

# Novinky v léčbě perorálním izotretinoinem

**MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.**

Akné poradna, Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Perorální izotretinoin patří do první nearomatické generace retinoidů a je nejúčinnějším lékem v léčbě akné. Je indikován zejména k terapii těžkých a rezistentních forem akné. Léčba by měla být vedena pouze dermatologem se zkušenostmi s terapií tímto lékem. V článku jsou popsány nejnovější postupy při terapii tímto lékem včetně speciálních opatření u žen.

**Klíčová slova:** akné, léčba, izotretinoin, doporučené postupy.

## News in the treatment with peroral isotretinoin

Acne is a polymorphic inflammatory disease of a pilosebaceous unit. Peroral isotretinoin belongs to the first non-aromatic generation of retinoids and is the most effective medicine in acne treatment. It is indicated first of all for a therapy of severe and resistant forms of acne. The therapy should be directed only by a dermatologist who is experienced in the treatment with this medicine. In the article the latest recommendations for isotretinoin therapy including special arrangement for women are described.

**Key words:** acne, treatment, isotretinoin, treatment recommendations.

## Úvod

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Patří mezi nejčastější kožní onemocnění, které postihuje adolescenty. V některých případech ale přetrvává nebo se objevuje nově až v dospělém věku. Dle současných představ je akné výsledkem několika patogenetických faktorů. Jsou to hormonálně podmíněná hyperprodukce mazu (seбореja), folikulární retenční hyperkeratóza, změny v mikrobiální flóře (zvýšená kolonizace *Propionibacterium acnes*) a imunologické procesy se zánětem. Etiopatogenetickým podkladem je chronický zánětlivý proces pilosebaceózní jednotky. Ten začíná ucpáním vývodu mazové žlázy a pokračuje rozvojem nejdříve nezánětlivých, později i zánětlivých lézí.

## Léčba akné

Cílem léčby akné je kauzální postižení všech hlavních etiopatogenetických faktorů akné. Léky by proto měly mít alespoň některý z následujících

účinků: zmírnění sebořeje na kůži, úprava hyperkeratózy v pilosebaceózních folikulech, redukce počtu *Propionibacterium acnes*, pokles tvorby extracelulárních zánětlivých produktů a protizánětlivý efekt. Léčba akné se dělí na léčbu místní, systémovou, fyzikální a chemickou. Nezbytná je i vhodná doplňková léčba. Celková léčba akné je indikována především u těžkých a velmi těžkých forem akné a dále u středně těžkého akné, kde kombinovaná lokální léčba nevedla k očekávanému zlepšení. Hlavními zástupci jsou celkově podávaná antibiotika, izotretinoin a u žen kombinovaná hormonální antikoncepce. Ostatní léčiva jsou užívána výjimečně. Perorální izotretinoin je nejúčinnějším lékem v léčbě akné.

## Mechanismus účinku izotretinoinu

Izotretinoin (chemicky 13-cis retinová kyselina) patří do první nearomatické generace retinoidů. Retinoidy se vážou na intracelulární retinoidní receptory a tím modulují transkripci

cílových genů. Izotretinoin samotný má minimální schopnost vazby na tyto buněčné receptory, v buňkách je přeměněn na metabolity, které jsou agonisty receptorů RAR (receptor pro kyselinu retinovou) a RXR (retinoid X receptor) (1). Jedinečného efektu izotretinoinu mezi retinoidy je dosaženo jeho schopností vázat se na vazebný protein pro kyselinu retinovou (retinoid acid-binding protein), čím se stává rezistentní proti rychlému rozpadu (2). V mechanismu účinku tohoto léku dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů daný specifickým působením na proliferující sebaceózní epitel. Předpokládá se, že izotretinoin způsobuje sebstázu zástavou buněčného cyklu sebocytů a jejich apoptózou (3) a také interferencí se sebocytárním metabolismem androgenů inhibicí oxidace 3- $\alpha$  hydroxysteroidů (4). Protein neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) je mediátorem apoptotického efektu izotretinoinu v sebocyttech (5). Jeho exprese je v odpovědi na léčení zvýšena na povrchu kůže až 2,4krát.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D., nevalovaz@nemji.cz  
Akné poradna, Nemocnice Jihlava,  
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2017; 11(1): 22–26  
Článek přijat redakcí: 5. 1. 2017  
Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2017

