

MOŽNOSTI HORMONÁLNÍ LÉČBY AKNÉ

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

Dermatovenerologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Acne vulgaris doprovázená seboroou, v některých případech i dalšími projevy hyperandrogenémie, patří mezi nejčastější onemocnění pubertálního věku. I když u žen trpících akné, seboroou i lehčím hirsutizmem se nachází ve většině případů normální hladiny androgenů v séru, léčba hormonálními kombinovanými kontraceptivy přináší velmi dobrý léčebný efekt. Především kombinované preparáty s obsahem antiandrogenů jsou terapií kauzální, neboť blokují androgenní účinek na receptorové úrovni, oslabují aktivitu enzymu 5-alfa-reduktázy a potlačují hypotalamohypofyzární funkce. Nejvýraznější antiandrogenní aktivitu má cyproteronacetát, následován chlormadinonacetátem, dienogestem a drospirenonem.

Klíčová slova: akné, androgeny, antiandrogeny, kombinovaná hormonální kontraceptiva.

THE OPTIONS OF HORMONAL TREATMENT OF ACNE

Acne vulgaris accompanied by seborrhea and in some cases also by other symptoms of androgen secretion excess belongs to the most frequent diseases of teen age. The treatment with combined contraceptives brings very good results in spite of the fact that women suffering from acne, seborrheic dermatitis and mild hirsutism have in most cases normal plasmatic levels of androgens. Especially combinations with antiandrogens are causal therapy, because they block androgenic influence on receptor level, decrease the activity of 5-alfa-reductase and suppress hypothalamopituitary function. Cyproteronacetate shows the strongest antiandrogenic activity, followed by chlormadinonacetate, dienogest and drospirenone.

Key words: acne, androgens, antiandrogens, combined hormonal contraception.

Dermatol. praxi 2008; 2(1): 6–9

Úvod

Mnohé z případů *acne vulgaris* jsou natolik závažné, že nevystačíme s lokální léčbou. Současná farmakologie nám však dává k dispozici několik významných terapeutik, která ve správných indikacích vedou k velmi přesvědčivým léčebným výsledkům. Mezi taková patří i některé typy kombinovaných perorálních přípravků hormonální kontracepce (COC – Combined oral contraceptives).

Papulopustulózní projevy akné vznikající v určitém věku a s typickými lézemi mají převážně dermatologický význam. Akné není přímo endokrinopatií, i když pro její vznik je přítomnost hormonů nezbytná jak z hypotalamo-hypofyzárního systému, tak z gonád a nadledvin. Korelaci mezi závažností akné a klinickým obrazem androgenity však ve většině případů nenacházíme. Většina žen trpících akné tedy nejvíce výrazné známky hirsutizmu, nepravidelné menzes nebo infertilitu. Pozorujeme spíše jen náznaky, jako např. rozšířené póry, husté obočí a ochlupení mužského typu na mons pubis. Zjištění, že na činnost mazových žláz působí značnou mírou androgeny, vedlo při léčbě akné k využití preparátů obsahujících antiandrogeny (9, 11). V současnosti již množství studií a zkušeností potvrdilo výborné výsledky při léčení akné, seboroey a některých dalších projevů hyperandrogenizmu kombinovanými hormonálními preparáty s antiandrogenními účinky (2, 13, 18).

Významné místo má COC při léčbě žen ve fertilním věku perorálním izotretinoinem, u něhož je jednou z kontraindikací těhotenství, neboť tento lék má teratogenní účinky.

I když je COC doporučena primárně z dermatologického hlediska, bývá zahájena až po gynekolo-

gickém, v některých případech i endokrinologickém vyšetření.

Androgeny

Androgeny – mužské pohlavní hormony, jsou odpovědné nejen za vznik a rozvoj seboroey, ale také za keratinizaci v pilosebaceózním kanálu a retenci mazu (1, 6, 11, 17). Mezi nejúčinnější androgen patří **5-alfa-dihydrotestosteron**, který je nejen hlavním androgenem kůže, ale i rozhodujícím androgenem pro vlasový folikul a mazovou žlázu. Vzniká z testosteronu působením enzymu 5-alfa-reduktázy typu 1, která se nachází v kůži, mazových žlázách, vlasových folikulech a játrech. Receptory pro androgeny jsou prokazatelné ve všech tkáních (2, 5, 11, 18).

