

Nove mogućnosti tretmana akne u adolescenciji

New Treatment Possibilities in Adolescent Acne

Aleksandra Basta Juzbašić

Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak *Acne vulgaris* jedna je od najčešćih dermatozu uopće. Liječenje je u velike većine bolesnika vrlo uspješno, a ovisi o obliku akne. Kod blažih slučajeva primjenjuje se samo lokalna terapija, a kod srednje teških i teških slučajeva uz lokalnu se 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. Kod srednje teških oblika bolesti uz lokalne terapijske mjere uobičajeno se daju antibiotici, najčešće tetraciklini u nižim dozama ili azitromicin, dok je kod najtežih oblika bolesti i dalje terapija izbora peroralno primijenjen izotretinoin.

Ključne riječi: *acne vulgaris*, terapija

Summary *Acne vulgaris* is a polyetiologic disease that affects 80-85% of adolescents. It is also one of the most frequent skin diseases. In most patients acne is a highly treatable disease and depends on a stage of skin changes. In mild cases only topical treatment is sufficient, while in moderate and severe cases local treatment is combined with systemic treatment. Regular skin cleansing together with currently the most frequent combination of topical keratolytic and antimicrobial therapy will remove abundant skin surface lipids, prevent closure of follicular openings and new comedo formations, as well as papules and pustules. In moderate cases topical treatment is combined with oral antibiotics, mostly low-dose tetracyclines or azithromycin, while in severe cases oral isotretinoin remains the treatment of choice.

Key words: *acne vulgaris*, treatment

Acne vulgaris jedna je od najčešćih bolesti kože općenito. Javlja se u 80% do 85% adolescenata i mlađih odraslih osoba (1). U odraslih i do 7% može imati perzistentnu akne sve do srednjih tridesetih, pa i četrdesetih godina (2). Prema nekim autorima i do 12% žena starijih od 25 godina, kao i 3% osoba između 35 i 44 godine ima akne (3). Dugogodišnji tijek bolesti tako može biti uzrokom i fizičkih i psiholoških ožiljaka i u mlađoj i u starijoj životnoj dobi (4).

Etiopatogeneza

Akne je multifaktorska bolest koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu te se javlja na licu i gornjim dijelovima trupa. Etiopatogeneza bolesti uključuje povećano izlučivanje loja koje ovisi o hormonalnoj funkciji, abnormalnoj folikularnoj epitelnoj diferencijaciji koja dovodi do stvaranja komedona te proliferacije anaerobnih bakterija *Propionibacterium acnes* što rezultira upalom (5). Tako 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. Prevagne 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 oclusus**). 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 *Propyoni-*

bacterium acnes koji imaju važnu ulogu u razvitku akne zbog svoje lipolitičke aktivnosti pri čemu trigliceride loja razgrađuju na glicerol i slobodne masne kiseline. 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 (6). Propionibakterije otpuštaju kemotaktičke faktore koji privlače limfocite i neutrofile, a produciraju i druge proinflamatorne molekule (7). U posljednje vrijeme spominje se i uloga aktivacije Toll-like receptora koja je potaknuta peptidoglikanima stanica stijenke *P. acnes* i tako omogućava molekularno objašnjenje upale kod akne (8). *P. acnes* može također inducirati folikularne keratinocite da otpuštaju interleukin 1, koji potiče proliferaciju keratinocita i tako pridonosi stvaranju mikrokomedona (9).

Klinički stupnjevi akne

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 i 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 stupnjeva. **Acne comedonica** najblaži je oblik bolesti gdje na koži prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni, a katkad pokoja papula i papulopustula (slika 1, 2). Promjene se javljaju uglavnom na licu. Seboreja je prisutna gotovo uvijek. **Acne papulopustulosa** srednje je težak oblik bolesti s polimorfnom kliničkom slikom. Uz komedone nalazimo crvene bolne papule veličine prosa do leće, od kojih neke prelaze u papulopustule (slika 3, 4). Uz lice, promjene se javljaju i na leđima, te sternumu. Seboreja je uvijek prisutna. **Acne conglobata** najteži je 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 furunkuloidna 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 (slika 5, 6). 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 (10).



Slika 1. *Acne comedonica*



Slika 2. *Acne comedonica prijelaz prema acne papulopustulosa*

Liječenje acne vulgaris

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

Slika 3. *Acne papulopustulosa*Slika 4. *Teži oblik acne papulopustulosa*

rapija. Većina dermatologa se slaže da način liječenja ovisi o više čimbenika, o težini prisutnih kliničkih lezija, trajanju bolesti, dosadašnjem odgovoru na primijenjenu terapiju, kao i o sklonosti javljanju ožiljaka i zaostalih postupalnih pigmentacija (11).