Izotretinoin je nejúčinnějším retinoidem v redukci velikosti mazových žláz. Může způsobit až jejich 90% zmenšení. Toho je dosaženo snížením proliferace, porušením diferenciací bazálních sebocytů a potlačením produkce mazu (6). Izotretinoin dále způsobuje snížení keratinizace ve folikulech. Následkem ultrastrukturálních změn korneocytů ve vývodech mazových žláz a uvolněním buněčné adheze dochází ke komedolytickému účinku (7). Redukce mikrobiální flóry je nepřímým důsledkem potlačení tvorby mazu a eliminace rohového materiálu v pilosebaceousních vývodech (7). Protizánětlivý účinek je dán jednak schopností retinoidů inhibovat chemotaxi neutrofilů a monocytů, jednak inhibicí motility neutrofilů a eozinofilů včetně jejich migrace do epidermis. Dle výzkumů izotretinoin významně snižuje patologicky zvýšenou expresi TLR-2 u pacientů s akné, a tím snižuje (již po 1 týdnu léčby) sekreci zánětlivých cytokinů v odpovědi na *Propionibacterium acnes* (8). Retinoidy dále snižují DNA syntézu lidských lymfocytů a mohou modulovat funkci makrofágů (9, 10). 13-cis-retinová kyselina může modulovat aktivitu leukotrienu B4 a zánětlivých pochodů v rozvoji akné (11, 12). Dalším efektem je indukce katelicidinů (antimikrobiálních peptidů uplatňujících se při hojení ran, angiogenezi a jiných mechanismech přirozené imunity) izotretinoinem (13). Izotretinoin tak jako jediný působí na všechny čtyři hlavní etiopatogenetické faktory akné. Inhibicí zánětu navíc snižuje tvorbu jizev, neboť bylo zjištěno, že výrazný zánět v hojících se lézích podporuje jizvení (14).

## Metabolismus izotretinoinu

Izotretinoin se užívá perorálně. Maxima koncentrace v krvi je dosaženo asi tři hodiny po jeho užití. Poločas rozpadu je deset až dvacet hodin. Biologická dostupnost je jen asi 25 %. Ta může být zvýšena, když je lék užit s tučným jídlem nebo s mlékem (až dvojnásobně proti užití nalačno). Hlavním metabolickým produktem je 4-oxo-izotretinoin. Vazba na proteiny v plazmě je více než 99 % (15). Vylučování léku a jeho metabolitů je rovnoměrné močí a stolicí. Po vysazení léku přetrvávají 13-cis retinová kyselina a její metabolity v těle ještě dva až čtyři týdny.

## Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu

Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu se během let měnily. Původně bylo jeho užití

možné u všech závažných forem akné a u akné s nedostatečnou nebo neadekvátní odpovědí na předchozí léčbu. Po zavedení generických preparátů izotretinoinu došlo k přehodnocení stávajících kritérií a k omezení jeho užití tak, že již nebyl lékem první volby pro těžké formy akné. Toto nařízení bylo považováno za problematické především z důvodu možnosti jizvení při opožděném nasazení izotretinoinu. Po dlouhých diskuzích došlo ke změně, která byla zakotvena na jaře 2012 v **European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne** (S3 Guidelines, 16). Dle S3-Guidelines je léčba perorálním izotretinoinem doporučena jako metoda první volby pro tyto formy akné: těžká papulopustulózní akné, středně těžká nodulocystická akné a závažná nodulocystická a konglobátní akné. Důvodem pro změnu byla skutečnost, že prospěšnost pro pacienta, tedy léčebný efekt, zlepšení kvality života a prevence jizvení, jednoznačně převyšuje nad riziky nežádoucích účinků terapie. Dle S3-Guidelines došlo i k dalším změnám: byla přehodnocena denní i kumulativní dávka. Nyní je možné pacienty léčit i nižší denní dávkou než dříve doporučovanou 0,5 mg/kg váhy a u těžších forem akné je možné dávku navýšit. Absolutní kontraindikací k nasazení perorálního izotretinoinu již není věk pacientů pod 12 let. Peeling i vosková epilace mohou být prováděny dříve než za 6 měsíců po ukončení léčby. Na základě publikovaných studií doporučila expertní skupina následující dávkování:

U těžké papulopustulózní akné / středně těžké nodulocystické akné je vhodná denní dávka izotretinoinu 0,3–0,5 mg/kg.
U konglobátní akné je vhodná denní dávka izotretinoinu $\geq 0,5$ mg/kg.
Délka léčby by měla být minimálně šest měsíců.
V případě nedostatečné odpovědi by měla být léčba prodloužena.

