

Udržovací léčba akné

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Klinické projevy se zpravidla opakují roky, a akné se proto dnes považuje za chronické onemocnění. Dnešní strategie léčby zahrnuje indukční fázi následovanou fází udržovací. Udržovací léčba (maintenance therapy) může být definována jako pravidelné užívání vhodného léčebného prostředku k zabezpečení remise akné. Udržovací léčba, zjednodušeně řečeno, zahrnuje léčbu mikrokomeda. Základem terapie jsou tedy komedolytické preparáty, především lokální retinoidy. Jako alternativa retinoidů může být užita kyselina azelaová. Benzoylperoxid je vhodný v kombinaci s lokálními retinoidy zejména při přítomnosti zánětlivých projevů. Nedílnou součástí je doplňková léčba zahrnující především vhodnou lékařskou kosmetiku a zdravou životosprávu včetně zákazu kouření.

Klíčová slova: akné, udržovací léčba, mikrokomedo, retinoidy, kyselina azelaová, benzoylperoxid.

Maintenance therapy of acne

Acne is a polymorphic inflammatory disease of pilosebaceous glands. Manifestation of acne mostly repeats for years, that is why it is considered a chronic disease. These days' strategy of its treatment includes an active phase followed by a maintenance one. Maintenance therapy is defined as a regular use of appropriate therapeutic agents to ensure that acne remains in remission. Maintenance therapy is, simply speaking, treatment of the microcomedo. The mainstay of therapy represents topical agents with a comedolytic activity, especially retinoids. As an alternative azelaic acid can be used. Benzoyl peroxide is suitable in combination with retinoids especially if inflammatory lesions are present. It is also necessary to provide additive treatment including first of all suitable dermocosmetics and a healthy lifestyle without smoking.

Key words: acne, maintenance therapy, microcomedo, retinoids, azelaic acid, benzoyl peroxide.

Úvod

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Je nejčastějším kožním onemocněním. Postihuje především adolescenty. V některých případech ale přetrvává nebo se objevuje nově až v dospělém věku. Dnes je již zřejmá role genetické predispozice k akné. Dle současných představ je akné výsledkem několika patogenetických faktorů. Jsou to hormonálně podmíněná hyperprodukce mazu (seborea), folikulární retenční hyperkeratóza, změny v mikrobiální flóře (zvýšená kolonizace *Propionibacterium acnes*) a imunologické procesy se zánětem. Etiopatogenetickým podkladem je chronický zánětlivý proces pilosebaceózní jednotky. Ten začíná ucpáním vývodu mazové

žlázy a pokračuje rozvojem nejdříve nezápětlivých, později i zápětlivých lézí. V klinickém ob-
raze pozorujeme na kůži otevřená a uzavřená komedony, fistulující komedony, papuly, pustuly, malé a velké noduly, sekretující sinusové trakty, zápětlivé makuly a jizvy.

Mikrokomedon

Mikrokomedon je nazýván „svíčkou“ (spark plug) acne vulgaris (1). Je první mikroskopicky pozorovatelnou změnou sebaceózního folikulu a prekurzorem všech dalších nezápětlivých i zápětlivých morf. Pouhým okem viditelný není, je patrný pouze při histologickém vyšetření (obr. 1). Komedogeneze zahrnuje akumulaci korneocytů v oblasti pilosebaceózního vývodu následkem hy-

perproliferace duktálních keratinocytů, zvýšené koheze keratinocytů nebo kombinace obou patofyziologických faktorů (2). Histologické vyšetření ukazuje, že mikrokomedony vykazují minimální, ale jednoznačné rozšíření s prominentní granulózní vrstvou v duktálním epitelu (3). Byly zkoumány kožní biopsie na normálně vyhlížející kůži u pacientů s komedonální akné. Biopsie ukázaly, že mikrokomedony byly nejčastějším druhem komedonu; histologický náález mikrokomedonů ve vzorcích byl ve 28 % vzorků (2). Mikrokomedony také koexistují se zápětlivými lézemi.

