

Spolupráca gynekológa a dermatológa pri užívaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie s antiandrogénovým účinkom

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Onkologický Ústav svätej Alžbety, Preventívne centrum, Dermatovenerologická ambulancia, Bratislava

Dermatovenerológ a gynekológ spolupracujú veľmi často. Nie je to len v oblasti ochorení, ktoré sa týkajú vonkajšieho genitálu. Mnohé kožné ochorenia, ako napríklad akné, seborea, androgenetická alopecia, hypertrichóza, hirsutizmus sú terapeuticky výrazne ovplyvniteľné kombinovanou hormonálnou antikoncepciou s antiandrogénovým účinkom. Naopak, dlhodobé užívanie antikoncepcie vedie niekedy k nežiaducim prejavom a ochoreniam, ako sú periorálna dermatitída, chloazma, zhoršenie akné po vysadení antikoncepcie (rebound fenomén). Dobrá komunikácia medzi dermatovenerológom a gynekológom je teda namieste, azda k nej prispeje i tento praktický príspevok o uvedených stavoch a ochoreniach.

Kľúčové slová: antikoncepcia, androgén-dependentné stavy, periorálna dermatitída, chloazma.

Teamwork between gynecologist and dermatologist regarding the use of combined hormonal contraceptives with antiandrogenic effect

Cooperation between dermatovenerologist and gynecologist is very common. And it is not only about diseases in external genital area. Many skin diseases such as acne, seborrhea, androgenetic alopecia, hypertrichosis as well hirsutism are significantly influenced by use of combined hormonal contraceptives with antiandrogenic effect. On the contrary, long-term use of contraceptives leads sometimes to adverse reactions and diseases such as perioral dermatitis, chloasma, worsening of acne after interruption of contraceptives rebound phenomenon). Good communication between dermatovenerologist and gynecologist is natural, perhaps this practical article about above mentioned conditions and diseases may contribute to it.

Key words: contraception, androgenic dependent disorders, perioral dermatitis, chloasma.

Dermatol. prax, 2010, 4(3): 113–115

Nasadenie hormonálnej liečby pri kožných ochoreniach

Acne vulgaris

Akné je najčastejšie dermatologické ochorenie adolescentov, postihuje temer 90 % z nich. Klinicky závažnejšie formy sa vyskytujú približne u 15 %. K ústupu prejavov dochádza zvyčajne medzi 19 – 26. rokom života. Napriek tomu určité percento postihnutých mužov i žien má prejavy akné aj v dospelosti, niekedy dokonca aj bez ohľadu na to, či sa v puberte toto ochorenie vyskytlo. Dlhšie trvajúce ochorenie býva často príčinou psychickej traumy so sociálnou izoláciou pacienta. Neliečené alebo nesprávne liečené akné môže zanechať na koži permanentné jazvy s pretrvávaním psychologických problémov po celý život (1).

Etiopatogenéza ochorenia je multifaktoriálna. Ide o chronické zápalové ochorenie pilosebaceózne jednotky. Vzniká na základe genetickej dispozície s polygénne viazanou dedičnosťou. Základom je abnormálna keratinizácia s hyperkeratinizáciou folikulárneho epitelu, ktorá vedie k obštrukcii pilosebaceózných folikulov. V uzavretom folikule sa hromadí maz a odumreté bunky, z ktorých sa

sformuje mikrokomedón – prekursorová lézia akné. Nadmerná produkcia mazu (seborea) je stimulovaná hlavne zvýšenou hladinou androgénov v puberte. Nadmerná tvorba mazu v mikrokomedóne podnecuje pomnoženie patogénnej mikrobiálnej flóry (predovšetkým *Propionibacterium acnes*). Reakciou na pomnoženie patogénnej flóry je zápal.

Akné u väčšiny adolescentov regreduje, pri závažnejšom priebehu ochorenia však nevystačíme len s lokálnou liečbou. Vtedy je potrebné podávanie celkových antibiotík, kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (KHAK) s antiandrogénovým účinkom, či izotretinoínu.

V dospelosti sa stretávame s predmenštruačným akné, s postpubertálnym akné aj s inými androgén-dependentnými stavmi, ktoré sa dajú výrazne zlepšiť podávaním KHAK s antiandrogénovým účinkom.

