

Léčba akné z pohledu gynekologa

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.¹, MUDr. Markéta Dibonová^{1,2}, MUDr. Karolína Bortelová³

¹Gynartis, s.r.o. – gynekologická ambulance, Ostrava-Poruba

²Gynekologicko-porodnické odd. Nemocnice ve Frýdku-Místku

³Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky, Dětská nemocnice FN Brno

Akné je jedno z nejčastějších chronických onemocnění kůže a patří mezi běžné kožní projevy provázející dospívání v období puberty. Autoři se snaží v přehledovém, mezioborovém článku shrnout základní informace o tomto kožním onemocnění a zaměřit se na diagnostiku a léčbu akné u žen z pohledu gynekologa. Kožní projevy často souvisí se zvýšenou hladinou androgenů – hyperandrogenismem. Zvláště u těchto případů je vhodný mezioborový přístup, který vyžaduje kompletní endokrinologickou diagnostiku a terapii, s cílem léčit tento stav komplexně a kauzálně. Přestože léčba akné je a bude doménou dermatologů, mezioborový přístup dermatologa, endokrinologa a gynekologa by měl být v dnešní době samozřejmostí.

Klíčová slova: akné, acne vulgaris, hyperandrogenní syndrom, kombinovaná hormonální antikoncepce (HAK), hormonální léčba, puberta.

Treatment of acne from a gynecologist's point of view

Acne is one of the most common chronic skin diseases and is one of the common skin manifestations accompanying puberty. The authors try to summarize the basic information about this skin disease in a review, interdisciplinary article and focus on the diagnosis and treatment of acne in women from the point of view of a gynecologist. Skin manifestations are often associated with elevated levels of androgens – hyperandrogenism. Especially in these cases, an interdisciplinary approach is suitable, which requires comprehensive diagnosis and therapy, in order to treat this condition comprehensively and causally. Although acne treatment is and will be the domain of dermatologists, the interdisciplinary approach of dermatologists, endocrinologists and gynecologists should be a matter of course nowadays.

Key words: acne, acne vulgaris, hyperandrogenic syndrome, combined oral contraception (COC), hormonal treatment, puberty.

Úvod

Acne vulgaris (česky truditost) je jedno z nejčastějších chronických onemocnění kůže a patří mezi běžné kožní projevy provázející dospívání v období puberty nazývané akné. V některých případech je rozsah a závažnost kožních příznaků taková, že významně narušuje kvalitu života, zvláště když jsou projevy akné na viditelných oblastech, např. obličeji, krku apod. U žen a dívek jsou tyto stavy o to závažnější, protože si více zakládají na svém vzhledu. Někdy se setkáváme se závažnými projevy akné i u dospělých žen

a u některých případů, kdy je běžná léčba i používání hormonální antikoncepce málo účinné, je nutné použít i systémovou léčbu retinoidy.

Acne vulgaris je poměrně častým kožním onemocněním, které je charakterizováno chronickým či rekurentním vznikem komedonů, rozvojem papul, pustul anebo nodulů a/nebo cyst. Vyskytuje se nejčastěji na obličeji, krku, hrudníku či horních končetinách. Rozvoj onemocnění je závislý na mnoha faktorech, které vedou k formacím komedonů a rozvoji zánětlivého procesu. Závažnost projevů ko-

lísá od mírného postižení kůže až po vysoce zánětlivé léze, které s sebou přinášejí následné komplikace ve formě hyperpigmentace, jizvení kůže a negativních psychosociálních aspektů.

Patogeneze vzniku akné

Patogeneze tohoto onemocnění je multifaktoriální, podílí se na ní faktory vnitřní i zevní – kromě infekčního agens jsou to zejména vlivy hormonální, především působení zvýšené hladiny androgenů. Ta může být zapříčiněná zvýšenou produkcí nebo nedostatečným

metabolickým odbouráváním. Většina cirkulujících androgenů je produkována nadledvinami a gonádami (1). Částečně jsou tvořeny také samotnými sebaceózními žlázkami, jež dokáží konvertovat dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) na testosteron a 5-alfa-dihydrotestosteron. Ty poté působí skrze androgenové receptory a podílejí se na rozvoji akné stimulační růstu a sekreční funkcí mazových žlázek, což vede ke zvýšené produkci kožního mazu. Ten je zdrojem živin pro *Cutibacterium acnes* (dříve *Propionibacterium acnes*), jež jej hydrolyzuje na volné mastné kyseliny a glycerol. Vzniklé anaerobní a na tuky bohaté prostředí v mikrokomedonech dovoluje této bakterii prospívat a napomáhá rozvoji diskutovaného onemocnění (2, 3).

