

## Uloga azitromicina u liječenju akne vulgaris

### *Azithromycin Role in Acne Vulgaris Treatment*

**Aleksandra Basta-Juzbašić**

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

**Sažetak** Vulgarna akne je polietiološka dermatosa koja se javlja u 80 – 85% adolescenata. Jedna je od najčešćih dermatosa uopće. Navedene su kliničke studije u kojima je u nizu posljednjih godina dokazana djelotvornost i sigurnost azitromicina u liječenju papulopustuloznog oblika akne. Za liječenje tog stupnja akne preporučuje se azitromicin u ukupnoj dozi od 6,0 g tijekom 10 tjedana; započinje se s trodnevnom primjenom u dozi od 1x 500 mg na dan u prvom tjednu liječenja, uz nastavak uzimanja 1 tablete od 500 mg jednom na tjedan sljedećih 9 tjedana.

**Glavne riječi:** *acne vulgaris, azitromicin*

**Summary** *Acne vulgaris is a polyetiologic disease that affects 80 - 85 % of adolescents. It is also one of the most frequent skin diseases. This article provides clinical studies which have over the years proven the efficacy and safety of azithromycin in the treatment of papulopustular acne. In this type of acne, the total recommended dose of azithromycin is 6.0 g administered over 10 weeks, i.e. 1x 500 mg per day over three days in the first week, and 1x 500 mg per week over the next nine weeks.*

**Key words:** *acne vulgaris, azithromycin*

Vulgarna akne je polietiološka dermatosa koja se najčešće javlja na seboroičnim područjima u doba puberteta. Karakterizira je poremećena keratinizacija sebacealnih folikula sa stvaranjem komedona, posljedičnih upalnih eflorescencija i ožiljaka. Jedna je od najčešćih dermatosa uopće (1). Pogađa oba spola i javlja se u 80–85% adolescenata. Prve manifestacije na koži moguće su i prije 10. godine, no najčešće se javljaju između 13. i 15. godine, i to nešto ranije kod djevojčica. Teži oblici nešto su češći u muškog spola. Nakon 20. godine promjene se obično povlače, no mogu potrajati i do 30. pa i 40. godine, osobito u žena. Tako se navode podaci da i do 7% populacije u tim dobnim skupinama ima neki oblik akne (2).

Dugotrajni i teži oblici bolesti mogu imati i psihosocijalni utjecaj na život bolesnika, tako da se opisuje pojava depresije, smanjenje samopouzdanja, društvena izoliranost te različite konfliktne situacije u svakodnevnom životu.

### *Etiopatogeneza*

U nastanku akne sudjeluje više faktora kao što su hereditet, hormoni i bakterije. Nasljeđivanje je vjerojatno autosomno-dominantno s varijabilnom ekspresijom. Osim veličine lojnica nasljeđuje se i funkcionalna osjetljivost lojnica na različite podražaje, zbog čega je pojačano izlučivanje loja,

a povećana količina loja jedan je od glavnih uvjeta za razvitak akne. Hormonalni utjecaj očituje se tijekom puberteta, kada se odnos seksualnih hormona poremeti, bilo povišenjem androgena ili sniženjem estrogena. Prevaguje li utjecaj androgena, dolazi do hipertrofije i hiperfunkcije lojnica, koje pojačano izlučuju svoj sadržaj u folikule čime razrjeđuju i mijenjaju sastav epidermalnih lipida. Smanjivanjem količine kolesterola epidermalnih lipida pojačava se adhezija keratinocita, što dovodi do pojačane folikularne retencijske hiperkeratoze, a smanjivanje količine ceramida dovodi do jače hidratacije folikula, što opet omogućava razmnožavanje različitih bakterija. Promijenjeni način keratinizacije u donjem dijelu folikularnog infundibuluma dovodi do suženja pilosebacealnog ušća. Nakupljeni loj i odbačene epitelne stanice ne mogu izlaziti na površinu kože te se skrućuju u folikulima u bjelkastožučkastu masu koju nazivamo komedonom. Ako je otvor folikula širok i vidljiv u obliku crne točkice, radi se o otvorenom komedonu (**comedo apertus**), a ako je otvor prostim okom nevidljiv, stvaraju se sitne polukuglaste bjelkaste tvorbe koje se nazivaju zatvoreni komedoni (**comedo occlusus**). U komedonima se nakupljaju aerobni i anaerobni mikroorganizmi. Od aerobnih se nalazi *Staphylococcus albus epidermidis* koji nema većeg utjecaja na razvitak bolesti. Od anaerobnih nalaze se difteroidi *Propionibacterium acnes* i *Propionibacterium granulosum* koji imaju važnu ulogu u razvitku akne zbog svoje lipolitičke aktivnosti pri čemu trigliceride loja razgrađuju na glicerol

