

# Rola czynników hormonalnych w etiopatogenezie i terapii trądziku pospolitego

Hormonal factors in aetiology and therapy of acne vulgaris

Michał Sobjanek, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Wioletta Barańska-Rybak, Roman Nowicki, Adam Włodarkiewicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 6: 266–272

## Streszczenie

Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) jest przewlekłym schorzeniem związanym z nadczynnością gruczołów łojowych i dotyczy osób między 12. a 40. rokiem życia. Jest jednym z najczęstszych problemów dermatologicznych, a jego leczenie jest procesem długotrwałym, wymagającym dobrej współpracy pacjenta z lekarzem. Ważną rolę w patogenezie trądziku pełnią czynniki hormonalne, szczególnie androgeny, hormony płciowe, hormon wzrostu i melanokortyna. Dokładne mechanizmy regulujące pracę gruczołów łojowych nie są znane. W terapii trądziku zastosowanie znalazło wiele preparatów, wśród których istotną rolę odgrywają doustne preparaty antykoncepcyjne. Elementy terapii złożonej mogą stanowić spironolakton i flutamid. Niniejsza publikacja jest przeglądem aktualnych doniesień poświęconych roli czynników hormonalnych zarówno w etiopatogenezie, jak i terapii trądziku pospolitego.

**Słowa kluczowe:** trądzik pospolity, androgeny, doustne środki antykoncepcyjne.

## Abstract

Acne vulgaris is a chronic disorder connected with hyper-secretion of sebaceous glands affecting people between 12 and 40 years old. It is one of the most common dermatological problems. Treatment is a long process in which good cooperation between patient and doctor is necessary. Hormonal factors, essentially androgens, sex and growth hormones and melanocortin, play an important role in the pathogenesis of acne. Precise mechanisms which regulate normal function of sebaceous glands are still unclear. The use of contraceptives among other forms of treatment in acne vulgaris is common. Spironolacton and flutamid can be used as elements of combined therapy. We present a review of the role of hormonal factors in the pathogenesis and therapy of acne.

**Key words:** acne vulgaris, androgens, oral contraceptives.

Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) jest powszechną, przewlekłą dermatozą, dotyczącą wszystkich grup wiekowych. Pacjenci z trądzikiem często nie zdają sobie sprawy z możliwości i potrzeby skutecznego leczenia tego schorzenia. Dlatego pilną sprawą jest prowadzenie szerokiej akcji oświatowej i uświadomienie społeczeństwu, a także lekarzom pierwszego kontaktu, że wczesne podjęcie terapii trądziku zapobiega jego dalszemu rozwojowi, powstawaniu szpeczących blizn oraz skraca czas trwania choroby. Nawet łagodny trądzik może być przyczyną zaburzeń emocjonalnych, zakłopotania, poczucia mniejszej wartości, wielu stresów, a nawet ciężkiej depresji.

Stałym objawem u osób z trądzikiem jest łojotok o różnym stopniu nasilenia oraz nadmierne rogowacenie naskór-

ka przy ujściu mieszka włosowego. Zaczopowane gruczoły łojowe są kolonizowane przez bakterie beztlenowe (*Propionibacterium acnes*), które uwalniając szereg enzymów (lipazy, proteazy, hialuronidazy), przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego [1–3]. Utrudnione wydalanie łoju prowadzi do poszerzenia przewodów gruczołów łojowych i powstawania mikrozaskórników, następnie zaskórników zamkniętych, a później zaskórników otwartych. Kaskada reakcji zapalnej zapoczątkowana przez *Propionibacterium acnes* prowadzi do pojawienia się wykwitów grudkowo-krostkowych. W cięższych postaciach trądziku tworzą się głębokie nacieki ropne i przetoki, które pozostawiają po sobie szpecące blizny [4].

W zależności od tego, który rodzaj wykwitów dominuje, można wyróżnić 3 zasadnicze odmiany kliniczne trądziku:

- 1) trądzik zaskórnikowy (*acne comedonica*) – z licznymi zaskórnikami otwartymi i zamkniętymi.
- 2) trądzik grudkowo-krostkowy (*acne papulopustulosa*) – obok zaskórników występują również grudki i krostki.
- 3) trądzik ropowiczy (*acne phlegmonosa*) – z licznymi głębokimi zapalnymi guzami i guzkami wypełnionymi treścią ropną z różną tendencją do bliznowacenia.

Każda z tych postaci charakteryzuje się różnym stopniem nasilenia zmian, od łagodnego, poprzez umiarkowany, do ciężkiego. Podobnie różne postaci trądziku wymagają innego postępowania terapeutycznego [5–7]. Celem leczenia jest zapobieganie nadmiernemu rogowaceniu, zahamowanie rozwoju *Propionibacterium acnes* oraz zmniejszenie ilości łojotoku.

Efektywność obecnych stosowanych leków, mimo oczywistego postępu farmakologii, czasem nadal nie pozwala na uzyskanie efektu zadowalającego pacjenta i lekarza. Mimo intensywnych badań złożona etiopatogeneza trądziku nadal nie jest jasna. Ważną rolę odgrywają czynniki hormonalne, których analiza jest celem prezentowanej pracy.