Definice udržovací léčby

Projevy akné se zpravidla opakují roky, a akné se proto dnes považuje za chronické



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., znevoralova@atlas.cz
Akné poradna Jihlava, Nemocnice Jihlava, přísp. org.
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Převzato z: Dermatol. praxi 2016; 10(1): 10–15
Článek přijat redakcí: 28. 11. 2015
Článek přijat k publikaci: 4. 1. 2016

onemocnění (4). Dle S3 Guidelines (5) dnešní strategie léčby zahrnuje indukční fázi následovanou fází udržovací. Terapie je dále podporována doplňkovou léčbou, která zahrnuje především vhodnou lékařskou kosmetiku a zdravou životosprávu. Udržovací léčba (maintenance therapy) redukuje potenciál pro návrat viditelných lézí a měla by být považována za součást rutinní léčby akné. Přesná definice dosud chybí.

Udržovací léčba může být definována jako pravidelné užívání vhodného léčebného prostředku k zabezpečení remise akné (6).

Udržovací léčba, zjednodušeně řečeno, zahrnuje léčbu mikrokomedu.

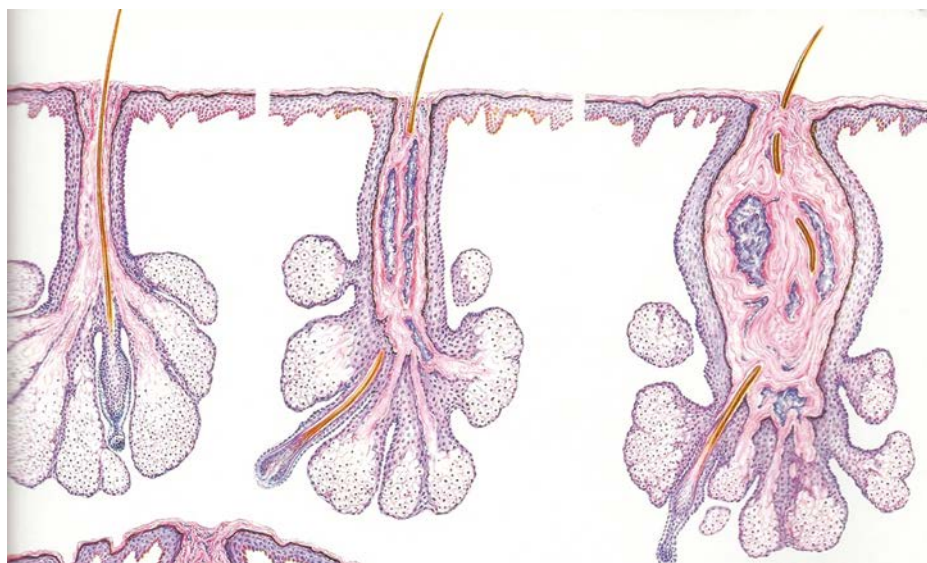
Cíle udržovací léčby

Udržovací léčba by měla zabránit recidivě akné tím, že je zacílena na časná stadia komedogeneze a na prekursor zralých aknézních lézí, mikrokomedon (7, 8). Měla by zahrnovat každodenní nebo ob den prováděnou aplikaci léčivého prostředku, který efektivně postihne patofyziologii mikrokomedonu. Na základě výzkumů je doporučeno, aby byla lokální léčba aplikována nejen na běžně viditelné léze, ale i na kůži s „normálním“ vzhledem (2). Právě v kůži bez zjevně viditelného patologického nálezu se mohou „skrývat“ mikrokomedony. Proto je nutno tyto oblasti obzvláště pečlivě ošetřovat. Výběr lokálního léku by měl vyhovovat následujícím kritériím: jeho účinek by měl být zaměřen na subklinické mikrokomedo, měl by být dobře tolerován, protože jeho aplikace je nutná na celou původně postiženou oblast kůže, a měl by mít i vlastnosti, které zajišťují adhezenci pacienta. Pacienti požívají raději preparáty, které se užívají snadno v běžném životě a jsou dobře slučitelné s běžnými denními aktivitami, jako je např. mytí. Léčbu je nutno provádět pravidelně a dlouhodobě (8).

