

# Monoterapie adapalenem u pacientů s akné – výsledky otevřené klinické studie

## I. část neintervenční klinické studie s hodnocením účinnosti monoterapie adapalenem u pacientů s acne vulgaris

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.<sup>1</sup>, PharmDr. Milica Molitorisová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologické oddělení FN Brno a I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny a LF MU Brno

<sup>2</sup>Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Fakulta verejného zdravotníctva, Bratislava

V článku jsou uvedeny výsledky klinického sledování účinnosti adapalenu v léčbě acne vulgaris I. a II. stupně. Studie proběhla v období od února 2015 do června 2015 ve 25 dermatologických pracovištích České republiky. Celkový počet pacientů činil 223. Léčba trvala 8 týdnů se 4 klinickými kontrolami. Studie prokázala účinnost monoterapie adapalenu, kdy po 8 týdnech léčby došlo ke snížení zánětlivých projevů akné o 67 % a nezáánětlivých projevů o 62 %. Rovněž bylo prokázáno statisticky významné snížení stupně akné. Současně byly zhodnoceny nežádoucí účinky, adherence k léčbě, kvalita života a informace poskytnuté pacientům. Účast ve studii řádně ukončilo 211 pacientů.

**Klíčová slova:** acne vulgaris, adapalen krém, adapalen gel.

### Monotherapy of adapalene in patients with Acne vulgaris – results of an open clinical study

#### I. part of a non-interventional clinical trials evaluating efficacy of adapalene monotherapy in patients with Acne vulgaris

Article presents results of clinical research on treatment effectiveness with adapalene creme or gel in therapy of Acne vulgaris grade I.–II. Research was conducted in period from February 2015 to June 2015 at twenty five Departments of Dermatology in Czech Republic. Total number of patients was 223. Treatment took place 8 weeks including four clinical examinations. The study demonstrated the efficacy of adapalene monotherapy when after 8 weeks of treatment there was a reduction of inflammatory acne symptoms by 67 % and non-inflammatory symptoms by 62 %. It was also demonstrated a statistically significant reduction of the degree of acne. Side effects were evaluated, adherence to treatment, quality of life and the information provided to patients. Participation in a study of 211 patients properly terminated.

**Key words:** Acne vulgaris, adapalene creme, adapalene gel.

### Úvod

Volba terapie akné se řídí formou onemocnění. Pokud klinický obraz onemocnění odpovídá mírné až středně těžké formě, jsou přednostně volena zevní léčiva. Všeobecně se dá říci, že na nezáánětlivé formy akné (acne comedonica) a na mírnou formu acne papulopustulosa se aplikují preparáty s komedolytickým a antikomedogenním působením včetně protizánětlivého účinku (retinoidy, kyselina azelaová). Preventivní

účinek je ceněn u léků s možností dlouhodobější aplikace, kam jsou právem řazeny topické retinoidy a azelaová kyselina (1).

**Topické retinoidy** jsou volbou v léčbě komedonické akné, ale též acne papulopustulosa lehkého stupně. Patří mezi nejefektivnější přípravky nejen pro uvolnění obsahu v sebaceózních folikulech, ale také k zabránění nové tvorby mikrokomedonů, uzavřených a otevřených komedonů. Vzhledem k těmto účinkům

je zdůrazňována plošná aplikace (preventivní efekt), nikoliv bodová. Mezi retinoidy I. generace se řadí tretinoin, do II. generace patří isotretinoin a III. generaci zastupují adapalen a tazaroten. Retinoidy III. generace mají intenzivní komedolytický efekt, přičemž adapalen má ještě mírný sebastatický a imunomodulační účinek (2, 3). Protizánětlivé působení adapalenu je dáno inhibicí prozánětlivých cytokinů z makrofágů a snižováním obsahu iritačních volných