Acne conglobata

Acne conglobata patrí medzi závažné formy akné, dominujú pri ňom papuly, pustuly, indurované a abscedujúce uzly, ktoré neraz konfluujú, cysty, po zhojených prejavoch pretrvávajú výrazné a nápadné jazvy (2).

Pri tejto forme ochorenia sa zvyčajne podáva izotretinoín celkovo, avšak pre jeho teratogenitu je imperatívne počas liečby a jeden mesiac po jej vysadení, zaistiť pacientku vo fertilnom veku antikoncepciou. Ideálne je použiť dve účinné formy antikoncepcie (bariérovú + KHAK). **Na potencovanie účinku liečby izotretinoínom je ideálne nasadiť KHAK s antiandrogénovým efektom.**

Ženy, ktoré trpia na akné v dospelom veku, majú pridruženú seboreu, niekedy aj mierne hirsutizmus a napriek tomu, že hladina androgénov v sére je zvyčajne normálna, liečba kombinovanými hormonálnymi kontraceptívami prináša veľmi dobrý liečebný efekt (3).

Za osobitné formy akné možno označiť **acne premenstrualis** a **acne postpubertalis**.

Acne premenstrualis

Acne premenstrualis sa neostro oddeľuje od **acne vulgaris**, pretože asi u 70 % žien vzniká väčšia či menšia exacerbácia akné pred menzes. Predmenštruačné akné sa líši klinicky náhlým vznikom bolestivých zápalových hrbolčekov na brade, v nazolabiálnych ryhách, popríklad na

bočných partiách tváre, niekoľko dní pred menšou. Zriedkavejšie sú postihnuté ďalšie partie, ako je oblasť pod mandibulou, niekedy však aj ramená a koža na hrudi v oblasti výstrihu. Prejavy majú charakter drobných uzlíčkov, ktoré sú uložené hlbšie v dermis, papulopustuly sú menej časté. Vznik sa vysvetľuje fyziologickými výkyvmi hormonálnych hladín v priebehu cyklu (4).

Acne postpubertalis

– akné dospelých žien

Acne postpubertalis vzniká zvyčajne v dospelosti, bez ohľadu na to, či prebehlo akné v puberte. Častá je predmenštruačná axacerbácia. Zápalové noduly sú najvýraznejšie v nazolabiálnych ryhách, menej na brade, či iných miestach kožného povrchu. Zvyčajne chýbajú komedóny, niekedy nie je výrazná ani seborea.

Výsledky hormonálneho vyšetrenia sú väčšinou v medziach normy, hoci zhruba v polovici prípadov sú drobné abnormality (testosterón, dihydrotestosterón, dihydroepiandrosterón, prolaktín, SHBG, aktivita 5-alfa-reduktázy). Navyše môže dochádzať aj k periférnej konverzii steroidov na androgény, uvádzajú sa abnormality metabolizmu steroidov v koži (3).

Akné dospelých žien zvyčajne reaguje nedostatočne na lokálnu liečbu, výhodnejšie je viacročné podávanie antiandrogénovej KHAK, ktoré je efektívna aj pre *acne premenstrualis*. Účinok takejto liečby nastupuje po 2 – 3 mesiacoch, po 6 mesiacoch sa udáva približne 70 % regresia akné, 90 – 100 % účinok sa objavuje medzi 9. – 12. mesiacom liečby (4).

Príčinou vzniku akné i ďalších androgén-dependentných stavov ako hirsutizmus a alopecia androgenetica môže byť tiež len **zvýšená citlivosť receptorov príslušného cieľového tkaniva voči androgénom, v prípade akné voči receptorom sebocytov** (3).

Vyvolať i zhoršiť prejavy akné môže aj **gestagénna zložka niektorých starších kontraceptív**.

Hyperandrogénne stavy ako dôsledok nadprodukcie ovariálnych, či adrenálnych androgénov, najfrekvencnejšie pri syndróme polycystických ovárií, pri ovariálnych tumoroch (arenoblastóm, luteóm), ale aj pri nadobličkových tumoroch **majú okrem akné v symptomatológii hirsutizmus, mužský typ ochlpenia, androgénne deflúvium**.

Seborrhea

Pri **seбореi** ide sa o nadmernú produkciu mazu v oblastiach bohatých na mazové žľazy. Koža v postihnutých oblastiach je mastná, lesknú

sa. Na tvári je to dobre známa „T zóna“ (čelo, nos, nosolícne ryhy, brada), stredné časti hrudníka, pridávajú sa mastné vlasy a tvorba lupín v kapilíci. V etiopatogenéze sa okrem stresov, emočných faktorov, lipofilných kvasiniek významne uplatňujú androgény, stimulujúce činnosť mazových žliaz.