Prostředky k udržovací léčbě

Tři hlavní cíle léčby acne vulgaris jsou: zhojení existujících lézí akné, prevence jizvení a potlačení tvorby nových klinických lézí léčbou a prevencí vzniku subklinického mikrokomedonu. Udržovací léčba je nezbytná ke splnění posledního cíle. V současné době jsou nejúčinnějšími **komedolytickými preparáty** perorální izotretinoin a lokální retinoidy (2). Jako alternativa retinoidů může být užita kyselina azelaová. Její účinnost a příznivý profil bezpečnosti jsou výho-

Obr. 1. Vlevo normální mazová žláza, uprostřed časné mikrokomedo, vpravo pozdní mikrokomedo (Plewig G, Kligman AM. *Acne and Rosacea*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 3rd Completely Revised and Enlarged Edition. 2000, p. 100–101)



dou při dlouhodobé terapii (9). Benzoylperoxid má komedolytický efekt a je vhodný v kombinaci s lokálními retinoidy. Perorální izotretinoin není běžně užíván pro udržovací léčbu pro jeho potenciální toxicitu. Perorální antibiotika nemají vhodné účinky. Navíc pro dlouhodobou léčbu, jakou je udržovací léčba, jsou nevhodná také pro narůstající problém rezistence *Propionibacterium acnes* (10). Lokální antibiotika nevykazují komedolytickou aktivitu a též nejsou lékem volby pro udržovací léčbu (11).

Subklinická povaha mikrokomedonu vyžaduje aplikaci lokální léčby na celé původně postižené partie. Proto je velmi důležitá **dobrá kožní tolerabilita léku** vybraného pro udržovací léčbu. Benzoylperoxid, topické retinoidy i kyselina azelaová mohou být spojeny s kožní iritací a dermatitidou (1). Příznaky jako erytém, suchost, olupování a svědění bývají především v úvodu léčby, ale mohou přetrvávat i během dlouhodobého užívání léku. Mezi lokálními retinoidy vykazuje nejlepší toleranční profil adapalén (12). Lipofilní adapalén dovoluje postihnout pilosebaceózní jednotku, patofyziologické místo formace mikrokomedonu (13, 14). Nové formulace starších retinoidů, jako např. mikronizovaná formule tretinoinu, může také pomoci zabránit vzniku retinoidní dermatitidy (15). Konečně i užití režimů s alternativním dávkováním, jako např. aplikace retinoidů každý druhý den nebo jejich krátkodobá aplikace, mohou zabránit vzniku retinoidní dermatitidy (16). Studie zkoumající compliance léků užitých k léčbě asymptomatických chorob ukazují horší compliance než při užívání

léků k léčbě symptomatických chorob (17). U akné bývá problematická adherence k léčbě již při přítomnosti viditelných lézí akné (18), adherence k léčbě nepozorovatelných lézí je ještě horší. Proto je nezbytné poučení („counseling“) pacientů dermatology a/nebo ostatním personálem k dosažení motivace pacientů provádět pravidelně udržovací léčbu (18). Následně je uvedeno několik strategií, které mohou zlepšit adhezenci pacienta k terapii. Kriticky důležitá v motivaci pacienta k pokračování v udržovací léčbě je tolerabilita léčby. Nižší koncentrace benzoylperoxidu (např. 1%) mohou pomoci potlačit kožní iritaci u pacientů se senzitivní kůží. Jak bylo zmíněno, užití nové generace retinoidů, jako je adapalén, nebo nového transportního systému, jako je mikronizovaná formulace tretinoinu, a alternativní dávkovací režimy (viz výše) jsou základem léčebných strategií ke snížení kožní iritace.