Lokalno liječenje

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 prije su se više rabili salicilna kiselina i rezorcin, u novije vrijeme glikolna kiselina, tretinoin, adapalen, tazaroten, a od antimikrobnih sredstava benzoil peroksid, azelaična kiselina, eritromicin i klindamicin.

Slika 5. *Acne conglobata*Slika 6. *Acne conglobata*

Tretinoin

Prije pedesetak godina u terapiji različitih poremećaja keratinizacije, između ostalog i kod akne, rabi se A-vitamin zbog svog djelovanja na rast i diferencijaciju epitelnih tkiva. Da bi se postigao dobar terapijski učinak, trebalo je da-

vati A-vitamin u visokim dozama koje su toksične tako da je ta terapija s vremenom prekinuta. Razradom A-vitamina dobiveni su neki njegovi derivati koji su ušli u svakodnevnu dermatološku praksu. Jedan od tih derivata je A-vitaminska ili retinoična kiselina, generičkog imena tretinoin. Uzet peroralno tretinoin je toksičan pa se u tom obliku ne primjenjuje, no lokalno primijenjen pokazao se kao odličan keratolitik. Tretinoin smanjuje adheziju korneocita u folikularnom kanalu te na taj način sprječava stvaranje komedona (6). Više od 25 godina tretinoin je primjenjivan u liječenju akne u različitim koncentracijama i podlogama. Zbog uobičajene nuspojave iritacije kože bolesnici često nisu redovito primjenjivali pripravak (12).

Noviji lokalni retinoidi

Daljnijim istraživanjima dobiveni su noviji lokalni retinoidi koji se upotrebljavaju u lokalnom liječenju acne vulgaris. Najčešće se primjenjuje adapalen te znatno rjeđe tazaroten koji je registriran u liječenju akne samo u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Adapalen je prvi iz druge generacije retinoida. Sintetički je derivat naftoične kiseline koji modulira celularnu diferencijaciju normalizacijom deskvamacije folikularnog epitela, što dovodi do prevencije stvaranja mikrokomedona. Uz to pokazuje i određenu protuupalnu aktivnost direktnim imunomodulatornim djelovanjem na neupalne i na upalne lezije (13). Adapalen inhibira kemotaktičke i kemokinetičke odgovore humanih polimorfonuklearnih leukocita, kao i lipoksidaciju arahidonske kiseline u upalne medijatore. Navedeno pokazuje da adapalen može modificirati stanično posredovanu upalnu komponentu akne (14). Od 1994. godine kada je došao na tržište učinkovitost i podnošljivost adapalena dokazana je u brojnim studijama, često u usporedbi s tretinoinom (15-19).

U multicentričnim, slijepim, randomiziranim studijama također je ispitivana učinkovitost i podnošljivost tazarotenskog 0,1%-tnog gela u odnosu na 0,025%-tni tretinoinski gel i 0,1%-tni adapalenski gel. Tazaroten se pokazao učinkovitijim od tretinoina, uz sličnu podnošljivost. Preliminarni rezultati usporedbe tazarotena s adapalenom pokazali su da je učinkovitost slična kada se tazaroten upotrebljava svaki drugi dan, a adapalen svakodnevno. Podnošljivost tazarotena slična je podnošljivosti tretinoina (20).

Adapalen se također pokazao vrlo učinkovit kao terapija održavanja zbog sprečavanja stvaranja novih mikrokomedona koji su ishodište recidiva bolesti (21).

Benzoil peroksid

Učinkovitost benzoil peroksida u liječenje akne poznata je godinama. Ima jako antibakterijsko djelovanje i značajno reducira kolonizaciju s *P. acnes*, pri čemu do sada nema podataka o razvitku bakterijske rezistencije. Ima također blago komedolitičko djelovanje (22). Može izazvati blagu iritaciju i sušenje kože.

Azelaična kiselina

Azelaična kiselina je dikarboksilna kiselina koja inhibira sintezu DNK u keratinocitima te tako ima određeno komedolitičko djelovanje. Također ima određeno antimikrobno djelovanje. Učinkovitost je ovisna o dozi, a kod viših koncentracija može doći do osjećaja pečenja (23).

