

Nežádoucí účinky léčby akné a jejich řešení

Zuzana Nevoralová

Akné poradna, Kožní oddělení Nemocnice Jihlava

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Léčba akné se dělí na místní, celkovou a fyzikální. Nezbytná je i vhodná doplňující péče o akné. V článku jsou popsány možné nežádoucí účinky lokální a celkové terapie. U místní léčby mohou být nežádoucí účinky nepříjemné, ale nejsou závažné. Při perorální terapii mohou být nežádoucí účinky závažné. Před zahájením každé léčby je proto nutné každého pacienta řádně poučit nejen o způsobu aplikace (užívání) léčiva, ale i o možných nežádoucích účincích a o způsobu, jak jim předcházet nebo jak je minimalizovat. Obzvláště pečlivě musí být vysvětleny možné nežádoucí účinky před zahájením léčby perorálním isotretinoinem. Je velmi vhodné, aby pacienti měli při vzniku závažnějších nežádoucích účinků možnost co nejdříve kontaktovat svého ošetřujícího lékaře. Obecně je vždy lepší nežádoucím účinkům předcházet nebo je co nejdříve minimalizovat, než je nechat rozvinout či léčbu ukončit.

Klíčová slova: akné, nežádoucí účinky, lokální léčba, celková léčba, antibiotika, rezistence, isotretinoin.

Side effects of acne treatment and their solutions

Acne is a polymorphic inflammatory disease of a pilosebaceous unit. The treatment of acne is divided into local, systemic and a physical ones. A suitable complementary treatment of acne is necessary. In an article, possible side effects of local and systemic treatment are described. With the local therapy there are only unpleasant but not serious ones. With the peroral therapy side effects can be serious ones. That is why it is necessary before starting each therapy to instruct properly each patient not only about an application (usage) of a medicine but also about possible side effects and about a way how to prevent them or how to minimize them. Side effects have to be explained particularly carefully before starting isotretinoin therapy. It is suitable, patients had a possibility to contact their dermatologist at an origin of more serious side effects as soon as possible. Generally, it is better to prevent or minimize side effects than to let them develop or to stop a treatment.

Key words: acne, side effects, local treatment, systemic treatment, antibiotics, resistance, isotretinoin.

Úvod

Akné je polymorfní zánětlivá choroba pilosebaceózní jednotky. Patří mezi nejčastější kožní onemocnění, přičemž u jednotlivých pacientů se liší závažností projevů. Postihuje především adolescenty, ale v některých případech akné přetrvává nebo se objevuje až v dospělém věku, zejména u žen. Dle současných představ je akné výsledkem několika patogenetických faktorů: kvantitativní a kvalitativní změny mazu, folikulární retenční hyperkeratóza, změny v mikrobiomu a imunopatologický zánět (1). Na kůži jsou přítomny otevřené a uzavřené komedony,

fistulující komedony, papuly, pustuly, malé a velké noduly, secernující sinusové trakty, erytematózní makuly, hyperpigmentace a jizvy. Predilekční lokalizací akné je oblast kůže bohatá na mazové žlázy. Cílem léčby je kauzální postižení všech hlavních etiopatogenetických faktorů akné. Léky by proto měly mít alespoň některý z následujících účinků: zmírnění seborey na kůži, úprava hyperkeratózy v pilosebaceózních folikulech, redukce počtu *Cutibacterium* (dříve *Propionibacterium*) *acnes* a protizánětlivý efekt. Projevy akné se zpravidla opakují roky, a akné se proto dnes považuje za chronické onemocnění. Dle dolo-

žených postupů úrovně S3 (2) proto dnešní strategie léčby zahrnuje indukční fázi následovanou fází udržovací. Léčba akné se dělí na léčbu místní, celkovou a fyzikální. Nezbytná je i vhodná doplňující léčba akné, např. příslušná dermokosmetika, korektivně estetické metody a vhodná životospráva. Vzhledem k rozsahu problematiky jsou v článku rozebrány jen možné nežádoucí účinky nejčastěji užívaných lokálních a celkových léčiv.

Nežádoucí účinky lokální léčby

Hlavní místo **lokální terapie** je především v počátečních fázích onemocnění a u lehké až

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., nevorlovaz@nemji.cz

Akné poradna, Kožní oddělení Nemocnice Jihlava

Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Převzato z: Dermatol. praxi 2021; 15(1): 19–27

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2021

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2021

středně těžké akné. Místní léčba je ale i doplňkem celkové léčby akné a je důležitá ve fázi udržovací a preventivní. K nejvíce osvědčeným lokálním lékům se řadí **retinoidy, kyselina azelaová, antibiotika a benzoylperoxid**.

Retinoidy

Retinoidy mají účinky především komedolytické, antikomedogenní a keratolytické. Novější retinoidy, jako např. adapalen, mají i účinky mírně protizánětlivé a sebostatické. Nyní jsou k dispozici 4 aktivní látky: tretinoin, isotretinoin, adapalen a tazaroten. Každý retinoid se váže k různým receptorům kyseliny retinové (RAR), tretinoin k RAR α , β i γ , adapalen a tazaroten aktivují pouze receptory subtypu RAR β a RAR γ . Tím jsou dány lehké rozdíly v aktivitě, tolerabilitě a účinnosti (3). Výhodou molekuly adapalenu proti ostatním retinoidům je, že aktivuje pouze receptory subtypu RAR β a RAR γ . Tím je dán jeho nízký iritační potenciál při vysokém terapeutickém efektu (4). Běžné nežádoucí účinky retinoidů jsou suchost kůže, šupení, erytém, pálení a zvýšené riziko fotosenzitivity. Při zahájení léčby je proto vhodné postupné prodlužování doby expozice během dne. Až po vyzkoušení tolerance je vhodná aplikace na noc. U citlivých osob je možná kratší aplikace (po dobu několika hodin) během dne nebo dokonce jen tzv. minutová léčba (např. jen 15–30 minut denně). Strategie k minimalizaci intolerance lokálních retinoidů při zahájení léčby je uvedena v tabulce 1.