### Rola czynników hormonalnych w etiopatogenezie trądziku

Nadprodukcja łoju przez gruczoły łojowe, stwierdzana u prawie wszystkich chorych, jest jednym z elementów w procesie powstawania wykwitów w *acne vulgaris* [3]. Gruczoły łojowe są gruczołami holokrynowymi, prawie zawsze związanymi z mieszkem włosowym, które zlokalizowane są głównie na twarzy i w górnym odcinku przedniej i tylnej powierzchni klatki piersiowej. Mieszek łojowy składa się z lejka, włosa pośredniej długości, gruczołu łojowego i przewodu łojowego. Cykl komórki łojowej (sebocytu) rozpoczyna się na obwodzie gruczołu w bardzo aktywnej mitotycznie warstwie podstawnej i trwa ok. 14 dni. Komórka dojrzewa i ulega obładowaniu syntetyzowanymi w niej lipidami, następnie zruszcza się do światła przewodu łojowego. Łój jest lepłą cieczą, składającą się w 57% z glicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, w 29% z wosków i estrów steroli, w 12% – skwalenów i w 2% z wolnych steroli. Sekrecja łoju jest obfita u noworodków (wpływ matczynych androgenów), następnie maleje, osiągając minimum w wieku ok. 4 lat. W okresie dojrzewania wydzielanie stabilizuje się, co jest związane z osiągnięciem dojrzałości androgenowej (*adrenarche*) [3, 8].

Funkcja komórki łojowej podlega złożonemu i nie do końca wyjaśnionemu mechanizmowi regulacji, w którym wykazano udział czynników hormonalnych za pośrednictwem receptorów androgenowych, receptorów PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptors*), receptorów dla melanokortyny (*melanocortin receptors* – MCR), receptorów dla retinoidów (*retinoic acid receptor* – RAR i *retinoid X receptor* – RXR), czynnika wzrostu (*growth factor* – GH), (*adrenocorticotropin hormone* – ACTH), estrogenów oraz insuliny i somatomedyny I (*insulin-like growth factor I* – IGF-I). W okolicy gruczołów

zidentyfikowano również zakończenia nerwowe z substancją P jako mediatorem.

Analizując regulację metabolizmu sebocytów, należy podkreślić udział retinoidów w tym procesie. Retinoidy hamują proliferację komórek łojowych, a wewnątrzkomórkowo zmniejszają produkcję lipidów poprzez inhibicję enzymów lipogenezy. Analogi witaminy A działają za pośrednictwem swoistych dla nich receptorów jądrowych. Zidentyfikowano 2 typy tych receptorów: RAR (*retinoic acid receptor*) i RXR (*retinoid X receptor*). W gruczole łojowym dominują: RAR- $\gamma$  i RXR- $\alpha$ . RABP (*retinoic acid binding protein*) reguluje wewnątrzkomórkowy poziom retinoidów. RAR pośredniczy w antyproliferacyjnym i hamującym różnicowanie sebocytów efekcie działania retinoidów, natomiast RXR wzmacnia różnicowanie. Stwierdzono również, że *9-cis-retinoic acid* – naturalny ligand RXR, wzmacnia odpowiedź sebocytów mediowaną przez PPAR [8].

Wymienione w tab. 1. adapalen i tazaroten należą do nowej generacji retinoidów, które przy porównywalnej skuteczności wykazują mniej działań ubocznych niż retinoidy stosowane dotychczas. Są ponadto jedynymi retinoidami o znacznej aktywności przeciwzapalnej (hamują aktywność cyklooksygenazy).

Adapalen ma bardziej stabilną strukturę chemiczną niż tretinoina i nie ulega niszczeniu pod wpływem światła (nie wywołuje reakcji fitotoksycznych ani fotoalergicznyc). Jest zalecany w monoterapii w łagodnym lub średnio nasilonym trądziku zaskórnikowym i grudkowo-krostkowym oraz w leczeniu skojarzonym innych postaci trądziku [9, 10].

Tazaroten znajduje zastosowanie nie tylko w łagodnych, średnio zaawansowanych postaciach trądziku, ale również w niektórych postaciach łuszczycy. Skuteczność tego leku jest większa w wyższych stężeniach, które, niestety, wywołują większe niż tretinoina podrażnienie skóry [11, 12]. Oba preparaty są przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Retinoidy stosuje się zwykle raz dziennie, zazwyczaj przed snem. W celu zmniejszenia do minimum ryzyka wystąpienia podrażnień chorych należy poinformować o ko-

Tab. 1. Preparaty tretinoiny

| Preparat  | Postać                   |
|-----------|--------------------------|
| Airol     | mleczko                  |
| Airol van | krem                     |
| Aknoten   | krem, żel                |
| Atrederm  | płyn 0,025%, 0,5% i 0,1% |
| Eudyna    | żel                      |
| Retin A   | krem                     |
| Isotrex   | żel                      |
| Adapalen  | żel 0,1%                 |
| Tazaroten | żel 0,05% i 0,1%         |

nieczności odczekania 15–20 min po umyciu twarzy, aby umożliwić jej wyschnięcie przed nałożeniem leku. Objawy niepożądane manifestują się w postaci wysuszenia, złuszczenia i zaczerwienienia skóry.