Salicilna kiselina

Salicilna kiselina je keratolitik koji djeluje komedolitički i može se primijeniti kao pomoćno sredstvo s drugim pripravcima. Može izazvati iritaciju kože, crvenilo i ljuštenje, pa čak katkad i pogoršanje upalnih lezija (24).

Alfa-hidroksi kiseline

Alfa-hidroksi kiseline, od kojih se najčešće rabi glikolna kiselina, katkada dovode do određenog poboljšanja akne, no postoji premalo podataka da bi se mogla utvrditi stvarna korist od tih pripravaka (23).

Lokalni antibiotici

Od lokalnih antibiotika najčešće se rabe klindamicin i eritromicin koji reduciraju populaciju *P. acnes* u pilosebacealnom kanalu te imaju blago komedolitičko djelovanje. Smanjuju produkciju interleukina 1 te imaju blago protuupalno djelovanje suprimirajući kemotaksiju leukocita (25).

Kombinirano lokalno liječenje

Brojne kliničke studije utvrdile su značajniju učinkovitost i sigurnost kombiniranog lokalnog liječenja kod akne vulgaris, koje je bolje nego ako se pojedini gore navedeni pripravci primjenjuju pojedinačno (26). Keratolitik koji je nuždan u lokalnoj primjeni, često se daje s antimikrobnim i protuupalnim sredstvima.

Lokalni retinoidi i benzoil peroksid

Najčešće se kombinira adapalen s benzoil peroksidom, sigurnim i učinkovitim pripravkom s brzim bakteriostatskim učinkom koji rezultira smanjenjem upalnih promjena kože. Učinkovitost mu je jednaka ili čak bolja od one lokalnih antibiotika, a prednost mu je što ne dovodi do bakterijske rezistencije (27, 28). Da bi se smanjila iritacija, benzoil peroksid se može primjenjivati ujutro, a adapalen navečer. Danas postoje i gotove kombinacije koje sadržavaju i adapalen i benzoil peroksid u jednom pripravku te djeluju sinergistički. Bakteriostatsko djelovanje benzoil peroksida udružuje se s komedolitičkim, protuupalnim i imunoregulatornim djelovanjem adapalena što sve dovodi do značajnih terapijskih rezultata (29). Benzoil peroksid može se kombinirati i s tretinoinom.

Lokalni retinoidi i lokalni antibiotici

Lokalno primijenjeni klindamicin u kombinaciji s 0,1%-tnim adapalenskim gelom doveo je do znatno boljih rezultata kod 249 bolesnika s akne, uočljivo uspješnijih nego što je to primijećeno kada je klindamicin davan sam s vehikulom (30). Također su moguće kombinacije klindamicina ili eritromicina s tretinoinom.

Prema najnovijim istraživanjima vrlo se dobri rezultati postižu i s trojnom terapijom koja uključuje adapalen (0,1%), benzoil peroksid (5%) i klindamicin (1%) u gel podlozi (31).

Kod težih oblika akne adapalenski 0,1%-tni gel može se kombinirati i s peroralnim antibioticima. Istraživanja su provedena s peroralnim doksiciklinom u trajanju od 12 tjedana gdje je došlo do značajnije boljih rezultata u povlačenju promjena kada je lokalno primjenjivan adapalenski 0,1%-tni gel od onih kada je doksiciklin upotrebljavan kao monoterapija (32).

Sistemska liječenje

Antibiotici

Kod srednje teških oblika bolesti uz lokalne terapijske mjere uobičajeno se primjenjuju antibiotici koji osim antimikrobnog djelovanja na propionibakterije imaju i određeno protuupalno djelovanje.

Najčešće se daju tetraciklini (oksitetraciklin, doksiciklin i minociklin) u nižim dozama nekoliko mjeseci. Takvo produženo liječenje može dovesti do nuspojava, a često je povezano i s nedovoljnom suradljivošću bolesnika i neredovitim uzimanjem lijeka. Posljednjih se godina sve više primjećuje rezistencija propionibakterija na tetracikline, kao i na eritromicin koji se često primjenjivao u lokalnoj terapiji. Stoga se pokazala potreba za pronalaženjem novih antibiotika koji bi se mogli primjenjivati kraće vrijeme, koji bi bili učinkoviti i imali manje nuspojava.

Kako je azitromicin azalidni antibiotik strukturno sličan eritromicinu koji pokazuje odličnu *in vitro* aktivnost prema *Propionibacterium acnes* (MIC₉₀ 0,03 µg/ml), te uz to vrlo dobro prodire u kožu s koncentracijom u koži koja je 35 puta viša nego u serumu (33), ispitana je njegova učinkovitost i tolerabilnost u više kliničkih studija. Pri tome je dokazana njegova izvrsna djelotvornost i dobra podnošljivost kod papulopustuloznog oblika akne (34-36).

