg/kg.

Existuje řada schémat podávání, léčbu je vhodné zahajovat dávkou 0,5 mg/kg/den a tu zvyšovat až na 1 mg/kg/den v závislosti na efektu léčby a tíži vedlejších účinků. Účinná terapeutická dávka by měla být podávána po dobu v průměru 4–6 měsíců. Během této doby by mělo dojít ke zhojení 90 % projevů akné ve srovnání před nasazením. Poté by měla následovat udržovací léčba trvající 4–8 týdnů. K vysazování isotretinoinu dochází postupným snižováním dávky.

Pouze 3 % pacientů vyžadují delší dobu podávání, méně než 1 % pacientů vyžaduje podávání isotretinoinu, překračující dobu více než 12 měsíců.

Dávky isotretinoinu nižší než uvedené dávkování byly s úspěchem použity pouze u osob středního věku („zralých“ dospělých) a později se objevivších projevů akné (např. u žen po vysazení hormonální antikoncepce, které ji ovšem nevysazují s cílem otěhotnět). Navíc existují pacienti, spíše pacientky, které neakceptují dokonce ani minimální projevy akné a stávají se závislé na nízkých dávkách isotretinoinu. Ty mohou

profitovat s dávkami isotretinoinu, které jsou pod doporučenou minimální dávkou.

Kazuistika 1

Pacient ročník 1988 trpěl projevy akné na obličeji a na zádech od 14 let. Vážněji nestonal, léky neužíval žádné, trpěl sennou rýmou a alergií na inhalační aeroalergeny. Projevy akné ošetřoval lokálními antibiotiky, celkově se s projevy akné neléčil. Abscedující projevy na obličeji byly řešeny incizemi na chirurgii. Psychicky byl z projevů na obličeji a na zádech depresivní. Objektivní nález před zahájením celkové léčby: papulopustulózní a nodózní projevy na obličeji a na zádech, gradus II–III. Na obličeji i na zádech četné atrofické jizvy červenofialové barvy (obrázek 1). Vzhledem k popsanému obrazu byla po krevních odběrech (v normě) zahájena celková léčba isotretinoinem v dávce 30 mg/den (váha pacienta byla 65 kg). Po 2 měsících léčby v dávce 0,5 mg/kg a den bylo zlepšení projevů patrné o 25–30 %. Dávka isotretinoinu byla zvýšena na 50 mg/den. Z vedlejších účinků dominovaly suchost sliznic, zejména rtů, olupování kůže. Hodnoty krevních odběrů byly v normě. Po 2 měsících užívání isotretinoinu došlo k postupnému zlepšování projevů, nové projevy se netvořily. Dávka isotretinoinu byla

Obrázek 3. Před léčbou**Obrázek 4.** V průběhu léčby**Obrázek 5.** Po léčbě

snížena o 10 mg a každý další měsíc postupně snižována o 10 mg, úplně vysazen byl za 9 měsíců od nasazení (obrázek 2).

Kazuistika 2

Pacient ročník 1993 s asi 1 rok trvajícími projevy akné na obličeji a zádech byl léčen obvodním dermatologem. Poslední 2–3 měsíce pozoroval zhoršení projevů na obličeji i na zádech (obrázek 3). Aplikoval lokální léčbu, užíval celkově Doxybene 2 × 1 tbl. 1 týden, poté 1 × 1. V době vyšetření užíval celkově antibiotika 3. týden. Dále celkově užíval tablety s obsahem zinku a Akneon tbl. Jinak byl celkově zdravý. Provedené laboratorní rozborů krve odhalily elevaci jaterních testů a alkalické fosfatázy (AST 1,17 ukat/l, ALP 4,49 ukat/l). Po konzultaci s internistou byla celkově podávaná antibiotika vysazena, byly provedeny opakované odběry krve (AST a ALP se postupně normalizovaly), dále bylo provedeno vyšetření protilátek proti hepatitidám (v normě), ultrazvukové vyšetření břicha (v normě). Po normalizaci laboratorních hodnot byla zahájena léčba isotretinoinem v dávce 30 mg/den (váha pacienta byla v té době 70 kg). Pacient zprvu nepochopil dávkování isotretinoinu, užíval pouze 10 mg denně, dávka na 30 mg/den

byla upravena při další kontrole (po 1 měsíci). Vzhledem k pomalému nástupu účinku isotretinoinu byla dávka postupně zvyšována (po týdnu o 10 mg) do denní dávky 60 mg/den (cca 1 mg/kg/den při aktuální váze pacienta 65 kg) (obrázek 4). Během 2 měsíců došlo ke kompletnímu zhojení projevů (obrázek 5). Vedlejší účinky léčby byly výrazná suchost rtů a sliznice nosní, suchost kůže. V laboratorních rozbořech nedošlo k elevaci žádného ze sledovaných parametrů. Celkově pacient toleroval léčbu velmi dobře a s výsledkem byl spokojen.

Literatura

1. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1240–1248.
2. Cooper AJ. Isotretinoin: Which dosage? *Australasian J Dermatol* 1997; 38: 183–184.
3. Ghaffarpour G, Mazloomi S, Soltani-Arabshahi R, Soltani-Arabshahi SK. Oral Isotretinoin for Acne, Adjusting Treatment According to Patient's Response. *Journal of Drugs in Dermatology* 2006; 5(9): 878–882.
4. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131: 360–363.
5. Chivot M. Retinoid Therapy for Acne. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(1): 13–19.
6. Layton AM. and Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: S2–S7.
7. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292–296.
8. Layton AM. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1(3): 162–169.
9. Ortonne J.-P. Oral Isotretinoin Treatment Policy. *Dermatology* 1997; 195(Suppl 1): 34–37.
10. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993; 129: 297–301.
11. Thielitz A, Krauthen A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy* 2006; 19: 272–279.
12. White GM. Recurrence Rates After the First Course of Isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 376–377.

Článek přijat redakcí: 19. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2011

MUDr. Alena Machovcová, MBA

Dermatologické oddělení FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
alena.machovcova@fnmotol.cz