V samotné kůži navíc probíhá regulace množství androgenních receptorů. Kůže je tak nejen cílovým orgánem působení androgenů, ale i strukturou, která androgeny sama vytváří a moduluje jejich účinky regulací počtu receptorových vazebných míst. Tato regulace probíhá nezávisle na sérových koncentracích androgenů. Aktivita 5-alfa-reduktázy je značně vyšší v sebaceózních žlázách ve srovnání s ostatními částmi kůže (1, 6, 17).

Pro biologický účinek androgenů je však také velmi důležitá volná frakce testosteronu, tzn. podíl testosteronu, který není vázán na SHBG (sex hormone binding globulin – globulin vázající sexuální hormony). V úvahu je také nutno brát i geneticky podmíněnou zvýšenou vnímavost mazových žláz na androgeny. Pro rozvoj akné a seboroey není proto vysoká hladina androgenů v krvi zákonitá, ale stačí k těmto projevům zmíněná zvýšená lokální citlivost

k pohlavním hormonům či nepatrná dysbalance v období puberty (5, 11, 17).

Antiandrogeny

K vyloučení androgenní odpovědi je zapotřebí, aby se na receptory pro androgeny navázala sloučenina, která účinek v cílové buňce nevyvolá, ale naopak mu zabrání. Tuto vlastnost mají antiandrogeny, které patří do skupiny tzv. receptorových antagonistů. Dle chemické struktury rozlišujeme **steroidní** a **nesteroidní** sloučeniny (tabulka 1).

Antiandrogeny blokují metabolismus testosteronu na dihydrotestosteron inhibicí 5-alfa-reduktázy a kompetitivní inhibicí na úrovni receptorů v cílových buňkách. Klinicky významné jsou však i další aspekty jejich farmakologického působení, jako je hypotalamo-hypofyzární suprese antigonadotropním a antikortikotropním účinkem (2, 9, 12).

Složení kombinované hormonální antikoncepce

Kombinované hormonální přípravky obsahují dvě složky steroidních hormonů, a to ženský pohlavní hormon **estrogen** a **progestin** (gestagen). Antiandrogenní účinek závisí na antiandrogenně působícím progestinu (4, 13).

Tabulka 1. Dělení antiandrogenů dle chemické struktury

Antiandrogeny	
steroidní	cyproteronacetát
	chlormadinonacetát
	spironolakton
nesteroidní	flutamid

Ethinylestradiol (EE) se v jednotlivých prepara-
tech liší dávkou, která může být **vysoká, nízká**
nebo **velmi nízká** (tabulka 2).

Gestagení složku tvoří jeden z mnoha typů
progestinů. Jednotlivé progestiny se liší mírou an-
drogenní aktivity a jejich přehledné rozdělení bývá
uváděno nejčastěji dle přítomnosti či nepřítomnosti
androgenního nebo antiandrogenního přídatného
účinku (4) (tabulka 2).

Kombinovaná hormonální antikoncepce

Effekt podávání COC je založen na supresi sti-
mulace pilosebaceózní jednotky androgeny a ná-
sledném potlačení tvorby mazu. Všechny přípravky
kombinované hormonální kontracepce působí *útlum*
ovariální produkce androstendionu a testosteronu
supresí hypofyzárního luteinizačního hormonu. Sou-
časně dochází též k omezení nadledvinné produkce
dehydroepiandrosteronsulfátu. Tímto mechanismem
je *snížena celková syntéza androgenů*. Dále COC
působí *inhibici specifické 5-alfa-reduktázy a ome-
zují tak periferní konverzi androgenů na 5-dihydro-
testosteron a 5-dihydroandrostendiol*. Další velmi
významný účinek je *stimulace tvorby SHBG*, což
vede ke *zvyšování koncentrace SHBG v plazmě*,
a tím ke *zvýšení podílu vázaného – biologicky ne-
účinného – testosteronu a k odpovídajícímu snížení*
volné – metabolicky aktivní – frakce testosteronu
(2, 4, 12, 14) (tabulka 3).

