

papulo-pustulárneho akné a stredne závažného nodulárneho AV dávku 0,3–0,5 mg/kg/deň, pričom v oboch prípadoch by mala terapia trvať minimálne 6 mesiacov a v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede môže byť predĺžená (4).

Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe AV sformulovala aj AAD, ktorá vo svojich aktuálnych terapeutických odporúčaniach udáva, že pri liečbe závažného AV je indikovaná monoterapia izotretinoínom s iniciálnym dávkovaním 0,5 mg/kg/deň počas prvého mesiaca, ktorá sa podľa individuálnej tolerancie neskôr zvyšuje na 1 mg/kg/deň s cieľovou kumulatívnou dávkou v rozmedzí 120–150 mg/kg (2, 4). V liečbe stredne závažného, na liečbu refraktérneho AV AAD odporúča nízke dávky izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň (2).

Primárne a sekundárne zlyhanie terapie izotretinoínom a ich závislosť od dávky

Napriek tomu, že izotretinoín je výnimočne efektívny prostriedok v terapii AV, môže sa vyskytnúť primárne ako aj sekundárne zlyhanie terapie. Primárne zlyhanie terapie označuje nekompletnú remisiu klinických prejavov AV počas liečby. V rozmedzí dávok 0,1 až 1,0 mg/kg/deň sa vo viacerých štúdiách nepreukázali signifikantné rozdiely pri navodení primárnej remisie (4–6). Sekundárne zlyhanie terapie je charakterizované relapsom ochorenia po úplnej iniciálnej remisii. Riziko sekundárneho zlyhania terapie je nižšie u pacientov liečených vyššou dennou dávkou podobne ako aj kumulatívnou dávkou nad 120 mg/kg pričom tento dávkovo závislý efekt je pozorovateľný až po kumulatívnu dávku 150 mg/kg (7).

Novšie dôkazy však naznačujú, že kľúčovým faktorom determinujúcim riziko rozvoja relapsu nie je kumulatívna dávka, ale trvanie supresie aktivity sebaceóznej žľazy. Tento koncept potvrdzujú aj štúdie predĺžených (8–12 mesiacov) nízкодávkových liečebných režimov, ktoré v porovnaní so štandardným dávkovaním nepreukázali zvýšenie výskytu relapsov (8). Mechanizmus účinku izotretinoínu je vysvetlený indukciou proapoptotickej signalizácie v bunkách sebaceóznej žľazy (9). Vyššie denné dávky izotretinoínu indukujú apoptózu nielen sebocytov, ale aj kmeňových buniek se-

baceóznej žľazy, čo spôsobuje prolongovanú supresiu jej aktivity aj po vysadení liečiva. Nízke dávky (0,1 mg/kg/deň) neindukujú rovnaký stupeň apoptózy kmeňových buniek, čo je príčinou rýchlejšej regenerácie sebaceóznej žľazy pri použití nižších denných dávok. Dávka 0,1 mg/kg/deň aplikovaná po dobu 16 týždňov teda potlačí aktivitu sebaceóznej žľazy po kratší čas ako dávka 1 mg/kg/deň, pričom na dosiahnutie porovnateľne dlhotrvajúceho efektu by sme nižšie dávky liečiva museli podávať o 4–6 mesiacov dlhšie (8, 10). Ďalšími nezávislými prognostickými faktormi rizika zlyhania terapie sú pozitívna rodinná anamnéza, lokalizácia na trupe, prepubertálne akné, akné u žien nad 25 rokov a silná zápalová aktivita ochorenia (8, 10).