Kyselina azelaová

Kyselina azelaová má účinek komedolytický, antibakteriální a protizánětlivý. Výhodou je i její účinek na pigmentové skvrny, které jsou často u akné přítomny. Užívá se i dlouhodobě v udržovací a preventivní léčbě. Je možno ji aplikovat i v letních měsících, není kontraindikována v graviditě a kojení. Tolerance je obvykle velmi dobrá, proto je vhodná pro citlivější pokožku. Jen výjimečně u osob s velmi citlivou pletí můžeme pozorovat stejné nežádoucí účinky jako při léčbě retinoidy: suchost kůže, šupení, erytém, pálení (6). Preventivně je vhodné lék aplikovat nejdříve 1× denně, zpočátku jen na několik hodin, teprve později dle tolerance až 2× denně. Strategie k minimalizaci intolerance kyseliny azelaové je stejná jako u retinoidů (viz Tab. 1).

Tab. 1. Strategie k minimalizaci intolerance lokálních retinoidů při zahájení léčby (upraveno a doplněno dle (5))

Anamnéza
Měl pacient problémy s nesnášenlivostí retinoidů v minulosti?
Je pacient atopik?
Je u pacienta v anamnéze nesnášenlivost jiných lokálních přípravků?
Edukace pacienta
Mírná iritace může být součástí léčebného procesu a obvykle odezní do 1–2 týdnů, může být zvládnuta odpovídajícími kroky.
Aplikovat jen malé množství retinoidu (vhodné demonstrovat dávku prostřednictvím „fingertip unit“, tedy na koneček prstu, resp. velikosti hrášku) v tenké vrstvě na celou postiženou plochu.
Pacient by měl užívat jen šetrné čisticí prostředky a vyvarovat se nadměrného a intenzivního čištění pleti.
Vybrat nejlépe tolerovanou formu retinoidu
Krém je vhodnější pro suchou nebo citlivou kůži, gel pro mastnou kůži.
Titrace dávky retinoidu při zahájení léčby
První aplikaci retinoidu omezit na malý okresek kůže jako toleranční test.
U rizikových pacientů aplikovat retinoid zpočátku jen několik hodin denně, dobu aplikace pomalu navyšovat.
Teprve po vyzkoušení tolerance aplikovat retinoid na celou noc.
Při horší toleranci možno i později aplikovat retinoid jen na několik hodin denně nebo ob den.
Současné aplikovat vhodné nekomedogenní emoliens během dne, eventuálně i na noc.

Lokální antibiotika

Vedou ke snížení počtu *Staphylococcus epidermidis* a především *Cutibacterium acnes* v sebaceózních folikulech. Mají významný protizánětlivý efekt, nemají však komedolytické působení. Nevýhodou je narůstající bakteriální rezistence, které se preventivně zabráňuje kombinací s retinoidy, kyselinou azelaovou nebo benzoylperoxidem. Základními antibiotiky používanými k lokální léčbě akné jsou **erythromycin, klindamycin a kyselina fusidová** (výhodou poslední jmenované je její minimální bakteriální rezistence). **Tetracyklin a chloramfenikol** je možno nechat zhotovit magistraliter v podobě roztoku, krému nebo pasty. Vedlejší účinky antibiotik jsou minimální, nejčastější jsou erytém, drobné olupování a štipání (hlavně u alkoholických roztoků). I u přípravků s antibiotiky je vhodné začít s aplikací přípravků na malou plochu po krátkou dobu a při dobré toleranci prodlužovat dobu i rozsah aplikace. Četnost aplikace by ale měla odpovídat, aby měl lék efekt a aby nevznikala antibiotická rezistence. Znepokojující je celosvětově pozorovaná narůstající rezistence *Cutibacterium acnes* a *Staphylococcus epidermidis* vůči antibiotikům (7). Proto je nutno léčit antibiotiky dle určitých pravidel (viz dále Celková léčba).

Benzoylperoxid

Benzoylperoxid má antibakteriální účinky především na *Cutibacterium acnes*. Výhodou je, že na něj nevzniká mikrobiální rezistence.

Antimikrobiální účinek se projevuje v hloubce pilosebaceózní jednotky. Dále působí keratolytický, ale tento účinek je velmi slabý. Nežádoucí účinky jsou závislé na koncentraci benzoylperoxidu. Může lehce vysušovat až iritovat kůži (u atopiků, dospělých žen) a působit odbarvení (až bělení) prádla, povlečení, ručníků apod. (8).

Kombinované lokální přípravky nemívají nežádoucí účinky dosahující sumace nežádoucích účinků jednotlivých účinných látek. Např. u v České republice nově na trhu přítomné kombinace 0,1% adapalenu a 2,5% benzoylperoxidu byla prokázána ve studiích i při dlouhodobém užití v praxi jen větší suchost ve srovnání se samotným adapalenem a benzoylperoxidem. Ostatní nežádoucí účinky (zarudnutí, pálení) byly srovnatelné s těmi u samotného adapalenu nebo benzoylperoxidu (9, 10).

Nežádoucí účinky celkové léčby

Celková léčba akné je indikována především u těžkých a velmi těžkých forem akné a dále u středně těžké akné, kde kombinovaná lokální léčba nevedla k očekávanému zlepšení. Hlavními zástupci systémové léčby jsou **celkově podávaná antibiotika, isotretinoin** a u žen ještě **kombinovaná hormonální antikoncepce**. Ostatní léčiva jsou užívána méně často, v článku jsou zmíněny pouze vakcíny, kortikoidy a zinek.