Udział androgenów w etiopatogenezie trądziku jest dobrze udokumentowany, szczególnie w przypadku trądziku niemowlęcego, steroidowego, androgenowego i okołomiesiączkowego. Androgeny powodują wzrost gruczołów łojowych, zwiększają sekrecję łoju i rogowacenie przewodów łojowych [13, 14]. Głównym źródłem hormonów są jajniki, jądra oraz nadnercza. Głównym nadnerczowym prekursorem androgenów jest dehydroepiandrosteron (DHEA). Jego pochodne, testosteron i dihydrotestosteron (DHT), najaktywniej wpływają na metabolizm gruczołów łojowych [15]. Sekrecja DHEA spada po 30. roku życia, osiągając w wieku 60 lat połowę maksymalnej wydajności [16]. Przemiana DHEA w androstenedion odbywa się przy udziale dehydrogenazy 3 $\beta$ -hydroksysteroidowej (3 $\beta$ -HSD). Produkt reakcji przekształcany jest w testosteron przez dehydrogenazę 17 $\beta$ -hydroksysteroidową (17 $\beta$ -HSD) [17]. Aparat enzymatyczny umożliwiający wyżej wymienione przemiany zidentyfikowano również poza nadnerczami. Wykazano istnienie 2 izoenzymów 3 $\beta$ -HSD. Pierwszy jest charakterystyczny dla skóry, łożyska i gruczołu sutkowego, a drugi dla nadnerczy i gonad [18]. Z kolei 17 $\beta$ -HSD ma 11 izoenzymów, z których typ 2 i 5 stwierdzono w gruczołach łojowych [19]. W przypadku kobiet połowa testosteronu pochodzi z jego przemiany z DHEA. Wybitną rolę w patogenezie trądziku przypisuje się 5 $\alpha$ -reduktazie – mikrosomalnemu, NADPH-zależnemu enzymowi warunkującemu przekształcenie testosteronu w DHT. Stwierdzono bowiem, że DHT wykazuje 5–10 razy większe powinowactwo do receptorów androgenowych, poza tym aktywuje geny, na które nie wpływa testosteron. Wyróżnia się 2 izoenzymy 5 $\alpha$ -reduktazy: typ 2, charakterystyczny dla gonad, mieszków włosowych gruczołu krokowego, oraz typ 1, charakterystyczny dla gruczołów łojowych, potowych, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego. Wyższą aktywność 5 $\alpha$ -reduktazy wykazano w gruczołach łojowych okolic skłonnych do trądziku w skórze twarzy [17].

Dokładny mechanizm działania androgenów na komórki nie jest znany. Działają one poprzez receptory jądrowe należące do podrodziny receptorów steroidowych [20]. Badania immunohistochemiczne wykazały ich obecność w nabłonku gruczołów łojowych, potowych, mieszków włosowych, brodawek skórnych, warstwie podstawnej naskórka i w fibroblastach. Kompleks androgen – receptor powoduje ekspresję genów odpowiedzialnych za lipogenezę oraz proliferację komórek łojowych, wzrost gruczołu łojowego i rogowacenie do nabłonka przewodów wyprowadzających [8].

Akamatsu i wsp. [21] wykazali proliferację sebocytów *in vitro* pod wpływem testosteronu i DHT. Stwierdzono istotne różnice wrażliwości tych komórek na wpływ hormonów w zależności od ich lokalizacji. Sebocyty pochodzące ze skóry twarzy reagowały na znacznie niższe stężenia DHT niż

komórki okolic niepodatnych na zmiany trądzikowe. Sebocyty tych okolic reagowały bardzo słabo albo wcale na DHT.

Nie jest jasny wpływ androgenów na różnicowanie sebocytów. Istotną rolę w tym procesie przypisuje się PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*). PPAR są receptorami jądrowymi znajdującymi się w sebocytach i keratynocytach. Zidentyfikowano 3 podtypy:  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  PPAR. Typy  $\alpha$  i  $\delta$  dominują w sebocytach, a typy  $\alpha$  w keratynocytach. Ich aktywacja powoduje transkrypcję genów kodujących peroksysomalne, mikrosomalne i mitochondrialne enzymy  $\beta$ -oksydacji, hydroksylacji kwasów tłuszczowych, syntezy ciał ketonowych i kwasów tłuszczowych, ponadto protein wiążących kwasy tłuszczowe: lipazy lipoproteinowej i apolipoproteiny. Ekspresja genów odpowiedzialnych za dojrzewanie i różnicowanie sebocytów odbywa się poprzez PPAR  $\alpha$  i  $\delta$  przy udziale androgenów, choć nie wydaje się, aby odgrywały one w tym procesie kluczową rolę. PPAR  $\delta$  wpływa na przebieg procesów zapalnych w skórze [22, 23].