Alopecia androgenetica

V etiopatogenéze **androgénnej alopecie** sa okrem genetickej dispozície a veku výrazne uplatňujú hormonálne vplyvy. Androgénmi ovplyvnené vypadávanie vlasov je až u 90 % všetkých alopecií u žien. Aj rozsiahle prejavy vypadávania vlasov nemusia mať zvýšené hladiny androgénov. Naopak, patologicky zvýšené hladiny androgénov spôsobujú androgenetickú alopeciu len u 28 % (5).

Ide buď o **ženský typ alopecie**, v štádiu I. je incipientné zrednutie vlasov na temene so zachovaným frontálnym lemom vlasov, ktorý je široký 1 – 3 cm. Štádium II. má už výrazne preriedené vlasy na temene. Štádium III. je charakterizované rozsiahlymi plešinami vo fronto-parieto-temporálnej oblasti, frontálny lem je aj tu zachovaný.

Mužský typ alopecie má frontoparietálnu regresiu tzv. "kúty múdrosti". V trichograme je telogénna alopecia.

Hypertrichóza

Hypertrichózu charakterizuje nadmerný rast vlasov s prechodom od nesfarbených, jemných, krátkych, bezdreňových, velusových k sfarbeným, hrubším, dlhším terminálnym vlasom s dreňou. Intenzita je podmienená familiárne, vekom a etnicky. Prechod medzi hypertrichózou a normou je niekedy nezreteľný.

Hirsutizmus

Hirsutizmus sa vyznačuje patologickým zmnožením a zhrubnutím vlasov, prítomný je výrazný mužský typ ochlpenia na hornej pere, brade, lícach, v oblasti *linea alba*, v hornej časti pubického trojuholníka, na stehnách, v axilách, na prsiach. Indukovaný je androgénmi, ktoré sa zvýšene tvoria, môže ísť aj o zvýšenú citlivosť vlasového folikulu na androgény.

Liečba androgén-dependentných kožných ochorení

Na liečbu akné a ďalších opísaných androgén-dependentných ochorení sa teda dajú využiť **steroidné antiandrogény**: cyproteronacetát, chlormadinonacetát, dienogest, drospirenón, využívajú sa aj progestíny s reziduálnou androgénnou aktivitou ako levonorgestrel, norgestimát, dezogestrel (2). U žien s kontraindikáciou, či neznášanlivosťou

KHAK sa môže použiť **spironolaktón** – antagonist aldosterónu, ktorý blokuje androgénny receptor aj 5-alfa-reduktázu. Z **nesteroidných antiandrogénov** sa používa **flutamid**, vhodný pre liečbu akné aj hirsutizmu, liečba je však pomerne drahá, potrebné je monitorovanie hepatálnych funkcií (6).

Mnohé štúdie hodnotili **benefit nízkodávkovanej KHAK** na akné, hirsutizmus, seboreu, androgenetickú alopeciu (6, 7, 8, 9).

Redukcia počtu aknózných lézií, redukcia seborey, zmenšenie veľkosti pórov, zlepšenie bariérovej funkcie kože, zníženie transepidermálnej straty vody (TEWL), normalizácia pH, zníženie množstva lipidov v oblasti čela sa dosiahla podávaním KHAK s obsahom chlormadinonacetátu (7).

KHAK s obsahom cyproteronacetátu a chlormadinonacetátu zlepšovala akné výraznejšie ako levonorgestrel, či dezogestrel (8).

U pacientok s hirsutizmom sa osvedčilo podávanie kombinácie drospirenón/etinylestradiol alebo cyproteronacetát/etinylestradiol počas 12 mesiacov (9).

Vysadenie kontraceptív pri kožných ochoreniach

Niekedy dermatológ požiada gynekológa nie o nasadenie, ale naopak **o vysadenie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie**, najmä v prípadoch, ak u pacientky neúspešne lieči periorálnu dermatitídu (*dermatitis rosaceiformis*), či neželané pigmentové škvrny (*chloasma*, *melasma*).