mastných kyselin v komedonech. Kromě toho má výbornou folikulární penetraci a snižuje proliferaci sebocytů. Uplatňuje se tak i v léčbě zánětlivých lézí a hyperseborey (4, 5). Retinoidy působí přímo na úrovni pilosebaceózní jednotky, čímž postihují výchozí místo patologického děje. Účinky kyseliny retinové jsou zprostředkovány dvěma typy receptorů, a to cytosolovým vazebným proteinem, buněčným proteinem vázajícím kyselinu retinovou (CRABP) a jadernými receptory (6, 7). Jaderné receptory náleží ke dvěma subtypům: retinoid X receptory (RXR) a receptory kyseliny retinové (RAR). Vazba na jednotlivé receptory určuje pozitivní i negativní účinky jednotlivých retinoidů. Přínosná je možnost kombinace s dalšími lokálními prostředky, zejména s antibiotiky či benzoylperoxidem. Jsou také výbornou doplňující léčbou při celkovém podávání antiaknózních terapeutik. Vzhledem k tomu, že mají schopnost zabraňovat tvorbě mikrokomedonů, jsou lékem volby nejen při prvních projevech akné, ale také v údobí udržovací či preventivní aplikace (8).

## Cíl klinického sledování

Cílem multicentrické, neintervenční studie bylo zhodnocení účinnosti monoterapie adapalenem při dvouměsíční terapii pacientů trpících acné papulopustulosa mírného až středně těžkého stupně, které se týkalo následujících parametrů:

- zhodnocení snížení výskytu **zánětlivých** a **nezánětlivých** projevů
- zhodnocení **změny stupně akné**
- výskyt **nežádoucích účinků**
- **zhodnocení léčby** lékaři a pacienty
- zhodnocení **spotřeby adapalenu**
- zhodnocení **kvality života** pacientů
- **adherence** k doporučené léčbě
- zhodnocení **informací** poskytnutých pacientům

Statistická analýza byla provedena s použitím specializovaného statistického programu IBM SPSS verze 23. Analýza získaných dat byla provedena společností NEOX s.r.o., Praha, a byla založena na deskriptivních statistických metodách, včetně uvedení absolutních a relativních výskytů diskrétních proměnných. Pro spojitě proměnné byl aplikován neparametrický Wilcoxonův test, data vykazovala významnou odchylku od normálního rozdělení. Hodnota

$p < 0,05$  je považována za statisticky významnou. Byla provedena interpretace všech výsledků a chybějící data nebyla nahrazována.

## Materiál a metodika

V průběhu období únor 2015 – červen 2015 bylo do klinického sledování zahrnuto celkem 223 pacientů (nezletilých 79, tj. 35 %, dospělých 144, tj. 65 %) trpících acné papulopustulosa mírného až středně těžkého stupně. Do studie byli zařazeni adolescenti od 12 let a dospělé ženy a muži trpící papulopustulózní formou akné mírného až středně těžkého stupně s 10–50 zánětlivými a 10–100 nezánětlivými projevy na celém obličeji, kteří podepsali informovaný souhlas (u nezletilých byl informovaný souhlas podepsán rodičem). Vylučujícími kritérii pro zařazení do studie byly těhotné a kojící ženy, systémová antiaknózní léčba v posledních šesti měsících, užívání jakékoliv léčby či kosmetických přípravků, které by mohly ovlivnit vyhodnocení léčby 2 týdny před vstupem do studie a přítomnost jakékoliv další kontraindikace používání adapalenu.

Na vyšetření pacientů a sběru údajů pro studii spolupracovali lékaři z 25 dermatologických center (seznam lékařů podílejících se na studii je uveden v závěru článku). Z celkového počtu 223 pacientů dokončilo studii 211 pacientů. V ostatních 12 případech šlo o 7 sledovaných o přerušení kontaktu, u 4 byl hlášen nežádoucí účinek a 1 pacientka v průběhu studie otěhotněla. Pacienti byli během studie léčeni monoterapií lokálním přípravkem 0,1% adapalenu ve formě krému (136 pacientů, tj. 61 %) nebo gelu (86 pacientů, tj. 39%) aplikovaného 1x denně večer na celý obličej po dobu 8 týdnů. Galenická forma byla indikována ošetřujícím lékařem. Respondenti se podrobili po vstupním vyšetření (V1) dalším třem ambulantním kontrolám, a to po dvou týdnech (V2), po šesti týdnech (V3) a po osmi týdnech (V4) od vstupní kontroly.

