Terapijske mogućnosti u liječenju akni

Vuković, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:562748

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Maja Vuković

Terapijske mogućnosti u liječenju akni

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Petri Turčić na prenesenom znanju tijekom studija te na stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.
Zahvaljujem svim svojim prijateljima što su mi studiranje učinili ljepšim i lakšim. Hvala i mojoj rodbini jer su uvijek tu s poticajnim riječima.
Posebno hvala mojem D. na pruženoj podršci tijekom pisanja ovog rada.

I konačno, najveće hvala članovima moje obitelji, mami, tati i Ivi. Bez njihove bezuvjetne ljubavi, potpore, razumijevanja i motivacije kad je bilo najteže sigurno ne bih postigla ovo što jesam.

SADRŽAJ:

1. UVOD 4

1.1. EPIDEMIOLOGIJA 5
1.2. PATOFIZIOLOGIJA 6
1.3. ETIOLOGIJA 10
1.4. KLINIČKA PREZENTACIJA AKNI 12

2. OBRAZLOŽENJE TEME 15

3. MATERIJALI I METODE 17

4. REZULTATI I RASPRAVA 19

4.1. PRISTUP LIJEČENJU AKNI 20
4.1.1. TOPIKALNA TERAPIJA 24
4.1.1.1. BENZOIL PEROKSID (BP) 25
4.1.1.2. TOPIKALNI ANTIBIOTICI 27
4.1.1.3. TOPIKALNI RETINOIDI 31
4.1.1.4. AZELATNA KISELINA 37
4.1.1.5. DAPSON 39
4.1.1.6. SALICILNA KISELINA 40
4.1.1.7. OSTALI LOKALNI PRIPRAVCI 41
4.1.2. SISTEMSKA TERAPIJA 42
4.1.2.1. SISTEMSKI ANTIBIOTICI 42
4.1.2.2. HORMONSKA TERAPIJA 56
4.1.2.3. ORALNI RETINOIDI 68
4.2.OSTALE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA AKNI 74
4.3.ULOGA FARMACEUTA U LIJEČENJU AKNI 76
4.3.1. ČIŠĆENJE KOŽE 76
4.3.2. BRIJANJE 77
4.3.3. ULTRALJUBIČASTO SVJETLO 78
4.3.4. PREVENCIJA KOZMETIČKIH AKNI 78

5. ZAKLJUČCI 80

6. LITERATURA 83

7. SAŽETAK/SUMMARY 88

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1.UVOD

Acne vulgaris su upalna kožna bolest pilosebacealnih folikula koja se učituje kao otvoreni ili zatvoreni komedoni i upalne lezije, uključujući papule, pustule, nodule ili ciste. Akne najčešće nastaju na licu, ali također i na vratu, prsima, gornjem dijelu leđa i ramenima (Foster i Coffey, 2015; Zaenglein i sur., 2016).

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Akne su učestala kožna bolest, a posebno kod adolescenata i mladih odraslih osoba (Zaenglein i sur., 2016). Otprilike 40-50 milijuna ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama ima akne (White, 1998). Istraživanje provedeno 2015. godine u Europi na mladima u dobi od 15 do 24 godine pokazuje da 57,8% mladih Europljana ima akne. Uočene su varijacije između zemalja, tako npr. u Poljskoj akne ima 42,2% mladih, dok je u Češkoj i Slovačkoj taj broj dosta veći, 73,5% (Delarue i sur., 2015).

Ljudi svih dobi mogu biti pogođeni aknama, u rasponu od tek rođene djece do odrasle dobi. Općenito, klinička slika i morfološki dokazi akni u različitoj dobi se razlikuju (Tablica 1.). Međutim, postoji značajno preklapanje među različitim dobnim kategorijama (White, 1998).

Tablica 1. Prikaz tipova akni kod različitih dobnih skupina (preuzeto i prilagođeno iz White, 1998)

DOBNA SKUPINA	**LOKACIJA**	**MORFOLOGIJA**	**SPOL**
NOVOROĐENČAD	Nos, obrazi, čelo	Komedoni	Oba spola
DJECA	Lice	Upalne akne	Muški
PREDADOLESCENTI	Centrofacijalno	Komedoni	Oba spola
TINEJDŽERI	Lice, trup	Razni tipovi	Oba spola
ODRASLI	Perioralno, čeljust, brada	Upalne akne	Žene

Akne kod novorođenčadi očituju se kao višestruki maleni eritematozni zatvoreni komedoni na nosu, čelu i obrazima, a obično se javljaju do 6. tjedna starosti. Gotovo 1 od 5 novorođenčadi ima blage neonatalne akne. Rjeđe se kod novorođenčadi javljaju otvoreni komedoni, upalne papule ili pustule. Uzrok nije jasno definiran, ali vjeruje se da akne nastaju stimulacijom neonatalnih lojnih žlijezda utjecajem androgenih hormona rodilja ili novorođenčadi.

Novorođenačke akne uglavnom spontano nestanu u roku 1 do 3 mjeseca, bez ožiljaka. Nema povezanosti između neonatalih akni i razvoja akni u kasnijoj dobi.

Akne koje se pojavljuju kasnije u djetinjstvu, obično od trećeg do šestog mjeseca starosti, klasificiraju se kao dječje (infantilne) akne. Rjeđe su od neonatalnih akni, a karakteriziraju ih brojne upalne papule i pustule, a povremeno se mogu javiti i noduli. Dječje akne mogu ostaviti ožiljke. Više su pogođeni dječaci u odnosu na djevojčice, a pretpostavlja se da je to povezano s prijevremenim lučenjem androgenih hormona. Djeca kod kojih se pojave akne imaju povećani rizik od razvoja težih oblika *acne vulgaris* u tinejdžerskoj dobi. Medicinska ispitivanja uzroka akni kod nekih težih slučajeva otkrila su povišenu razinu dehidroepiandrosterona ili slobodnog testosterona.

Pojačano lučenje hormona prije i za vrijeme puberteta često uzrokuje pojavu tipičnih *acne vulgaris*. Sazrijevanje nadbubrežne žlijezde i spolnih žlijezda u pubertetu uzrokuje proizvodnju androgenih hormona i posljedično povećanje žlijezda lojnica. U tom razdoblju povećava se i proizvodnja sebuma i razina dehidroepiandrosterona. Zapravo, masno lice i pojava komedona na licu mogu se smatrati kao prvi znakovi puberteta.

Prestankom puberteta prevalencija akni postupno se smanjuje. Akne se pojavljuju kod oko 8% odraslih osoba u dobi od 25 do 34 godine te kod samo 3% odraslih u dobi od 35 do 44 godine. Dečkima koji su imali akne u pubertetu koža se obično očisti u dobi od 20 do 25 godina. Nasuprot tome, kod žena se akne javljaju i u zreloj dobi, čak i poslije 40. godine. Akne kod odraslih mogu se samo nastaviti iz pubertetskih dana ili započinju de novo. Klinički se mogu razlikovati od tinejdžerskih akni, u starijoj dobi su više upalne, s manje mitesera, a nalaze se najčešće oko usta, na području brade i donje čeljusti (White, 1998).

1.2. PATOFIZIOLOGIJA

Akne nastaju kao rezultat nekoliko patoloških procesa koji se odvijaju unutar pilosebacealnih jedinica smještenih u dermisu ili srednjem sloju kože. Te jedinice sastoje se od dlačnog folikula povezanog s lojnim žlijezdama, a s površinom kože povezane su kanalom (infundibulumom) kroz koji ujedno prolazi i dlaka (Foster i Coffey, 2015).

Lojne žlijezde su egzokrine žlijezde koje se nalaze na čitavoj površini tijela, osim na dlanovima, tabanima i gornjem dijelu stopala. Lojne žlijezde proizvode i izlučuju sebum. Sebum se sastoji od triglicerida i produkata razgradnje masnih kiselina, estera voska, skvalena, kolesterola i estera kolesterola. Uloga sebuma je zaštita kože od svjetlosti i

održavanje vlažnosti. Također, sebum sudjeluje u procesu zacjeljivanja rana, djeluje protuupalno i ima antibakterijsko svojstvo (Makrantonaki i sur., 2011).
Lojna žlijezda djeluje i kao endokrini organ tako što odgovara na razinu androgenih hormona slično kao os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) utječe na endokrinu funkciju lojnih žlijezda. Kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) primarni je hormon uključen u odgovor na stres. U koži sklonoj aknama CRH je pronađen u lojnim žlijezdama i povezan je s imunim i upalnim odgovorom koji vode do akni induciranih stresom.

Četiri su patološka procesa uključena u razvoj akni:

1. Povećano lučenje sebuma potaknuto androgenima
2. Keratinizacija sebacelanih kanala što dovodi do formiranja komedona
3. Proliferacija *Propionbacterium acnes* u dlačnim folikulima
4. Upalni procesi oko žlijezda lojnica (Botros i sur., 2015)

Proučavanje akni na molekularnoj razini pokazuje da su akne bolest u čiji nastanak su uključene urođena imunost, stečena imunost i upalni procesi (Sibbald, 2014).
Postojeće terapije akni usmjerene su upravo na ova četiri navedena patološka procesa za akutnu kontrolu, ali i dugoročno održavanje (Titus i Hodge, 2012).

Akne se obično pojavljuju u periodu prije puberteta kad sazrijevaju adrenalne žlijezde i pojačava se proizvodnja androgenih hormona (Sibbald, 2014). Pretvorba testosterona u dihidrotestosteron stimulira povećanje veličine i metaboličku aktivnost lojnih žlijezda (Foster i Coffey, 2015). Većina pacijenata zahvaćenih aknama zapravo ne izlučuje previše androgena (postoje neke iznimke), nego su njihove lojne žlijezde preosjetljive na androgene hormone. Pacijenti s aknama imaju značajno više lobula po žlijezdi nego osobe koje nemaju problema s aknama (Sibbald, 2014).
Povećana razina androgenih hormona dijelom je odgovorna i za abnormalnu folikularnu deskvamaciju unutar infundibuluma. Dokazana je i uloga nekih abnormalnosti serumskih lipida u hiperkeratinizaciji, kao što je nedostatak linolenske kiseline i prevelika količina slobodnih masnih kiselina. Linolenska kiselina esencijalna je masna kiselina koja se ne može sintetizirati in vivo, već se treba unositi prehranom. Kod pacijenata s aknama utvrđene su niske razine linolenske kiseline (Makrantonaki i sur., 2011).

Metaloproteinaze matriksa, kao što su npr. kolagenaze, želatinaze, stromelizin i matrilizin, imaju važnu ulogu u upalnom remodeliranju matriksa i proliferaciji kožnih poremećaja. Sebum se sastoji od nekoliko metaloproteinaza matriksa za koje se smatra da potječu iz keratinocita i sebocita (Thiboutot i sur., 2009).

Također, dokazano je da folikularni keratinociti oslobađaju interleukin-1 koji može potaknuti nastajanje komedona. Hiperproliferacija tih keratinocita rezultira kohezijom stanica i zatvaranjem (blokiranjem) folikularnog otvora. To zatvaranje folikula dovodi do nastajanja mikrokomedona, a to je početna patološka lezija akni. Daljnjom akumulacijom stanica i sebuma, mikrokomedoni se povećavaju i postaju vidljivi kao zatvoreni komedoni ili *whitehead*, a to su male blijede kvržice odmah ispod površine kože. Ako sadržaj u komedonima dovodi do rastezanja folikularnog otvora, zatvarač tog otvora izviruje van, što uzrokuje nastajanje otvorenog komedona ili mitesera. Takva lezija naziva se miteser (*blackhead*) zbog prisustva melanina i oksidacije lipida nakon izlaganja zraku. Komedoni su prekursori ostalih lezija akni (Foster i Coffey, 2015).

Nakupljanje sebuma iza "čepa" idealno je stanište za proliferaciju *Propionibacterium acnes*.

Propionibacterium acnes nesporogena je, gram–pozitivna, anaerobna bakterija. Nalazimo je kao dio normalne fiziološke flore u usnoj šupljini, debelom crijevu, konjunktivi, vanjskom zvukovodu te na koži, gdje prevladava u sebacealnim folikulima. Iako se smatra anaerobnom bakterijom, može tolerirati kisik i na 100% zasićenja, ali u takvim uvjetima slabije raste (Perry i Lambert, 2006).

Ove bakterije rastu u sebaecalnim folikulima, a na površinu kože dolaze pomoću toka sebuma. Preživljavaju metabolizirajući trigliceride iz sebuma stoga su kod djece odsutne ili u vrlo niskim količinama, a u pubertetu se njihov broj povećava jer tada androgeni stimuliraju sekreciju sebuma. Istraživanja su pokazala kako *Propionibacterium acnes* proizvode niskomolekularne i visokomolekularne kemoatraktante, a njihova količina proporcionalna je populaciji bakterija. Također, dokazano je kako supernatant *P. acnes* ima *prostaglandin-like* aktivnost i *histamine-like* aktivnost. Osim toga, u većini otvorenih komedona pronađena je *interleukin-like* (IL-1) aktivnost i molekule *like* TNF-1 (*tumor necrosis factor*). Kada neutrofili privučeni kemoatraktantima dođu do komedona, dolazi do rupture folikularnog epitela koja je uzrokovana enzimskom razgradnjom pomoću lizosomskih hidrolitičkih enzima.

Provedene in vitro studije pokazuju da neutrofili, izloženi *P.acnes* opsoniziranim od strane C3b ili imunoglobulina, luče njihove degradacijske enzime. Ako je titar antitijela na *P. acnes* povišen, bit će povišeno i lučenje hidrolaza. Također, *P. acnes* same ragrađuju proteaze i

ostale degradacijske enzime koji također sudjeluju u rupturi komedona. Nakon što se sastojci komedona izlože imunosnom sustavu, javlja se upalni odgovor u obliku površinskih papulopustula ili pak dubljih nodula. Taloženje komplementa dokazano je i u ranim i u kasnijim lezijama akni, što upućuje na barem jedan put kojim se upala razvijala. Kao uzrok ovog taloženja komponenti komplementa smatra se *P. acnes* jer one mogu aktivirati i klasični i alternativni put aktivacije komplementa. Alternativni put aktiviran je ugljikohidratima iz stanične stijenke bakterija, a klasični put kompleksom protutijelo-*P. acnes* i to proporcionalno titru protutijela.
Grubi sastojci komedona također mogu aktivirati i klasični i alternativni put aktivacije komplementa, a aktivacija je također potaknuta kompleksom *P.acnes*-protutijelo. *P. acnes* djeluju kao ustrajni poticaj koji se uništava i uklanja tek nakon mnogo tjedana. *Propionibacterium acnes* može inducirati upalni odgovor tako što aktivira stanice urođene imunosti kao što su monociti i makrofagi (Webster i Kim, 2008).

U urođenom imunosnom odgovoru u koži ulogu ima fizička barijera koju čine koža i mukoza, ali i brzi stanični odgovor posredovan epitelnim stanicama, dendritičkim stanicama, monocitima, *natural killer* stanicama i granulocitima. Te stanice imaju PRR, *pattern recognition receptore* (kao što su npr. TLR), transmembranske proteine koji mogu posredovati odgovor na PAMP (*pathogen associated molecular patterns*). Izvanstanični dio TLR sastoji se od ponavljajućih slijedova leucina, a unutarstanični dio homologan je citoplazmatskoj domeni IL-1. Izlaganjem mikrobnim ligandima, TLR se aktivira te njegova citplazmatska domena može izazvati aktivaciju My988-ovisnog puta uključujući faktore IL-1 *receptor-associated kinase* (IRAK) te *tumor necrosis factor receptor-activated factor* 6 (TRAF6) koji naposlijetku dovode do nuklearne translokacije transkripcijskih nuklearnih faktora kapaB. Nf-KB modulira ekspresiju mnogih gena povezanih s imunosnim odgovorom.
Istraživanja pokazuju kako *P. acnes* sadržava ligand koji se veže na TLR-2 i preko mehanizma ovisnog o TLR-2 potiče monocite na sekreciju proupalnih citokina kao što su IL-8 i IL-12. TLR-2 ovisna produkcija IL-8 važna je u patofiziologiji akni jer je IL-8 poznat kao kemoatraktant za neutrofile koji doprinose formiranju upalnih lezija (Webster i Kim, 2008).
Papulu (Slika 3.) čini crvenilo i upala u folikularnim kanalima i oko njih. Pustula (Slika 4.) uz iste osobine kao papula, ima i vidljivi gnoj u središtu lezije. Noduli (Slika 5.) nastaju kao rezultat poremećaja folikularnog zida i otpuštanja njegovog sadržaja u okolinu dermisa.

1.3. ETIOLOGIJA

Acne vulgaris su kronična bolest multifaktorijalne etiologije. Osim opisanih patoloških procesa, za nastanak akni važni su i spol i genetika (Foster i Coffey, 2015). Ebede i suradnici u svom radu opisuju istraživanje provedeno na 200 pacijenata s aknama u odrasloj dobi u kojemu je ustanovljeno da 50% ispitanika ima rođaka u prvom koljenu koji ima akne. U svim dobnim skupinama akne su češće kod ženskog, nego kod muškog spola (Ebede i sur., 2009). Neki faktori mogu doprinijeti pogoršanju postojećih akni i uzrokovati periodična buknuća kod pojedinih pacijenata (Tablica 2.).

Tablica 2. Faktori koji pogoršavaju stanje akni (preuzeto i prilagođeno iz Foster i Coffey, 2015 i Lolis i sur., 2009)

FAKTOR	OPIS FAKTORA
Mehaničke akne	Lokalna iritacija ili trenje zbog zatvorene odjeće, traka za kosu, kaciga ili slično. Pretjerano dodirivanje lica rukama.
"Uništene" akne	Oblik akni koji nastaje zbog konstantnog "kopanja" i grebanja po licu. Takvi postupci pogoršavaju stanje akni.
Kozmetičke akne	Neupalni komedoni na licu, bradi i obrazima koji nastaju zbog zatvaranja pilosebacealnih folikula korištenjem kozmetike na uljnoj bazi, krema i hidratizacijskih proizvoda.
Klorakne	Erupcijski oblici akni koji nastaju zbog izlaganja proizvodima koji sadrže klor.
Profesionalne akne	Izloženost prljavštini, isparavanju ulja prilikom kuhanja, ostatnim industrijskim kemikalijama (npr. katran ili derivati petroleja), mazivima
Akne inducirane lijekovima	Anabolički steroidi, kortikosteroidi, izoniazid, litij, fenitoin, EGFR inhibitori, vitamini B2, B6, B12
Stres i emocionalni faktori	Inducira se ekspresija neuroendokrinih modulatora i oslobađanje CRH, što dovodi do središnjeg i lokalnog induciranja stresa u pilosebacealnim folikulima i moguće progresije akni.
Visoka vlaga i dugotrajno znojenje	Hidracija inducira smanjenje veličine otvora pilosebacealnog kanala i sprječava otpuštanje komedona
Hormonalne promjene	Povišena razina androgena inducirana medicinskim stajima, trudnoćom ili lijekovima

Sistemske bolesti u kojima dolazi do poremećaja hormona mogu biti uzrok nastajanja akni jer ti hormoni djeluju na sebacealne žlijezde. To su npr. sindrom policističnih jajnika, Cushingov sindrom, kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumori u kojima dolazi do sekrecije androgenih hormona te akromegalija (Lolis i sur., 2009).

U prošlosti se nagađalo o povezanosti prehrane s pogoršanjem akni, ali su ta nagađanja odbačena. Međutim, novija epidemiološka istraživanja ipak pokazuju vezu između akni i prehrane, i to one koja prevladava u zapadnom društvu. Godine 2002. provedeno je istraživanje u kojem je sudjelovalo 1300 pacijenata iz ne-zapadnog (*non-Western*) društva. Liječnik specijalist za akne ih je pregledao i nije pronađen niti jedan slučaj akni. Zaključena je povezanost s prehranom određenog društva. Nekoliko studija koje su uspoređivale prehranu zapadnog i nezapadnog društva ustanovile su sličnu korelaciju. Nezapadno društvo ima prehranu niskog glikemijskog indeksa koja ne uključuje nerafinirane žitarice, kolače i kruh, dok je prehrana zapadnog društva visokokalorična, visokog glikemijskog indeksa s unosom velike količine masnoća i mesa. Hrana visokog glikemijskog indeksa dovodi do povećanja koncentracije inzulina u plazmi. Taj proces regulira *insulin-like growth factor* (IGF-1) i protein koji veže inzulin (IGF-*binding protein*), potiče se neregulirani rast tkiva i sinteza androgena. Mlijeko također potiče porast IGF-1 preko povišenja razine glukoze i inzulina u serumu (Foster i Coffey, 2015). Metabolički signali zapadne prehrane detektiraju se preko kinaze osjetljive na nutrijente koja je kod sisavaca ciljno mjesto za rapamicin kompleks 1 (*mammalian target of rapamycin complex* 1 – mTORC1. mTORC1 ujedinjuje signale stanične energije, faktore rasta (inzulin, IGF-1) i signale koji potječu iz proteina, pretežno leucin koji se javlja u većim količinama prilikom konzumiranja mliječnih proteina i mesa. mTORC1 aktivira SREBP, glavni transkripcijski faktor lipogeneze. Leucin stimulira signalizaciju mTORC1-SREBP te ga sebociti direktno pretvaraju u masne kiseline i sterole koji se koriste u sintezi sebacelanih lipida. Pretjerano aktivirani mTORC1 povećava sintezu androgenih hormona i najvjerojatnije pojačava androgenima vođeno mTORC signaliziranje sebacelanih folikula. Testosteron direktno aktivira mTORC1. Uloga zapadne prehrane u nastanku akni može se u potpunosti razjasniti samo kada se svi stimulativni impulsi za maksimalnu aktivaciju mTORC1 (npr. glukoza, inzulin, IGF-1, leucin) uzmu u obzir. Poput pretilosti, dijabetesa tipa 2, raka te neurodegenerativnih bolesti, i akne se mogu svrstati u bolesti povezane s mTORC1. Ove studije nude osnove za prehrambene intervencije u tretiranju akni slabljenjem mTORC1 signalizacije. Trebalo bi reducirati unos hrane bogate ugljikohidratima, mesa bogatog leucinom i mliječnih proteina, a povećati konzumaciju voća i povrća (Melnik, 2012).

1.4. KLINIČKA PREZENTACIJA AKNI

Lezije akni mogu biti upalne i neupalne. Neupalne akne obuhvaćaju otvorene i zatvorene komedone.

Zatvoreni komedon naziva se još *whitehead* (zbog bijelog vrha), veličine je 1-2 mm te se najbolje vidi kad je koža rastegnuta (Slika 1.). Predstavlja prvi klinički znak akni i ima tendenciju puknuti.



Slika 1. Zatvoreni komedoni *(whiteheads)* (www.webmd.com)

Otvoreni komedon (*blackhead*) ili miteser je veći, otprilike 2-5 mm, ima crni vrh i može se istisnuti, ali je relativno stabilan (Slika 2.).



Slika 2. Otvoreni komedoni (*blackheads)* (www.webmd.com)

Upalne akne uobičajeno se opisuju kao papule (Slika 3.), pustule (Slika 4.) ili noduli (Slika 5.).

Pustulu karakterizira površinska agregacija neutrofila. Pojavljuje se kao povećana bijela lezija ispunjena gnojem, promjera obično manjeg od 5mm. Površinske pustule najčešće nestaju nakon par dana bez ožiljaka.



Slika 3. Papule (www.webmd.com)



Slika 4. Pustule (www.webmd.com)

Nodul (čvorić) nastaje kao produkt dublje upalne infiltracije. Predstavlja najteži oblik akni (Slika 5.). To je mekana, ali čvrsta lezija, promjera 5 mm ili više. U dermisu može biti gnojna ili hemoragična, može obuhvatiti i susjedne folikule te se proširiti do masnih stanica.



Slika 5. Nodul (www.webmd.com)

Ciste (Slika 6.) su gnojni čvorići, a nazivaju se tako jer nalikuju na upalne epidermalne ciste. Mogu obuhvaćati dvostruke komedone koji potječu iz prijašnje upale i fistuloznih veza između susjednih sebacealnih jedinica.



Slika 6. Cista (www.webmd.com)

Pustule i ciste često same od sebe puknu i izlije se gnojni ili krvavi bezmirisni iscjedak. Upalne lezije mogu svrbiti kad eruptiraju i mogu biti bolne. Često takve lezije mogu ostaviti eritematozne ili pigmentirane mrlje koje mogu trajati mjesecima ili čak i duže, posebno kod osoba tamnije puti. Noduli i dublje lezije mogu ostaviti i ožiljke.