Dermatitis rosaceiformis (perioralis)

Etiológia i patogenéza **rosaceiformnej dermatitídy** je dodnes kontroverzná. Postihnutou skupinou sú najčastejšie ženy vo veku 15 – 50 rokov, zdá sa, že ochorenie má stále stúpajúcu incidenciu. Na erytematóznej spodine sú prítomné drobné papulky, vezikuly, papulovezikuly, pustuly, ktoré sú viazané na folikul, typické je vyblednutie epidermy v tesnej zóne okolo úst. Prejavy sú bez komedónov, neraz sa olupujú, postihnuté bývajú aj oblasti okolo očí. Subjektívne pacientky udávajú napätie a mierne pálenie pokožky. V patogenéze sa uvažuje o črevnej malabsorpcii, kvasinkovej, fuzibakteriálnej či roztočovej (*Demodex folliculorum*) infekcii. V príčinnej súvislosti môže byť aj užívanie KHAK, či vnútromaternicové teliesko, rovnako používanie intenzívnej kozmetiky, resp. precitlivenosť na kozmetiká (*isopropyl myristate*), aplikácia parfémových substancií, lokálnych kortikosteroidov, podozrivé je aj ultrafialové žiarenie, fokálne infekcie, fluorované zubné pasty, atopia, zvýšená transepidermálna strata vody. V liečbe je prospešné vynechanie antikoncepcie i všetkej kozmetiky a prípravkov na zvláčnenie kože.

Chloazma, melazma

Pri **chloazme** sa tvoria žltkasto-hnedé škvrny, neraz bizarného tvaru a veľkých rozmerov, ktoré dodávajú tvári výraz masky. Po expozícii ultrafialovému žiareniu sa chloazma na tvári, či krku zvyrazňuje. V melanocytoch umiestnených v *stratum basale epidermis* sa nadmerne tvorí melanín. V príčinnej súvislosti je s chloazmou spojené ultrafialové žiarenie A aj B, KHAK (10 – 20 % užívateľiek), hormonálna substitučná liečba, genetická predispozícia, ovariálne tumory, kozmetika, lieky (hydantoín, chlorpromazín) (5). *Chloasma gravidarum* je považovaná za fyziologický jav, pri ktorom nachádzame zvýšenú pigmentáciu v oblasti *linea alba*, *areola mammae* i v oblasti vonkajšieho genitálu. Niekedy, najmä u starších žien vidíme rozsiahle pigmentácie mapovitého charakteru aj na predlaktiach, zriedkavejšie na ramenách a na horných častiach trupu.

V liečbe sa okrem vysadenia KHAK, či hormonálnej substitučnej liečby uplatnia retinoidy, kyselina azelaová, kyselina kojová, adapalén, hydrochinón, antioxidanty (vitamín C).

Záver

Spolupráca dermatovenerológa a gynekológa je veľmi častá. Neraz spoločne riešia rozličné dermatózy v oblasti vonkajšieho genitálu, pohlavné ochorenia, problematiku HPV, kde okrem externých genitálnych bradavíc (vyvolaných prevažne nízkorizikovými typmi HPV

6 a 11) hrozí pri vysokorizikových typoch HPV podstatne závažnejší problém – karcinóm krčka maternice. Novšie sa s infekciou HPV spája aj výskyt nemelanómovej rakoviny kože (10).

Pacienti s akné sú skupinou, v ktorej sa vyskytujú sociálne, psychické a emocionálne problémy v takom rozsahu ako u pacientov s atopickým ekzémom, astmou, epilepsiou, diabetom, bolesťami chrbtice a artritídou. Psychicko-emocionálne problémy sú štatisticky výraznejšie u žien (1). Mnoho žien v dospelom veku bojuje dlhodobo a neúspešne so svojím akné. Pri návšteve dermatológa očakáva od neho rýchlu a účinnú pomoc, ktorá odstráni zaťažujúci problém. V súčasnosti je k dispozícii veľa lokálnych aj systémových liekov, ktoré cieľene zasahujú rôzne patofyziologické faktory napomáhajúce vzniku akné (1).

Akné, seborea, androgenetická alopecia, hypertrichóza či hirsutizmus sú výrazne ovplyvnené podávaním KHAK s antiandrogénovým účinkom. Benefit takejto liečby overili viaceré štúdie (6, 7, 8, 9) a potvrdzujú to aj naše praktické skúsenosti.

Naopak, niekedy dlhodobé užívanie anti-koncepcie vedie k periorálnej dermatitíde, či chloazme.