Perorální antibiotika

Užívají se u středně těžké až těžké akné s velkým počtem zánětlivých lézí a postiže-

ním nejen na obličeji, ale i na zádech, ramenou a trupu. Hlavními zástupci jsou **antibiotika tetracyklinová a makrolidová**. Ta prostupují do folikulárního kanálu, komedonů a papulopustul sebaceózními žlázami a epitelem infundibula. Mají účinek imunomodulační a inhibují produkci volných radikálů. Hlavní efekt antibiotik je antimikrobiální a protizánětlivý, což se projevuje úbytkem zánětlivých lézí a zmenšením jejich tvorby. Antibiotika nemají vliv na komedony, nejsou komedolytická. První efekt se projeví většinou 4. týden, optimální a výraznější pak kolem 6.–8. týdne léčby. Léčba by neměla být kratší než 2 měsíce a neměla by překročit dobu 4–6 měsíců. Maximum klinického zlepšení lze očekávat za 3–4 měsíce, ztráta účinnosti může být známkou bakteriální rezistence či špatné compliance (11).

Tetracyklinová antibiotika inhibují bakteriální lipázy mnohem účinněji než makrolidová. Působí bakteriostaticky. Jsou kontraindikovaná u dětí do 8 let, u žen v období těhotenství a kojení a u osob se známou tetracyklinovou intolerancí. Z nežádoucích účinků je nejdůležitější výrazný fotosenzibilizační potenciál (vyšší než u minocyklinu), na který je nutno myslet nejen v létě, ale i v ostatních ročních obdobích při pobytu ve vysokých horách, na sněhu nebo v exotických krajínách. Gastrointestinální obtíže jsou vzácné.

Minocyklin není v ČR k dispozici. Z vedlejších účinků se mohou objevit motání hlavy až závrať, zvonění v uších, pigmentace kůže, sliznic a zubů, především u pacientů užívajících vyšší dávky po delší dobu. Může být fotosenzitivita (slabší než u tetracyklinů), vaginální kandidóza a bolesti hlavy. U minocyklinu se ve srovnání s tetracykliny mohou vyskytnout závažnější nežádoucí reakce jako DRESS syndrom (léková reakce s eosinofilií a systémovými symptomy), léky indukovaný lupus či jiné hypersenzitivní reakce (např. výjimečně může minocyklin indukovat autoimunitní hepatitidu) (12).

Makrolidová antibiotika penetrují velmi dobře mnohými tkáněmi včetně kůže a dále i tělními tekutinami. **Erythromycin** (není nyní na trhu) působí bakteriostaticky. Není fotosenzitivní, může způsobit průjem, nauzeu a břišní dyskomfort častěji než azithromycin. **Azithromycin** účinkuje na *Cutibacterium acnes* i na sekundární patogeny (stafylokoky, streptokoky, anaeroby) a má

výrazný imunomodulační vliv. Během léčby azithromycinem byly hlášeny kožní hypersenzitivní reakce. **Klindamycin** je účinný jak na *Cutibacterium acnes*, tak i na gramnegativní anaerobní mikroby. Při dlouhodobějším podávání se mohou objevit gastrointestinální obtíže, diabetes a pseudomembranózní kolitida (*Clostridium difficile*). Makrolidy mohou způsobit abnormality srdečního převodu a vzácně hepatotoxicitu. Mohou snížit metabolismus cyklosporinu. Všechny makrolidy mohou způsobit vaginální kandidózu a polékové exantémy. Potlačení G+ koků a koryneformních bakterií může vést k jejich náhradě G- bakteriemi. To je jedno z možných vysvětlení vzniku G- folikulitidy (12).

Nárůst antibiotické rezistence. První významné změny antibiotické citlivosti *Cutibacterium acnes* byly zjištěny v USA krátce po zavedení lokálních přípravků erythromycinu a klindamycinu. Aplikace lokálních antibiotik může vést k rezistenci, která se z větší části omezuje na pokožku ošetřovaných míst, zatímco užívání perorálních antibiotik může vést k rezistenci komenzální mikroflóry na všech částech těla. V klinických studiích terapeutické intervence u akné je pozorováno postupné snižování účinnosti především u lokálního erythromycinu, což pravděpodobně souvisí se vznikem kutibakterií (propionibakterií) rezistentních na antibiotika. Dle posledních sledování je potenciálně ještě větším problémem než rezistence *Cutibacterium acnes* nárůst rezistentních koaguláza negativních stafylokoků po antibiotické léčbě akné (13). Studie zabývající se rezistencí na antibiotika vedly ve svém důsledku k zavedení doporučených léčebných postupů, které mají omezit užívání antibiotik, a tím i vznik rezistentních kmenů. Poslední doporučení byla vypracována a uveřejněna Global Alliance for Improve Outcomes in Acne na jaře 2018 a týkají se jak lokální, tak i systémové léčby antibiotiky (14).

Doporučení pro lokální léčbu antibiotiky:

- léčbou první linie u akné je lokální retinoid a benzoylperoxid
- lokální antibiotika by neměla být používána jako monoterapie
- pokud je předepisováno lokální antibiotikum, měl by být přidán benzoylperoxid a/nebo lokální retinoid, dojde tím k urych-

lení nástupu účinku a lepšímu výslednému efektu

- všechny kmeny *Cutibacterium acnes* jsou citlivé k benzoylperoxidu
- lokální retinoidy (s nebo bez benzoylperoxidu) nebo kyselina azelaová jsou lékem volby pro udržovací terapii

Doporučení pro systémovou léčbu antibiotiky:

- zvážit poměr rizika vzniku antibiotické rezistence k přínosu u daného pacienta, nenasazovat antibiotikum, pokud existuje jiná účinná alternativa
- perorální antibiotika jsou indikovaná, pokud zánětlivé formy akné nereagují dobře na lokální léčbu a akné postihuje trup nebo mnohočetné partie těla; odpověď na léčbu má být zhodnocena za 6–8 týdnů, délka trvání by měla být do 3–4 měsíců, po ukončení celkové antibiotické léčby by měly být použity lokální retinoidy a benzoylperoxid nebo kyselina azelaová
- neužívat systémová antibiotika jako monoterapii
- subantimikrobiální dávka antibiotik (s protizánětlivým účinkem) s postupným uvolňováním je vhodná k minimalizaci potenciálního rizika vzniku rezistence

