

Současné přístupy k léčbě papulopustulózní akné

MUDr. Alena Hrouzková

Sanoderma s. r. o., Kroměříž

Článek se věnuje papulopustulózní akné, především pak možnostem místní i systémové terapie, okrajově i etiopatogenezi, klinickému obrazu a doplňkové léčbě.

Klíčová slova: acne vulgaris, lokální terapie, systémová terapie, etiopatogeneze, klinický obraz.

Current attitude to treatment of papulopustular acne

This article reviews papulopustular acne, mainly deals with possibilities of local and systemic therapy, marginally with aetiopathogenesis, clinical picture and supplementary treatment.

Key words: acne vulgaris, local therapy, systemic therapy, aetiopathogenesis, clinical picture.

Úvod

Acne vulgaris je velmi časté chronické zánětlivé onemocnění mazových žláz a vlasových folikulů projevující se vznikem uzavřených a otevřených komedonů, papul, pustul a v těžších případech i zánětlivých nodulů. Akné predilekčně postihuje seboroickou lokalizaci, tedy místa s nejvyšší hustotou mazových žláz – obličej, ramena, horní část hrudníku a zad. Při vzniku se uplatňuje řada vnitřních i zevních faktorů: folikulární hyperproliferace s následným uzavřením folikulárního ústí, zvýšená produkce mazu, bakteriální osídlení a zánět, na rozvoji se podílí ve značné míře také genetika, hormonální vlivy, imunitní systém a v neposlední řadě i psychický stav jedince nebo prostředí, ve kterém se pohybuje. Mezi další faktory, které mají negativní vliv na akné, patří infekční fokusy, potraviny, užívané léky, dráždění mechanické a chemickými látkami aplikovanými na kůži (1–3).

Podle převažujících eflorescencí rozlišujeme několik klinických forem acne vulgaris. Podle Plewiga a Kligmana jsou to **acne comedonica**, **acne papulopustulosa**, **acne cystica et nodulocystica** a **acne conglobata**. U akné papulopustulózní převažují papuly a papulopustuly.

V závislosti na jejich počtu ji dělíme do 4 stupňů: u prvního stupně je to 6–10 papul a/nebo papulopustul na polovině obličeje, u 2. stupně pak do 20, u 3. stupně do 30 a u 4. stupně nad 30 morf na polovině obličeje (4).

Papulózní a pustulózní projevy se vyskytují i u méně častých typů akné, jako acne infantum, postpubertalis, excoriée, medicamentosa, tropicalis, akné předmenstruační, olejová, dehtová, z čistících prostředků nebo u maskulinizujícího syndromu (2).

Acne vulgaris postihuje v některém životním období s různou intenzitou téměř 100 % populace, přičemž 20–35 % trpělo někdy v životě středně závažnou až závažnou formou. První projevy vznikají nejčastěji okolo třináctého až šestnáctého roku věku a do 21–23 let věku onemocnění zpravidla odeznívá, výjimkou však není trvání až do 25 let či déle. Akné postihuje obě pohlaví stejně často, ale s těžšími formami se více setkáváme u chlapců (2, 4).

První, nezápovědnou, pouze mikroskopicky pozorovatelnou eflorescencí je **mikrokomedon**, kdy je infrainfundibulum folikulu mazové žlázy rozšířené proliferací a retenční hyperkeratózou. Hromaděním dalších keratinocytů vzniká

uzavřený komedon, drobná bělavá papulka podobná miliu. Dalším plněním a rozšiřováním ústí folikulu se z uzavřených komedonů tvoří **komedony otevřené**, které se jeví jako tmavě hnědé až černé rozšířené póry. Černá barva je dána pigmentem melaninem, nikoliv nečistotami či oxidačními produkty lipidů. Ve folikulárních vývodech mazových žláz se vytváří vhodné prostředí pro pomnožení mikroorganismů, především *Propionibacterium acnes*, *stafylokoků* a *kvasinek*, a sekundárně se tak ve všech stadiích tvorby komedonů může přidružit zánět. Zánětlivé změny v epitelu komedonů mají za následek tvorbu **papul, papulopustul a pustul** se spongiózou, průnikem neutrofilů a lymfocytů. Zánět může postihnout celou žlázu, rozrušit její stěnu a rozšířit se do okolí. Pokud je velmi těžký, dojde ke zničení celé mazové žlázy a vzniká **jizva**. V závislosti na individuálních reparačních schopnostech může vzniknout jizva atrofická, hypertrofická či keloidní (1, 2).

