

ACNE VULGARIS

– OD ETIOPATOGENEZE PO TERAPII

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

Dermatovenerologická klinika, FN Brno

Acne vulgaris patří mezi multifaktoriální onemocnění. Postihuje téměř ve 100% prevalenci mladé lidi mezi 12.–17. rokem života. Rozdílnost je v závažnosti onemocnění. S hlubším poznáním základních etiopatogenetických faktorů úzce souvisí včasná a adekvátní – kauzální volba terapie. V dnešní době je právem ceněna léčba kombinovaná.

Klíčová slova: acne vulgaris, etiopatogeneze, terapie.

ACNE VULGARIS FROM ETIOPATHOGENESIS TO THERAPY

Acne vulgaris can be characterized as a multifactorial disease. In the nearly 100% prevalence the young persons of the age between 12.–17. years are affected. There is a difference in the severity of disease. Along with better knowledge of etiopathologic factors the choice of suitable, adequate and prompt therapy is to be used. Preferable, correct and contemporary is the combined therapy.

Key words: acne vulgaris, etiopathogenesis, therapy.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 1: 17–18

Úvod

Akné se řadí mezi neinfekční multifaktoriální onemocnění, neboť na jeho vzniku se podílí více faktorů. Patří mezi nejčastější chorobu, která postihuje především mladé lidi v pubertálním věku.

Vzhledem k multifaktoriální patogeneze akné je hlubší poznání a rozlišení jednotlivých etiopatogenetických faktorů velmi důležité, neboť od něj se odvíjí správné a kauzální terapeutické postupy.

Etiopatogeneze

Etiopatogenetickým základem je chronický zánětlivý proces pilosebaceózní jednotky. Vzniká ucpáním vývodu sebaceózního folikulu a pokračuje rozvojem jak nezáánětlivých (mikrokomedony, uzavřené komedony, otevřené komedony), tak zánětlivých lézí (papuly, pustuly, noduly, cysty). Postiženy jsou především oblasti kůže bohaté na folikuly mazových žláz, což je obličej, horní polovina zad a horní polovina trupu.

V dnešní době převládá jednoznačně názor, že v patogenezi akné hraje prvořadou roli nadměrná tvorba mazu, retence rohoviny v ústích folikulů a kolonizace anaerobním mikrobem *Propionibacterium acnes* s následnou tvorbou zánětlivých mediátorů ve folikulu i okolní tkáni (3, 8).

Seborea a hyperkeratinizace jsou stimulovány především hormonálními změnami, které jsou dány jednak zvyšující se **hladinou androgenů** v pubertě, ale také **zvýšenou citlivostí receptorů pro androgeny mazových žláz** i při jejich normální hladině (1, 3). Hyperkeratóza v ústích sebaceózních folikulů vede k retenci mazu a ke vzniku mikrokomedonů, které jsou prekurzory všech dalších morf akné. Komedogeneze je časným projevem akné a vede postupně k zánětu, v němž dominují CD 4+ a Th-1

buňky. Hromaděním mazu a epitelii dochází k rozšiřování kanálků a postupnému vzniku uzavřených a otevřených komedonů.

Bakteriální flóra folikulů, především nepřímé působení anaerobního mikroba *Propionibacterium acnes*, sehrává důležitou roli v rozvoji zánětlivých projevů (4, 8). Mechanismus působení tohoto mikroba spočívá v produkci biologicky aktivních látek přispívajících ke **vzniku zánětu**. Postupně dochází k infiltraci folikulárního epitelu lymfocyty a následné ruptuře stěny folikulu. Průnik mazu, keratinu, mikroorganismů do dermis vede k prudké reakci okolní tkáně a chemotaxi lymfocytů, neutrofilů a obrovských mnohobuněk. Následkem je vznik papul, pustul, nodulů a cyst. Na základě rozvoje nezáánětlivých a zánětlivých projevů se vytváří klinický obraz lehčí, středně těžké a těžké formy acne vulgaris. Rozmanitost a tíže klinického obrazu bývá často umocněna splýváním zánětlivých lézí a komplikacemi hojení.

