

Novinky v léčbě závažných forem akné

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Kožní oddělení nemocnice, Jihlava

V úvodu článku je vyčleněn pojem závažná akné, podrobněji jsou popsány *acne fulminans* a *acne fulminans sine fulminans*. Pro léčbu závažné akné existují evropská doporučení z roku 2016. Hlavním lékem volby je perorální izotretinoin. To platí dosud, ale některá doporučení stran terapie tímto lékem se od té doby změnila. Jsou to především doporučená denní dávka léku (preferovány jsou nyní nižší dávky), délka léčby (není již rozhodující celková kumulativní dávka, ale doba léčby po zhojení pacienta) a možnost prevence vzniku izotretinoinem indukované *acne fulminans*. Následně jsou v článku popsány poznatky v léčbě akné perorálními antihistaminiky. Bylo zjištěno, že antihistaminika zasahují do progresu akné a mohou být novým lékem v léčbě této choroby, zejména v kombinaci s perorálním izotretinoinem. Léčba akné musí být vždy doplněna aplikací správné dermokosmetiky, po zhojení musí následovat léčba udržovací.

Klíčová slova: akné, fulminantní, izotretinoin, kortikoidy, antihistaminika.

The News in a Treatment of Severe Forms of Acne

In the first part of the article, a term severe acne is identified. *Acne fulminans* and *acne fulminans sine fulminans* are described in detail. There exist a recommendation for a treatment of severe forms of acne from 2016, peroral isotretinoin is a primary medicine in a treatment. This fact is valid till now but some recommendations for a treatment with this medicine have changed. There are especially a daily recommended dose (lower doses are preferred now), a length of a treatment (not a total cumulative dose but a length of a treatment after patient's healing is important) and a possibility of prevention of isotretinoin induced *acne fulminans*. Later, data about acne treatment with peroral antihistamines are given. It was found out that antihistamines interfere with acne progression and could become a new medicine in acne treatment, especially in a combination with peroral isotretinoin. Acne treatment has always to be completed with an application of a suitable dermocosmetics. After healing of acne a maintenance therapy is necessary.

Key words: acne, fulminans, isotretinoin, corticoids, antihistamines, dermocosmetics.

Úvod

Akné je jednou z nejčastějších kožních chorob. Postihuje zejména adolescenty a mladé lidi. Epidemiologické studie v západních průmyslově vyspělých zemích odhadují prevalenci střední a závažné formy akné u adolescentů kolem 20–35 %. Dle současných představ je akné výsledkem několika patogenetických faktorů (1). Jsou to kvantitativní a kvalitativní změny mazu, folikulární retenční hyperkeratóza, změny v mikrobiomu a imunopatologický zánět. Podkladem akné je chronický zánětlivý proces pilosebaceózní jednotky s obturací vývodu mazové žlázy a s rozvojem nezápětlivých a zápětlivých

lézí. První mikroskopicky pozorovatelnou změnou sebaceózního folikulu je mikrokomedon, který je prekurzorem všech dalších nezápětlivých i zápětlivých morf. Základní na kůži viditelné eflorescence jsou: uzavřené komedony, otevřené komedony, papuly, pustuly, uzly, cysty a jizvy. Noduly jsou definovány jako tuhé, často velmi bolestivé léze. Dělí se na malé o průměru 0,5 až 1 cm a velké o průměru nad 1 cm (obr. 1). Secernující sinusové trakty (obr. 2) jsou dlouhé, monstrózní, částečně v hloubce uložené pruhy, které se vyprazdňují na povrch. Bývají nejčastěji na obličeji: na tvářích, hřbetu nosu, bradě a v submandibulární oblasti.

Obr. 1. Konglobátní akné: komedony, papuly, papulopustuly, noduly, jizvy



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., nevoralovaz@nemji.cz
Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(4):190-194

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 11. 2022

Obr. 2. Sinusové trakty



Závažnost akné

Existuje řada klasifikačních systémů akné dle závažnosti. U nás asi nejvíce užívané bylo dělení **dle Plewiga a Kligmana**. To bylo revidované v roce 2019 (2). Podle převažujících morf a jejich počtu se akné dělí nově na tři základní formy: komedonická, papulopustulózní a konglobátní. Forma *acne nodulocystica* uváděná dosud ve většině publikací je zde vynechána, dle autorů patří do konglobátní formy.