Terapie papulopustulózní akné

Léčbu akné je vhodné zahájit co nejdříve. Nezbytné je edukovat pacienta o povaze onemocnění, nutnosti pravidelné a správné aplikace

Obr. 1. Acne papulopustulosa u 16leté dívky



zevních léčebných a kosmetických přípravků i systémových léčiv a možných nežádoucích účincích. Pečlivým poučením zlepšíme adherence pacienta k terapii, a tím i výsledný efekt. Léčebný prostředek volíme podle tíže onemocnění, individuální citlivosti pleti pacienta a předchozí léčbě s přihlédnutím k přání pacienta. Terapie by měla být namířena proti všem známým patogenetickým faktorům uplatňujícím se u akné (3, 5). V případě známého vyvolávajícího podnětu (akné ze zevních příčin) je v první řadě nutné odstranit tohoto původce. U lehčích forem akné (st. I a II) je dostačující terapie lokálními přípravky, u stavů závažnějších (st. III a IV) nebo středně těžkých nereagujících na zevní prostředky je nutná systémová léčba v kombinaci s místní (4, 6).

Zevní terapie

Mezi nejčastěji předepisovaná lokální léčiva v dnešní době patří benzoylperoxid, retinoidy, antibiotika (ATB) a kyselina azelaová.

V některých specifických případech, například při kontraindikaci systémové léčby a nedostatečném efektu moderních akneterapeutik, hrají svoji roli i **klasické prostředky** – individuálně připravované léčivé přípravky s obsahem kyseliny salicylové, chloramfenikolu, tetracyklinu, ichtamolu či síry (2).

Benzoylperoxid (BPO) je silné oxidační činidlo používané v 5% nebo 10% koncentraci ve formě gelu. Uplatňuje se u něj především antibakteriální účinek, vede ke snížení počtu *Propionibacterium acnes* rychleji než celkově podávaná antibiotika a nevyvolává rozvoj bakteriální rezistence. Okysličuje i hlubší partie pilosebaceozní jednotky, a redukuje tak počet mikrobů ve folikulu. Benzoylperoxid má také mírný sekundární sebostatický a keratolytický účinek a zmenšuje mazové žlázy. Nevýhodou léku je vyšší iritační potenciál a riziko odbarvení prádla a ochlupení u vyšších koncentrací léčiva. Dráždivé projevy můžeme snížit postup-

ným prodlužováním doby působení na kůži, ponecháním delšího časového odstupu mezi jednotlivými aplikacemi nebo použitím nižší koncentrace účinné látky. Benzoylperoxid zvyšuje citlivost kůže na sluneční záření, doporučujeme proto vyvarovat se používání přípravku v letním období nebo ochranu před sluncem pomocí krémů s vysokým SPF (sun protection factor, faktor ochrany proti slunečnímu záření). Benzoylperoxid můžeme s výhodou kombinovat s jinými lokálními přípravky, např. s antibiotiky, retinoidy nebo kyselinou azelaovou (4, 6, 7).

Retinoidy (tretinoin, izotretinoin, adapalen) jsou deriváty vitamínu A a mají komedolytický a keratolytický účinek, adapalen a izotretinoin působí navíc protizánětlivě a sebostaticky, nemají však vliv na počet bakterií. Je třeba je aplikovat dlouhodobě i po zlepšení lokálního nálezu či po ukončení terapie systémovými retinoidy, mají preventivní účinek na tvorbu mikrokomedonů. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u benzoylperoxidu, na začátku léčby mohou způsobit svědění, pálení, zarudnutí a olupování kůže, ale po prvních několika týdnech tyto potíže ustupují. S opatrností je možné využít i během letních měsíců. Pacientky musí být poučeny o kontraindikaci retinoidů v průběhu těhotenství a laktace z důvodu jejich teratogenity (4, 6).

Lokální antibiotika (erytromycin, klindamycin, chloramfenikol, tetracyklin, kyselina fusidová) se využívají ve formě roztoku, emulze, krému nebo pasty. Působí výrazně protizánětlivě a potlačují přítomnost *Propionibacterium acnes* a *Staphylococcus epidermidis*. Antibiotika jsou vhodná především u acne papulopustulosa, vedou ke snižování počtu zánětlivých projevů, ale nemají účinek komedolytický. Bývají obvykle dobře snášena, působí přímo na ošetřovanou oblast a mají minimum nežádoucích účinků. Nevýhodou je zvyšující se výskyt rezistence zejména na erytromycin a tetracyklin, proto by antibiotika měla být aplikována pravidelně 2x denně ráno a večer, doba používání omezena na 3 měsíce a neměla by být používána v monoterapii. Riziko vzniku rezistence lze snížit kombinací s ostatními zevními léčivy – benzoylperoxidem, retinoidy nebo kyselinou azelaovou, nebo se systémovou terapií – perorálním izotretinoinem nebo hormonální antikoncepcí, nikoliv však s celkovými antibiotiky (1, 4, 8).