Další důležitou podmínkou je **dobrá slučitelnost léků s běžnými denními aktivitami**, jako jsou mytí, užívání kosmetiky apod. Všechny čisticí prostředky obsahují surfaktanty a další chemikálie, které mohou být iritující. Léčebné čisticí prostředky jsou spojeny se sníženou kožní iritací (19). Pro možný potenciál kožní iritace je doporučeno, aby některé léky (jako např. některé typy retinoidů) nebyly aplikovány ihned po umytí kůže. Avšak novější retinoidy jako adapalén a novější formulace retinoidů (viz výše) nejsou spojeny s tímto zákazem. Ve „split-face“ studii zahrnující 22 pacientů s lehkou až středně těžkou akné byl 0,1% adapalénový gel aplikován na jednu stranu obličeje ihned po umytí léčebným

Obr. 2. Pacientka s konglobátní akné před léčbou perorálním izotretinoinem



Obr. 3. Pacientka s anamnézou konglobátní akné při ukončení léčby perorálním izotretinoinem



Obr. 4. Pacientka s anamnézou konglobátní akné po jednom roce udržovací léčby lokálním retinoidem



čisticím prostředkem a na druhou stranu obličej až za 20–30 minut po umytí (20). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v průměrném skóre iritace pro erytém a suchost mezi oběma typy aplikace (20).

Charakteristika prostředků k udržovací léčbě

Retinoidy (tretinoin, adapalen, izotretinoin) mají účinky především komedolytické, antikomediogenní a keratolytické. Novější retinoidy, jako např. adapalen, mají i účinky protizánětlivé a sebastatické. Silný je i jejich imunomodulační efekt na zánětlivé léze. Tím, že zasahují pilosebaceózní aparát, postihují samotné výchozí místo patologického děje při akné. Účinky kyseliny retinové jsou zprostředkovány dvěma typy receptorů (21): cytosolovým vazebným proteinem, buněčným proteinem vázajícím kyselinu retinovou (CRABP) a řadou jaderných receptorů, náležících ke dvěma subtypům – receptory kyseliny retinové (RAR) a retinoid X receptory (RXR). RAR a RXR se dělí na subtypy α , β a γ s různou afinitou ke kyselině retinové a charakteristickou distribucí ve tkáních. Dle vazby na jednotlivé receptory jsou dány pozitivní i nežádoucí účinky jednotlivých retinoidů. Výhodou molekuly adapalenu proti ostatním retinoidům je, že se neváže k CRABP ani k RXR, ale aktivuje pouze receptory subtypu RAR β a RAR γ . Tím je dán jeho nízký iritační potenciál při vysokém terapeutickém efektu. Má vynikající folikulární penetraci, komedolytickou aktivitu, snižuje proliferaci sebocytů a má i protizánětlivé působení (21). Vzhledem k jejich unikátnímu působení na mikrokomedon jsou

retinoidy indikovány již při prvních projevech akné, aby se pokud možno předešlo rozvoji dalších aknézních projevů. Díky této vlastnosti jsou významné i pro udržovací a preventivní léčbu. Při zahájení léčby je vhodné postupně prodlužování doby expozice během dne (je možné lehké začervenání, pálení a olupování pokožky), později je vhodná aplikace na noc. U citlivých osob je možná i jen tzv. minutová léčba, např. jen 15–30 minut denně. Aplikace je vhodná na celou postiženou plochu. Opatrné užití je možné i po dobu letních slunečných dnů. Jedinou kontraindikací jsou gravidita a kojení. Léčba může být dlouhodobá. Kyselina azelaová má účinek komedolytický, antibakteriální a protizánětlivý. Komedolytický efekt je dán potlačením produkce keratohyalinních granulí v keratinocytech folikulárních vývodů. Antibakteriální účinek je připisován schopnosti redukovat syntézu bakteriálních buněčných proteinů a snižovat počty *Propionbacterium acnes*. Protizánětlivý efekt je výsledkem antioxidačních vlastností. Užívá se i dlouhodobě v udržovací a preventivní léčbě. Výhodou je i její účinek na pigmentové skvrny, které jsou často u akné přítomny. Je možno ji aplikovat i v letních měsících. Není kontraindikována v graviditě a kojení. Tolerance je obvykle velmi dobrá. **Benzoylperoxid** má antibakteriální účinky především na *Propionbacterium acnes*, nevzniká na něj mikrobiální rezistence. Antimikrobiální účinek se projevuje v hloubce pilosebaceózní jednotky. Dále působí keratolyticky, ale tento účinek je sekundární, a proto velmi slabý (22). Ideální užití benzoylperoxidu