Lezije akni mogu se pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, osim tabana i dlanova. Najčešće se nalaze na licu, leđima, vratu, ramenima i prsima. Ponekad se javljaju i na stražnjici i ekstremitetima (Sibbald, 2014).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 2005. godine predložila je globalnu kvantitativnu procjenu cjelokupne težine akni. Osmišljena je ljestvica s pet razreda gdje je svaki razred definiran jasnim i klinički relevantnim morfološkim opisom kako bi se smanjila varijabilnost (Tablica 3.). Smatra se da ovakvi detaljniji opisi svakog razreda daju veću pouzdanost od prijašnjih globalnih procjena. (Foster i Coffey, 2015)

Tablica 3. Procjena težine akni (preuzeto i prilagođeno iz Foster i Coffey, 2015)

STUPANJ AKNI	**OPIS**
0	Čista koža bez neupalnih i upalnih lezija
1	Gotovo čista koža, rijetke neupalne lezije s ne više od jedne upalne lezije
2	Blaga težina; nekoliko neupalnih lezija s ne više od par upalnih lezija (samo papule ili pustule, bez nodula)
3	Umjerena težina; mnoge neupalne lezije i nekoliko upalnih lezija, ali ne više od jednog malog nodula
4	Teške akne – mnogo neupalnih i upalnih lezija, ali ne više od par nodula

2.OBRAZLOŽENJE TEME

Acne vulgaris su česta kronična upalna bolest koja najčešće zahvaća mlade ljude u razdoblju kada doživljavaju izrazite fizičke, emocionalne i društvene promjene. To je bolest koja ne predstavlja isključivo dermatološki problem. Još su 1948. autori Sulzberger i Zaidems u svojem članku o psihogenim čimbenicima kod kožnih bolesti, naveli često citiranu misao: "Ne postoji niti jedna bolest koja uzrokuje veću psihičku traumu, veću neprilagođenost između roditelja i djece, veću opću nesigurnost i osjećaj inferiornosti i više psihičke patnje nego što to čine *acne vulgaris*". Akne najčešće zahvaćaju lice stoga ih je gotovo nemoguće sakriti. Neka suvremena ispitivanja kvalitete života upućuju da pacijenti s aknama iskazuju razinu socijalnih, psiholoških i emocionalnih problema koja je jednaka onoj kod pacijenata s kroničnom astmom, epilepsijom, dijabetesom ili artritisom. Kod pacijenata zahvaćenih aknama javlja se osjećaj manje vrijednosti, beskorisnosti, manjak samopouzdanja te nezadovoljstvo vlastitim tijelom. Ukoliko se akne ne liječe na odgovarajući način, lezije na koži mogu se nastaviti i u odrasloj dobi. Čak su uočene i veće stope nezaposlenosti kod pacijenata s teškim oblikom akni u odnosu na pacijente s čistom kožom (Gieler i sur., 2015; Kotrulja, 2011).

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati mogućnosti liječenja *acne vulgaris*, odnosno farmakološki opisati skupine lijekova koje se primjenjuju u lokalnoj i sistemskoj terapiji ove kronične bolesti. Vrlo je bitno dobro razumijevanje bolesti i ispravan odabir terapije za svakog pojedinog pacijenta kako bi se minimalizirao učinak akni na smanjenje kvalitete života. Jako je važno razgovarati s pacijentom o bolesti, objasniti mu učinke i primjenu terapije, eventualne nuspojave te kako ih spriječiti ili umanjiti, kao i važnost redovite primjene terapije kako bi terapija bila što uspješnija. Samim time poboljšat će se i pacijentovo psihosocijalno stanje u vezi bolesti te će biti adherentniji.

3.MATERIJALI I METODE

U ovom teorijskom diplomskom radu korištena je stručna i znanstvena literatura na temu *acne vulgaris*. Korištene su stručne knjige iz područja farmakologije, dermatologije, patofiziologije, farmakoterapije, kao i članci iz stručnih časopisa vezani uz temu acne vulgaris.

Pretraživanje znanstvenih i stručnih članaka u bibliografskim bazama (Pubmed, Science Direct, Cochrane Library, Halmed) radilo se prema ključnim riječima: *acne vulgaris, epidemiology, etiology, pathogenesis, Propionibacterium acnes, treatment, nonpharmacologic therapy, pharmacologic therapy, psychosocial impact, benzoyl peroxide, clindamycin, salicylic acid, topical retinoids, tretinoin, adapalene, tazarotene, azelaic acid, dapsone, tetracycline, minocycline, doxycycline, trimetophrim sulfamethoxazole, erythromycin, azithromycin, amoxicilin, cephalexin, combined oral contraceptives, spironolactone, flutamide, isotretinoin, triamcinolone acetonide, glycolic acid, light therapy, diet, role of pharmacist.*

4.REZULTATI I RASPRAVA

4.1. PRISTUP LIJEČENJU AKNI

Kako bi se odredio najsigurniji i najučinkovitiji režim liječenja *acne vulgaris* kod pojedinog pacijenta, nužno je ustanoviti željene ishode liječenja, uključujući i kratkoročne i dugoročne rezultate.

Acne vulgaris su kronična bolest zbog sljedećih karakteristika: pojava ponovnog vraćanja bolesti ili relapsa, produljeno trajanje bolesti, manifestira se ili kao akutno izbijanje ili polagani početak, a ima psihološki i socijalni utjecaj. Kronična priroda *acne vulgaris* osigurava rano i agresivno provođenje terapije, a za optimalne rezultate potrebna je terapija održavanja.

Akne zahtijevaju dugotrajnu terapiju i to je potrebno naglasiti pacijentima kako bi se osigurala adherencija dugim režimima liječenja koje uključuje i ublažavanje trenutnih simptoma i pridržavanje preventivnih mjera.

Postupak liječenja akni treba usmjeriti na smanjenje težine akni i ponovnog vraćanja lezija na koži, ali i na poboljšanje izgleda. Primarni ishod liječenja akni je poboljšanje stanja akni prema pacijentovoj samoprocjeni.

Osnovni ciljevi liječenja akni uključuju ublažavanje simptoma smanjenjem broja i težine lezija, usporavanje progresije simptoma i znakova bolesti, smanjenje trajanja bolesti te njenog vraćanja, prevenciju dugoročne unakaženosti zbog eventualnih ožiljaka ili hiperpigmentacije te izbjegavanje psihološke patnje (Sibbald, 2014).

Najkritičnija meta za liječenje akni su mikrokomedoni, zbog toga što se eliminiranjem folikularne okluzije zaustavlja cijela kaskada nastajanja akni. Osim liječenja, provode se i preventivne mjere kako bi se reducirao ili u potpunosti eliminirao rizik i faktori koji doprinose pogoršanju akni. Provode se i farmakološke i nefarmakološke mjere čiji je cilj čišćenje kože, ali i utjecaj na sva četiri patološka procesa uključena u nastajanje akni. Kombinirana terapija koja djeluje na više patoloških procesa puno je učinkovitija od monoterapije te obično ima manje nuspojava i smanjeni rizik od rezistencije ili tolerancije na neki individualni tretman.

Na pristup liječenju akni u velikoj mjeri utječe:

1. Stupanj težine akni
2. Tip lezije: upalne ili neupalne
3. Prioriteti liječenja, uključujući pacijentove izbore

4. Troškovi
5. Tip kože i/ili etnička pripadnost
6. Dob pacijenta
7. Adherencija
8. Odgovor na prethodnu terapiju
9. Prisutnost ožiljaka
10. Psihosocijalni utjecaj
11. Obiteljska anamneza postojanja akni (Sibbald, 2014)

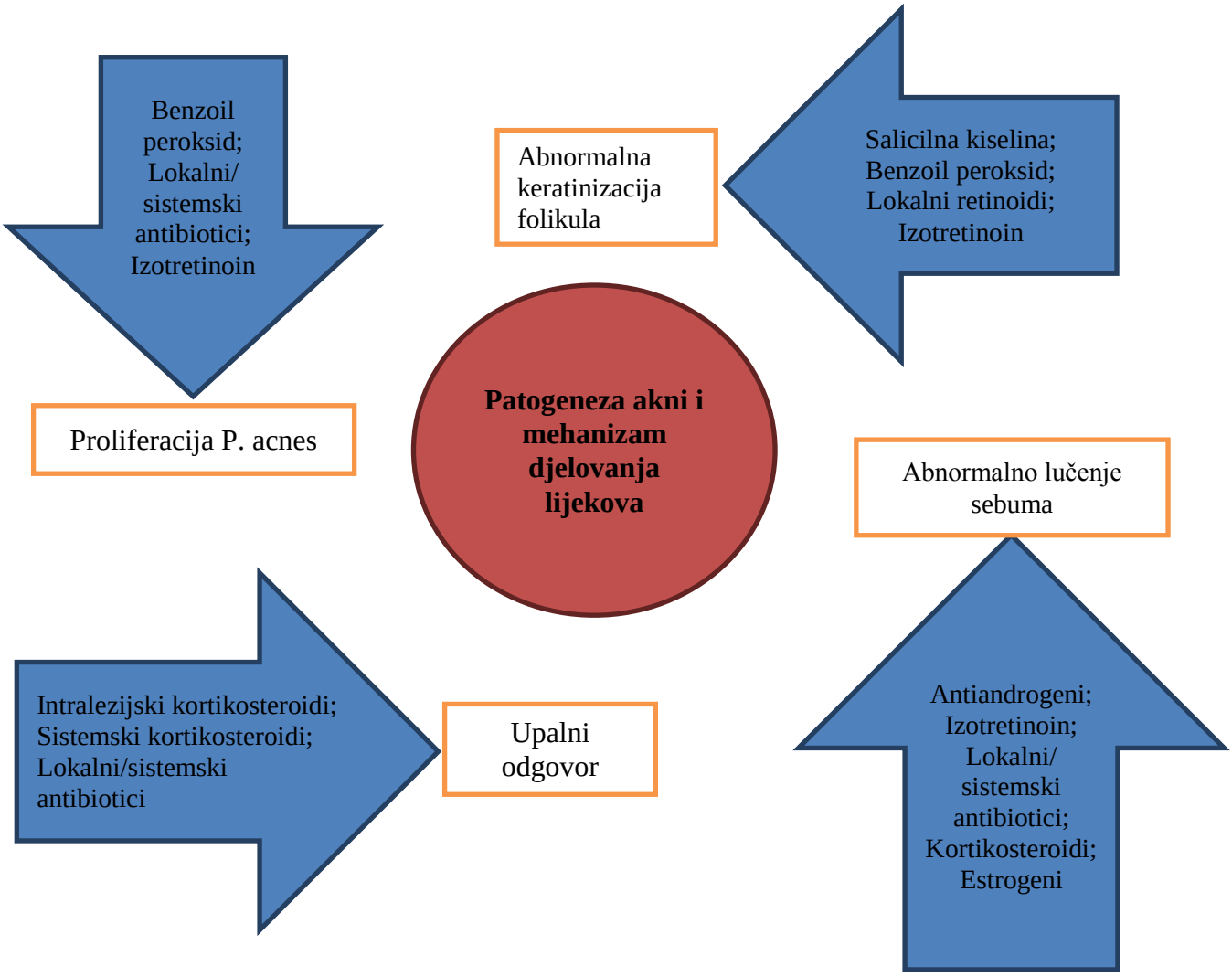
Topikalna terapija predstavlja standard za liječenje blagih do umjerenih akni. Za liječenje umjerenih do teških oblika akni preporuča se sistemska terapija. Topikalni proizvodi djeluju samo na područjima gdje su primijenjeni, a s obzirom da topikalna terapija reducira razvoj novih lezija, potrebna je aplikacija na cijelo zahvaćeno područje, a ne samo na pojedine točke. Većina takvih proizvoda uzrokuje iritaciju kože, zbog čega pacijenti mogu prestati s korištenjem. Pojava iritacije može se smanjiti tako da se počne s korištenjem preparata slabije jačine te se onda postepeno povećava doza ili učestalost primjene. Ako se iritacija ipak ne može spriječiti, pokušava se zamijeniti alkoholne otopine s kupkama, gelovima, kremama i losionima koji će više vlažiti kožu.

Preporuka je koristiti što manji broj preparata u što manjim dozama koje osiguravaju učinkovitost, sigurnost i pacijentovu adherenciju, a istovremeno se izbjegava rezistencija. Nakon što se postigne kontrola akni, nastavlja se sa supresivnom terapijom. Potrebno je 8 tjedana za sazrijevanje mikrokomedona, stoga je potrebno toliko dugo provoditi terapiju kako bi se mogla procijeniti njena učinkovitost. Većina lokalnih preparata može se primjenjivati i godinama ukoliko je to potrebno.

Kako su akne kronična bolest, lezije se obično ponovno javljaju. Broj mikrokomedona značajno se umanji tijekom provođenja terapije, međutim ako se prestane s terapijom, vrlo brzo se ponovo pojave. Zbog toga se liječenje akni sastoji od faze indukcije nakon koje slijedi faza održavanja, a može se upotpuniti s dodatnim kozmetičkim tretmanima. Terapija održavanja u liječenju akni provodi se kako bi se osigurala remisija, odnosno kako bi se smanjio potencijal povratka vidljivih lezija.
Kako bi se akne dugoročno uspješno izliječile, terapija održavanja treba biti što prihvatljivija za pacijentov životni stil. Edukacija o patofiziologiji akni i psihosocijalne prednosti čišće kože

glavni su razlozi pacijentove adherencije za potpunu terapiju i održavanje remisije (Sibbald, 2014).

Uspješna farmakološka terapija akni treba djelovati na barem jedan od četiri patološka procesa uključena u nastajanje akni. Izbor lijeka ovisit će o težini akni (Sibbald, 2014).



Slika 7. Povezanost patogeneze akni s mehanizmima djelovanja lijekova (preuzeto i prilagođeno iz Sibbald, 2014)

Tablica 4. Algoritam terapije akni ovisno o težini (preuzeto i prilagođeno iz Zaenglein i sur., 2016)

	Blagi oblik (Slika 8.)	**Srednje teški oblik (Slika 9.)**	**Teški oblik (Slika 10.)**
Prva linija liječenja	Benzoil peroksid (BP) ili topikalni retinoid ILI topikalna kombinirana terapija** BP + antibiotik ILI retinoid + BP ILI retinoid + BP + antibiotik	topikalna kombinirana terapija** BP + antibiotik ILI retinoid + BP ili retinoid + BP + antibiotik ILI Sistemski antibiotik + topikalni retinoid + BP ILI Sistemski antibiotik+ topikalni retinoid + BP + topikalni antibiotik	Sistemski antibiotik + topikalna kombinirana terapija** BP + antibiotik ILI retinoid + BP ILI retinoid + BP + antibiotik ILI sistemski izotretinoin
Druga linija liječenja	Dodati topikalni retinoid ili BP (ako već nije uveden) ILI Razmotriti alternativni retinoid ILI Razmotriti dapson	Razmotriti alternativnu kombiniranu terapiju ILI razmotriti promjenu sistemskog antibiotika ILI dodati kombinirani oralni kontraceptiv ili spironolakton (kod pacijentica) ILI razmotriti sistemski izotretinoin	Razmotriti promjenu sistemskog antibiotika ILI dodati kombinirani oralni kontraceptiv ili sistemski spironolakton (pacijentice) ILI razmotriti sistemski izotretinoin

** - lijekovi mogu biti propisani u fiksnoj kombinaciji ili kao odvojene komponente



Slika 8. Blagi oblik akni (www.webmd.com)



Slika 9. Srednje teški oblik akni (www.webmd.com)



Slika 10. Teški oblik akni (www.webmd.com)

4.1.1. TOPIKALNA TERAPIJA

Topikalna terapija *acne vulgaris* podrazumijeva korištenje proizvoda koje propisuju liječnici ili su dostupni bez recepta (OTC).

Izbor najprikladnije terapije ovisi o dobi pacijenta, stupnju zahvaćenosti i težini akni te o pacijentovim željama i potrebama. Topikalna terapija može se provoditi kao monoterapija, u

kombinaciji s ostalim lokalnim proizvodima ili u kombinaciji sa sistemskom terapijom. Koristi se i u početnoj terapiji i u fazi održavanja.

Najčešće korišteni lijekovi u topikalnoj terapiji su benzoil peroksid, salicilna kiselina, antibiotici, kombinacija antibiotika i benzoil peroksida, retinoidi, retinoidi s benzoil peroksidom, retionidi s antibiotikom, azelatna kiselina i proizvodi sa sumporom (Zaenglein i sur., 2016).

4.1.1.1.BENZOIL PEROKSID (BP)

Benzoil peroksid ima antibakterijsko svojstvo. Metaboličkim procesima u koži oslobađa kisik pa dolazi do inhibicije rasta i uništenja *P. acnes* pa i smanjenja stvaranja bakterijskih enzima Osim toga, benzoil peroksid posjeduje i blagi komedolitički učinak.

Nema podataka o razvoju rezistencije na ovaj lijek. Benzoil peroksid često se dodaje ostalim propisanim lijekovima u terapiji akni jer može utjecati na poboljšanje rezultata, smanjivanje doze lijekova u kombinaciji i iritacije te razvoja rezistencije na antibiotike (Zaenglein i sur., 2016; Sibbald, 2014).

Benzoil peroksid se dobro apsorbira preko stratum corenuma te se koncentrira u pilosebacealnim jedinicama. Djelotvoran je protiv upalnih i neupalnih akni, a ima tri mehanizma djelovanja. Zbog sporog oslobađanja kisika ima snažnu anaerobnu antibakterijsku aktivnost i to protiv gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, kvasaca i gljivica. Ovakvo nespecifično antibakterijsko djelovanje neće dovesti do stvaranja rezistencije ni nakon dužeg korištenja. Nakon nanošenja vrlo brzo počinje djelovati, već unutar 2 sata, a djelovanje traje najmanje 48 sati. Rezultati se mogu zabilježiti već i nakon 5 dana upotrebe. Indirektno inducira supresiju proizvodnje sebuma, ne djeluje na površinske lipide na koži, nego reducira broj slobodnih masnih kiselina koje su komedogeni faktori i okidači upale. Benzoil peroksid djeluje i komedolitički (Sibbald, 2014).

Što se tiče farmakokinetike, benzoil peroksid u koži se pretvara u benzoatnu kiselinu koja se apsorbira u krvne žile dermisa. Benzoatna kiselina izlučuje se urinom, većinom u obliku hipurne kiseline koja nastaje konjugacijom s glicinom (www.halmed.hr).

Dostupan je u obliku kupki, pjena, krema ili gelova. Neki preparati se trebaju ispirati, a neki ne. Kod različitih vrsta preparata nije dokazana razlika u učinkovitosti. Dolazi u koncentracijama 2,5, 5% i 10%. Najmanja koncentracija (2,5%) ekvivalentna je višim (5 i 10%) u reduciranju broja upalnih lezija. Međutim, koncentracija BP 2,5 % izazvat će manje iritacija nego koncentracija 10%. Zato su niže koncentracije BP (npr. 2,5-5%), u

formulacijama na bazi vode koje se ispiru pogodnije za osobe s osjetljivijim tipom kože (Sibbald, 2014).

Nedostaci terapije benzoil peroksidom su mogućnost pojave iritacije ovisne o koncentraciji, izbjeljivanje boje kose i izbjeljivanje tkanina koje dođu u kontakt s benzoil peroksidom te rjeđe kontaktni alergijski dermatitisi. Uočene su i križne reakcije s ostalim iritansima, kao što su peruvijanski balzam i cimet. Također, može križno reagirati i s ostalim derivatima benzoatne kiseline kao što su lokalni anestetici. Istovremena uporaba abrazivnog proizvoda za čišćenje može povećati osjetjivost. Kao nuspojava može se javiti i tjelesni miris koji nastaje zbog razgradnje benzoil peroksida i zadržava se na odjeći i posteljini (Sibbald, 2014). Pacijentima je obavezno savjetovati izbjegavanje pretjeranog izlaganja suncu i korištenje zaštitnog faktora (minimalno SPF 15) prije izlaganja suncu zbog toga što BP povisuje osjetljivost na sunčeve zrake (Dlugosz, 2010).

Terapiju treba započeti s najnižom koncentracijom (2,5%) zbog moguće pojave iritacije. Također, pacijentima je potrebno savjetovati da prvih nekoliko tjedana preparate s benzoil peroksidom nanose jednom dnevno ili svaki drugi dan prije spavanja. Početna aplikacija drži se na koži 15 min nakon čega se ispire. Ako nema nuspojava, pacijent može postupno produživati vrijeme zadržavanja preparata na koži za 15 min dok se ne dosegne vrijeme od 2 sata bez iritacija i drugih nuspojava. Nakon toga, pacijent može prespavati s proizvodom na koži. Učestalost primjene i koncentracija mogu se prema potrebi prilagoditi kako bi se postigli optimalni rezultati. Nakon nekoliko tjedana benzoil peroksid može se početi nanositi i 2-3 puta dnevno, s tim da se količina aplikacija postupno povisuje tijekom 2-3 dana. Ako nema nuspojava na terapiju, ali problem s aknama i dalje perzistira, potrebno je povisiti koncentraciju BP na 5% nakon 1 tjedna te na 10% nakon 2 tjedna.

Za minimalizaciju iritacije pacijentima se savjetuje da proizvod ne nanose 15-20 minuta nakon pranja zahvaćenog područja. Također, treba izbjegavati primjenu oko očiju, usta i nosa te na posjekotine, ogrebotine ili druge ozljede na koži. Ako se javi izrazita suhoća kože, potrebno je smanjiti koncentraciju ili učestalost korištenja (Dlugosz, 2010). Pacijente je potrebno upozoriti da će se maksimalni učinak terapije javiti tek nakon višetjednog korištenja (8-12 tjedana). Terapiju je potrebno nastaviti kako bi se spriječila pojava novih lezija (Zaenglein i sur., 2016; Dlugosz, 2010).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE BENZOIL PEROKSIDA

INDIKACIJA: Lokalna terapija blagih do umjerenih *acne vulgaris*

DOZIRANJE: 2,5%, 5% ili 10% u obliku gela, kupke ili kreme. U Hrvatskoj jedini dostupni preparat koji sadrži benzoil peroksid je Dercome clear, suspenzija koja sadrži 4% BP, izdaje se na recept.

TRAJANJE TERAPIJE: Da bi se zadržao zadovoljavajući klinički odgovor, potrebno je nastaviti s dozom održavanja.

KONTRAINDIKACIJE: Ne smije se koristiti kod osoba koje su preosjetljive na benzoil peroksid ili bilo koji drugi sastojak proizvoda.

UČINKOVITOST: Vidljivo kliničko poboljšanje obično se vidi nakon provedena tri tjedna terapije. Maksimalna redukcija lezija očekuje se nakon 8-12 tjedana primjene lijeka.

NUSPOJAVE/TOKSIČNOST: Hipersenzitivnost, kontaktna senzitivnost, pretjerano crvenilo i ljuštenje kože.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI: C

DOJENJE: Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko.

PRIMJENAKOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE: Sigurnost i učinkovitost nisu utvrđeni kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

4.1.1.2.TOPIKALNI ANTIBIOTICI

Topikalni antibiotici za terapiju akni akumuliraju se u folikulima, a njihov mehanizam djelovanja temelji se na protuupalnim i antibakterijskim učincima. Najčešće se kombiniraju s benzoil peroksidom (s ili bez ispiranja) koji može povećati učinkovitost i smanjiti rizik od razvoja rezistencije. Monoterapija antibioticima u terapiji akni ne preporuča se zbog razvoja rezistencije.

Za liječenje akni najčešće se koristi 1%-tna otopina ili gel klindamicina. Eritromicin je dostupan u 2%-tnoj koncentraciji kao krema, gel, losion ili obloga. Međutim, ima smanjenu učinkovitost u usporedbi s klindamicinom zbog rezistencije kožnih *Staphylococci i P.acnes.*

U literaturi se navode gotove kombinacije koje se sastoje od 3% eritromicina, 1% klindamicina i 5% BP te 1% klindamicina i 3,75% benzoil peroksida. Kao nuspojava lokalne primjene klindamicina navodi se mogućnost pojave dijareje ili kolitisa uzrokovanog *Clostridium difficile*, ali rizik je veoma nizak (Zaenglein i sur., 2016).

U Hrvatskoj je dostupan preparat Aknet koji sadrži 1% otopinu klindamicina.

Klindamicin je polusintetski derivat linkomicina, antibiotika koji se dobiva iz kulture *Streptomyces lincolensis*. Može imati bakteriostatski ili baktericidni učinak, ovisno o koncentraciji lijeka na mjestu djelovanja te osjetljivosti specifičnog mikroorganizma. Klindamicin se veže na 23S podjedinicu bakterijskog ribosoma te inhibira sintezu proteina. Nakon lokalne aplikacije 1% otopine klindamicina na kožu dolazi do inhibicije rasta osjetljivih bakterija, a posebno anaeroba *Propionibacterium acnes* koji je nađen u lojnim žlijezdama i folikulima te se smanjuje koncentracija slobodnih masnih kiselina (SMK) u loju. Takvo smanjenje SMK u sadržaju loja posljedica je neizravne inhibicije mikroorganizama koji stvaraju lipaze važne za pretvorbu triglicerida u SMK ili izravna posljedica smanjenja stvaranja lipaza od strane mikroorganizama. Osim lipaza, *Propionibacterium acnes* stvara proteaze, hijaluronidaze i kemotaktične faktore koji se uz komedogene SMK smatraju odgovornima za stvaranje upalne lezije (npr. papule, pustule, noduli, ciste) u aknama. Stoga je za učinak lokalne primjene klindamicina u bolesnika s aknama važan antibakterijski, ali i protuupalni učinak u kojem značajno mjesto ima inhibicija kemotaksije leukocita (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE KLINDAMICINA

INDIKACIJA – Liječenje blagih do srednje teških oblika *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – 2 puta dnevno nanosi se tanki sloj gela ili otopine na kožu.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na klindamicin ili linkomicin, enteritis, ulcerozni kolitis ili kolitis povezan s primjenom antibiotika u povijesti bolesti.