Darley i wsp. [24] wykazali u 46% kobiet w wieku 18–32 lat podwyższenie poziomu testosteronu i obniżenie poziomu SHBG (*sex hormone binding globuline*). Pochi i wsp. [25] porównywali kobiety z opornym na leczenie trądzikiem z grupą kontrolną osób poddających się leczeniu z dobrym skutkiem. U chorych niereagujących na leczenie obserwowano hiperandrogenizm nadnerczowy, hiperandrogenizm jajnikowy lub zmniejszenie stężenia estrogenów. Cibula i wsp. [26] u pacjentek z trądzikiem obserwowali w 81% przypadków podwyższenie poziomu przynajmniej jednego androgenu i w 48% zespół policystycznych jajników. Nie stwierdzono pozytywnej korelacji między ciężkością schorzenia a laboratoryjnymi i klinicznymi wykładnikami hiperandrogenizmu. Marynick i wsp. [27] wykazali związek między poziomem DHEA a trądzikiem torbielowatym. Wyższa aktywność 5 $\alpha$ -reduktazy i dehydrogenazy 17 $\beta$ -hydroksysteroidowej została stwierdzona w populacji osób cierpiących na trądzik w porównaniu z osobami zdrowymi. W większości przypadków słabo lub średnio nasilonego trądziku nie obserwuje się odchyłań od normy w stężeniu androgenów. Część autorów sugeruje wzmożoną reakcję gruczołów łojowych na fizjologiczne stężenia hormonów w większości przypadków trądziku [28].

Udział **estrogenów** w regulacji pracy gruczołów łojowych, a tym samym w patogenezie trądziku, jest słabo poznany. Hormony te hamują produkcję łoju oraz zmniejszają sekrecję androgenów przez gonady i w mniejszym stopniu przez nadnercza w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Estrogeny pobudzają wątrobę do produkcji SHBG, która wiążąc wolny testosteron, obniża jego stężenie w surowicy. Etynyloestradiol w dawce 30  $\mu$ g zwiększa stężenie SHBG w surowicy 2-krotnie, doprowadzając do obniżenia poziomu wolnego testosteronu o 40–50%. Estradiol, który jest najbardziej aktywnym estrogenem, jest otrzymywany z testosteronu przy udziale enzymu aromatazy. Aktywność tego enzymu stwierdzono w jajniku, tkance tłuszczowej oraz w skórze [29, 30].

**Hormon wzrostu** wydzielany przez gruczoł przysadkowy stymuluje wytwarzanie somatomedyn przez wątrobę. Najwyższe poziomy tych peptydów obserwuje się w okresie pokwitania charakterystycznym dla rozwoju trądziku. Akromegalia jest endokrynopatią uwarunkowaną wzrostem stężenia GH, a do jej spektrum klinicznego należy łojotok i zmiany trądzikowe. Obserwacje te sugerują udział GH i somatomedyn wątrobowych w etiopatogenezie *acne vulgaris*. Badania immunohistochemiczne wykazały obecność receptorów dla GH w gruczole łojowym [8, 13]. Deplewski i wsp. [31] badali wpływ GH i IGF na szczurze sebocyty *in vitro*. Wykazali różnice we wpływie GH i IGF na wzrost i różnicowanie komórek łojowych. Siła działania GH jest 3 razy większa niż IGF-I i 6 razy większa w porównaniu z IGF-II. Ponadto GH w przeciwieństwie do IGF wzmacnia efekty działania DHT. Nie obserwowano natomiast wpływu GH na syntezę DNA, odwrotnie niż na IGF. Uważa się, że GH działa bezpośrednio na gruczoły łojowe, a nie pośrednio przez IGF, choć zarówno IGF, jak i insulina potęgują działanie GH.

W świetle najnowszych doniesień w omawianiu mechanizmów patogenetycznych prowadzących do rozwoju trądziku nie sposób pominąć roli **melanokortyn**. Kortykotropina (ACTH) oraz hormon stymulujący melanocyty (MSH) są hormonami powstającymi z proopiomelanokortyny (POMC). Wpływają one na wiele istotnych procesów życiowych, m.in. steroidogenezę nadnerczową, masę ciała, zachowania seksualne, odpowiedź zapalną i bólową, natomiast w skórze modulują pigmentację, odpowiedź immunologiczną (zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych: IL-1, równocześnie zwiększając poziom immunosupresyjnych IL-8 i IL-10 [27, 28]) oraz sekrecję gruczołów egzokrynych [32, 33]. Thody i wsp. [34] wykazali, że usunięcie pośredniego płata przysadki mózgowej, będącego źródłem  $\alpha$ -MSH, powoduje zmniejszenie wytwarzania łaju. Sebotropowa rola  $\alpha$ -MSH została potwierdzona eksperymentami na kulturach ludzkich sebocytów; hormon ten stymulował różnicowanie komórek oraz produkcję lipidów. Działanie to odbywa się za pośrednictwem receptorów dla melanokortyn (MCR), które poprzez sprzężenie i aktywację proteiny G zwiększają syntezę cAMP i kinazy A. Zidentyfikowano 5 typów tych receptorów, z czego MC1R i MC5R są obecne w skórze (przy czym w sebogenezie podkreśla się rolę MC5R) [35]. Chen i wsp. [36] obserwowali redukcję produkcji lipidów w przypadku braku tych receptorów. Zhang i wsp. wykazali immunohistochemicznie MC5R jedynie w zróżnicowanych sebocytach *in vitro*, w przeciwieństwie do MC1R. MC5R został uznany za marker zróżnicowania komórek łojowych. Wrodzony przerost nadnerczy z defektem 21- lub 11-hydroksylazy jest rzadką jednostką, w której obrazie klinicznym występuje nasilony łojotok, trądzik i hirsutyzm. W celu supresji nadnerczowej produkcji androgenów stosuje się niskie dawki kortykosteroidów, 2,5–5 mg prednizonu dziennie. Leczenie można skojarzyć z doustną izotretynoiną [35, 37].

