

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Kvakana

**Topički antibiotici u liječenju akne:
prednosti i ograničenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

IGF-1	engl. insulin-like growth factor 1 (hrv. inzulinu sličan faktor rasta)
IL-1 α	engl. interleukin-1 alpha (hrv. interleukin-1 alfa)
RARs	engl. retinoic acid receptors (hrv. receptori retinoične kiseline)
TNF- α	engl. tumor necrosis factor alpha (hrv. faktor nekroze tumora alfa)

Sadržaj

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. ETIOPATOGENAZA AKNE	2
4.1. LOJNE ŽLIJEZDE I LOJ.....	2
4.2. HORMONI.....	2
4.3. POREMEĆENA KERATINIZACIJA FOLIKULA	3
4.4. FOLIKULARNA REAKTIVNOST	3
4.5. MIKROORGANIZMI I UPALA.....	3
5. KLINIČKI OBLICI AKNE	4
5.1. PRIMARNE NEUPALNE PROMJENE.....	4
5.1.1. <i>Mikrokomedoni</i>	4
5.1.2. <i>Zatvoreni komedoni</i>	4
5.1.3. <i>Otvoreni komedoni</i>	4
5.2. SEKUNDARNE UPALNE PROMJENE	4
5.2.1. <i>Papule i pustule</i>	5
5.2.2. <i>Upalni čvorovi</i>	5
5.2.3. <i>Apscedirajući čvorovi</i>	5
5.2.4. <i>Fistulirajući čvorovi</i>	5
5.3. POSTINFLAMATORNE PROMJENE.....	5
5.3.1. <i>Fistulirajući komedoni</i>	5
5.3.2. <i>Ciste</i>	5
5.3.3. <i>Ožiljci</i>	5
6. LIJEČENJE	7
6.1. LOKALNA TERAPIJA.....	7
6.1.1. <i>Čišćenje kože</i>	7
6.1.2. <i>Retinoidi</i>	7
6.1.2.1. Adapalen.....	8
6.1.2.2. Izotretinoin	8
6.1.2.3. Tretinoin	8
6.1.2.4. Tazaroten.....	8
6.1.3. <i>Benzoil peroksid</i>	9
6.1.4. <i>Topički antibiotici</i>	9
6.1.5. <i>Azelaična kiselina</i>	9

6.1.6.	<i>Salicilna kiselina</i>	9
6.1.7.	<i>Dapson</i>	9
6.1.8.	<i>Kombinirana lokalna terapija</i>	9
6.2.	SUSTAVNA TERAPIJA.....	10
6.2.1.	<i>Antibiotici</i>	10
6.2.1.1.	Tetraciklini.....	10
6.2.1.1.1.	Doksiciklin.....	10
6.2.1.1.2.	Minociklin.....	10
6.2.1.2.	Makrolidi.....	11
6.2.2.	<i>Izotretinoin</i>	11
6.2.3.	<i>Antiandrogena hormonska terapija</i>	11
6.3.	FIZIKALNA METODE LIJEČENJA AKNE I OŽILJAKA OD AKNE.....	12
6.3.1.	<i>Uklanjanje neupalnih i upalnih lezija</i>	12
6.3.2.	<i>Fototerapija</i>	12
6.3.3.	<i>Fotodinamička terapija</i>	13
6.3.4.	<i>Tipovi ožiljaka</i>	13
6.3.5.	<i>Terapija ožiljaka</i>	13
6.3.5.1.	Injekcije kolagena.....	13
6.3.5.2.	Autologna transplantacija masti.....	14
6.3.5.3.	Dermoabrazija.....	14
6.3.5.4.	Kemijski piling.....	14
6.3.5.5.	Terapija laserom.....	14
6.3.5.6.	Kirurško liječenje.....	14
6.3.5.7.	Injekcije steroida.....	14
7.	TOPIČKI ANTIBIOTICI U LIJEČENJU AKNE	15
7.1.	TOPIČKI ERITROMICIN.....	15
7.1.1.	<i>Mehanizam djelovanja</i>	15
7.1.2.	<i>Duljina liječenja</i>	15
7.1.3.	<i>Nuspojave</i>	15
7.2.	TOPIČKI KLINDAMICIN.....	15
7.2.1.	<i>Mehanizam djelovanja</i>	15
7.2.2.	<i>Duljina liječenja</i>	16
7.2.3.	<i>Nuspojave</i>	16
7.3.	TOPIČKI TETRACIKLINI.....	16
7.3.1.	<i>Mehanizam djelovanja</i>	16
7.3.2.	<i>Duljina liječenja</i>	16
7.3.3.	<i>Nuspojave</i>	16
7.4.	NADIFLOKSACIN.....	16
7.4.1.	<i>Mehanizam djelovanja</i>	16

7.4.2.	<i>Duljina liječenja</i>	17
7.4.3.	<i>Nuspojave</i>	17
7.5.	KOMBINIRANA TERAPIJA	17
7.5.1.	<i>Topički antibiotici i benzoil peroksid</i>	17
7.5.2.	<i>Topički antibiotici i topički retinoidi</i>	17
7.5.3.	<i>Topički retinoidi s kombinacijom topičkih antibiotika i benzoil peroksida</i>	18
7.6.	REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE	18
8.	TERAPIJA ODRŽAVANJA U AKNE	19
9.	LIJEČENJE U KLINIČKOJ PRAKSI	20
10.	ZAKLJUČAK	20
11.	ZAHVALE	21
12.	LITERATURA	22
13.	ŽIVOTOPIS	25

1. SAŽETAK

Topički antibiotici u liječenju akne: prednosti i ograničenja

Marija Kvakana

Acne vulgaris je jedna od najčešćih kroničnih upalnih dermatoza. Najčešće nastaje na seboroičkim područjima kože, a prezentira se pojavom komedona, upalnih lezija (papula, pustula, nodusa) i ožiljaka. Obično započinje u pubertetu, najosjetljivijem razdoblju života, što joj daje psihološki značaj. Bolest se spontano povlači u ranoj odrasloj dobi, međutim može perzistirati do 40. godine živote ili čak ostati doživotan problem.

U etiopatogenezi akne sudjeluje više čimbenika: povećana produkcija loja, hormoni, poremećena keratinizacija folikula, folikularna reaktivnost, mikroorganizmi i upala. Što se tiče kliničke slike, prema vrsti eflorescencije i težini bolesti, akne dijelimo u tri osnovna oblika: acne comedonica, acne papulopustulosa i acne conglobata.

Akne je kronična bolest te je veoma važno započeti učinkovitu terapiju što ranije, kako bi se izbjegao nastanak ožiljaka te psihičke posljedice. Izbor liječenja ovisi o težini kliničke slike, trajanju bolesti, rezultatima prethodnog liječenja te o tendenciji nastanku ožiljaka i poslijeupalnih hiperpigmentacija. Poznavanjem patogeneze bolesti, mehanizma djelovanja dostupnih sredstava za liječenje akne te djelovanjem na maksimalni broj etiopatogenetskih čimbenika postiže se maksimalni terapijski učinak. Liječenje se provodi topičkim pripravcima koji imaju komedolitičko i protuupalno djelovanje, te sustavnom primjenom antibiotika ili izotretinoina.

Topički antibiotici su učinkoviti u liječenju blažih oblika acne papulopustulosa zbog svojega protuupalnog i antimikrobnog učinka. Zbog rizika od bakterijske rezistencije ne preporučaju se kao monoterapija, nego u kombinaciji s benzoil peroksidom ili lokalnim retinoidima.

