

TĚŽKÉ FORMY AKNÉ A JEJICH LÉČBA – II. ČÁST

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

Dermatovenerologická klinika LF MU a FN Brno

Druhá část publikace je zaměřena na vzácnější formy akné, které svým průběhem a klinickým obrazem patří také mezi těžké typy tohoto onemocnění. Týká se to především *acne tropicalis*, *body-building acne*, *androgenizujícího syndromu*, *SAHA syndromu*, *SAPHO syndromu* a *XYX syndromu*. Současně je věnována pozornost adekvátní léčbě, která nejenže musí splňovat podmínky kombinované terapie systémové a topické, ale v některých případech si vyžaduje i chirurgické řešení.

Součástí práce je přehled nejdůležitějších systémových léků pro léčbu středně těžké a těžké akné.

Klíčová slova: těžké formy akné, klinika, terapie.

SEVERE FORMS OF ACNE AND THEIR TREATMENT (PART II)

Part II is focused on rarer forms of acne which are also included in severe forms of the disease due to their course and clinical picture. These include, in particular, *tropical acne*, *body-building acne*, *androgenizing syndrome*, *SAHA syndrome*, *SAPHO syndrome*, and *XYX syndrome*. Attention is also paid to adequate treatment which not only has to comply with combined systemic and topical therapy, but in some cases also requires surgical treatment.

The paper includes an overview of the most important systemic drugs used for the treatment of both moderate and severe acne.

Key words: severe forms of acne, clinical features, treatment.

Dermatol. praxi 2008; 2(5–6): 230–233

Úvod

V praxi se setkáváme (kromě již v předešlém článku jmenovaných těžkých forem akné) ještě s mnoha dalšími, vesměs také *těžkými formami akné*, za jejichž specifickým průběhem stojí některý z příčinných faktorů o větší intenzitě. Proto také diagnóza vyjadřuje pozadí této příčiny. I když tato skupina aknézního onemocnění není tak častá, je klinický obraz a průběh závažný. Proto i léčba klade důraz na systémové léky doplněné topickými antiaknotiky, ale v některých případech je zásadním řešením chirurgická intervence. U těchto forem akné je tedy součástí terapie co nejdůslednější včasné odstranění hlavní příčiny.

Vzácnější těžké formy akné

Acne tropicalis představuje těžkou formu akné. Klinický obraz je obdobný *acne conglobata*, ale kromě papulopustul, nodulů a drenážních sinusů je stav komplikován velkým sklonem k rozsáhlým purulentním projevům. Mechanické faktory, nadměrné pocení s hyperhydratací kůže sehrávají v podmínkách tropického podnebí podstatnou roli na vzniku této akné, nebo zhoršují doposud lehčí formu akné. Vzhledem k postižení nejen obličeje, ale celých zad, trupu, ramen, horních končetin se také toto onemocnění nazývá *acne generalisata* (3, 5, 12).

Body-building acne – Doping acne je důsledkem užívání androgenně působících steroidů (testosteronpropionát), na výstavbu svaloviny a k dosažení většího fyzického výkonu. Anabolika již během několika týdnů užívání bývají příčinou vzniku těžké akné, či zhoršujícího se klinického obrazu. Vysoké dávky testosteronu zvyšují sekreci mazu, takže zvýšená mastnota kůže je patrná jak v obličeji a ve

kštici, tak na zádech a hrudníku. V krátké době vzniká obraz zánětlivé akné s rozvojem do obrazu *acne conglobata* až *acne fulminans*. Stav může být zhoršen ještě podáváním vysokých dávek vitaminů, které jsou akneiformní (B_1 , B_6 , B_{12}). Navíc u mužů anabolika mohou být příčinou atrofie testes, gynekomastie, hypertrofie prostaty, infertility, které nemusí být vždy plně reverzibilní. U žen vedou k nepravidelnému menstruačnímu cyklu, amenorrhoe a maskulinizaci (např. hirsutismus, androgenní alopecie, zhrubění hlasu). Vedlejšími účinky postihují i jaterní tkáň a mohou způsobit vznik maligního nádoru jaterního parenchymu (3).

Androgenizující syndrom se objevuje u žen se zvýšenou koncentrací androgenních hormonů v séru způsobenou jejich nadměrnou produkcí např. u syndromu polycystických ovarií, či přímo tumorem (např. ovarií, kůry nadledvinek, jaterního parenchymu, androluteom syndromu v graviditě). V klinickém obraze kromě *acne conglobata* jsou další projevy androgenizace (seborea, hirsutismus, androgenní alopecie – maskulinizace, virilizace) (3, 12).

SAHA syndrom (seborea, akné, hirsutismus, alopecie) je projevem hyperandrogenismu.