**Poslední evropská doporučení k léčbě akné** (17) byla vytvořena zhodnocením a doplněním řady dosavadních léčebných postupů 17 odborníky na akné z celého světa. Byla přednesena a následně publikována na jaře 2016. Jejich výhodou je výrazné zjednodušení stávajících S3-Guidelines, novinkou pak určení doby, kdy je vhodné vyhodnotit efekt léčby a určení dalšího postupu jak při efektu, tak i při selhání léčby. Doporučení jsou velmi praktická pro denní užití. Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu se nemění. Dle závěrů skupiny je vhodné hodno-

cení efektu při léčbě izotretinoinem až za 16–24 týdnů od zahájení terapie. Pokud není shledáno zlepšení, je nutno zjistit důvod selhání léčby. Příčiny nedostatečné odpovědi na terapii jsou rozděleny do 5 kategorií: progres choroby, důvody bez souvislosti s léčbou, důvody související s léčbou, špatná adherence a nežádoucí účinky léčby (blíže viz 17). Jakmile je pacient zhojen nebo téměř zhojen, má být vždy zahájena udržovací léčba (18).

## Dávkování izotretinoinu

Terapeutická účinnost izotretinoinu je již dlouhodobě ověřena (první klinické zkoušky začaly probíhat již v roce 1971). Dle posledních evropských doporučení má být léčba zahájena **denní dávkou** 0,3–0,5 mg/kg/den a ta dále doladěna dle účinku a snášenlivosti. Většina autorů doporučuje optimální denní terapeutickou dávku 0,5–1,0 mg/kg/den. V případě podávání nižší dávky trvá hojení déle a jsou možné častější relapsy choroby. Toto užívání je však pro pacienta příjemnější pro nižší intenzitu nežádoucích účinků. Důležitá je celková užitá dávka. Tato **celková kumulativní dávka** by měla být u závažných forem akné 120–150 mg/kg dle rozsahu a intenzity původního postižení, výjimečně až 180 mg/kg u těžkého postižení hrudníku. Další zvyšování celkové dávky již většinou nemá větší léčebný efekt (je vhodné jen výjimečně u nejzávažnějších případů). Naopak u lehčích případů je možno celkovou kumulativní dávku snížit. Vhodné je pokračovat v léčbě ještě alespoň dva měsíce po zhojení nebo výrazném zlepšení kožního nálezu. Optimální celková kumulativní dávka s sebou přináší minimální riziko exacerpace projevů akné po vysazení izotretinoinu. Pokud je nutno léčbu izotretinoinem opakovat, mělo by opakované nasazení léku následovat nejdříve za 4–6 měsíců. Výjimečně je možno opakovat kúru až čtyřikrát.

**Rizikové faktory pro relaps** akné jsou: mužské pohlaví, závažné formy akné, zejména přítomnost sinusových traktů, endokrinopatie a přítomnost makrokomedonů před léčbou.

Izotretinoin je většinou předepisován jako monoterapie. U závažného postižení je někdy vhodné v úvodu přidat perorální kortikoid k prevenci výrazného vzplanutí akné a tento ponechat po několik týdnů. Doporučován je prednisolon v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den. K izotretinoinu je možno přidat dle potřeby i libovolný lokální lék.