Antiandrogeny a kombinovaná perorální antikoncepce

Antiandrogenní účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv závisí na antiandrogenně působícím typu progestinu. Mezi nejčastěji užívané antiandrogeny (AA) při léčbě akné patří **cyproteron acetát** (CPA), **dienogest** (asi 40 % antiandrogenního účinku CPA) a **chlormadinonacetát** (30–40 % účinku CPA). První dva mají schválenou indikaci k léčbě akné. **Drospirenon** má kromě antiandrogenní i intimineralokortikoidní aktivitu. Výjimečně lze užít i progestin s reziduální androgenní aktivitou – **levonorgestrel** a přípravky s minimální androgenní aktivitou – **norgestimát** a **desogestrel**. Dle našeho názoru dermatolog může léčbu COC indikovat. Léčbu by ale měl vést gynekolog, neboť s ní má nesrovnatelně více zkušeností. Kombinovaná perorální antikoncepce (COC) je kontraindikovaná v případech vrozené poruchy srážlivosti, při pozitivní

anamnéze venózního trombembolismu, při chorobách srdce, hypertenzi, obezitě, kouření u žen starších 35 let, u cukrovky, chorob jater, při migréně, bolestech hlavy, dlouhodobé imobilizaci, anamnéze malignity prsu, endometria a jater, v těhotenství, při kojení a při hypersenzitivě na libovolnou složku produktu. Novější přípravky s redukovanou dávkou ethinylestradiolu mají nižší riziko s estrogeny spojených nežádoucích účinků. Podle zpráv WHO není riziko infarktu myokardu zvýšeno u zdravých normotonických osob bez diabetu a nekuřáček v libovolném věku. Systematické rozborů ukázaly zvýšené riziko karcinomu prsu a cervixu u uživatelůk COC (15).

Isotretinoin

Perorální isotretinoin je nejúčinnějším lékem v léčbě akné. Je indikován k terapii těžkých a rezistentních forem akné. Léčba by měla být vedena pouze dermatologem se zkušenostmi s terapií tímto lékem. Jako jediný z léků postihuje všechny patogenetické faktory akné. Dle Doporučených postupů (S3 Guidelines for the Treatment of Acne, 16) je vhodné následující dávkování: u těžké papulopustulózní akné/středně těžké nodulocystické akné je vhodná denní dávka isotretinoinu 0,3–0,5 mg/kg, u konglobátní akné je vhodná denní dávka isotretinoinu $\geq 0,5$ mg/kg. Délka léčby by měla být minimálně šest měsíců. V případě nedostatečné odpovědi by měla být léčba prodloužena. Pro snížení rizika relapsu doporučila Global Alliance for Improve Outcomes in Acne v posledním publikovaném doporučení (2) léčbu do kompletního zhojení plus jeden měsíc navíc.

Nežádoucí účinky při léčbě

Isotretinoin je obecně velmi dobře tolerován, ale možné nežádoucí účinky je nutné mít na paměti před nasazením i během léčby. Nežádoucí účinky jsou analogické hypervitaminóze A. Podrobně jsou včetně těch nejvzácnějších rozebrány v knize Isotretinoin v praxi (17). Jejich přehled je uveden v tabulce 2 a četnost výskytu v tabulce 3. V této publikaci jsou uvedeny nejčastější nežádoucí účinky, se kterými se lze běžně setkat. Jejich intenzita bývá vyšší při vyšší užívané dávce léku, po snížení dávky se intenzita většiny nežádoucích účinků snižuje nebo dokonce vymizí. Je velmi vhodné na možné nežádoucí účinky pacienta či rodiče předem

Tab. 2. Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě perorálním isotretinoinem

Teratogenita a embryotoxicita	Psychiatrické? (zatím neprokázány)
Koční a slizniční	Oční
suchost rtů až zánět rtů suchost kůže suchost nosní sliznice krvácení z nosu zarůžovění obličej dermatitida ztenčení a křehkost kůže infekce <i>Staphylococcus aureus</i> pyogenní granulomy telogenní efluvium, ztenčení vlasů třepení nehtů, paronychia, onycholýza suchost uretrální a anální sliznice	oční dyskomfort syndrom suchého oka intolerance kontaktních čoček blefarokonjunktivitida keratitida korneální opacita světloplachost šeroslepost zhoršení zraku myopie pokles barevného vidění
Systémové	Laboratorní
bolesti hlavy únava bolesti kloubů bolesti svalů nevolnost, průjem pseudotumor mozku	zvýšení triglyceridů zvýšení cholesterolu a jeho lehké frakce pokles těžké frakce cholesterolu zvýšení jaterních enzymů zvýšení bilirubinu zvýšení alkalické fosfatázy

upozornit a uvést možnost, jak nežádoucí účinky zmírnit (viz Tab. 4). Je vhodné, aby měl pacient (rodiče) k dispozici telefonní číslo, na které by mohl (i) při větších obtížích zavolat. V osobní praxi s téměř tisícem odléčených pacientů byly všechny u našich pacientů vzniklé nežádoucí účinky zatím zvládnutelné bez nutnosti ukončení léčby. **Teratogenita a embryotoxicita** je nejzávažnějším nežádoucím účinkem. Při léčbě isotretinoinem v těhotenství dochází v 18 až 22 % ke spontánním potratům, 18 až 28 % živě narozených dětí má kongenitální abnormality (20). Potencionálně, každý fétus exponovaný během gravidity může být poškozen. Nejrizikovější je druhý až pátý týden gestace. Pro postižení isotretinoinem jsou typické kardiovaskulární malformace, abnormality centrálního nervového systému, kraniofaciální defekty a kognitivní defekty. U mužů isotretinoin v terapeutických dávkách neovlivňuje počet, pohyblivost a morfologii spermií a ze strany muže, který užívá perorální isotretinoin, neohrožuje vytváření a vývoj embrya (18). V případě, že dojde k otěhotnění ženy léčené isotretinoinem, je nutno okamžitě ukončit léčbu a je nezbytné, aby pacientka byla vyšetřena a informována lékařem se specializací nebo zkušenostmi v teratologii (18).