Kyselina azelaová je nasycená dikarboxylová kyselina využívaná i k léčbě hyperpigmentací.

Je dostupná ve formě krému v 20% koncentraci a působí komedolytický, protibakteriální a protizánětlivě, proto ji s výhodou můžeme použít u papulopustulózní akné pro léčbu zahajovací i udržovací. Zpočátku je vhodné ji kombinovat s dalšími preparáty, protože má pomalejší nástup účinku, zpravidla až kolem 3. měsíce aplikace. Je vhodná i pro citlivou pleť, bývá dobře snášena, a to i v letním období, nevyvolává bakteriální rezistenci i při aplikaci 1x denně a její použití je bezpečné i v období těhotenství a při kojení (4, 5, 6).

Velmi účinnou je **kombinovaná aplikace** dvou místních léčiv, a to z důvodu jejich vzájemné potenciace a současně tlumení nežádoucích účinků, rychlejšího nástupu efektu a omezení vzniku rezistence na antibiotika. Akneterapeutika můžeme předepsat buď jako jednotlivé přípravky, nebo s výhodou lepší adherence pacienta volit jejich fixní kombinaci. U nás dostupné jsou například kombinace erytromycin/acetát zinečnatý, klindamycin/benzoylperoxid, klindamycin/tretinoin, erytromycin/tretinoin, zatím pouze v zahraničí je registrován 0,3% adapalen s 2,5% benzoylperoxidem a 1% klindamycin-fosfát s 0,025% tretinoinem (6, 9, 10, 11).

Systémová terapie

K nejvíce používaným celkovým prostředkům řadíme antibiotika, hormonální antikoncepci s antiandrogeny, vakcinoterapii a izotretinoin, méně často zinek. Medikace je vždy dlouhodobá a po jejím skončení pokračuje léčba externí. Nedílnou součástí je i doplňková léčba a kosmetická akneterapeutika.

Antibiotika mají protibakteriální a protizánětlivý účinek, tlumí činnost bakteriálních lipáz a inhibují chemotaxi neutrofilů, avšak ne všichni jsou vhodná k léčbě akné. Musí působit na vyvolávající mikroby a pronikat do folikulárního kanálu mazové žlázy a jeho okolí. Antibiotika by měla být užívána v přesných intervalech, zpočátku v plné dávce s postupným snižováním na polovinu až čtvrtinu. Léčba by neměla být kratší než 2 měsíce z důvodu dosažení kýženého efektu a současně by neměla přesáhnout 6 měsíců, aby nedocházelo ke vzniku rezistence. Bakteriostatická tetracyklinová antibiotika (doxycyklin, minocyklin, tetracyklin) mají pro svůj lipofilní charakter nejlepší penetraci do míst bohatých na lipidy. Je třeba nezapomínat, že mohou vyvolat fotoalergickou reakci, nedoporu-

čuje se tedy nasazovat je v létě. Váží se na ionty vápníku, železa, hořčíku a zinku, a proto se užívají nalačno nebo s odstupem minimálně dvou hodin od mléčných výrobků a léků snižujících žaludeční aciditu. Tetracykliny jsou kontraindikovány u dětí do 8 let, těhotných a kojících žen. Nejčastěji předepisujeme doxycyklin v dávce 200 mg pro die prvních 10–14 dnů a následně snižujeme na 50–100 mg/den. Další možnosti jsou antibiotika makrolidová. Jsou méně účinná než tetracykliny, ale nejsou teratogenní a nezcitlivují kůži na slunce. V první řadě podáváme azitromycin, a to v pulzním dávkování – 500 mg denně po 4 dny a následuje 10denní pauza, cyklus opakujeme čtyřikrát (2, 4).