Ključne riječi: akne, etiopatogeneza, liječenje, topički antibiotici.

2. SUMMARY

Topical antibiotics in acne treatment: advantages and limitations

Marija Kvakan

Acne vulgaris is the most common dermatologic disorder affecting seborrheic areas which is clinically presented through comedones, papule, pustules and scars. Acne begins in puberty, and has substantial impact on a patient's quality of life, affecting both self-esteem and psychosocial development. The course of acne may be self-limiting, but sometimes it can be extended to the forties or it can remain a lifelong health problem.

The pathogenesis of acne is multifactorial and includes increased sebum production, hormones, keratinization disorder of the follicles, follicular reactivity, microorganisms and inflammation. There are three basic clinical forms of acne: acne comedonica, acne papulopustulosa, acne conglobata.

Acne is a chronic disease, therefore it is very important to start effective treatment as soon as possible, in order to avoid scarring and psychological consequences. The choice of treatment depends on various factors such as clinical presentation, results of the previous treatments and tendency to form scars and post-inflammatory hyperpigmentations. Various acne treatments target different steps in the pathogenesis of acne to ensure maximum therapeutic effect.

Topical antibiotics are effective in treatment of mild forms of acne papulopustulosa due to its anti-inflammatory and antimicrobial effect. Because of the risk of bacterial resistance, they are not recommended as monotherapy but in combination with benzoyl peroxide or topical retinoids.

Key words: acne, etiopathogenesis, treatment, topical antibiotics.

3. UVOD

Akne (acne vulgaris) je polietiološka dermatoza koja se pojavljuje na seboroičkim područjima kože, a obilježena je nastankom komedona, upalnih lezija (papula, pustula, nodusa) i ožiljaka.

Akne je jedna od najčešćih kroničnih upalnih dermatoza. Pogađa oba spola i pojavljuje se u oko 80% adolescenata. Obično započinje u dobi između 12. i 14. godine života i najčešće se spontano povlači nakon 20. godine života. Ponekad bolest perzistira do 4. desetljeća života ili čak ostaje doživotan problem (Poli i sur. 2001). Teži oblici bolesti se češće viđaju kod muškaraca. Pozitivna obiteljska anamneza doprinosi prevalenciji čak i do 19.9% (Ghodsi 2009). Akne je učestalija u razvijenijim zemljama i u bijeloj rasi, za razliku od crne i žute rase gdje je manje učestala. Iako razlike u prehrani pobuđuju sumnju na ulogu prehrambenih čimbenika u etiopatogenezi bolesti, to još nije dokazano; ipak, novije studije ukazuju na veću učestalost akne u pacijenata koji konzumiraju mlijeko i mliječne proizvode te hranu visokog glikemijskog indeksa (Adebamowo 2006, 2008).

Akne nije samo bolest pilosebacealne jedinice, već se odražava i na emocionalno stanje te na razinu samopoštovanja dotične osobe. U pubertetu vanjski izgled postaje vrlo važan i jedan je od čimbenika koji određuje sliku o samome sebi, a ona je itekako važna u socijalizaciji i osjećaju prihvaćenosti od strane vršnjaka i okoline. Zbog tih razloga akne treba shvatiti ozbiljno te ih tako i tretirati. Suvremena istraživanja o kvaliteti života iskazuju da pacijenti s akne imaju niz socijalnih, psiholoških i emocionalnih problema koji su gotovo jednaki pacijentima s kroničnim bolestima kao što su astma, epilepsija, dijabetes ili reumatske bolesti (Mallon 1999) (Tadinac Babić 2001).

4. ETIOPATOGENAZA AKNE

U nastanku akne odgovorno je više čimbenika od kojih su najznačajniji pojačana sekrecija loja pod utjecajem androgena, pojačana i poremećena keratinizacija epitela distalnog dijela pilosebacealnog folikula te proliferacija bakterije *Propionibacterium acnes* što dovodi do upalnih promjena (Katsambas 2008) (Dessinioti 2010).

4.1. Lojne žlijezde i loj

Gotovo svi bolesnici sa akne imaju povećane lojne žlijezde i povećanu produkciju loja. Loj u žlijezdama je sterilan te se sastoji od triglicerida bez slobodnih masnih kiselina. U takvom okruženju folikularnog infundibuluma pogodno su uvjeti za rast *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis*. Njihovom proliferacijom i lipolitičkom aktivnošću razgrađuju se trigliceridi na glicerol i slobodne masne kiseline. *Propionibacterium acnes* također aktiviraju komplement i proizvode kemotaktične tvari. Zbog zastoja loja i iritativnog djelovanja slobodnih masnih kiselina folikul dilatira, puca te se njegov sadržaj širi u okolno perifolikularno tkivo izazivajući upalnu reakciju koja se očituje stvaranjem papula, pustula i apscedirajućih čvorova.

4.2. Hormoni

U pubertetu nastaje androgena stimulacija žlijezda lojnica, posebno testosteronom, ali i ovarijskim i adrenalnim hormonima, što rezultira hiperplazijom žlijezda lojnica i povećanom produkcijom loja. Nadbubrežna žlijezda proizvodi nekoliko tipova androgena, uključujući androstendion i dihidroepiandrosteron sulfat. Povećana produkcija tih hormona prije menarhe objašnjava zašto sebarha prethodi menarhi. Lojne žlijezde posjeduju receptore za androgene hormone. U oba spola fiziološki nivo androgena je dovoljno visok da osigura maksimalnu aktivnost žlijezda. Kod muškaraca glavni hormon je testosteron koji pod djelovanjem enzima 5-alfa-reduktaze prelazi u svoj aktivni oblik, dok kod žena temeljnu ulogu ima androstendion. Aktivacija testosterona je 30 puta brža kod bolesnika sa akne nego u normalnoj koži. Policistični jajnici, sindrom perzistirajućeg žutog tijela te kasni nastup kongenitalne adrenalne hiperplazije pogoršavaju akne i dovode do perzistirajućih ili na terapiju rezistentnih oblika akne. Novija istraživanja govore da se ne mora raditi o povećanoj razini androgena, već o povećanoj osjetljivosti sebacealnih žlijezda na normalnu razinu androgena (Degitz i sur. 2007) (Holland 1998). Sve više je dokaza o utjecaju inzulinske

rezistencije udružene s povećanom razinom inzulina/IGF-1 vrijednosti u patogenezi akne, jer IGF-1 regulira sintezu androgena, pojačava metabolizam androgena u koži i stimulira proliferaciju sebacealnog folikula.

4.3. Poremećena keratinizacija folikula

Promijenjeni način keratinizacije u donjem dijelu folikularnog infundibuluma dovodi do suženja pilosebacealnog ušća. Nakupljeni loj i odbačene epitelne stanice ne mogu izlaziti na površinu kože te se skrućuju u folikulima u bjelkastožućkastu masu, komedon.

4.4. Folikularna reaktivnost

Folikularni infundibulum kod bolesnika sa akne podložan je utjecaju fizioloških i vanjskih podražaja više nego u ljudi bez akne. Razlog povećanoj reaktivnosti folikula nije poznat, no u ranom upalnom procesu u akne, važnu ulogu ima interleukin 1 alfa koji potiče keratinizaciju i smanjuje deskvamaciju stanica (Guy 1996).

4.5. Mikroorganizmi i upala

Ranije se smatralo da je upala sekundarni proces u nastanku *acne vulgaris*. Danas sve više istraživanja pokazuje da je upala kod akne primarni proces, odnosno rani događaj koji prethodi nastanku primarnih promjena, mikrokomedona. Naime, u genetski predisponiranih osoba zabilježena su imunološka zbivanja koja su pokrenuta CD4 T limfocitima, a uključuju stvaranje IL-1 α koji potiče upalu i stvaranje komedona (Jeremy i sur. 2003).