Je dobré vedieť, že aj gynekológ má vedomosti o niektorých dermatózach a pomáha dermatológovi vybrať správny typ antikoncepcie pri liečbe androgén-dependentných stavov. Na

druhej strane gynekológ lepšie pochopí dermatovenerológa, ktorý ho požiada pri niektorých kožných ochoreniach o vysadenie KHAK.

Literatúra

1. Rasochová E. Etiopatogenéza akné. *Dermatol prax* 2010; 4(1): 18–21.
2. Jirásková M. Acne vulgaris – stále aktuálny téma. *Remedia* 2003; 13(5): 312–318.
3. Rulcová J. Možnosti hormonálnej liečby akné. *Dermatologie pro praxi* 2008; 2(1): 6–9.
4. Vohradníková O. Akné v dospelosti. *Medicína pro praxi* 2007; 1: 28–29.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatológia a venerológia*. Martin: Osveta, 2001: 1475 s.
6. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 188–196.
7. Kerschmer M, Reuther T, Bayrhammer J et al. Effects of an Oral Contraceptive Containing Chlormadinone and Ethinylestradiol on Acne-Prone Skin of Women of Different Age Groups. *Clin Drug Invest* 2008; 28 (11): 703–711.
8. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (1).
9. Batukan, C, Muderris II, Ozcelik B et al. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(1): 38–44.
10. Henge UR. HPV-Infection and Cancers of the Skin-Diagnosics and Therapy. Bremen. Uni-Med Verlag AG 2008: 172 s.

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Onkologický ústav svätej Alžbety,
Preventívne centrum,
Dermatovenerologická ambulancia
Heydukova 10, 812 50 Bratislava.
kpolakov@ousa.sk



Tlačová správa

Nová vakcína proti chrípke využíva potenciál kože

Spoločnosť Sanofi Pasteur uviedla nedávno na slovenský trh **prvú intradermálnu vakcínu proti chrípke**. Vakcína sa aplikuje pod povrch kože pomocou inovatívneho mikroinjekčného systému s cieľom poskytnúť vysokú imunitnú odpoveď, dodať odvalu pacientom a značne uľahčiť podanie vakcíny.

Chrípková vakcína IDflu® sa podáva priamo do zamše (dermis), kde je vysoká koncentrácia špeciálnych imunitných buniek, ktoré sú schopné vyvolať účinnú imunitnú odpoveď. Takmer neviditeľná mikroihla je o 40 % tenšia a 10-krát kratšia ako bežné ihly používané pri očkovaní hlboko do svalu. Takto nov aplikačná forma vakcíny predchádza riziku zasiahnutia cievy alebo nervu a predstavuje menej invazívne a bezpečné riešenie účinnej ochrany proti chrípke. Objem vakcíny je malý, len 0,1 ml a je 5-krát menší ako objem bežnej chrípkovej vakcíny podávanej do svalu. IDflu® je určená na prevenciu chrípky u dospelých osôb vo veku 18 rokov a viac. Je dostupná



v dvoch dávkach: IDflu® 9µg pre osoby vo veku 18 až 59 rokov a IDflu® 15µg pre osoby vo veku 60 rokov a viac.

IDflu® je nielen prijateľná pre pacienta; je tiež vysoko imunogénna, pretože **využíva jedinečné imunitné vlastnosti dermis** a je veľmi zaujímavou alternatívou k bežnej intramuskulárnej (IM) a subkutánnej aplikácii. Očkovanie intradermálnou cestou zahŕňa dodanie vakcínových antigénov priamo do vrchnej vrstvy (v hĺbke len 1,5 až 2 mm) kože, dermis. Táto vrstva kože je kľúčovou zložkou imunitného systému a obsahuje veľký počet špecializovaných dendritických buniek, ktoré zachytávajú a spracúvajú antigény a účinne stimulujú imunitnú odpoveď. Úlohou týchto buniek je prezentácia antigénov a kontrola veľkosti, kvality a pamäte následnej imunitnej odpovede. ID podanie poskytuje priamy, jednoduchý a účinný prístup vakcíny do dermálnej vrstvy kože a následne do imunitného systému. Zdravotníci vo svete považujú túto novú jednoducho použiteľnú vakcínu za veľmi pohodlnú a spoľahlivú a je veľmi dobre prijímaná aj zo strany pacientov.