V rámci etiopatogeneze je nutné zdůraznit i podíl **genetických faktorů** s vlivem na velikost a aktivitu sebaceózních žláz, včetně zvýšené citlivosti receptorů pro androgeny (8). Uvažuje se o polygenně vázané dědičnosti.

Imunologické procesy sehrávají určitou roli při rozvoji a přetrvávání zánětlivých projevů. Rozsah zánětlivé reakce a klinická závažnost onemocnění koreluje se stupněm imunity vůči *Propionibacterium acnes* (8, 10).

Na rozvoj či chronický průběh onemocnění může mít vliv ještě řada dalších faktorů s individuální vnímavostí každého pacienta. Mezi takové patří např. některé potraviny, ohniska infekce, horečnaté

stavy, fyzická zátěž s nadměrným pocením, psychosomatické problémy, zažívací problémy, mechanické faktory, sluneční záření, některé chemické látky.

Akneiformní erupce je vyvolána některými léky, jejichž vedlejším účinkem jsou projevy podobné akné (např. sloučeniny jódu, brómu, některá antiepileptika, sedativa, glukokortikoidy, androgeny, vitaminy B1, B6, B12) (11).

Terapie akné

Volba terapie vychází ze závažnosti klinického obrazu akné (formy akné) a typu pleti. Vzhledem k multifaktoriálnímu charakteru onemocnění a nejběžnějšímu klinickému obrazu smíšené akné s výskytem jak nezáánětlivých, tak zánětlivých morf je téměř u každého pacienta indikována terapie kombinovaná. Pokud má terapie splňovat všechny důležité požadavky, je třeba neopomíjet důslednost a trpělivost jak ze strany lékaře, tak pacienta.

Lokální terapie

Je indikována především u lehké až středně těžké akné a jako součást celkové léčby. Její významné místo je v terapii udržovací a preventivní, pro což jsou vyhrazeny přípravky bez obsahu antibiotik (především topické retinoidy a azelaová kyselina). Dle klinického obrazu a formy akné volíme především terapii retinoidy, antibiotiky, benzoylperoxidem a azelaovou kyselinou.

Topické retinoidy (obsahují kyselinu vitamínu A – tretinoin a analoga) jsou pro své především komedolytické účinky volbou v léčbě komedonální akné. Uvolňují komedony již vytvořené, novější prostředky (např. adapalen) zasahují i do jejich tvorby. Zabírají tak vzniku mikrokomedonů, čímž omezují rozvoj dalších morf, jako jsou komedony a papulopustuly.

Vzhledem k ovlivnění buněčné proliferace a diferenciace, imunomodulaci, ovlivnění zánětu a tvorby mazu se uplatňují i v léčbě zánětlivých projevů, neboť jejich protizánětlivé účinky jsou jak přímé, tak nepřímé (4, 5, 6). V tomto směru jsou velmi pozitivně hodnoceny retinoidy třetí generace (zejména adapalen).

Přínosná je kombinace s dalšími lokálními prostředky, zejména ze skupiny antibiotik, ale také s benzoylperoxidem či azelaovou kyselinou. Retinoidy mají význam také jako součást celkové terapie a nezastupitelné místo mají v období udržovacího a preventivního působení, poněvadž svými účinky napomáhají udržet remisi onemocnění. Jsou tedy lékem volby nejen u acne comedonica, ale vzhledem ke svým účinkům jsou důležitým kombináčním prvkem ostatních antiaknózních léků.