Propionibacterium acnes i *Staphylococcus epidermidis* su dio normalne kožne flore. *Staphylococcus epidermidis* se nalazi u srednjem djelu infundibuluma, dok je *Propionibacterium acnes* u dubljim djelovima folikula zastupljen u mnogo većem broju u bolesnika s akne (10^3 - 10^6 kolonija/folikul) u odnosu na normalnu kožu (10 - 10^2 kolonija/folikul). *Propionibacterium acnes* je anaeroban mikroorganizam koji djeluje imunostimulativno, povećavajući produkciju interleukina 1, TNF- α i citokina koji su odgovorni za početak upale (Graham i sur. 2004). Jedan od produkata *Propionibacterium acnes* je porfirin što nam pruža mogućnost za terapiju plavim svjetlom iz namjenski izrađenih fluorescentnih svjetiljki, diodnih izvora i lasera. Pod njegovim utjecajem porfirini stvaraju slobodne radikale koji postaju smrtonosni za bakterije ako se plavo svjetlo upotrebljava nekoliko dana.

5. KLINIČKI OBLICI AKNE

Promjene koje se nalaze u akne mogu se podijeliti na primarne neupalne, sekundarne upalne i postinflamatorne.

5.1. Primarne neupalne promjene

Primarne neupalne promjene uključuju mikrokomedone te zatvorene i otvorene komedone.

5.1.1. Mikrokomedoni

Mikrokomedoni su početne promjene retencijske hiperkeratoze u infundibulumu koje su vidljive samo histološki. Proliferacija i zadržavanje hiperkeratoze dovodi do čvrsto zbijenog čepa od 40-80 korneocita oko folikula dlake pomiješanog s bakterijama i lojem (Basta-Juzbašić 2008). Mikrokomedon širi distalni dio folikula poput balona.

5.1.2. Zatvoreni komedoni

Akumuliranjem korneocita keratinski čep postaje čvršći. Donji dio infundibuluma ispunjen je bjelkastim materijalom dok je gornji dio zatvoren. Kada je koža zategnuta, nazire se bjelkasta tvorba zatvorenog komedona.

5.1.3. Otvoreni komedoni

Nastaju iz zatvorenih komedona gdje je gornji dio infundibuluma dilatiran sa kompaktnijim slojem sastavljenim od korneocita, bakterija, gljive *Malassezia furfur* i loja. Otvor komedona omogućuje istjecanje loja, a vidljiv je u obliku crne točke. Crna boja potječe od melanina.

5.2. Sekundarne upalne promjene

Sekundarne upalne promjene nastaju iz primarnih neupalnih promjena, a uključuju papule i pustule, upalne čvorove, apscedirajuće čvorove te fistulirajuće čvorove.

5.2.1. Papule i pustule

Oštećeni i rupturirani folikularni epitel izaziva intenzivnu upalnu reakciju u dermisu, pa nastaju papule i pustule.

5.2.2. Upalni čvorovi

Upalni čvorovi su perzistirajuće duboke lezije, a rezultat su upalnog podražaja dermisa. Klinički nalikuju na epidermoidne ciste, iako nemaju strukturu ciste, te se stoga često ovaj oblik akne naziva cističnom akne.

5.2.3. Apscedirajući čvorovi

Nastaju konfluiranjem papula i pustula, a prisutni su u acne conglobata. Iz indurirani eritematoznih nodula može se drenirati mješavina gnoja, loja i krvi. Često zaostaju ružne atrofične i hipertrofične brazgotine u obliku keloida (Basta-Juzbašić 2008).

5.2.4. Fistulirajući čvorovi

Tipični su za acne conglobata, a najčešće se pojavljuju u nazolabijalnoj regiji, na korijenu nosa, mandibularnoj regiji i vratu. Linearno povezani apscesi čak i do 10 cm, sadrže brojne fistule koje se otvaraju na površinu kože. Zacijeljuju jako sporo, od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Ponovno se javljaju za vrijeme nastanka nove upale.

5.3. Postinflamatorne promjene

5.3.1. Fistulirajući komedoni

Nastaju spajanjem dvaju ili više komedona koji su prekriveni ožiljnim tkivom, a najčešće se nalaze na vratu i leđima.

5.3.2. Ciste

Prave epidermoidne ciste smještene su iza ušiju ili uzduž obrva veličine 1 - 5cm, a uzdignute su istaknutom centralnom porom.

5.3.3. Ožiljci

Nakon upalnih lezija zaostaju atrofični i hipertrofični ožiljci, koji su najveći estetski problem za bolesnike s akne (Basta-Juzbašić 2008).

Prema vrsti eflorescencija i težini kliničke slike bolest dijelimo u nekoliko oblika: acne comedonica, acne papulopustuloza i acne conglobata. Poseban klinički oblik je acne fulminans.

- Acne comedonica

Najblaži je oblik bolesti. U kliničkoj slici prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni, a ponekad pokoja papula i pustula. Promjene su uglavnom prisutne na licu (Basta-Juzbašić 2008).

- Acne papulopustulosa

Radi se o srednje teškom obliku bolesti s polimorfnom kliničkom slikom. Uz komedone nalazimo i crvene bolne papule i pustule. Promjene su prisutne na licu, prsima i leđima (Basta-Juzbašić 2008).

- Acne conglobata

Ovo je najteži oblik bolesti, a češći je u mladića. Uz komedone, papule i pustule, upalni proces zahvaća dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva pa nastaju tvrdi, bolni čvorovi furunkuloidnog izgleda. Njihovim konfluiranjem nastaju pločasti, crvenkastoplavkasti infiltrati. Oni s vremenom omekšaju te nastaju šupljine ispunjene gnojnim sadržajem koji kroz fistule secernira na površinu kože. Često zaostaju atrofični i hipertrofični ožiljci te keloidi kao i fistulirajući komedoni i ciste. Osim lica, zahvaćeni su i gornji dijelovi trupa, abdomen, vrata, nadlaktice i glutealna regija (Basta-Juzbašić 2008) (Golden 1997).

- Acne fulminans ili acne maligna

Acne fulminans je rijedak akutni febrilni ulcerativni oblik acne conglobata koji je obilježen naglim nastupom bolesti s teškim ulcerirajućim oblikom akne praćene febrilitetom i poliartritisom.

6. LIJEČENJE

Razumijevanje glavnih patofizioloških mehanizama akne veoma je bitno da bi se omogućilo pravilno liječenje. Mehanizam djelovanja terapije može se svrstati u slijedeće kategorije:

- regulacija keratinizacije folikula
- smanjenje lučenja lojnih žlijezda
- smanjenje bakterijske populacije u folikulima, posebice *P.acnes*
- protuupalni učinak

Poznavanjem patogeneze bolesti i mehanizma djelovanja dostupnih sredstava za liječenje anke, postiže se maksimalni terapijski učinak. Pri tome koristimo kombinaciju više sredstava kako bi suzbili što više faktora koji sudjeluju u patogenezi akne.

Izbor liječenja ovisi o težini kliničke slike, trajanju bolesti, rezultatima prethodnog liječenja te o tendenciji nastanku ožiljaka i poslijeupalnih hiperpigmentacija. Kod blažih oblika primjenjuje se samo lokalna terapija, a kod težih se uz lokalnu primjenjuje i sustavna terapija (Basta-Juzbašić 2008).