SAPHO syndrom (synovitis, akné, pustulosis, hyperostosis, osteomyelitis) může postihnout jedince jak mladšího, tak středního věku. Společným projevem u těchto nemocných je aseptická nekróza sternoklavikulárního kloubu. Etiopatogeneze tohoto syndromu není známa, předpokládá se genetická predispozice. Ve srovnání s normální populací se u pacientů se SAPHO syndromem nachází vysoké hodnoty HLA B27. Anaerobní mikrob *Propionibacterium acnes* byl nalezen v osteoartikulárních lézích. Přítomnost protilátek proti chlamydiím u chronické

palmoplantární pustulózy může hrát roli kofaktoru při vzniku SAPHO syndromu (12).

Terapie je symptomatická, podávají se nesteroidní protizánětlivé léky, kortikosteroidy, sulfasalazin. Antibiotika nepřinášejí efekt.

XYX acne conglobata je kombinací konglobované akné s vysoce mastnou pokožkou u jedinců s XYX genotypem. Jedná se o psychopatické jedince se sklonem k agresivitě a kriminalitě. U těchto pacientů však není zvýšená produkce testosteronu či hladina cirkulujících androgenů a projevy *acne conglobata* jsou v návaznosti na XYX genotyp (12).

Terapie

Těžké formy onemocnění často přetrvávají dlouho do dospělosti s následky perzistujících atrofických, hypertrofických a keloidních jizev, jejichž řešení je vždy problematické. S uvedenými fakty úzce souvisí správná a včasná volba terapie. Pozitivní působení léčby vede nejen ke zlepšení až vyhojení akné se zabráněním opakovaných exacerbací, ale optimálně působí na další psychický a fyzický vývoj pacientů.

Těžší a těžké formy akné nereagují již dostatečně efektivně na lokální léčbu a je nutno u nich zvážit léčbu celkovou (9, 11). I v některých případech středně těžké akné není dosaženo očekávaného efektu lokální léčby a neobejdeme se proto bez celkové medikace. Pro celkovou léčbu jsou v popředí především tři skupiny léků, a to antibiotika, izotretinoin a kombinovaná orální kontraceptiva (10). Další skupinou jsou vakcíny, avšak jejich léčebných možností se využívá méně.

Terapie acne papulopustulosa III. a IV. stupně vyžaduje již většinou systémovou léčbu (antibiotika,

izotretinoin, u žen kombinovaná orální kontracepce), která se s výhodou doplňuje dle klinického obrazu onemocnění topickými léky (tretinoin, benzoylperoxid, azelaová kyselina, dermokosmetické přípravky) (2, 6, 16, 19).

U **acne conglobata** je nutná terapie celková, především isotretinoinem (pokud tomu nebrání kontraindikace), širokospektrá antibiotika a u žen i hormonální léčba. Kombinuje se také s lokálními přípravky (antibiotika, benzoylperoxid, retinoidy, azelaová kyselina, dermokosmetika), dle klinického obrazu a individuálně se vyskytujících vedlejších účinků příslušných léků (6, 17).

Přehled systémových léků a mechanismus účinků

Antibiotika jsou zastoupena zejména tetracyklinovou řadou (např. minocyclin, doxycyclin), erytromycinem, azithromycinem a clindamycinem. Nejběžnější jsou podávány tetracyklinové deriváty (15).

Mechanismus účinků antibiotik je hlavně anti-mikrobiální, léčba vede k redukcí počtu *Propionibacterium acnes*. Působí i protizánětlivě díky snižování chemotaxe polymorfonukleárů a popsán je i mírný sebastatický účinek. Jejich hlavní efekt spočívá tedy v redukcí zánětlivých lézí, nemají ale účinky komedolytické. Prostupují do folikulárního kanálu komedonů či papulopustul sebaceózními žlázami a epitelem infundibula. Tetracyklinová antibiotika účinkují bakteriosticky ovlivňováním syntézy proteinů v bakteriální buněčné stěně prostřednictvím útlu acylace aminokyselin v oblasti ribozomů při tvorbě peptidových řetězců (12, 15, 17). Jsou prospěšná imunomodulačním účinkem. Nevýhodou tetracyklinových antibiotik je fototoxicita, což omezuje jejich podávání ve slunné letní měsíce. Efekt léčby se dostavuje většinou od 4. týdne a neoptimálnější dopad léčebného účinku se dostavuje kolem 6.–8. týdne medikace. Délka kúry bývá dle výsledků léčby v rozmezí 3–6 měsíců, ve výjimečných případech v sestupném dávkování až po dobu 12 měsíců.