Poslední evropská doporučení z jara 2016 užívají pro hodnocení postižení obličeje **Global Evaluation Acne scale** (GEA scale) pro obličejovou akné. Pro přehlednost je uvedena v tabulce 1.

Za závažné formy jsou **v běžné praxi** považovány i akné se sklonem k jizvení.

Nejzávažnější formou akné je **acne fulminans** (AF). Tento termín byl zaveden v roce 1975 Plewigem a Kligmanem. Klasická forma *acne fulminans* se systémovými příznaky je charakterizována jako syndrom fulminantní nekrotizující akné spojená s kostními lézemi, konstitučními symptomy a laboratorními abnormitami. Z klinických znaků jsou nejtypičtější: velmi rychlý nástup bolestivých erozí a hemoragických krust vedoucích k jizvení, zánětlivá a ulcerující nodulární akné na hrudníku a zádech (příležitostně na obličeji a krku), projevy jsou bolestivé, jsou přítomny vředy s krvácejícími krustami na horních partiích trupu, fluktuující horečka (38,5–40°C), bolestivost, otoky až artritida velkých kloubů, celková slabost, ztráta chuti k jídlu a hubnutí, hepatomegalie a/nebo splenomegalie. V laboratoři bývá typická především leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, normochromní, normocytární anémie a trombocytóza (4). Později byla od AF vyčleněna jednotka *acne fulminans sine fulminans* pro případy AF bez systémových projevů. Tato terminologie byla užívána

po mnoho let. V roce 2017 se sešla skupina 12 odborníků ze zkušeností v diagnostice a léčbě závažných forem akné s cílem vytvořit doporučené postupy, které by obsahovaly novou klasifikaci, léčbu a prevenci AF a jejích variant (5). Byly stanoveny čtyři základní varianty AF dle příčiny a klinických projevů. Spektrum klasického AF bylo rozděleno na skupinu s pouze kožními příznaky- *acne fulminans without systemic symptoms* (AF-WOSS) a na formy se závažnými systémovými příznaky- *acne fulminans with systemic symptoms* (AF-SS). Léčba izotretinoinem může aktivovat AF u pacientů se závažnou formou akné, obzvláště když je léčba zahájena vysokými dávkami léku. Tato forma většinou nemá systémové příznaky a je nazývána *isotretinoin-induced acne fulminans without systemic symptoms* (IIAF-WOSS). I zde mohou být ulcerace, krusty a jizvení často velmi závažné. Pokud jsou přítomny i systémové příznaky, pak je jednotka nazývána *isotretinoin-induced acne fulminans with systemic symptoms* (IIAF-SS). Terminologie a klinické projevy *acne fulminans* jsou přehledně uvedeny v tabulce 2.

Léčba akné (6) se řídí závažností projevů, psychickým dopadem choroby na pacienta a kompliance konkrétní osoby. Téměř u každého pacienta je nutná léčba kombinovaná. Cílem léčby je kauzální postižení všech hlavních etiopatogenetických faktorů akné. Léčba akné se dělí na léčbu místní, celkovou, fyzikální a chemickou. U závažných forem akné je vždy indikována celková léčba akné. Hlavními zástupci celkové léčby jsou celkově podávaná antibiotika, izotretinoin a u žen kombinovaná hormonální antikoncepce. Perorální léčba může být doplněna léčbou lokální. Vždy je nutná správná kosmetika pro aknézní pleť.