je v kombinaci s lokálními retinoidy, s kyselinou azelaovou, neměl by být používán v monoterapii. Může lehce vysušovat kůži a působit odbarvení prádla.

Doplňková léčba akné

Lékařská kosmetika. Správně zvolená lékařská kosmetika je důležitým doplňkem léčby akné. Její pravidelné užívání snižuje jinak časté nežádoucí účinky léků na kůži (suchost, zarůžovění, svědění, pálení, zvýšenou vnímavost ke slunečnímu záření). Při užití nevhodných kosmetických prostředků může dojít naopak k intoleranci léčby a ke špatnému hojení projevů. Přípravků lékařské kosmetiky je celá řada. Vždy je nutno zvolit správný přípravek. Důležité je jen lehké a šetrné čištění pleti nekomediogenními, neiritujícími a nealergizujícími čisticími prostředky. Není vhodné užití přípravků se zásaditým pH, neboť to vede k iritaci kůže a tvorbě mikrokomedonů. Promazávací prostředky musí být nekomediogenní a nealergizující, mohou obsahovat antioxidanty a UV protektiva. Ideální jsou hydrofilní krémy s velkým obsahem vody, emulze olej ve vodě a hydrogely. U krycích krémů a kamuflážních prostředků a sunscreenů je opět důležitá nekomediogennost přípravků. **Dieta a životospráva.** Zatím nebylo možno stanovit jednoznačná dietní opatření. Obecně se doporučuje pestrá a zdravá strava s dostatkem vitaminů (kromě nadbytku vitaminu B) a redukční dieta u výrazně obézních osob. Dodržení všech zásad správné životosprávy napomáhá úspěšné léčbě akné. Výrazný stres jednoznačně zhoršuje projevy akné, jeho zmírnění či odstranění má

Obr. 5. Pacient s konglobátní akné před léčbou perorálním izotretinoinem



Obr. 6. Pacient s anamnézou konglobátní akné při ukončení léčby perorálním izotretinoinem



Obr. 7. Pacient s anamnézou konglobátní akné po jednom roce udržovací léčby lokálním retinoidem



naopak pozitivní vliv na klinický nález u pacienta. Byl zjištěn pozitivní vztah mezi tíží akné a počtem vykouřených cigaret. Proto i v udržovací období je nutno nekouřit nebo kouření alespoň maximálně omezit.

Studie efektu udržovací léčby

Již od roku 1973 bylo jasně prokázáno, že pokud pacienti po kontrolované intervenční fázi za použití perorálních antibiotik a lokálního tretinoinu pokračovali v užívání lokálního retinoidu v rámci kontrolované udržovací fáze, vykazovali signifikantně nižší výskyt relapsů (23).