UČINKOVITOST – Kod većine bolesnika poboljšanje najčešće nastupa za otprilike 6 tjedana (početno poboljšanje nakon 2 tjedna, a maksimalna učinkovitost postiže se nakon 12 tjedana). Liječenje se provodi do željenog odgovora, a bez nuspojava.

NUSPOJAVE – Teški kolitis, dermatitis, folikulitis, fotosenzitivne reakcije, svrbež, crvenilo, suha koža, ljuštenje.

INTERAKCIJE – Ne preporučuje se istodobna primjena klindamicina s drugim preparatima za liječenje akni koji sadržavaju tvari koje će izazvati ljuštenje, omekšavanje ili abraziju kože (npr. benzoil peroksid, tretinoin, rezorcinol, salicilna kiselina) zbog mogućeg kumulativno nadražujućeg učinka na kožu. Ne preporučuje se istodobna primjena klindamicina i eritromicina zbog mogućeg kompetitivnog vezanja na 50S podjedinicu ribosoma. Klindamicin može pojačati djelovanje tvari koje uzrokuju neuromuskularnu blokadu jer ima svojstva neuromuskularnog blokatora.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI: B

DOJENJE - Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Sigurnost i učinkovitost primjene klindamicina nije utvrđena kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016; Francetić i sur., 2015; www.halmed.hr).

KOMBINACIJA KLINDAMICINA I BENZOIL PEROKSIDA

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE KOMBINACIJE KLINDAMICINA I BENZOIL PEROKSIDA

INDIKACIJA – Lokalno liječenje blagih do umjerenih *acne vulgaris*, osobito s upalnim lezijama; kombinacija ima blago keratolitičko i antibakterijsko djelovanje.

DOZIRANJE – Jednom dnevno, navečer, nanijeti u tankom sloju na cijelo zahvaćeno područje.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na klindamicin, benzoil-peroksid, linkomicin ili neki drugi sastojak formulacije. Regionalni enteritis, ulcerozni kolitis, kolitis povezan s upotrebom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis) u anamnezi.

UČINKOVITOST - Učinak na upalne i neupalne lezije može se vidjeti već tijekom 2. - 5. tjedna liječenja. Sigurnost i djelotvornost Duac gela nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima duljim od 12 tjedana pa liječenje Duac gelom ne smije biti duže od 12 tjedana kontinuirane upotrebe.

NUSPOJAVE - Crvenilo, ljuštenje kože, suhoća kože, osjećaj pečenja, fotoosjetljivost, anafilaksija.

INTERAKCIJE – Potreban je oprez pri istodobnoj lokalnoj primjeni antibiotika, medicinskih ili abrazivnih sapuna ili sredstava za čišćenje, sapuna i kozmetičkih preparata koji jako isušuju kožu te proizvoda s visokim koncentracijama alkohola i/ili adstringentnih sredstava jer može doći do kumulativnog iritacijskog učinka.

Kombinacija klindamicina i benzoil peroksida ne smije se koristiti istovremeno s proizvodima koji sadrže eritromicin zbog mogućeg antagonizma na komponentu klindamicina.

Pokazalo se da klindamicin ima svojstva neuromuskularnog blokatora koji može pojačati djelovanje drugih neuromuskularnih blokatora. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni.

Potrebno je izbjegavati istodobno korištenje kombinacije klindamicina i benzoil peroksida s tretinoinom, izotretinoinom i tazarotenom, budući da benzoil peroksid može smanjiti njihovu

djelotvornost i povećati iritaciju. Ako je potrebno kombinirano liječenje, preparati se trebaju nanositi u različito doba dana (npr. jedan ujutro, a drugi navečer).
Istodobna lokalna upotreba preparata koji sadrže benzoil peroksid s preparatima koji sadrže sulfonamid može izazvati privremenu promjenu boje kože i dlaka na licu (žuto/narančasto).
POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA PRI UPOTREBI – Potrebno je izbjegavati doticaj s ustima, očima, usnama, ostalim sluznicama ili s područjima nadražene ili oštećene kože. Na osjetljiva područja kože proizvod je potrebno primjenjivati s oprezom. Ukoliko ipak dođe do slučajnog kontakta, potrebno je dobro isprati vodom.
Kombinacija klindamicina i benzoil peroksida mora se s oprezom koristiti kod bolesnika s atopijom, kod kojih može doći do dodatnog isušivanja kože.
Tijekom prvih tjedana liječenja kod većine pacijenata pojavit će se pojačano ljuštenje i crvenilo. Ovisno o težini ovih nuspojava, bolesnici mogu koristiti hidratantnu kremu koja ne uzrokuje nastanak komedona, privremeno smanjiti učestalost nanošenja lijeka ili privremeno prekinuti uporabu. Međutim, za manju učestalost nanošenja od jednom dnevno djelotvornost nije ustanovljena. Istodobno lokalno liječenje akni s drugim preparatima potrebno je primjenjivati s oprezom jer može doći do kumulativne iritacije koja ponekad može biti teška, pogotovo uz uporabu pilinga ili abrazivnih sredstava.
Ako se u bolesnika razvije teška lokalna iritacija (npr. težak eritem, jaka suhoća praćena svrbežom, izrazito peckanje/žarenje), liječenje se mora odmah prekinuti.
Kako benzoil peroksid može izazvati povećanu osjetljivost na sunce, potrebno je izbjegavati izlaganje suncu. Zabranjeno je i korištenje solarija. Ukoliko se izlaganje jakom suncu ne može izbjeći, pacijente je potrebno savjetovati da koriste proizvod za zaštitu od sunca i nose zaštitnu odjeću. Dodatnoj iritaciji može pridonijeti i izlaganje nekim ekstremnim vremenskim uvjetima, kao što su hladnoća ili vjetar. Ako pacijent ima opekline od sunca, one trebaju biti sanirane prije uporabe lijeka. Ako se kod pacijenta pojavi produljeni ili izraziti proljev ili grčevi u trbuhu, liječenje kombinacijom klindamicina i benzoil peroksida mora se odmah prekinuti jer ti simptomi mogu ukazivati na pseudomembranozni kolitis.
Proizvod može izbijeliti kosu ili obojene tkanine pa je potrebno izbjegavati kontakt s kosom i tkaninama.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI: C
DOJENJE: Nije poznato izlučuje li se klindamicin ili benzoil peroksid u majčino mlijeko nakon lokalne primjene. Dojilje ovaj kombinirani preparat smiju koristiti samo ako je očekivana korist za majku veći od rizika za dijete. Ako se koristi tijekom dojenja, ovaj

kombinirani preparat ne smije se primjenjivati na području dojki, kako bi se izbjeglo slučajno gutanje od strane djeteta.

PLODNOST - Nema podataka o učinku na plodnost kod žena.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Sigurnost i učinkovitost kombiniranog preparata klindamicina i benzoil peroksida nije utvrđena kod djece mlađe od 12 godina pa se ne preporuča primjena kod te populacije (Zaenglein i sur., 2016; Francetić i sur., 2015; www.halmed.hr).

4.1.1.3.TOPIKALNI RETINOIDI

Retinoidi koji se primjenjuju lokalno derivati su vitamina A (Zaenglein i sur., 2016). Normalna diferencijacija epitelnih stanica proces je koji ovisi o vitaminu A (Sibbald, 2014). Zbog svog utjecaja na transkripciju DNA, retinoidi mogu modificirati stanični rast i diferencijaciju, imunomodulaciju, ali i rast tumora (Krohinsky i Shalita, 2007).

Koriste se u liječenju *acne vulgaris* jer je dokazana njihova učinkovitost u više randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih istraživanja u kontroli s placebom (Zaenglein i sur., 2016). Retinoidi djeluju na ključne faze u nastajanju akni. Naime, oni se vežu na specifične nuklearne receptore, smanjuju upalu, inhibiraju proliferaciju i diferencijaciju sebocita, što rezultira smanjenom proizvodnjom sebuma.

Postoje tri generacije retinoida. U lokalnoj terapiji akni koristi se tretinoin koji spada u prvu generaciju retinoida te adapalen i tazaroten koji su pripadnici treće generacije. Generacije se razlikuju s obzirom na razinu modifikacije strukture originalne molekule vitamina A (Krohinsky i Shalita, 2007).

Topikalni retinoidi sudjeluju u prevenciji nastanka mikrokomedona te smanjuju njihov broj. Na taj način sprječavaju i nastajanje upalnih lezija akni koje mogu na koži ostaviti ožiljke. Također, normaliziraju diferencijaciju keratinocita i povećavaju njihovu proliferaciju i migraciju. Topikalni retinoidi reguliraju transkripciju DNA na način da stupaju u interakciju s nuklearnim receptorima. Dolazi do inhibicije transkripcije određenih gena što rezultira antiproliferativnim i protuupalnim djelovanjem retinoida.

Retinoidni receptori se, kao i receptori tireoidnih hormona, receptori vitamina D te steroidni receptori, klasificiraju kao nuklearni receptori. Postoje dvije vrste retinoidnih receptora, a to su RAR (*retinoid acid receptor*) i RXR (*retinoid X receptor*). Obje vrste receptora sastoje se od tri podjedinice (alfa, beta i gama) te u in vivo uvjetima receptori uvijek dolaze kao dimeri.

RXR može biti povezan s receptorom tireoidnih hormona, receptorom vitamina D i s RAR. Međutim, RAR može dimerizirati samo s RXR (Krohinsky i Shalita, 2007).

Svaki od retinoida ima drugačiji afinitet za svaku od podjedinica receptora, zbog čega se javljaju razlike u aktivnosti i učinkovitosti. Tretinoin se zbog svoje fleksibilne strukture veže na alfa, beta i gama podjedinice, a adapalen i tazaroten imaju malo rigidniju strukturu pa pokazuju i veću selektivnost prema podjedinicima vežući se na beta i gama (Zaenglein i sur., 2016). Gama receptor najvažniji je receptor za epidermalnu diferencijaciju, a tretinoin ima za njega najveći afinitet (Krohinsky i Shalita, 2007).

TRETINOIN

Tretinoin je dostupan u koncentracijama 0,025-0,1%, i to u obliku krema, gelova ili mikrosfera (Zaenglein i sur., 2016). Mikrosfere tretinoina oblikovane su tako da su molekule inkapsulirane unutar kopolimerne akrilatne mikrosfere. Takav sustav omogućava selektivno postupno vremensko otpuštanje tretinoina u folikule što će rezultirati manjom iritacijom, pri čemu učinkovitost nije smanjena. Kada je tretinoin u obliku mikrosfera, maksimalna komedolitička aktivnost postiže se pri 5 do 10 puta manjim koncentracijama. Osim toga, primjenom ovakvih formulacija, smanjuje se i potencijalna perkutana penetracija lijeka u krvne žile (Krohinsky i Shalita, 2007).

Tretinoin djeluje tako da usporava proces deskvamacije, reducira broj mikrokomedona i komedona (Sibbald, 2014).

U Republici Hrvatskoj za lokalnu terapiju akni nije registriran niti jedan pripravak tretinoina (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE TOPIKALNOG TRETINOINA

INDIKACIJA: Lokalna terapija akni

DOZIRANJE: Nanijeti u tankom sloju jednom dnevno, prije spavanja, na kožu gdje su prisutne akne. Izbjegavati kontakt s očima, ustima, oko nosnica te s mukoznim membranama.

KONTRAINDIKACIJE: Preosjetljivost na tretinoin ili neki drugi sastojak u formulaciji.

NUSPOJAVE: Suhoća kože, perutanje i ljuštenje kože, osjećaj pečenja, crvenilo, svrbež, bolna koža, fotosenzitivnost, hiperpigmentacija ili hipopigmentacija.

INTERAKCIJE: Može stupiti u interakcije s drugim keratolitičkim i fotosenzitivnim sredstvima. Tretinoin je podložan oksidaciji pa se može inaktivirati u prisustvu benzoil peroksida zbog čega primjenu ta dva lijeka na koži treba vremenski razdvojiti.

OSTALA UPOZORENJA: Potrebno je izbjegavati izlaganje UV svjetlu te nekim vremenskim uvjetima (vjetar, hladnoća) zbog pogoršanja iritacije.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI: C
DOJENJE: Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE: Kod djece mlađe od 10 godina nije dokazana učinkovitost i sigurnost (Zaenglein i sur., 2016).

ADAPALEN

Adapalen je stabilni brzodjelujući lijek za lokalno liječenje akni, a ima protuupalno i komedolitičko djelovanje. Pokazalo se da adapalen ima puno povoljniji profil nuspojava nego tretinoin i tazaroten. Njegov mehanizam djelovanja temelji se na epidermalnoj i folikularnoj hiperplaziji epitela, pojačanoj deskvamaciji, diferencijaciji keratinocita te slabljenju veza između korneocita. Inhibicijom oksidativnog metabolizma arahidonske kiseline te inhibicijom kemotaktičnih i kemokinetičkih odgovora humanih polimorfonuklearnih leukocita, adapalen ostvaruje svoje protuupalno djelovanje (Sibbald, 2014).
Apsorpcija adapalena kroz ljudsku kožu je mala. Najviše se distribuira u jetri, slezeni, nadbubrežnim žlijezdama i jajnicima. Metabolizira se o-demetilacijom, hidroksilacijom i konjugacijom, a primarno se izlučuje bilijarnim putem (www.halmed.hr).
Zbog veće selektivnosti prema beta i gama podjedinicama retinoidnih receptora, adapalen je uspješniji u reduciranju upalnih lezija uz manje nuspojava u usporedbi s tretinoinom i tazarotenom. Adapalen je zato lokalni retinoid prvog izbora za liječenje i terapiju održavanja (Sibbald, 2014).
Adapalen je dostupan u obliku 0,1% i 0,3% krema te 0,1% losiona (Zaenglein i sur., 2016). U Hrvatskoj je registriran Sona preparat koji dolazi u obliku 0,1% gela ili 0,1% kreme (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE TOPIKALNOG ADAPALENA

INDIKACIJA – Lokalno liječenje *acne vulgaris* kod pacijenata starijih od 12 godina.
DOZIRANJE – Tanki sloj adapalena nanosi se na suhu kožu jednom dnevno, navečer, nakon što se koža temeljito ispere vodom. Potrebno je izbjegavati nanošenje na područje oko očiju, usta, rubova nosa te sluznica. Nakon tri mjeseca primjene primjene adapalena potrebna je procjena liječnika o učinkovitosti terapije.
KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na adapalen ili neki drugi pomoćni sastojak lijeka.

INTERAKCIJE – Zbog potencijalne pojave lokalne iritacije potreban je oprez pri istovremenoj primjeni nekih drugih preparata koji mogu izazvati iritaciju, posebno onih koji sadržavaju salicilnu kiselinu, rezorcinol ili sumpor.

Ne preporučuje se istodobna primjena adapalena s drugim retinoidima i lijekovima sličnog mehanizma djelovanja. Adapalen je uglavnom otporan na djelovanje kisika i svjetla te nije kemijski reaktivan.

Nije utvrđena sigurnost primjene adapalena tijekom ponavljanog izlaganja sunčevoj svjetlosti ili UV zrakama pa se preporučuje izbjegavati pretjerano izlaganje suncu ili UV zrakama tijekom terapije.

Apsorpcija adapalena kroz kožu je vrlo mala pa nema interakcija sa sistemskim lijekovima.

Pripravci za lokalno liječenje akni kao što su otopine eritromicina (do 4%) ili klindamicin fosfata (1% kao baza) ili benzoil peroksida u obliku gela na bazi vode (do 10%) mogu se primjenjivati ujutro, a adapalen navečer, jer nema međusobne razgradnje ili kumulativne iritacije.

NUSPOJAVE: Suha koža, iritacija kože, osjećaj žarenja na koži, eritem, kontaktni dermatitis, neugodan osjećaj na koži, opekline od sunca, svrbež, eksfolijacija kože, akne, bolnost kože, kožne otekline, iritacija očnih kapaka, eritem očnih kapaka, svrbež očnih kapaka, otekline očnih kapaka.

OSTALA UPOZORENJA: Preparati adapalena ne smiju se nanositi na oštećenu, ekcematoznu ili suncem opečenu kožu. Ukoliko lijek dođe u kontakt s očima, potrebno ih je odmah isprati toplom vodom. Adapalen se ne smije primjenjivati kod teških oblika akni te kod akni koje zahvaćaju veliku površinu tijela.

Potrebno je izbjegavati izlaganje suncu i UV zrakama (npr. solarijske lampe), a prilikom izlaganja obavezno je korištenje zaštitnih sredstava i odjeće. Također, izlaganje nekim ekstremnim vremenskim uvjetima (hladnoća, vjetar) može pogoršati iritacijske učinke.

Preporuča se izbjegavanje korištenja kozmetike s komedogenim i adstringetnim djelovanjem.

Žene u fertilnoj dobi uz adapalen trebaju provoditi kontracepciju.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI: C

DOJENJE: Nije poznato izlučuje li se adapalen u majčino mlijeko nakon lokalne primjene. Kako je sistemska izloženost dojilja nakon lokalne primjene adapalena zanemariva, nije za očekivati pojavu štetnih učinaka za dojenče. Treba izbjegavati primjenu gela na području prsa da se izbjegne kontakt s dojenčetom.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

Adapalen je dostupan i u obliku kombinacija s benzoil peroksidom pri čemu je zabilježena veća učinkovitost u usporedbi s monoterapijom. Naime, dolazi do sinergijskog učinka normalizacije deskvamacije pomoću adapalena te redukcije upale djelovanjem benzoil peroksida protiv *P.acnes* (Sibbald, 2014). U Hrvatskoj nema registriranih takvih pripravaka (www.halmed.hr).

KOMBINACIJA ADAPALENA I BENZOIL PEROKSIDA

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE KOMBINACIJE ADAPALENA I BENZOIL PEROKSIDA

INDIKACIJA – Lokalna terapija *acne vulgaris* kod pacijenata starijih od 9 godina.

DOZIRANJE – Nanijeti tanki sloj kombinacije adapalena i benzoil peroksida na prethodno očišćeno lice ili drugi dio tijela zahvaćen aknama. Na svaki dio lica (npr. čelo, obraz, bradu) treba nanijeti količinu preparata koja je otprilike veličine zrna graška.

KONTRAINDIKACIJE - Preosjetljivost na adapalen, benzoil peroksid ili drugi sastojak formulacije.

NUSPOJAVE – Crvenilo, perutanje, suhoća kože, pečenje i/ili bol kože, kontaktni dermatitis, iritacija kože, oticanje lica i očnih kapaka, konjunktivitis, pojava plikova, promjena boje kože, osip, ekcemi, stezanje u grlu, alergijski kontaktni dermatitis, fotoosjetljivost.

INTERAKCIJE – Istovremena primjena keratolitičkih i fotoosjetljivih sredstava.

OSTALA UPOZORENJA PRI PRIMJENI – Potrebno je izbjegavati izlaganje suncu i umjetnim UV zrakama. Ukoliko je izlaganje neizbježno, potrebno je koristiti zaštitna sredstva i odjeću. Ekstremni vremenski uvjeti (vjetar, hladnoća) mogu pogoršati iritaciju.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – C

DOJENJE – Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko nakon lokalne primjene.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Kod djece mlađe od 9 godina nije utvrđena sigurnost i učinkovitost upotrebe (Zaenglein i sur., 2016).

TAZAROTEN

U usporedbi s ostalim retinoidima, tazaroten pokazuje najbolje rezultate reducirajući i upalne i neupalne lezije. Točan mehanizam djelovanja tazarotena nije poznat, ali se pretpostavlja da vezanjem za retinoidne receptore potiče diferencijaciju keratinocita, a inhibira proupalne transkripcijske faktore te na taj način smanjuje proliferaciju stanica i razvoj upale. Tazaroten penetrira kroz kožu, ali se akumulira u gornjem sloju dermisa. Dostupan je u obliku 0,05% i

0,1% gelova i krema (Sibbald, 2014; Krohinsky i Shalita, 2007). U Hrvatskoj tazaroten nije registriran za lokalnu terapiju akni (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE TOPIKALNOG TAZAROTENA

INDIKACIJA – Lokalna terapija *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – Nanosi se u tankom sloju na područje zahvaćeno aknama jednom dnevno, navečer.

KONTRAINDIKACIJE – Trudnoća i preosjetljivost na tazaroten ili neki drugi sastojak formulacije.

NUSPOJAVE – Svrbež, pečenje, crvenilo kože, ljuštenje i deskvamacija kože, suha koža, eritem.

INTERAKCIJE – Fotosenzitivna sredstva

OSTALA UPOZORENJA – Potrebno je izbjegavati izlaganje suncu, solarijskim lampama i ekstremnim vremenskim uvjetima.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – X

DOJENJE – Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije utvrđena učinkovitost i sigurnost primjene lijeka kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016).

Lokalna upotreba retinoida uzrokuje specifične promjene u stukturi i morfologiji kože. Diferencijacija epitelnih stanica proces je za koji je potrebna prisutnost vitamina A. Ukoliko nedostaje vitamina A, epitel se sve više keratinizira. Unutar svakog sloja epidermisa keratinociti imaju proteinsku strukturu karakterističnu za određeni stupanj keratinizacije. Kako bazalne stanice sazrijevaju i migriraju kroz epidermis, mijenja se i njihova ekspresija proteina. Kada te stanice dođu do *stratum corneuma*, unutarstanični organeli se kataboliziraju, a citoplazmatski i membranski proteini se promijene tako da proizvode mrtve korneocite s debelim fibrilima keratina unutar debelog matriksa. Lokalni retinodi uzrokuju veću proliferaciju i diferencijaciju keratinocita, što rezultira smanjenom folikularnom okluzijom. Slabljenjem i labavljenjem stratum corenuma i smanjenjem broja korneocita, lokalno primijenjeni retinoidi uzrokuju i povećanu permeabilnost kože. To olakšava apsorpciju ostalih lokalno primijenjenih sredstava, npr. antibiotika ili benzoil peroksida. Uzrokuju i povećanu penetraciju oralno primijenjenog antibiotika u folikularni kanal gdje je koncentrirana *P.acnes*. To povećava antimikrobnu aktivnost te je smanjen potencijal za rezistenciju zbog neprimjerenih koncentracija antibiotika, a smanjuje se i trajanje terapije antibiotikom. Osim

toga, promjenom morfologije kože, stvara se i okoliš koji je aerobniji pa je smanjena proliferacija *P.acnes*. Lokalni retinoidi također poboljšavaju stanje i sprječavaju pojavu postupalne hiperpigmentacije koja se često javlja kod tamnoputih osoba s aknama.

Pacijente je potrebno upozoriti da je za vidljivu učinkovitost retinoida potrebno i četiri do šest tjedana redovite primjene. Na početku terapije mogu se javiti i pogoršanja zbog evolucije postojećih mikrokomedona. Potrebno je redovito praćenje i ohrabrivanje pacijenata u redovitom korištenju terapije. Ukoliko nakon 4-6 tjedana korištenja nema poboljšanja, može se povećati doza.

Nuspojave lokalnih retinoida kao što su lokalna iritacija, crvenilo, osjećaj pečenja i ljuštenje kože obično su najizraženije nakon dva tjedna korištenja te se zatim postupno smanjujuju i nestaju kad se koža navikne na primjenu proizvoda. Stupanj iritacije ovisi o korištenoj koncentraciji i učestalosti primjene, formulaciji koja se primjenjuje, tipu kože, ali i korištenju ostalih proizvoda za kožu. Lokalni retinoidi su fotoiritansi, ali ne fotosenzibilizatori, što znači da je prilikom izlaganja suncu povećana osjetljivost na iritaciju pa se savjetuje izbjegavanje sunca i korištenje zaštitnih proizvoda.

Dokazana je teratogenost oralno primijenjenih retinoda, a lokalni retinoidi nisu pokazali takve učinke. Međutim, tretinoin je potrebno s oprezom primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja, a tazaroten je kontraindiciran.

Lokalni retinoidi uobičajeno su prvi korak kod umjerenih akni, i to kao monoterapija ili u kombinaciji s oralno ili lokalno primijenjenim antibioticima ili benzoil peroksidom. Nakon što se postignu željeni rezultati, preporuča se samostalno korištenje retinoida kao terapija održavanja za sprječavanje ponovne pojave akni (Krohinsky i Shalita, 2007).

