

# Lokálne retinoidy v liečbe akné

MUDr. Mariana Holobradá

Detská dermatovenerologická klinika DFNSP a LF UK, Bratislava

V článku sú zhrnuté vlastnosti lokálnych retinoidov a ich použitie v liečbe akné.

**Kľúčové slová:** acne vulgaris, lokálne retinoidy.

## Topical retinoids in the treatment of acne

The attributes of topical retinoids and their use in the treatment of acne are summarised in the article.

**Key words:** acne vulgaris, topical retinoids.

Dermatol. prax, 2012, 6(2): 68–70

### Úvod

Akné (*acne vulgaris*) je chronické kožné ochorenie pilosebaceálnych jednotiek. Maximum prejavov akné vzniká v období adolescencie, kedy sa uvádza prevalencia 35 – 90 % a komedóny sa vyskytujú takmer v 100 % (1).

V patofyziológii akné sa uplatňujú štyri hlavné zložky:

- abnormálna proliferácia a diferenciácia folikulárnych keratinocytov,
- hyperplázia mazových žliaz so zvýšenou produkciou mazu,
- kolonizácia folikulov s *Propionibacterium acnes*,
- zápalová odpoveď, navodená nešpecifickou i špecifickou imunitnou reakciou, na ruptúru prekursoru komedónov alebo zvýšenú permeabilitu folikulárnej steny (2).

### Mechanizmus účinku lokálnych retinoidov

Retinoidy sú deriváty retinolu (vitamínu A). Lokálne retinoidy pôsobia a upravujú dva príčinné faktory akné: abnormálnu proliferáciu a diferenciáciu keratinocytov a pôsobia protizápalovo inhibíciou rôznych imunitných faktorov. Navyše, aeróbná mikroklíma v pilosebaceálnom folikule, ktorá vzniká po úprave keratinizácie, nie je hostinným prostredím pre *P. acnes*. Lokálne retinoidy tiež zvyšujú penetráciu ďalších liekov (3).

Lokálne retinoidy pôsobia prostredníctvom nukleárných hormonálnych receptorov RAR (*retinoic acid receptors*) a RXR (*retinoid X receptors*). RAR aj RXR receptory majú subtypy  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . V ľudskej koži sú najfrekventovanejšie RAR $\gamma$  a RXR $\alpha$ . RAR $\gamma$  je dôležitým regulátorom účinnosti retinoidov, ale je tiež spojený s iritáciou kože pri ich použití. RAR receptory sú priestorom pre tvorbu nových syntetických retinoidov s inými alebo zlepšenými vlastnosťami a znášanlivosťou. Cytoplazmatický väzbový proteín

CRABP I a CRABP II (*cellular retinoic acid binding protein*) moduluje intracelulárnu koncentráciu retinovej kyseliny a ovplyvňuje jej transport k jadru (4, 5).

### Liečba lokálnymi retinoidmi

Hlavným cieľom liečby lokálnymi retinoidmi je mikrokomedón ako prekursor všetkých typov akné. Lokálne retinoidy sa pre svoje antikomediogénne, komedónolytické a protizápalové vlastnosti používajú na komedónové a na mierne a stredne ťažké zápalové akné, buď ako monoterapia alebo ako časť kombinovanej terapie. V kombinovanej terapii by sa spolu s retinoidmi mali použiť prípravky s antimikrobiálnym účinkom, teda proti tretej zložke v patofyziológii akné. Podľa európskych na dôkazoch založených odporúčaní pre liečbu akné sú na komedónové akné odporúčané lokálne retinoidy, ako monoterapia, ako prvá voľba, pričom sa preferuje adapalén pred tretinoínom a izotretinoínom. Vďaka terapeutickým vlastnostiam lokálnych retinoidov a tomu, že nenavodzujú bakteriálnu rezistenciu, sú tiež vhodné na udržiavaciu liečbu (6, 7).

### Nežiaduce účinky a odporúčania

Lokálne nežiaduce účinky sa často vyskytujú na začiatku liečby, sú spôsobené iritáciou kože a zahŕňajú erytém, suchosť, svrbenie a pálenie. Ich frekvencia výskytu a stupeň závažnosti závisí od typu a koncentrácie lokálneho retinoidu, spôsobu aplikácie, od vehikula, typu kože, použitia hydratačných prípravkov, od pôsobenia vonkajších environmentálnych faktorov. Odporúča sa znížiť slnečnú expozíciu, používať krémy s UV filtrom, vyhýbať sa studenému vetru a teplému vlhkému prostrediu. Lokálne retinoidy nepoužívať v gravidite, laktácii a u detí do 12 rokov. Údaje o bezpečnosti použitia u ľudí v týchto fázach života chýbajú alebo nie sú dostatočné (8, 9). Je potrebné riadiť sa súhrnom charakteristických vlastností lieku – SPC (*Summary of Product Characteristics*) jednotlivých prípravkov.