Při těchto kontrolách byl vyhodnocen počet papulopustul a komedonů na celém obličeji, zhodnocen stupeň akné (mírný stupeň, středně těžký stupeň, těžký stupeň). Nežádoucí účinky léčby projevující se příznaky podráždění kůže (svědění, zarudnutí, pálení, olupování) byly hodnoceny čtyřstupňovou škálou intenzity (0: bez příznaků, 1: mírný stupeň, 2: středně těžký stupeň, 3: těžký stupeň). Dále byl zhodnocen efekt léčby jak lékařem, tak pacientem. Sběr

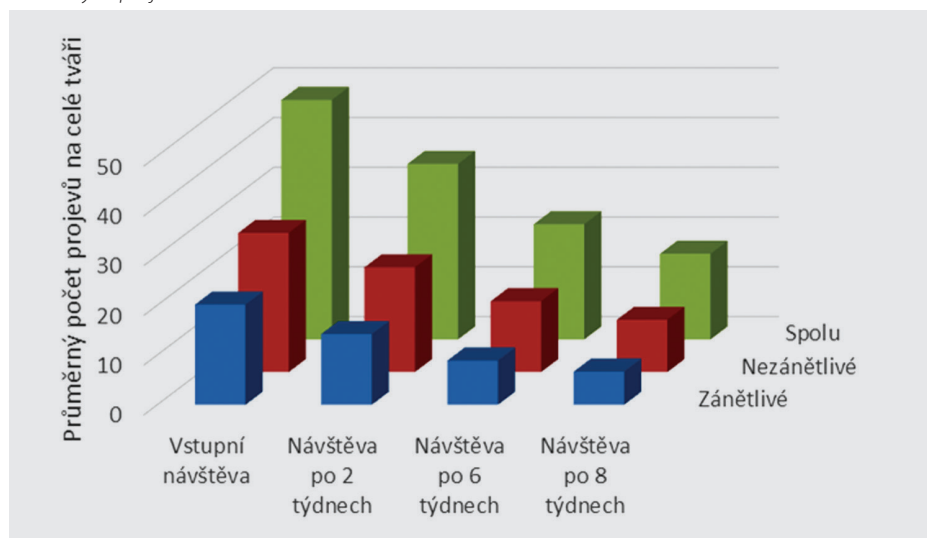
empirických dat byl realizován dotazníky zaměřenými na adherenci k léčbě, na informovanost pacientů a index kvality života. Před zahájením léčby, po 6 týdnech a 8 týdnech trvání terapie byli ve validované české verzi na základě povolení jejich autorů použity Dermatologický dotazník kvality života a Dětský dermatologický dotazník kvality života. Dermatology Quality of Life Index (DLQI®), A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992) a Childrens' Dermatology Quality of Life Index (CDLQI®, M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, 2003) umožnily vypočítat index kvality života dospělých a dětských pacientů zařazených do studie. Dotazník „Zhodnocení adherence a informovanosti pacienta“ byl vyplňován pacienty při vstupní návštěvě (V1) a během návštěv po 6 týdnech (V3) a 8 týdnech léčby (V4). Adherence pacienta k doporučené léčbě a informovanost pacientů byly vyhodnoceny metodami popisné statistiky. Otázky dotazníku Zhodnocení adherence a informovanosti pacienta byly součástí Moriskyho škály (Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4).

Spotřeba použitého léku ve formě krému nebo gelu byla vyjádřena v gramech za použití certifikované váhy typu AWS-600 BLK. Hmotnost aplikační tuby se vážila při kontrolních návštěvách u lékaře. Statistické vyhodnocení bylo provedeno deskriptivní analýzou nebo neparametrickou obdobou párové analýzy rozptylu Friedmanovým testem.