U kliničkoj studiji provedenoj kod 120 ispitanika s papulopustuloznim oblikom akne zaključeno je da azitromicin (Sumamed®, PLIVA) u ukupnoj dozi od 6,0 g predstavlja odgovarajuću dozu liječenja s vrlo malo nuspojava i dobrom suradljivošću bolesnika. Liječenje se započinje trodnevnom davanjem 500 mg tbl azitromicina jednom na dan u prvom tjednu, uz nastavak uzimanja 1 tbl od 500 mg jednom na tjedan sljedećih 9 tjedana (37).

Daljnijim ispitivanjima također je zaključeno da je azitromicin barem jednako klinički učinkovit i siguran kao i doksiciklin, odnosno minociklin u liječenju papulopustuloznog

oblika akne (38).

Vrlo je učinkovit i peroralno primijenjen klindamicin, no zbog moguće pojave pseudomembranoznog kolitisa ne može se davati duže vrijeme. Katkad se upotrebljava i eritromicin, a bilo je i pokušaja s trimetoprim/sulfametoksazolom.

Antiandrogena hormonalna terapija

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 30-40% (5). Katkad se daje i spironolakton. Zbog antiandrogenog djelovanja takva se sredstva mogu davati samo bolesnicama.

Izotretinoin

Terapija izbora kod najtežih oblika akne je analog A-vitamina, retinoid 13-cis-retinoična kiselina (generičko ime izotretinoin). Mehanizam djelovanja izotretinoina je višestruk i jedini je od poznatih lijekova koji djeluje na sva četiri etiopatogenetska čimbenika koji dovode do bolesti: 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, helitits, 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 jedan mjesec nakon prekida liječenja (11, 39, 40).

Zaključak

Terapija akne je kod velike većine bolesnika vrlo uspješna. Upotreba kombiniranih načina liječenja već na samom početku dovodi do brzih i boljih rezultata, pojednostavnjuje sam tretman te dovodi do većeg zadovoljstva bolesnika. Na jednostavan način potrebno je rastumačiti samu bolest jer je uočeno da bolesnici katkad ne razumiju potpuno zašto i kako ona nastaje (41). Učinkovitost liječenja bit će vrlo velika, ali samo kod pravilne i dugotrajne primjene terapije, što bolesnicima treba reći već kod prvog pregleda (26).

Kod blažih slučajeva dovoljna će biti samo lokalna terapija, danas najčešće kombinacija keratolitike i antimikrobne terapije. Kod srednje teških oblika bolesti uz lokalne te-

rapijske mjere uobičajeno se daju antibiotici, najčešće tetraciklini u nižim dozama ili azitromicin (Sumamed®, PLIVA) koji se pokazao vrlo uspješnim. Nakon povlačenja upalnih

promjena kao terapija održavanja lokalno se najčešće duže vremena primjenjuju retinoidi. U najtežih oblika bolesti terapija izbora i dalje ostaje peroralno primijenjen izotretinoin.