i slobodne masne kiseline. Mogu aktivirati komplement i proizvesti kemotaktičke tvari. Zbog zastoja loja i iritativnog djelovanja slobodnih masnih kiselina folikul se dilatira, puca, a njegov se sadržaj proširi u okolno perifolikularno tkivo u kojem dolazi do upalne reakcije što se očituje stvaranjem papula, pustula i apscedirajućih čvorova (3).

## Klinička slika

Vulgarna akne najčešće se javlja na licu, čelu, temporalnoj i preaurikularnoj regiji, na obrazima, nosu i bradi. Nešto rjeđe zahvaća kožu vrata, ramena, gornjih dijelova leđa, sternalnu regiju i nadlaktice. Promjene koje se javljaju kod akne mogu se podijeliti na primarne neupalne te na sekundarne upalne. U primarne neupalne promjene ubrajamo: mikrokomedone – predstadije komedona – početne promjene retencijske hiperkeratoze u infundibulumu koje su vidljive samo histološki te kasnije nastale otvorene i zatvorene komedone. U sekundarne upalne promjene ubrajaju se papule, pustule, upalni čvorovi te apscedirajući čvorovi koji mogu fistulirati i prekrivati se krustama. Kao posljedica upalnih promjena mogu zaostajati fistulirajući komedoni, ciste te atrofični i hipertrofični ožiljci. Prema vrsti eflorescencija i težini kliničke slike bolest dijelimo u nekoliko kliničkih oblika. **Acne comedonica** je najblaži oblik bolesti gdje u kliničkoj slici prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni te katkad po koja papula i papulopustula. Promjene se javljaju uglavnom na licu. Seboreja je prisutna gotovo uvijek. **Acne papulopustulosa** je srednje težak oblik bolesti s polimorfnom kliničkom slikom. Uz komedone nalazimo crvene bolne papule veličine prosa do leće, od kojih neke prelaze u papulopustule. Uz lice, promjene se javljaju i na leđima te sternalno. Seboreja je uvijek prisutna. **Acne conglobata** je najteži oblik bolesti koji se nešto češće javlja u mladića. Uz komedone, papule, pustule i hemoragične kruste upalni proces zahvaća dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva pa nastaju tvrdi, bolni čvorovi furunkuloidnog izgleda veličine zrna graška do lješnjaka. Konfluiranjem čvorova mogu nastati veći, pločasti, tvrdi, crvenkastoplavkasti infiltrati izbočeni iznad površine kože. Infiltrati s vremenom omekšaju i nastaju šupljine ispunjene gnojnim sadržajem koji se kroz fistule izlučuje na površinu kože. Često zaostaju ružne atrofične i hipertrofične brazgotine u obliku keloida te fistulirajući komedoni i ciste. Uz lice vrlo često su zahvaćeni i gornji dijelovi trupa, vrat, nadlaktice, pa i glutealna regija. Seboreja je uvijek jako izražena (4).

## Terapija

Liječenje ovisi o obliku akne. Kod blažih slučajeva primjenjuje se samo lokalna terapija, a kod srednje teških i teških se uz lokalnu istodobno daje i opća terapija.

