

Pacientka s papulopustulózní akné léčená kombinovaným preparátem obsahujícím klindamycin 1% a tretinoin 0,025%

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Akné poradna, Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Je uvedena kazuistika 17leté dívky léčené kombinovaným preparátem obsahujícím klindamycin 1% a tretinoin 0,025%. Pacientka byla výrazně zlepšena během 3 měsíců. Tolerance přípravku byla výborná. Klindamycin 1% / tretinoin 0,025% (Klin-RA) je fixní kombinace antibiotika s tretinoinem pro léčbu akné. Účinné látky působí na tři ze čtyř etiopatogenetických faktorů akné. Lék proto redukuje zánětlivé i nezápětlivé morfy a má rychlý nástup účinku. Unikátní formulace zajišťuje vynikající kožní tolerabilitu a nízký iritační potenciál. To má za následek lepší kompliance a adherenci k léčbě. Klin-RA je určen pro léčbu především lehké až středně těžké papulopustulózní akné.

Klíčová slova: akné, lokální léčba, tretinoin, klindamycin, kazuistika.

A female patient with papulopustular acne treated with a combined medication containing clindamycin 1% and tretinoin 0.025%

Casuistics of a 17year old patient treated with a combined medication containing clindamycin 1% and tretinoin 0,025% is given. The patient was improved significantly within 3 months. A tolerability of the medicine was very good. Clindamycin 1%/ tretinoin 0,025% (Clin-RA) is a fixed antibiotics- retinoid combination for an acne treatment, which contains clindamycin together with a solubilised and crystalline retinoid in a patented aqueous-based, alcohol-free gel. Effective substances affect three from four etiopathogenetic factors of acne. That is why the medicine reduce inflammatory and non-inflammatory lesions and has a quick entry of action. A consequence should be a better compliance and adherence to the treatment. Clin-RA is recommended for a treatment of mild and moderate papulopustulous forms of acne.

Key words: acne, local therapy, tretinoin, clindamycin, casuistics.

Popis případu

17letá pacientka byla odeslána do Akné poradny v Jihlavě pro asi 2 roky trvající akné. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností: nebyla vážněji nemocná, neužívala žádné léky, nekouřila, alkohol ani černou kávu nepila. Alergie popírala. V rodině se závažné choroby nevyskytovaly, závažnější formou akné nikdo netrpěl. Objektivně bylo na levé polovině obličeje přítomno 15 komedonů a 18 papulek, na pravé polovině obličeje bylo 20 komedonů, 21 papulek (obr. 1a, 1b a 1c). Diagnóza byla stanovena jako acne papulopustulosa st. II (dle

Plewiga a Kligmana). Pacientka i rodiče byli kompletně poučeni o všech opatřeních u akné včetně užívání správné dermokosmetiky. Lokální léčba byla zahájena kombinovaným preparátem 1% klindamycin / 0,025% tretinoin 1x denně večer. Při kontrole po 1,5 měsíci bylo na levé polovině obličeje přítomno 8 komedonů a 12 papulek (redukce komedonů o 50 % a redukce papul o 33 % proti původnímu nálezu), na pravé polovině obličeje jen 10 komedonů a 11 papulek (redukce komedonů i papul o 50 % proti původnímu nálezu). Diagnóza byla stanovena jako acne papulopustulosa st. II (dle Plewiga

a Kligmana). Tolerance přípravku byla vynikající. Při kontrole po 3 měsících bylo na levé polovině obličeje přítomno 5 komedonů a 2 papulky (redukce komedonů o 66 % a redukce papul o 89 % proti původnímu nálezu), na pravé polovině obličeje jen 5 komedonů a 2 papulky (redukce komedonů o 75 % a redukce papul o 90 % proti původnímu nálezu) (obr. 2a, 2b a 2c). Diagnóza byla stanovena jako acne papulopustulosa st. 0 (dle Plewiga a Kligmana).