Tab. 1. Global Evaluation Acne scale (GEA scale) pro obličejovou akné (dle 3)

Stupeň	Závažnost akné	Popis
0	Zhojen, bez lézí	Mohou být zbytkové pigmentace a erytém
1	Téměř zhojen, téměř bez lézí	Několik otevřených nebo uzavřených „roztroušených“ komedonů a velmi málo papul
2	Lehká akné	Postižena méně než polovina obličeje, několik otevřených nebo uzavřených komedonů a několik papul a pustul
3	Středně závažná akné	Postižena více než polovina obličeje, mnoho papul a pustul, mnoho otevřených nebo uzavřených komedonů, může být přítomen i nodule
5	Závažná akné	Postižen celý obličej, mnoho papul a pustul, otevřených nebo uzavřených komedonů, noduly ojedinělé
6	Velmi závažná akné	Velmi zánětlivá akné postihující celý obličej s přítomností nodulů

Tab. 2. Terminologie a klinické projevy *acne fulminans* (dle 5)

Termín	Zkratka	Definice
Fulminantní akné s celkovými příznaky (<i>Acne fulminans with systemic symptoms</i>)	AF-SS	Náhlý, dramatický vznik zánětlivé akné (eroze, +/- krusty, vředy, hemoragické noduly/plaky) Systémové příznaky (horečka, malátnost, bolesti kloubů, bolesti kostí, erytema nodosum) Laboratorní nálezy: může být anémie, leukocytóza, zvýšená sedimentace a CRP Rtg nálezy: osteolytické kostní léze, většinou v oblasti sternu, klavikul, sakroilických skloubení, kyčlí
Fulminantní akné bez celkových příznaků (<i>Acne fulminans without systemic symptoms</i>)	AF-WOSS	Náhlý, dramatický vznik zánětlivé akné (eroze, +/- krusty, vředy, hemoragické noduly/plaky) Systémové příznaky nejsou přítomny
Izotretinoinem indukovaná fulminantní akné s celkovými příznaky (<i>Isotretinoin induced acne fulminans with systemic symptoms</i>)	IIAF-SS	Léky indukovaná forma AF se systémovými příznaky (příčinou izotretinoin, vzácně může být indukována testosteronem nebo anabolickými steroidy)
Izotretinoinem indukovaná fulminantní akné bez celkových příznaků (<i>Isotretinoin induced acne fulminans without systemic symptoms</i>)	IIAF-WOSS	Léky indukovaná forma AF bez systémových příznaků (příčinou nejčastěji izotretinoin, vznik mohou indukovat i jiné léky včetně testosteronu a anabolických steroidů) Nejčastější forma AF

Doporučení pro léčbu nodózní a konglobární akné (zde ještě uvedeno starší dělení akné dle závažnosti) dle Evropského konsenzu z roku 2016 (8) jsou uvedena na obrázku 3.

Společnost **Global Alliance to Improve Outcomes in Acne** pravidelně zveřejňuje na základě prostudování nejnovějších publikací týkajících se akné a konsenzuálního hlasování doporučení pro léčbu akné. Poslední byla publikována na jaře 2018 pod názvem Praktický management akné pro klinické lékaře (7). Závěry mezinárodního konsenzu Global Alliance to Improve Outcomes in Acne byly shrnuty do deseti doporučení, závažné akné se týká následující:

Doporučení 3: Perorální izotretinoin by měl být lékem první volby pro velmi závažnou (cystickou nebo konglobární) akné.

Doporučení 4: Perorální izotretinoin by měl být užíván do úplného zhojení akné. Další studie jsou třeba k definování celkové kumulativní dávky, která udrží akné v remisi.

Doporučení 5: Akutní vzplanutí akné (flare) při léčbě perorálním izotretinoinem lze minimalizovat zahájením terapie nízkou dávkou léku.