Redovitim čišćenjem kože i lokalnom, danas najčešće kombiniranom, keratolitičkom i antimikrobnom terapijom nastoji se s kože ukloniti pretjerani lipidni sloj, spriječiti začepljenje otvora folikula i stvaranje novih komedona te papula i pustula. Od keratolitika primjenjuju se salicilna

kiselina, rezorcin, glikolna kiselina, tretinoin, adapalen, tazaroten te od antimikrobnih sredstava benzoil peroksid, azelaična kiselina, eritromicin i klindamicin.

Kod srednje teških oblika bolesti uz lokalne terapijske mjere uobičajeno su se do sada dugi niz godina davali antibiotici, najčešće tetraciklini u nižim dozama tijekom nekoliko mjeseci. Takvo produženo liječenje može dovesti do nuspojava, a često je bilo povezano i s nedovoljnom suradljivošću bolesnika i neredovitim uzimanjem lijeka. Vrlo je učinkovit i peroralno primijenjen klindamicin, no zbog moguće pojave pseudomembranoznog kolitisa ne može se davati kroz duže vrijeme. Katkad se upotrebljava i eritromicin, a bilo je i pokušaja s trimetoprim sulfametoksazolom.

U terapiji teških oblika akne daju se i sredstva koja dovode do smanjenog izlučivanja žlijezda lojnica (sebosupresivi). Moguća je primjena sintetskih antiandrogena (najčešće se daje ciproteron-acetat, koji u kombinaciji s etinil-estradiolom reducira izlučivanje žlijezda lojnica za oko 40%). Katkad se daje i spironolakton. Zbog antiandrogenog djelovanja takva sredstva mogu se davati samo bolesnicama.

Od 1982. godine terapija izbora kod najtežih oblika akne je analog A-vitamina, retinoid 13-cis-retinoična kiselina (generičko ime izotretinoin). Mehanizam djelovanja izotretinoina je višestruk: 1) sebosupresivno djelovanje (smanjuje izlučivanje žlijezda lojnica i do 90%); 2) antikeratinizirajuće djelovanje (promjenom načina keratinizacije sprečava se stvaranje komedona); 3) antiinflamatorno djelovanje (sve upalne promjene značajno se povlače za vrijeme liječenja); 4) antibakterijsko djelovanje (smanjenjem količine loja uklanja se medij u kojem se mogu razmnožavati bakterije). U tijeku terapije izotretinoinom moguće su brojne nuspojave. Neke su blaže naravi i ne zahtijevaju prekid liječenja: suhoća kože i sluznica, heilitis, ljuštenje kože, upala kože lica, konjunktivitis, prolazno ispadanje kose. Međutim, moguće su i ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju prekid terapije: oštećenje jetre, povišenje kolesterola i triglicerida u serumu, pseudotumor cerebri, multiple hiperostoze na skeletu. Posebno treba upozoriti na teratogeni učinak, stoga se izotretinoin smije davati samo ako se u žena provodi pouzdana kontracepcija koju treba uzimati za vrijeme i barem dva mjeseca nakon prekida liječenja (5).

Posljednjih godina smatra se da je izotretinoin indiciran i kod onih bolesnika koji nisu dovoljno dobro reagirali na terapiju antibioticima koje su uzimali nekoliko mjeseci, odnosno kod onih kod kojih je nakon prekida antibiotika vrlo brzo došlo do recidiva.

## Azitromicin i akne

Nakon iskustva od više decenija uočeno je da terapija tetraciklinima daje optimalne rezultate samo ako se uzima dugi niz mjeseci. Takva prolongirana terapija često je udružena s raznim nuspojavama te neredovitim primjenom lijeka. Uz to, u posljednjih dvadesetak godina sve više se primjećuje rezistencija propionibakterija na tetracikline, kao i na eritromicin koji se često primjenjivao u lokalnoj terapiji. Navedene činjenice dovele su do potrebe pronalaženja novih

antibiotika koji bi se mogli primjenjivati kraće vrijeme, koji bi bili učinkoviti i imali manje nuspojava.

Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) azalidni je antibiotik strukturalno sličan eritromicinu koji pokazuje odličnu *in vitro* aktivnost prema *Propyionibacterium acnes* (MIC<sub>90</sub> 0,03 µg/ml) te uz to vrlo dobro prodire u kožu s koncentracijom u koži koja je 35 puta veća nego u serumu (6). Zbog tih karakteristika valjalo je ispitati njegovu potencijalnu aktivnost u liječenju akne vulgaris.

Protuupalno djelovanje makrolida dokazano je u više studija. Oni utječu na više inflamatornih procesa kao što je migracija neutrofila, oksidativno raspadanje fagocita, kao i na produkciju proinflamatornih citokina. U odnosu na druge makrolide azitromicin ima bolji farmakokinetički profil. Brzo prodire u tkiva, gdje ostaje duže vrijeme. Sve to omogućuje rjeđe doziranje i kraći period liječenja. Uz to pokazuje afinitet prema upaljenom tkivu (7, 8).

Učinkovitost i tolerabilnost azitromicina ispitana je u više kliničkih studija.

Navedene su studije u kojima je u nizu proteklih godina dokazana izvrsna djelotvornost i dobra podnošljivost lijeka kod papulopustuloznog oblika akne. Osim uspješnosti u liječenju akne, azitromicin se pokazao učinkovit i u liječenju rozaceje.

Godine 1997. Fernandez-Obregon opisuje uspješnost terapije azitromicinom kod 3 bolesnice u dobi od 27 do 37 godina koje su u anamnezi imale dugotrajnu akne. Primijenjena doza bila je azitromicin 1x 250 mg 3 x na tjedan. Kod sve tri bolesnice došlo je do značajnog povlačenja upalnih promjena (80%) nakon 4 tjedna liječenja. Također je zabilježeno značajno smanjenje postinflamatornih pigmentacija. Nuspojave nisu zabilježene. Zaključeno je da je primijenjena terapija bila sigurna i učinkovita (9).

U kliničkoj otvorenoj, nerandomiziranoj i komparativnoj studiji iz 1998. godine Gruber i suradnici ispituju i uspoređuju ulogu azitromicina i minociklina u liječenju akne. U ispitivanje su bila uključena 72 bolesnika starija od 16 godina s umjerenim do težim oblikom akne vulgaris. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. U prvoj skupini od 32 bolesnika primijenjeno je liječenje azitromicinom u dozi od 500 mg tijekom 4 dana svakih 10 dana, u ukupno 4 ciklusa. U drugoj skupini od 40 bolesnika primijenjen je minociklin u dozi od 100 mg na dan tijekom 6 tjedana. Svi bolesnici su pregledani prije započinjanja liječenja te zatim svaka 2 tjedna. Od ukupno 72 bolesnika liječenje su završila 63: 29 liječenih azitromicinom te 34 liječena minociklinom. Zadovoljavajuće kliničko poboljšanje zabilježeno je kod 75,8% ispitanika koji su liječeni azitromicinom te kod 70,5% ispitanika koji su dobivali minociklin.

Tolerancija obaju lijekova bila je dobra. Blaže nuspojave zabilježene su kod 10,3% bolesnika koji su dobivali azitromicin te kod 11,7% bolesnika koji su dobivali minociklin. Zaključeno je da je azitromicin barem jednako klinički učinkovit i siguran kao i minociklin u liječenju papulopustuloznog oblika akne (10).

Godine 2000. objavljena je komparativna studija o djelotvornosti i podnošljivosti azitromicina u odnosu na druge