Význam alternatívnych dávkovacích režimov izotretinoínu

Hlavným dôvodom existencie alternatívnych dávkovacích režimov je fakt, že väčšina častých nežiaducich účinkov izotretinoínu vykazuje významnú závislosť od dávky. Mukokutánne nežiaduce účinky sú jedny z najčastejších príčin prerušenia terapie. Použitie nízкодávkových protokolov redukuje ich závažnosť, zlepšuje profil tolerability liečiva a tým aj rozširuje indikačnú škálu o menej závažné formy AV. Pri použití konvenčných dávkovacích režimov sa veľmi často vyskytuje aj hyperlipidémia a zvýšenie hladiny hepatálnych transamináz. Aj frekvencia výskytu vyššie spomínaných laboratórnych abnormalít sa dá redukovať použitím nízкодávkových režimov (11).

Ďalším rizikom terapie izotretinoínom je aj iniciálne zhoršenie klinického obrazu AV, ktoré nastáva v 3 – 6 týždni terapie. Patomechanizmom tohto javu je zrejme fakt, že masívna apoptóza sebocytov náhle zvýši antigénnu záťaž, ktorá aktivuje búrlivú lokálnu imunitnú odpoveď (10). Takéto zhoršenie môže spôsobiť významný psychický distress a rozvoj trvalých následkov v podobe zjazvenia. Optimalizáciou terapie za využitia nízкодávkových protokolov sa dá redukovať výskyt iniciálneho zhoršenia klinického obrazu spolu aj s jeho rizikami (12). Použitie alternatívnych režimov v liečbe závažných foriem AV však limituje frekvencia, s ktorou sa vyskytuje

sekundárne zlyhanie terapie v tejto populácii pacientov (2, 13–16).

Stručný popis vybraných alternatívnych dávkovacích režimov izotretinoínu

Nízкодávkový režim pozostáva z denného podávania jednotných nízkych dávok izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň a to po dobu dosiahnutia celkovej kumulatívnej dávky v 120–150 mg/kg. Tento terapeutický režim nachádza svoje uplatnenie najmä v indikácii terapie stredne závažného AV, za účelom zlepšenia profilu tolerability liečiva pri súčasnom zachovaní porovnateľných účinkov terapie (18). Pri analýze dlhodobých účinkov terapie sa preukázalo, že použitie nízкодávkového režimu nezvyšuje ani riziko vzniku relapsov (2, 11, 17).

Ďalšou inovatívnou možnosťou je využitie tzv. izotretinoín šetriaceho protokolu, v ktorom sa trvanie terapie neodvíja od dosiahnutia kumulatívnej dávky, ale od klinických výsledkov terapie. Vyššie opísaný postup dáva priestor na dôkladnejšie individuálne prispôbenie terapie potrebám pacienta, ktoré sú do veľkej miery ovplyvnené závažnosťou klinického obrazu AV pred začatím terapie (19). Tento protokol pozostáva z iniciálnej dávky $\leq$ 0,2 mg/kg, ktorá sa každé dva týždne zvýši o 5 mg až po dosiahnutie maximálnej dávky 1 mg/kg, alebo najvyššej tolerovanej dávky, pričom terapia trvá do jedného mesiaca po úplnej remisii klinických príznakov (12). Z toho vyplýva, že v dosiahnutých kumulatívnych dávkach je po ukončení terapie značná interindividuálna variabilita. Medzi štyrmi skupinami pacientov, ktorí dosiahli celkovú kumulatívnu dávku $<$ 40 mg/kg, 40–79 mg/kg, 80–119 mg/kg a $\geq$ 120 mg/kg, neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely pri hodnotení rizika rozvoja relapsu (20). Overenie účinnosti izotretinoín šetriaceho režimu by však malo byť predmetom rozsiahlejšieho výskumu.

Ďalším v súčasnosti skúmaným protokolom je využitie intermitentného dávkovania v liečbe mierneho až stredne závažného AV, za účelom zlepšenia profilu tolerability liečiva. Jeden z najčastejšie sa v literatúre vyskytujúcich intermitentných dávkovacích režimov pozostáva z podávania izotretinoínu v rozmedzí dávok 0,5–0,75 mg/kg, vždy jeden týždeň v mesiaci, po dobu šiestich