**Obr. 1.** Pacient s nodulocystickou akné před léčbou perorálním izotretinoinem



## Opatření u žen při léčbě izotretinoinem

Vzhledem k teratogenitě preparátu jsou pro ženy zavedena speciální opatření, známá u nás i v zahraničí pod názvem **Program prevence početí**. Pacientky mohou být léčeny při splnění následujících podmínek:

- Žena trpí těžkou akné, která je rezistentní ke standardní léčbě systémovými antibiotiky a lokální léčbě (tuto podmínku není nutno brát absolutně, izotretinoin může být nasazen i u jiných forem akné – viz S3-Guidelines).
- Pacientka si je vědoma rizika teratogenity.
- Chápe nutnost důsledných měsíčních kontrol.
- Rozumí a akceptuje nutnost účinné nepřerušované antikoncepce, počínaje 1 měsíc před zahájením léčby, po celou dobu léčby až do doby 1 měsíce po ukončení léčby. Měla by být užívána alespoň jedna, nejlépe však dvě doplňující antikoncepční metody včetně mechanických prostředků pro zabránění početí.
- I v případě amenorey musí žena dbát doporučení k účinné antikoncepci.
- Musí být schopna používat účinné antikoncepční metody.
- Je poučena a chápe možné následky těhotenství a nutnost vyhledat lékaře ihned, jestliže existuje nebezpečí, že mohlo dojít k otěhotnění.
- Chápe nutnost provedení těhotenských testů před léčbou, dle potřeby během léčby a 5 týdnů po ukončení léčby a je připravena je podstoupit.

**Obr. 2.** Pacient s nodulocystickou akné po léčbě perorálním izotretinoinem



- Prohlásila, že porozuměla nebezpečí a nutným preventivním opatřením v souvislosti s aplikací izotretinoinu.

Stejné podmínky se vztahují rovněž na pacientky, které nejsou v okamžiku zahájení léčby sexuálně aktivní, s výjimkou situací, kdy se lékař domnívá, že existují přesvědčivé důkazy, které naznačují, že riziko těhotenství neexistuje. Tyto případy a opatření při kontraindikaci perorální antikoncepce jsou podrobně popsány v knize Izotretinoin v praxi (19).

### Těhotenské testy a kontrolní vyšetření.

První test by měl být proveden před nasazením antikoncepce, to bývá záležitostí gynekologa. Další testy jsou již prováděny pod dohledem dermatologa. Testy by měly mít minimální citlivost 25 mIU/ml. Před zahájením léčby je nutné provedení těhotenského testu alespoň 1 měsíc po nasazení účinné antikoncepce, a to v den nasazení nebo během 3 dnů před nasazením léku. Izotretinoin by měl být nasazen 2. nebo 3. den menstruačního cyklu. Četnost provádění těhotenských testů během léčby má být „dle národních doporučení“. V České republice není dle poslední dohody se SÚKL provádění těhotenského testu během léčby povinné, záleží tedy na úvaze každého lékaře a komplianci pacientky. V případě potřeby by měly být další testy provedeny v den předpisu izotretinoinu nebo maximálně během 3 dnů před touto kontrolou. Izotretinoin smí být předepisován maximálně na třicet dnů. Pět

týdnů po ukončení léčby musí být proveden závěrečný těhotenský test.

## Nežádoucí účinky léčby

Izotretinoin je obecně velmi dobře tolerován, možné nežádoucí účinky je ale nutno mít na paměti. Jednoznačně nejzávažnější je teratogenita a embryotoxicita preparátu, která se projevuje řadou malformací. Teratogenita se na ženy nepřenáší ejakulátem ani spermiemi. Ostatní nežádoucí účinky se dělí na lokální a systémové a jsou analogické hypervitaminóze A. Nejčastější jsou projevy na kůži a sliznicích – suchost rtů (téměř u 100 % pacientů, je indikátorem správného vstřebávání léku, a je tedy víceméně žádoucí), suchost kůže a nosní sliznice, pálení očí, zvýšená vnímavost ke slunečnímu záření. Mohou se vyskytnout bolesti svalů a kloubů a zvýšená únavnost. Proto je u pacienta vhodné opatrně a postupně zařazovat větší fyzickou zátěž. Zcela výjimečně jsou poruchy nočního vidění, korneální opacity a řada dalších. V rámci laboratorních vyšetření je nejčastějším nežádoucím účinkem zvýšení hladin sérových lipidů, zejména triglyceridů (asi u 25 % pacientů) a mírné zvýšení jaterních enzymů (asi u 15 % pacientů). Často obávaná deprese v souvislosti s léčbou izotretinoinem nebyla zatím prokázána. Pacienti se závažnými formami akné jsou obecně depresivní a úzkostně ladění velice často. Předpokládá se ale, že zcela výjimečně může deprese vzniknout jako idiosynkratický efekt léku. Proto je nutné pacienta, eventuálně rodiče, o této možnosti poučit a ti musí vědět, že v případě obtíží mají ihned vyhledat psychiatrickou pomoc. U problematických pacientů je vhodné před léčbou i během ní vyšetřit stav deprese pomocí dotazníku (např. dotazník BDI-II), eventuálně konzultovat psychiatra. Při úspěšné léčbě akné se původně depresivní ladění pacientů většinou naopak výrazně zmenšuje. Správně zvolená lékařská kosmetika je důležitým doplňkem léčby perorálním izotretinoinem. Její pravidelné užívání snižuje jinak časté nežádoucí účinky léku na kůži (suchost, zarůžovění kůže, pálení, fotosenzitivitu apod.). Jedná se o čisticí prostředky, emolienta, sunscreensy i přípravky korektivně-kamuflážní (20).