uobičajene antibiotike u liječenju dugotrajnih i recidivirajućih oblika akne vulgaris. U retrospektivnoj studiji opisano je devedeset devet epizoda egzacerbacije bolesti kod 79 bolesnika koji su praćeni 46 tjedana. U istraživanje su uključena 22 muškarca i 57 žena, dobne skupine od 13 do 48 godina. U navedenoj grupi 21 je dobivao pojedinačnu dozu azitromicina od 250 mg 3 x na tjedan u trajanju od 11 tjedana. Ostali su dobivali tetracikline, doksiciklin, minociklin ili eritromicin u uobičajenoj dozi. Nakon četiri tjedna došlo je do značajnog poboljšanja uz povlačenje upalnih lezija kod većine bolesnika. U grupi bolesnika koji su dobivali azitromicin redukcija upalnih lezija veća od 80% zabilježena je u 85,7% ispitanika u odnosu na ostale gdje se takvo poboljšanje postiglo u 77,1%. Blaže nuspojave zabilježene su kod manjeg broja ispitanika. U zaključku se navodi da prikazani rezultati pokazuju da je azitromicin sigurna i učinkovita alternativa u terapiji upalnog oblika akne s malo nuspojava i dobrom suradljivošću bolesnika. Stoga su predložili daljnja istraživanja koja će omogućiti usporedbu s dugotrajnom učinkovitošću i podnošljivošću (11).

U kliničkoj studiji iz 2004. godine opisano je istraživanje djelotvornosti i podnošljivosti azitromicina kod 35 bolesnika s papulopustuloznim oblikom akne. Bolesnici su dobivali 500 mg azitromicina 3 x na tjedan tijekom 12 tjedana. Kod 82,9% ispitanika značajno kliničko poboljšanje od 60% redukcije upalnih promjena nastupilo je već u prva četiri tjedna liječenja. Maksimalno poboljšanje zabilježeno je nakon 12 tjedana liječenja. Kod 6 bolesnika (17,1%) povlačenje promjena bilo je sporije uz pojavu novih lezija na koži. Nuspojave u obliku žgaravice i mučnine zabilježene su kod 4 (11,4%) bolesnika. Primijenjeni antacidi uspješno su umanjili smetnje te ni jedan bolesnik nije prekinuo terapiju. Zaključeno je da je azitromicin u dozi od 500 mg 3 x na tjedan tijekom 12 tjedana siguran i učinkovit lijek kod akne vulgaris, također s odličnom suradljivošću bolesnika (12).

Godine 2004. objavljeno je istraživanje u kojem je opisan terapijski učinak azitromicina kod rozaceje. U istraživanje je uključeno 18 bolesnika s papulopustuloznim stupnjem rozaceje. Bolesnici su dobivali azitromicin u dozi od 500 mg tri dana zaredom u prva četiri tjedna, u dozi od 250 mg u tri dana zaredom u sljedeća četiri tjedna te u dozi od 500 mg jednom na tjedan u zadnja 4 tjedna ispitivanja. Na kraju dvanaestog tjedna kod 14 bolesnika koji su završili ispitivanje došlo je do smanjivanja od 75% svih lezija na koži te do smanjivanja od 89% upalnih lezija kože. Poboljšanje je nastavljeno i tijekom sljedeća četiri tjedna nakon završetka liječenja. Nuspojave su bile minimalne i većina bolesnika ih je dobro tolerirala. Zaključeno je da je azitromicin obećavajući lijek u terapiji rozaceje s malo nuspojava i dobrom suradljivošću bolesnika (13).

U otvorenoj, pilot multicentričnoj studiji provedenoj kod 120 ispitanika s papulopustuloznim oblikom akne provedena je terapija azitromicinom u tri različite dozaže. U svakoj skupini randomizirano je raspodijeljeno po 40 ispitanika. Prva skupina dobivala je ukupnu dozu od 4,5 g azitromicina u trajanju od 7 tjedana, druga skupina 6,0 g u trajanju od 10 tjedana te treća skupina 7,5 g u trajanju od 13 tjedana. U sve tri skupine liječenje je započinjano

trodnevnim davanjem 500 mg azitromicina jednom na dan, uz nastavak uzimanja 1 tablete od 500 mg jednom na tjedan u 1. skupini u sljedećih 6 tjedana, u 2. skupini 9 tjedana te u 3. skupini 12 tjedana. Ispitanici su istodobno mogli primati samo blagu keratolitičku terapiju.

