

SUVREMENI PRISTUP PATOGENEZI I LIJEČENJU ACNE

Brajac, Ines

Source / Izvornik: **Medicina, 2003, 39, 5 - 7**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:371755>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



SUVREMENI PRISTUP PATOGENEZI I LIJEČENJU ACNE

CURRENT CONCEPTS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ACNE

Ines Brajac

SAŽETAK

Acne su bolest pilosebacealne jedinice kože s raznovrsnom kliničkom slikom. Bolest nastaje pod utjecajem više čimbenika, pri čemu najveću važnost ima pojačana produkcija loja, poremećaj orožnjavanja folikula, naseljavanje bakterija u pilosebacealni kanal te spremnost folikula na upalnu reakciju. Liječenje uključuje lokalne protuupalne pripravke, antibiotike i sredstva za ljuštenje kože, sistemske antibiotike, lokalne i sistemske retinoide, te hormonske agoniste i antagoniste. Svrha je članka pregled patogeneze i terapije, uz posebni osvrt na nove mogućnosti liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: acne vulgaris, patogeneza, terapija

UVOD

Acne vulgaris najčešća je upalna bolest pilosebacealne jedinice kože, koja se u različitom intenzitetu javlja u pubertetu u gotovo svake osobe. Budući da su acne bolest složene patogeneze, terapijski pristup koji je usmjeren na više čimbenika ima najbolji uspjeh. Lijekovima se može utjecati na seboreju, keratolitički na komedone i na sam upalni proces. Tijekom proteklih godina stvoreni su lijekovi koji imaju znatno manje nuspojave, te je uz poboljšanu suradnju bolesnika i učinkovitost liječenja mnogo veća.

PATOGENEZA

Lojna hiperplazija: uloga loja U gotovo svih bolesnika s acne postoji seboreja i prisutnost krupnih lojnica, što uzrokuje pojačano stvaranje loja¹. Proizvodnja loja pod snažnim je utjecajem androgena koji dovode do

ABSTRACT

Acne vulgaris is a disease of the pilosebaceous unit of the skin and may present in a wide variety of clinical forms depending on the type, number and severity of the predominant lesion. The driving forces for the development of acne are an increased sebum production, ductal cornification, bacterial colonisation of the pilosebaceous duct and inflammation. Various effective treatments include topical anti-inflammatory, antibiotic and peeling agents, oral antibiotics, topical and oral retinoids, and hormonal agonists and antagonists. The purpose of this paper is to provide a review of the pathogenesis and treatment of acne with special emphasis on the new concepts of therapy.

Key words: acne vulgaris, pathogenesis, therapy

promjena u ciljnim stanicama kože. Najvažniji androgen je testosteron koji se pretvara u sebotima u dihidrotestosteron s izoenzimom 5 α -reduktazom tip 1². Iako su neke studije dokazale povišenu razinu slobodnog testosterona, dehidroepiandrosteron sulfata ili androstenodiona, pacijenti s acne najčešće nemaju endokrinološki poremećaj.^{3,4} Najvjerojatnije objašnjenje za seboreju je preosjetljivost ciljnog organa na normalne razine hormona u krvi.

Poremećaj orožnjavanja folikula i komedogeneza Komedon nastaje zbog povećane produkcije korneocita od strane duktalnih keratinocita⁵. U koži postoje tri oblika folikula (velusni, terminalni i lojnični) koji se i histološki razlikuju. Pojava komedona, pa tako i acne, moguća je samo na lojničnom folikulu. Pretjerano stvaranje roževine, što je rana karakteristika akne, nastaje zbog hiperproliferacije korneocita, smanjene separacije korneocita ili kombinacijom tih čimbenika. Mogući razlozi za povećanu produkciju korneocita jesu komedogeni učinak određenih lojnih lipida, poremećaj kontrole androgena ili retinoida, modulacija citokinima i učinak duktalnih bakterija.⁶

Bakterije Acne nisu infekciозна bolest, ali anaerobna bakterija *Propionbacterium acnes* ima važnu ulogu u proizvodnji upale i nastanku komedona. Kolonije te bakterije, tzv. folikularni filament, čine s korneocitima isho-

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 12. 5. 2002.