4.1.1.4.AZELATNA KISELINA

Azelatna kiselina pokazuje djelovanje na sva četiri patološka procesa uključena u nastajanje akni. Posjeduje protuupalnu i antibakterijsku aktivnost. Također, zbog svog antikomedogenog učinka normalizira keratinizaciju. Azelatna kiselina kompetitivni je inhibitor mitohondrijske oksidoreduktaze i 5-α-reduktaze pa inhibira pretvorbu testosterona u 5-dehidrotestosteron. Bakteriostatskom aktivnošću djeluje i na aerobne i anaerobne bakterije uključujući *P.acnes*. Azelatna kiselina iskazuje antiproliferativne citostatske učinke na keratinocite te modulira i

rane i terminalne faze epidermalne diferencijacije. Inhibicijom tioredoksin reduktaze, azelatna kiselina može uzrokovati hipopigmentaciju.

Azelatna kiselina prodire u sve slojeve ljudske kože nakon lokalne primjene kreme. Prodiranje je izraženije kod oštećene kože. Dio apsorbirane azelatne kiseline razgrađuje se ß-oksidacijom u dikarboksilne kiseline koje se izlučuju urinom, a dio se izlučuje nepromijenjen, također putem urina.

Za liječenje blagih do umjerenih tipova akni koristi se 20% krema azelatne kiseline koja je prisutna i u RH (Skinoren.) U usporedbi s ostalim lijekovima za terapiju akni, azelatna kiselina ima odličan sigurnosni profil s malo nuspojava te se dobro podnosi (Sibbald, 2014; www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE AZELATNE KISELINE

INDIKACIJA – Lokalna terapija blagih do umjerenih *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – U tankom sloju nanositi dva puta dnevno na oboljeli dio kože. Ukoliko se javi nadraženost kože, primjenjivati jednom dnevno, uobičajeno navečer, a kasnije dva puta dnevno. Prije primjene kožu je potrebno oprati vodom ili blagim sredstvom za čišćenje te osušiti. Poboljšanje se očekuje nakon 4 do 6 tjedana liječenja, a optimalni rezultati postižu se primjenom tijekom više mjeseci, ali ne duže od 6 mjeseci.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na azelatnu kiselinu ili neki drugi sastojak preparata

NUSPOJAVE – Prolazna preosjetljivost kože - unutar prva 4 tjedna moguć je osjećaj žarenja, a katkad može trajati i tijekom 6 mjeseci. Crvenilo, svrbež, ljuštenje kože, suhoća kože, ponekad probadanje, kontaktni dermatitis, iritacija na mjestu primjene.

POSEBNA UPOZORENJA – Preparat Skinoren koji je registriran u Hrvatskoj kao pomoćne tvari sadrži benzoatnu kiselinu i propilenglikol koji mogu izazvati nadraženost kože. Potrebno je upozoriti pacijente da izbjegavaju kontakt proizvoda s očima, ustima i ostalim sluznicama. Nakon primjene azelatne kiseline obvezno je oprati ruke.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – B

DOJENJE – Nakon lokalne primjene može doći do minimalne distribucije azelatne kiseline u majčino mlijeko zbog čega je potreban oprez kod primjene dojiljama. Dijete ne smije doći u kontakt s tretiranom kožom pa se lijek ne smije nanositi na dojke.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije dokazana učinkovitost i sigurnost primjene kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

4.1.1.5.DAPSON

Dapson (4,4'-diaminodifenil sulfon) je sintetski sulfon, a dolazi u obliku 5% gela. Sulfoni pokazuju protuupalna i antibakterijska svojstva. Iako su strukturno slični sulfonamidima koji imaju samo antibakterijska svojstva (ne i protuupalna), sulfoni se mogu koristiti i kod pacijenata koji su alergični na sulfonamide.

Protuupalno djelovanje dapsona temelji se na inhibiciji mijeloperoksidaze neutrofila, peroksidaze eozinofila, supresiji proizvodnje hipokloritne kiseline, čišćenju reaktivnih kisikovih spojeva, supresiji aktivnosti neutrofila te prijenosa signala induciranog kemoatraktantima.

Antimikrobna aktivnost, slično kao kod sulfonamida i ostalih sulfona, temelji se na inhibiciji dihidropteroat sintaze u metaboličkom putu folne kiseline. Ovaj mehanizam učinkovit je kod mikroorganizama koji sami sintetiziraju svoju folnu kiselinu. Nema puno dokaza o in vivo djelovanju na *P. acnes* pa se u terapiji akni primarno promatra zbog svog protuupalnog djelovanja (Tan, 2012).

Ukoliko su prisutni komedoni, dapson se često kombinira s retinoidima, i to s 0,1% adapalenom (Sibbald, 2014). Može se kombinirati i s 4% benzoil peroksidom, pri čemu zbog prisutnosti benzoil peroksida može doći do oksidacije dapsona te koža poprimi narančasto-smeđu boju koja se može oprati (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE DAPSONA

INDIKACIJA – Lokalna terapija *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – Na aknama zahvaćeno područje nanijeti u tankom sloju dva puta dnevno. Ukoliko nakon 12 tjedana provođenja terapije nema poboljšanja, potrebno je razmotriti nastavak liječenja.

KONTRAINDIKACIJE – nema

NUSPOJAVE – Masnoća kože, ljuštenje kože, suhoća kože, osjećaj pečenja, svrbež, vrućica, nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, sinusitis, gripa, faringitis, kašalj, glavobolja, pokušaj samoubojstva, depresija, psihoza, tonički klonički pokreti, abdominalna bol, povraćanje i pankreatitis.

INTERAKCIJE - Trimetoprim/sulfametoksazol, lokalni benzoil peroksid, rifampicin, antikonvulzivi, gospina trava, antagonisti folne kiseline.

POSEBNA UPOZORENJA – Potrebno je pratiti znakove i simptome hemolize, periferne neuropatije te kožnih reakcija. Postoji mogućnost da se kod pacijenata deficijentnih s glukoza-6-fosfat dehidrogenazom razvije blaga hemoliza, ali nije potrebno provesti testiranje na G-6-PDH prije početka korištenja.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – C
DOJENJE – Dapson se izlučuje u majčino mlijeko. Oralno primijenjen dapson gel može uzrokovati nuspojave kod dojenčadi pa se ne smije dojiti tijekom terapije dapsonom.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije dokazana učinkovitost i sigurnost korištenja kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016).

4.1.1.6.SALICILNA KISELINA

Salicilna kiselina je ß-hidroksi kiselina izolirana iz kore drveta bijele vrbe (*Salix alba, Salicaceae*). Za lokalnu terapiju akni dostupna je bez recepta u koncentracijama od 0,5% do 2%, a najčešće dolazi u obliku losiona, adstringentnih sredstava i sredstava za čišćenje. U tim koncentracijama salicilna kiselina ima slabo komedolitičko djelovanje. Koncentracije manje od 2% mogu povećati keratinizaciju, dok koncentracije između 3% i 6% mogu djelovati keratolitički te uzrokovati omekšavanje rožnatog sloja (Sibbald, 2014). Klinička istraživanja ne daju mnogo podataka o učinkovitosti i sigurnosti salicilne kiseline u terapiji *acne vulgaris* (Zaenglein i sur., 2016).
Salicilna kiselina je topljiva u lipidima pa može prodrijeti u pilosebacealnu jedinicu (Foster i Coffey, 2015). U koncentracijama koje se primjenjuju za lokalno liječenje akni pokazuje blagu protuupalnu i antibakterijsku aktivnost pa tako djeluje protiv *P. acnes*. Svojim djelovanjem protiv komedona, salicilna kiselina sprječava razvoj upalnih lezija pa tako ostvaruje svoje odgođeno djelovanje (Sibbald, 2014).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE SALICILNE KISELINE
INDIKACIJA – Monoterapija ili u kombinaciji s ostalim lijekovima za terapiju akni.
DOZIRANJE – Na kožu zahvaćenu aknama nanose se preparati u kojima je koncentracija salicilne kiseline 0,5-2% jednom do tri puta dnevno. Počinje se s primjenom jednom dnevno pa se postupno povećava na 2 do 3 puta dnevno, ukoliko je potrebno. Ukoliko se javi isušivanje ili ljuštenje kože, primjena se ograniči na jednom dnevno ili svaki drugi dan.
KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na salicilnu kiselinu ili neki drugi sastojak formulacije.

NUSPOJAVE – Reakcije preosjetljivosti, toksičnost salicilata, crvenilo i perutanje kože.
INTERAKCIJE - Sredstva za zakiseljavanje, antikoagulansi, antidijabetici, aspirin, kortikosteroidi, diuretici, metotreksat, pirazinamid, sumpor, urikozurici.
OSTALA UPOZORENJA – U kombinaciji s ostalim lokalnim lijekovima za terapiju akni moguće je kumulativno izazivanje iritacije i suhoće kože pa je potrebno terapiju reducirati na samo jedan lokalni preparat, osim ako liječnik ne kaže drugačije. Potrebno je izbjegavati izlaganje suncu, a ukoliko je neizbježno, obavezno je korištenje zaštitnog faktora, najmanje SPF 15.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – C
DOJENJE – Ne preporuča se dojenje za vrijeme korištenja lijeka.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Kod djece mlađe od 12 godina koja lijek koriste dugo vrijeme postoji veći rizik od toksičnosti salicilata. Potrebno je što više smanjiti područje primjene lijeka te pratiti znakove pojave toksičnosti (Zaenglein i sur., 2016; Dlugosz, 2010).

4.1.1.7.OSTALI LOKALNI PRIPRAVCI

Sumpor i rezorcinol dugo su se koristili za liječenje akni, međutim prema posljednjim podacima u pregledanoj literaturi nedostaje dokaza o učinkovitosti tih lijekova. Aluminijev klorid se zbog svoje antibakterijske aktivnosti istraživao kao potencijalni lijek za *acne vulgaris*. U *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* spominju se dvije recenzirane studije. U radu *Special appoach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminium chloride in an anhydrous formulation* (Hurley i Shelley, 1978) aluminijev klorid smatra se učinkovitim za liječenje akni. U drugom radu, *Topical anhydrous aluminum chloride formulation in treatment of acne vulgaris: a double-blind study* (Hjorth i sur., 1985) zastupa se suprotno mišljenje.
Lokalna primjena cinka kao monoterapija pokazala se neučinkovitom. Postoje neki dokazi o učinkovitosti natrijevog sulfacetamida za lokalnu terapiji akni.
Nikotinamid (vitamin B3) dostupan je za lokalnu primjenu u obliku 2% do 4% gela. Nekoliko istraživanja spomenutih u *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* uspoređuju njegovu učinkovitost s lokalno primijenjenim 1% gelom klindamicina (Zaenglein i sur., 2016).

4.1.2. SISTEMSKA TERAPIJA

4.1.2.1.SISTEMSKI ANTIBIOTICI

Sistemski antibiotici predstavljaju standard u terapiji umjerenih i teških tipova akni te upalnih akni koje su rezistentne na lokalnu terapiju. Koriste se u kombinaciji s lokalnim retinoidima te benzoil peroksidom.

Prema *Guidelines of care for the management of acne vulgaris*, antibiotici čija je učinkovitost u terapiji akni dokazana su: tetraciklini, doksiciklin, minociklin, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX), trimetoprim, eritromicin, azitromicin, amoksicilin i cefaleksin (Zaenglein i sur., 2016).

TETRACIKLINI

Tetraciklini se uobičajeno koriste kao prva linija terapije umjerenih do teških tipova akni (Zaenglein i sur., 2016). Lipofilni su pa lako prolaze u pilosebacealnu jedinicu (Farrah i Tan, 2016).

Ova skupina antibiotika inhibira sintezu bakterijskih proteina vežući se na 30S podjedinicu ribosoma (Zaenglein i sur., 2016). Također, tetraciklini imaju i protuupalno djelovanje. Kelirajući kalcij, inhibiraju kemotaksiju neutrofila i monocita (Sibbald, 2014). Smanjuju aktivaciju upalnih citokina te inhibiraju aktivnost metaloproteinaze matriksa (Farrah i Tan, 2016).

Minociklin i doksiciklin su novija generacija tetraciklina pa su se češće propisivali za terapiju akni, pogotovo minociklin. Međutim, prema najnovijim istraživanjima, zapravo nema dokaza da je neki od antibiotika iz skupine tetraciklina bolji od ostalih iz te skupine te da bi trebao imati prednost prilikom propisivanja (Garner i sur., 2012).

Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici najšireg mogućeg spektra. Vežu se na 30S podjedinicu ribosoma i inhibiraju sintezu proteina sprječavanjem vezanja aminoacil-tRNA (transportna tRNA) na koju je vezana glasnička mRNA na ribosom. Na taj način sprječavaju ugradnju nove aminokiseline u rastući polipeptidni lanac. Ovaj mehanizam djelovanja ostvaruje se u stanicama čovjeka i u bakterijskoj stanici, s tim da su bakterijske stanice osjetljivije jer imaju aktivni transportni sistem koji prenosi tetracikline nasuprot

koncentracijskog gradijenta pa se unutar bakterijske satnice postižu visoke koncentracije antibiotika. Rezistencija na tetracikline nastaje zbog efluksa ili impermeabilnosti za lijek.
Tetraciklini se djelomično apsorbiraju iz probavnog trakta, a u crijevnom sadržaju ostaje dovoljna količina da uništi crijevnu floru i izazove nuspojave. Mliječni proizvodi smanjuju apsorpciju ovih antibiotika, budući da kalcij stvara kelate s tetraciklinima. Slično djeluju i antacidi te preparati željeza. Dobro se raspoređuju po čitavom organizmu, ali slabo prolaze krvno-moždanu barijeru. Izlučuju se nepromijenjeni urinom. Biološko poluvrijeme kreće se u rasponu od 6 do 12 sati, ali se produžuje kod oštećene bubrežne funkcije (Kalenić i Bedenić, 2013; Bedenić, 2009).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE TETRACIKLINA

INDIKACIJA – Dodatna terapija umjerenih do teških tipova upalnih akni.
DOZIRANJE – Djeca starija od 8 godina: 25-50 mg/kg na dan, podijeljeno na 4 doze;
Odrasli: 1 g dnevno u više doza, ako je poboljšanje vidljivo nakon 1-2 tjedna, polagano se smanjuje na dozu održavanja 120-500 mg dnevno. Terapija održavanja traje dok kliničko poboljšanje ne dopusti prestanak liječenja.
KONTRAINDIKACIJE – preosjetljivost na tetracikline
NUSPOJAVE:
Gastrointestinalne – anoreksija, mučnina, povraćanje, dijareja, upala jezika, crni dlakavi jezik, disfagija, enterokolitis, upalne lezije u anogenitalnoj regiji uz razvoj kandide, ezofagitis i ulceracija jednjaka
Zubi – trajna promjena boje ako se lijek koristi tijekom razvoja zubi, hipoplazija cakline
Koža – makulopapularni i eritematozni osip, eksfolijativni dermatitis, oniholiza, promjena boje noktiju, fotosenzitivnost
Bubrezi – porast ureje u krvi (ovisno o dozi)
Jetra – hepatotoksičnost, zatajenje jetre
Hipersenzitivne reakcije – urtikarija, angioneurotski edem, anafilaksija, anafilaktoidna purpura, perikarditis, pogoršanje sistemskog eritematoznog lupusa, serumska bolest – groznica, osip, artralgija
Krv – hemolitička anemija, trombocitopenija, tromobitopenična purpura, neutropenija, eozinofilija
Ostalo – ispupčenje lubanje, intrakranijalni tlak
INTERAKCIJE – Antacidi (sa sadržajem kalcija, aluminija i magnezija), oralni antiokagulansi, atovakvon, didanozin, hormonski kontraceptivi, metoksifluran, penicilini.

OSTALA UPOZORENJA – Monoterapija se treba izbjegavati.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – D
DOJENJE – Lijek se izlučuje u mlijeko i zabranjena je primjena lijeka dojiljama.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Lijek se ne smije koristiti kod djece mlađe od 8 godina osim ako su svi ostali odgovarajući lijekovi neučinkoviti ili kontraindicirani (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE MINOCIKLINA

INDIKACIJA – Dodatna terapija za liječenje umjerenih do teških oblika upalnih akni.
DOZIRANJE – Djeca starija od 8 godina – početna doza 4 mg/kg, nakon čega slijedi 2 mg/kg svakih 12 sati; Odrasli – 50 mg 1-3 puta dnevno.
KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na minociklin, tetracikline ili bilo koji drugi sastojak formulacije.
NUSPOJAVE:
Cijelo tijelo – groznica i promjena boje tjelesnih izlučevina
Gastrointestinalne – anoreksija, mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, stomatitis, upala jezika, disfagija, hipoplazija cakline, enterokolitis, pseudomembranozni kolitis, pankreatitis, upalne lezije u oralnoj i anogenitalnoj regiji, ezofagitis, ulceracije jednjaka
Genitorinarne – vulvovaginitis
Jetra – hepatotoksičnost, hiperbilirubinemija, hepatička kolestaza, povišenje jetrenih enzima, fatalno zatajenje jetre, žutica, hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis i zatajenje jetre
Koža – alopecija, erythema nodosum, hiperpigmentacija noktiju, svrbež, toksična epidermalna nekroliza, vaskulitis, makulopapularni i eritematozni osip, eksfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, Steven – Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost, pigmentacija kože i mukoznih membrana
Respiratorni – kašalj, dispneja, bronhospazam, pogoršanje astme, upala pluća
Bubrezi – intersticijski nefritis, povišenje razine ureje u krvi, reverzibilno akutno zatajenje bubrega
Mišićno-koštani sustav – artralgija, artritis, obezbojenje kostiju, mialgija, krutost zglobova, oticanje zglobova
Reakcije preosjetljivosti – urtikarija, angioedem, poliartralgija, anafilaktične reakcije (anafilatički šok i smrtni ishod), anafilaktične purpure, miokarditis, perikarditis, pogoršanje sistemskog eritematoznog lupusa, plućna infiltracija s eozinofilijom, prolazni lupusni sindrom, reakcije nalik serumskoj bolesti

Krv – agranulocitoza, hemolitička anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija, eozinfilija

Središnji živčani sustav – konvulzije, ošamućenost, disestezija, parestezija, sedacija, vrtoglavica, ispupčenje lubanje kod male djece i benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor mozga) kod odraslih, glavobolja

Zubi/usta – promjena boje zubiju, promjena boje usne šupljine (uključujući jezik, usne i desni)

Ostalo – tumor štitne žlijezde, abnormalna tireoidna funkcija, zujanje u ušima, smanjenje sluha

INTERAKCIJE – Antacidi (koji sadrže aluminij, kalcij, magnezij), oralni antiokoagulansi, ergot alkaloidi, hormonalni kontraceptivi, preparati sa željezom, izotretinoin, metoksifluran, penicilini.

OSTALA UPOZORENJA – Monoterapiju izbjegavati.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – D

DOJENJE – Lijek prelazi u majčino mlijeko, izbjegavati primjenu dojiljama.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Ne smije se primjenjivati kod djece mlađe od 8 godina, osim ako je korist veća od rizika (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE DOKSICIKLINA

INDIKACIJA – Dodatna terapija kod teških akni.

DOZIRANJE – Kod djece mlađe od 8 godina s manje od 45 kg - 4,4 mg/kg podijeljeno u 2 doze prvi dan liječenja, kasnije 2,2 mg/kg u jednoj dozi dnevno ili podijeljeno u 2 doze.

Odrasli i djeca teža od 45 kg – 200 mg prvi dan liječenja (podijeljeno na 100 mg svakih 12 sati), a dalje 100 mg dnevno kao doza održavanja.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na bilo koji tetraciklin

NUSPOJAVE:

Gastrointestinalne – anoreksija, mučnina, povraćanje, dijareja, upala jezika, disfagija, enterokolitis, upalne lezije u anogenitalnoj regii, hepatotoksičnost, ezofagitis, ulceracije jednjaka

Koža – toksična epidermalna nekroliza, Steven – Johnsonov sindrom, *erythema multiforme*, makulopapularni i eritematozni osipi, eksfolijativni dermatitis, fotosenzitivnost

Bubrezi – povišenje razine ureje u krvi (povezano s dozom)

Reakcije preosjetljivosti – urtikarija, angioedem, anafilaksija, anafilaktična purpura, serumska bolest, perikarditis, pogoršanje SLE

Krv – hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija, eozinofilija

Ostalo – ispupčenje lubanje, intrakranijalni tlak

INTERAKCIJE – Antacidi (sa sadržajem aluminija, kalcijam magnezija), oralni antiokagulansi, antikonvulzivi, bizmut subsalicilat, hormonski kontraceptivi, preparati koji sadrže željezo, metoksifluran, penicilini, inhibitori protonske pumpe, oralni retinoidi, ispitivanje urinarnog kateholamina (mogu se pojaviti lažno povećane koncentracije kateholamina u urinu).

OSTALA UPOZORENJA – Izbjegavati monoterapiju.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – D

DOJENJE – Lijek se izlučuje u majčino mlijeko pa se ne smije koristiti kod dojilja.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije dokazana sigurnost i učinkovitost kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016).

U Hrvatskoj je doksiciklin registriran samo za primjenu kod djece starije od 12 godina te lakše od 50 kg (www.halmed.hr).

MAKROLIDI (AZITROMICIN I ERITROMICIN)

Eritromicin i azitromicin se također koriste za liječenje akni. Makrolidi su bakteriostatski antibiotici. Vežu se na 50S podjedinicu ribosoma, točnije na 23S rRna. Oni interferiraju s reakcijom translokacije te na taj način ometaju sintezu proteina. U usporedbi s tetraciklinima imaju manja protuupalna svojstva. Makrolidi su pogodni za oralnu primjenu. Nakon hidrolize u tijelu i pretvorbe u aktivne spojeve dobro prodiru u tkiva. Poluvrijeme eliminacije u plazmi je 1.5 h, a gotovo potpuno se izlučuje preko žuči i stolice (Kalenić i Bedenić, 2013; Bedenić, 2009).

Makrolidi se preporučuju za pacijente koji ne mogu koristiti tetracikline (Zaenglein i sur., 2016).

Eritromicin je makrolidni antibiotik koji se sastoji od 14-članog makrocikličkog laktonskog prstena. Dobiva se iz sojeva aktinomiceta *Streptomyces erythreus* (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE ERITROMICINA

INDIKACIJA – Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) nije odobrila ovaj lijek za liječenje akni, koristi se *off-label*. U sažetku opisa svojstava lijeka HALMED-a za Eritromicin Belupo 250 mg tvrde kapsule navedeno je da se može koristiti za liječenje teškog oblika akni. Upotrebu je potrebno što više ograničiti zbog povećanog rizika od razvoja bakterijske rezistencije.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na eritromicin, pacijenti koji uzimaju terfenadin, astemizol, pimozid, cisaprid.

NUSPOJAVE:

Gastrointestinalne – pseudomembranozni kolitis, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, dijareja, anoreksija

Jetra – hepatitis, disfunkcija jetre, abnormalna jetrena funkcija

Kardiovaskularni – produljenje QT intervala, ventrikularna tahikardija, torsade de pointes

Alergijske reakcije – urtikarija, anafilaksija

Kožne reakcije – od blagih reakcija do *erythema multiforme*, Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Ostalo – pankreatitis, konvulzije, reverzibilni gubitak sluha

INTERAKCIJE – Antiaritmici, oralni antikoagulansi, azolni antifungici, benzodiazepini, blokatori kalcijevih kanala, karbamazepin, kloramfenikol, cisaprid, klindamicin/linkomicin, ergot alkaloidi, statini, reduktaze, ciklosporin, pimozid, sildenafil, teofilin. Inhibitor je CYP3A4 i P-glikoproteina.

OSTALA UPOZORENJA – Treba izbjegavati monoterapiju eritromicinom.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – B

DOJENJE – Izlučuje se u mlijeko, koristiti s oprezom.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Učinkovitost i sigurnost nisu utvrđeni (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE AZITROMICINA

INDIKACIJA – Američka agencija za hranu i lijekove ne odobrava azitromicin za terapiju akni, koristi se *off-label*. U Sažetku opisa svojstava lijeka za Sumamed 500 mg filmom obložene tablete na stranicama HALMED-a navodi se da se azitromicin primjenjuje za liječenje *acne vulgaris*.

Preporuča se sljedeće doziranje: Primjenjuje se ukupna doza od 6 g. Tijekom prva 3 dana uzima se jedna tableta od 500 mg jednom dnevno. Liječenje se nastavlja s tabletom od 500

mg jednom tjedno tijekom sljedećih 9 tjedana. U drugom tjednu liječenja doza se uzima tjedan dana nakon prve uzete tablete te se onda sljedećih 8 doza uzima u vremenskim razmacima od 7 dana.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na azitromicin, eritromicin, bilo koji makrolid ili ketolid, kolestatska žutica ili disfunkcija jetre povezana s upotrebom azitromicina u anamnezi.