6.1. Lokalna terapija

Lokalna terapija uključuje primjenu komedolitičkih pripravaka kao što su tretinoin, adapalen, i tazaroten, a od antimikrobnih sredstava benzoil peroksid, eritromicin i klindamicin.

6.1.1. Čišćenje kože

Pretjerano čišćenje kože ili umivanje grubim alkalnim sapunima povišuje pH kože, narušava zaštitnu lipidnu barijeru kože te potencira iritativno djelovanje lokalnih sredstava. U Europi su vrlo popularni sindeti (sintetički deterdženti) koji čuvaju prirodni pH kože te reduciraju bakterijsku floru kože posebice *P. acnes*. Losioni koji sadrže benzoil peroksid učinkovit su dodatak.

6.1.2. Retinoidi

Retinoidi imaju sposobnost vezanja i aktiviranja receptora retinoične kiseline (RARs, engl. retinoic acid receptors) i aktivacije transkripcije specifičnih gena, što

rezultira biološkim reakcijama. Kemijskom strukturom slični mogu biti tretinoinu (trans retinoična kiselina), ali mogu biti potpuno različiti, kao što su adapalen ili tazaroten. Dostupni su u fiksnoj kombinaciji s benzoil peroksidom, a kombiniraju se i s antibioticima (eritromicin i klindamicin). Svi retinoidi su iritansi s tim da su adapalen i izotretinoin bolje podnošljivi od tretinoina. U početku mogu uzrokovati suhoću kože, ljuštenje i upalu kože lica, no to ne zahtijeva prekid liječenja. Upotrebljavaju se jednom dnevno i to najčešće navečer. Posebno treba upozoriti na teratogeni učinak, stoga se lokalni retinoidi ne smiju davati trudnicama i dojiljama te ženama koje planiraju trudnoću. Najčešće se primjenjuju adapalen, izotretinoin i tretinoin, a rjeđe tazaroten.

6.1.2.1. *Adapalen*

Spada u u treću generaciju poliaromatskih retinoida. Dostupan je u obliku 0.1% kreme ili gela. Sintetski je derivat naftoične kiseline i prevenira stvaranje mikrokomedona. Ima i protuupalno djelovanje tako što inhibira kemotaktično djelovanje na polimorfonuklearne leukocite i smanjuje nastanak upalnih medijatora leukotriena (Bikowski 2005). Prvi je izbor u terapiji održavanja. Fotostabilan je i može se upotrebljavati s benzoil peroksidom bez umanjivanja njegovog učinka.

6.1.2.2. *Izotretinoin*

Izotretinoin je po kemijskoj strukturi 13-cis-retinoična kiselina. Dostupan je u obliku 0.1%-tnog gela. Ima keratolitičko i protuupalno djelovanje. Za razliku od oralnog lijeka, ne smanjuje veličinu lojnih žlijezda ni izlučivanje loja.

6.1.2.3. *Tretinoin*

Tretinoin (trans retinoična kiselina) 0.025-0.1% nalazi se u obliku kreme ili gela. Derivat je vitamina A ili retinoične kiseline. Ima široku primjenu zbog keratolitičkog i protuupalnog djelovanja. Poželjna je primjena u nižim koncentracijama zbog čestih nuspojava koje se mogu očitovati kao crvenilo i suhoća kože (Bershad i sur. 1999).

6.1.2.4. *Tazaroten*

Obično se upotrebljava u liječenju psorijaze, ali je u nekim državama odobren i za liječenje akne. Njegova iritativna svojstva mogu se smanjiti kratkotrajnom primjenom tako da se lijek aplicira u trajanju od 5 minuta te se nakon toga ispere blagim sredstvima.

6.1.3. Benzoil peroksid

Lako je dostupan i jedan je od najčešće propisivanih lijekova za topičku primjenu. Snažan je antimikrobni agens koji reducira bakterijsku floru posebice *P. acnes* i *S. epidermidis* te onemogućava hidrolizu triglicerida. Ne uzrokuje bakterijsku rezistenciju, što ga čini idealnim za kombiniranu terapiju (Gollnick 1996). Dostupan je u 2.5-10% koncentraciji u kremama, losionima, gelovima i sapunima. Može uzrokovati eritem i suhoću kože. Nije teratogen.

6.1.4. Topički antibiotici

Najčešće se upotrebljavaju eritromicin, klindamicin i tetraciklin. Dostupni su u različitim preparatima u koncentraciji od 1-4%. Bakteriostatskog su djelovanja, inhibiraju rast gram pozitivnih bakterija te reduciraju stvaranje slobodnih masnih kiselina. Primjenjuju se u kombinaciji s benzoil peroksidom i lokalnim retinoidima radi smanjenja rizika od rezistencije bakterija. Topički antibiotici u liječenju akne razmotrit će se detaljnije u 7. poglavlju.

6.1.5. Azelaična kiselina

Dostupna je u 15-20% koncentraciji u gelu ili kremi, a antibakterijskog je, protuupalnog i keratolitičkog djelovanja. Zbog nedovoljne učinkovitosti ne koristi se u prvoj liniji liječenja.

6.1.6. Salicilna kiselina

Zbog keratolitičkog djelovanja upotrebljava se u kombinaciji sa ostalim topičkim lijekovima. Negativna strana joj je što je iritans, izaziva eritem, ljuštenje, a moguće su i egzacerbacije upalnih oblika akne.

6.1.7. Dapson

Nedavno dostupan u 5% koncentraciji u gelu, djeluje protuupalno.

6.1.8. Kombinirana lokalna terapija

Kako bi se postigao što bolji terapijski učinak, kombiniraju se lokalni pripravci koji djeluju na različite etiopatogenetske čimbenike (npr. adapalen s benzoil peroksidom ili lokalnim antibiotikom), a također se s ciljem smanjenja rizika od bakterijske rezistencije lokalni antibiotici najčešće kombiniraju s benzoil peroksidom.

6.2. Sustavna terapija

6.2.1. Antibiotici

Sustavni antibiotici zauzimaju važno mjesto u terapiji akne. Brzog su djelovanja, smanjuju kolonizaciju bakterija i njihovu lipolitičku aktivnost te time smanjuju zastupljenost slobodnih masnih kiselina. Dugotrajno liječenje peroralnim antibioticima često je povezano s razvojem bakterijske rezistencije, ali i s nesuradljivošću bolesnika i neredovitim uzimanjem lijeka. Ne preporuča se dugotrajna primjena sustavnih antibiotika zbog rizika od bakterijske rezistencije, a zbog istog razloga se sustavni antibiotici nikad ne kombiniraju s lokalnim antibioticima nego s ostalim lokalnim pripravcima poput lokalnih retinoida ili benzoil peroksida. Ukoliko nakon 6 tjedana liječenja sustavnim antibioticima ne dođe do poboljšanja, valja razmisliti o promjeni terapije (Bosuyt i sur. 2003).

6.2.1.1. Tetraciklini

Tradicionalnu prvu generaciju tetraciklina, oksitetraciklin i klortetraciklin, zamijenile su učinkovitije novije generacije doksiciklin i minociklin. Nuspojave su gastrointestinalne tegobe, porast intrakranijskog tlaka, pojava lupusa i hiperpigmentacija. Bolesniku valja naglasiti obvezu izbjegavanja sunca jer se radi o fototoksičnim lijekovima. Ne smiju se primjenjivati kod trudnica i djece mlađe od 9 godina zbog rizika diskoloracije zubi i retardacije koštanog rasta. Tetraciklini se ne smiju kombinirati sa sustavnim izotretinoinom zbog povećanog rizika za pseudotumor cerebri. Nakon duže primjene lijekova, poželjno je kontrolirati krvnu sliku, posebno jetrenu i bubrežnu funkciju (Shapiro 1997).