## Výsledky

Výsledky vyhodnocení účinnosti 0,1% adapalenu v monoterapii na mírnou až středně těžkou formu papulopustulózní akné jsou vyjádřeny v grafu č. 1 a v tabulce č. 1. Počty zánětlivých a nezánětlivých lézí byly již po 2 týdnech aplikace sniženy oproti jejich počtu při vstupním vyšetření. V dalších týdnech léčby se nadále počet komedonů a papulopustul snižoval. Účinnost adapalenu po 8 týdnech aplikace na základě snížení zánětlivých projevů oproti stavu před monoterapií adapalenem u adolescentních a dospělých pacientů byla prokázána jako statisticky významná ( $p < 0,0001$ ) pomocí Wilcoxonova párového testu. Stejně účinnost adapalenu po 8 týdnech aplikace byla dle snížení nezánětlivých projevů akné oproti stavu před monoterapií adapalenem u adolescentních i dospělých pacientů prokázána jako statisticky významná ( $p < 0,0001$ ) pomocí Wilcoxonova

**Graf 1.** Účinnost léčby adapalenem v monoterapii acne vulgaris – snižování počtu nezáánětlivých a zánětlivých projevů



**Tab. 1.** Účinnost léčby adapalenem v monoterapii acne vulgaris – snižování počtu nezáánětlivých a zánětlivých projevů

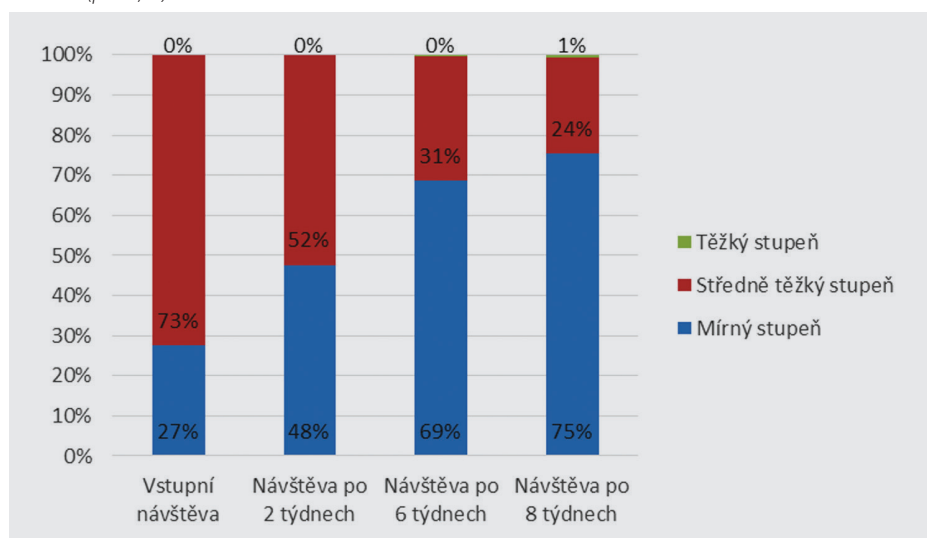
Účinnost léčby adapalenem	Vstupní návštěva	Návštěva po 2 týdnech	Návštěva po 6 týdnech	Návštěva po 8 týdnech
Zánětlivé	20,16	14,23	-29 %	8,91
Nezáánětlivé	27,98	21,05	-25 %	14,25
Celkem	48,13	35,28	-27 %	23,16

**Tab. 2.** Formy acne vulgaris dle závažnosti (modifikováno dle W. J. Cunliffa, H. PM Gollnicka: Acne, 2001)

	Komedony	Papuly/pustuly	Noduly/Cysty	Záněty	Jizvy
Lehká	< 10	< 10	-	-	-
Střední	< 20	> 10–50	-	+	+
Těžká	> 20–50	> 50–100	< 5	++	+
Velmi těžká	> 50	> 100	> 5	+++	+++