V dermatologické praxi je na základě uvede-
ných účinků COC ověřené jejich pozitivní působení
zejména na pleť žen s problematikou

- acne vulgaris
- seborey
- hirsutizmu
- androgenní alopecie
- hyperandrogenních stavů.

Přehled antiandrogenů a progestinů včetně
COC s pozitivním účinkem na pleť indikovaných
k léčbě akné a dalších androgen-dependentních
onemocnění (3, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 20) je podán
v tabulce 4.

K charakteristice **cyproteronacetátu (CPA)**
je vhodné kromě uvedených informací v tabulce
4 doplnit, že je sám účinný při léčbě akné
(Androcur® tbl), ale pro zamezení poruch menstrua-
čního cyklu a zajištění kontraceptivního účinku se
kombinuje s estrogény. Pokud je zapotřebí vyšších
dávek CPA, podává se Androcur® současně s pří-
slušnou COC vždy 1.–10. den menstruačního cyklu.
Pro své antiandrogenní účinky je indikován u žen
ve fertilním věku, u nichž se vyskytují androgen-
dependentní poruchy (akné, seborea, hirsutismus,
androgenní alopecie) až po léčbu hyperandrogen-
ních stavů (9, 18, 19).

Tabulka 2. Složení COC

COC	
ethinylestradiol	15–20 µg/den (dávka velmi nízká)
	30–37,5 µg/den (dávka nízká)
	40–50 µg/den (dávka vysoká)
progestin (gestagen)	s reziduální androgenní aktivitou (norethisteron, levonorgestrel)
	s minimální androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norgestimát)
	s antiandrogenní aktivitou (cyproteronacetát, chlormadinonacetát, dienogest, drospirenon)

Tabulka 3. Působení kombinovaných perorálních přípravků hormonální kontracepce

COC	
Působení	→ Účinek
stimulace tvorby SHBG	→ snížení volné frakce testosteronu
suprese hypofyzárního luteinizačního hormonu (LH)	→ útlum ovariální produkce androstendionu a testosteronu
útlum nadledvinové produkce dehydroepiandrosteron- sulfátu (DHEAS)	→ snížení celkové syntézy androgenů
inhibice 5-alfa-reduktázy	→ omezení periferní konverze androgenů na 5-dihydro- testosteron a 5-dihydroandrostendiol

Tabulka 4. Přehled antiandrogenů a progestinů s pozitivním účinkem na pleť indikovaných k léčbě akné a androgen-dependentních chorob

COC			
Progestin	Charakteristika	Přípravek	Složení
cyproteronace- tát (CPA)	Steroidní antiandrogen. Není odvozen od mužských pohlavních hormonů a nemá proto nežádoucí androgenní aktivitu. CPA je tedy hormon, který se na mužské pohlavní hormony nemění, ale blokuje účinek androgenů na buňky.	Androcur® tbl.	10/50/100 mg CPA
		Androcur® dep. inj.	100 mg CPA
		Diane®-35 tbl.	35 µg EE/2 mg CPA
		Minerva® tbl.	35 µg EE/2 mg CPA
		Chloe® tbl.	35 µg EE/ 2 mg CPA
		Vreya® tbl.	35 µg EE/2 mg CPA
chlormadinona- cetát	Steroidní antiandrogen s nižším antiandrogenním účinkem (kolem 40 %) při srovnání s CPA.	Belara® tbl.	(30 µg EE/2 mg chlormadinonacetátu)
dienogest (DNG)	Má prokázanou antiandrogenní aktivitu, která obsahuje kolem 40 % antiandrogenního efektu CPA.	Jeanine® tbl.	30 µg EE/2 mg DNG
levonorgestrel (LNG)	Patří mezi progestiny s reziduální androgenní aktivitou, má výrazný gestagení účinek, výrazný antigona- dotrofní efekt.	Loette® tbl.	20 µg EE/100 µg LNG
norgestimát (NGM)	Patří mezi progestiny s minimální androgenní aktivitou s prokázanou afinitou k progesteronovému receptoru. Neváže se na androgenní, estrogení, glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptor.	Pramino® tbl. – tří- fázová COC Cilest® tbl.	35 µg EE / 180/215/250 µg NGM 35 µg EE/250 µg NGM
desogestrel (DSG)	Patří k progestinům s minimální androgenní aktivitou.	Regulon® tbl.	30 µg EE/150 µg DSG
drospirenon (DRSP)	Vyazuje velkou vazebnou afinitu k progesteronovým a mineralokortikoidním receptorům. Vazebná afinita k androgenním a estrogením receptorům je velmi nízká. Výsledkem je antimineralokortikoidní a antiandrogenní aktivita při nulové aktivitě androgenní, glukokortikoidní a antiglukokortikoidní.	Yadine® tbl. Yasminelle® tbl.	30 µg EE /3 mg DRSP 20 µg EE /3 mg DRSP