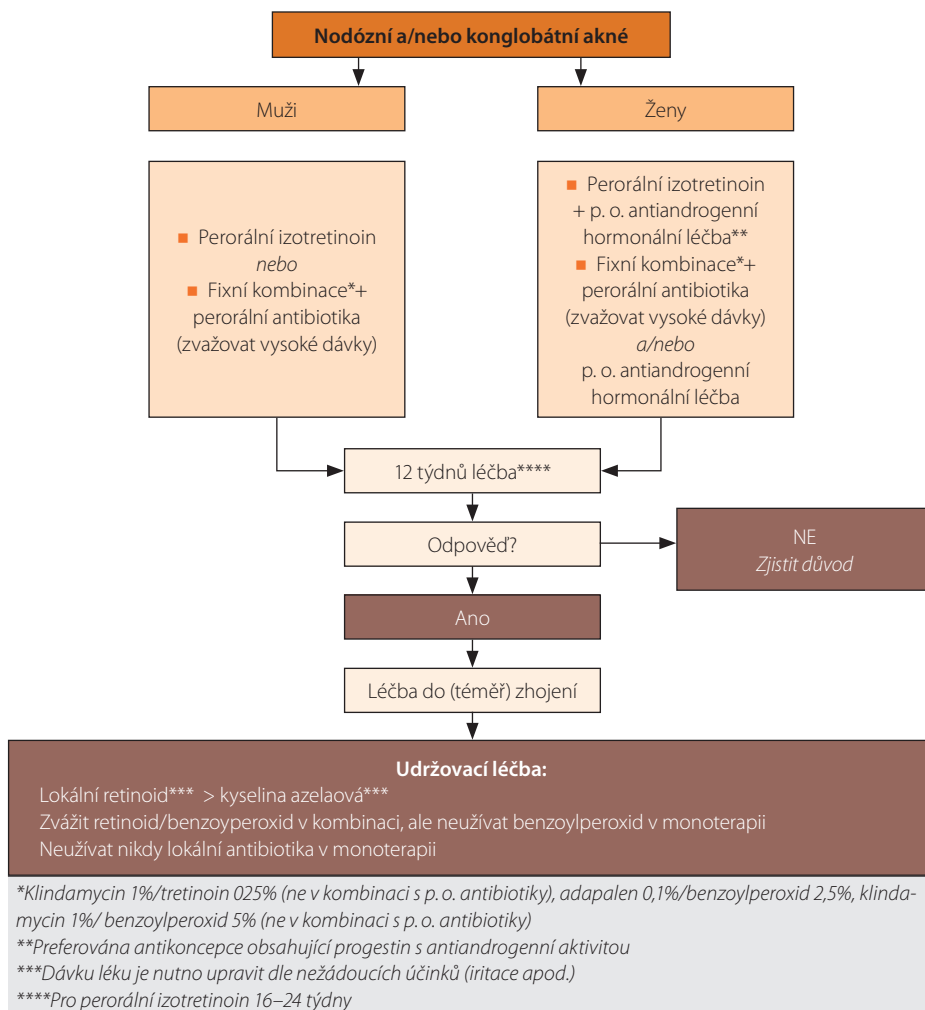
Doporučení 6: Většina pacientů s akné by měla jako udržovací léčbu akné používat lokální retinoid s nebo bez benzoylperoxidu. Lokální antibiotika by neměla být pro udržovací léčbu používána.

Doporučení 10: Včasná a účinná léčba je důležitá pro minimalizaci potenciálního rizika jizvení u akné.

Doporučení z roku 2016 ani 2018 již nejsou zcela zavazující, zejména stran doporučení léčby perorálním izotretinoinem. Následně jsou uvedeny novinky v terapii tímto lékem a nově popsány poznatky v léčbě akné perorálními antihistaminiky.

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. Jedinečného efektu izotretinoinu mezi retinoidy je dosaženo jeho schopností vázat se na vazebný protein pro kyselinu retinovou (*retinoid acid-binding protein*). Tato vazba zajišťuje rezistenci proti rychlému rozpadu. V mechanismu účinku dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů se

Obr. 3. Doporučení pro léčbu nodózní a konglobární akné (upraveno dle 8)



specifickým působením na proliferující sebaceózní epitel. Předpokládá se, že izotretinoin způsobuje sebastázu zástavou buněčného cyklu sebocytů a jejich apoptózou a také interferencí se sebocytárním metabolismem androgenů inhibicí oxidace 3- α hydroxysteroidů. Dále způsobuje snížení keratinizace ve folikulech. Způsobením ultrastrukturálních změn korneocytů ve vývodech mazových žláz a uvolněním buněčné adheze dochází ke komedolytickému účinku. Redukce mikrobiální flóry je nepřímým důsledkem při potlačení tvorby mazu a eliminaci rohového materiálu v sebaceózních vývodech. Protizánětlivý účinek je dán schopností inhibovat chemotaxi neutrofilů a monocytů. Izotretinoin tak jako jediný působí na všechny čtyři hlavní etiopatogenetické faktory akné (9).

Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu

Indikace k nasazení perorálního izotretinoinu se během let měnily. V současné době platí doporučení uvedená v European Evidence-

based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne (S3 Guidelines, 10) z jara 2012. Izotretinoin je možno užít i u lehčích forem akné než dříve, neboť bylo zjištěno, že prospěšnost pro pacienta, tedy léčebný efekt, zlepšení kvality života a prevence jizvení, při léčbě tímto lékem jednoznačně převyšuje nad riziky nežádoucích účinků terapie. Léčba perorálním izotretinoinem je doporučena jako metoda první volby pro tyto formy akné: těžká papulopustulózní akné a konglobární akné. Lék je možno nasadit i u dětí mladších 12 let bez speciálních opatření ve srovnání se staršími pacienty. Pro completeness přehledu je nutno doplnit, že existují ještě novější evropská doporučení pro léčbu akné, publikovaná roku 2016, v nich ale indikace k léčbě perorálním izotretinoinem zůstávají ve srovnání s S3 Guidelines nezměněny (8).

Dávkování a délka léčby izotretinoinem

Denní dávka. V S3 Guidelines (10) doporučila expertní skupina následující dávková-

ní: u těžké papulopustulózní akné/středně těžké nodulocystické akné (zde ještě také není uvedeno starší dělení akné dle závažnosti) je vhodná denní dávka izotretinoinu 0,3–0,5 mg/kg, u konglobátní akné je vhodná denní dávka izotretinoinu $\geq 0,5$ mg/kg. V současné době jsou preferovány právě u závažných případů akné nižší denní dávky izotretinoinu. Profesor Kemeni (sympóziu Akné, EADV kongres, Milán 2022 (11)) doporučuje postupné navýšování izotretinoinu dle následujícího schématu: 1. měsíc 0,1 mg/kg/den, druhý měsíc 0,2 mg/kg/den, 3. měsíc 0,3 mg/kg/den a dále již raději nenavýšovat. V případě podávání nižší dávky je menší riziko vzniku izotretinoinem indukované acné fulminans. Dle posledních údajů nižší dávky léku nevedou k častějším relapsům než vyšší denní dávky (profesorka See, profesor Zoubolis, EADV kongres, Milán 2022 [12, 13]). Toto užívání je navíc pro pacienta příjemnější pro nižší intenzitu nežádoucích účinků.

Délka léčba. Celková užitá dávka izotretinoinu 120–150 mg již nemusí být dodržena. Dle rozboru velkého počtu léčených pacientů ovlivnily denní a kumulativní dávka izotretinoinu riziko relapsu méně než doba léčby trvající ≥ 2 měsíce po kompletním zhojení akné. Na základě toho doporučila Global Alliance for Improve Outcomes in Acne v posledním publikovaném doporučení (2018) (14) léčbu do kompletního zhojení plus jeden měsíc navíc. Ve stejném smyslu vyznívaly závěry přednášek (on-line kongresy EADV 2020, 2021, EADV kongres Milán 2022 [11, 13]). Optimální celkově užitá dávka nebo pokračování terapie ideálně ještě 1–2 měsíce po zhojení projevů s sebou přináší minimální riziko exacerbace projevů akné po vysazení izotretinoinu.