Prihvaćeno: 18. 9. 2002.

Adresa za dopisivanje: Dr. Ines Brajac, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju, Krešimirova 42, 51000 Rijeka. Tel. (051) 658-281, e-mail: ines.brajac@medri.hr

dišni materijal za pojavu komedona, a medijatori upale koje luči *P. acnes*, dovode do rupture folikula i upalne reakcije u okolnom dermisu. Terapija koja selektivno reducira populaciju *P. acnes* vrlo je učinkovita, a neuspjesi antibiotske terapije vezani su za rezistentne sojeve ove bakterije koji u zadnje vrijeme predstavljaju velik terapijski problem.^{7,8}

Upala kod acne pokušaj je organizma da lokalizira tvar koja iz distendiranog ili prsnutog folikula prodiru u okolni dermis. Duktalni proupalni medijatori, bakterijskog ali i nebakterijskog podrijetla, potiču upalnu reakciju⁹. Rani je upalni infiltrat limfocitni, a u pustulama su prisutni polimorfonukleari. Upalne acne lezije su polimorfne i predstavljene su makulama, papulama, pustulama i nodusima; ožiljci su česta posljedica. Preosjetljivost na *P. acnes* odgovorna je za velike varijacije u težini upalne slike acne. Jedina je stalna imunološka promjena utvrđena u bolesnika s *acne* visoka razina titra *P. acnes* protutijela.¹⁰

TERAPIJA

Lijekovi za lokalnu primjenu

Benzoil peroxid (BP) blagi je komedolitik i snažan bakteriostatski lijek koji reducira populaciju *P. acnes* stvaranjem kisika u folikulu. Brzo poboljšava i upalne i neupalne lezije, te je lijek izbora u terapiji blage acne, kao i u terapiji održavanja.¹¹

Topički antibiotici Klindamicin i eritromicin se u lokalnim pripravcima primjenjuju kod blage i srednje upalne *acne*. Reduciraju broj *P. acnes* u lojnom folikulu, a posjeduju i nespecifične protuupalne učinke inhibirajući kemotaksu i smanjujući slobodne masne kiseline na površini kože. Nemaju važnost u liječenju komedona te se u terapiji kombiniraju s komedolitikom.¹²

Tretinoin Retinoična kiselina vrlo je jak komedolitik. Normalizira folikularnu keratinizaciju, omogućuje drenažu postojećih komedona i sprječava stvaranje novih. Koristi se kao monoterapija za neupalne akne ili blage do srednje upalne akne. Učinkovit je u kombinaciji s lokalnim antibioticima i BP-om, jer zbog sposobnosti da poveća penetraciju, poboljšava djelovanje drugih sredstava.¹³

Azaleična kiselina koristi se kao 20%-tni pripravak u kremi. Ova dikarboksilna kiselina derivat je *Pityrosporum ovale* i primarno se upotrebljavala za kožne hiperpigmentacije. Bakteriostatik je za niz aerobnih i anaerobnih mikroorganizama, ne izaziva rezistenciju, normalizira keratinizaciju i djeluje nespecifično protuupalno smanjenjem aktivnosti neutrofila.¹⁴

Lijekovi za sistemsku primjenu

Antibiotici Primjenjuju se za srednje teške i teške akne koje ne reagiraju na lokalni tretman, za akne sa sklonošću ožiljcima te za depresivne pacijente s blažom kliničkom slikom.¹⁵ Primarni mehanizam djelovanja je supresija rasta *P. acnes*, a neki antibiotici posjeduju i ne-

specifična protuupalna djelovanja.¹⁶ Najčešće korišteni sistemski lijekovi za liječenje akne jesu tetraciklin hidroklorid ili oksitetraciklin te njihovi lipofilni derivati. Jedna je od ozbiljnih nuspojava tetraciklinske terapije intrakranijalna hipertenzija.