Psychiatrické nežádoucí účinky

Od roku 1998 obsahují preskripční informace varování, že isotretinoin může způsobit depresi, psychózu a vzácně sebevražedné myšlenky, pokusy o sebevraždu a sebevraždu. V roce 2003 bylo do SPC přidáno varování, že

známky deprese a sebevražedné myšlenky se mohou vyskytnout i u pacientů bez dřívější anamnézy psychiatrických symptomů či pokusů o sebevraždu. Avšak dle nejnovějších S3 Guidelines (16) současná literatura nepotvrzuje kauzální vztah mezi isotretinoinem a depresí. Současná dostupná data o sebevražedném chování během léčby isotretinoinem nejsou dostatečná pro stanovení kauzálního vztahu. Zdá se, že deprese může zcela výjimečně vzniknout jako idiosynkratický efekt léku. Tuto novou skutečnost dokladuje i změna v SPC perorálního isotretinoinu: dříve uváděná četnost deprese, sklonů k agresivitě, úzkosti a změny nálady byla snížena z časté (SPC Roaccutane, 2005) na vzácnou (SPC Curacne, revize 2020). Přesto je nutné pacienta, eventuálně rodiče, o této možnosti poučit a ti musí vědět, že v případě obtíží mají ihned vyhledat psychiatrickou pomoc. Během léčby by všichni pacienti měli být sledováni s ohledem na příznaky deprese a sebevražedných myšlenek a v případě jejich výskytu léčení odpovídajícím způsobem. U problematických pacientů je vhodné před léčbou i během ní vyšetřit stav deprese pomocí dotazníku (Poznámka: autorce se velmi osvědčil dotazník BDI-II, 21). Při úspěšné léčbě akné se původně depresivní ladění pacientů většinou naopak výrazně zmenšuje.

Nežádoucí účinky na kůži a sliznicích

Mukokutánní účinky jsou nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými při léčbě isotretinoinem. Jsou závislé na dávce. Většinou

Tab. 3. Nežádoucí účinky při léčbě perorálním isotretinoinem dle četnosti výskytu (dle 18)

Infekce Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Gram pozitivní (mukokutánní) bakteriální infekce
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté ($\geq 1/10$) Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Anémie, zvýšení sedimentace červených krevních buněk, trombocytopenie, trombocytóza Neutropenie Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000$)	Alergické kožní reakce, anafylaktické reakce, přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Diabetes mellitus, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Deprese, zhoršení depresí, sklony k agresivitě, úzkost, změny nálady Sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, abnormální chování
Poruchy nervového systému Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Bolest hlavy Benigní intrakraniální hypertenze, křeče, ospalost, závratě
Oční poruchy Velmi časté ($\geq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Blefaritida, konjunktivitida, suchost očí, iritace oka Poruchy vidění, rozmazané vidění, oční zákal, barvoslepost (poruchy barevného vidění), nesnášenlivost kontaktních čoček, zákal rohovky, snížená schopnost nočního vidění, zánět rohovky, edém papily (jako příznak benigní nitrolobní hypertenze), světloplachost (fotofobie)
Ušní poruchy Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Poruchy sluchu
Cévní poruchy Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Vaskulitida (např. Wegenerova granulomatóza, alergická vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Epistaxe, suchost nosní sliznice, nasopharyngitida Bronchospasmus (především u pacientů s astmatem), chrapot
Gastrointestinální poruchy Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Kolitida, ileitida, suchost v hrdle, gastrointestinální hemoragie, hemoragický průjem a zánětlivá střevní onemocnění, nevolnost, zánět slinivky
Hepatobiliární poruchy Velmi časté ($\geq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Zvýšená hladina transamináz Hepatitida
Poruchy kůže a podkoží Velmi časté ($\geq 1/10$) Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\geq 1/1000$) Velmi vzácné ($\geq 1/10\ 000$) Není známo	Cheilitida, dermatitida, suchá kůže, lokální olupování kůže, svědění, zarudlá vyrážka, přecitlivělost a křehkost kůže (riziko vzniku frikčního poranění) Alopecie Akné fulminans, zhoršení akné (vzplanutí), zarudnutí kůže (na tváři), exantém, poruchy růstu vlasů, hirsutismus, dystrofie nehtů, zánět nehtového lůžka, přecitlivělost na světlo, pyogenní granulom, hyperpigmentace pokožky, nadměrné pocení Puchýřky (erythema multiforme), Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Velmi časté ($\geq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Artralgie, myalgie, bolesti zad (hlavně u dospívajících) Artritida, kalcinóza (zvápenatění vazů a šlach), předčasný epifyzální uzávěr, exostóza (hyperostóza), řídnutí kostí, zánět šlach, rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest Velmi vzácné ($\geq 1/10\ 000$)	Glomerulonefritida
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Granulace tkání (zvýšená tvorba), nevolnost
Laboratorní vyšetření Velmi časté ($\geq 1/10$) Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$) Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Zvýšená hladina triglyceridů, snížení lipoproteinů o vysoké densitě Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, zvýšení hladiny cukru v krvi, hematurie, proteinurie Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi

se dobře snášejí a lze je léčit nebo alespoň výrazně zmenšit. Bývají intenzivnější u atopiků. Téměř u všech pacientů se vyskytuje **suchost rtů až cheilitida**. Pokud není přítomna, je nutno myslet na možné špatné vstřebávání léku. Suchost rtů se zmírňuje promazáváním rtů.