Benzoylperoxid má především inhibiční účinek na *Propionibacterium acnes*, přičemž jeho antibakteriální efekt se uplatňuje v hloubce pilosebaceózní jednotky. Zde jeho okysličující vlastnosti účinně snižují počty *Propionibacterium acnes*. Benzoylperoxid má také keratolytické vlastnosti, nepatří však mezi komedolytika. Na rozdíl od antibiotik nevede k bakteriální rezistenci (7, 9). Přípravků s obsahem benzoylperoxidu je možno využít při léčbě acne papulopustulosa a dále v kombinaci jak s lokálními antiaknózními terapiemi, tak při celkové léčbě.

Lokální antibiotika účinkují především antimikrobiálně, neboť vedou k supresi *Propionibacterium acnes* v sebaceózních folikulech, a mají tak významný protizánětlivý efekt. V klinickém obraze tak způsobují snižování počtu zánětlivých projevů a omezují jejich tvorbu. Nemají však komedolytický efekt (2, 4). Nevýhodou je vzrůstající bakteriální rezistence, které se preventivně čelí kombinací s lokálními retinoidy, benzoylperoxidem nebo azelaovou kyselinou. Ze stejného důvodu je doporučena aplikace lokálního antibiotika na dobu 2–3 měsíců a v léčbě dále pokračovat některým z uvedených topických léků.

Azelaová kyselina se v léčbě akné uplatňuje svým komedolytickým, antibakteriálním a protizánětlivým efektem. Vede k supresi nejen *Propionibacterium acnes*, ale např. i *Staphylococcus epidermidis*, aureus a kvasinkám (13). Má pomalejší nástup účinků, ale aplikace je možná dlouhodobá, nevyvolává bakteriální rezistenci. Kyseliny azelaové je možné také používat v kombinaci s dalšími lokálními a celkovými antiaknózními léky. Jsou také známy její účinky v zesvětlování pigmentových skvrn.

I u lokálních léků je možný výskyt určitých vedlejších účinků. Většinou se vyskytují v prvních dnech aplikace retinoidů, benzoylperoxidu a azelaové kyseliny. Nejčastěji se jedná o mírný stupeň podráždění,

kteří se projevuje erytémem, drobným olupováním, pocitem štípání či svědění. Je proto vhodné lokální přípravky otestovat na menší ploše obličeje a dále individuálně postupovat prodloužováním doby expozice dle snášenlivosti externa.

Systémová terapie

Je indikována především u těžších a velmi těžkých forem akné, anebo pokud dosavadní, byť důsledná lokální terapie nepřinesla zlepšení klinického obrazu. V dnešní době se volí zejména mezi celkově podávanými antibiotiky, isotretinoinem a u žen kombinovanou orální kontracepcí (COC) s pozitivním účinkem na pleť. Další možností je vakcinoterapie.

Antibiotika, především tetracykliny, clindamycin a makrolidy (erytromycin, azithromycin), mají schopnost prostupovat do folikulárního kanálu buď cestou mazových žláz, nebo epitelu folikulárních kanálků. Mají významný antimikrobiální a protizánětlivý efekt, což se v klinickém obraze projevuje úbytkem zánětlivých projevů a potlačením jejich tvorby (8). Antibiotika nemají vliv na komedony – nejsou komedolytická. Podávají se v dlouhodobějších 3–6 (event. až 8) měsíčních kúrách v sestupném dávkování.

Aktuálním problémem, stejně jak u lokálních antibiotik, jsou celosvětově vzrůstající procenta rezistentních *Propionibacterium acnes* a *Staphylococcus epidermidis* převážně k tetracyklinové řadě a erytromycinu.

Isotretinoin (13-cis retinová kyselina) patří do skupiny retinoidů. V mechanismu účinků dominuje inhibiční vliv na mazové žlázy a na dozrávání sebcytů, což vede k potlačení sekrece mazu o 70–90%. Uvolňuje buněčnou adhezi, čímž vede k vyprazdňování komedonů a zabraňuje jejich tvorbě. Potlačuje růst *Propionibacterium acnes* a omezuje chemotaxi neutrofilů a monocytů (8, 10). Nezanedbatelné jsou také imunomodulační účinky. Isotretinoin tak působí na všechny čtyři podstatné etiologické faktory akné.