U *azithromycinu* se preferuje účinek na zánětlivé morfy akné v nezatěžujícím pulzním podávání, které je umožněno na základě jeho protrahovaného účinku. Terapeutické koncentrace azithromycinu se ve tkáních udržují sedm dnů po absorpci poslední podané dávky. Je uváděno několik nejvhodnějších možností dávkování dle závažnosti akné (7). Farmakokinetické studie ukazují, že v aknózních lézích dochází ke kumulaci léku po osmi dnech léčby. Azithromycin dosahuje vysoké hladiny v kůži a má vysoký imunomodulační vliv, což je velmi podstatná vlastnost u léčby akné. Účinkuje na *Propionibacterium acnes* i na sekundární patogeny. Není fototoxický, takže jeho podávání je možné i přes letní měsíce.

Clindamycin je syntetický derivát linkomycinu. Je účinný jak na *Propionibacterium acnes*, tak na gramnegativní mikroby.

Izotretinoin (kyselina 13-cis retinová) patří do první nearomatické generace retinoidů jako jediný retinoid s mohutně vyjádřeným sebosupresivním účinkem. Absorpce po perorálním podání s jídlem je rychlá a dosahuje vrcholu po jedné hodině. V mechanismu účinků dominuje *přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů* se specifickým působením na proliferující sebaceózní epitel. Tím dochází k potlačení sekrece mazu až o 70–93 %. Uvolňuje buněčnou adhezi, čímž vede k vyprazdňování komedonů a jejich tvoření, má také účinky imunomodulační. Potlačuje růst *Propionibacterium acnes* a omezuje chemotaxi neutrofilů a monocytů. Izotretinoin má tedy komplexní působení na etiopatogenní faktory akné (3, 5, 17). Denní dávka se pohybuje od 0,2 mg/kg/den do 1,0 mg/kg/den, přičemž maximální dávka je určena na 100–120 mg/kg, některé studie přepočítají 150 mg/kg. Optimální trvání kúry je 12–20 týdnů. Při nutnosti opakované terapie se volí druhá event. třetí kúra mezi nimiž musí být dodržena minimální pauza 4–6 měsíců.

Izotretinoin je doposud nejvýznamnějším a nejúčinnějším lékem v terapii akné. Je však nutné důsledně respektovat kontraindikace léčby a čelit určitým vedlejším přechodným účinkům léku (10). Nevýhodou je teratogenita, proto při indikaci ženám ve fertilním věku je nutno vyloučit graviditu a zajistit antikoncepci (nejlépe kombinovaná orální kontracepce a mechanická ochrana) měsíc před zahájením kúry izotretinoinem, v průběhu kúry a celý měsíc po ukončení léčby izotretinoinem. Navíc je zapotřebí měsíc před léčbou, v průběhu podávání izotretinoinu a měsíc po jeho ukončení provádět těhotenské testy.

Izotretinoin je především určen pro těžké formy akné, dále akné s rozsáhlým postižením, akné nereagující na celkovou léčbu antibiotiky, akné s psychickou alterací a akné s tendencí k hojení hypertrofickými a keloidními jizvami (10, 12).

Vedlejší účinky izotretinoinu jsou jednak **lokální**, jednak **systémové**. Kožní změny jsou především patrné na mukokutánních přechodech (cheilitida, suchost nosní sliznice, rohovky a spojivky – tzv. suchý oční syndrom – blepharoconjunctivitis, suchost kůže, sklon k tvorbě ekzémových projevů aj.). Zvýšená vnímavost ke slunečnímu záření je dána ztenčením stratum corneum a ztrátou melaninové ochrany. Tyto projevy nezpůsobuje senzitivita na UV záření (12).

Ze systémových vedlejších účinků se setkáváme u některých pacientů s bolestmi kloubů, svalů, bederní páteře a pobolíváním hlavy (14). Pokud je však intenzivní bolest hlavy spojena s poruchou koncentrace, emocionální labilitou, únavností až

ospalostí, paresteziemi a se zastřeným, neostrým viděním, může znamenat rozvíjející se benigní intrakraniální hypertenzi jako projev pseudotumoru mozku. Tento stav může být v souvislosti se současnou medikací tetracyklinovými antibiotiky, proto jsou při léčbě izotretinoinem kontraindikována. I tato komplikace, stejně jako ostatní vedlejší účinky odezní do pěti dnů po vysazení. Lék je možné po úpravě stavu nasadit znovu, ale v nižších dávkách.

Teratogenita, embryotoxicita je shodná u všech retinoidů včetně izotretinoinu. Retinoidy jsou řazeny mezi silně teratogenní léky (12).

Kancerogenita nebyla u retinoidů zaznamenána, naopak jsou účinné proti růstu tumorů, a proto se užívají jako chemoprevence u různých maligních nádorů.

Mutagenní účinek na tvorbu spermií nebyl prokázán. Izotretinoin v terapeutických dávkách neinhibuje spermatogenezi a nevede k poškození motility spermií a jejich morfologie. Teratogenita se na ženy nepřenáší ejakulátem nebo spermiemi.