Z uvedeného vyplývá, že androgeny jsou významným faktorem pro rozvoj akné, a proto také důležitým cílem terapie, hlavně z pohledu gynekologie. Tato teorie je podporována celou řadou observačních studií. Je prokázáno, že onemocnění souvisí se zvýšenou produkcí androgenů jako např. hyperandrogenní syndrom (dříve nazýván syndrom polycystických ovaríí – PCOS, Stein a Leventhalův syndrom) (3). Hyperandrogenní syndrom je endokrinní porucha charakterizovaná nadbytkem androgenů produkovaných vaječníky. Odhaduje se, že přibližně 90 % žen s PCOS vykazuje hypersekreci těchto hormonů. Konkrétní příčina tohoto stavu je v současné době neznámá. Spekulace zahrnují genetickou predispozici. Další možné příčiny zahrnují účinky nadprodukce inzulínu. U samotného inzulínu byla pozorována schopnost indukovat nadbytek hladiny testosteronu ve vaječnících (4). Zvýšená koncentrace inzulínu v těle vede k nižší produkci globulinu vázajícího pohlavní hormony, konkrétně SHBG, což je regulační glykoprotein, který potlačuje funkci androgenů. Vysoká hladina inzulínu v krvi funguje také ve spojení s citlivostí vaječnicků na inzulín, což způsobuje hyperandrogenemii, což je primární příznak PCOS. Obézní jedinci mohou být více biologicky náchylní k výskytu PCOS kvůli výrazně vyššímu množství inzulínu v těle. Tyto případy ovulační dysfunkce jsou spojeny s neplodností a menstruačními poruchami. Někdy musíme vyloučit kongenitální adrenální hyperplazii či ovariální tumo-

ry, které také mohou projevy akné způsobit (3). Jelikož se jedná o komplexní onemocnění s možností rozvoje nespočtu závažných komplikací, je nutno diferenciatně diagnosticky vždy vyloučit v rámci multioborové spolupráce s gynekologem a endokrinologem. Důležité je mít na paměti, že akné nemůže vzniknout bez proběhlé adrenarché a brát tento fakt na zřetel u dětských pacientů.

Klasifikace

Závažnost acne vulgaris za účelem stanovení vhodného léčebného režimu klasifikujeme jako mírnou, střední nebo těžkou formu. Neexistuje všeobecně přijímaná stupnice pro hodnocení závažnosti akné.

Epidemiologie

Výskyt akné se liší v jednotlivých věkových skupinách, obecně lze říci, že s přibývajícím věkem se snižuje. U adolescentů se odhaduje na 35–90 % jednotlivců. Objevovat se může již mezi 7. až 12. rokem života a většinou resolvuje po 30. roku věku. U pacientů starších 40 let je výskyt odhadován na 12–27 %. Adolescentní akné postihuje častěji chlapce, postadolescentní akné nalézáme častěji u žen. Hyperandrogenismus postihuje 5–10 % žen v reprodukčním věku (5).

Diferenciální diagnostika

Každá pacientka s příznaky akné nepatří do skupiny se závažným onemocněním, přesto je vhodné vyšetřit i další příznaky. Kdy tedy pomýšlet na výše zmíněná „gynekologická onemocnění“? V rámci anamnézy bychom měli pátrat po nepravidelnostech menstruačního cyklu, zejména oligomenorea a amenorea mohou být důležitými symptomy, anamnesticky může být přítomna pozdní menarché. Cykly jsou často anovulační. Příznaky mohou být maskovány užíváním antikoncepce, ale opětovně se objevují po jejím vysazení. Menstruační cyklus má často tendenci se upravit po 40. roce věku. Je málo pravděpodobné, že by tato onemocnění měla žena, u které se vyskytují nepravidelnosti cyklu po 30. roku věku (6). Dalšími příznaky jsou cushingoidní vzhled, acanthosis nigricans, obezita, sterilita a infertilita, hirsutismus či androgenní alopecie. Hirsutismus se projevuje silnějším ochlupením v oblastech typic-

kých spíše pro muže. Pro zjištění míry hirsutismu je vhodné využít klasifikaci Ferriman-Gallwey, která hodnotí hustotu a rozložení ochlupení v devíti oblastech hodnotami od 0 do 4 (mužský typ ochlupení). Za normální je považováno skóre 6–8. Androgenní alopecie je charakterizována ztrátou vlasů ve frontotemporoparietální krajině. Závažnost alopecie je dána třemi stupni dle Ludwigova schématu. Dochází-li k silnějším androgenním projevům, jako např. prohloubení tónu hlasu či zvětšení klitoris, hovoříme již o virilizaci a tyto ženy by měly být vždy okamžitě vyšetřeny gynekologem k vyloučení některých androgen-secernujících tumorů (7). Pacientky se zmíněnými symptomy by měly být podrobeny laboratornímu vyšetření hormonálního profilu, vč. androgenů a vyšetření zobrazovacími metodami, zejména ultrazvukem.