Indikacija za terapiju eritromicinom jest preosjetljivost pacijenata na tetracikline i trudnice u kojih postoji potreba za sistemskom terapijom.

Kod acne koja je rezistentna na tetracikline i eritromicin primjenjuje se cotrimoxazole koji odlikuje dobra podnošljivost i učinkovitost.¹⁷

Hormonska terapija indicirana je u odraslih žena s kasnom pojavom acne ili u žena koje u anamnezi imaju neuspjeh klasične terapije (uključujući isotretinoin). U slučajevima kada je hiperandrogenizam odgovoran za nastanak acne, pacijentica obično uz acne ima nepravilnosti ciklusa ili ovarijalne ciste, premenstrualno pogoršanje acne, upalne promjene u mandibularnoj liniji, seboreju ili blagi hirsutizam. Najčešće korišteni antiandrogeni u dermatologiji su spirinolactone, cyproterone acetate, flutamide i chlormadinone acetate. Oralni se kontraceptivi također koriste u terapiji acne, često u kombinaciji sa specifičnim antiandrogenima.¹⁸

Terapija isotretinoinom Terapija najtežeg oblika acne dramatično je izmijenjena nakon uvođenja sistemskog retinoida isotretinoina (13-*cis*-retinoic acid) 1982. godine. Dvadeset godina poslije, još uvijek se radi o najučinkovitijoj terapiji koja istodobno utječe na sve glavne čimbenike patogeneze: proizvodnja loja,¹⁹ komedogeneza,²⁰ površna i duktalna kolonizacija s *P. acnes*²¹ i kemotaksa monocita.²² Indikacije za liječenje isotretinoinom značajno su se promijenile od njegova uvođenja te se više ne primjenjuje isključivo za teške nodulocistične oblike bolesti, već i za blaže oblike acne kada dolazi do stvaranja ožiljaka, u pacijenata s psihičkim smetnjama vezanim uz acne, za acne koje se poboljšavaju za manje od 50% nakon 6 mjeseci klasične terapije, te kod brzih relapsa bolesti nakon klasične terapije. Nuspojave vezane uz sistemsku primjenu isotretinoina vrlo su brojne, ali rijetko predstavljaju problem. Najveća je zamjerka sistemskim retinoidima njihova teratogenost, te je nuždan izniman oprez u primjenjivanju u žena u fertilnoj dobi.²³

Novi lijekovi

Glavni je preduvjet za učinkovito liječenje acne lokalnim pripravkom dovoljna količina aktivne tvari na mjestu zbivanja u lojnom folikulu. Nove generacije retinoida posjeduju poboljšanu perkutanu absorpciju izmjenom sustava isporuke aktivne tvari, imaju povećanu stabilnost, produžen poluživot, te značajno manji broj nuspojava u usporedbi s prirodnim tretinoinom.²⁴

Adapalen, derivat naftoične kiseline i snažan agonist retinoidnih receptora, kontrolira staničnu proliferaciju i diferencijaciju. Posjeduje protuupalna svojstva, slično kao i prirodni retinoidi, ali uza znatno manje iritacije. Budući da je lipofilan i stabilan, postiže visoke koncentracije u lojnom folikulu.²⁴

Tazaroten je vrlo učinkovit sintetski retinoid koji se upotrebljava i u terapiji psorijaze. Brzo prodire u kožu kada se nanese u gelnoj podlozi, te se pretvara u aktivnu tazaroičnu kiselinu. Nuspojave su slične kao kod tretinoina.²⁴

Nove formule tretinoina Tretinoin Gel Microsfere sadrži mikrosfere s aktivnom tvari. Sistem se upotrebljava i u drugim kozmetičkim pripravcima, a omogućava da se tretinoin zadržava u gornjim slojevima kože, primarno epidermisu, što smanjuje nuspojave. Tretinoin Polymer Cream je formula s tretinoinom i tekućim polimerskim spojem koja značajno poboljšava djelovanje i isporuku aktivne tvari zadržavajući lijek u gornjim slojevima kože i u pilosebacealnom folikulu.²⁴