Výsledky sledování: Pacientka tolerovala přípravek Klin-RA velmi dobře, nevyskytly se nežádoucí účinky. Efekt přípravku byl výborný,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., nevorlovaz@nemji.cz
Akné poradna, Nemocnice Jihlava,
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2017; 11(4): 199–203
Článek přijat redakcí: 29. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2017

Obr. 1a, b, c. Pacientka před léčbou kombinovaným preparátem Klin-RA



Obr. 2a, b, c. Pacientka po 3 měsících léčby kombinovaným preparátem Klin-RA



neboť po 3 měsících léčby došlo k 71% redukci komedonů a 90% redukci papul proti stavu před zahájením léčby. Pacientka pokračuje v léčbě, nyní užívá jen lokální retinoid (adapalen) na noc. Vzhledem k letnímu období jí byl navíc doporučen vhodný fotoprotektivní prostředek.

Diskuze

Akné (synonymum *acne vulgaris*) je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Je jedním z nejčastějších kožních onemocnění. Dle současných představ je akné výsledkem několika **etiopatogenetických faktorů**. Jsou to hormonálně podmíněná hyperprodukce mazu (seборе), folikulární retenční hyperkeratóza,

změny v mikrobiální flóře (zvýšená kolonizace *Propionibacterium acnes*) a imunologické procesy se zánětem. V klinickém obraze pozorujeme na kůži otevřené a uzavřené komedony, fistulující komedony, papuly, pustuly, malé a velké noduly, sekretující sinusové trakty, zánětlivé makuly, pozánětlivé pigmentace a jizvy. Dle klinického nálezu se akné rozděluje na čtyři základní typy: komedonickou, papulopustulózní, nodulocystickou a konglobátní akné (1). Vzhledem k multifaktoriálnímu charakteru onemocnění a k nejčastějšímu klinickému obrazu smíšené akné s přítomností nejrozličnějších eflorescencí je základem téměř u každého pacienta **léčba kombinovaná**. Volba léčiv vychází ze závažnosti

klinického obrazu a možností pacienta, kterému musí daná léčba vyhovovat. Cílem léčby je kauzální postižení všech hlavních etiopatogenetických faktorů akné. Léky by proto měly mít alespoň některý z následujících efektů (2): zmírnění seбореje na kůži, úprava hyperkeratózy v pilosebaceózních folikulech, redukce počtu *Propionibacterium acnes* a protizánětlivý efekt. Léčba akné se dělí na léčbu místní, systémovou, fyzikální a chemickou. Nezbytná je i vhodná doplňková léčba akné. Hlavní užití **lokální terapie** je především v počátečních fázích onemocnění a u lehké až středně těžké akné. Může být i doplňkem celkové léčby akné a je důležitá ve fázi udržovací a preventivní. K nejvíce osvědčeným

lokálními léky se řadí retinoidy, kyselina azelaová, antibiotika a benzoylperoxid. Lokální léky na akné by měly efektivně a rychle redukovat kožní léze, mít minimum nežádoucích účinků, dobrou tolerabilitu a měly by být snadno aplikovatelné (3).

Retinoidy (tretinoin, adapalen, izotretinoin) mají účinky především komedolytické, anti-komedogenní a keratolytické. Tím, že zasahují pilosebaceózní aparát, postihují samotné výchozí místo patologického děje při akné. Účinky kyseliny retinové jsou zprostředkovány dvěma typy receptorů (4): 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. Retinoidy jsou lékem volby u komedogenického akné. V kombinaci s řadou lokálních i celkových léčiv se ale uplatňují i u všech dalších forem akné. Vzhledem k jejich unikátnímu působení na mikrokomedon je jejich užití indikováno již při prvních projevech akné, aby se pokud možno předešlo rozvoji dalších aknézních projevů (5). Díky této vlastnosti jsou významné i pro udržovací a preventivní léčbu. V kombinaci s antibiotiky pomáhají rychlejší redukcí zánětlivých lézí a snižují riziko vzniku bakteriální rezistence (4). 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.