Prevence IIAF- WOSS. Před zahájením léčby je nutno vyčlenit malou podskupinu pacientů s acné conglobata s výrazně zánětlivými projevy. U nich může léčba izotretinoinem aktivovat fulminantní akné, obzvláště pokud je léčba zahájena vysokými dávkami léku (isotretinoin-induced acné fulminans without systemic symptoms a isotretinoin-induced acné fulminans with systemic symptoms – viz výše). K prevenci IIAF u závažných zánětlivých forem akné je vhodné v úvodu léčby přidání perorálního kortikoidu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den na 2–4 týdny současně s nízkou dáv-

kou perorálního izotretinoinu. Izotretinoin by potom měl být postupně dle tolerance navýšován po dobu 3–5 měsíců. Naopak dávka kortikoidu by měla být postupně snižována až do vysazení. U extrémně zánětlivých forem akné je možné zahájit léčbu kortikoidem 14 dnů před léčbou izotretinoinem. Dávky léků je nutno titrovat při každé návštěvě, proto jsou zpočátku vhodné kontroly pacientů po 14 dnech. Výše uvedená kombinace léků se velmi osvědčila – nedochází ke zhoršení nálezu po zahájení léčby perorálním izotretinoinem, tím ani k následnému jizvení a nežádoucí účinky terapie jsou minimální (11, 15).

Další skutečnosti týkající se léčby perorálním izotretinoinem byly popsány v řadě článků a knih (např. 9, 16). V posledních letech nedošlo k zásadnějším změnám a nejsou proto v tomto článku zmiňovány.

Úloha antihistaminik v léčbě akné

Úloha histaminu a antihistaminik v léčbě akné nebyla dosud v české dermatologické literatuře dle mého nejlepšího vědomí uvedena. Na evropských kongresech byla tato problematika diskutována profesorem Schallerem na on-line EADV sympóziu v květnu 2021 (15) a profesorem Zoubolisem na EADV kongrese v Miláně v září 2022 (13), existují i publikovaná data. Závěry jsou následující:

Histamin hraje možnou roli v patogenezi akné, neboť je zánětlivým moderátorem v procesu imunitních reakcí u zánětlivé akné. *Cutibacterium acnes* mění pH mikroprostředí vlasového folikulu, to je pak optimálním pro produkci histaminu nebo histaminu podobných produktů vedoucí ke svědění u pacientů s akné. *In vitro* studie identifikovaly histaminové receptory a redukci hladin skvalenu antihistaminiky na sebocytech, na kterých byla zkoušena role histaminu v produkci mazu. **Antihistaminika** jsou antagonisty H1- receptoru, patří k nejvíce užívaným lékům. Protože zánětlivá reakce aknézních lézí je zprostředkována uvolněním histaminu a leukotrienů, zavedení antihistaminik může efektivně zabránit tvorbě nových lézí akné a významně ovlivnit hojení starších lézí. Navíc, H1 receptor je exprimován v mazových žlázách a antagonist H1 receptoru významně snižuje hladiny skvalenu vedoucí

k nové možnosti pro léčbu akné jako inhibitor produkce mazu (17). Redukcí zánětu a množství mazu mohou mít antihistaminika synergický efekt s izotretinoinem. Tím mohou umožnit redukci jeho dávky, což může vést ke snížení možných nežádoucích účinků při terapii perorálním izotretinoinem a ke snížení acné flares. Desloratadine je primárním, aktivním metabolitem loratadinu. Starší studie ukázaly, že desloratadine je přibližně 10–20× silnější ve vazbě na H1 receptor než loratadine *in vitro* a má 2,5–4× vyšší antihistaminovou potenci u zvířat (18, 19). Desloratadine má i signifikantně delší poločas než loratadine (20). *In vitro* studie ukázaly, že desloratadine zabraňuje uvolňování nebo vzniku četných zánětlivých mediátorů včetně IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, prostaglandinu, leukotrienu, tryptázy a histaminu (21, 22, 23). Další jeho výhody jsou bezpečnost a neexistující interakce s izotretinoinem.

Projevy akné může doprovázet svědění (24). To může mít signifikantní vliv na kvalitu života pacientů s akné. Svědění u akné je tedy důležitým léčebným cílem. Zde se nabízí další možnost užití antihistaminik. V řadě studií (25, 26) bylo při léčbě antihistaminiky svědění aknézních morf méně časté.