Zwiększenie sekrecji łaju przez gruczoły łojowe jest głównym czynnikiem patogenetycznym trądziku, nie jest natomiast elementem warunkującym rozwój dermatozy. Wskazują na to obserwacje osób cierpiących na chorobę Parkinsona, u których notuje się skrajnie nasilony łojotok przy braku wykwitów trądzikowych. Udowodniony udział w etiopatogenezie dermatozy mają również nieprawidłowa keratynizacja przewodów łojowych, kolonizacja *P. acnes* i *P. granulosum* oraz odpowiedź immunologiczna gospodarza. Wykazano jednak, że leki zmniejszające wytwarzanie łaju przynoszą znaczną poprawę kliniczną [2, 3, 13].

### Czynniki hormonalne w terapii trądziku pospolitego

W obliczu przedstawionych danych zawsze zasadne wydaje się rozważenie diagnostyki endokrynologicznej i wdrożenie odpowiedniego leczenia w przypadkach, gdy zaburzenia hormonalne są uchwytne klinicznie i laboratoryjnie.

Najczęstszą endokrynopatią objawiającą się zmianami trądzikowymi jest hiperandrogenizm. Ocenia się, że dotyczy on ok. 7% kobiet w wieku rozrodczym [38, 39]. Hiperandrogenizm charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym, którego zakres obejmuje oprócz trądziku: nieregularny cykl miesięczny, zaburzenia płodności, przerost łechtaczki, obniżenie tonu głosu, zmniejszenie libido, otyłość centralną, hirsutyzm, trądzik, łysienie androgenowe, rogowacenie czarne. Prawie wszystkie te objawy można stwierdzić już podczas badania podmiotowego oraz wywiadu, także w gabinecie dermatologicznym. Hiperandrogenizm obejmuje szereg jednostek klinicznych: CAH (*21-hydroxylaze-deficient classic adrenal hyperplasia*), NCAH (*21-hydroxylaze-deficient nonclassic adrenal hyperplasia*), zespół HARIAN (*hyperandrogenic insulin-resistant acanthosis nigricans*), ASN (*androgen-secreting neoplasms*), IH (*idiopathic hirsutism*) i POCS (*polycystic ovary syndrom*). Rozpoznanie przez wykluczenie stosuje się przy IH i POCS [40].

Endokrynologiczne podłoże trądziku należy podejrzewać przede wszystkim u dorosłych kobiet z tzw. *late onset acne* i innymi klinicznymi wykładnikami hiperandrogenizmu. Współpraca z endokrynologiem i ginekologiem jest konieczna. Badania laboratoryjne obejmują: DHEAS, testosteron całkowity i wolny oraz stosunek LH/FSH. Istotne, aby poziom hormonów w surowicy oceniać poza okresem owulacji, w praktyce materiał do badania pobiera się w trakcie krwawienia miesięcznego. Należy pamiętać, że przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych uniemożliwia właściwą interpretację pomiaru. Preparaty należy odstawić 4–6 tyg. przed badaniem [40].

Czynniki hormonalne mające zastosowanie w terapii trądziku ze względu na mechanizm działania można podzielić na: leki blokujące receptory androgenowe, inhibitory sekrecji androgenów przez gonady i nadnercza, inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy i inne.

Do pierwszej grupy należy octan cyproteronu, będący syntetyczną pochodną progesteronu o działaniu antyan-

drogennym, antygonadotropowym i gestagennym. Jako częściowy antagonist receptorów dla androgenów wypiera testosteron i DHT z receptorów tkankowych. Uważa się również, że wpływa hamująco na przekształcenie DHAE w androstendion za pomocą  $3\beta$ -dehydrogenazy hydroksysteroidowej ( $3\beta$ -HSD). Działając na podwzgórze, octan cyproteronu hamuje wytwarzanie gonadotropin. Preparat zawierający 2 mg octanu cyproteronu w połączeniu z 35  $\mu$ g etynyloestradiolu znalazł zastosowanie w terapii trądziku, szczególnie okołomiesiączkowego i wieku dorosłego. Zmniejsza on produkcję łoju o ok. 30% oraz działa komedolitycznie. Wskazaniem do stosowania jest zarówno nieskuteczna próba antybiotykoterapii w średnio ciężkim trądziku grudkowo-krostkowym, jak i miernie nasilony, uporczywy trądzik nieodpowiadający na terapię miejscową [41].