Optimální trvání léčebné kúry je 12–16 (event. až 24) týdnů – dle denní a celkové totální dávky.

Literatura

1. Arenberger P. Akné – hádanka pro dermatovenerologa, pediatra, imunologa, psychologa, kosmetičku... Akné Report 2003, 2: 2.
2. Benáková N. Léčba akné v praxi. Practicus 2006, 5: 106–110.
3. Cunliffe WJ, Gollnick H. Acne. Diagnosis and management. London: Martin Dunitz Ltd, 2001. 166 s.
4. Dreno B. Antimicrobial strategies help reduce bacterial resistance risk. Acne briefs international 2001, 4: 1–8.
5. Finsterle J. Adapalen-farmakologická charakteristika lokálního retinoidu nové generace. Čes.-slov. Derm. 2003, 2: 79–82.
6. Gollnick H. Topical retinoids provide a new approach to treating inflammatory acne. Acne briefs international 2001, 3: 1–8.
7. Haider A, Shaw JC. Léčba acne vulgaris. JAMA-CS, 2004, 12: 807–817.
8. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2000. 744 s.
9. Rulcová J. Akné-terapeutické možnosti. Akné – moderní trendy v léčbě. Trendy v medicíně 2001/02, 3: 3–7, 8–10.
10. Rulcová J, Vaněčková J, a kol. Léčba acne vulgaris. Kazuistiky pacientů léčených Roaccutanem. Praha 2001. 177 s.
11. Rulcová J. Diferenciální diagnostika akné a akneiformních erupcí. Trendy v medicíně 2002, 4: 4–8.
12. Shaw J. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. Am J Clinic Dermatol 2002, 3: 571–578.
13. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000, 2: 47–50.
14. Materiály sympozia: New Findings in Managing Acne Patients. 14th EADV, London 2005.
15. Informační materiály Roaccutane Program prevence početí vydané firmou ROCHE 2006.
16. Informační materiály Aknenormin vydané firmou HERMAL KURT Hermann 2006.

Indikací k léčbě isotretinoinem jsou těžké formy akné (acne nodulocystica, conglobata) s nedostatečnou odezvou na správně dávkované perorální antibiotikum (8, 10, 14).

Tak jako u každé perorální léčby je nutno respektovat kontraindikace léku, je tomu i u isotretinoinu. Jednou z nejdůležitějších kontraindikací je gravidita a kojení. Lék je teratogenní, a proto ženy ve fertilním věku musí souhlasit s nasazením spolehlivé metody antikoncepce (nejlépe kombinované hormonální kontraceptivum) doplněné ještě některou z bariérových metod (14, 15, 16).

Kombinovaná hormonální kontraceptiva jak s obsahem antiandrogenu, tak s pozitivním účinkem na pleť mají svůj efekt založený na potlačení stimulace pilosebaceózní jednotky androgeny a následném potlačení tvorby mazu (8, 12). Jejich užití je možné u žen, které trpí akné, seboréou, projevy hirsutizmu, androgenní alopecie a u hyperandrogenních stavů, pokud nemají kontraindikace hormonální terapie. Léčba se nasazuje vždy ve spolupráci s gynekologem a dle závažnosti s endokrinologem.

Vakcinoterapie je indikována u zánětlivých projevů akné se středně těžkou závažností. V dnešní době se preferuje podávání tablet nebo kapslí, které obsahují speciálním postupem získanou bakteriální sušinu.

Závěr

V současné době je jednoznačně preferována kombinovaná terapie akné, neboť přináší žádaný efekt vzájemně se potencujícími a doplňujícími účinky jednotlivých antiaknózních přípravků. Výsledkem je kauzální působení na základní etiopatogenetické faktory akné tak, že je ovlivněno současně více mechanismů, které se na této chorobě podílejí.

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.
Dermatovenerologická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jrulcova@fnbrno.cz