6.2.1.1.1. Doksiciklin

Doksiciklin se primjenjuje u dozi 100 – 200 mg dnevno tijekom nekoliko tjedana. S obzirom da se učinak doksiciklina temelji primarno na njegovom protuupalnom, a ne antimikrobnom djelovanju, danas se sve češće u liječenju akne primjenjuju subantimikrobne doze doksiciklina (40 mg dnevno) čime se smanjuje rizik od bakterijske rezistencije, gastrointestinalnih nuspojava i fototoksičnosti.

6.2.1.1.2. Minociklin

Minociklin se primjenjuje u dozi 50 – 100 mg dnevno. Nije preporučljivo primjenjivati ovaj lijek u ljetnim mjesecima jer može izazvati smeđe hiperpigmentacije na fotoekspoziranim dijelovima tijela. Temeljni nedostatak ovog lijeka u odnosu na

doksiciklin je rizik od autoimunog hepatitisa te sindroma nalik na sistemni lupus eritematosus.

6.2.1.2. Makrolidi

Eritromicin kao starija generacija makrolida ne koristi se rutinski u liječenju akne. Zamijenili su ga učinkovitiji, skuplji lijekovi kao klaritromicin i azitromicin. Primjenjuju se u dozi od 250 do 500 mg tri puta tjedno. Mogu se koristiti u žena koje planiraju trudnoću i tijekom trudnoće. Također, mogu se primjenjivati sa sustavnim izotretinoinom.

6.2.2. Izotretinoin

Izotretinoin je jedini oralni retinoid koji se koristi u sustavnoj terapiji akne. Koristi se za liječenje težih oblika acne papulopustulosa koji su rezistentni na primjenu peroralnog antibiotika, te kao prvi terapijski izbor u acne conglobata (Layton 2009). Mehanizam djelovanja je višestruk; izotretinoin jedini djeluje na sva četiri etiopatogenetska čimbenika u nastanku akne. Lijek ima jako sebosupresivno djelovanje, utječe na staničnu diferencijaciju i apoptozu te ima keratolitičko djelovanje pa tako smanjuje komedogenezu. Također ima i protuupalno djelovanje smanjujući kemotaksiju neutrofila i kolonizaciju *P.acnes*. Uobičajena doza je 0.5 – 0.7 mg/kg dnevno tijekom 4 – 6 mjeseci, odnosno do postizanja kumulativne doze od 120 – 150 mg/kg. Uzima se zajedno sa hranom zbog bolje apsorpcije. Prije početka terapije obavezno je napraviti kompletnu krvnu sliku, lipidogram te provjeriti jetrenu i bubrežnu funkciju. Tijekom liječenja navedene funkcije valja kontrolirati jednom mjesečno. Tijekom terapije moguće su brojne nuspojave. Neke su blaže i ne zahtijevaju prekid liječenja: suhoća kože i sluznica, heilitis, crvenilo i ljuštenje kože, konjuktivitis te prolazno ispadanje kose. Međutim, moguće su i ozbiljnije nuspojave: oštećenje jetre, povišenje kolesterola i triglicerida, multiple hiperostoze na kosturu te pseudotumor cerebri. Posebno treba upozoriti na teratogeni učinak, stoga se izotretinoin smije davati samo ako se u žena provodi pouzdana kontracepcija koju treba uzimati 1 mjesec prije početka liječenja, za vrijeme i barem 1 mjesec nakon prekida liječenja (Gollnick 2003).

6.2.3. Antiandrogena hormonska terapija

Indicirana je u žena kod kojih postoji premenstrualno pogoršanje akne, pojava akne u kasnijoj dobi, distribucija promjena na donjem dijelu lica, izrazita seboreja lica, prateći hirzutizam ili androgena alopecija (Berson 1995). Oralni kontraceptivi imaju

antiandrogeno djelovanje suprimirajući lučenje luteinizirajućeg hormona hipofize. Estrogena komponenta oralnih kontraceptiva povećava razinu globulina koji veže spolne hormone čime se smanjuje cirkulirajuća razina slobodnog testosterona. Progestinska komponenta kontraceptiva inhibitorno djeluje na enzim 5-alfa-reduktazu u dlačnom folikulu i u koži koji je odgovoran za pretvorbu testosterona u njegov aktivni oblik dihidrotestosteron. Kombinirana primjena sintetskih antiandrogena (ciproteron-acetat) s etinil-estradiolom ima izravno antiandrogeno djelovanje uz redukciju izlučivanja žlijezda lojnica za 30-40%. Oko 75 do 90% žena pokazuje značajno poboljšanje akne tijekom primjene antiandrogene terapije (Van Wloten 2004). Rijede se daje spironolakon koji inhibira sintezu androgena iz ovarija i nadbubrežne žlijezde zbog čestih nuspojava.

6.3. Fizikalna metode liječenja akne i ožiljaka od akne

Fizikalna terapija se upotrebljava u kombinaciji s topičkim ili sustavnim lijekovima da bi se postigao maksimalno dobar terapijski rezultat.

6.3.1. Uklanjanje neupalnih i upalnih lezija

Otvoreni i zatvoreni komedoni mogu se ukloniti mehanički s ekstraktorom komedona ili incizijom iglom. Takav tretman je obično privremen i kratkotrajan jer ubrzo dolazi do ponovnog formiranja komedona. Zbog lakše ekstrakcije i sprječavanja formiranja novih komedona, prije tretmana preporuča se primjena topičkih retinoida. Mehanička ekstrakcija nužna je u bolesnika sa brojnim rezidualnim lezijama s ciljem izbjegavanja širenja upale kao i u bolesnika prije upotrebe sustavnog izotretinoina.

Kod dubokih upalnih lezija nužna je aspiracija uz injekciju kortizola. Preporuča se prvo aspirirati dno lezije te injicirati steroid u njezin vrh. Takva procedura dovodi do poboljšanja u nekoliko dana s izravnavanjem lezija. Često se upotrebljava u kombinaciji sa sustavnim antibioticima ili oralnim izotretinoinom (Dreno 2004).

6.3.2. Fototerapija

Fototerapija vidljivim svjetlom upotrebljava se u liječenju blagih do umjerenih oblika bolesti. Izlaganjem *P. acnes* UV plavoj svjetlosti valne duljine 405-420 nm rezultira fotodestrukcijom bakterije pomoću njezinog produkta porfirina. Randomizirana studija je uspoređivala plavu svjetlost, miješanu plavu i crvenu svjetlost, hladnu bijelu svjetlost te 5% benzoil peroksid u trajanju od 12 mjeseci. Najveće

poboljšanje upalnih lezija od 76 % postignuto je fototerapijom plavo-crvenim svjetlom (Dreno 2004).

6.3.3. Fotodinamička terapija

P. acnes stvara porfirine i to uglavnom koproporfirin. Dodatkom delta-aminolevulinske kiseline (ALA) potaknuta je njihova unutarstanična sinteza te se povećava količina koproporfirina. U brojnim kliničkim istraživanjima je dokazano da kombinacija ALA i crvenog svjetla poželjno djeluje na upalne lezije. Takav se rezultat objašnjava fototoksičnim učinkom na sebacealne folikule, supresijom lučenja funkcije lojnih žlijezda te smanjenjem broja folikularnih bakterija. Nuspojave ove terapije uključuju hiperpigmentacije, površinsko ljuštenje kože te stvaranje krusta koje cijele bez ožiljka (Dreno 2004).