Inne wskazania do wdrożenia leku obejmują: zespół policystycznych jajników, objawy androgenizacji kobiet (hirsutyzm, łysienie). U mężczyzn cyproteron stosuje się w przypadkach przedwczesnego dojrzewania płciowego, nadmiernej pobudliwości seksualnej i paliatywnie w leczeniu raka gruczołu krokowego [8, 15, 29]. W celu redukcji objawów niepożądanych podjęto próby miejscowego zastosowania cyproteronu. Gruber i wsp. [42] porównywali efektywność miejscowo stosowanego cyproteronu z zastosowaniem podłoża liposomowych z preparatem doustnym kombinowanym i *placebo*. Po 3-miesięcznej kuracji redukcja wykwitów była porównywalna z preparatem stosowanym ogólnie, przy 10-krotnie mniejszej koncentracji cyproteronu w surowicy, a tym samym wiązała się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Należy pamiętać, że lek ten nie powinien być stosowany bez konsultacji ginekologicznej. Rola dermatologa polega na poinformowaniu o możliwym podłożu objawów skórnych i skierowaniu pacjenta na konsultację.

Swoistym antagonistą receptorów androgenowych jest także spironolakton. Jego zastosowanie w leczeniu trądziku w naszym kraju (w przeciwieństwie do USA) jest znikome, choć skuteczność leku została potwierdzona [43, 44]. Poda się go w dawce 25–200 mg/dobę, pod kontrolą stężenia potasu we krwi przez kilka miesięcy. Zalecany jest u kobiet po 30. roku życia, które poza trądzikiem cierpią zarówno z powodu hirsutyzmu, jak i nadmiernego łojotoku. Rzadko występującymi skutkami niepożądanymi terapii tym preparatem są nieregularność cyklu miesiączkowego oraz bolesność gruczołów sutkowych [41]. Terapia tym lekiem u mężczyzn może wywołać ginekomastię, spadek libido. Z powyższych przyczyn ta grupa nie powinna być leczona spironolaktonem z powodu trądziku. Yemisci i wsp. obserwowali kliniczną poprawę stanu skóry w 85% przypadków chorych przyjmujących 100 mg spironolaktonu dziennie przez 16 dni w miesiącu przez 3 mies. Lubbos i wsp. notowali poprawę u 97% chorych. Podczas kuracji obserwuje się niewielkie, nieistotne klinicznie obniżenie stężenia DHEAS i testosteronu. Objawy niepożądane występują często (75–91%), natomiast są one słabo wyrażone. Najczęstszymi są: zaburzenia cyklu miesięcznego (skrócenie, wydłużenie cyklu, *amenorrhoea*), tkliwość, powiększenie sutków, bóle głowy,

zmęczenie, zaburzenia libido, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunki, jadłowstręt, hiperkaliemia, zwiększona diureza, hipotonia ortostatyczna, ostuda, wzmożona potliwość twarzy i inne [45, 46]. Dlatego decyzja o wdrożeniu leku powinna być zawsze wnikliwie rozważona.

Flutamid jest niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym z grupy fenylopropanamidu. Hamuje transport androgenów do komórek i ich wiązanie w jądrze komórkowym. Preparat jest stosowany w zaawansowanych postaciach raka stercza. Istnieją dane z piśmiennictwa o skuteczności flutamidu w terapii trądziku, hirsutyzmu i łysienia androgenowego [47, 48]. Wang i wsp. [48], stosując przez 6 mies. niskie dawki flutamidu (250 mg dziennie) zarówno w połączeniu z doustnymi środkami antykoniecznymi, jak i bez nich, uzyskali istotną poprawę stanu skóry. Lek jest hepatotoksyczny i podczas terapii należy kontrolować parametry wątrobowe, chociaż są one podwyższone najczęściej u pacjentów nowotworowych leczonych flutamidem w dawce ok. 3-krotnie wyższej.

Duże nadzieje terapeutyczne pokładane były w inhibitorach  $5\alpha$ -reduktazy. Finasteryd – kompetencyjny inhibitor izoenzymu II  $5\alpha$ -reduktazy, znalazł zastosowanie w terapii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i łysienia androgenowego mężczyzn. Preparat nie jest stosowany u kobiet. Wybiórczy inhibitor izoenzymu I  $5\alpha$ -reduktazy, enzymu występującego w gruczolach łojowych, wydawał się nową koncepcją terapii trądziku. Wieloośrodkowe badania z randomizacją nie wykazały jednak jego skuteczności. Porównywano 4 grupy chorych na trądzik: leczonych *placebo*, minocykliną, inhibitorem  $5\alpha$ -reduktazy oraz minocykliną i inhibitorem  $5\alpha$ -reduktazy. Poprawa stanu dermatologicznego grupy leczonych inhibitorem była porównywalna z otrzymującymi *placebo*. Dużą redukcję wykwitów otrzymano w grupach leczonych minocykliną i antybiotykiem skojarzonym z inhibitorem, jednak różnic statystycznie znamiennej w tych dwóch grupach nie zanotowano. Wyniki te rzucają nowe światło na metabolizm gruczołów łojowych oraz rolę  $5\alpha$ -reduktazy i DHT w etiopatogenezie trądziku [49].