NUSPOJAVE:

Kardiovaskularne – palpitacije, bol u prsima, aritmije, produljenje QT intervala, *torsade de pointes*

Gastrointestinalne – dispepsija, nadutost, dijareja, meke stolice, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, melena, kolestatska žutica, anoreksija, konstipacija, pseudomembranozni kolitis, pankreatitis, oralna kandidijaza, stenoza pilorusa, obezbojenje jezika

Genitourinarne – kandidijaza, vaginitis, nefritis, akutno zatajenje bubrega

Živčani sustav – ošamućenost, glavobolja, vrtoglavica, pospanost, konvulzije, hiperaktivnost, nervoza, uzrujanost, sinkopa

Jetra/žuč – jetrena disfunkcija

Koža/privjesci – svrbež, *erythema multiforme*, Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Općenito – umor, astenija, parestezija, slabost, anafilaksija, gubitak sluha, gluhoća, zujanje u ušima, promjena/gubitak okusa ili mirisa

Alergije – osip, svrbež, fotosenzitivnost, angioedem, artralgija, edem, urtikarija

Hematopoetski – trombocitopenija

INTERAKCIJE – Antacidi (sa sadržajem aluminija i magnezija), antikoagulansi, antituberkulotici (npr. rifampicin), atazanavir, benzodiazepini, karbamazepin, cetirizin, klorokin, cimetidin, kotrimoksazol, ciklosporin, didanozin, digoksin, efavirenz, ergot alkaloidi, heksobarbital, statini, indinavir, ivermektin, lopinavir, nelfinavir, fenitoin, pimozid, kinin, sildenafil, teofilin, zidovudin.

OSTALA UPOZORENJA – Izbjegavati kao monoterapiju.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – B

DOJENJE – Izlučuje se u mlijeko, koristiti s oprezom.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

TRIMETOPRIM I SULFAMETOKSAZOL

Za terapiju akni u literaturi se navodi i kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola (TMP/SMX). Kombinacija je fiksna i dolazi u odnosu trimpetorim : sulfametoksazol = 1 : 5. Sinergija ta dva kemoterapeutika učinkovita je u inhibiciji enzima uključenih u sintezu bakterijske tetrahidrofolne kiseline koja je potrebna u sintezi bakterijskih nukleinskih kiselina i aminokiselina. Sulfametoksazol inhibira konverziju p – aminobenzojeve kiseline (PABA) u dihidrofolnu kiselinu, a trimetoprim inhibira enzim dihidrofolat reduktazu te na taj način i pretvorbu dihidrofolne kiseline u tetrafolnu kiselinu. Na taj način onemogućena je bakterijska sinteza nukleinskih kiselina i aminokiselina jer bakterije ne mogu unijeti egzogene folate kroz svoj stanični zid. Osim navedenog antibakterijskog djelovanja, neka istraživanja pokazala su da kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola ima i protuupalno i imunomodulatorno djelovanje. Naime, oni mogu modulirati stanice i urođene i stečene imunosti (Michalek i sur., 2015).

Nakon oralne primjene kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima dolazi do brze i potpune apsorpcije. Hrana ne utječe na apsorpciju. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1-4 sata nakon oralne primjene, a postignuta razina ovisna je o dozi. Terapijska koncentracija u krvi se održava do 24 sata nakon terapijske doze. Vrijeme potrebno da se postigne stanje dinamičke ravnoteže iznosi 2-3 dana. Trimetoprim je slaba baza s pKa 7,4. Lipofilan je pa su razine trimetoprima u tkivima obično veće od onih u plazmi. Trimetoprim prelazi posteljicu te u fetalnim tkivima postiže koncentraciju približnu onoj u serumu majke. Sulfametoksazol je slaba kiselina s pKa 6,0. Koncentracija aktivnog sulfametoksazola u različitim tjelesnim tekućinama postiže 20-50% vrijednosti izmjerenih u plazmi. Trimetoprim i sulfametoksazol u plazmi se vežu za proteine. Sulfametoksazol metabolizira se u jetri u inaktivne derivate. Trimetoprim se u manjoj mjeri metabolizira. Izlučuju se uglavnom putem bubrega.

U Hrvatskoj su registrirana dva lijeka s kombinacijom trimetoprima i sulfametoksazola, to su Sulotrim i Sinersul (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE KOMBINACIJE TRIMETOPRIMA I SULFAMETOKSAZOLA

INDIKACIJA – Za terapiju akni koristi se *off-label*, nije odobrena od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na trimetoprim ili sulfonamide, imunosna trombocitopenija povezana s upotrebom trimetoprima ili sulfonamida u anamnezi, trudnice i

dojilje, djeca mlađa od 2 mjeseca, pacijenti s oštećenjem jetre ili s teškom bubrežnom insuficijencijom kad se bubrežna funkcija ne može pratiti.

NUSPOJAVE:

Fatalne – Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, hepatička nekroza, agranulocitoza, aplastična anemija, poremećaji krvnih stanica

Hematološke – agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija, methemoglobinemija, leukopenija, neutropenija, hemolitička anemija, megaloblastična anemija, hipoprotrombinemija, eozinofilija, trombotična trombocitopenična purpura, idiopatska trombocitopenična purpura

Alergijske reakcije – Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, anafilaksija, alergijski miokarditis, *erythema multiforme*, eksfolijativni dermatitis, angioedem, groznica, zimica, Henoch – Schönlein purpura, sindrom nalik serumskoj bolesti, generalizirane alergijske reakcije, generalizirane reakcije na koži, fotosenzitivnost, konjunktivitis, svrbež, urtikarija, osip, nodozni poliarteritis, sistemski eritematozni lupus

Gastrointestinalne – hepatitis (uključujući kolestatsku žuticu i hepatičku nekrozu), povišenje serumskih transaminaza i bilirubina, pseudomembranozni enterokolitis, pankreatitis, stomatitis, glositis, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, dijareja, anoreksija

Genitourinarne – zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, povišenje ureje i serumskog kreatinina u krvi, toksična nefroza s oligurijom i anurijom, kristalurija, nefrotoksičnost povezana s ciklosporinom

Metabolička i nutricijska – hiperkalijemija

Neurološke – aseptički meningitis, konvulzije, periferni nefritis, ataksija, vrtoglavice, zujanje u ušima, glavobolja

Psihijatrijske – halucinacije, depresija, apatija, nervoza

Endokrine – može nastati križna osjetljivost sa supstancijama koje ometaju proizvodnju hormona štitnjače interferirajući s unosom joda u žlijezde, diureticima (acetazolamid i tiazidi), oralnim hipoglikemicima; diureza, hipoglikemija

Mišićno – koštane – artralgija, mialgija, rabdomioliza

Respiratorne – kašalj, kratkoća daha, plućna infiltracija

Razno – slabost, umor, nesanica

INTERAKCIJE – Amantadin, triciklički antidepresivi, ciklosporin, digoksin, diuretici, oralni hipoglikemici, indometacin, metotreksat, fenitoin, pirimetamin, kreatininski testovi, varfarin.

OSTALA UPOZORENJA – Izbjegavati monoterapiju.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – C, sulfonamidi mogu uzrokovati oštećenje mozga zbog žutice (kernikterus).
DOJENJE – Sulfametoksazol i trimetoprim izlučuju se u majčino mlijeko.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije dokazana sigurnost i učinkovitost primjene lijeka kod djece mlađe od 2 mjeseca (Zaenglein i sur., 2016).

U *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* spominje se i upotreba samog trimetoprima u terapiji akni (Zaenglein i sur., 2016). U Hrvatskoj, međutim, nema registriranog takvog pripravka. Nalazi se na Osnovnoj listi lijekova kao generički lijek (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE TRIMETOPRIMA

INDIKACIJA – Upotreba za liječenje akni je *off-label*, nije odobrena od FDA.
KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na trimetoprim, megaloblastčna anemija uzrokovana deficijencijom folata u anamnezi.
NUSPOJAVE:
Dermatološke – osip, svrbež, fototoksične kožne reakcije
Hipersenzitivnost – eksfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), anafilaksija
Gastrointestinalne – želučane tegobe, mučnina, povraćanje, glositis, povišenje serumskih transaminaza i bilirubina, kolestatska žutica
Hematološke – trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, megaloblastična anemija, methemoglobinemija
Metaboličke – hiperkalijemija, hiponatrijemija
Neurološke – aseptički meninigitis
Razno – groznica, povišenje ureje i razine kreatinina u krvi
INTERAKCIJE – Dapson, fenitoin, test na kreatinin, test na metotreksat.
OSTALA UPOZORENJA – Izbjegavati kao monoterapiju.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – C, trimetoprim može interferirati s metabolizmom folne kiseline pa se u trudnoći smije koristiti samo ako je potencijalna korist za majku veća od rizika za fetus.
DOJENJE – Izlučuje se u majčino mlijeko, zbog utjecaja na metabolizam folne kiseline potreban je oprez kod primjene dojiljama.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost primjene kod djece (Zaenglein i sur., 2016).

Upotreba trimetoprima i kombinacije trimetoprima i sulfametoksazola za liječenje akni treba se ograničiti samo na pacijente koji ne toleriraju tetracikline ili su rezistentni na prethodnu terapiju (Zaenglein i sur., 2016).

PENICILINI

Iako nema puno dokumentacije o učinkovitosti, penicilini i cefalosporini također se ponekad koriste za terapiju akni kao alternativni tretman u nekim okolnostima. Najčešće se koriste za terapiju kod trudnica te kod pacijenata koji su alergični na sve ostale skupine antibiotika.
Penicilini su ß-laktamski antibiotici. Mehanizam njihova djelovanja temelji se na inhibiciji sinteze peptidoglikana koji je sastavni dio stijenke bakterijske stanice i štiti ju od nepovoljnih utjecaja iz okoline. β-laktamski prsten u strukturi pencilina analogan je alanil-alaninu, sastojku N - acetil muraminske kiseline koja stvara poprečne veze između peptidnih lanaca i peptidoglikanskog sloja. Poremećena sinteza bakterijske stijenke onemogućava bakteriji održavanje osmotskog gradijenta između stanice i njene okoline pa stanica bubri i puca. Penicilini imaju baktericidni učinak, a djelotvorni su samo na mikroorganizme koji su u fazi dijeljenja, budući da organizmi u fazi mirovanja ne stvaraju novu stijenku. U stanicama sisavaca ne postoji peptidoglikan koji je osnova selektivne toksičnosti β-laktama, stoga ovi antibiotici uništavaju bakterije, pri čemu ne djeluju na ljudske stanice (Bedenić, 2009).

Od penicilina u terapiji akni može se koristiti amoksicilin koji je polusintetski penicilin (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

Amoksicilin se nakon peroralne primjene apsorbira brzo i dobro. Bioraspoloživost amoksicilina nakon peroralne primjene iznosi približno 70%. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi (Tmax) iznosi približno jedan sat. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju. Približno 18% ukupnog amoksicilina u plazmi veže se na proteine. Kao i većina penicilina, amoksicilin se može pronaći u majčinu mlijeku, a i prolazi kroz placentarnu barijeru.

Amoksicilin se dijelom izlučuje u mokraću u obliku neaktivne peniciloične kiseline. Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega. Amoksicilin ima srednje poluvrijeme eliminacije od približno jednog sata (www.halmed.hr).

U Hrvatskoj je amoksicilin dostupan u obliku tableta i praška za oralnu suspenziju. Također, dolazi i u obliku kombinacija s klavulanskom kiselinom koja djeluje kao inhibitor ß-laktamaza te na taj način djeluje i protiv sojeva koji izlučuju ß-laktamazu koja bi inače uništila ß-laktamski antibiotik. Kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline kod nas je registrirana u obliku prašaka za oralnu suspenziju, granula za oralnu suspenzija i tableta (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE AMOKSICILINA

INDIKACIJA – Dodatna terapija za akne, osobito kod trudnica.

DOZIRANJE – Djeca: blage do umjerene kožne infekcije: >3 mjeseca i <40 kg – 25 mg/kg dnevno svaka 2 sata ili 20 mg/kg dnevno svakih 8 sati; >3 mjeseca i >40 kg – 500 mg svakih 12 sati ili 250 mg svakih 8 sati.

Odrasli: 250 mg svakih 12 sati do 500 mg svakih 8 sati.

KONTRAINDIKACIJE - Preosjetljivost na amoksicilin, uključujući reakcije hipersenzitivnosti kao što su anafilaksija ili Steven – Johnsonov sindrom na peniciline i cefalosporine.

NUSPOJAVE:

Koža – akutna generalizirana eksantematozna pustuloza, eritematozni makulopapularni osip, urtikarija, *erythema multiforme*, Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Gastrointestinalne – dijareja, mučnina, povraćanje

Neurološke – glavobolja, agitacija, anksioznost, promjene ponašanja, ošamućenost, nesanica, napadaji

Imunosne – anafilaksija, hipersenzitivne reakcije, serumska bolest

Krv – agranulocitoza, anemija, eozinofilija, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitopenična purpura

Jetra – kolestatski hepatitis, kolestatska žutica, hepatitis, povišena aspartat transaminaza i alanin transaminaza

INTERAKCIJE – Venlafaksin, metotreksat, tetraciklini, varfarin, bupropion i ostali antidepresivi, probenecid, acenokumarol,fenindion**,** piperin, dikumarol, fenoprokumon, alopurinol.

OSTALA UPOZORENJA – Potrebna prilagodba doza ovisno o bubrežnoj funkciji

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – B
DOJENJE – Minimalni rizik za dijete, kompatibilan s dojenjem.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Utvrđena sigurnost i učinkovitost za primjenu kod djece (Zaenglein i sur., 2016).

CEFALOSPORINI

Mehanizam djelovanja sličan je djelovanju penicilina, budući da obje skupine lijekova posjeduju β-laktamski prsten i onemogućuju sintezu bakterijske stijenke vezanjem na PBP (*penicilin binding protein*) molekule, koje imaju važnu funkciju u završnoj etapi sinteze peptidoglikana. Dodatak različitih postraničnih lanaca na molekulu cefalosporina nosi različita farmakokinetička i antibakterijska svojstva pojedinih članova. Cefalosporini su osjetljivi na djelovanje β-laktamaza, premda β-laktamski prsten može biti zaštićen promjenama u strukturi molekule, a što je dovelo do pojave novih generacija cefalosporina s povećanom aktivnošću prema gram-negativnim bakterijama (Bedenić, 2009).
Za terapiju akni može se koristiti cefaleksin, to je cefalosporin I. generacije. U Hrvatskoj je registriran u obliku kapsula, tableta i prašaka za oralnu suspenziju (Zaenglein i sur., 2016, www.halmed.hr).

Cefaleksin je stabilan u kiselom mediju te se može uzimati neovisno o obroku. Nakon oralne primjene cefaleksin se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Vršna koncentracija u krvi postiže se jedan sat nakon primjene lijeka, a terapijska se razina lijeka održava tijekom 6-8 sati. Poluvrijeme eliminacije lijeka je oko 60 minuta u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. Više od 90% cefaleksina izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom (www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE CEFALEKSINA

INDIKACIJA – Dodatna terapija za akne.
DOZIRANJE – Djeca: 25-50 mg/kg svakih 6-8 sati
Odrasli: 500 mg dva puta dnevno.
KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na cefalosporine
NUSPOJAVE:
Centralni živčani sustav – agitacija, konfuzija, ošamućenost, umor, glavobolja

Koža - *erythema multiforme*, genitalni svrbež, Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija

Gastrointestinalne – abdominalna bol, dijareja, dispepsija, gastritis, mučnina, pseudomembranozni kolitis, povraćanje

Genitourinarne – genitalna kandidijaza, vaginalni iscjedak, vaginitis

Krv – eozinofilija, hemolitička anemija, neutropenija, trombocitopenija

Jetra – kolestatska žuticaa, hepatitis, povišena aspartat transaminaza i alanin transaminaza

Imunosne – anafilaksija, angioedem, hipersenzitivne reakcije

Koštane – artralgija, artritis

Bubrezi – intersticijski nefritis

INTERAKCIJE – Varfarin, metformin, multivitamini s folatima, željezo, kolestiramin, živo cjepivo protiv tifusa, cinkove soli.

POSEBNA UPOZORENJA – Potrebna je prilagodba doza kod oštećenja bubrega.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – B

DOJENJE – Minimalni rizik za dojenčad

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Dokazana je učinkovitost i sigurnost primjene kod djece (Zaenglein i sur., 2016).

OPASNOST OD RAZVOJA REZISTENCIJE

Kod propisivanja svih antibiotika, izuzetno je bitno voditi računa o mogućem razvoju rezistencije. Bakterije postaju rezistentne na određeni antibiotik kada taj antibiotik izgubi sposobnost da ubije ili zaustavi rast pojedine bakterije. Neke bakterije prirodno su rezistentne na neke antibiotike, to se naziva intrinzična ili urođena rezistencija. Druga vrsta rezistencije naziva se stečena rezistencija i ona predstavlja veći problem. Naime, kod bakterije koja je dotad bila osjetljiva na određeni antibiotik dolazi do mutacije određenih gena i ona postane rezistentna na taj antibiotik. Rezistentne bakterije preživljavaju u prisutnosti antibiotika i nastavljaju svoj rast i ramnožavanje zbog čega dolazi do produljenja trajanja bolesti ili čak smrti. Takve rezistentne bakterije mogu se širiti i uzrokovati infekcije kod drugih ljudi koji nisu uzimali nikakve antibiotike. Liječenje infekcija rezistentnih bakterija nije lako jer antibiotici koji se inače primjenjuju više nisu djelotovorni pa se moraju tražiti drugi antibiotici. Najčešći razlog razvoja stečene rezistencije na antibiotik neprimjerena je upotreba

antibiotika. U to se ubraja primjena antibiotika za bolesti koje nisu uzrokovane bakterijama te pogrešno korištenje antibiotika (npr. skraćivanje trajanja liječenja, uzimanje manjih doza te u manjoj učestalosti nego što je propisano). Zbog tih razloga u tijelu se ne akumulira dovoljna količina lijeka, na bakterije se ne djeluje na odgovarajući način te one mogu razviti rezistenciju. Neprimjerena upotreba antibiotika svjetski je problem. Osiguravanje učinkovitosti antibiotika i zaustavljanje razvoja rezistencije odgovornost je svakog pojedinca, kako zdravstvenih djelatnika, tako i pacijenata (www.ecdc.europa.eu).

Centar za prevenciju i kontrolu bolesti bavi se upravljanjem primjene antibiotika. Nastoji se osigurati primjerena primjena antibiotika pri čemu pacijent prima odgovarajući antibiotik u odgovarajućoj dozi u odgovarajuće vrijeme i odgovarajuće trajanje terapije. Što se tiče terapije akni antibioticima, nastoji se ograničiti primjena antibiotika na najkraće moguće razdoblje, a to je otprilike 3 mjeseca. To se može postići uz istodobnu lokalnu primjenu retinoida ili retinoida u kombinaciji s benzoil peroksidom. Međutim, postoje i pacijenti kod kojih alternativna terapija nije primjerena te se kod njih zahtijeva duža primjena antibiotika čak i uz lokalnu terapiju. Kod tih pacijenta potrebno je redovito praćenje i ponovno procjenjivanje kako bi se primjena antibiotika ograničila na najkraće moguće vrijeme. Monoterapija oralnim antibiotikom strogo se izbjegava. Nakon prestanka terapije oralnim antibiotikom, lokalna terapija može biti učinkovita i mjesecima poslije. Ovakva terapija održavanja pomaže smanjenju bakterijske rezistencije. Osim zbog razvoja rezistencije, primjena antibiotika nastoji se što više ograničiti zbog povezanosti s razvojem upalne bolesti crijeva, faringitisa, infekcije *Clostridium difficile* te indukcije vulvovaginitisa uzrokovanog kandidom (Zaenglein i sur., 2016).

4.1.2.2.HORMONSKA TERAPIJA

KOMBINIRANI HORMONSKI ORALNI KONTRACEPTIVI

Kombinirani hormonski oralni kontraceptivi (COCs) sadrže i estrogensku i progestinsku komponentu. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je upotrebu takvih kombiniranih oralnih kontraceptivnih tableta kao metodu kontracepcije 1960. godine. Oni djeluju na način da inhibiraju ovulaciju i sprječavaju trudnoću inhibirajući izlučivanje gonadotropin oslobađajućeg hormona te posljedično i folikul stimulirajućeg hormona te luteinizirajućeg hormona. Ovi hormoni su potrebni za započinjanje sazrijevanja folikula i za ovulaciju. U njihovoj odsutnosti neće doći do ovulacije.

Androgeni hormoni i pretjerano izlučivanje sebuma mogu pridonijeti razvoju akni te su kao takvi dobra terapijska meta. Kombinirani oralni kontraceptivi imaju indirektno antiandrogeno djelovanje te se uspješno koriste za liječenje akni. Kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost primjene, potrebno je znati kako i kada propisivati kombinirane oralne kontraceptive (Harper, 2016). Svjetska zdravstvena organizacija izdala je preporuke za propisivanje COCs (Tablica 5.).

Tablica 5. Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za propisivanje COCs (preuzeto i prilagođeno iz Zaenglein i sur., 2016)

COC se ne preporučuju	**Potreban oprez i redovito praćenje**
- trudnoća - rak dojke - dojenje, manje od 6 tjedana poslije poroda - dob ≥35 godina i teško pušenje (≥15 cigareta dnevno) - hipertenzija (tlak ≥160/100 mmHg) - dijabetes s oštećenjem unutarnjih organa - dijabetes duže od 20 godina - duboka venska tromboza ili plućna embolija (trenutno ili u prošlosti) - veća operacija s produljenom imobilizacijom - ishemijska bolest srca (trenutno ili u prošlosti), valvularna bolest srca s komplikacijama - povijest cerbrovaskularnog incidenta - glavobolje (migrene s fokalno neurološkim simptomima u bilo kojoj dobi, ili bez aure kod ≥35 godina) - aktivni virusni hepatitis - teža dekompenzirana ciroza - tumor jetre (benigni ili maligni)	- dojenje (6 tjedana do 6 mjeseci poslije poroda) - <21 dan poslije poroda - dob ≥35 godina i lakši pušači (< 15 cigareta dnevno) - hipertenzija (140-159/90-99 mmHg) - glavobolje (migrena bez fokalno neuroloških simptoma < 35 god.) - poznata hiperlipidemija - rak dojke u prošlosti (≥5 god. bez bolesti) - bolest žučnog puta - blaga kompenzirana ciroza - kolestaza povezana s upotrebom COCs u anamnezi - uzimanje lijekova koji utječu na jetrene enzime

U kombiniranim oralnim kontraceptivima estrogenska komponenta je etinil estradiol čija razina varira od 10μg do 50μg po tableti. Vrsta i sadržaj progestinske komponente dosta varira te se oni dijele u generacije. Progestini prve generacije su noretinedron i etinodiol diacetat, a u drugu generaciju pripadaju levonorgestrel i norgestimat (Zaenglein i sur., 2016). Većina progestina prve i druge generacije razvili su se iz testosterona i mogu stupiti u interakciju s progesteronskim receptorom, androgenim receptorom, estrogenskim receptorom, glukokortikoidnim i mineralokortikoidnim receptorima. Iako su ovi progestini učinkoviti u

sprječavanju trudnoće, zbog nespecifičnosti prema receptorima uzrokovat će dosta nuspojava. Treća generacija progestina uključuje manje androgene hormone (desogestrel i gestoden), iako su i oni dobiveni testosterona. U četvrtu generaciju progestina ubrajamo drospirenon, on se ne dobiva iz testosterona, već iz 17-α-spironolaktona. Specifično se veže za progesteronski receptor pa nema androgenih nuspojava (Harper, 2016). Iako se progestini međusobno razlikuju u svojem androgenom potencijalu, utvrđeno je da kada se kombiniraju s etinil estradiolom, ukupan učinak svih kombiniranih oralnih kontraceptiva je antiandrogen (Zaenglein i sur., 2016).

Antiandrogeni učinak kombiniranih oralnih kontraceptiva koristan je u liječenju akni. Smanjena proizvodnja i aktivnost androgena rezultat je nekoliko mehanizma djelovanja COCs. Naime, kombinirani oralni kontraceptivi inhibiraju lučenje gonadotropina, luteinizirajućeg hormona i folikul stimulacijskog hormona. Ovime se sprječava proizvodnja androgena u jajnicima te ovulacija. Osim toga, etinil estradiol povisuje hepatičku sintezu SHBG (*sex hormone-binding globuline*) koji veže slobodni testosteron i tako sprječava njegovo vezanje na androgene receptore ili pretvorbu u potentniji dihidrotestosteron. Također, neki progestini inhibiraju 5-α-reduktazu koja pretvara testosteron u dihidrotestosteron (Harper, 2016).

Američka agencija za hranu i lijekove trenutno odobrava 4 vrste kombiniranih oralnih kontraceptiva za liječenje akni. To su sljedeći: etinil estradiol/norgestimat, etinil estradiol/noretinedron acetat/željezov fumarat, etinil estradiol/drospirenon i etinil estradiol/drospirenon/levomefolat (Zaenglein i sur., 2016).