Důležitá je i otázka tvorby jizev. Na základě skutečnosti, že mastocyty hrají centrální roli v remodelaci kůže a fibróze, může být průběh akné komplikován tvorbou jizev (27). Proto stabilizátory mastocytů, jako je ketotifen a také antagonisté H1- receptorů mají preventivní vliv na vznik jizev (28). Další zvažovaným účinkem antihistaminik je antianxiózní efekt sedativních antihistaminik.

Existuje několik studií prokazujících zlepšení efektu léčby (nižší počet zánětlivých, eventuálně i nezáánětlivých lézí), nižší intenzitu nežádoucích účinků léčby perorálním izotretinoinem (snížení erytému, acné flare), snížení svědění a celkově lepší toleranci léčby při kombinované léčbě perorálním izotretinoinem s desloratadinem oproti léčbě perorálním izotretinoinem samotným (25, 26, 29, 30). Autorka sama pozitivní zkušenosti s touto kombinovanou léčbou u 12 pacientů se závažnou formou akné, první výsledky byly předneseny na Česko-slovenských kongresech 2022 (Jasná, Olomouc) a na konferenci Akné a obličejové dermatózy v listopadu 2022 v Brně.

Lze tedy shrnout, že antihistaminika mají důležitou roli v léčbě acné vulgaris. Jsou to účinné protizánětlivé léky, snižují lipogenezi v sebocytech. Dále redukuje nebo předchází s izotretinoinem spojeným nežádoucím účinkům na kůži, mají preventivní vliv na subklinické svědění a obličejový otok. Protizánětlivý efekt může zřejmě snížit formování jizev a zlepšit klinické zarudnutí a další symptomy. Antihistaminika tedy zasahují do progresu akné a mohou být novým lékem v léčbě akné (31, 32). Navíc, kombinace perorálního izotretinoinu s antihistaminikem by mohla být preferována před léčbou samotným izotretinoinem s cílem zvýšení účinnosti léčby, spokojenosti a tolerance u pacientů. Další studie jsou vhodné.

Lékařská kosmetika. Při léčbě závažných forem akné se nesmí zapomínat na doporučení

správně zvolené lékařské kosmetiky. Ta je důležitým doplňkem léčby. Její pravidelné užívání snižuje jinak časté nežádoucí účinky léků na kůži (suchost, zarůžovění kůže, pálení, fotosenzitivitu apod.). Dermokosmetika zahrnuje čistící prostředky, emolencia, sunscreensy i přípravky korektivně-kamuflážní. Všechny přípravky musí být nedráždivé a nekomedogenní (33).

Následná (udržovací) léčba. Po zhojení všech forem akné včetně závažných je ještě nezbytně nutná léčba udržovací. Ta může být definována jako pravidelné používání vhodného léčebného prostředku k zamezení recidivy akné. Nejlepší efekt má dlouhodobé lokální užívání lokálních retinoidů. Léčbu je nutno provádět pravidelně a dlouhodobě minimálně jeden rok, u závažných forem většinou i několik let (34).

Závěr

Správná terapie závažných forem akné může být dosti složitá. Základním lékem je stále perorálním izotretinoinem. Dermatologové by měli znát postupy při užití tohoto léku včetně nových skutečností a doporučení. U velmi zánětlivých forem je nutná kombinovaná léčba s perorálními kortikoidy k zabránění nebo zmírnění příznaků izotretinoinem indukované acné fulminans. Novou dosud málo známou skutečností je, že antihistaminika zasahují do progresu akné a mohou být novým lékem v léčbě akné, zejména v kombinaci s perorálním izotretinoinem. Léčba závažných forem akné musí být vždy doplněna aplikací správné dermokosmetiky, po zhojení musí následovat udržovací léčba.