U pacientek lze využít **kombinovanou hormonální antikoncepci a antiandrogeny** potlačující účinek mužských pohlavních hormonů na pilosebaceózní jednotku a tím snižující tvorbu mazu. Před nasazením musí být žena kromě dermatologa komplexně vyšetřena i gynekologem a musí být vyloučeny kontraindikace k nasazení preparátů, tedy uvážit věk a zdravotní stav pacientky a vyloučit zvýšené riziko tromboembolické choroby. Terapie by neměla trvat kratší dobu než jeden rok, v opačném případě dochází během několika měsíců k recidivě potíží. Kombinované hormonální přípravky obsahují estrogeny a gestageny. Estrogeny se liší pouze dávkou, složka progesteronová má mít s kožního hlediska přiměřenou antiandrogenní aktivitu a minimální androgenní aktivitu. Nejčastěji jsou indikovány preparáty s cyproteronacetátem, řidčeji léky s méně účinnými antiandrogeny, jako jsou dienogest, drospirenon a chlormadinonacetát (2, 4).

Další možností léčby papulopustulózní akné jsou **vakcíny (mikrobiální imunomodulátory)**, tablety či kapsle obsahující lyzáty kmenů

P. acnes, *S. aureus* a *S. epidermidis*. Nejprve stimulují nespecifickou imunitu, později aktivují specifickou imunitní odpověď, dochází ke zvyšování celkové obranyschopnosti kůže, a tím k zabránění častým recidivám akné projevů (8).

U pacientů s deficitem **zinku** můžeme doplnit jeho hladinu perorálně podaným sáranem zinečnatým. Efekt se dostavuje u acné papulopustulosa II. až IV. stupně (6), zinek působí především protizánětlivě.

Izotretinoin, chemicky kyselina 13-cis-retinová, je derivátem vitamínu A (retinolu). Patří mezi nejúčinnější léky na akné, indikován je především u těžkých forem (akné papulopustulózní III. a IV. st., nodulocystické, konglobátní). Zasahuje všechny patogenetické mechanismy vedoucí ke vzniku akné. Dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů, pravděpodobně zástavou buněčného cyklu sebocytů a jejich apoptózou (4). Způsobuje až 90% zmenšení mazové žlázy (1). Dále působí komedolyticky snížením keratinizace ve vlasových folikulech a potlačuje tvorbu mazu, čímž sekundárně redukuje bakteriální flóru. Retinoidy inhibují chemotaxi neutrofilů, monocytů a motilitu eozinofilů, a účinkují tak protizánětlivě a současně tím snižují tvorbu jizev. Biologická dostupnost izotretinoinu je po jeho požití pouze asi 25%, lze ji zvýšit užitím léku současně s potravou, zejména s tučným jídlem nebo mlékem. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 3 hodiny po podání, v plazmě se izotretinoin z více než 99 % váže na plazmatické bílkoviny a vylučuje se močí a stolicí. Po vysazení přetrvávají hladiny léku a jeho metabolitů v těle ještě 2–4 týdny. Doba aplikace by měla být nejméně 6 měsíců. Podávání zahajujeme obvykle

dávkou 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti a den, maximální dávka je 1 mg/kg/den, celková kumulativní dávka max. 120–150 mg/kg. První efekt léčby bývá patrný po 4–6 týdnech, po 2–4 měsících se snižuje počet pustul o 50 % a zlepšení pokračuje ještě 6–8 týdnů po vysazení. Z tohoto důvodu je opakovaná léčba při nedostatečném efektu doporučována nejdříve s 8týdenním, dle jiných zdrojů s 4–6měsíčním odstupem (2, 4–6). I po zhojení projevů je nezbytná dlouhodobá (několikaletá) udržovací a preventivní terapie vzhledem k předpokládané trvalé tvorbě mikrokomedonů. Jako optimální se jeví lokální aplikace retinoidů (12).

Vysoká účinnost izotretinoinu je na druhé straně vyvážená četnými *nežádoucími účinky a omezeními*. Absolutní kontraindikací je těhotenství a kojení. Izotretinoin je teratogenní, prochází placentou a je secernován do mateřského mléka. U mužů ovšem k poškození spermií nedochází, teratogenita tedy není přenášena ejakulátem nebo spermiemi (2). Je nezbytné, aby se žena měsíc před léčbou, v jejím průběhu a měsíc po skončení chránila před početím spolehlivou antikoncepční metodou (zpravidla perorální antikoncepcí) nebo lépe používala tyto metody dvě. V pravidelných intervalech provádíme těhotenské testy (při nasazení terapie, v případě potřeby následně každý měsíc a naposledy 5 týdnů po ukončení léčby). K dalším absolutním kontraindikacím řadíme přecitlivělost na sóju, arašidy, fruktózu a parabeny, těžkou hepatální a renální dysfunkci, hypervitaminózu A, výraznou hyperlipidemii a dekompenzovanou depresi. Relativními kontraindikacemi jsou méně vyznačené poruchy jater, ledvin a tukového metabolismu, leukopenie, hypotyreóza, osteoporóza, diabetes mellitus