Najpowszechniej stosowanymi lekami hormonalnymi w terapii trądziku są doustne środki antykoncepcyjne (DSA). Współcześnie stosowane preparaty można podzielić na: sekwencyjne, kombinowane i zawierające tylko progestagenu. Najczęściej używanymi obecnie są preparaty typu kombinowanego, składające się z estrogenu i progestagenu. Połączenie to umożliwiło redukcję dawki progestagenów przy wysokiej skuteczności antykoncepcyjnej. Najczęściej stosowanym estrogenem jest etynyloestradiol, rzadziej mestranol. Zawartość estrogenu w jednej tabletkie uległa znacznej redukcji i obecnie nie powinna przekraczać 50  $\mu$ g etynyloestradiolu, w wielu preparatach dawka ta wynosi 20  $\mu$ g. Progestagenu mogą wykazywać reakcje krzyżowe z receptorami androgenowymi, wykazując tym samym działania androgenne. Wpływają na metabolizm lipidowy oraz

węglowodanowy. Trzecia generacja progestagenów (noretysteron, lewonorgestrel, etynodiol, dizogestrol) cechuje się znacznie większą wybiórczością i zwiększonym powinowactwem do receptorów progesteronowych, co pozwoliło na wybitną redukcję ww. działań niepożądanych [50, 51].

Skuteczność doustnych kombinowanych preparatów antykoncepcyjnych w leczeniu trądziku jest dość dobrze udokumentowana. Szczególną pozycję przypisuje się połączeniu etynyloestradiolu z octanem cyproteronu, które to połączenie przynosi wybitną poprawę stanu dermatologicznego, redukując liczbę wykwitów o 50–70%. Preparat jest szczególnie polecany w przypadku trądziku przedmiesiączkowego. Lemay i wsp. [52] wykazali skuteczność lewonorgestrelu w połączeniu z etynyloestradiolem, obserwując zmniejszenie liczby zaskórników o 75%, a zmian zapalnych o 50%. Efektywność etynyloestradiolu z norgestymatem potwierdzona została badaniami Lucky i wsp. [53] oraz Redmond i wsp. [54], w których poziom redukcji wykwitów zapalnych sięgał 50–60%. Zanotowano również obniżenie stężenia wolnego testosteronu przy podwyższeniu SHBG. Badania Maloney i wsp. [55], obejmujące 593 kobiety wykazały skuteczność 6-miesięcznej terapii trójfazowym preparatem zawierającym etynyloestradiol w połączeniu z octanem etindronu. Obserwowano znaczną poprawę stanu dermatologicznego i jakości życia badanych.

Bezpieczeństwo długotrwałej terapii doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi jest przedmiotem dyskusji [37]. Tkliwość sutków, bóle głowy, zaburzenia libido, nudności, wymioty, zmiany masy ciała są najczęstszymi objawami niepożądanymi, najważniejszymi natomiast zakrzepowe zapalenie żył i zatory naczyń. Pod uwagę bierze się oporność na działanie układu zapobiegającego krzepnięciu krwi wywołaną przez gestageny. Podkreśla się również udział innych czynników, szczególnie palenia tytoniu. Ocenia się, że DSA mogą nasilać istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze [37]. Osłabienie tolerancji glukozy wywoływane przez progestageny zostało wyeliminowane przez wprowadzenie preparatów trzeciej generacji [15]. Najwięcej emocji u pacjentek wywołuje ryzyko chorób nowotworowych, związane z przewlekłym stosowaniem DSA. Współczesne dane wskazują na niewielkie zwiększenie występowania raka sutka (0,5–4,7 dodatkowych zachorowań na 10 tys. kobiet). Istnieją również dowody, że DSA zmniejszają ryzyko zachorowania na raka endometrium i jajnika. Nie mają wpływu na zachorowalność na raka szyjki macicy. Wykazano wiele korzystnych efektów po stosowaniu DSA, takich jak zmniejszenie nieregularności krwawienia miesięcznego, zmniejszenie częstości występowania niedokrwistości syderopenicznej, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, mastopatii, włókniakomięśniaków macicy, czynnościowych torbieli jajników oraz chorób gruczołu tarczowego. Podsumowując dostępne dane, DSA przy wykluczeniu dodatkowych czynników ryzyka (otyłość, palenie tytoniu, nadciśnienie), są preparatami bezpiecznymi dla stosujących je kobiet w okresie rozrodczym [56–59].

Złożona i wieloczynnikowa etiopatogeneza trądziku pospolitego mimo intensywnych badań nadal nie jest dobrze poznana. Udział czynników hormonalnych, obok infekcyjnych i immunologicznych, wydaje się być zasadniczy. Istotną rolę pełnią w niej androgeny, choć dokładne mechanizmy regulujące pracę sebocytów i gruczołów łojowych czekają na wyjaśnienie. Opiekując się pacjentami z trądzikiem, należy pamiętać, że w części przypadków zmiany skórne mogą być manifestacją endokrynopatii. Diagnostyka hormonalna i współpraca z endokrynologiem i ginekologiem jest w tych wypadkach niezbędna. Terapia hormonalna należy do spektrum terapeutycznego oferowanego przez współczesną medycynę. Jest ona często rozwiązaniem dla pacjentek opornych na konwencjonalne leczenie i wykazujących cechy hiperandrogenizmu. Nigdy jednak nie powinno się jej wdrażać bez rozważenia wszystkich możliwych przyczyn zaburzeń hormonalnych. Najbezpieczniej jest skierować pacjentkę do ginekologa endokrynologa, by ten ocenił brak przeciwwskazań i zasadność terapii. Wdrożenie leczenia hormonalnego nie powinno wykluczać terapii typowo dermatologicznej – w tym zarówno miejscowej, jak i ogólnej.