ZAKLJUČAK

Današnje znanje o brojnim čimbenicima patogeneze i njihovu međusobnom odnosu u nastanku acne, dovelo je do primjene učinkovitijih načina liječenja. Buduće istraživanje mora se usmjeriti na sam ciljni organ, pilosebacealni folikul. Još uvijek postoji potreba za lokalnim pripravkom koji bi utjecao na dva glavna čimbenika u nastanku acne: seboreju i komedogenezu. Retinoid za lokalnu primjenu, učinkovit kao sistemski isotretinoin, ali bez sistemskih nuspojava i teratogenosti, bio bi idealno rješenje.

LITERATURA

1. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1989;69:383-416.
2. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimisi G, Gililand K, Hagari S. Activity of the type I 5- α reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995;105:209-214.
3. Lucky AW, McClure J, Rosenfield RL. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1983;81:70-74.
4. Odland V, Carlstrom K, Michaelsson C. Plasma androgenic activity in women with acne vulgaris and in healthy girls before, during and after puberty. *Clin Endocrinol* 1982;16:243-249.
5. Strauss JS, Klingman AM. The pathologic dynamics of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1960;F5082:779-790.
6. Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ. Pilosebaceous duct obstruction and acne. *Br J Dermatol* 1972;87:327-332.
7. Marples RR. The microflora of the face and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974;62:326-331.
8. Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B. Propionibacterium acnes colonisation in acne and nonacne. *Dermatology* 1998;196:55-58.
9. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:247-253.
10. Webster GF. Inflammatory acne represents hypersensitivity to Propionibacterium acnes. *Dermatology* 1998;196:80-81.
11. Gollnick H. The treatment of acne. *Drugs today* 1992;28:353-361.
12. Bojar R, Eady E, Jones C. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria of the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994;130:329-336.
13. Hughes B, Noriss J, Cunliffe W. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0,05% benzoil peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:165-168.
14. Nazzaro-Poro M, Passi S, Picardo M, Marks R, Plewig G. Beneficial effects of 15% azaleic acid cream on acne vulgaris. In: Marks R: Acne and related disorders. London, Dunitz, 1989.
15. Lever L, Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs* 1990;39:681-692.
16. Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE. The effect of antimicrobial agents on chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1978;70:51-55.
17. Donnet A, Dufour H, Graziani N, Grisola F. Minocycline and benign intracranial hypertension. *Biomed Pharmacother* 1992;46:171-172.
18. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998;196:148-152.
19. Hughes BR, Cunliffe WJ. A prospective study of the effect of isotretinoin on the follicular reservoir and sustainable sebum excretion rate in patients with acne. *Arch Dermatol* 1994;130:315-318.
20. Leyden JJ. New understanding of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S15-S25.
21. King K, Jones DH, Daltry DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982;107:583-590.
22. Pigatto PD, Fioroni A, Riva F, Brugo MA, Morandotti A. Effects of isotretinoin on the neutrophil chemotaxis in cystic acne. *Dermatologica* 1983;167:16-18.
23. Wishart J, Viliger J. Cost-benefit of isotretinoin (Roaccutane). *N Z Med J* 1991;104:192.
24. Shroot B, Michel S, Allec J, Chatelus A, Wagner N. A new concept of drug delivery for acne. *Dermatology* 1998;196:165-170.

zanimljivosti...

Ovca Dolly, prvi klonirani sisavac na svijetu, uginula je u dobi od šest godina nakon uspavlivanja letalnom injekcijom zbog progresivne bolesti pluća. Dolly je stvorena uzimanjem jezgre iz dojke odrasle ovce te ubacivanjem genetskog materijala u jajnu stanicu druge ovce, iz koje je prethodno uklonjena jezgra. Klonirana ovca Dolly postala je majka ženskog janjeta zvanog Bonnie u travnju 1998.