Učinkovitost liječenja ocijenjena je nakon završetka terapije u svakoj skupini te šest mjeseci nakon započinjanja liječenja kod svih ispitanika. Uspješnost liječenja u sve tri skupine bila je vrlo dobra. Ipak, iako nije bilo statistički značajne razlike u učinkovitosti među skupinama, u drugoj i trećoj skupini bilo je više ispitanika kod kojih je došlo do potpunog izlječenja te nije bilo ni jednog ispitanika kod kojeg bi primijenjeno liječenje bilo neuspješno, što je zabilježeno u prvoj skupini.

Tijekom ispitivanja zabilježeno je 27 nuspojava kod 21 ispitanika. Većina se odnosila na porast transaminaza (kod 2 ispitanika taj je porast bio klinički značajan) te gastrointestinalne smetnje. Sve nuspojave bile su poznate odranije te nisu bile neočekivane. Nije bilo statistički značajne razlike

u primijećenim nuspojavama među pojedinim skupinama.

Kako nakon završenog ispitivanja nije bilo statistički značajne razlike u učinkovitosti i toleranciji između skupina koje su dobivale 6,0 g i 7,5 g azitromicina, zaključeno je da je azitromicin u ukupnoj dozi od 6,0 g odgovarajuća doza liječenja papulopustuloznog oblika akne vulgaris s vrlo malo nuspojava i prihvaćenom dobrom suradnjom s bolesnicima (14).

## Zaključak

Azitromicin (Sumamed<sup>®</sup>, PLIVA) djelotvoran je i siguran lijek u liječenju papulopustuloznog oblika akne vulgaris.

Primjena azitromicina kod akne preporučuje se u ukupnoj dozi od 6,0 g tijekom 10 tjedana; započinje se trodnevnom primjenom u dozi od 1x 500 mg na dan u prvom tjednu liječenja, uz nastavak uzimanja 1 tablete od 500 mg jednom na tjedan u sljedećih 9 tjedana.

## Literatura

1. PLEWIG G, KLIGMAN AM. Acne and Rosacea. 2. izd. Berlin:Springer-Verlag, 1993.
2. GOULDEN V, CUNLIFFE WJ. Post adolescent acne – a review of the clinical features. Br J Dermatol 1997; 136: 66-70.
3. CUNLIFFE WJ. Acne. 2. izd. London: Martin Dunitz, 1991.
4. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH, WINKELMANN RK. Diseases of the sebaceous follicles. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK, ur. Dermatology. 4. izd. Berlin: Springer-Verlag; 1991, 716-43.
5. BASTA-JUZBAŠIĆ A. Bolesti lojnica i folikula dlaka. U: Lipozenčić J. i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, 352-65.
6. PETERS DH, FRIEDEL HA, McTAVISH D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs; 1992; 44: 750-99.
7. McDONALD PJ, PRUUL H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 828-33.
8. LABRO MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? J Antimicrob Chemother 1998; 41: 37-46.
9. FERNANDEZ-OBREGON AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 1997; 36: 239-40.
10. GRUBER F, GRUBIŠIĆ-GREBLO H, KAŠTELAN M, BRAJAC I, LENKOVIĆ M, ZAMOLO G. Azithromycin compared with Minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. J Chemother 1998; 10: 469-73.
11. FERNANDEZ-OBREGON AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 2000; 39: 45-50.
12. KAPADIA N, TALIB A. Acne treated successfully with azithromycin. J Dermatol 2004; 43: 766-767.
13. BAKAR O, DEMIRCAY Z, GURBUZ O. Therapeutical potential of azithromycin in rosacea. Int J Dermatol 2004; 43: 151-4.
14. BASTA-JUZBAŠIĆ A, LIPOZENČIĆ J, OREMOVIĆ L i sur. Dose-Finding Study of Azithromycin in the Treatment of Acne vulgaris. Acta Dermatovenerolog Croat 2007; 15:141-7.

### Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Aleksandra Basta-Juzbašić, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb i  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 4

### Primljeno / Received

30. 12. 2007.  
December 30, 2007

### Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.  
January 29, 2008