## Léčba u specifických skupin pacientů

V některých případech je nutno běžně zavedená schémata léčby upravit. Jedná se zejména o užití izotretinoinu u dětí mladších 14 let,

u dospělých osob, u neobvyklých variant akné (acne fulminans, acne fulminans sine fulminans aj.) a u pacientů se systémovými chorobami. Izotretinoin lze užívat i v řadě „of label“ indikací, především u růžovky a periorální dermatitidy. Popis postupů léčby v těchto případech přesahuje rozsah tohoto článku. Podrobně jsou rozvedena v knize Izotretinoin v praxi (19).

## Doporučení pro léčbu perorálním izotretinoinem pro Českou republiku

Před dokončením jsou nová doporučení pro léčbu perorálním izotretinoinem pro Českou republiku, která byla stanovena SÚKLEM. Je nezbytně nutné jejich důsledné dodržování. Po vytištění budou užívány následující materiály: Příručka pro lékaře předepisující perorální izotretinoin (edukační materiál), Kontrolní seznam provedených vyšetření pro pacienty, Informační brožura pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin, Kartačka pro pacientky a pacienty, Informovaný souhlas s léčbou a antikoncepcí a Brožura o antikoncepci – informace pro pacientky. Velmi důležitý je upřesněný postup při provádění těhotenských testů. Těhotenský test je možno provést až v den návštěvy pacientky u lékaře, stačí vyšetření moče za užití dostatečně senzitivního testu (viz výše). Provedení testu je povinné před léčbou a 5 týdnů po jejím ukončení. Během léčby je provedení na zvážení lékaře. Každý měsíc je ale nezbytně nutné poučení pacientky o nutnosti užívání antikoncepce a vyplnění *Kontrolního seznamu*. Odběry krve na stanovení hladin jaterních enzymů, bilirubinu a tuků je povinné před léčbou, po 1 měsíci léčby, dále vždy po 3 měsících a po ukončení léčby. Jinak je provádění laboratorních odběrů na zvážení lékaře.

## Postup při vyšetření pacientů léčených perorálním izotretinoinem

### Vyšetření před nasazením izotretinoinu

Před zahájením léčby je nutná podrobná anamnéza (se zvážení eventuálních kontraindikací léčby). Izotretinoin je absolutně kontraindikován při přecitlivělosti na některou složku přípravku, v těhotenství a při kojení, při hypervitaminóze A, u těžkých poruch jater, při výrazné hyperlipidemii, při léčbě tetracykliny a u dekom-

penzované deprese. Ostatní kontraindikace jsou relativní a eventuální nasazení léku je při nich nutno pečlivě zvážit.

Je nutné důkladné vyšetření pacienta a následně podrobné poučení o léčbě (u mladistvých je nutné i poučení rodičů) a vydání letáku *Informační brožura pro pacientky a pacienty užívající perorální izotretinoin* k prostudování. Ženám je navíc vydána *Brožura o antikoncepci – informace pro pacientky* a jsou odeslány ke gynekologickému vyšetření s žádostí o vydání potvrzení o užívání perorální antikoncepce nebo s prosbou o její nasazení před léčbou perorálním izotretinoinem (vhodné je užívání preparátů s pozitivním efektem na pleť). Jsou provedeny odběry krve ke stanovení hladin jaterních enzymů, bilirubinu a tuků.