Tab. 1. Doporučené postupy léčby papulopustulózní akné (14)

Míra doporučení	Mírná nebo středně těžká papulopustulózní akné	Těžká papulopustulózní akné/ mírná nodulární akné	Alternativa pro ženy (nízká míra doporučení)
Vysoká	Adapalen + BPO ¹⁾ BPO + klindamycin ¹⁾	Celkové izotretinoin	Hormonální terapie (antiandrogeny) + celkové ATB + místní léčba (kromě ATB)
Střední	Kyselina azelaová Benzoylperoxid Lokální retinoid Lokální klindamycin + lokální tretinoin ¹⁾ Celkové antibiotika + adapalen	Celkové antibiotika + adapalen Celkové antibiotika + kys. azelaová Celkové antibiotika + adapalen + BPO ¹⁾	Hormonální terapie (antiandrogeny) + místní léčba (kromě ATB)
Nízká	Modré světlo Celkové zinek (p. o.) Celkové antibiotika + kyselina azelaová Celkové antibiotika + adapalen + BPO ¹⁾ Lokální erytromycin + celkové izotretinoin ¹⁾ Lokální erytromycin + lokální tretinoin ¹⁾	Celkové antibiotika + BPO	

¹⁾ fixní kombinace lokálních léčiv

a depresivní syndrom. Opatrnosti je třeba u řidičů z povolání a dalších pacientů závislých na dobrém nočním vidění, pacienta také musíme poučit o nutnosti tělesného šetření, ochraně před sluncem, zákazu nošení kontaktních čoček a dárčovství krve. Retinoidy interagují s celou řadou dalších léčiv. Nesmí se užívat současně s tetracyklinovými antibiotiky pro nebezpečí vzniku benigní intrakraniální hypertenze, vitamínem A z důvodu zvýšení toxicity izotretinoinu a vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylové (riziko poškození sliznic). Dostupnost léku může být snížena alkoholem a zvýšena imidazolovými antimykotiky, naopak izotretinoin snižuje hladinu karbamazepinu a warfarinu (4).

Léčbu doprovází řada vedlejších účinků kožních, slizničních, očních, systémových a laboratorních. Mezi nejvýznamnější patří suchost rtů, která se dostavuje prakticky u všech pacientů, někdy i suchost kůže a sliznic. Dochází ke ztenčení kůže vedoucí ke zvýšené vnímavosti na sluneční záření, pomalejšímu hojení ran a zvýšenému riziku kožních infekcí. Méně často se vyskytují projevy dermatitidy, vypadávání vlasů, křehkost nehtů, suchost očí, šeroslepost, konjunktivitida, bolesti hlavy, únava, bolesti svalů a kloubů (často po fyzické zátěži), laboratorně elevace jaterních testů, urey, glykemie, odchylky v krevním obraze, leukopenie a zvýšená sedimentace, vzácně poruchy chuti a sluchu, ojediněle alergické kožní reakce. Vedlejší účinky odeznívají po vysazení léků. Při dlouhodobé léčbě může docházet ke kostním změnám,

u dětí do 12 let existuje riziko předčasného uzavření epifyzárních štěrbin. Vzhledem k výše uvedeným nežádoucím projevům je před zahájením medikace nezbytná pečlivá anamnéza, klinické vyšetření, důsledné poučení pacienta, podepsání informovaného souhlasu a pravidelná monitorace hodnot krevního obrazu, lipidů a jaterních testů (4, 8). Jako dostatečné se jeví testování před nasazením léčby a dále 1–2× během prvních 8 týdnů. Častější kontroly jsou doporučeny při zjištění laboratorních odchylek na začátku terapie a u rizikových pacientů (s anamnézou abnormalit výše uvedených hodnot nebo při současné medikaci způsobující hepatotoxicitu, dyslipidemii nebo útlum kostní dřeně) (13). V českých zdrojích je doporučována následná frekvence kontrol á 3 měsíce.