V ambulancích se můžeme setkat také s dětskými pacienty, a to již mezi 1.–6. rokem věku, trpícími projevy akné. Měli bychom vyloučit možnost adrenarché praecox, někdy související s předčasnou pubertou a následnou komplikací brzkého uzávěru kostních růstových štěrbin a celkově malým vzrůstem. Je prokázáno studiemi, že tyto děti mohou mít také vyšší riziko rozvoje inzulínové rezistence, hyperandrogenního syndromu a podobných komplikací v dospělosti (8). Dívky s předčasnou adrenarché mohou častěji trpět úzkostnými poruchami, depresemi a poruchami příjmu potravy a stát se tak psychologicky velmi zranitelnou populací (9). Dalšími příznaky zvýšené hladiny androgenů u preadolescentních dětí jsou zvýšený tělesný odér, růst axilárního a pubického ochlupení, zrychlení růstu, pokročilý kostní věk a změny genitálu (10). Tyto děti by měly být odeslány k vyšetření dětským gynekologem a endokrinologem, do jejichž rukou spadá terapie, která je nad rámec tohoto textu.

Terapie

V léčbě se zaměříme na terapii z pohledu gynekologa, tj. terapii hormonální. Ta je kauzální v případě hyperandrogenismu. Pro možnost praktického využití našeho textu uvedeme také komerční názvy přípravků a prohlašujeme, že nejsme ovlivněni žádným z výrobců.

Obecně se hormonální léčba užívá u pacientek se středně závažným až závažným akné anebo u pacientek trpících některým z výše zmíněných onemocnění souvisejícím s hyperandrogenismem. Hormonální terapie napomáhá zoptimalizovat a zjednodušit léčbu a je vhodné ji kombinovat s lokálními a dalšími systémovými přípravky.

V případě výskytu akné před pubertou (7–11 let) se zásadně hormonální terapii vyhýbáme. Perorální hormonální antikoncepci je možné začít s opatrností podávat nejdříve 1 rok po menarché, s ohledem na zrání kostní hmoty. V této populaci také nepodáváme spironolakton, jelikož jeho efektivita a bezpečnost pro léčbu preadolescentů je stále nejasná (10). Jak již bylo zmíněno, u dětských pacientů (1–6 let) je nutno vyloučit pubertas praecox vyšetřením dalších symptomů.

U běžné populace žen využíváme kombinovanou hormonální antikoncepci (HAK) a/nebo spironolakton. Cílem této terapie je inhibovat působení androgenů na kožní pilosebaceózní jednotky (11). Výběr přípravku závisí na preferencích pacientky, možných dalších pozitivních faktorech (samotný antikoncepční účinek, inhibice dysmenorey, současná léčba endometriózy, apod.) a v neposlední řadě na specifické kontraindikaci a snášenlivosti možných nežádoucích účinků. Ve většině případů je lékem volby hormonální antikoncepce. Využívá se k dlouhodobé kontrole akné, pacientka musí být poučena, že nástup účinku se projeví za 3–6 měsíců. Spironolakton je vhodný pro pacientky, které z kteréhokoliv důvodu nemohou HAK užívat. Obě zmíněná léčiva se mohou podávat i společně k zesílení účinku terapie. V případě kombinace léčiv také zamezíme možnému nežádoucímu účinku spironolaktonu – nepravidelnosti menstruačního cyklu.

Samozřejmostí je zjištění kontraindikací před zahájením terapie HAK. Patří zde:

- těhotenství, kojení do 6 měsíců věku kojence (dle nejnovějších studií pouze šesti- nedělí)
- anamnéza tromboembolické nemoci, cévní mozkové příhody nebo ischemické choroby srdeční
- akutní onemocnění jater, tumory jater
- dekompenzovaná či neléčená hypertenze, primární plicní hypertenze

- diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi
- karcinom prsu a endometria, endometroidní karcinom ovaria
- bolesti hlavy s neurologickými symptomy
- dlouhodobá imobilizace
- vrozená koagulopatie
- rodinná anamnéza tromboembolické nemoci a ischemické nemoci srdeční do 45 let
- hemodynamicky významná srdeční vada
- hyperlipidemie
- některá systémová onemocnění
- srpkovitá anémie, porfyrie
- antifosfolipidový syndrom
- hyperprolaktinemie (12)

Kombinovaná hormonální antikoncepce působí několika mechanismy. Estrogeny inhibují rozvoj akné pravděpodobně supresí produkce kožního mazu. Přesný mechanismus účinku ale není stále objasněn. Uvažuje se o opozici androgenů na receptorech sebaceózních žláz, inhibici produkce gonadálních androgenů a elevací sex-hormon-binding globulinu (11).