Pozn.: - žádný, +- variabilní, + mírný, ++ význačný, +++ rozsáhlý/četný

**Graf 2.** Účinnost léčby podle změny stupně akné v průběhu sledování. Zhodnocení postižení obličeje lékařem ( $p = 0,01$ )



párového testu. Od vstupní návštěvy činil úbytek zánětlivých projevů 67 % a nezáánětlivých projevů 62 %. Rozdíl činil pouze 5 % při kontrole ve 2. a 8. týdnu a 7 % v 6. týdnu léčby. Celkový počet

zánětlivých a nezáánětlivých projevů celkem byl snížen o 64 % po 8týdenní léčbě.

Stupně akné byly hodnoceny dle mezinárodní standardizované medicínské terminologie

(mírný stupeň – středně těžký stupeň – těžký stupeň) (Tab. 2). Při porovnání hodnocení stupně akné během první návštěvy a po osmi týdnech bylo prokázáno snížení stupně postižení obličeje jako statisticky významné ( $p < 0,0004$ ) (Tab. č. 3, Graf 2).

Zhodnocení účinnosti terapie dvěma různými galenickými formami adapalenu ukázalo v 8. týdnu léčby jen nepatrné rozdíly v redukci počtu jak zánětlivých, tak nezáánětlivých projevů. Po aplikaci krému činilo snížení zánětlivých projevů 70 % a po aplikaci gelu 67 %. Po aplikaci krému činilo snížení nezáánětlivých projevů 61 % a po aplikaci gelu 64 % (Tab. 4).

V rámci nežádoucích účinků byly sledovány příznaky a stupně lokálního podráždění kůže, a to loupání, zarudnutí, pálení a svědění. Podle intenzity převažovala mírná forma, méně časté byly projevy střední intenzity a velmi ojedinělé byly případy těžkého stupně nežádoucího účinku. Sledované vedlejší účinky po 2 týdnech aplikace adapalenu byly zaznamenány u 51 % pacientů. Při pokračování léčby četnost nežádoucích účinků klesala, takže po 8 týdnech se všechny uvedené nežádoucí účinky se středním stupněm závažnosti vyskytovaly pouze u 1 % pacientů. Loupání a zarudnutí mírného stupně bylo zaznamenáno u 12 % pacientů a pálení a svědění mírného stupně u 9 % pacientů (Tab. 5).

V průběhu studie se vyskytly celkem čtyři případy nežádoucích účinků, pro které byla účast pacientů ve studii předčasně ukončena a které byly nahlášený i farmakovigilančnímu oddělení zadavatele. U těchto pacientů vznikla iritativní dermatitida či nadměrné příznaky podráždění kůže v místě aplikace, které zabránily další aplikaci léku. Mezi gelem a krémem v rámci výskytu nežádoucích účinků nebyl zaznamenán rozdíl.

Lékaři a pacienti hodnotili spokojenost s léčbou pomocí 5stupňové slovní škály při každé kontrole. Mezi objektivním a subjektivním hodnocením úspěšnosti léčby byly zaznamenány minimální rozdíly v jednotkách procent (nejvýše 6 %) (Tab. 6, Graf 3, 4).

Spotřeba adapalenu byla vyjádřena v gramech. Podle výsledků v prvních 2 týdnech byla spotřeba vysoká, pak další 4 týdny klesla přibližně na polovinu a za poslední dva týdny se spotřeba opět zvýšila, ale ne již do hodnot prvních 14 dnů. Podle Friedmanova testu jsou rozdíly ve spotřebě mezi časovými intervaly statisticky rozdílné ( $p < 0,0001$ ). Toto kolísání

spotřeby adapalenu souvisí zřejmě s výskytem vedlejších účinků.