LITERATURA

- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 5):8-12.
- Plewig G, Melnik B, Chen W. Acne Classification and Disease Burden. In: Plewig G, Melnik B, Chen W. *Plewig and Klighman's Acne and Rosacea*. ISBN 978-3-319-49273-5 4th ed. Springer Natur Switzerland AG 2019:217-218.
- Dreno B, et al. Development and evaluation of a Global Severity Acne Scale suitable for France and Europe, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:23-48.
- Plewig G, Melnik B, Chen W. Acne fulminans. In: Plewig G, Melnik B, Chen W. *Plewig and Klighman's Acne and Rosacea*. ISBN 978-3-319-49273-5 4th ed. Springer Natur Switzerland AG. 2019:412-416.
- Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):109-117.
- Nevoralová Z. Léčba akné. In: Rulcová J, Benáková N. *Obličejové dermatózy, 2. přepracované a doplněné vydání*. Mladá fronta 2018, ISBN 978-80-2014-4891-0:27-49.
- 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: 0.1111/jdv.13675.
- Nevoralová Z. Izotretinoin v praxi. *Mladá fronta* 2012, ISBN 978-80-204-2695-6.
- 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.
- Kemény D. Isotretinoin: An update on the optimal dose. *Lecture D2T02.1C, 31st EADV Congress Milano, September 7-10, 2022*.
- See, JoAnn. Low doses versus standard doses of isotretinoin in moderate-to-severe acne: Low doses. *Lecture D3T09.1B 31st, EADV Congress Milano, September 7-10, 2022*.
- Zoubolis CH C. Low doses versus standard doses of isotretinoin in moderate-to-severe acne: High doses. *Lecture D3T09.1C, 31st EADV Congress Milano, September 7-10, 2022*.
- Thiboutot TM, Dréno B, Abanmi B, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2), Suppl 1:S1-S23.
- Schaller M. How to manage severe acne with isotretinoin. *Acne symposium. On-line EADV Spring Symposium, May 6-7, 2021*.
- Nevoralová Z. Novinky v léčbě perorálním izotretinoinem, *Dermatologie pro praxi*. 2017;11(1):22-26.
- Pelle E, McCarthy J, Seltmann H, et al. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. *J Invest Dermatol* 2007;128:1280-1285.
- Geha RS, Meltzer EO. Desloratadine: A new, non-sedating, oral antihistamine. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:751-762.
- Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung* 2000;50:345-352.
- Affrime M, Gupta S, Banfield C, et al. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 1):13-19.
- Genovese A, Patella V, De Crescenzo G, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27:559-567.
- Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, et al. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995;4:272-276.
- Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, et al. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1369-1377.
- Reich A, Trybucka K, Tracinska A, et al. Acne itch: do acne patients suffer from itching? *Acta Derm Venereol* 2008;88:38-42.
- Lee HE, Chang IK, Lee Y, et al. Antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1654-1660.
- Thuong, Nguyen Van, Lan, Duong Thi, Hao, Nguyen Trong et al: Efficacy of Oral Isotretinoin in Combination with Desloratadine in the Treatment of Common Vulgaris Acne in Vietnamese Patients, *Maced J Med Sci* 2019;7(2):217-220.
- Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:237-246.
- Yukselen V, Karoglu AO, Oztemiz O, et al. Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int* 2004;20:429-433.
- Yosef A, Dawoud NM, Gharib K. Preliminary evaluation of the clinical efficacy of antihistamines as an adjuvant treatment to isotretinoin for acne vulgaris. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2017;14(1):49-55.
- Pandey M, Agrawal W. Efficacy of Isotretinoin and Antihistamine versus Isotretinoin Alone in the Treatment of Moderate to Severe Acne: A Randomised Control. *Kathmandu Univ Med J* 2019;65(1):14-19.
- Yavari, V. Antihistamines may be used as an "adjuvant" in treatment of all kinds of acne. *Med Hypotheses* 2006; 66:447-448.
- Wang L. Antihistamine: A Useful Medication with Minimal Adverse Drug Reactions to Improve Acne Symptoms and Reduce Sebum Production" (2015). *School of Physician Assistant Studies. Paper 508*.
- Aravitskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;30:926-935.
- Nevoralová Z. Udržovací léčba akné. *Dermatol. Praxi*. 2016;10(1):10-15.