Z progesteronů v kombinaci s estrogeny mají nejsilnější antiandrogenní účinek cyproteron acetát, chloradinon acetát, dienogest a drospirenon, a proto jim dáváme přednost před ostatními progesterony. Faktem ale je, že i v low-dose kombinovaných přípravcích estrogenů s jinými progesterony, včetně androgenů, vždy dominuje účinek estrogenů, a proto tyto přípravky vykazují hlavně antiandrogenní efekt (13, 14). Naproti tomu přípravky obsahující pouze progesterony nemají na akné žádný vliv, naopak jej mohou zhoršovat (15). Obecně tedy platí, že HAK s vyššími dávkami estrogenů je v terapii akné účinnější (a také může přinášet nespornou výhodu zvýšení libida, což může kompenzovat účinek antiandrogenů). Trend dnešní doby podávat všem pacientkám HAK s velmi nízkou dávkou estrogenů (0,015–0,02) v případě terapie akné není nejvhodnější. Navíc zejména u mladé populace žen jsou vyšší dávky estrogenů výhodné s ohledem na pozitivní vliv na kostní hmotu. Proto i zde má své místo individualizace terapie.

Zajímavostí je metaanalýza srovnávající účinek perorálních kontraceptiv a perorálních antibiotik. Vychází z ní, že po 6 měsících užívání

zmíněných léčiv byl efekt velmi podobný a nadřazený placebu. Antibiotická terapie zaznamenala rychlejší odpověď na léčbu. Metaanalýza je však limitována metodikou, zahrnující různé populace pacientek a různé protokoly terapie (16).

Pro praktické využití uvádíme seznam přípravků HAK, jež lze využít v terapii akné:

Cyproteron acetát (CPA) – ethinyestradiol (EE2) 0,035 mg + CPA 2 mg – Diane-35, Minerva

Chlormadinon acetát (CMA) – EE2 0,03 mg + CMA 2 mg – Belara, Bonissa, Clormetin, Flaya – tyto přípravky jsou velmi oblíbené

Drospirenon (DRSP) – EE2 0,03 mg + DRSP 3 mg – Yadine, Softine, Maitalon, Sylviane, Rhonya, Sidreta, Feminegi, Myline; EE2 0,02 mg + DRSP 3 mg – Yasminelle, Belanette, Jangee, Softinelle, Sodretella, Yaz, Daylette, Eloine, Nyssiella, Mywy, Cleodette, Cleonita, Emona, Feminegi, Luisea, Mylaz, Velmari, Veyanne, Yosefinne

Dienogest (DNG) – EE2 0,03 mg + DNG 2 mg – Jeanine, Dienille, Foxinette, Bonadea, Mistra, Aidee, Ayreen, Paoletta, Sirmya, Styliya, Verezana, Yanela

Estradiol valerát 1–3 mg + DNG 2 mg – Qlair

Další již zmíněnou možností je perorální podání spironolaktonu. Jedná se o perorálně podávaný antiandrogen, který blokuje androgenní receptory a inhibuje biosyntézu antiandrogenů (10). Dokáže snížit sekreci seborei až o 30–50 % (17). Podává se v množství 50–100 mg za den v jedné či dvou dávkách. Terapii zahajujeme dávkou 25–50 mg a případně navyšujeme dle terapeutické odpovědi a tolerance léčiva s ohledem na nežádoucí účinky (14). Efektivita je velmi vysoká, dle studie z roku 2016 pouze 9 % uživatelů nezaznamenalo žádné zlepšení onemocnění (18). Další studie prokázala, že navýšení dávky na 150–200 mg již nepřináší vyšší benefit a nižší dávky vykazují méně nežádoucích účinků. K těm patří zejména nepravidelnosti menstruačního cyklu, citlivost prsou (vhodné kombinovat s HAK), gastrointestinální potíže zahrnující zvracení, průjem a nauzeu, ortostatická hypotenze, bolesti hlavy a hyperkalemie.