### Prvá a tretia generácia lokálnych retinoidov, ich porovnanie

V súčasnosti existujú tri generácie syntetických retinoidov, z ktorých sa v lokálnej liečbe akné využíva prvá a tretia generácia. Líšia sa navzájom účinkom, stabilitou a iritačným potenciálom (7, 9, 10). Treťogeneračné lokálne retinoidy majú odlišnú chemickú štruktúru, neobsahujú kyselinu retinovú, no väzbou na retinoidné receptory si zachovávajú aktivitu retinoidov (11).

K prvogeneračným retinoidom patria **tretinoín** (all-*trans*-retinoic acid) a **izotretinoín** (13-*cis*-retinoic acid).

**Tretinoín** bol prvým lokálnym retinoidom a na liečbu akné sa používa od roku 1971. Tretinoín sa viaže s rovnakou afinitou na všetky RAR a metabolit tretinoínu, 9-*cis* retinoic acid, na receptory RXR. Tretinoín navyše aktivuje a viaže sa na CRABP II. Vysoký iritačný potenciál tretinoínu je pripisovaný neselektívnemu pôsobeniu a väzbe na CRABP II. Ďalšou nevýhodou tretinoínu je jeho vysoká nestabilita pri expozícii svetlu a kyslíku (8, 12).

**Izotretinoín** sa neviaže na retinoidné receptory priamo, mechanizmus zostáva zatiaľ nejasný (11).

**Adapalén** (derivát kyseliny naftoovej) je tretogeneračný retinoid, s receptorovou selektivitou iba k RAR $\beta$  a RAR $\gamma$ , neviaže sa na CRABP. Do liečby akné bol zavedený v roku 1996. Vyznačuje sa zlepšenými vlastnosťami: väčšou tolerabilitou a stabilitou. Adapalén má nižší iritačný potenciál, je stabilnejší voči slnečnej expozícii a okysličeni benzoyle peroxidom. Lipofilná štruktúra umožňuje väčšiu penetráciu do mazových folikulov (8, 12, 13, 14, 15, 16).

Účinnosť adapalénu pri nezápalových léziách je porovnateľná, ak nie lepšia, s tretinoínom. Izotretinoín je pri nezápalových léziách porovnateľný s adapalénom a prevyšuje tretinoín. Pri zápalových léziách je účinnosť adapalénu, tretinoínu a izotretinoínu porovnateľná.

# belakne (adapalén)



- ✓ **Vhodná voľba na liečbu acne vulgaris, s vysokou účinnosťou a menej nežiadúcich účinkov.<sup>1</sup>**
- ✓ **Moderný topický retinoid 3. generácie protizápalovým účinkom<sup>2</sup>.**

DOSTUPNÉ BALENIA:



- ✓ **Akné (acne vulgaris) je mimoriadne častá kožná choroba postihujúca v rozličnom stupni závažnosti približne 80 % adolescentov a mladých dospelých.<sup>3</sup>**



Liek sa vydáva len na lekársky predpis. Pred preskripciou si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností liekov. Podrobnejšie informácie sú k dispozícii na adrese:

BELUPO s.r.o., Cukrová 14, 811 08 Bratislava  
Tel.: 02/5932 4330, fax: 02/5932 4331, www.belupo.sk

## SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

### BELAKNE krém, gél

**Zloženie:** Jeden g dermálneho krému obsahuje 1 mg adapalénu (0,1 %), jeden g dermálneho gélu obsahuje 1 mg adapalénu (0,1%). **Terapeutické indikácie:** Belakne krém, gél je indikovaný na topickú liečbu acne vulgaris. Belakne krém, gél je vhodný na liečbu akné s lokalizáciou na tvári, na hrudníku a na chrbte. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Belakne krém, gél sa má aplikovať na postihnuté plochy jedenkrát denne po umytí. Postihnuté plochy musia byť pred aplikáciou suché. Liek sa aplikuje v tenkej vrstve a je potrebné vyhnúť sa kontaktu s očami, nosovými dierkami, perami a sliznicami. Liečba trvá 3-5 mesiacov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Belakne krém, gél u detí mladších ako 12 rokov sa neštudovala. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na adapalén alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Ak sa vyskytne akákoľvek alergická reakcia, má sa terapia vysadiť. Podľa stupňa lokálneho podráždenia môže pacient znížiť frekvenciu aplikácií, vysadiť terapiu dočasne, pokiaľ príznaky nevymiznú, alebo trvale. **Liekové a iné interakcie:** I napriek tomu, že nie sú známe žiadne interakcie medzi liekmi na vonkajšie použitie, ktoré by sa mohli podávať súčasne s adapalénom, Belakne krém, gél by sa nemal aplikovať súčasne s ostatnými retinoidmi alebo liekmi s podobným mechanizmom účinku. **Nežiaduce účinky:** Podráždenie kože, pálenie a pocit tepla v mieste aplikácie, kontaktná dermatitída, spálenie na slnku, akné, bolesť kože, opuch kože, začervenanie, svrbenie a opuch očných viečok. Najvýznamnejší nežiaduci účinok je podráždenie kože, ktoré je reverzibilné po redukcii frekvencie aplikácií alebo ukončení terapie. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Žiadne špeciálne podmienky uchovávania.

**DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:** BELUPO, s.r.o, Bratislava, Slovenská republika.

**DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Belakne krém - November 2011, Belakne gél-August 2011

**Literatúra:** 1. Sulezmn Piskin, Erol Uzunali. A review of the use of adapalene for the treatment of facie vulgaris 2007;3(4) 621-624

2. Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. Br J Dermatol 2001; 145: 19–27.

3. D.Buchvald. SÚČASNÝ POHĽAD NA ETIOPATOGENÉZU A LIEČBU AKNÉ. Via pract., 2005, roč. 2 (3): 122–125

Najlepší tolerančný profil má adapalén, nasledovaný izotretinoínom a tretinoínom (7).

**Tazarotén**, taktiež lokálny tretogeneračný retinoid, v zahraničí používaný na liečbu akné a psoriázy, na Slovensku nie je registrovaný.

### Lokálne retinoidy využívané v kozmetike

**Retinaldehyd, retinol a jeho estery** sú prirodzené prekurzory retinovej kyseliny. Ich kontrolovaná premena na retinovú kyselinu za pomoci epidermálnych keratinocytov a vlastností nezávislé od receptorového pôsobenia sa využívajú v kozmetických prípravkoch. Retinaldehyd, ktorý je dobre tolerovaný, je najefektívnejší kozmetický retinoid. Retinaldehyd vďaka aldehydovej skupine pôsobí aj proti *P. acnes* a *Staphylococcus sp.* (8, 17).

### Záver

Lokálne retinoidy majú v liečbe akné významné miesto. Dôležitý je poznatok o ich pôsobení už na mikrokomedóny a tým možnosť predchádzať vzniku viditeľných prejavov akné. Vďaka vlastnostiam upravujúcim keratinizáciu a protizápalovým vlastnostiam pôsobia na komedóny i zápalové formy akné. Správne vedenie a poučenie pacientov môže zredukovať výskyt lokálnych nežiaducich účinkov a zmierniť iritáciu kože.

### Literatúra

1. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Personal review. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997; 38(3): 115–123.
2. Wolf JE. Potential Anti-Inflammatory Effect of Topical Retinoids and Retinoid Analogues. *Adv Ther* 2002; 19(3): 109–118.
3. Jain G K and Ahmed FJ. Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: In vitro and in vivo studies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73(5): 326–329.
4. Elder JT, Åström A, Pettersson U, Tavakkol A, Krust A, Kastner Ph, Chambon P, Voorhees J J. Retinoic Acid Receptors and Binding Proteins in Human Skin. *J Invest Dermatol* 1992; 98(Suppl 6): 36S–41S.
5. Chen S, Ostrowski J, Whiting G, Roalsvig T, Hammer L, Currier SJ, Honeyman J, Kwasiński B, Yu K-L, Sterzycki R, Kim Ch. U, Starrett J, Mansuri M, Reczek PR. Retinoic Acid Receptor Gamma Mediates Topical Retinoid Efficacy and Irritation in Animal Models. *J Invest Dermatol* 1995; 104(5): 779–783.
6. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel 0,1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(6): 747–753.
7. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebarranz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Živkovič MV, Zouboulis CC, Gollnick H. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(Suppl 1): 1–29.
8. Thielitz, A. and Gollnick, H.: Topical Retinoids in Acne Vulgaris. Update on Efficacy and Safety. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(6): 369–381.
9. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis ChC, Gollnick H. Topical retinoids in acne – an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(12): 1023–1031.
10. Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview. *J Dermatol Treat* 2004; 15(4): 200–207.