Mezi steroidní antiandrogeny patří také **spi-
ronolakton**, který byl vyvinut jako antagonist a al-
dosteronu. *Není součástí kombinovaných orálních
kontraceptiv* (v tabulce 4 není proto uveden). Jeho
antiandrogenní efekt je zprostředkován jednak
blokádu androgenního receptoru, jednak přímou
blokádu 5-alfa-reduktázy. Jeho antiandrogenní
účinek ve srovnání k CPA je však podstatně nižší.
Má příznivý vliv na seboreu a hirsutismus. Je indiko-
ván u žen s těžkými formami akné s přetrváváním do
dospělosti, nebo s kontraindikací či nesnášenlivostí
COC. Po zvážení kontraindikací je terapie zahajová-
ná dávkou 1–2 mg/kg/den, postupně může být zvý-

šena na 50–100 mg/den v jedné dávce a dle stavu
pacientky ponechána na dávce 25–50 mg/den.
V dnešní době není spironolakton preferován jako
antiandrogen první volby. Je obsažen v přípravku
Verospiron® tbl. nebo cps. (50 mg nebo 100 mg spi-
ronolaktonum v jedné cps či 25 mg spironolaktonum
v jedné tbl) (9, 13).

Závěr

Při nasazení COC z kožní indikace je působení
progestinu jedním ze základních faktorů volby, který
je nutno posoudit, neboť v případech vyšší androgenní
aktivity nejenže nedochází ke zlepšení stavu pleti, ale

naopak vliv na pokožku je negativní (např. zhoršení akné a seboresy). Proto je podmínkou, aby hormonální přípravek měl přímo antiandrogenní působení, nebo aby obsahoval progestin s minimální až nulovou androgenní aktivitou. Mezi podstatné podmínky, které rozhodují o možnostech užívání přípravku, patří důsledné zvažování případných kontraindikací, intenzita a průběh onemocnění a v neposlední řadě kladný přístup pacientky k hormonální léčbě. Musí být připravena i na delší dobu medikace, neboť při krátkém trvání (nejnižší hranice bývá u akné uváděna 6 měsíců, pro léčbu s trvalejším efektem je však zcela nedostatečná), dochází ve většině případů k recidivě onemocnění do 2 měsíců. Proto je opodstatněné

u akné a seboresy ponechat užívání COC minimálně po dobu 12–18 měsíců. U hirsutismu, androgenní alopecie a především dalších projevech hyperandrogenémie je léčení protrahované a mezioborové (gynekologie, endokrinologie, dermatologie).

V prvních dvou až čtyřech cyklech užívání nelze v převážné většině případů očekávat výrazné zlepšování klinického obrazu, spíše naopak dochází i k přechodnému mírnému zhoršení vznikem nových zánětlivých lézí. Teprve po tomto údobí pak ve velkém procentu případů navazuje postupně výrazné zlepšování nálezu.