Antiandrogeny a kombinovaná orální kontraceptiva mají účinek na pleť žen s problematikou *acne vulgaris*, *seboroe*, *hirsutizmu*, *androgenní alopecie* a u *hyperandrogenních* stavů. Dále je vhodné hormonální léčbu doporučit u projevů perzistujících zánětlivých morfů především v dolní polovině obličeje anebo v návaznosti na menstruační cyklus u žen s normálními hladinami sérových androgenů. Jedním z neklamných důkazů o podstatné roli androgenů v etiopatogenezi aknózního onemocnění jsou pozitivní výsledky dosahované antiandrogenní medikací (9, 13, 19). Dle chemické struktury existují steroidní (cyproteronacetát, spironolacton, chlormadinon) a nesteroidní (flutamid) sloučeniny. Antiandrogenní účinek kombinovaných orálních kontraceptiv závisí na antiandrogenně působícím progestinu. Je dán schopností kompetitivní vazby s androgenními receptory, vysokou vazebnou selektivitou k receptorům pro androgeny a progesteron. Zvyšováním koncentrace SHBG (sex hormone binding globulin) v plazmě dochází ke zvýšení podílu vázaného, biologicky neúčinného testosteronu. Antiandrogeny blokují metabolismus testosteronu na dihydrotestosteron inhibicí enzymu 5-alfa-reduktázy a kompetitivní inhibicí na úrovni receptorů v cílových buňkách (13, 17). Klinicky významné jsou i další aspekty farmakologického působení, jako je hypotalamohypofyzární suprese antigonadotropním a antikortikotropním účinkem. Nejúčinnější je stále použití antiandrogenu cyproteronacetátu v kombinaci s ethinylestradiolem. Jedním z dalších antiandrogenů je chlormadinonacetát v kombinaci s ethinylestradiolem. Slaběji antiandrogenně působící gestageny, jako je dienogest a drospirenon jsou v kombinaci s ethinylestradiolem součástí novějších kombinovaných preparátů (13).

Pokud volíme léčbu kombinovaným orálním kontraceptivem je důležité si uvědomit, že starší kontraceptiva vzhledem k charakteru gestagenní komponenty s určitým androgenním působením mohou akné zhoršovat.

Vakcíny představují racionální terapii středně těžkých forem akné. Perorální vakcíny ve formě tab-

let nebo kapslí (obsahem jsou kmeny *Propionibacterium acnes* a stafylokoků), se užívají dle schématu a umožňují i několikaletou aplikaci (18).

K dalším terapeutickým možnostem, které buď doplňují léčbu akné, nebo se využívají k léčbě následných stavů, patří např. chirurgické metody, terapie pomocí laserů, kryoterapie, fototerapie (biolam-

py, modré světlo), lékařská kosmetika, životospráva, psychoterapie (1, 4, 8).

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

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

Literatura

1. Benáková N. Fototerapie akné. Referátový výběr z dermatovenerologie 2004; 46(speciál II): 25–27.
2. Benáková N. Léčba akné v praxi. Practicus 2006; 5(3): 106–110.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Martin: Osveta, 2001: 872–876.
4. Cunliffe WJ, Goulden W. Phototherapy and acne vulgaris. Br. J. Dermatol. 2000; 142: 855–856.
5. Cunliffe WJ, Gollnick H. Acne. Diagnosis and management. 1. vyd. London: Martin Dunitz Ltd., 2001: 166 s.
6. Degitz K, Ochsendorf F. Pharmacotherapy of acne. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2008; 9(6): 955–971.
7. Fernandez-Obregon C. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 2000; 39: 45–50.
8. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology 2008; 58(3): 387–394.
9. Harper JC. Tailoring individualized treatment plans for acne. Cutis 2008; 81(1 Suppl): 23–25.
10. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. Dermatologic Therapy 2008; 21(2): 86–95.
11. Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfield LF. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. Pediatric Dermatology 2008; 25(Suppl): 1–14.
12. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea, 3rd Completely Revised and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2000: 744 s.
13. Rich P. Hormonal contraceptives for acne management. Cutis 2008; 81(1 Suppl): 13–18.
14. Selcoki Y, Gorpelioglu C, Turgut F, et al. Isotretinoin: is there any arrhythmic effect? International Journal of Dermatology 2008; 47(2): 195–197.
15. Simonart T, Dramaix M, Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. British Journal of Dermatology 2008; 158(2): 208–216.
16. Štork J. Akné a příbuzné dermatózy. In: Štork J, et al. Dermatovenerologie. Praha: Galén Karolinum, 2008: 291–296.
17. Thiboutot DM. Overview of acne and its treatment. Cutis 2008; 81(1 Suppl): 3–7.
18. Viktorinová M, Koukalová D, Karlová I, et al. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. Čes. slov. Derm 2005; 80(4): 199–200.
19. Vohradníková O. Terapie akné. Practicus 2005; 4(4): 172–174.

Další literatura u autorky.