11. Zaenglein AL. Topical Retinoids in the Treatment of Acne Vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 177–182.
12. Martin B, Meunier C, Montels D, Watts O. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1998; 139(Suppl 52): 8–11.
13. Çetiner S, Ilknur T, Özkan Ş. Phototoxic effects of topical azelaic acid, benzoyl peroxide and adapalene were not detected when applied immediately before UVB to normal skin. *Eur J Dermatol* 2004; 14(4): 235–237.
14. Irby CE, Yentzer BA, Feldman SR. A Review of Adapalene in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Adolesc Health* 2008; 43(5): 421–424.
15. Kawashima M, Harada S, Loesche Ch, Miyachi Y. Adapalene gel 0,1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci* 2008; 49(3): 241–248.
16. Piskin S. and Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris *Ther and Clin Risk Manag* 2007; 3(4): 621–624.
17. Sorg O, Antille Ch, Kaya G, Saurat J-H. Retinoids in cosmetics. *Dermatol Ther* 2006; 19(5): 289–296.

### MUDr. Mariana Holobradá

Detská dermatovenerologická klinika  
DFNsP a LF UK  
Limbova 1, 833 04 Bratislava  
holobrada@hotmail.com

## Tlačová správa

### Svetový deň zdravia 2012 – venovaný zdravému starnutiu

**Svetová zdravotnícka organizácia (WHO)** upozornila v rámci **Svetového dňa zdravia 2012** (7. apríl) na to, že starostlivosť o zdravie predlžuje ľudský život. Nielen v zmysle dlhšieho žitia, ale aj v zmysle predlžovania aktívneho pôsobenia v spoločnosti. Za kľúčové vyzdvihla poznanie, že dobrá zdravotná starostlivosť v ostatných desaťročiach výrazne zvýšila priemerný vek človeka. Ešte stále si však neuvedomujeme, že skvalitnenie života vo vyššom veku nás stavia pred novú situáciu zmeny sociálneho rozvrstvenia spoločnosti a k tomu adekvátne prispôbenej starostlivosti a spôsobu života.

Údaje zverejnené Svetovou zdravotníckou organizáciou hovoria, že počet ľudí starších ako 80 rokov bude v roku 2050 oproti dnešku štvornásobne vyšší a odhaduje sa na 395 miliónov. O štyridsať rokov budú na planéte žiť približne 2 miliardy ľudí starších ako 60 rokov. Odhaduje sa, že priemerný vek ženy bude o šesť rokov vyšší ako muža. Čoraz viac detí bude poznať svojich prastarých rodičov.



Podľa sčítania obyvateľstva, ktoré bolo na Slovensku vlani v máji, aj u nás došlo k poklesu počtu obyvateľov v predproduktívnom veku (0 – 14 rokov): kým v roku 2001 tvorili deti 18,9 %, dnes je to len 15,3 %. Zatiaľ rastie počet obyvateľov v produktívnom veku (15 – 64 rokov) zo 68,9 % v roku 2001 na 72,0 % v roku 2011 – čo sú generácie narodené v šesťdesiatych a sedemdesiatych rokoch (babyboom). Na Slovensku sa zatiaľ dramaticky nezvyšil podiel obyvateľov v poproduktívnom veku (65+): v roku 2011 to bolo 11,4 %, v súčasnosti je to 12,7 %. Trend je však jasný a štatistické modely potvrdzujú, že so skvalitňovaním života, predlžovaním veku a nízkymi číslami pôrodnosti bude naša populácia starnúť, čo sa dá predpokladať už v najbližších pätnástich rokoch, keď sa práve generácia dnešných päťdesiatnikov, ktorá je veľmi početná, začne presúvať do seniorského veku.

Starnutie však netreba vnímať ako nevyhnutnosť, s ktorou sa treba zmieriť, ale ako výzvu, ktorá pred nás kladie nové úlohy. Starnutie prináša nové možnosti, otvára nové rozmery aj pre našu ľudskosť. Mnoho ľudí v poproduktívnom veku chce viesť plnohodnotný, zmysluplný život, v ktorom chcú byť užitoční. Preto sa treba viac orientovať na pomoc seniorskej generácii a otvoriť cestu novým projektom, ktoré sa týkajú aktivity starších.