Lokální antibiotika se užívají v léčbě zánětlivých forem akné. Vedou ke snížení počtu *Staphylococcus epidermidis* a především *Propionibacterium acnes* v sebaceózních folikulech. Mají významný protizánětlivý efekt. Nemají však komedolytické působení. Nevýhodou je nárůstající bakteriální rezistence. První významné změny antibiotické citlivosti *Propionibacterium acnes* byly zjištěny v USA krátce po zavedení lokálních přípravků erytromycinu a klindamycinu. Užívání lokálních antibiotik může vést k rezistenci, která se z větší části omezuje na pokožku ošetřovaných míst. V klinických studiích terapeutické intervence u akné je pozorováno postupné snižování účinnosti lokálního erytromycinu, což pravděpodobně souvisí se vznikem propionibakterií rezistentních na antibiotika. Naopak, do

sud neexistují důkazy o tom, že by se za posledních několik desetiletí snížila účinnost lokálního klindamycinu (6). Vzniku antibiotické rezistence se preventivně zabraňuje kombinací s retinoidy, azelaovou kyselinou nebo benzoylperoxidem (7). Antibiotika mohou být kombinována s řadou léčiv, nedoporučuje se však v žádném případě kombinace s celkově podávanými antibiotiky vzhledem k snadnějšímu vzniku mikrobiální rezistence. Doba aplikace by neměla přesáhnout 3 měsíce. Nejčastěji užívanými antibiotiky v lokální léčbě akné jsou erytromycin a klindamycin.

Fixní kombinace klindamycin 1%/ tretinoin 0,025%. Klindamycin 1% / tretinoin 0,025% (Klin-RA) je fixní kombinace antibiotika s retinoidem pro léčbu akné. Jeden gram gelu obsahuje clindamycinum 10 mg (1%) (ve formě clindamycinu dihydrogenofosfas) a tretinoinum 0,25 mg (0,025%). Jedná se o průhledný žlutý nemastný gel, bez barvy a bez zápachu (8). Užívá inovativní technologii kombinace solubilního (rozpuštěného) klindamycinu a stabilní kombinace obou – solubilního a krystalického 0,025% tretinoinu v patentovaném bezalkoholovém gelu na vodním základě (9). Malé částice tretinoinu byly navrženy k optimalizaci folikulární penetrace (9). Rozpuštěná forma tretinoinu je dostupná okamžitě, zatímco krystalická dovoluje pomalé rozpouštění a trvalou kožní penetraci. Studie na lidské kůži potvrdily, že tretinoin v Klin-RA gelu pomalu penetruje kůži s progresivním nárůstem dermálních koncentrací v čase (9). Tato unikátní koncentrace by měla vést k nižšímu iritačnímu profilu, než je vidán u ostatních přípravků s retinoidem (9). Navíc, tato formulace není rozkládána benzoylperoxidem ani sluncem (9).

Klindamycin je semisyntetickým derivátem mateřské látky linkomycinu, který je tvořen bakterií *Streptomyces lincolnensis* a je primárně bakteriostatický. Klindamycin se váže na ribozomální podjednotku 50S citlivých bakterií a brání prodlužování peptidových řetězců tím, že narušuje přenos peptidylu, čímž potlačuje syntézu proteinů bakterií. Ačkoliv je klindamycin-fosfát neaktivní *in vitro*, rychlou hydrolyzou *in vivo* se konvertuje na antibakteriální aktivní klindamycin. Klindamycin prokázal *in vitro* aktivitu proti *Propionibacterium acnes*, dále vykazuje protizánětlivý efekt. Topický **tretinoin** má komedolytické a protizánětlivé účinky. Tretinoin snižuje kohezi folikulárních epitelálních buněk, což

vede ke snížení tvorby mikrokomedonů. Dále tretinoin stimuluje mitotickou aktivitu a zvyšuje koloběh folikulárních epitelálních buněk, což vyvolává extruzi (vypuzování) komedonů. Komedolytické působení souvisí s normalizací deskvamace folikulárního epitelu. Tretinoin vykazuje protizánětlivý účinek potlačením toll-like receptorů (TLR). Účinek a bezpečnost preparátu byly ověřeny v řadě studií. Jednou z nejnovějších je studie publikovaná v roce 2015 (10). V té bylo sledováno 845 subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou akné a hodnocení pacienti s největším efektem léčby. Těmi byly ženy ve věku 17 let s lehkou nebo středně závažnou formou akné).