Dále je velmi častá **suchost nosní sliznice**. Ta může při větším rozsahu vést až ke **krvácení z nosu**. Opět je vhodné promazání postižených míst. U velkého procenta léčených se vyskytuje i **suchost kůže**, která může být spojena se svěděním. Výraznější je u atopiků (22).

U některých pacientů bývají přítomny známky **dermatitidy** (retinoid dermatitis). Těžší případy lze mírnit krátkodobým užitím vhodných přípravků s obsahem kortikoidů. Výjimečně dochází k olupování dlaní a plosek. Časté je zarůžovění obličeje (red face). Všechny tyto

kožní obtíže lze zmírnit promazáváním vhodnými přípravky. Po zahájení léčby je možná **exacerbace akné** různého stupně. V lehčích případech do 7–10 dnů vymizí, v těžších případech je nutná redukce dávky isotretinoinu a přidání perorálního kortikoidu. Při výrazném nálezu **acne fulminans sine fulminans** je vhodné nasadit perorálně kortikoid již před isotretinoinem nebo současně s ním a postupně pak dávku kortikoidu snižovat až vysadit a naopak dávku isotretinoinu navyšovat (podrobněji viz 23). Při léčbě je **zvýšená vnímavost ke slunečnímu záření**. Ta ale není způsobena fotosenzitivitou, ale ztenčením kůže. Ztenčení a křehkost kůže bývají doprovázeny i pomalejším hojením ran (podrobněji viz dále). Isotretinoin stimuluje vznik granulační tkáně, a tak při jeho užívání mohou vzniknout **pyogenní granulomy**. Na jejich zmírnění je nutné užít potentní lokální kortikosteroidy. Je možná **superinfekce kůže *Staphylococcus aureus***. Většinou jde pouze o folikulitidy či furunkly, vzácně jsou pozorovány závažnější infekce. K léčbě postačí většinou vhodná lokální antibiotika, pouze při závažnějších případech je nutná aplikace systémová. **Ztenčení vlasů a telogenní efluvium** a dále **křehkost nehtů** začínají tři až osm týdnů po nasazení léku a normalizují se do dvou měsíců po jeho vysazení. Mohou být přítomna paronychia a onycholýza. U pacientů s rozsáhlým traumatem nebo po chirurgickém zásahu existuje teoretické riziko „škodlivého“ vlivu léčby isotretinoinem. Bylo referováno opožděné hojení kůže po dermabrazii (24, 25) a doporučení pro dočasné vysazení léku před větším chirurgickým výkonem (26). Australskými autory (27) je doporučeno ukončení léčby 4 týdny před provedením plánovaného chirurgického zásahu. **Oční nežádoucí účinky** prokázané asociované s léčbou perorálním isotretinoinem jsou: **oční dyskomfort, syndrom suchého oka, snížená tolerance kontaktních čoček, korneální opacity, blefarokonjunktivitida, světloplachost, keratitida, šeroslepost, zhoršení zraku a myopie**. Velmi časté symptomy suchého oka jsou pravděpodobně způsobeny sníženou funkcí meibomských žláz. Při běžném dávkování léku se oční komplikace vyskytují pouze po limitovanou dobu, většinou nejsou závažné a po ukončení léčby jsou reverzibilní (30). Suchost očí je nutno korigovat

Tab. 4. Opatření při nejčastějších nežádoucích účincích perorálního isotretinoinu (upraveno dle 19)

Nežádoucí účinek	Léčba		
	Lehký stupeň	Střední stupeň	Závažný stupeň
Cheilitida	Promazávání	Promazávání ± steroidy lokálně ± antiseptika	Promazávání + kombinace steroidy/antiseptika lokálně + perorální antistafylokoková antibiotika + redukce dávky isotretinoinu
Dermatitida	Promazávání	Promazávání ± steroidy lokálně ± antiseptika	Promazávání + kombinace steroidy/antiseptika lokálně + perorální antistafylokoková antibiotika + redukce dávky isotretinoinu
Blefarokojunktivitida	Umělé slzy, sluneční brýle	Umělé slzy, sluneční brýle ± steroidy lokálně ± antiseptika	Umělé slzy, sluneční brýle + kombinace steroidy/antiseptika lokálně + perorální antistafylokoková antibiotika + redukce dávky isotretinoinu
Suchost/krvácení nosní sliznice	Promazávání	Promazávání ± steroidy lokálně ± antiseptika	Promazávání + kombinace steroidy/antiseptika lokálně + perorální antistafylokoková antibiotika + redukce dávky isotretinoinu
Bolesti hlavy	Paracetamol/NSAID	Paracetamol/NSAID + redukce dávky	Paracetamol/NSAID + ukončení léčby
Bolesti svalů	Paracetamol/NSAID	Paracetamol/NSAID + redukce dávky	Paracetamol/NSAID + ukončení léčby
Bolesti kloubů	Paracetamol/NSAID	Paracetamol/NSAID + redukce dávky	Paracetamol/NSAID + ukončení léčby

Tab. 5. Možné nežádoucí účinky při léčbě akné a jejich prevence (upraveno dle 34)

Lék	Nežádoucí účinek	Vhodná opatření
Retinoidy	Viz Tab. 1	Viz Tab. 1
Benzoylperoxid	Bělení (odbarvení) prádla	Bílé (světlé) oblečení, povlečení
Kyselina azelaová	Iritální dermatitida	Nekomedogenní promazávací
Doxycyklin p. o.	Fotosenzitivita	Vyloučit pobyt na slunci, fotoprotekce
Azithromycin p. o.	Podráždění GIT	Užívat s jídlem
Minocyklin p. o.	Bolesti hlavy, závratě, ospalost	Přerušit léčbu
Isotretinoin p. o.	Viz Tab. 4	Viz Tab. 4