Z dalších sledovaných parametrů se studie zabývala zhodnocením kvality života na základě vyplněných dotazníků kvality života, adheřencí pacientů k léčbě a zhodnocením informací poskytnutých pacientům. Již po 6 týdnech léčby celkové skóre dotazníků kvality života zásadně kleslo, po 8 týdnech byl zaznamenán další pokles.

Vzhledem k významným a zajímavým výsledkům, které byly získány v oblasti kvality života, adheřence a informovanosti pacientů, je této problematice věnována druhá část publikace.

## Diskuze a závěr

V posledních letech je celosvětově věnována pozornost molekulární biologii akné. Jsou objeveny další mechanismy působící folikulární hyperkeratinizaci (např. enzymy, růstové faktory, retinoidy, cytokiny). Upřesňovány jsou též okolnosti růstu mazové žlázy a produkce mazu u akné. Pochopení těchto mechanismů vede k vývoji nových terapeutických postupů u akné, jejichž výsledkem jsou léky zaměřené na ovlivnění jednotlivých specifických etiopatogenetických faktorů zapříčiňujících vznik, průběh a závažnost aknézního onemocnění (8).

Terapie akné bývá dlouhodobá, průměrně kolem 3–4 let, ale u mnoha pacientů s výraznými projevy onemocnění se může protáhnout až na 8–12 roků, než se dosáhne vyléčení nebo onemocnění přejde do spontánní remise. Ta nastává většinou kolem 23.–26. roku věku. Aby se zabránilo trvalým následkům, především keloidním, hypertrofickým či atrofickým jizvám, měla by být léčba zahájena již při prvních projevech onemocnění.

**Tab. 3.** Účinnost léčby podle změny stupně akné v průběhu sledování. Zhodnocení postižení obličeje lékařem ( $p = 0,01$ )

Zhodnocení postižení obličeje lékařem	Vstupní návštěva		Návštěva po 2 týdnech		Návštěva po 6 týdnech		Návštěva po 8 týdnech	
Mírný stupeň	61	27 %	103	48 %	144	69 %	150	75 %
Středně těžký stupeň	161	73 %	113	52 %	65	31 %	48	24 %
Těžký stupeň	0	0 %	0	0 %	1	0 %	1	1 %

**Tab. 4.** Porovnání počtu zánětlivých a nezápětlivých projevů na tváři při vstupní návštěvě, návštěvě po 6 týdnech a po 8 týdnech léčby adapalenem ve dvou různých lékových formách

Průměrné hodnoty	Vstupní návštěva				Návštěva po 6 týdnech				Návštěva po 8 týdnech			
	Zánětlivé projevy		Nezápětlivé projevy		Zánětlivé projevy		Nezápětlivé projevy		Zánětlivé projevy		Nezápětlivé projevy	
Krém	20	49 %	28	50 %	8	46 %	15	51 %	6	46 %	11	52 %
Gel	21	51 %	28	50 %	10	54 %	14	49 %	7	54 %	10	48 %

**Tab. 5.** Zhodnocení počtu pacientů s příznaky podráždění kůže pozorovaných během studie

	Návštěva po 2 týdnech		Návštěva po 6 týdnech		Návštěva po 8 týdnech	
Nepřítomné	106	49 %	134	64 %	165	83 %
Přítomné	112	51 %	77	36 %	35	18 %