Provedena su brojna randomizirana kontrolirana klinička istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost COCs u terapiji akni. Iz provedenih istraživanja zaključeno je da kombinirani oralni kontraceptivi reduciraju akne, pri čemu dolazi do smanjenja broja i upalnih lezija i komedona.

Cochrane meta analiza iz 2012. godine procjenjivala je učinak kontracepcijskih tableta na akne kod žena, uključeno je 31 ispitivanje s ukupno 12579 žena. U 9 ispitivanja uspoređivao se COC s placebom i u svima je dokazana učinkovitost u terapiji akni. Progestini uključeni u tih 9 ispitivanja bili su: levonorgestrel, noretinedron acetat, norgestimat, drospirenon, dienogest i klormadinon acetat. U 17 ispitivanja uspoređivane su pojedine vrste kombiniranih oralnih kontraceptiva, međutim nije pronađena razlika u stupnju redukcije akni s obzirom na vrstu i doziranje COCs. Samo jedna mala studija uspoređivala je COC s oralnim antibiotikom u terapiji akni te nije pronađena značajna razlika u samoprocjeni poboljšanja stanja akni.

Nedavno je objavljena publikacija u kojem se procjenjuje učinkovitost 3 mg drospirenona/20 µg etinil estradiola u terapiji akni po trupu (leđa i prsa). Kombinirani oralni kontraceptivi pokazali su se kao dobra terapija u usporedbi s placebom jer su uspješno smnajili broj upalnih i neupalnih lezija te komedona (Zaenglein i sur., 2016).

Kombinirani oralni kontraceptivi pružaju mnoge nekontracepcijske koristi. Naime, oni normaliziraju menstrualni ciklus, reduciraju anemiju, reduciraju rizik izvanmaternične trudnoće, reduciraju rizik od upalne bolesti zdjelice i rizik od tumora endometrija, jajnika te debelog crijeva. Rizik od raka jajnika smanjen je za 40% kod žena u dobi od 20 do 54 godine koje su uzimale kombinirani oralni kontraceptiv čak i samo nekoliko mjeseci i usporedbi sa ženama koje ih nikad nisu uzimale. Zaštitni učinak COC traje dugo nakon prestanka uzimanja. Rizik od raka endometrija smanjen je za otprilike 50% kod žena koje su koristile COC u usporedbi s onima koje nikad nisu. Simptomi predmenstrualnog disforičnog poremećaja također se mogu umanjiti primjenom COCs (Harper, 2016).
Bitno je razmotriti rizike uzimanja COCs nasuprot rizika indikacije za koju se primjenjuju. Ukoliko se COCs koriste kao sredstvo kontracepcije, uspoređuje se rizik uzimanja COCs s rizikom od trudnoće. U slučaju da se COCs primjenjuju isključivo za terapiju akni, rizik njihove primjene uspoređuje se s rizikom od akni.
Potrebno je naglasiti da je FDA odobrila kombinirane oralne kontraceptive za liječenje akni samo kod žena koje žele kontracepciju (Zaenglein i sur., 2016).

Primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva sa sobom donosi i neke rizike. To su povišeni rizici od duboke venske tromboembolije, infarkta miokarda i moždanog udara. Također, imaju utjecaj i na rizike od tumora cerviksa i tumora dojke. Raspravlja se i o utjecaju COCs na mineralnu gustoću kostiju i koštanu masu (Harper, 2016).
Upotreba kombiniranih oralnih kontraceptiva najviše se povezuje s kardiovaskularnim rizicima. Više doze etinil estradiola povezuju se s povišenim rizikom od venske tromboembolije (VTE). Međutim, u posljednje vrijeme i progestini se povezuju kao rizični faktori za VTE. Rizik od infarkta miokarda također je povezan s korištenjem COCs. Ovaj rizik jako je povezan i s pušenjem te ostalim rizičnim faktorima, kao što su hipertenzija i dijabetes. Svjetska zdravstvena organizacija izvještava da kombinirani oralni kontraceptivi neće povisiti rizik od infarkta miokarda kod zdravih pacijentica koje ne puše cigarete, imaju normalan tlak i nisu dijabetičarke. Zabilježen je i povišeni rizik od moždanog udara, i

ishemijskog i hemoragijskog. Povišenju ovog rizika pridonosi i pušenje cigareta i hipertenzija, kao i etinil estradiol i dob iznad 35 godina (Zaenglein i sur., 2016).

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu se povezati i s povišenim rizikom od tumora dojke kod nekih pacijentica. Velika meta analiza 54 studije analizirala je ulogu COCs u razvoju tumora dojke. Relativni rizik od dijagnoze tumora dojke kod trenutnih korisnica bio je 1,24 (95% interval pouzdanosti, 1,15-1,33). Povišeni rizik nestaje 10 godina nakon prestanka uzimanja COCs. Jedini faktor koji se povezuje sa sveukupno povišenim rizikom od tumora dojke je dob u kojoj se počelo s uzimanjem COCs. Rizik nije pokazao korelaciju s trajanjem uzimanja COCs i obiteljskom anamnezom tumora dojke (Zaenglein i sur., 2016).

Kod žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive pokazan je i veći rizik od tumora vrata maternice. Istraživanja pokazuju da se rizik povećava s povećanim razdobljem uzimanja COCs.Nakon 5 godina uzimanja, rizik se udvostručuje (Harper, 2016). Rizik se smanjuje nakon prestanka uzimanja COCs te povećani rizik nestaje nakon 10 godina nekorištenja. Kod pacijentica koje uzimaju COCs povišen je i rizik od razvoja tumora jetre (Harper, 2016; Zaenglein i sur., 2016).

Kod mladih adolescentica koje uzimaju COCs s niskim dozama estrogena (20 mg ili manje etinil estradiola) može doći do nuspojava zbog premalo estrogena za razvoj optimalne koštane mase jer se najveći razvoj koštane mase događa tijekom adolescentske dobi i u ranoj odrasloj dobi. Dodatak niskodoznih estrogena u ranoj tinejdžerskoj dobi može potkopati prirast koštane mase. Još nije dokazano da dolazi do osteopenije ili smanjenja koštane mase kod korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva.

U pravilu se kombinirani oralni kontraceptivi ne smiju primjenjivati unutar 2 godine od prve menstruacije ili kod pacijentica mlađih od 14 godina osim ako to nije klinički sigurno. Američka agencija za lijekove i hranu dopušta uporabu COCs za djevojčice od 14 godina (npr. drospirenon/levomefolat) ili 15 godina (npr. norgestimat/noretinedron/željezov fumarat) i starije (Zaenglein i sur., 2016).

Oralni kontraceptivi mogu poboljšati stanje akni kod mnogih pacijentica. Koriste se sami ili u kombinaciji s ostalim lijekovima za terapiju akni. Kombinirani oralni kontraceptivi nisu ograničeni samo za korištenje kod pacijentica kod kojih se javljaju znakovi ili simptomi hormonski induciranog pogoršanja akni. Naime, COCs mogu biti korisni kod žena s kliničkim i laboratorijskim nalazim hiperandrogenizma, ali i kod pacijentica bez takvih nalaza.

Kombinirani oralni kontraceptivi dio su opsežnog režima liječenja akni. Kod pacijentica koje se žele zaštititi od trudnoće ili pate od hemoragije COCs se uvode ranije u terapiji akni. Kod

ostalih pacijentica COCs su izbor samo ako rezultati s ostalim sredstvima za liječenje akni nisu zadovoljavajući. Kombinirani oralni kontraceptivi mogu se koristiti u kombinaciji s ostalim oralnim lijekovima za liječenje akni, uključujući oralne tetracikline i spironolakton. Tetraciklinska skupina antibiotika neće reducirati učinkovitost COCs ako se uzimaju istodobno. Također, postojale su neke zabrinutosti da bi istovremeno uzimanje spironolaktona s drospirenonom koji je analog spironolaktona moglo uzrokovati hiperkalijemiju. Međutim, provedena je studija na 27 žena koje su primale COC (3mg drospirenon/30μg etinil estradiol) istodobno s 100 mg spironolaktona dnevno. Nije zabilježeno povišenje kalija kao niti ostale nuspojave koje bi sprječavale kombinaciju ta dva pripravka.

Za redukciju akni pomoću kombiniranih oralnih kontraceptiva potrebno je određeno vrijeme primjene tog lijeka. Randomizirane kontrolirane studije pokazuju da se uobičajeno statistički značajno poboljšanje stanje akni javlja na kraju 3. ciklusa uzimanja COCs. Pacijentice je potrebno upozoriti da ne očekuju značajne rezultate poboljšanja prvih nekoliko mjeseci terapije.

Prije propisivanja kombiniranih oralnih kontraceptiva bitno je uzeti temeljitu anamnezu i izmjeriti krvni tlak kako bi se minimalizirali rizici uzimanja COCs (Harper, 2016; Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE ESTRADIOL/NORGESTIMATA

INDIKACIJA – Liječenje *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – 1 tableta p.o. svaki dan u isto vrijeme

Djeca: poslije menarhe, 1 tableta dnevno u isto vrijeme.

KONTRAINDIKACIJE – Krvni tlak: sistolički >160mmHg, dijastolički >100mmHg; teška hipertenzija, karcinom dojke, karcinom endometrija, bolest cerebralnih krvnih žila ili koronarnih arterija, kolestatska žutica u trudnoći ili pojava žutice pri prethodnom uzimanju kontracepcijskih tableta, duboka venska tromboza ili tromboembolijski poremećaji, dijabetes s vaskularnim oštećenjima, nedijagnosticirano genitalno krvarenje, glavobolja s fokalno neurološkim simptomima, hepatički adenomi ili karcinomi, hepatocelularne bolesti s abnormalnom funkcijom jetre, hipersenzitivnost, bolest srčanih zalistaka s komplikacijama, operacija s produljenom imobilizacijom.

NUSPOJAVE:

Kardiovaskularne: edem, pogoršanje varikoznih vena

Središnji živčani sustav: depresija, migrena, promjene raspoloženja

Koža – melazma po licu i ostalim dijelovima kože, nodozni eritem

Endokrine – amenoreja, probojna krvarenja, bolovi i osjetljivost grudi, zadržavanje tekućine, infertilnost

Gastrointestinalne – abdominalno krvarenje, abdominalni grčevi, promjena apetita, mučnina, promjena tjelesne težine, povraćanje

Genitourinarne – ektropija vrata maternice, sekrecija vrata maternice, vaginalna kandidijaza, vaginitis

Krv – smanjena razina folata, pogoršanje porfirija

Jetra – kolestatska žutica

Anafilaksija, pogoršanje lupusa

INTERAKCIJE – Brojni antibiotici (cefalosporini, kloramfenikol, makrolidi, penicilini tetraciklini, sulfonamidi), aprepitant, beksaroten, bosentan, dapson, grizeofulvin, inhibitori proteaza HIV-a (amprenavir, nelfinavir, ritonavir), modafinil, nevirapin, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, topiramat, gospina trava, traneksamična kiselina, klozapin, tizanidin, felbamat, dabrafenib, pirfenidon, apiprazol, paklitaksel, fentanil, teofilin, eliglustat, siltuksimab, izotretinoin, mitotan, krizotinib, bupropion, certinib, piperakin, troleandomicin, fosamprenavir, vorikonazol, prednizolon, tipanavir, telaprevir, lamotrigin, rifabutin, rosuvastatin, nelfinavir, sladić, alprazolam, modafinil, varfarin bosentan, selegilin, ginseng, mikofenolat mofetil, pioglitazon.

OSNOVNO PRAĆENJE – Trudnoća, krvni tlak.

PRAĆENJE TIJEKOM TERAPIJE – Procjena zdravstvenog stanja.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – X

DOJENJE – Etinil estradiol i norgestimat kompatibilni su s dojenjem.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije indicirano korištenje prije menarhe (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE

ETINILESTRADIOL/NORETINEDRON/ŽELJEZOV FUMARATA

INDIKACIJA – Dodatna terapija za akne.

DOZIRANJE – Tinejdžerice >15 godina i odrasli: 1 tableta dnevno u isto vrijeme 21 dan, nakon čega slijedi 7 dana bez uzimanja tableta

KONTRAINDIKACIJE- Anafilaktična reakcija ili angioedem, arterijska tromboembolijska bolest u tijeku ili u anamnezi (srčana bolest ili moždani udar), karcinom dojke, bolest cerebralnih krvnih žila ili koronarnih arterija, kolestatska žutica u trudnoći ili pojava žutice pri

prethodnom uzimanju kontracepcijskih tableta, duboka venska tromboza ili tromboembolijski poremećaji, plućna embolija, nedijagnosticirano genitalno krvarenje, hepatički adenomi ili karcinomi, bolesti jetre, trudnoća.

NUSPOJAVE:

Središnji živčani sustav – glavobolja, depresija, nervoza, poremećaji ponašanja

Endokrini – bol u grudima, neredovite menstruacije, menoragija, promjene tjelesne težine

Gastrointestinalne – abdominalna bol, mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija

Genitourinarne – infekcije urinarnog trakta, vaginitis, abnormalno krvarenje iz maternice

Infekcije – virusne infekcije

Respiratorne – sinusitis

INTERAKCIJE – Acitretin, antikoagulansi, aprepitant, aripiprazol, barbiturati, beksaroten, boceprevir, bosentan, antikonvulzivi, dabrafenib, mifepriston, modafinil, mikofenolat, antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori proteaze, gospina trava, telaprevir, talidomid, topiramat, antagonisti vitamina K, vorikonazol.

OSNOVNO PRAĆANJE – Trudnoća, krvni tlak.

PRAĆENJE TIJEKOM TERAPIJE – Krvni tlak, promjene zdravstvenog stanja.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – X

DOJENJE – Prema WHO treba izbjegavati ovaj lijek za vrijeme dojenja, ne može se isključiti rizik za dojenče.

PRIMJENA LIJEKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI – Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE ETINIL ESTRADIOL/DROSPIRENONA

INDIKACIJA – Hormonalna terapija za *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – Žene: 1 tableta dnevno otprilike u isto vrijeme.

KONTRAINDIKACIJE – Disfunkcija bubrega, adrenalna insuficijencija, karcinom dojke ili neki drugi karcinom ovisan o estrogenu ili progesteronu, trenutna duboka venska tromboza ili u anamnezi, plućna embolija, glavobolje s fokalno neurološkim simptomima, migrenske glavobolje s ili bez aure, dob >35 godina, disfunkcija jetre, benigni ili maligni hepatički tumori, hiperkoagulopatija, nekontrolirana hipertenzija, trudnoća, pušenje u dobi >35 godina, nedijagnosticirano krvarenje iz maternice, trombogenična valvularna bolest ili trombogenične aritmije.

NUSPOJAVE:

Kardiovaskularne – edemi, pogoršanje varikoznih vena, povišen rizik arterijske tromboembolije, cerebralna tromboza, hipertenzija, infarkt miokarda

Gastrointestinalne – nadutost, abdominalni grčevi, mučnina, promjene težine, povraćanje

Središnji živčani sustav – depresija, migrena

Koža – melazma, alergijski osip

Endokrine – amenoreja, probojno krvarenje, promjene u grudima, neplodnost, smanjena tolerancija ugljikohidrata, točkasto krvarenje

Genitourinarne – ektropija vrata maternice, sekrecija vrata maternice, vaginalna kandidijaza

Krv – smanjena razina folata, pogoršanje porfirija

Jetra – kolestatska žutica

Oči – netolerancija kontaktnih leća, promjena zakrivljenosti rožnice

Ostalo – anafilaksija, pogoršanje sistemskog eritematoznog lupusa

INTERAKCIJE – Drospirenon, trankesamična kiselina, antikonvulzivi, antibiotici (cefalosporini, makrolidi, penicilini, tetraciklini, sulfonamidi), aprepitant, beksaroten, bosentan, grizeofulvin, inhibitori HIV proteaza, modafinil, nevirapin, gospina trava, acitretin, opioidi, blokatori angiotenzin II receptora, antikoagulansi, aprepitant, barbiturati, inhibitori monoamin oksidaze, mifepriston, talidomid, vorikonazol.

OSNOVNO PRAĆENJE – Pregled grudi i zdjelice, uključujući papa test, test na trudnoću, krvni tlak.

KONTINUIRANO PRAĆENJE – Krvni tlak, promjene zdravstvenog stanja.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – X

DOJENJE – Prema WHO – izbjegavati lijek tijekom dojenja.

Prema *American Academy of Pediatrics* – lijek je uobičajeno kompatibilan s dojenjem.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Učinkovitost i sigurnost nisu utvrđeni prije menarhe (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE

ETINIL ESTRADIOL/DROSPIRENON/LEVOMEFOLAT

INDIKACIJA – Hormonalna terapija za *acne vulgaris.*

DOZIRANJE – Prvi dan menstrualnog ciklusa početi s uzimanjem 1 tablete dnevno, 24 ružičaste tablete i 4 narančaste tablete.

Mogu se početi uzimati 4 tjedna nakon poroda ukoliko majka ne doji dijete.

KONTRAINDIKACIJE – Adrenalna insuficijencija, karcinom dojke ili neki drugi karcinom ovisan o estrogenu ili progesteronu, cerebrovaskularna bolest, bolest koronarnih arterija, trenutna duboka venska tromboza ili u anamnezi, plućna embolija, dijabetes s vaskularnim oštećenjem glavobolja s fokalno neurološkim simptomima, migrene s ili bez aure, dob >35 godina, benigni ili maligni hepatički tumori, hepatička bolest, hiperkoagulopatija (naslijeđena ili stečena), nekontrolirana hipertenzja, trudnoća, smanjena bubrežna funkcija, pušenje i >35 god., trombogenična valvularna ili aritmična bolest srca, nedijagnosticirano krvarenje maternice.

NUSPOJAVE:

Endokrine – povećanje tjelesne težine, hiperkalijemija, smanjena tolerancija glukoze

Kardiovaskularne – arterijska tromboembolija, duboka venska tromboza, hipertenzija, infarkt miokarda

Gastrointestinalne – abdominalna bol, mučnina, povraćanje, poremećaj žučnog mjehura, pankreatitis

Jetra – melazma po licu (kolazma), kolestaza, neoplazma jetre

Neurološke – glavobolja, hemoragijski cerebralni infarkt, migrena, trombotski moždani udar

Krv – tromboembolijski poremećaj, pogoršanje porfirija

Psihijatrijske – depresija, razdražljivost, emocionalna nestabilnost

Reproduktivne – probojno krvarenje, osjetljivost dojki, neredovita menstruacija, smanjeni libido, displazija vrata maternice

Imunosne – anafilaksija

Oči – tromboza vene mrežnice

Respiratorne – plućna embolija

INTERAKCIJE – Drospirenon, traneksamična kiselina, antikonvulzivi, antibiotici (cefalosporini, makrolidi, penicilini, tetraciklini, sulfonamidi), aprepitant, beksaroten, bosentan, grizeofulvin, inhibitori HIV proteaza, modafinil, nevirapin, gospina trava, acitretin, opioidi, blokatori angiotenzin II receptora, antiokoagulansi, barbiturati, inhibitori monoamin oksidaze, mifepriston, kalij štedeći diuretici, talidomid, vorikonazol.

OSNOVNO PRAĆENJE – Pregled grudi i zdjelice, papa test, test na trudnoću, krvni tlak.

KONTINUIRANO PRAĆENJE – Opće zdravstveno stanje, pratiti simptome tromboembolije, znakovi depresije, glikemijska kontrola kod dijabetičara, serumski kalij kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji uzrokuju zadržavanje kalija.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – X

DOJENJE – Ne može se isključiti rizik na dojenče, izbjegavati lijek za vrijeme dojenja.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Učinkovitost i sigurnost utvrđeni nakon menarhe (Zaenglein i sur., 2016).

SPIRONOLAKTON

Spironolakton je antagonist aldosteronskih receptora koji se uobičajeno koristi kao diuretik, a može smanjiti smrtnost kod pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem (Trivedi i sur., 2017). Svoju antiandrogenu aktivnost ostvaruje smanjujući proizvodnju testosterona i kompetitivno inhibirajući vezanje testosterona i dihidrotestosterona na androgene receptore u koži. Također, može inhibirati 5-α-reduktazu i povećati aktivnost globulina koji vežu steroidne hormone. Američka agencija za hranu i lijekove nije odobrila primjenu spironolaktona kao antiandrogena za terapiju akni. Dvije male prospektivne studije s kontrolnim placebom pokazale su statistički značajno poboljšanje u težini akni i produkciji sebuma, ako se uzima doza spironolaktona u rasponu 50 - 200 mg. Zbog premalog broja i veličine studija nedavnim Cochraneovim pregledom baze podataka zaključeno je da nema dovoljno podataka o učinkovitosti spironolaktona za liječenje akni. Međutim, radna grupa *Guidelines of care for the management of acne vulgaris*, koja se sastoji od 17 stručnjaka na području akni, 1 liječnika opće prakse, 1 pedijatra i 1 pacijenta, na temelju dostupnih dokaza, iskustva i stručnog mišljenja ipak podržava upotrebu spironolaktona za terapiju akni kod određenih žena (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE SPIRONOLAKTONA

INDIKACIJA – *Off-label* upotreba za terapiju *acne vulgaris* kod žena.

DOZIRANJE – Odrasli: 50-200 mg dnevno, p.o., 10 mjeseci.

KONTRAINDIKACIJE – Akutno zatajenje bubrega, Addisonova bolest, hiperkalijemija, anurija, istovremeno uzimanje eplerenona ili triamterena, značajno slabljenje bubrežne funkcije.

NUSPOJAVE:

Endokrine – ginekomastija, poremećaj elektrolita, hiperkalijemija, metabolička acidoza, potencijalna feminizacija muškog fetusa ako se uzima za vrijeme trudnoće

Gastrointestinalne – dijareja, mučnina, povraćanje, gastrično krvarenje, gastritis

Koža – eritematozni makulopapularni osip, Steven – Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Neurološke – pospanost, konfuzija, glavobolja

Krv – agranulocitoza

Imunosne – sindrom preosjetjivosti na lijek, sistemski eritematozni lupus

Reproduktivne – amenoreja, neredoviti menstrualni ciklus, postmenopauzalno krvarenje, erektilna disfunkcija

Bubreg – povišenje razine ureje u krvi, zatajenje bubrega, insuficijencija bubrega

Ostalo – karcinom dojke

INTERAKCIJE – Triamteren, eplerenon, sulfametoksazol/trimetoprim, inhibitori angiotenzin konvertaze, digoksin, sotalol, droperidol, takrolimus, amilorid, nitrofurantoin, pentoksifilin, inhibitori 5-fosfodiesteraze, kinidin, rituksimab, tolvaptan, litij, arsenov trioksid, kalij, blokatori receptora za angiotenzin II, nesteroidni protuupalni lijekovi, digitoksin, sladić, morfin, johimbin, oksikodon.

OSNOVNO PRAĆENJE – Razina kalija i natrija u serumu, bubrežna funkcija.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – C

DOJENJE – Kompatibilan s dojenjem, minimalni rizik za dojenče.

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost (Zaenglein i sur., 2016).

Hiperkalijemija je ozbiljna nuspojava spironolaktona, međutim prema podacima istraživanja vrlo je rijeka kod zdravih pacijentica s normalnom funkcijom jetre, bubrega i nadbubrežne žlijezde. Nije potrebno kontroliranje razine kalija u serumu kod mladih i zdravih žena. Kod pacijenata starije dobi te kod onih koji uzimaju inhibitore angiotenzin konvertaze, blokatore angiotenzinskih receptora, NSAIL ili digoksin potrebno je redovito kontrolirati razinu kalija – prije početka terapije, tijekom provođenja terapije te nakon povišenja doze. Pacijente je potrebno savjetovati da izbjegavaju hranu bogatu kalijem, kao što je procesirana hrana s niskom razinom natrija ili kokosova voda.

Nije utvrđeno povišenje razine kalija u serumu niti pri zajedničkoj upotrebi kombiniranih oralnih kontraceptiva sa spironolaktonom tako da se mogu istovremeno primjenjivati (Zaenglein i sur., 2016).

FLUTAMID

Flutamid je nesteroidni blokator androgenih receptora, a koristi se za liječenje karcinoma prostate. FDA ga nije odobrio za liječenje akni. U manjim istraživanjima dokazana je njegova učinkovitost u terapiji akni u rasponu doza od 62,5 mg jednom dnevno do 250 mg dva puta

dnevno. U usporedbi s kombinacijom 50 mg spironolaktona 2 puta dnevno/COC koja reducira akne za 50% nakon tri mjeseca terapije, kombinacija 250 mg flutamida dva puta dnevno s trifazičnim COC reducirat će ih za 80% (Zaenglein i sur., 2016).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE FLUTAMIDA

INDIKACIJA – Terapija akni, antiandrogeni učinak.

DOZIRANJE – 250-500 mg dnevno p.o.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na flutamid, teže oštećenje jetre.