Aby bylo možno prokázat význam udržovací léčby, bylo provedeno několik kontrolovaných studií s lokálními retinoidy, přičemž lokální retinoid (aplikovaný 1x denně) snižoval počet a bránil vzniku mikrokomedonů u různě závažných stupňů akné. V udržovací léčbě akné jsou dosud nejvíce prozkoumány adapalénové režimy. Ty byly zkoumány ve čtyřech kontrolovaných studiích (jedna zaměřená na mikrokomedony) a ve dvou nekontrolovaných studiích. Publikována byla i jedna klinická studie hodnotící tazaroten a jedna, v jejímž rámci probíhala udržovací léčba tretinoinem po léčbě perorálním tetracyklinem a lokálním tretinoinem. Ve všech studiích až na jednu (24) byla hodnocena monoterapie lokálním retinoidem po úvodních 12 týdnech kombinované léčby sestávající z lokálního retinoidu plus perorálního nebo lokálního antibiotika. Většina studií trvala 3–4 měsíce (maximálně 12 měsíců) a vykazovala významný trend k průběž-

nému zlepšování při udržovací léčbě lokálním retinoidem a k relapsu, pokud pacienti léčbu ukončili. Z toho lze usuzovat, že delší trvání udržovací léčby je pravděpodobně prospěšnější. Dvě otevřené studie s dlouhodobým užitím adapalenu (25, 25) přinesly další důkazy, které hovoří ve prospěch konceptu udržovací léčby (27).

Nejdůležitější studie. Zcela prvním sledováním výzkumu efektu retinoidů pro následnou péči byla studie **Thiboutot a kolektivu**, kde byla v udržovací léčbě po 16 týdnů srovnávána účinnost adapalenu a vehikula. Adapalén účinkoval statisticky signifikantně lépe na udržení remise po předchozí léčbě (adapalén s doxycyklinem nebo gelové vehikulum s doxycyklinem 12 týdnů) (25). Účinnost udržovací léčby byla hodnocena schopností léčebného režimu udržet ukazatele závažnosti (zejména počty lézí) pod předem stanovenou prahovou hodnotu. V této studii byl poprvé užit pojem maintenance jako termín znamenající udržení stejného počtu lézí ve srovnání s výchozím bodem. Výsledky studie ukázaly klinický benefit užití adapalenu při udržovací léčbě. Dr. **Alessandro Cordero** prezentoval na setkání Alliance v roce 2005 šestiměsíční pozitivní efekt udržovací léčby adapalénem po úvodní léčbě adapalénem a minocyklinem (28). Další studie byla provedena **Leydenem a kol.** a zahrnovala srovnání udržovací léčby tazarotenem, tazarotenem a minocyklinem nebo minocyklinem samotným (29). Opět byl prokázán pozitivní efekt následné terapie. První studií hodnotící udržovací efekt adapalenu po perorální léčbě

izotretinoinem byla studie italského kolektivu v čele s **profesorem Bettolim** (24). Pacienti byli léčeni perorálním izotretinoinem v průměrné dávce 0,5 mg/kg/den do zhojení (průměrná celková kumulativní dávka byla 93 mg/kg) a pak následoval jeden rok udržovací léčby lokálním adapalénem a dále půl roku sledování již bez léčby. Závažnost akné byla hodnocena dle Leedsovy škály, k relapsu došlo jen u 6,7 % pacientů (relaps byl definován jako zhoršení závažnosti akné o více než 0,5 stupně nebo i méně, pokud pacient vyžadoval další léčbu). **Nevalorová** (30) vycházela ze schématu léčby profesora Bettolima. Pacienti byli léčeni v oblasti obličeje adapalénem, v oblasti trupu a ramen tretinoinem. Oba preparáty jsou retinoidy, tretinoin byl užit na trupu z finančních důvodů. Objektívni nález byl hodnocen jednodušeji, a sice dle stupnice zhojení – výrazně zlepšen – zlepšen – nezlepšen a zhoršen s přiřazenými číselnými hodnotami. Efekt udržovací léčby byl hodnocen statisticky pomocí párového t-testu. Následná terapie retinoidy vedla jednoznačně k udržení pozitivního efektu léčby perorálním izotretinoinem.