**Tab. 6.** Porovnání hodnocení lékař – pacient při jednotlivých návštěvách

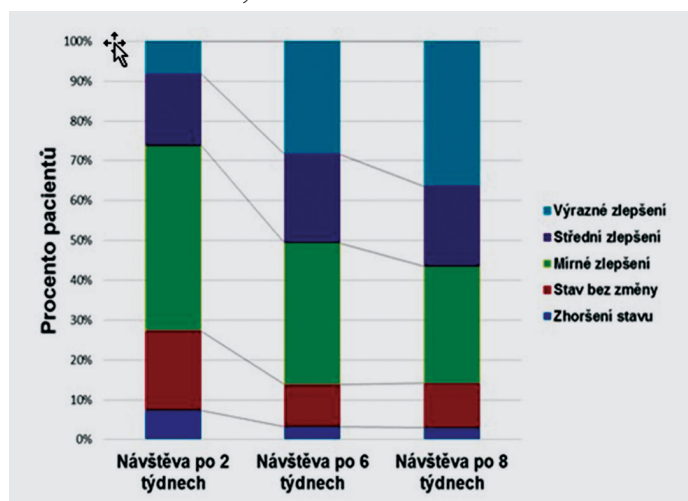
Zhodnocení léčby	LÉKAŘ			PACIENT		
	V2	V3	V4	V2	V3	V4
Zhoršení stavu	3 %	3 %	3 %	7 %	3 %	3 %
Stav bez změny	18 %	9 %	10 %	20 %	10 %	11 %
Mírné zlepšení	53 %	34 %	28 %	47 %	36 %	29 %
Střední zlepšení	17 %	23 %	17 %	18 %	22 %	20 %
Výrazné zlepšení	9 %	31 %	42 %	8 %	28 %	36 %

Vysvětlivky: V2: návštěva po 2 týdnech léčby, V3: návštěva po 6 týdnech léčby, V4: návštěva po 8 týdnech léčby

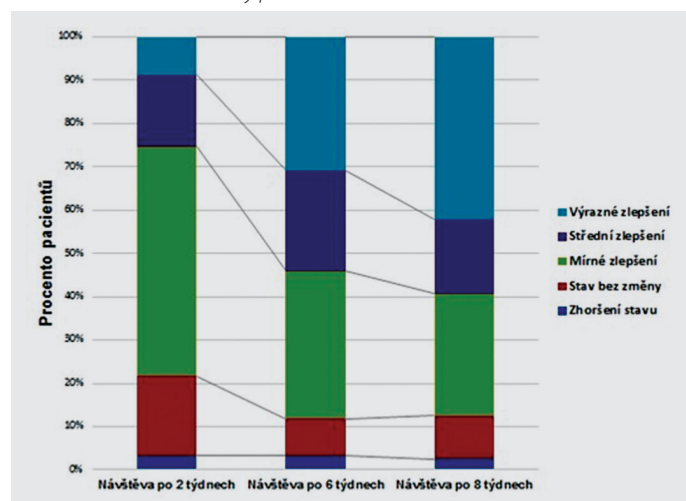
V Evropě má léčba základ v doporučených terapeutických postupech Evropského dermatologického fóra (European evidence based) *European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne* (9). Týká se doporučených postupů založených na důkazech a je definován jako „systematicky vytvořený přehled, který lékařům a pacientům pomáhá při rozhodování o vhodné léčbě určitého

onemocnění“. Dle posledních evropských doporučení, která byla uveřejněna na jaře 2012 (9), byla pro jednotlivé formy akné uvedena léčiva s tzv. nejvyšším stupněm doporučení. Mezi léky s nejvyšším stupněm doporučení (S3) pro komedonální akné jsou řazeny retinoidy, především adapalen. U mírné a středně těžké formy papulopustulózní akné patří nejvyšší stupeň doporučení fixní kombinaci

**Graf 3.** Zhodnocení léčby lékařem



**Graf 4.** Zhodnocení léčby pacientem





adapalenu s benzoylperoxidem (v současné době není na našem trhu dostupná) nebo kombinované léčbě adapalenem a lokálním antibiotikem, nebo adapalenem a benzoylperoxidem.

I v monoterapii však adapalen prokazuje efektu působení u mírné a středně těžké papulopustulózní akné, což jsme prokázali i v naší studii. Již po dvou týdnech aplikace adapalenu u pacientů s mírnou a středně těžkou formou acné papulopustulosa došlo na obličeji k 29% redukcii papulopustul a 25% redukcii komedonů, přičemž v 8. týdnu monoterapie adapalenem k 67% redukcii zá-  
nětlivých lézí a 62% úbytku nezá-  
nětlivých projevů.