6.3.4. Tipovi ožiljaka

Makule ili pseudoožiljci su crvenkaste morfe u razini kože i predstavljaju posljednji stadij upalnih lezija akne. Mogu perzistirati i do 6 mjeseci te nestaju bez zaostajanja ožiljka. Poslije upalne pigmentacije su promjene u pigmentaciji na mjestu izliječenih upalnih lezija, česte u tamnoputih ljudi. Mogu perzistirati 18 mjeseci ili duže, posebice ako se koža pretjerano izlaže sunčevu zračenju. Raniji početak liječenja umanjuje njihov razvoj. Hiperkeratotični ožiljci i keloidi nastaju prekomjernim stvaranjem vezivnog tkiva. Nešto učestaliji od prethodne skupine su atrofični ožiljci. Klasificiraju se u četiri podskupine: ožiljci nalik na šiljak leda, kockasti ožiljci, valjkasti ožiljci te folikularna makularna atrofija (Dreno 2004).

6.3.5. Terapija ožiljaka

Trenutno dostupni tretmani ožiljaka uključuju injekcije kolagena, autolognu transplantaciju masti, dermoabraziju, kemijski piling, terapiju laserom, kirurške zahvate te injekciju steroida u hiperkeratotične ožiljke i keloid. Prije početka tretmana, liječnik mora pažljivo objasniti rizik takvog liječenja i varijabilnost rezultata. Također je potrebno više tretmana za postizanje maksimalnog učinka (Dreno 2004).

6.3.5.1. Injekcije kolagena

Kolagen se injicira u kožu u svrhu ispunjavanja površinskih i dubokih mekih ožiljaka. Taj tretman ne djeluje na ožiljke nalik na šiljak leda i keloid. U upotrebi su bovini kolagen, derivati hijaluronske kiseline te mikrosfere polimetil-metakrilata s kolagenom. Kozmetički učinak tog tretmana obično traje 3-6 mjeseci.

6.3.5.2. *Autologna transplantacija masti*

Mast uzeta iz drugih dijelova tijela injicira se ispod površine kože sa svrhom elevacije uleknutih ožiljaka. Tretman se upotrebljava za korekciju dubokih defekata uzrokovanih nodulocističnim akne. Zbog resorpcije masnog tkiva u periodu od 6-18 mjeseci ovaj tretman je potrebno ponavljati (Dreno 2004).

6.3.5.3. *Dermoabrazija*

Dermoabrazija je postupak u kojemu se primjenom brusilice ljušti koža do papilarnog dermisa, uz lokalnu anesteziju. Ovim postupkom se mogu ukloniti površinski ožiljci dok se dublji mogu smanjiti. Nedostaci ove metode su moguće postoperativne hiperpigmentacije, milia, hipertrofični ožiljci ili keloid. Mikrodermoabrazija je osjetljivija metoda koja koristi kristale aluminijevog oksida uz vakuum. Uklanjaju se samo površinski ožiljci s minimalnim nuspojavama (Dreno 2004).

6.3.5.4. *Kemijski piling*

S obzirom na dubinu djelovanja razlikuje se površinski, srednje duboki i duboki kemijski piling. Površinski kemijski piling je učinkovit u smanjenju vrlo plitkih ožiljaka i hiperpigmentacija. Prije njegove upotrebe potrebna je priprema kože keratoličkim proizvodima, ali i kremama za depigmentaciju. Učinci srednje dubokog i dubokog kemijskog pilinga su jači u smislu uklanjanja ožiljaka, bora i hiperpigmentacija. Međutim, povećan je rizik od nepoželjnih reakcija kao eritema, deskvamacije, krusta, folikulitisa i poremećaja pigmentacije.

6.3.5.5. *Terapija laserom*

U terapiji ožiljaka upotrebljava se nekoliko tipova lasera: Nd:YAG laser, Er:YAG laser, pulse-dye laser i visoko energetske CO₂ laser. Terapija laserom je neinvazivna, a učinci terapije očituju se u poboljšanju kliničke slike dubokih uleknutih ožiljaka kao i u bolesnika sa umjerenim do teškim oblikom atrofičnih ožiljaka.

6.3.5.6. *Kirurško liječenje*

Kirurško liječenje uključuje punkcijsku eksciziju, punkcijsku elevaciju, presađivanje kože i potkožnu inciziju.

6.3.5.7. *Injekcije steroida*

Intralezionalna aplikacija steroida koristi se u liječenju hipertrofičnih ožiljaka i keloida, a navedene promjene se također mogu uklanjati krioterapijom.

7. TOPIČKI ANTIBIOTICI U LIJEČENJU AKNE

Topički antibiotici indicirani su u liječenju blažih oblika acne papulopustulosa te kao dodatna terapija uz neantibiotsku sustavnu terapiju. Od topičkih antibiotika najčešće se primjenjuju klindamicin i eritromicin koji reduciraju populaciju *P. acnes* u pilosebacealnom kanalu. Imaju i protuupalno djelovanje suprimirajući kemotaksiju leukocita, te inhibiraju oslobađanje lipaza iz *P. acnes*, smanjujući količinu proupalnih slobodnih masnih kiselina. Smanjuju produkciju IL-1 α , te imaju blago protuupalno djelovanje suprimirajući kemotaksiju leukocita (Basta-Juzbašić 2008).

7.1. Topički eritromicin

7.1.1. Mehanizam djelovanja

Topički eritromicin je predstavnik makrolida. Ima bakteriostatsko djelovanje te inhibira sintezu bakterijskih bjelančevina i na taj način djeluje na osjetljive bakterije kao što je *P. acnes*. Dobro prodire u kožu uključujući komedone (Worret 2006).

7.1.2. Duljina liječenja

Kod monoterapije preporučuje se primjena do 3 mjeseca tj. do izlječenja upalnog pustuloznog oblika bolesti. Međutim zbog sve veće rezistencije *P. acnes*, uvijek se preporuča u kombinaciji sa lokalnim retinoidima i benzoil peroksidom, a ne kao monoterapija.

7.1.3. Nuspojave

Vodeći problem je povećanje rezistencije *P. acnes*, što povećava rast gram negativnih bakterija s posljedičnim gram negativnim folikulitisom. Od rijedih nuspojava ističe se suhoća kože (Worret 2006).

7.2. Topički klindamicin

7.2.1. Mehanizam djelovanja

Topički klindamicin je linkozamidni antibiotik s bakteriostatskim i blagim baktericidnim djelovanjem. Vežući se za bakterijske ribosome i inhibirajući sintezu bjelančevina, djeluje na gram pozitivne aerobe i širok spektar anaerobnih bakterija.

Dobro prodire u kožu te je indiciran u liječenju upalnih papulopustuloznih oblika bolesti (Worret 2006).

7.2.2. Duljina liječenja

Liječenje traje do povlačenja upalnih promjena. Ne preporučuje se dulja primjena zbog rizika od razvoja bakterijske rezistencije. Upravo zbog toga klndamicin uvijek dolazi u kombinaciji s lokalnim retinoidima i benzoil peroksidom.

7.2.3. Nuspojave

Eritem, suhoća i ljuštenje kože spadaju u najčešće nuspojave. Produljeni ili izraziti proljev može ukazivati na pseudomembranozni kolitis te je potrebno odmah prekinuti liječenje (Worret 2006).