NUSPOJAVE:

Koža – osip, modrice, svrbež

Endokrine – znojenje, galaktoreja, smanjeni libido

Gastrointestinalne – dijareja, mučnina, anoreksija, konstipacija, dispepsija

Genitourinarne – impotencija, cistitis, osjetljivost dojki

Krv – anemija, leukopenija, trombocitopenija

Jetra – hepatotoksičnost, oštećenje jetre

Središnji živčani sustav – anksioznost, konfuzija, depresija, ošamućenost, glavobolja, nesanica

OSNOVNO PRAĆENJE – Testovi jetrene funkcije.

INTERAKCIJE – Varfarin, teriflunomid, crofelemer, dabrafenib, elvitegravir-cobicstat-emtricitabin-tenofovir, iloperidon.

KONTINUIRANO PRAĆENJE – Funkcija jetre 4 mjeseca nakon početka terapije, nakon toga periodično, posebno ako se uoče simptomi disfunkcije jetre.

KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – D

DOJENJE – Ne isključuje se rizik za dojenče pa se lijek ne smije koristiti za vrijeme dojenja

PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije dokazana učinkovitost i sigurnost (Zaenglein i sur., 2016).

4.1.2.3.ORALNI RETINOIDI

Oralna upotreba izotretinoina za terapiju akni u Americi se provodi više od 30 godina, a FDA ga je odobrio za liječenje težih oblika akni koje ne odgovaraju na ostalu terapiju. Također, učinkovit je i u liječenju srednje teških oblika akni koje ne odgovaraju na prethodnu terapiju ili su se brzo vratile nakon prekida terapije oralnim antibioticima. Radna grupa *Guidelines of*

care for the management of acne vulgaris suglasna je da bi srednje teški oblici akni, koji su ili rezistentni na prethodnu terapiju, ili ostavljaju ožiljke, ili negativno djeluju na psihosocijalni status pacijenta, trebali biti indikacija za oralno liječenje izotretinoinom (Zaenglein i sur., 2016). Oralni izotretinoin smatra se najučinkovitijim lijekom za terapiju akni. Ono što mu daje negativni status su nuspojave koje izaziva, a među kojima se posebno ističe teratogeni efekt (Tan i sur., 2016; Sibbald, 2014).

Izotretinoin je cis-izomer transretinoične kiseline, a in vivo se pretvara u all-trans retinoičnu kiselinu. Veže se na nuklearne receptore retinoične kiseline, RXR i receptore retinoične kiseline, RAR. Izotretinoin djeluje na patološke mehanizme u nastajanju akni. Uočeno je da djeluje direktno na sebocite smanjujući sekreciju sebuma. Također, djeluje na upalne procese inhibirajući aktivaciju urođenog imunosnog odgovora. U sebocitima izotretinoin inducira zaustavljanje staničnog ciklusa i apoptozu sebocita mehanizmom neovisnim o vezanju za RAR receptore. Apoptozu sebocita izotretinoin uzrokuje preko *tumor necrosis factor-–related apoptosis-inducing ligand* i *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL). Kod pacijenata na terapiji izotretinoinom uočena je povišena razina NGAL na površini kože, što vodi do supresije proizvodnje sebuma i redukcije razine *P. acnes*. Kod pacijenata s aknama monociti pokazuju veću ekspresiju *Toll-like* receptora-2 (TLR-2). Izotretinoin već nakon 1 tjedna oralne primjene reducira ekspresiju TLR-2 receptora od strane monocita i reducira oslobađanje upalnih citokina koje induciraju *P. acnes*. Ovaj učinak može potrajati i do 6 mjeseci poslije liječenja izotretinoinom pa je modulacija TLR-2 dugoročni terapijski odgovor na terapiju izotretinoinom. Nedavno je uočeno i da terapija oralnim izotretinoin ovisno o primijenjenoj dozi pokazuje značajne promjene u hormonima, uključujući i neke koji su uključeni u patogenezu akni, kao što su *insulin-like growth factor* 1 i *growth hormon*. U jednom istraživanju provedenom na 150 pacijenata s aknama podijeljenih u 3 grupe ovisno o dozi izotretinoina koju su primali (0,5-1mg/kg dnevno, 0,2-0,5mg/kg dnevno i 0,5-1mg/kg dnevno 1 tjedan u mjesecu). Razine hormona mjerene su nakon 3 mjeseca. Razine luteinizirajućeg hormona, prolaktina, testosterona, adrenokortikotropnog hormona, kortizola, insulin-like growth factora 1, hormona rasta te slobodnih T3 i T4 su se reducirale. Razina dehidroepiandrosteron sulfata se povećala. Najveće povećanje razine hormona zabilježeno je kod pacijenata koji su primali najviše doze izotretinoina (0,5-1mg/kg dnevno), a najmanje kod pacijenata koji su izotretinoin primali 1 tjedan u mjesecu. Neka od povećanja razina hormona povezana su s koristima izotretinoina, a neka s nuspojavama, pogotovo jer terapija često traje više od 3 mjeseca (Tan i sur., 2016).

Izotretinoin je jako lipofilan pa se preporuča uzimanje s hranom, osobito onom koja sadrži više masnoće. U tom slučaju bioraspoloživost se udvostručuje u odnosu na uzimanje lijeka natašte (Tan i sur., 2016; Zaenglein i sur., 2016).

Izotretinoin se veže za proteine plazme, uglavnom albumin (99,9%). Malo je dostupnih informacija o distribuciji izotretinoina u ljudskom tkivu. Koncentracija izotretinoina u epidermi upola je manja od one u serumu.

Nakon peroralne primjene izotretinoina, u plazmi su identificirana tri glavna metabolita: 4-oksoizotretinoin, tretinoin (all-trans retinoična kiselina) i 4-okso-tretinoin. Ovi metaboliti pokazali su biološku aktivnost prilikom nekoliko testova in vitro. U kliničkom ispitivanju pokazano je da 4-oksoizotretinoin znatno pridonosi djelovanju izotretinoina. Izotretinoin i tretinoin (all-trans retinoična kiselina) reverzibilno se metaboliziraju, stoga je metabolizam tretinoina povezan s metabolizmom izotretinoina. Enterohepatička cirkulacija može igrati važnu ulogu u farmakokinetici izotretinoina u organizmu. U metabolizmu izotretinoina sudjeluju CYP enzimi. Izotretinoin, odnosno njegovi metaboliti u organizmu u podjednakom omjeru se izlučuju se i urinom i stolicom (Tan i sur., 2016; www.halmed.hr).

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE IZOTRETINOINA

INDIKACIJA - Teški oblici akni otporni na odgovarajuću primjenu standardnih načina liječenja uz pomoć sistemskih antibakterijskih lijekova i lokalne terapije.

DOZIRANJE – Teški oblici akni: >12 godina: 0,5-1 mg/kg dnevno u 2 podijeljene doze, zajedno s hranom.

Umjereno teški oblici akni: >12 godina: 0,3 -0,5 mg/kg dnevno

Odrasli: 0,5-1 mg/kg dnevno

Liječenje uobičajeno traje 15-20 tjedana.

Kod većine bolesnika potpuni nestanak akni postiže se jednim ciklusom liječenja. U slučaju recidiva, mogući je nastavak liječenja izotretinoinom uz istu dnevnu i kumulativnu dozu. Budući da je poboljšanje stanja akni moguće zamijetiti i do 8 tjedana nakon završetka liječenja, nastavak liječenjane treba razmatrati dok ne protekne barem to razdoblje.

KONTRAINDIKACIJE – Preosjetljivost na izotretinoin ili neki od njegovih metabolita, preosjetljivost na vitamin A, preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari u lijeku, trudnoća, dojenje, oštećenje jetre, izrazito povećanje razine masnoće u krvi, hipervitaminoza A, istodobno liječenje tetraciklinima (zamijećeni slučajevi benigne intrakranijalne hipertenzije kod istodobne primjene).

NUSPOJAVE:

Kardiovaskularne – bol u prsima, edem, palpitacije, moždani udar, sinkopa, tromboza

Središnji živčani sustav – agresivno poašanje, depresija, emocionalna nestabilnost, umor, glavobolja, psihoza, suicidalne misli, pokušaji samoubojstva, nasilno ponašanje, moždani udar, pseudotumor mozga, pritisak, glavobolja, konvulzije, omamljenost, benigna intrakranijalna hiperplazija

Koža – kolonizacija *S.aureus*, alopecija, upala usni (*cheilitis*), suhoća nosa, suhoća kože, kožne alergijske reakcije, eruptivni ksantomi, distrofija noktiju, fotosenzitivnost, akutno pogoršanje stanja akni (povremeno se zamjećuje unutar početnog razdoblja liječenja, traje 7-10 dana, povlači se tijekom liječenja bez prilagodbe doziranja). Trebalo bi izbjegavati izlaganje intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastim zrakama. Ukoliko je potrebno, treba koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (najmanje zaštitni faktor 15). Pet do šest mjeseci nakon završetka liječenja treba izbjegavati agresivnu kemijsku abraziju kože i laserske tretmane zbog opasnosti od nastajanja hipertrofičnih ožiljaka na netipičnim područjima te, u rjeđim slučajevima, hiperpigmentacije ili hipopigmentacije liječenog područja. Treba izbjegavati depilaciju voskom najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja zbog opasnosti od površinskog oštećenja kože.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu izotretinoina s lokalnim keratolitičkim ili eksfolijativnim proizvodima zbog mogućeg povećanja lokalnog nadraživanja. Pacijente treba savjetovati da koriste mast ili kremu za vlaženje kože te balzam za usne od samog početka liječenja jer će izotretinoin vjerojatno uzrokovati suhoću kože i usana.

Izvještaji dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet navode mogućnost pojave teške kožne reakcije povezane s uporabom izotretinoina (npr. *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza).

Poremećaji uha i labirinta – oslabljen sluh

Krvožilni poremećaji - vaskulitis (npr. Wegenerova granulomatoza, alergijski vaskulitis)

Poremećaji dišnog sustava – nazofaringitis, krvarenje iz nosa, suhoća sluznice nosa, bronhospazam (pogotovo kod astmatičara), promuklost

Alergijske reakcije – anafilaktične reakcije, alergijske reakcije kože, alergijski vaskulitis, često s purpurom (modrice i crvene mrlje) ekstremiteta i zahvaćenošću drugih organa osim kože

Endokrine – abnormalne menstruacije, povišena razina glukoze, povišeni kolesterol, hiperuricemija, povišeni trigliceridi

Gastrointestinalne – krvarenje i upaljene desni, kolitis, ezofagitis, upalna bolest crijeva (ulcerozni kolitis, Chronova bolest), mučnina, pankreatitis
Krv – agranulocitoza, anemija, neutropenija, piogeni granulom, trombocitopenija
Jetra – povišene vrijednosti aspartat transaminaze, alanin transaminaze, alkalne fosfataze, hepatitis, povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze G (potrebno je pratiti jetrene enzime prije liječenja, nakon mjesec dana liječenja te nakon tog u intervalima od tri mjeseca, osim ako nije potrebno češće)
Bubreg - glomerulonefritis
Koštano - mišićne – artralgija, mijalgija, artritis, bol u leđima, hipertrofija kostiju, kalcinoza (kalcifikacija ligamenata i tetiva), prerano srastanje epifize, egzostoza (hiperostoza), smanjena gustoća kostiju, upala tetiva, povišena kreatinin kinaza, rabdomioliza (u nekim slučajevima),
Oči – suhoća i nadraženost oka, optički neuritis, smanjena prozirnost rožnice, oslabljen noćni vid, keratitis, edem papile očnog živca (znak benigne intrakranijalne hipertenzije), sljepoća za boje, nepodnošenje kontaktnih leća, sljepoća za boje
INTERAKCIJE – Tetraciklini, vitamin A, metotreksat, kontraceptivi, alkohol.
OSNOVNO PRAĆENJE – Test funkcije jetre, test na trudnoću, lipidogram.
KONTINUIRANO PRAĆENJE – Test na trudnoću svakih 30 dana za žene, barem jednom tijekom trajanja terapije potrebno je ponoviti test funkcije jetre i lipidogram. Ukoliko se izotretinoinom liječe osobe koje boluju od šećerne bolesti, pretilosti, alkoholizma ili poremećaja metabolizma masti, bit će potrebne češće provjere vrijednosti masnoća u serumu i/ili glukoze u krvi. Tijekom liječenja izotretinoinom zamijećene su povišene vrijednosti šećera u krvi natašte i novi slučajevi šećerne bolesti.
KATEGORIJA RIZIKA PRIMJENE LIJEKA U TRUDNOĆI – X
DOJENJE – Zbog izrazite lipofilnosti izotretinoin prelazi u majčino mlijeko pa je primjena ovog lijeka kontraindicirana tijekom dojenja.
PRIMJENA KOD PEDIJATRIJSKE POPULACIJE – Nije dokazana učinkovitost i sigurnost kod djece mlađe od 12 godina (Zaenglein i sur., 2016; www.halmed.hr).

Što se tiče nuspojava na izotretinoin, one koje zahvaćaju mišićno-koštani sustav, sluzokožu te očni sustav nastaju zbog hipervitaminoze vitamina A. Navedene nuspojave su privremene te nestaju bez posljedica nakon prestanka uporabe lijeka (Zaenglein i sur., 2016).
Najpoznatija nuspojava izotretinoina je teratogenost i embriopatija zbog retinoične kiseline (Zaenglein i sur., 2016). Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za liječenje izotretininom. Deformacije fetusa vezane uz primjenu izotretinoina su anomalije središnjeg živčanog sustava

(hidrocefalus, deformacije ili anomalije malog mozga, mikrocefalus), facijalna dismorfija, rascijepljeno nepce, anomalije vanjskog uha (nepostojanje vanjskoga uha, smanjeni ili nepostojeći vanjski slušni kanali), očne anomalije (mikroftalmija), kardiovaskularne anomalije (kombinirane srčane greške poput tetralogije Fallot, transpozicije velikih krvnih žila i septalnih defekata), anomalije timusa i paratiroidne žlijezde. Povećana je i učestalost spontanog pobačaja (www.halmed.hr).

Nakon početka primjene izotretinoina u SAD-u 1982. godine, u samo nekoliko godina zabilježeno je više stotina slučajeva kongenitalnih malformacija kod djece trudnica koje su bile na terapiji oralnim izotretinoinom. Tada je uveden prvi program upravljanja rizikom (Zaenglein i sur., 2016). Od 2008. godine na snazi je iPLEDGE, treći po redu program upravljanja rizikom kojim se nastoji spriječiti izlaganje izotretinoinu tijekom trudnoće (Tan i sur., 2016). Američka agencija za hranu i lijekove zahtijeva da se svi pacijenti koji se liječe izotretinoinom, uključujući i žene i muškarce, pridržavaju iPLEDGE programa upravljanja rizikom.

iPledge program zahtijeva dva negativna testa na trudnoću prije početka terapije te apstinenciju od seksa ili korištenje dvije metode kontracepcije, od kojih je jedna obavezno korištenje fizičke prepreke, 30 dana prije početka terapije, tijekom provođenja terapije te 30 dana nakon završetka terapije oralnim izotretinoinom. Pacijentica treba dolaziti na redovite kontrole u razdobljima od 28 dana kad se procjenjuje treba li pacijentica napraviti test na trudnoću. Pet tjedana nakon završetka liječenja oralnim izotretinoinom pacijentica treba napraviti test na trudnoću kako bi se isključio rizik od trudnoće. Ženama u reproduktivnoj dobi treba propisivati samo količinu lijekova dovoljnu za 30-dnevno liječenje, a za nastavak liječenja potreban je novi recept. U idealnom slučaju test na trudnoću, propisivanje i izdavanje izotretinoina treba obaviti istog dana. Izdavanje izotretinoina treba biti najkasnije 7 dana od propisivanja. Unatoč provođenju ovog programa, svake godine u Americi se zabilježi 150 trudnoća u kojima su trudnice izložene utjecaju izotretinoina. Približno jedna trećina žena u reproduktivnoj dobi u nedavnom američkom istraživanju priznala je nepridržavanje iPLEDGE programu. 29% seksualno aktivnih žena priznalo je da nisu koristile prezervativ kao jedno od metoda kontracepcije, a njih 39% propustilo je uzeti ≥1 kontracepcijskih tableta u prethodnom mjesecu. Svaku ženu u reproduktivnoj dobi na terapiji izotretinoinom prilikom svakog pregleda potrebno je ponovno savjetovati o različitim dostupnim metodama kontracepcije te zahtjevima iPLEDGE programa. Kad god je to moguće, potrebno je savjetovati metode kontracepcije koje ne ovise o pacijentu kao što su to dugodjelujući reverzibilni kontraceptivi (Zaenglein i sur., 2016; Tan i sur., 2016).

Ukoliko pacijentica ipak ostane trudna, liječenje izotretinoinom potrebno je odmah prekinuti, a trudnicu uputiti liječniku s iskustvom u području teratologije.

Ako ga uzima muškarac, izotretinoin primijenjen u terapijskim dozama ne utječe na broj, pokretljivost i morfologiju spermija te ne ugrožava nastanak i razvoj embrija. Također, razina izloženosti žena u reproduktivnoj dobi izotretinoinu putem sjemene tekućine pacijenta koji prima izotretinoin nije dovoljna da bi se povezala s teratogenim učincima izotretinoina.

Pacijenti ne smiju davati krv za vrijeme terapije, kao ni mjesec dana nakon prekida liječenja izotretinoinom zbog potencijalne opasnosti po fetus trudne primateljice krvi (www.halmed.hr).

4.2. OSTALE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA AKNI

Unatoč dugoj tradiciji primjene uklanjanja komedona u terapiji akni, postoji vrlo malo medicinske literature o učinkovitosti tog tretmana. Mišljenje grupe koja je radila na *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* je da uklanjanje komedona može pomoći u terapiji komedona koji su rezistentni na druge oblike liječenja.

Ista grupa smatra da kemijski pilinzi salicilnom i glikolnom kiselinom mogu u nekoj mjeri poboljšati stanje neupalnih oblika akni. Potrebno je provesti više takvih tretmana, a rezultati nisu dugotrajni.

U liječenju akni mogu biti korisni i neki izvori svjetla te laseri, ali potrebna su dodatna istraživanja. Postojeće studije razmatraju upotrebu mnogih lasera, kao što su: pulsirajuće obojeni laser, kalij-titan-fosfat (KTP) laser, frakcijski infracrveni laseri te frakcijski CO_2 laser. Osim lasera, razmatra se i korištenje svjetlosnih izvora kao što su radiofrekvencije, intenzivno pulsirajuće svjetlo, fotopneumatska terapija te fotodinamička terapija.

Najviše dokaza postoji za fotodinamičku terapiju u terapiji akni (Zaenglein i sur., 2016). Fotodinamička terapija neinvazivna je metoda koja koristi izvor svjetlosti i fotosenzibilizator uz prisustvo kisika. Najčešće korišteni fotosenzibilizator je 5-aminolevulinska kiselina, prirodni međuprodukt u biosintezi hema. 5 - aminolevulinska kiselina ne posjeduje intrinzični efekt fotosenzibilizacije, već njena učinkovitost proizlazi iz metaboliziranja u tkivu enzimima iz biosintetskog puta hema u potentni fotosenzibilizator protoporfirin IX, zajedno s izlaganjem svjetlu te interakcijom s molekularnim kisikom. Na dijelove kože zahvaćene aknama prvo se nanosi 5-aminolevulinska kiselina kako bi koža postala osjetljivija na svjetlo.

Neko vrijeme se pušta na koži kako bi se fotosenzibilizator apsorbirao u pilosebacealne jedinice. Nakon tog primjenjuje se terapija svjetlom. Dolazi do aktivacije fotosenzibilizatora, nastaju reaktivne kisikove vrste i radikali koji uništavaju sebacealne žlijezde i reduciraju *P.acnes*. Fotodinamička terapija inhibira više patoloških mehanizama u nastajanju akni. Naime, dolazi do fotodinamičkog oštećenja lojnih žlijezda pa se inhibira proizvodnja sebuma, reducira se broj *P. acnes* te se smanjuje folikularna opstrukcija. Nekoliko dana nakon prve primjene ovog tretmana može doći do prolaznog pogoršanja stanja akni. Ovakva terapija može biti bolna te uzrokovati brojne upalne i pigmentne nuspojave i fotoosjetljivost zbog nakupljanja porfirina u epidermisu. Pacijentima je potrebno savjetovati izbjegavanje izlaganja suncu 48 sati nakon tretmana zbog fototoksičnosti. Ožiljici i ulceracije rijetke su nuspojave. Često se javlja crvenilo (u trajanju 3-5 dana, a ponekad i 4 tjedna), edemi (1-4 dana nakon tretmana), stvaranje mjehura (rijetko), erupcija pustula (2 ili 3 dana nakon tretmana), piling, akutno prolazno buknuće akni (3-4 tjedna nakon tretmana), kontaktna kožna preosjetljivost, postupalna hiperpigmentacija u trajanju od 4 tjedna do 3 mjeseca, indukcija herpesa kod pacijenata s predispozicijom. Uporaba fotodinamičke terapije u liječenju akni još uvijek je *off-label*, potrebno je provesti još studija kako bi se utvrdio optimalni fotosenzibilizator, vrijeme inkubacije te svjetlosni izvor. Cilj je postići trajne rezultate uz minimalne nuspojave (Megna i sur., 2017).

Za terapiju velikih nodularnih lezija akni u *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* spominje se primjena intralezijskih injekcija kortikosteroida, odnosno triamkinolon acetonida.

INFORMACIJE ZA PROPISIVANJE TRIAMKINOLON ACETONIDA

INDIKACIJA – Upalne nodulocistične akne i *acne keloidalis*.

DOZIRANJE – Nodularne akne: triamkinolon acetonid u koncentraciji 10 mg/mL, može se razrijediti fiziološkom otopinom na koncentraciju 5 do 3,3 mg/mL.

Acne keloidalis – triamkinolon acetonid 10 mg/mL u upalne folikularne lezije

Hipertrofični ožiljci – triamkinolon acetonid 40 mg/mL

Djeluje brzo, većina nodula smanjit će se već nakon 48 do 72 sata. Učinkovit je za mjestimične ili "tvrdoglave" cistične lezije. Ne koristi se kod pacijenata s mnogo lezija na koži.

KONTRAINDIKACIJE - Ne smije se injektirati na mjesta aktivnih infekcija, kao što su impetigo ili herpes, preosjetljivost na triamkinolon, injekcije se trebaju izbjegavati i kod

pacijenata s tuberkulozom ili sistemskom gljivičnom infekcijom, psorijaza u plaku, pustularna psorijaza, eritodermična psorijaza, aktivna bolest peptičkog ulkusa, nekontrolirani dijabetes, zatajenje srce, teža hipertenzija, teža depresija ili psihoza.
NUSPOJAVE – Prevelika lokalno primijenjena doza može dovesti do atrofije, promjene u pigmentu, teleangiektazije, prekomjerna dlakavost, infekcije, oštećeno zacjeljivanje rana, kontaktni alergijski dermatitis uzrokovan konzervansima, apsces, steroidne akne, ponavljane injekcije mogu uzrokovati supresiju hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne osi, anafilaksija, angioedem, urtikarija (Zaenglein i sur., 2016).

4.3. ULOGA FARMACEUTA U LIJEČENJU AKNI

Farmaceut je u mnogo slučajeva prvi izvor savjeta za liječenje akni pomoću OTC proizvoda dostupnih u ljekarni. Ukoliko procijeni da pacijent ima teži oblik akni koji neće odgovoriti na terapiju dostupnim proizvodima, farmaceut treba uputiti pacijenta dermatologu. Prilikom savjetovanja pacijenta, vrlo je bitna empatija od strane zdravstvenih djelatnika. Pravilnim informiranjem pacijenta o bolesti, zdravstveni djelatnik ga može motivirati za provođenje dugotrajne terapije (Sibbald, 2014). Pacijenti s aknama trebali bi u što većoj mjeri izbjegavati faktore koji izazivaju pogoršanje, a navedeni su Tablici 2. (Foster i Coffey, 2015).

Pacijente je potrebno informirati o tehnikama čišćenja kože, brijanja, dati im preporuke prehrane, pričati s njima o problemima koji se odnose na izlaganje suncu, odnosno ultraljubičastom zračenju, te o prevenciji kozmetičkih akni (Sibbald, 2014).

4.3.1. ČIŠĆENJE KOŽE

Proizvodi za čišćenje kože često sadrže surfaktante. Masnoće prisutne na koži dispergiraju u sustav surfaktanta te se na taj način uklanjaju. Potrebno je uzeti u obzir ravnotežu između čišćenja i isušivanja te iritacije kože. Većina pacijenata preferira proizvode za čišćenje koji se pjene, a takvi sadržavaju dodatne sekundarne surfaktante koji poboljšavaju pjenu i stanje kože.
Najčešće korišteni proizvodi za čišćenje kože su sapuni, ali oni ne dopuštaju učinkovitu isporuku aktivnog lijeka. Naime, kad se sapun ispere, na koži će ostati malo aktivnog lijeka. Također, visoki pH sapuna nije baš pogodan za osjetljivu kožu te može potaknuti razgradnju aktivnih sastojaka. Alternativa za sapune su proizvodi za čišćenje bez sapuna.