Podpůrná terapie

Nakonec bychom neměli zapomínat ani na **léčbu chemickou, fyzikální a doplňkovou**. Možnou léčbou pigmentací je bělení pigmentových skvrn krémy obsahujícími kyselinu azelaovou, tretinoin, kyselinu kojovou či hydroxykyseliny a chemický peeling kyselinou glykolovou nebo salicylovou. Fyzikální metody zahrnují fototerapii (modré světlo, fotodynamickou terapii, UVA, biolampy, solux), laserovou terapii nízkou- i vysokovýkonnými lasery (biostimulační, diodové, cévní), intenzivní pulzní světlo (IPL, intense pulsed light), kryopeeling, mikrodermabrazie a kauterizaci makrokomedonů. Při korekci jizev se uplatňují různé metody

chirurgické (excize hlubších jizev) nebo korektivně dermatologické (dermabrazie, aplikace obohacené plazmy, mezonití, karboxyterapie, výplně atrofických jizev kyselinou hyaluronovou, u keloidních a hypertrofických jizev intralesionální aplikace kortikosteroidů či kryoterapie). Správně volené **zevní dermatokosmetické prostředky** podporují léčebný efekt a snižují nežádoucí účinky ostatních léčiv na kůži. Měly by být nekomedogenní, nealergizující a neirritující, nejsou vhodné přípravky se zásaditým pH, ideální jsou hydrofilní krémy, emulze typu olej ve vodě a hydrogely. Naopak nevhodně zvolená kosmetika může iritovat, vést ke zhoršenému hojení projevů nebo k jejich progresi. Ke komplexnímu přístupu k akné patří i úprava životosprávy (nízká míra stresu, racionální strava, redukce váhy u obézních osob, dostatek spánku, nekuřáctví) či psychoterapie u depresivně laděných pacientů (2, 4, 8).

Závěr

Acne vulgaris je častá dermatóza, se kterou se pravidelně ve své praxi setkávají nejen dermatologové, ale i lékaři jiných odborností. Je důležité zahájit léčbu včas, již při prvních projevech uzavřených a otevřených komedonů, a předejít tím rozvoji závažnějších forem akné, trvalým následkům ve formě jizev či pigmentací a pocitům méněcennosti. Terapie je vždy komplexní a dlouhodobá, základem je dobrá spolupráce lékaře a pacienta a trpělivost a důslednost při léčbě.

LITERATURA

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Akné. In: Dermatologie a venerologie. Martin: Vydavatelství Osveta. 2001: 863–876.
2. Rulcová J. Akné – příčiny, projevy a terapeutické možnosti. Praha: Triton 2005: 108 s.
3. Jaggi R. Acne vulgaris: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape [online]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview>.
4. Nevalová Z. Izotretinoin v praxi. Praha: Mladá fronta a.s., 2012: 155 s.
5. Fajkošová K. Akné – přehled, novinky v léčbě. In: Dermatologie pro praxi [online]. 2011; 5(3): 131–132. Dostupné z: <http://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2011/03/04.pdf>.
6. Rulcová J, Vaněčková J, a kol. In: Léčba acne vulgaris. Kazuistický pacientů léčených Roaccutanem. Praha: Maxdorf 2001: 12–31.

7. Eclaran – souhrn údajů o přípravku [online], dostupné z: www.sukl.cz.
8. Obstová I. Etiopatogeneze a terapie acne vulgaris. In: Dermatologie pro praxi [online]. 2015; 9(3): 111–115. Dostupné z: <http://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2015/03/04.pdf>.
9. What's New in Acne and Rosacea. Medscape. Apr 29, 2016. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/862492>.
10. Nevalová Z. Fixní kombinace klindamycin-tretinoin v léčbě akné. In: Remedia [online]. 2014. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Aktuality/Fixni-kombinace-klindamycin-tretinoin-v-lecbe-akne/6-E-1Ne.magarticle.aspx>.
11. Duac gel – souhrn údajů o přípravku [online]. Acnatac – souhrn údajů o přípravku [online]. Aknemycin plus – souhrn údajů o přípravku [online]. Dostupné z: www.sukl.cz

12. Nevalová Z. Pacient s těžkou akné. In: Referátový výběr dermatovenerologie. 2016; 58(1): 9–14.
13. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elara G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. In: JAMA Dermatol. 2016; 152: 35–44. Medscape [online]. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/860133>.
14. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Esteban JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumek S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne (Update 2016). [online]. 20. Dostupné z: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/4-guidelines-acne>.