aplikací umělých slz. K prevenci rozvoje dalších komplikací je vhodné nošení slunečních brýlí. Při výraznějších očních obtížích je vhodné vyšetření oftalmologem. Lék je nutno co nejdříve vysadit a ihned konzultovat očního lékaře, pokud vzniknou tyto obtíže: pseudotumor mozku, zánět očního nervu, šeroslepost, snížené barevné vidění nebo velmi výrazná suchost oka. **Bolesti hlavy, únava a letargie** se mohou při léčbě isotretinoinem vyskytnout příležitostně. Pokud je bolest hlavy trvalá a obzvláště, je-li doprovázena nevolností, zvracením a rozmazaným viděním, je nutno co nejdříve vyloučit možnou „benigní“ intrakraniální

hypertenzi, takzvaný pseudotumor mozku. Rozmazané vidění je zde způsobeno otokem papily zrakového nervu. Do vyloučení této komplikace je nutno ihned přerušit léčbu perorálním isotretinoinem. **Muskuloskeletální obtíže** zahrnují především bolesti svalů, artralgie a artritidy (28). Nejčastější jsou **bolesti svalů** (až u 20 % pacientů) a **bolesti kloubů** (až u 16 %). Poškození svalů bývá v oblasti ramen, paží a stehů, objevuje se několik dnů po nasazení léku a bývá provázeno zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy. **Kloubní obtíže** se vysvětlují tím, že se lék dostává prostou difúzí do synoviální membrány, způsobuje

její cytopatickou destrukci, a tím se tato stává citlivější k mechanické iritaci. **Artritida** je potom výsledkem působení vnějších faktorů (například vyšší zátěže nebo neobvyklého pohybu) na lehce postiženou synoviální membránu. Zabránit vzniku těchto komplikací lze postupným zatěžováním muskuloskeletálního systému s navyšováním o 15 minut až 3 dny do maximálně 2 hodin denně. **Laboratorní odchylky** – asi u 15 % pacientů (29) léčených perorálním isotretinoinem dochází k lehkému až střednímu **zvýšení jaterních testů**, zejména bilirubinu, alkalické fosfatázy a jaterních enzymů. Hepatotoxita je ale velmi vzácná. Mnohem častější a důležitější jsou **změny v lipidovém metabolismu**. Reverzibilní hypertriglyceridemie je pozorována asi u 25 % pacientů (29), nastupuje během prvního měsíce léčby a většinou je jen středního až těžkého stupně. Často je pozorované zvýšení cholesterolu a jeho lehké frakce (asi u 15 % léčených) a dále snížení těžké frakce cholesterolu. Při hodnotách nad 9,0 mmol/l je nebezpečí pankreatitidy (30). Po vysazení léku se hladiny tuků normalizují během několika měsíců. Ostatní laboratorní změny jsou velmi vzácné a u zdravých pacientů není proto kromě hladin jaterních testů a tuků běžné jiné hladiny vyšetřovat.

Nežádoucí účinky včetně laboratorních odchylek při léčbě perorálním isotretinoinem jsou úměrné dávce léku. Protože se ukazuje, že i při nižší dávce jsou výsledky léčby velmi dobré a riziko relapsu není proti léčbě standardními dávkami větší, je v posledních letech tendence léčit pacienty nižší dávkou po delší dobu nebo léčbu zahájit nižší dávkou a navyšovat ji postupně dle tolerance (viz EADV kongresy 2019, 2020).

Mikrobiální imunomodulátory (vakcíny)

Užívají se v léčbě lehkých a středně těžkých forem akné. Na základě studií se předpokládá, že v první fázi léčby se uplatňuje především aktivace nespecifických imunitních mechanismů, ve druhé fázi může být indukována i specifická imunitní odpověď. Výhodou je možnost dlouhodobého užívání, které zabraňuje častým recidivám, běžným po ukončení léčby systémovými antibiotiky. Léčba probíhá nejčastěji podáváním tablet nebo tobolek, jejich obsahem jsou kmeny *Propionibacterium*

acnes a stafylokoků. Nežádoucí účinky nejsou známy (31).

Systémové kortikoidy

Jsou při léčbě akné užívány výjimečně, ve speciálních indikacích, na krátkou dobu a většinou u mladých osob. Proto není nutné se jejich jinak četných nežádoucích účinků obávat. Je pouze vhodné dodržet absolutní kontraindikace k jejich nasazení a užívání vyšších dávek doplnit ordinací inhibitorů protonové pumpy ráno půl hodiny před jídlem. Protože nežádoucí účinky léčby perorálními kortikoidy jsou obecně známy, nejsou v tomto článku zmiňovány.

Zinek

Zinek (v kombinaci s lokální či se systémovou hormonální léčbou u středně závažných forem akné) je vhodný v denní dávce 30 mg denně po dobu 3 měsíců. Při jeho užívání se na začátku léčby mohou velmi vzácně vyskytnout gastrointestinální poruchy: bolest břicha, nevolnost, dyspepsie a průjem. Tyto potíže jsou častější, pokud je zinek užíván nalačno. Pokud se tyto potíže vyskytnou, může se přípravek výjimečně užít s jídlem, s výjimkou potravin s vysokým obsahem fytnů (cereální produkty, ořechy). Příznaky rychle ustupují po ukončení podávání zinku (32).

Lékařská kosmetika, dermokosmetika

Správně zvolená lékařská kosmetika je důležitým doplňkem léčby akné, působí synergicky s léčbou akné. Její pravidelné užívání snižuje jinak časté nežádoucí účinky léků na kůži (suchost, zarůžovění, svědění, pálení, zvýšená vnímavost ke slunečnímu záření). Při užití nevhodných kosmetických prostředků může dojít naopak k intoleranci léčby a ke špatnému hojení projevů. Přípravků lékařské kosmetiky je celá řada a vždy je nutno zvolit správný. Důležité je jen lehké a šetrné čištění pleti nekomedogenními, neiritujícími a nealergizujícími čisticími prostředky. Optimální frekvence čištění kůže je 2× denně. Není vhodné užití přípravků se zásaditým pH, neboť to vede k iritaci kůže a tvorbě mikrokomedonů. Emoliencia musí být nekomedogenní a nealergizující, mohou obsahovat antioxidanty a UV protektiva. Ideální jsou hydrofilní krémy

s velkým obsahem vody, emulze olej ve vodě a hydrogely. U krycích krémů a kamuflážních prostředků a sunscreenů je opět důležitá nekomedogennost přípravků (33).