7.3. Topički tetraciklini

7.3.1. Mehanizam djelovanja

Topički tetraciklini indicirani su u liječenju upalnih papulopustuloznih oblika akne. Bakteriostatskog su djelovanja te inhibiraju sintezu bakterijskih bjelančevina. Prodirući u komedone eliminiraju osjetljive *P. acnes*. Jednako su učinkoviti kao i sustavni, ali sporijeg djelovanja. Uvijek bi trebali biti u kombinaciji s tretinoinom ili s benzoil peroksidom (Worret 2006).

7.3.2. Duljina liječenja

Ne preporuča se dugotrajna primjena zbog sve veće rezistencije bakterija. Terapija traje do izlječenja papulopustuloznog oblika bolesti.

7.3.3. Nuspojave

Razvoj rezistencije te posljedični porast gram negativnih bakterija dovodi do gram negativnog folikulitisa. Moguća je i diskoloracija kože.

7.4. Nadifloksacin

7.4.1. Mehanizam djelovanja

Nadifloksacin je sintetski antibiotik samo za lokalnu upotrebu te je indiciran za liječenje multiplih upalnih lezija. Kao i ostali kinoloni inhibira DNK-girazu odgovornu za replikaciju bakterija. Djelotvoran je i za gram pozitivne i gram negativne aerobe

uključujući i anaerobe. Smanjuje oslobađanje slobodnih radikala što dovodi do smanjenja oksidativnog oštećenja tkiva (Worret 2006).

7.4.2. Duljina liječenja

Liječenje traje do poboljšanja bolesti. Značajno smanjenje upale zabilježeno je već nakon 7 do 10 dana liječenja.

7.4.3. Nuspojave

Među češćim nuspojavama su eritem i svrbež kože, dok se iritacija kože, suhoća i ljuštenje rijetko nalazi.

7.5. Kombinirana terapija

S obzirom na rizik od bakterijske rezistencije kod primjene lokalnih antibiotika kroz dulje vrijeme, monoterapija lokalnim antibioticima se danas ne preporuča. Savjetuje se lokalne antibiotike kombinirati s drugim lokalnim pripravcima koji bi utjecali na što više etiopatogenetskih čimbenika koji sudjeluju u nastanku akne. Također se ne preporuča primjena lokalnih antibiotika uz sustavnu antibiotsku terapiju.

7.5.1. Topički antibiotici i benzoil peroksid

Kombinacija topičkih antibiotika, eritromicina i klindamicina s benzoil peroksidom je efikasna u borbi protiv *P. acnes*, međutim imaju samo blago komedolitičko djelovanje. Smanjuju rizik od nastanka rezistentnih sojeva *P. acnes* u usporedbi s monoterapijom topičkim antibioticima (Leyden 2003). Dostupne su gotove kombinacije koje uključuju 3%-tni eritromicin i 5%-tni benzoil peroksid u gelu te 1%-tni klindamicin i 5%-tni benzoil peroksid također u gelu (Krautheim 2004).

7.5.2. Topički antibiotici i topički retinoidi

Ova kombinacija učinkovita je u liječenju blagih do umjereno teških oblika akne, što je utvrđeno brojnim kliničkim istraživanjima. Nakon tretmana kombinacijom klindamicina i tretinoina dolazi do značajnog smanjenja broja komedona i upalnih lezija u odnosu na monoterapiju. Kombinacija je bolje podnošljiva od samog tretinoina, jer klindamicin smanjuje njegovo iritativno djelovanje. Nedavne kliničke studije pokazuju da kod kombinacije s adapalenom dolazi do značajnog smanjenja upalnih i neupalnih lezija te je postignut brži i uspješniji odgovor na terapiju. Učinkovita je i kombinacija tretinoina i eritromicina jer se postiže smanjenje broja papula, pustula i komedona

(Leyden 2003). Ova kombinacija se dobro podnosi. Dostupne su gotove kombinacije koje uključuju 4%-tni eritromicin sa 0.025%-tnim tretinoinom, 1%-tni klindamicin i 0.025%-tni tretinoin te 1%-tni klindamicin i 0.1%-tni adapalen (Krautheim 2004).

7.5.3. Topički retinoidi s kombinacijom topičkih antibiotika i benzoil peroksida

Cilj ove kombinacije je uspješnije liječenje komedona i upalnih lezija i jedna je od prvih izbora u liječenju akni. Kombinacija djeluje na 3 od 4 etiopatogenetska faktora u nastanku akne (nepravilna deskvamacija, kolonizacija *P. acnes*, upala). Topički retinoidi imaju komedolitičko djelovanje i smanjenju komedogenezu. Upravo zbog toga oni omogućavaju ostaloj topičkoj terapiji lakše prodiranje u folikul i efikasnije djelovanje na naseljene bakterije. Benzoil peroksid ima antimikrobno i keratolitičko djelovanje dok topički antibiotici djeluju antimikrobno i protuupalno. Mehanizam tih lijekova je komplementaran te su vrlo uspješni u terapiji akne. Više istraživanja pokazuje vrlo dobre rezultate trojne terapije koja uključuje adapalen u kombinaciji s klindamicinom i benzoil peroksidom te tretinoin u kombinaciji sa eritromicinom i benzoil peroksidom u smanjenju upalnih lezija (Leyden 2003). Zbog kemijske inkompatibilnosti ti lijekovi trebaju biti aplicirani u odvojeno vrijeme (topički antibiotik sa benzoil peroksidom ujutro, a retinoid navečer). Istovremenom primjenom može doći do oksidacije retinoida od strane benzoil peroksida (Krafts 2011).

7.6. Rezistencija na antibiotike

Prva promjena osjetljivosti *P. acnes* javila se nedugo nakon uvođenja topičkih antibiotika. Molekularna osnova u razvoju rezistencije je mutacija gena koji kodiraju podjedinice 23S i 16S RNA. Danas je prisutno sve više sojeva neotkrivenih mutacija sugerirajući novi mehanizam u razvoju rezistencije *P. acnes*. Upotreba topičkih antibiotika dovodi do rezistencije ograničene na tretiranu kožu, dok oralni antibiotici dovode do rezistencije komenzalne flore u cijelom organizmu. Rezistencija je učestalija u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom akne. Također, zabrinjava i potencijalni prijenos infekcije od osobe do osobe kontaktom najčešće u obitelji i tijekom liječenja. Neki podaci govore o nestanku rezistentnih sojeva prekidom liječenja, dok drugi o njihovoj perzistenciji i brzom reaktivaciji. Zabilježen je i porast sustavnih infekcija rezistentnim sojevima *P. acnes* u bolesnika bez akne nakon operacijskog zahvata (Nast i

sur. 2012). Ipak, kombinacijom topičkih antibiotika i benzoil peroksida smanjuje se rizik od nastanka rezistencije. Kombinirana trojna terapija retinoida, benzoil peroksida i topičkog antibiotika mogla bi odgovarati bolesnicima na lokalnoj terapiji koji su ranije razvili razistentne sojeve *P. acnes* ili im je potrebno duže antibiotsko liječenje (Leyden 2003). Da bi smanjili mikrobnu rezistenciju, preporučuje se prekinuti antibiotsku terapiju čim dođe do smanjenja upalnih lezija. Nepoželjna je primjena antibiotika dulje od 3 mjeseca. Umjesto toga akne treba biti liječena kombiniranom lokalnom terapijom retinoida, benzoil peroksida i antibiotika. Takav pristup smanjuje mogućnost razvoja bakterijske rezistencije smanjujući izloženost antibiotiku te osigurava brže i uspješnije liječenje. Važno je ne prekinuti terapiju lokalnim retinoidima kod poboljšanja bolesti, nego koristiti istu kao terapiju održavanja (Leyden 2003).