Přípravky s fixními kombinacemi účinných látek patří do nové skupiny moderních přípravků k lokální léčbě akné. Proti přípravkům monoterapeutickým přináší pacientům několik výhod: je postiženo více patofyziologických faktorů účastnících se na vzniku akné, mají proto větší efekt, rychlejší nástup účinku a zlepšený komfort užití. Kombinovaná léčba na bázi retinoidu je doporučována současně platnými doporučeními expertů a guideliney jako léčba první linie pro většinu pacientů s lehkou až středně těžkou akné (6, 11). Nový preparát obsahující fixní kombinaci klindamycinu a tretinoinu v gelu patří mezi tuto skupinu kombinovaných přípravků. Unikátní formulace zajišťuje vynikající kožní tolerabilitu a nízký iritační potenciál ve srovnání s ostatními léky na bázi retinoidů. To by mělo mít za následek lepší kompliance a adherenci k léčbě Klin-RA než k řadě jiných preparátů. Klin-RA je určen pro léčbu především lehké až středně těžké papulopustulózní akné.

Naše pacientka trpěla méně závažnou formou papulopustulózní akné, pro kterou je Klin-RA určen. Vzhledem k aplikaci pouze 1x denně udávala vysokou kompliance, denní pravidelné užívání léku večer pro ni nebylo problémem. Léčbu tolerovala velmi dobře. Po 3 měsících byla výrazně zlepšena. Nyní následuje léčba lokálním retinoidem v monoterapii, při trvající přítomnosti pupínků eventuálně v kombinaci s benzoylperoxidem.

Závěr

Je uvedena kazuistika 17leté pacientky s papulopustulózní akné léčené kombinovaným preparátem obsahujícím klindamycin 1% a tretinoin 0,025% s velmi dobrým efektem. Přípravky

s fixními kombinacemi účinných látek patří do nové skupiny moderních přípravků k lokální léčbě akné. Proti přípravkům monoterapeutickým přinášejí pacientům několik výhod: je postiženo více patofyziologických faktorů účastnících se na vzniku akné, mají proto větší efekt, rychlejší nástup účinku a zlepšený komfort užití.

Kombinovaná léčba na bázi retinoidu je doporučována současně platnými doporučeními expertů a guidelines jako léčba první linie pro většinu pacientů s lehkou až středně těžkou akné. Nový preparát obsahující fixní kombinaci klindamycinu a tretinoinu v gelu patří mezi tuto skupinu kombinovaných přípravků. Unikátní

formulace zajišťuje vynikající kožní tolerabilitu a nízký iritační potenciál ve srovnání s ostatními léky na bázi retinoidů. To by mělo mít za následek lepší kompliance a adherenci k léčbě Klin-RA než k řadě jiných preparátů. Klin-RA je určen pro léčbu především lehké až středně těžké papulopustulózní akné.

LITERATURA

1. Nevoralová Z. Akné. In: Nevoralová Z, Rulcová J, Benáková N. Obličejové dermatózy. Praha: Mladá fronta, 2016; 21–27.
2. Rulcová J. Acne vulgaris. Čs Derm – terapeutické postupy v dermatovenerologii 2006; 5: 1–13.
3. Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfeld LF. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(Suppl 1): 1–14.
4. Gollnick H, Rizova E, Kligman A, Milikan LE, Wolf JE, et al. Adapalene in the Treatment of Acne: 5- Year Worldwide Clinical Retrospective. *J EADV* 2001; suppl 3: 2–67.
5. Gollnick H. Topical retinoids provide a new approach to treating inflammatory acne. *Acne briefs international* 2001; 3: 1–8.
6. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne, *J EADV* 2012; 26(Suppl. 1): 1–29.
7. Leden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol Supplement* 2003; 3: 200–210.
8. SPC Acnatac, Sp.zn.sukls 14675/2014.
9. Del Rosso JQ, Jitpraphai W, Bhambri S. Clindamycin Phosphate 1.2%/Tretinoin 0.025% Gel: Vehicle Characteristics, Stability, and Tolerability. *Cutis* 2008; 81: 405–408.
10. Del Rosso JQ. Clindamycin Phosphate 1.2%/Tretinoin 0.025% Gel for the Treatment of Acne Vulgaris: Which Patients are Most Likely to Benefit the Most? *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8(6): 19–23.
11. Gollnick HPM, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016 epub. DOI: 10.1111/jdv.13675.