V roce 2013 byly publikovány 2 studie udržovací léčby s **fixní kombinací 0,1% adapalenu a 2,5% benzoylperoxidu v gelu** (adapalén-BPO). První provedl **profesor Poulin a kol.** (31). Cílem bylo zjistit dlouhodobý efekt kombinace adapalén-BPO na prevenci relapsu u pacientů se závažnou akné po úspěšné iniciální léčbě. Jednalo se o multicentrickou, dvojité zaslepenou, randomizovanou a kontrolovanou studii. 243 subjektů

se závažnou akné a nejméně 50% celkovým zlepšením po předchozí 12týdenní léčbě bylo randomizováno a dostávalo buď adapalene-BPO gel nebo jeho vehikulum po dobu 24 týdnů. Pacienti léčení adapalene-BPO měli signifikantně vyšší „lesion maintenance success rate“ (definovaný jako nejméně 50% zlepšení v počtu lézí dosaženém po iniciální léčbě) pro všechny typy lézí (celkový počet lézí 78,9% vs. 45,8%; zánětlivé léze: 78,0% vs. 48,3%; nezáánětlivé léze: 78,0% vs. 43,3%; $P < 0,001$). Signifikantně větší počet subjektů léčených adapalene-BPO než vehikulem měl stejný nebo zlepšený Investigator's Global Assessment score v týdnu 24 než při baseline (70,7% vs. 34,2%; $P < 0,001$). Doba, kdy došlo k relapsu u 25% subjektů, byla 175 dnů při léčbě adapalene-BPO a 56 dnů při ošetřování vehikulem (o 17 týdnů dříve; $P < 0,0001$). Adapalene-BPO vedla k dalšímu snížení počtu lézí během a 45,7% subjektů byl „čistých“ nebo „téměř čistých“ v týdnu 24. Kombinace byla také bezpečná a dobře tolerovaná. Studie prokázala, že léčba

adapalene-BPO vede nejenom k prevenci vzniku relapsu pacientů s těžkou akné, ale také k další redukci symptomů choroby během 6 měsíců léčby. Druhou studií publikoval profesor **Bettoli a kol.** (32). Jejím cílem bylo zjistit účinnost 15měsíční udržovací léčby adapalene-BPO v prevenci relapsu akné po léčbě perorálním isotretinoinem (OI). Studie sestávala ze 2 fází: aktivní fáze (AP) a maintenance fáze (MP). V AP bylo 70 pacientů se středně těžkou až závažnou formou léčeno OI do remise. Pak pacienti vstoupili do MP a byli léčení adapalene-BPO fixní kombinací po dobu 12 měsíců. Primární parametr účinnosti byl poměr relapsu během MP. Studii dokončilo 68 pacientů. Relaps se vyskytl u 2 pacientů (2,94%). Při srovnání výsledků studie s publikovanými daty se zdá, že kombinovaný preparát retinoid a BPO má uspokojivý efekt pro udržovací léčbu.

Závěr

Tři hlavní cíle léčby acné vulgaris jsou: zhojení existujících lézí akné, prevence jizvení a potla-

čení tvorby nových klinických lézí léčbou a prevencí vzniku subklinického mikrokomedonu. Udržovací léčba je zacílena na časná stadia komedogeneze a na prekursor zralých aknézních lézí, mikrokomedon. Lokální retinoidy, kyselina azelaová a benzoylperoxid jsou vhodnými léčebnými prostředky k užití v udržovací fázi léčby. Nedílnou součástí je doplňková léčba zahrnující především vhodnou lékařskou kosmetiku a zdravou životosprávu včetně zákazu kouření. Lék by měl být aplikován nejen na běžně viditelné léze, ale i na kůži s „normálním“ vzhledem. Z přirozeného vývoje akné lze usuzovat, že by udržovací terapie měla pokračovat po dobu v řádu měsíců až let v závislosti na věku pacienta a závažnosti kožního nálezu. Ke zvýšení adherence pacientů k udržovací léčbě je vhodné poučení pacientů o tom, že akné je chronické onemocnění, které vyžaduje nejen akutní, ale i následnou udržovací léčbu, aby se ho podařilo udržet v trvalé remisi. Další výzkum pomůže zřejmě definovat optimální délku léčby.