Mezi nejčastější vedlejší účinky lokálních retinoidů patří podráždění kůže v místech aplikace, které se projevuje pálením, svěděním, olupováním a zarudnutím. U adapalenu je však častost a intenzita nežádoucích účinků vyjádřena v podstatně menší míře oproti retinoidům I. a II. generace (7). Mohou se dostavit již během prvních dnů léčby, ale většinou v průběhu 14

dnů spontánně ustupují, nebo jejich projevy lze zmírnit úpravou doby působení léku, tzv. minutovou aplikací, kdy se adapalen ponechává na pokožce např. 1–2 hodiny denně a postupně se doba expozice prodlužuje, nebo se oddálí intervaly mezi jednotlivými aplikacemi. I výsledky naší studie prokázaly, že projevy podráždění kůže se vyskytly po dvou týdnech aplikace u 51 % pacientů, ale po osmi týdnech léčby jen mírné známky podráždění přetrvávaly pouze u 18 % pacientů.

Výsledky naší studie se shodují se závěry otevřené klinické studie monoterapie akné adapalenem, která proběhla ve 33 dermatologických ambulancích na Slovensku a jejíž výsledky byly publikovány D. Buchvaldem (10). Stejně jako několik dalších klinických hodnocení (10, 11), také výsledky naší studie potvrdily, že adapalen je i v monoterapii účinným a dobře snášeným léčivem pro mírně až středně závažně probíhající acné papulopustulosa.

## Seznam lékařů podílejících se na studii

Na vyšetřování pacientů, průběžném sledování a vedení záznamu všech požadovaných údajů spolupracovali:

MUDr. Andrea Cenkova, MUDr. Věra Felixová, MUDr. Iveta Fremlová, MUDr. Tamara Sekerová, MUDr. Ivana Hrubá, MUDr. Václava Pospíšilová, MUDr. Petra Vondráčková, MUDr. Hana Kujalová, MUDr. Jaroslav Ševčík, MUDr. Kateřina Macháčková, MUDr. Danuše Pelikánová, MUDr. Eliška Vyskočilová, MUDr. Sylva Zajícová, MUDr. Magdalena Rendlová, MUDr. Hana Nechvátalová, MUDr. Iveta Hrabálková, MUDr. Eva Pelikánová, MUDr. Kateřina Kreuzingerová, MUDr. Jaroslava Vojtíšková, MUDr. Dagmar Šírová, MUDr. Jana Šimlová, MUDr. Jana Klímová, MUDr. Markéta Hlavatá Stružinská, MUDr. Romana Nyklová Skřivánková a MUDr. Silvie Rafčíková.

## LITERATURA

1. Katsambas A, Dessinoti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008; 21: 86–95.
2. Hercogová J. Acne vulgaris. *Česká dermatovenerologie* 2012; (1): 8–21.
3. Sandoval FL, Hartel KJ, Feldman SROV. Current and future evidence-based acne treatment: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 173–192.
4. Nevorlová Z. Léčba acné vulgaris. *Postgraduální medicína* 2013; 15(2): 209–216.
5. Al-Niaimi F. Revisiting Acne vulgaris. *PRIME* 2014; 4(3): 30–36.
6. Rulcová J. Klinické formy acné vulgaris a diferenciální diagnostika. Referátový výběr z dermatovenerologie. *Speciál I* / 2010: 14–22.
7. Finsterle V. Adapalen-farmakologická charakteristika lokálního retinoidu nové generace. *Čs Derm.* 2003; 2: 79–82.
8. Bikowski J, Hanna D, Clark T. Therapeutic Advances in the Topical Management of Acne. *Suppl to practical dermatology* 2012: 8–17.
9. Nast A, Dréno B, Bettoli, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J EADV* 2012; 26(Suppl 1): 1–29.
10. Buchvald D. Monoterapia akné adapalénom-otvorená klinická štúdia. In *Medikom, Edukafarm mediNews*, 2015; 2(5): 12–15.
11. Piskin S, Uzunli E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(4): 621–624.