### Úvodní vyšetření v den nasazení léčby

Je provedena kontrola objektivního nálezu a dotazem ověřena nepřítomnost depresivních či sebevražedných myšlenek (při pochybnostech je nutné vyplnění vhodného dotazníku, např. BDI-II a eventuální konzultace psychiatra).

U žen je nutné nasazení léku druhý nebo třetí den menses po předchozím vyloučení gravidity dostatečně senzitivním těhotenským testem a založení *Kontrolního seznamu provedených vyšetření pro pacientky*.

Všechny pacienty (eventuálně rodiče) je nutno ještě jednou kompletně poučit o léčbě, hlavně o možných nežádoucích účincích a poučit je o nutnosti nahlásit ihned veškeré nežádoucí účinky včetně změn nálad a sebevražedných myšlenek či bolestí kloubů. Pacienti (u nezletilých i jeden rodič) musí podepsat *Informovaný souhlas s léčbou a antikoncepcí*. Pacient obdrží *Kartačku pro pacientky a pacienty*, kterou musí po celou dobu léčby nosit u sebe a informovat o léčbě dle potřeby ostatní lékaře.

Lékař určí úvodní dávku perorálního izotretinoinu a upozorní na nutnost užívání léku s tučným jídlem. Dále je nutné poučení pacienta o správné dermatokosmetice (čištění a promazávání kůže, fotoprotekce, make-up, promazávání rtů).

Pacientovi je vydána zpráva o léčbě pro obvodního lékaře.

### Vyšetření během léčby perorálním izotretinoinem

Kontrolní vyšetření jsou prováděna v intervalu jednoho měsíce.

Vždy je prováděna kontrola tolerance léčby a eventuálních nežádoucích účinků. Dotazem je provedeno vyloučení deprese a sebevražedných myšlenek. Je stanoven objektivní nález.

Provedení odběru krve a vyšetření hladin jaterních enzymů, bilirubinu a tuků je nutné 1 měsíc po nasazení léku a dále jedenkrát za 3 měsíce, častěji jen při patologii.

U žen je každý měsíc provedeno vyplnění *Kontrolního seznamu* s uvedením data posledního menses, údajem o dodržování antikoncepce a podpisem pacientky. Těhotenský test není nutno během léčby provádět. Jeho provedení je nutno individuálně zvážit ve speciálních situacích (selhání antikoncepce, špatná compliance pacientky aj.).

Je kontrolována dávka izotretinoinu (dle tolerance je možné její opatrné navyšování). Vždy je vhodné provést dotaz na správné užívání dermatokosmetiky. Dle potřeby je možno přidat vhodnou lokální léčbu. Při každé kontrole je nutné upozornění na nutnost opatrného zatěžování kloubů a na nezbytné okamžité nahlášení veškerých nežádoucích účinků včetně změn nálad a sebevražedných myšlenek.

### Vyšetření v den ukončení léčby perorálním izotretinoinem

Toto vyšetření se v podstatě shoduje s postupem vyšetření během léčby tímto lékem. Není ale již předepisován perorální izotretinoin. Je doporučena následná léčba, nejčastěji lokálními retinoidy. O této následné péči je pacient poučen.

### Vyšetření při udržovací léčbě (po ukončení léčby perorálním izotretinoinem)

U žen je povinné vyšetření 5 týdnů po ukončení léčby perorálním izotretinoinem. V tento den je provedeno poslední vyplnění *Kontrolního seznamu* s uvedením data posledního menses, údajem o dodržování antikoncepce a podpisem pacientky. Je povinné vyloučení gravidity provedením dostatečně senzitivního těhotenského testu. Další užívání hormonální antikoncepce již není nutné. Jinak je vhodné provádět vyšetření v intervalu 3 měsíců, tj. 3, 6 a 9 měsíců od ukončení léčby perorálním izotretinoinem, dle potřeby častěji. V jejich průběhu je vyšetřen objektivní stav pacienta. Je



provedena kontrola tolerance léčby, především suchosti a zarudnutí kůže a užívání dermokosmetiky. Pokud je nutné, je ordinována další lokální léčba.