Literatura

1. USATINE RP, QUAN MA, STRICK R. Acne vulgaris: a treatment update. *Hosp Pract*; 1998;February:111-27.
2. GOULDEN V, CUNLIFFE WJ. Post adolescent acne – a review of the clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
3. GOULDEN V, STABES GI, CUNLIFFE WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:577-80.
4. KOO J. The psychosocial impact of acne: patient's perceptions. *J Am Acad Derm* 1995;32:S25-32.
5. CUNLIFFE WJ. Acne. 2. izd. London: Martin Dunitz, 1991.
6. PLEWIG G, KLIGMAN AM. Acne and Rosacea. 2. izd. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
7. VOWELS BR, YANG S, LEYDEN JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995;63:3158-65.
8. KIM J, OCHOA MT, KRUTZIK SR, TAKEUCHI O, UEMATSU S, LEGASPI AJ i sur. Activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine response. *J Immunol* 2002;169:1535-41.
9. GUY R, GREE MR, KEALEY T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996;106:176-82.
10. BASTA-JUZBAŠIĆ A. Bolesti lojnica i folikula dlaka. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. 3. izd. Medicinska naklada, Zagreb, 2008;399-12.
11. LEYDEN JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S200-S210.
12. BERSHAD S, POULIN YP, BERSON i sur. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1999;(Suppl 2S)64:8-20.
13. MICHEL S, JOMARD A, DEMARCHEZ M. Pharmacology of adapalene. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 52)3-7.
14. CZERNIELEWSKI J i sur. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid treatment of acne. *JEADV* 2001;15(Suppl.3):5-12.
15. CUNLIFFE WJ, PONCET M, LOESCHE C, VERSCHOORE A. comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0,1% gel versus tretinoin 0,025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 52):48-56.
16. BAKER M, TULEY M, BUSDIECKER L, HERDON JH, SLAYTON RM. Adapalene Gel 0,1% Effective and Well Tolerated in Acne Patients in a Dermatology Practice Setting. *Cutis* 2001;68:41-7.
17. BRODGEN RN, GOA KL. Adapalene: a review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of mild to moderate acne. *Drugs* 1997;53:511-19.
18. WAUGH J, NOBLE S, SCOTT LJ. Adapalene. A review of its use in treatment of acne vulgaris. *Drugs* 2004;64:1465-78.
19. WEISS JS, CAMPBELL JL Jr. The MORE Trial: Revelance to Everyday Dermatology Practices. *Cutis* 2006;78:3-4.
20. KAKITA L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S51-4.
21. THIELTIZ A, SIDOU F, GOLLNICK H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0,1%. *JEADV* 2007;21:747-53.
22. GOLLNICK H, SCHRAMM M. Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;11(Suppl 1):S8-12.
23. GOLLNICK H, SCHRAMM M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 1998;196:119-25.
24. JOHNSON BA, NUNLEY JR. Topical therapy for acne vulgaris. How do you choose the best drug for each patient? *Postgrad Med* 2000;107:69-80.
25. TOYODA M, MOROHASHI M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998;196:130-4.
26. THIBOUTOT D, GOLLNICK H i sur. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:S1-S50.

27. GOLLNICK HP, KRAUTHEIM A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003;206:29-36.
28. OZOLINS M, EADY EA, AVERY AJ i sur. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.
29. THIBOUTOT DM, WEISS J, BUCKO A i sur. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:791-9.
30. WOLF JE Jr., KAPLAN D, KRAUS SJ i sur. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49 (suppl 3):S211-S17.
31. DEL ROSSO JQ. Study Results of Benzoyl peroxide 5%/Clindamycin 1% Topical gel, Adapalene 0.1% gel, and Use in Combination for Acne vulgaris. *J Drugs in Dermatol* 2007;6:616-22.
32. THIBOUTOT DM, SHALITA AR, YAMAUCHI PS, DAWSON C, ARSONNAUD S, KANG S. Combination Therapy With Adapalene Gel 0.1% and Doxycycline for Severe Acne Vulgaris: A Multicenter, Investigator-Blind, Randomized, Control Study. *SkinMed*. 2005;4:138-46.
33. PETERS DH, FRIEDEL HA, MCTAVISH D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs*; 1992;44:750-99.
34. FERNANDEZ-OBREGON AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1997;36:239-40.
35. FERNANDEZ-OBREGON AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000;39:45-50.
36. KAPADIA N, TALIB A. Acne treated successfully with azithromycin. *J Dermatol* 2004;43:766-7.
37. BASTA-JUZBAŠIĆ, A, LIPOZENČIĆ J, OREMOVIĆ L i sur. A Dose-Finding Study of Azithromycin in the Treatment of Acne vulgaris. *Acta Dermatovererolog Croat* 2007;15:141-7.
38. 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.
39. LAYTON AM, KNAGGS H, TAYLOR J, CUNLIFFE WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6.
40. THIBOUTOT DM, STRAUSS JS. Diseases of the Sebaceous Glands. In: FREEDBERG IM, EISEN AZ, WOLFF K, AUSTEN KF, GOLDSMITH LA, KATZ Sl. *Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003;672-87.
41. LUCERO M, BENDECK S, RAMOS-CEBALLOS F, FOSTER J, CHEN SC. Language disparities between patients and dermatologists in describing acne lesions. *Dermatol* 2007;56:268-73.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Aleksandra Basta Juzbašić, dr. med.
 Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Zagrebu
 KBC Zagreb
 10000 Zagreb, Šalata 4
 e-mail adresa: davorin.juzbasic@gmail.com

Primljeno / Received

24. 01. 2010.
 January 24, 2010

Prihvaćeno / Accepted

08. 03. 2010.
 March 08, 2010

Sumamed[®]

azitromicin



20 godina ponosa i povjerenja!

 **PLIVA**

Liječenje
akni

PLIVA  antibiotici