Důkazy a závěry pro použití kombinovaných perorálních přípravků hormonální kontracepce k léčbě

akné pocházejí z množství otevřených studií nebo porovnávacích klinických studií, ve kterých v posledních letech bylo zdokumentováno především pozitivní hodnocení kontraceptiv s obsahem chlormadinonu, drospirenonu, desogestrelu, norgestimátu a levonorgestrelu. Odpovídající volba COC je často jediným možným terapeutickým řešením vedoucím ke zlepšení až vyhojení dané choroby.

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

Dermatovenerologická klinika FN Brno a LF MU Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jrulcova@fnbrno.cz

Literatura

1. Arenberger P. Akné – hádanka pro dermatovenerologa, pediatra, imunologa, psychologa, kosmetičku... Akne Report, 2003; 2: 2.
2. Cibula D. Hormonální kontracepce. In: Cibula D, Henzl MR, Živný J et al. Základy gynekologické endokrinologie. Praha: Grada Publishing, 2000: 201–226.
3. Cibula D. Přípravek kombinované hormonální kontracepce s novým gestagenem – dienogestem. Moderní gynekologie a porodnictví, 2002; 11, č. 1. Suppl. A: 107–108.
4. Čepický P. Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology. Praha: LEVRET s. r. o., 2002: 92 s.
5. Gollnick H, Cunliffe W. Management of Acne. A Report From a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol, 2003; 49: 1–38.
6. Jansen T, Dissemond J, Grabbe S. Aktuelle Vorstellungen zur Entstehung von Komedonen (Komedogenese) und Implikationen für eine Pathogenese-orientierte Aknetherapie. Aktual Dermat, 2005; 10: 491–494.
7. Leyden J, Shalita A, Hordinsky M et al. Efficacy of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2002; 47: 399–409.
8. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralecorticoid and antiandrogenic activity. Contraception 1995; 51: 99–110.
9. Nürnberg F. The Therapy of Acne vulgaris in Women. Walter de Gruyter et Co., Berlin – New York 1990. Neumann F. Fundamentals of antiandrogen therapy of androgenic skin disorders: s. 9–29.
10. Paseka J, Unzeitig V, Hořejší V et al. Klinická studie s třífázovým antikoncepčním přípravkem (norgestimát 180/215/250 µg + ethinylestradiol 35 µg) v populaci českých žen. Čes. Gynek. 1999; 4: 246–254.
11. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 3rd Completely Revised and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: New York, 2000: 744 s.
12. Rabe T, Kowald A et al. Inhibition of skin 5-alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. Gynecol Endocrinol. 2000; 14(4): 223–230.
13. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with Antiandrogenic Properties. Drugs 2003; 63(5): 463–492.
14. Rulcová J. Celkové aplikovaná léčba. Referátorový výběr z Dermatovenerologie, Acne vulgaris, Speciál, II-2004: 16–24.
15. Schramm G, Steffens D. Contraceptive Efficacy and Tolerability of Chlormadinone Acetate 2 mg/Ethinylestradiol 0.03 mg (Belara®). Results of a Post-Marketing Surveillance Study. Clin Drug Invest 2002; 22, (4): 221–230.
16. Spona J, Aydinlik S. Hirsutism and Endocrine Dermatological Problems. The Parthenon Publishing Group Ltd, 1989. Flamigni C, Venturoli S, Fabbri R. Long – term management of hirsute patients with cyproterone acetate: s. 29–37.
17. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation and therapies. (Review). Seminars in Cutaneous Medicine et Surgery 2001; 20, no. 3: 144–153.
18. Thiboutot DM, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. Dermatology, 2003; 206(1): 57–67.
19. Vohradníková O. Terapie akné dospělých žen. Trendy v medicíně 2000; 2(4): 27–28.
20. Zelenková H. Možnosti ovplyvnenia acne vulgaris prípravkom a obsahom desogestrelu a ethinylestradiolu. Derma 3. tisícročia 2003; 3: 13–16.

Další literatura u autorky.