### Vyšetření jeden rok při udržovací léčbě (12 měsíců od ukončení léčby perorálním izotretinoinem)

Po jednom roce je možno léčbu a sledování většinou ukončit. Pacientovi je ale nutno zdůraznit nutnost trvalého užívání správné dermokosmetiky, vyloučení aknegenních látek a vhodnost kontroly ihned při recidivě obtíží. V případě, že před nasazením perorálního izotretinoinu byly u pacienta přítomny rizikové faktory pro relaps

akné, je vhodné prodloužit léčbu lokálním retinoidem i na několik let.

### Závěr

Perorální izotretinoin je nejúčinnějším lékem k terapii akné. Všechna dosavadní sledování prokázala vysokou účinnost a bezpečnost léku, je-li užíván dle doporučených pravidel. Nová opatření, která budou zavedena pro Českou republiku, jsou relativně jednoduchá a napomáhají zvýšení bezpečnosti při terapii tímto lékem. Pro vysokou účinnost je potřebné zejména dodržování denní dávky léku a celkové kumulativní dávky. Pro zajištění bezpečnosti terapie je nutné podrobné poučení pacienta (případně jeho rodičů)

před léčbou, pečlivé monitorování obtíží včetně laboratorních kontrol během léčby a přísná kontrola dodržování preventivního programu pro ženy. Během léčby perorálním izotretinoinem se většinou vyskytují jen málo závažné nežádoucí účinky léčby. Nejčastějšími vedlejšími projevy terapie jsou nevýrazná suchost kůže a sliznic. Pro udržení pozitivního efektu navozeného předchozí terapií perorálním izotretinoinem je velmi důležitá udržovací léčba. Délka následného sledování a terapie by měla být minimálně jeden rok v závislosti na přítomnosti negativních prognostických faktorů. Nadále platí, že léčba perorálním izotretinoinem by měla být vedena pouze dermatologem se zkušenostmi s terapií tímto lékem.

## LITERATURA

1. Layton AM. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*, 2009; 1(3): 162–169.
2. Rawlings AV. The molecular biology of retinoids and their receptors. In Webster, G. et al. *Acne and its therapy*. New York: Informa Healthcare 2007: 45–53.
3. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z. 13-Cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006; 126(10): 2178–2189.
4. Karlsson T, Vahlquist A, Kedishvili N, et al. 13-Cis retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303(1): 273–278.
5. Lumsden KR, Thiboutot DM, et al. Isotretinoin Increases Skin Surface Levels of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients Treated for severe acne. *Br J Dermatol* 2011; 1365–1375.
6. Landthales M, Kummermehr J, Wagner A, et al. Inhibitory effects of 13-cis-retinoid acid on human sebaceous glands. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 297–309.

7. Leyden JJ, Mc Ginley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* 1986; 86(4): 390–393.
8. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic Isotretinoin Normalizes Exaggerated TLR-2-Mediated Innate Immune Responses in Acne Patients. *J Invest Dermatol*, advance online publication 19 April 2012, doi: 10.1038/jid.2012.111.
9. Goldman R. Effect of retinoic acid on the proliferation and phagocytic capability of murine macrophage-like cell lines. *J Cell Physiol* 1984; 120: 91–102.
10. Orfanos CE, Bauer R. Evidence for anti-inflammatory activities of oral synthetic retinoids: experimental findings and clinical experience. *Br J Dermatol* 1983; 109: 55–60.
11. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004; 150: 72–81.
12. Zoubolis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for

- acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 63–67.
13. Boman HG. Gene-encoded peptide antibiotics and the concept of innate immunity: an update review. *Scand J Immunol* 1998; 48: 15–25.
14. Rulcová J, Vaněčková J. Léčba acne vulgaris. Maxdorf-Jessenius 2001, ISBN 80-85912-56-2: 20–28.
15. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol*, 1986; 25: 660–663.
16. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26(Suppl. 1): 1–29.
17. Gollnick HPM, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016 epub. DOI: 10.1111/jdv.13675.
18. Nevoralová Z. Udržovací léčba akné. *Dermatol praxi* 2016; 10(1): 10–15.
19. Nevoralová Z. Isotretinoin v praxi. *Mladá fronta* 2012, ISBN 978-80-204-2695-6.
20. Aravitskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 30: 926–935.