Poučení pacienta

Před zahájením každé léčby je nutné pacienta řádně poučit nejen o způsobu aplikace (užívání) léčiva, možném očekávaném zlepšení, ale i o možných nežádoucích účincích. Iritativní dermatitida u retinoidů a kyseliny azelaové a kožní i oční (zejména suchost očí) nežádoucí účinky při užívání perorálního isotretinoinu se obecně vyskytují mnohem častěji u atopiků. Proto tito musí být v tomto ohledu poučeni obzvláště pečlivě. Vysvětlení možných nežádoucích účinků je vhodné doplnit doporučením, jak je možno účinky minimalizovat (viz tabulky 1, 4 a 5). Když je pacient dopředu informován, co může očekávat a jak jednat, je jeho compliance k léčbě mnohem vyšší a nedochází ke zbytečnému přerušení či dokonce ukončení léčby. Podrobně musí být možné nežádoucí účinky vysvětleny všem pacientům před zahájením léčby perorálním isotretinoinem. Je potřeba, aby pacient preventivně užíval správnou doplňkovou kosmetiku, zejména nekomedogenní promazávací, a promazával rty. Dále je vhodné, aby měl při vzniku závažnějších nežádoucích účinků možnost co nejdříve kontaktovat svého ošetřujícího lékaře.

Závěr

Léčba akné může být (tak jako i léčba jiných kožních chorob) provázena vznikem řady nežádoucích účinků. U místní léčby mohou být nežádoucí účinky nepříjemné, ale nejsou závažné. Při perorální léčbě mohou být nežádoucí účinky závažné. Před zahájením každé léčby je nutné pacienta řádně poučit o možných nežádoucích účincích a o způsobu jejich prevence či minimalizace. Obzvláště pečlivě musí být poučení před zahájením léčby perorálním isotretinoinem. Při vzniku závažnějších nežádoucích účinků by měli pacienti co nejdříve kontaktovat svého ošetřujícího lékaře. Obecně je vždy lepší nežádoucím účinkům předcházet nebo je co nejdříve minimalizovat, než nechat nežádoucí účinky rozvinout či léčbu ukončit. Výsledkem je co nejméně komplikovaná terapie s vynikajícím efektem.

LITERATURA

1. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(Suppl 5): 8–12.
2. Thiboutot TM, Dréno B, Abanmi B, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2), Suppl 1: S1–S23.
3. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2019 Jun; 20(3): 345–365. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z. PMID: 30674002
4. Gollnick HPM, Rizova E, Kligman A, et al. Adapalene in the Treatment of Acne: 5-Year Worldwide Clinical Retrospective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; Suppl 3: 2–67.
5. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther* 2017 Sep; 7(3): 293–304.
6. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic acid: evidence-based up-date on mechanism of action and clinical application. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 964–968.
7. Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antibacterial resistance in acne. *Clin Dermatol*. 2017; 35: 163–167.
8. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 73–76.
9. Thiboutot DM, Wiss J, Bucko A. 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(5): 791–799.
10. Keating MK. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years. *Am J Clin Dermatol* 2011 Dec 1; 12(6): 407–420.
11. Nevoralová Z. Léčba acne vulgaris. *Postgraduální medicína* 2013; 15(2): 209–2016.
12. Plewig G. Acne Therapy. In: Plewig G, Melnik B, Chen, W: Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. ISBN 978-3-319-49274-2 (eBook). 4rd ed. Springer Natur Switzerland AG 2019: 225–226.
13. Nast A, Rosumek S, Dessler C, et al. Antibiotic resistance in acne. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 775–777.
14. Thiboutot TM, Dréno B, Abanmi B, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2): Suppl 1: S1–S23.
15. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27: 188–196.
16. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(Suppl. 1): 1–29.
17. Nevoralová Z. Izotretinoin v praxi. *Mladá fronta* 2012.
18. Curacne – souhrn údajů o přípravku (SPC). Materiál vydaný firmou Pierre Fabre Dermatologie, poslední revize textu 18. 3. 2020.
19. Cunliffe WJ. The difficult acne patient. *Acta Dermatovenereol Croat* 2001; 9(3): 183–195.
20. Sladden MJ, Harman KE. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol* 2007; 143(9): 1187–1188.
21. Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero, et al. The use of Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord* 2000; 57: 261–265.
22. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S45–S49.
23. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(1): 109–117.
24. Roeningk HH, Pinski JB, Robinson JK, et al. Acne, retinoids, and dermabrasion. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 396–398.
25. Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment. *Br J Dermatol* 1988; 118: 705–706.
26. Griffiths WAD. Wound healing and retinoids. *Retinoids today and tomorrow* 1986; 4: 26.
27. Cooper AJ, et al. Treatment of acne with isotretinoin: Recommendations based on Australian experience. *Australasian Journal of Dermatology* 2003; 44: 97–105.
28. Kaplan G, Haettich B. Rheumatological symptoms due to retinoids. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5(1): 77–99.
29. Charakira A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Ashley Publications Ltd* 2004: 119–125.
30. Mc Carter, TL, Chen YK. Marked Hyperlipidemia and Pancreatitis Associated with Isotretinoin Therapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12): 1855–1857.
31. Zinkorot 25 mg tbl- souhrn údajů o přípravku (SPC).
32. <https://www.bioveta.cz/files/files/Humanni-CZ/Acnevac-Neo-text-Pl>.
33. Aravitskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 30: 926–935.
34. Katsambas AD. Improving Compliance with Acne Therapy. In: Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014: 393.

INZERCE