LITERATURA

- Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(suppl 3): 43–49.
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, et al. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084–1091.
- Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 651–659.
- Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease. If so, how and when. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 279–284.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(suppl. 1): 1–29.
- Merritt B, Burkhardt C, Morell D. Use of Isotretinoin for Acne vulgaris. *Pediatric Annals* 2009; 38(6): 311–320.
- Gollnick HP, Cunliffe WJ, Berson DD, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1) (Suppl 1): S1–S37.
- Wolf JE. Maintenance therapy for acne vulgaris: the fine balance between efficacy, cutaneous tolerability, and adherence. *Skinmed* 2004; 3: 23–26.
- Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HPM, et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 230–235.
- Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003; 206: 54–56.
- Gollnick HPM. Current perspectives on the treatment of acne vulgaris and implications for future directions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(suppl 3): 1–4.
- Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1998; 139 (suppl 52): 41–47.

- Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(Pt 2): S96–S103.
- Allec J, Chatelus A, Wagner N. Skin distribution and pharmaceutical aspects of adapalene gel. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(Pt 2): S119–S125.
- Embil K, Nacht S. The Microsponge Delivery System (MDS): a topical delivery system with reduced irritancy incorporating multiple triggering mechanisms for the release of actives. *J Microencapsul* 1996; 13: 575–588.
- Leyden J, Lowe N, Kakita I, et al. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of tazarotene 0.1% gel and once-daily applications of adapalene 0.1% gel: a randomized trial. *Cutis* 2001; 67(suppl 6): 10–16.
- Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating Treatment Adherence: A Practitioner's Guidebook. New York, NY: Plenum Press 1987: 11–75.
- Katsambas AD. Why and when the treatment of acne fails. What to do. *Dermatology* 1998; 196: 158–161.
- Bikowski J. The use of cleansers as therapeutic concomitants in various dermatologic disorders. *Cutis* 2001; 68 (Suppl 5): 12–19.
- Dunlap FE, Baker MD, Plott RT, et al. Adapalene 0.1% gel has low skin irritation potential even when applied immediately after washing. *Br J Dermatol* 1998; 139(suppl 52): 23–25.
- Gollnick HPM, Rizova E, Kligman A, et al. Adapalene in the Treatment of Acne: 5-Year Worldwide Clinical Retrospective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; (Suppl 3): 2–67.
- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 3(suppl): 200–210.
- Cunliffe WJ, Forster RA, Greenwood ND et al. Tetracycline and acne vulgaris: a clinical and laboratory investigation. *Br Med J* 1973; 4: 332–335.
- Bettoli V, Mantovani L, Borghi A, et al. Adapalene 0.1% cream after oral isotretinoin: Evaluation of the acne recurren-

- ce incidence (abstract). In: CD of abstracts, 15th Congress of the EADV, Greece, Rhodes, October 3–7, 2006.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al. Adapalene Gel, 0.1%, as Maintenance Therapy for Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled, Investigator-Blind Follow-up of a Recent Combination Study. *Arch Dermatol* 2006; 142(5): 597–602.
- Zhang JZ, Li LF, Tu YT, et al. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel, 0.1% after an initial treatment with in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 372–378.
- Alizerai M, George SA, Coutts I et al. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 45–51.
- Gollnick HPM, Cunliffe WJ. 2005 Global Alliance. A report from a Global alliance to improve outcomes in acne. Printed in USA by Galderma International 2006, May.
- Leyden JJ, Thiboutot DM, Shalita AR, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 605–612.
- Nevoralová Z. Sledování souboru pacientů s těžkými formami acné vulgaris léčených perorálním isotretinoinem. is.muni.cz/th/229525/Jf-d/PhD_prace-Nevoralova_.pdf.
- Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2011; 164: 1376–1382. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x
- Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* 2013; 227(2): 97–102. doi: 10.1159/000350820. Epub 2013 Sep 11.