Pacijentima se preporuča pranje kože do dva puta dnevno s blagim, bezmirisnim, bezbojnim ili glicerinskim sapunom ili proizvodom za čišćenje bez sapuna. Pacijenti s aknama često pretjeruju s čišćenjem pokušavajući ukloniti površinsku masnoću na koži. Međutim, nema dokaza da to pomaže jer površinski lipidi ne uzrokuju nastajanje akni. Lipidi koji uzrokuju nastajanje akni nalaze se duboko u folikulima i ne mogu se ukloniti pranjem. Antiseptički proizvodi za čišćenje ostavljaju na koži osjećaj čistoće i svježine, ali uklanjaju samo površinsku nečistoću, masnoću i aerobne bakterije, a na *P. acnes* ne djeluju (Sibbald, 2014).

Ne preporuča se korištenje abrazivnih sredstava i grubih metoda čišćenja jer mogu pogoršati stanje akni. Vrlo je bitno da čišćenje ne dovodi do dehidracije kože. Dehidracija može povisiti količinu upalnih medijatora u stanicama i uzrokovati disfunkciju normalnog procesa deskvamacije stratum corneuma. Normalni pH kože je 5,3-5,9. Korištenje grubih sapuna može uzrokovati povišenje pH kože za dvije jedinice što za posljedicu može imati suhoću kože i stvaranje pogodnog okoliša za rast *P.acnes* (Foster i Coffey, 2015). Proizvodi za čišćenje koji sadrže ljekovitu tvar zahtijevaju duže zadržavanje na koži, što znači da će suhoća koju uzrokuju također biti izraženija. Savjetuje se izbjegavanje proizvoda za čišćenje na bazi krema.

Spužve za čišćenje kože od poliestera koriste se za struganje kože i uklanjanje mrtvih stanica i komedona. Spužve mogu biti mekane ili grube, sa ili bez sapuna. Pacijente je potrebno upozoriti da izbjegavaju kružne pokrete trljanja kože koji bi mogli povećati iritaciju. Treba ih poučiti da koriste pojedinačne, nježne, kontinuirane pokrete na svakoj strani lica, od sredine prema ušima.

Postoje i kationske trake koje se aktiviraju u kontaktu s vodom. Prljavština i masnoća u porama su negativno nabijene. Kad se traka osuši, kationske grupe na traci vežu anionsku prljavštinu i na taj način je uklanja kad se traka odlijepi s kože (Sibbald, 2014).

4.3.2. BRIJANJE

Muški pacijenti bi trebali isprobati i električne brijače i britvice kako bi vidjeli što im je ugodnije za brijanje. Ako koriste britvice, potrebno je omekšati dlake sapunom i toplom vodom ili gelom za brijanje. Brijati bi se trebalo što je rjeđe moguće, koristeći oštar brijač uz obavezan oprez kako bi se izbjegle porezotine. Potezi prilikom brijanja trebaju biti u smjeru rasta dlaka (Sibbald, 2014).

4.3.3. ULTRALJUBIČASTO SVJETLO

U prošlosti se izlaganje UV zrakama preporučalo za poticanje deskvamacije. Danas se to više ne radi zbog karcinogenog svojstva UV zraka i fotostarenja. Također, upaljena koža osjetljivija je na štetne učinke UV svjetla. Neki lijekovi za liječenje akni mogu uzrokovati pojačanu osjetljivost na izlaganje suncu. Obavezno je prije izlaganja suncu nanijeti proizvode za sunčanje s faktorom zaštite najmanje SPF 15 u alkoholnoj fazi ili fazi bez ulja. Benzofenone, koji mogu potaknuti stvaranje akni, treba izbjegavati. Proizvodi za sunčanje nanose se prije svih ostalih proizvoda koje namjeravamo nanijeti na kožu (Sibbald, 2014).

4.3.4. PREVENCIJA KOZMETIČKIH AKNI

Akne kod žena starijih od 20 godina često se javljaju zbog korištenja kozmetičkih proizvoda. U adolescentskoj dobi akne se mogu pogoršati pretjeranim korištenjem šminke.

Pacijenticama je potrebno savjetovati korištenje nekomedogene kozmetike. To mogu biti proizvodi na bazi vode ili proizvodi u kojima nema supstancija koje bi poticale nastajanje komedona. Takvi proizvodi mogu sadržavati ulja, ali u obliku nerazrijeđenih biljnih ulja, lanolina, estera masnih kiselina (butil stearat, izopropil miristat), masnih kiselina (stearinska kiselina), masnih alkohola, kakao maslaca, kokosovog ulja. Proizvodi na bazi vode više doprinose začepljivanju pora od proizvoda koji su bez ulja.

Dekorativna kozmetika koju pacijentice nanose na lice (puder, ruž, sjenilo, rumenilo, olovka za oči, *eyeliner*) također bi trebala biti bez ulja. Pacijentice je potrebno savjetovati da radije koriste kozmetičke proizvode označene kao *"oil free"* nego kao *"water based"*.

Za prekrivanje akni postoje proizvodi u više nijansi te u obliku losiona, korektora ili krema. Takvi proizvodi često sadrže i sredstva za piling, antibakterijska sredstva te hidrokinon. Nanose se na cijelo lice ili na pojedine lezije.

Mnogi lijekovi koji se koriste za liječenje akni uzrokuju isušivanje kože pa je obavezno korištenje hidratantnih proizvoda koji će nadoknaditi izgubljenu vlagu. α-hidroksi kiseline (glikolna, mliječna, piruvinska, limunska kiselina) reduciraju adheziju korneocita te su česti sastojci kozmetičkih proizvoda (Sibbald, 2014).

Farmaceut pacijenta može savjetovati o pravilnoj prehrani, savjetovati mu izbjegavanje hrane bogate ugljikohidratima te mlijeko i mliječne proizvode. Ukoliko pacijent primijeti da mu neka hrana uzrokuje pojavu ili pogoršanje akni, trebao bi izbjegavati njezino konzumiranje.

Savjetuje se konzumiranje puno voća i povrća te vode. Mogu se preporučiti i dodaci prehrani s cinkom, vitamini A, E, B-kompleks te omega-3 masne kiseline (Kucharska i sur., 2016; Ozuguz i sur., 2014; Melnik, 2012; Makrantonaki i sur., 2011; Pappas, 2009).

Zbog utjecaja akni na psihičko zdravlje pacijenta, potrebno ga je ohrabriti i podržati u njegovoj borbi s bolešću.

5.ZAKLJUČCI

- *Acne vulgaris* su upalna kožna bolest pilosebacealnih folikula koja se učituje kao otvoreni ili zatvoreni komedoni i upalne lezije, uključujući papule, pustule ili nodule.

- Akne nastaju kao rezultat četiri patološka procesa koji se odvijaju unutar pilosebacealnih jedinica smještenih u dermisu ili srednjem sloju kože.

- Proučavanje akni na molekularnoj razini pokazuje da su akne bolest u čiji nastanak su uključene urođena imunost, stečena imunost i upalni procesi.

- Lezije akni mogu biti upalne i neupalne. Neupalne akne obuhvaćaju otvorene i zatvorene komedone. Upalne akne se uobičajeno opisuju kao papule, pustule ili noduli.

- Akne zahtijevaju dugotrajnu terapiju i to je potrebno naglasiti pacijentima kako bi se osigurala adherencija dugim režimima liječenja koje uključuje i ublažavanje trenutnih simptoma i pridržavanje preventivnih mjera.

- Osnovni ciljevi liječenja akni uključuju ublažavanje simptoma smanjenjem broja i težine lezija, usporavanje progresije simptoma i znakova bolesti, smanjenje trajanja bolesti te njenog vraćanja, prevenciju dugoročne unakaženosti zbog eventualnih ožiljaka ili hiperpigmentacije te izbjegavanje psihološke patnje.

- Uspješna farmakološka terapija akni treba djelovati na barem jedan od četiri patološka procesa uključena u nastajanje akni. Izbor lijeka ovisit će o težini akni.

- Terapija akni može biti topikalna ili sistemska.

- Najčešće korišteni lijekovi u topikalnoj terapiji su benzoil peroksid, antibiotici, kombinacija antibiotika i benzoil peroksida, retinoidi, retinoidi s benzoil peroksidom, retionidi s antibiotikom, azelatna kiselina, salicilna kiselina i proizvodi sa sumporom.

- Antibiotici koji se mogu koristiti za topikalnu terapiju akni su klindamicin i eritromicin.

- Od retinoida za topikalnu terapiju dostupni su tretinoin, adapalen i tazaroten.

- Topikalna terapija može se provoditi kao monoterapija, u kombinaciji s ostalim lokalnim proizvodima ili u kombinaciji sa sistemskom terapijom.

- Sistemska terapija uključuje antibiotike, hormonsku terapiju (kombinirani oralni kontraceptivi, spironolakton i flutamid) te izotretinoin.

- Antibiotici čija je učinkovitost u sistemskoj terapiji akni dokazana su: tetraciklini, doksiciklin, minociklin, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX), trimetoprim, eritromicin, azitromicin, amoksicilin i cefaleksin.

- Kod propisivanja svih antibiotika, izuzetno je bitno voditi računa o mogućem razvoju rezistencije.

- Oralni izotretinoin smatra se najučinkovitijim lijekom za terapiju akni. Ono što mu daje negativni status su nuspojave koje izaziva, a među kojima se posebno ističe teratogenost.

- Farmaceut je u mnogo slučajeva prvi izvor savjeta za liječenje akni pomoću OTC proizvoda dostupnih u ljekarni. Ukoliko procijeni da pacijent ima teži oblik akni koji neće odgovoriti na terapiju dostupnim proizvodima, ljekarnik treba uputiti pacijenta dermatologu.

- Prilikom savjetovanja pacijenta, vrlo je bitna empatija od strane zdravstvenih djelatnika. Pravilnim informiranjem pacijenta o bolesti zdravstveni djelatnik ga može motivirati za provođenje dugotrajne terapije.

- Farmaceut može pacijenta informirati o pravilnoj primjeni lijekova i nuspojavama koje mogu izazvati te preporučiti preparate za prevenciju ili ublažavanje nuspojava.

6.LITERATURA

Aknet 10 mg/mL otopina za kožu, 2012., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-166.pdf, pristupljeno 1.3.2017.

Amoksicilin Belupo 500 mg filmom obložene tablete, 2013., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-12-01-308.pdf, pristupljeno 20.3.2017.

Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. U: Medicinska mikrobiologija. Uzunović-Kamberović S, urednik, Zenica, Štamparija Fojnica, 2009, str. 221-252.

Botros PA, Tsai G, Pujalte GGA. Evaluation and management of acne. *Prim Care*, 2015, 42(4), 465-471.

Cefaleksin Belupo 500 mg kapsule, 2014., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-536_.pdf, pristupljeno 4.5.2017.

Delarue A, Zkik A, Berdeaux G. Prevalence of *Acne vulgaris* in Europe and impact of lifestyle factors. *Value Health*, 2015, 18, A417.

Dercome clear 40 mg/g suspenzija za kožu, 2015., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-213-12249.pdf, pristupljeno 1.3.2017.

Dlugosz CK. OTC Advisor, Self-Care for Dermatologic Disorders. Monograph 6. American Pharmacist Association, 2010, 18-22.

Doksiciklin Belupo 100 mg kapsule, 2012., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-12-02-225.pdf, pristupljeno 10.3.2017.

Duac 10 mg/g + 50 mg/g gel, 2012., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-143.pdf, pristupljeno 4.3.2017.

Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal tretament of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2009, 2(12), 16-22.

Eritromicin Belupo 250 mg tvrde kapsule, 2016., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-160.pdf, pristupljeno 11.3.2017.

European antibiotic awareness day, Get informed, 2010., http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/factsheets.aspx, pristupljeno 1.4.2017.

Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*, 2016, 29(5), 377-384.

Foster KT, Coffey Cynthia W. Acne. U: Handbook of Nonprescription Drugs: An interactive Approach to Self-Care, 18th Edition. Krinsky DL, Ferreri SP, Hemstreet BA, Hume AL, Newton GD, Rollins CJ, Tietze KJ, urednici, Washington DC, American Pharmacists Association, 2015, str. 685-697.

Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, 303-307.

Garner SE, Eady A, Bennet C, Newton JN, Thomas K, Popescau CM. Minocycline for *acne vulgaris*: efficacy and safety, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 8.

Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life – impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(S4), 12-14.

Harper JC. Use of Oral Contraceptives for Management of Acne Vulgaris: Practical Considerations in Real World Practice. *Dermatol Clin*, 2016, 34(2), 159-165.

Kalenić S, Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. U: Medicinska mikrobiologija. Smilja Kalenić i suradnici, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 97-117.

Kotrulja L. Utjecaj liječenja izotretinoinom na kliničku sliku i psihološki status bolesnika s acne vulgaris. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2011.

Krohinsky D, Shalita AR. Topical Retinoids. U: Acne and its therapy. Webster GF, Rawlings AV, urednici, New York; London, Informa Healtcare, 2007, str. 103-113.

Kucharska A, Szmurlo A, Sinska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*, 2016, 33(2), 81-86.

Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Amer*, 2009, 93(6), 1161-1181.

Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis CC. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrino*l, 2011, 3(1), 41-49.

Megna M, Fabbrocini G, Marasca C, Mofrecola G. Photodynamic therapy and skin appendage disorders: A review. *Skin Appendage Disord*, 2017, 2(3-4), 166-176.

Melnik B. Dietary intervention in acne - Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol*, 2012, 4(1), 20-32.

Michalek K, Lechowicz M, Pastuszczak M, Wojas-Pelc A.The use of trimethoprim and sulfamethoxazole (TMP-SMX) in dermatology. *Folia Med Cracov*, 2015, 50(1), 35-41.

Ozuguz P, Dogruk KS, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalka G. Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014, 33(2), 99-102.

Pappas A. The relationship of diet and acne. *Dermatoendocrinol*, 2009, 1(5), 262-267.

Perry AL, Lambert PA. Propionibacterium acnes. *Lett Appl Microbiol*, 2006, 42(3), 185-188.

Rassner G. Dermatologija, udžbenik i atlas, Prijevod 6. njemačkog aktualiziranog izdanja. Jastrebarsko, Naklada Slap, 2004, str. 280-285

Roaccutane 10 mg meke kapsule, 2016., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-339.pdf, pristupljeno 3.5. 2017.

Sibbald D. Acne Vulgaris. U: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9 edition. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, urednici, SAD, McGraw-Hill Education, 2014.

Skinoren 200mg/g krema, 2016., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-07.pdf, pristupljeno 15.3.2017.

Slideshow: Acne visual dictionary, 2016., http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/acne/ss/slideshow-acne-dictionary, pristupljeno 10.5.2017.

Sona 1 mg/1g gel, 2014., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-296_.pdf, pristupljeno 3.3.2017.

Sumamed 500 mg filmom obložene tablete, 2016., http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-344.pdf, pristupljeno 18.3.2017.

Tan J, Boyal S, Desai K, Knežević S. Oral Isotretinoin: New developments relevant to clinical practice. *Dermatol Clin*, 2016, 34(2) 175-184.

Tan J. Dapsone 5% gel: A new option in topical therapy for Acne. *Skin Therapy Lett*, 2012, 17(8), 1-3.

Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ i sur. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(5), 1-50.

Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician, 2012, 86(8), 734-740.

Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol*, 2017, 3(1), 44-52.

Webster GF, Kim J. The Immunology of Acne. U: Clinical and Basic Immunodermatology. Gaspari AA, Tyring SK, urednici, London, Springer, 2008, str. 217-223.

White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39, S34-S37.

Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2016.

7.SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Acne vulgaris su česta upalna bolest pilosebacealnih folikula na koži, posebno kod adolescenata i mlađih odraslih osoba. Lezije akni najčešće se nalaze na licu, ali i na vratu, prsima, gornjem dijelu leđa i ramenima. Lezije mogu biti neupalne ili upalne. Neupalne lezije obuhvaćaju otvorene i zatvorene komedone, dok se upalne lezije najčešće opisuju kao papule, pustule ili noduli (čvorići).

Patološki faktori uključeni u razvoj akne su: lučenje sebuma, folikularna hiperkeratinizacija, kolonizacija *Propionibacterium acnes* te upalni mehanizmi uključujući urođenu i stečenu imunost. Terapija *acne vulgaris* ovisit će o stupnju težine bolesti, a uspješna terapija treba biti usmjerena na jedan ili više patoloških mehanizama uključenih u patogenezu akni.

Ovaj diplomski rad opisuje farmakološki profil topikalnih i sistemskih lijekova koji se koriste za liječenje akni. Rad se najvećim dijelom temelji na *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* koji je 2016. godine objavila *American Academy of Dermatology.*

Uobičajeno korišteni lijekovi za lokalno liječenje akni su: benzoil peroksid, topikalni antibiotici, kombinacija antibiotika s benzoil peroksidom, retinoidi, retinoidi s benzoil peroksidom, retinoidi s antibioticima, azelatna kiselina, salicilna kiselina te proizvodi sa sumporom. Lokalna terapija može se koristiti kao monoterapija, u kombinaciji s ostalim proizvodima koji se primjenjuju lokalno ili u kombinaciji sa sistemskom terapijom. Sistemska terapija akni podrazumijeva sistemske antibiotike, hormonsku terapiju ili izotretinoin.

Farmaceut ima vrlo važnu ulogu u provođenju skrbi za bolesnike s aknama. Kao najdostupniji zdravstveni djelatnik, farmaceut prvo procjenjuje jesu li za pacijenta s aknama prikladni proizvodi dostupni bez recepta u ljekarni ili preporuča pacijentu posjet dermatologu ukoliko je riječ o težem obliku akni. *Acne vulgaris* imaju značajan negativni utjecaj na kvalitetu života. Farmaceut može motivirati pacijenta za provođenje dugotrajne terapije. Također, farmaceut treba pacijentu objasniti kako će i kada uzimati, odnosno primjenjivati koji lijek te mu može preporučiti neki OTC proizvod za prevenciju ili smanjenje nuspojava propisanih lijekova.

SUMMARY

Acne vulgaris is a common inflammatory skin disease of the pilosebaceous follicles, especially in adolescents ad young adults. Lesions of *acne vulgaris* are most commonly found on the face, but also located on the neck, chest, upper back and shoulders. Acne lesions can be

inflammatory or noninflammatory. Noninflammatory lesions consist of either open or closed comedones and inflammatory lesions are characterized as papules, pustules or nodules.

The pathologic factors involved in development of *acne vulgaris* are: sebum production, follicular hyperkeratinization, microbial colonization with *Propionibacterium acnes* and complex inflammatory mechanisms involving both inate and acquired immunity.

The treatment of *acne vulgaris* depends on the severity of the disease. Successful acne therapy must address one or more of the four mechanisms involved in the pathogenesis of acne.

This paper describes pharmacologic profil of the topical and systemic drugs used to treat *acne vulgaris*. It is mostly based on the *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* published in 2016 by the *American Academy of Dermatology*.

Usually used topical acne treatments include benzoyl peroxide, antibiotics, combination antibiotics with benzoyl peroxide, retinoids, retinoid with benzoyl peroxide, retinoid with antibiotic, azelaic acid, salicylic acid, and sulfone agents. Topical treatment of *acne vulgaris* may be used as monotherapy, in combination with other topical agents or in combination with systemic agents. Systemic therapy includes oral antibiotics, hormonal agents or isotretinoin.

The pharmacist has an important role in providing optimal care for patients with *acne vulgaris*. As the most accessible health professional, pharmacist should first evaluate if self-treatment is appropriate and recommend that patients with severe cases of acne seek further evaluation from a dermatologist. *Acne vulgaris* has a considerable negative impact on quality of life. The pharmacist may motivate the patient to continue long-term therapy. Also, the pharmacist should provide the patient with clear instructions how and when to take drugs and recommend some OTC products which may prevent or decrease side effects of some prescribed drugs.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Terapijske mogućnosti u liječenju akni

Maja Vuković

SAŽETAK

Acne vulgaris su česta upalna bolest pilosebacealnih folikula na koži, posebno kod adolescenata i mlađih odraslih osoba. Lezije akni najčešće se nalaze na licu, ali i na vratu, prsima, gornjem dijelu leđa i ramenima. Lezije mogu biti neupalne ili upalne. Neupalne lezije obuhvaćaju otvorene i zatvorene komedone, dok se upalne lezije najčešće opisuju kao papule, pustule ili noduli (čvorići).

Patološki faktori uključeni u razvoj akne su: lučenje sebuma, folikularna hiperkeratinizacija, kolonizacija *Propionibacterium acnes* te upalni mehanizmi uključujući urođenu i stečenu imunost. Terapija *acne vulgaris* ovisit će o stupnju težine bolesti, a uspješna terapija treba biti usmjerena na jedan ili više patoloških mehanizama uključenih u patogenezu akni.

Ovaj diplomski rad opisuje farmakološki profil topikalnih i sistemskih lijekova koji se koriste za liječenje akni. Rad se najvećim dijelom temelji na *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* koji je 2016. godine objavila *American Academy of Dermatology*.

Uobičajeno korišteni lijekovi za lokalno liječenje akni su: benzoil peroksid, topikalni antibiotici, kombinacija antibiotika s benzoil peroksidom, retinoidi, retinoidi s benzoil peroksidom, retinoidi s antibioticima, azelatna kiselina, salicilna kiselina te proizvodi sa sumporom. Lokalna terapija može se koristiti kao monoterapija, u kombinaciji s ostalim proizvodima koji se primjenjuju lokalno ili u kombinaciji sa sistemskom terapijom. Sistemska terapija akni podrazumijeva sistemske antibiotike, hormonsku terapiju ili izotretinoin.

Farmaceut ima vrlo važnu ulogu u provođenju skrbi za bolesnike s aknama. Kao najdostupniji zdravstveni djelatnik, farmaceut prvo procjenjuje jesu li za pacijenta s aknama prikladni proizvodi dostupni bez recepta u ljekarni ili preporuča pacijentu posjet dermatologu ukoliko je riječ o težem obliku akni. *Acne vulgaris* imaju značajan negativni utjecaj na kvalitetu života. Farmaceut može motivirati pacijenta za provođenje dugotrajne terapije. Također, farmaceut treba pacijentu objasniti kako će i kada uzimati, odnosno primjenjivati koji lijek te mu može preporučiti neki OTC proizvod za prevenciju ili smanjenje nuspojava propisanih lijekova.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 90 stranica, 10 slika, 5 tablica i 46 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: Acne vulgaris, topikalna terapija, sistemska terapija, uloga ljekarnika, OTC pripravci

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić, *redovita profesorica, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Živka Juričić, *redovita profesorica, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: lipanj, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Treatment options for acne vulgaris

Maja Vuković

SUMMARY

Acne vulgaris is a common inflammatory skin disease of the pilosebaceous follicles, especially in adolescents ad young adults. Lesions of acne vulgaris are most commonly found on the face, but also located on the neck, chest, upper back and shoulders. Acne lesions can be inflammatory or noninflammatory. Noninflammatory lesions consist of either open or closed comedones and inflammatory lesions are characterized as papules, pustules or nodules.
The pathologic factors involved in development of acne vulgaris are: sebum production, follicular hyperkeratinization, microbial colonization with Propionibacterium acnes and complex inflammatory mechanisms involving both inate and acquired immunity.
The treatment of acne vulgaris depends on the severity of the disease. Successful acne therapy must address one or more of the four mechanisms involved in the pathogenesis of acne.
This paper describes pharmacologic profil of the topical and systemic drugs used to treat acne vulgaris. It is mostly based on the *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* published in 2016 by the *American Academy of Dermatology*.
Usually used topical acne treatments include benzoyl peroxide, antibiotics, combination antibiotics with benzoyl peroxide, retinoids, retinoid with benzoyl peroxide, retinoid with antibiotic, azelaic acid, salicylic acid, and sulfone agents. Topical treatment of acne vulgaris may be used as monotherapy, in combination with other topical agents or in combination with systemic agents. Systemic therapy includes oral antibiotics, hormonal agents or isotretinoin.
The pharmacist has an important role in providing optimal care for patients with acne vulgaris. As the most accessible health professional, pharmacist should first evaluate if self-treatment is appropriate and recommend that patients with severe cases of acne seek further evaluation from a dermatologist. Acne vulgaris has a considerable negative impact on quality of life. The pharmacist may motivate the patient to continue long-term therapy. Also, the pharmacist should provide the patient with clear instructions how and when to take drugs and recommend some OTC products which may prevent or decrease side effects of some prescribed drugs.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 90 pages, 10 figures, 5 tables and 46 references. Original is in Croatian language.
Keywords: Acne vulgaris, topical therapy, systemic therapy, role of pharmacist, OTC products

Menthor: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Reviewers: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor*, *University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Renata Jurišić Grubešić, **Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Živka Juričić, **Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: June, 2017.