8. TERAPIJA ODRŽAVANJA U AKNE

Zbog čestih recidiva, akne se smatra kroničnom bolešću. Plan liječenja akne uključuje fazu intervencije nakon koje slijedi faza održavanja. Terapija održavanja je definirana kao redovita primjena prikladnih lijekova sa svrhom očuvanja remisije bolesti. Najviše je kontrolnih kliničkih studija vezano uz primjenu adapalena u terapiji održavanja, a također su provedena istraživanja s primjenom tazarotena i tretinoina. U istraživanjima nakon 12 tjedne inicijalne terapije topičkim retinoidima i oralnim ili topičkim antibioticima, evaluirala se primjena lokalnih retinoida kao terapije održavanja. Većina istraživanja je trajala 3-4 mjeseca i pokazala dobar učinak lokalnih retinoida na sprječavanje recidiva. Zaključno, primjena topičkih retinoida pokazala se najdjelotvornijom kao terapija održavanja. Zbog komedolitičkog i protuupalnog djelovanja preveniraju stvaranje mikrokomedona te neupalnih i upalnih lezija. Kao alternativa topičkim retinoidima upotrebljava se azelaična kiselina. Njezina učinkovitost i sigurnost primjene glavna su prednost dugotrajnog korištenja. Topički antibiotici se ne koriste u terapiji održavanja zbog rizika od rezistencije na antibiotike. Ukoliko je potrebno uvesti topičke antibiotike, preferira se njihova kombinacija s benzoil peroksidom (Nast i sur. 2012).

9. LIJEČENJE U KLINIČKOJ PRAKSI

Pristup liječenju se temelji na težini kliničke slike i tipu lezija. Blaži oblici akne liječe se topičkim retinoidima, a ukoliko su prisutne i upalne lezije njihovom kombinacijom stopičkim antibioticima i benzoil peroksidom. Dodavaljem benzoil peroksida sprječava se pojava rezistentnih sojeva *P. acnes*. Kako upala biva sve veća i intenzivnija poželjna je kombinacija topičkih retinoida i oralnih antibiotika. Kod acne conglobata i težih oblika acne papulopustulosa ili kod bolesnika gdje prethodna sustavna antibiotska terapija nije dovela do poželjnih rezultata, uvodi se izotretinoin. Također je u težih oblika u žene moguća hormonska terapija dok je u muškaraca jedina opcija sustavni izotretinoin (Leyden 2003).

10. ZAKLJUČAK

Suvremeni terapijski pristup u akne ovisi o težini bolesti, a nastoji se djelovati na što više osnovnih etiopatogenetskih čimbenika. Topički antibiotici imaju značajnu ulogu u liječenju akne, pri čemu se njihov učinak temelji na protuupalnom i bakteriostatskom djelovanju. Temeljna prednost topičkih antibiotika je u njihovoj učinkovitosti na upalne lezije i u dobroj podnošljivosti. Ipak, značajno ograničenje za njihovu dugotrajnu primjenu jest rizik od bakterijske rezistencije, zbog čega se topički antibiotici ne bi trebali primjenjivati kao monoterapija niti u kombinaciji sa sustavnom antibiotskom terapijom. Stoga se danas preporuča primjena topičkih antibiotika u kombinaciji s lokalnom terapijom benzoil peroksidom i retinoidima, kako bi se smanjio rizik od bakterijske rezistencije.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, na materijalima, uputama, smjernicama koje su mi bile od velike pomoći u pisanju ovog rada. Posebno hvala na njezinom neizjermom trudu i potpori.

Zahvaljujem se svima koji su mi u proteklim godinama bili podrška.

12. LITERATURA

1. Adebamowo C, Spiegelman D, Berkey CS et al. (2006) Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J* 12:1-13.
2. Adebamowo C, Spiegelman D, Berkey CS et al. (2008) Milk consumption and acne in teenaged 103 boys. *J Am Acad Dermatol* 58:787-93.
3. Bershady S, Poulin YP, Berson DS et al. (1999) Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 64:8-20.
4. Berson DS, Shalita AR (1995) The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 32:31-40.
5. Bikowski JB (2005) Mechanism of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drugs Dermatol* 4:41-47.
6. Bosuyt L, Bosschaert J, Richert B et al. (2003) Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative for minocycline. *Eur J Dermatol* 13:130-135.
7. Cooradia L, Lindeberg S, Hurtado M et al. (2002) Acne vulgaris: a disease of Western civilisation. *Arch Dermatol* 138:1584-90.
8. Degitz K, Placzek M, Borelli C et al. (2007) Pathophysiology of acne. *JDDG* 4: 316-323.
9. Dessinioti C, Katsambas AD (2010) The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:2-7.
10. Dreno B (2004) Acne: Physical treatment. *Clin Dermatol* 22:429-433.
11. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis C (2009) Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 129:2136-2141.
12. Golden V, Cunliffe WJ (1997) Postadolescent acne- a review of the clinical features. *Br J Dermatol* 136:66-70.
13. Gollnick H, Schramm M (1996) Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11:8-12.
14. Gollnick H, Cunliffe W (2003) Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 49:1-38.

15. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE et al. (2004) Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GeoEl. Br J Dermatol 150:421-428.
16. Guy R, Green MR, Kealey T (1996) Modeling acne in vitro. J Invest Dermatol 106:176-182.
17. Holland DB, Cunliffe WJ, Norris JF (1998) Differential response of sebaceous glands to exogenous testosterone. Br J Dermatol 139:102-103.
18. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG et al. (2003) Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 121:20-27.
19. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ, (2004) Guidelines for Treating Acne. Clin Dermatol 22:439-444.
20. Katsambas A, Dessinioti C (2008) New and emerging treatments in dermatology: acne. Dermatol Ther 21:86-95.
21. Kraft J, Freiman A (2011) Management of acne. Can Med Assoc J 183:430-435.
22. Krauthaim A, Gollnock H (2004) Acne: Topical Treatment. Clin Dermatol 22:398-407.
23. Kumasaka BH, Odland PB (1999) Acne vulgaris –topical and systemic therapies. Postgraduate medicine 2:181-194.
24. Layton A (2009) The use of isotretinoin in acne. Dermato-Endocrinol 1:162-169.
25. Leyden JL (2003) A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 49:200-2009.
26. Lipozenčić J i sur. (2008) Dermatovenerologija , 3. izmijenjeno i nadopunjeno izdanje, Medicinska naklada. Zagreb.
27. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY (1999) The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. Br J Dermatol 140:672-676.
28. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Layton A et al. (2012) European Evidence-based Guidelines for Treatment of Acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 26: 1-29.
29. Plewig G, Kligman AM (1993) Acne and Rosacea, drugo izdanje, Springer-Verlag. Berlin.
30. Poli F, Dreno B, Verschoores A (2001) An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. J Eur Acad Dermatol 15:541-545.

31. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH(1997) Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol* 133:1224–1230.
32. Tadinac Babić M, Kotrulja L, Oremović L, Poduje S (2001) Quality of life in patients with acne. *Soc psihijat* 29:194-198.
33. Thiboutot D, Gollnick H (2009) New insights into the management of acne: An update from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 60:1-50.
34. Van Wloten WA, Sigurdsson V (2004) Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. *Am J Clin Dermatol* 5:435-441.
35. Worret WI, Fluhr JW (2006) Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 4:293-300.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19. srpnja 1985. godine u Čakovcu. Završila sam osnovnu školu u Prelogu. Nakon osnovnog obrazovanja završila sam prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Čakovcu. Nakon srednje škole upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu, gdje trenutno pohađam šestu godinu. Govorim engleski i njemački jezik.