Proto je důležité zvážit preskripci u pacientů s renální insuficiencí či srdečním se-

lháním a iniciálně i v průběhu terapie monitorovat hladiny kalia u žen s mnohočetnými komorbiditami, onemocněním srdce či ledvin a žen užívajících medikaci, která může hodnoty kalia zvyšovat (11). Naproti tomu u mladých a zdravých žen při standardním dávkování není důvod k obavám. Vzhledem k nízkému riziku hyperkalemie u mladých zdravých žen do 45 let není nutno monitorovat hladiny kalia (19). Je důležité připomenout, že také drospirenon ovlivňuje metabolismus kalia, 3 mg drospirenonu jsou ekvivalentní 25 mg spironolaktonu (20). Nejsou však k dispozici studie, které by prokazovaly hyperkalemii u pacientek užívajících HAK s drospirenonem. Možná je jedním z důvodů vyšší výskyt komorbidit u pacientek vyššího věku, u kterých již hormonální antikoncepce není indikována.

Nesmíme opomenout pravidla pro léčbu akné ve specifické populaci gravidních paci-

entek. Samozřejmostí je zvážení benefitu pro matku a rizika pro plod. Je důležité posoudit závažnost akné a jeho důsledek na život těhotné. Je-li terapie žádoucí, k vhodným možnostem patří perorální či topický erytromycin, topický klindamycin a topicky aplikovaná kyselina azelaová. Všechna jmenovaná léčiva se řadí do kategorie B-léčiv. Benzoylperoxid a salicylová kyselina jsou kategorizovány jako C-léčiva (21). Někteří autoři považují aplikaci benzoylperoxidu na malé oblasti kůže v těhotenství za bezpečné. Z běžně využívaných léčiv jsou pro těhotné, či ženy snažící se o koncepci, kontraindikovány perorální isotretinoidy a topické retinoidy – v obou případech klasifikovány v kategorii X-léčiv. Z dalších léčiv jsou kontraindikovány perorální tetracykliny a minocykliny. Spironolakton je asociován s rizikem feminizace mužského plodu a je kontraindikován. Je samozřejmostí, že při léčbě

retinoidy, tetracykliny či spironolaktonem by měla pacientka po dobu terapie užívat některou z forem antikoncepce z důvodu vysoké možnosti malformace plodu (22).

Závěr

Přístup k terapii akné by měl být vždy mezioborový. Měli bychom respektovat individuální potřeby pacientky, s ohledem na její věk, preference, ale také s přihlédnutím k dalším možným přidruženým onemocněním, dále sledujeme možný výskyt nežádoucích účinků a také vývoj akné v souvislosti s použitou léčbou. Podle závažnosti akné by měly být kombinovány všechny dostupné možnosti terapie k docílení žádoucího efektu. Přestože je léčba akné doménou dermatologů, mezioborový přístup dermatologa, endokrinologa a gynekologa by měl být v dnešní době samozřejmostí.

LITERATURA

1. Rob L, Martan A, Citterbart K. Gynekologie. Praha: Galén 2012: 319 s.
2. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* 2018; 6: 177.
3. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, et al. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 524.
4. Šarapatková H. Současný pohled na syndrom polycystických ovárií (online). *Interní Med.* 2008; 10(10): 461–465.
5. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136: 66.
6. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults, UpToDate, Literature review current through: Dec 2018, dostupné z: www.uptodate.com.
7. Vrbíková J, Fanta M, Koryntová D. Syndrom polycystických ovárií. Praha: Maxdorf Jessenius 2014: 92 s.
8. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016; 37: 467.
9. Livadas S, Bothou C, Kanaka-Gantenbein C, et al. Unfavorable Hormonal and Psychologic Profile in Adult Women with a History of Premature Adrenarche and Pubarche, Compared to Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res* 2020; 52: 179.
10. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131(Suppl 3): S163.
11. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 188.
12. Fait T. Antikoncepce. Praha: Maxdorf Jessenius 2018: 149 s.
13. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD004425.
14. Koulianos GT. Treatment of acne with oral contraceptives: criteria for pill selection. *Cutis* 2000; 66: 281.
15. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1.
16. Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 450.
17. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003; 206: 57.
18. Roberts EE, Newsheer S, Davis MDP, et al. Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007–2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 2106.
19. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg* 2006; 30: 689.
20. Loughlin J, Seeger JD, Eng PM, et al. Risk of hyperkalemia in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Contraception* 2008; 78: 377.
21. Leachman SA, Reed BR. The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation. *Dermatol Clin* 2006; 24: 167.
22. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 401.e1.