#### Piśmiennictwo

1. Błaszczak-Kostanecka M, Chodynicka B, Gliński W i wsp. Trądzik pospolity: patogeneza i zasady leczenia. *Przegl Dermatol* 1998; 85: 3-19.
2. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Austral J Dermatol* 1997; 38: 115-23.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, et al. *Dermatologia*. Gliński W, Wolska H (red.). Czelej, Lublin 2004; 993-1007.
4. 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.
5. Gibson JR. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris. *Cutis* 1996; 57 (suppl. 1): 13-9.
6. Gollick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 1998; 196: 119-25.
7. Healy E, Simpson N. Acne vulgaris. *BMJ* 1994; 308: 831-3.
8. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-92.
9. Cunliffe WJ. A new topical retinoid-why a new topical acne therapy? *Br J Dermatol* 1998; 139 (suppl. 52): 1-2.
10. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and US multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S126-34.
11. Kakita L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 8: 51-4.
12. Lucky AW, Cullen SI, Funicella T, et al. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; (suppl. 38): 24-30.
13. Cunliffe WJ. Acne, hormones, and treatment. *Br Med J* 1982; 285: 912-3.
14. Strauss JS, Kligman AM, Pochi PE. The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1962; 39: 139-55.
15. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 2004; 22: 419-28.

16. Labrie F, Luu-The V, Polletier G, et al. Intracrinology and the skin. *Horm Res* 2000; 54: 213-29.
17. Thiboutot D, Knaggs HE, Gilliland K. Activity of 5 $\alpha$ -reductase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology* 1998; 196: 38-42.
18. Manson J. The 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trend in Endocrin Metab* 1993; 4: 199-202.
19. Thiboutot D, Martin P, Volikos L, et al. Oxidative activity of the type 2 isoenzyme of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD) predominates in human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 390-5.
20. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptors superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.
21. Akamatsu H, Zouboulis C, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 509-11.
22. Rosenfield RL, Deplewski D, Greene ME. Peroxisome proliferator-activated receptors and skin development. *Horm Res* 2000; 54: 269-74.
23. Schonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects in lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302: 93-109.
24. Darley CR, Moore JW, Besser GM. Androgen status in women with late onset and persistent acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 28-35.
25. Pochi PE, Comite H, Longcope C. Adrenocortical response to exogenous ACTH in woman with chronic, treatment resistant acne.
26. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000; 143: 399-404.
27. Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree DL, et al. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 1983; 308: 981-6.
28. Chrousos GP, Peck GL, Gross EG, et al. Adrenal function in women with idiopathic acne. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 468-71.
29. Haroun M. Hormonal therapy of acne. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 (Suppl 4): 6-10.
30. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296-300.
31. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endo* 1999; 140: 4089-94.
32. Bohm M, Luger TA. The pilosebaceous unit is a part of skin immune system. *Dermatology* 1998; 196: 75-9.
33. Bohm M, Schiller M, Stander S, et al. Evidence for expression of melanocortin-1-receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 533-9.
34. Thody AJ, Shuster S. Control of sebaceous gland function in the rat by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J Endocrinol* 1975; 64: 503-10.
35. Zhang L, Wen-Hwa L, Anthonavage M, et al. Melanocortin-5 receptor: A marker of human sebocyte differentiation. *Peptides* 2006; 27: 413-20.
36. Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, et al. Exocrine gland dysfunction in MC5R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell* 1997; 91: 789-98.
37. Plewig G. Treatment modalities of acne. *Derm Klin Zbl* 2001; 3: 122.
38. Zouboulis CC, Korage B, Akamatsu H, et al. Effects of 13-cis retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 792-7.
39. Knochenhauer ES, Key TJ, Kashar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
40. Azziz R, Sanchez AL, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-62.
41. Shaw JC. Anti-androgen and hormonal treatment of acne. *Dermatol Clin* 1996; 14: 803-11.
42. Gruber DM, Sator MO, Joura EA, et al. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne: a placebo controlled trial. *Arch Dermatol* 1998; 11: 210-6.
43. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 498-502.
44. Lubbos HG, Hasinski S, Rose LI, et al. Adverse effects of spironolactone therapy in women with acne. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1162-2.
45. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 163-6.
46. Shaw JC. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 236-43.
47. Venturoli S, Paradisi R, Bangnoli A, et al. Low-dose flutamide (125 mg/day) as maintenance therapy in the treatment of hirsutism. *Horm Res* 2001; 56: 25-31.
48. Wang HS, Wang TH, Soong YK. Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea or amenorrhea. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1999; 223: 423-32.
49. Leyden J, Bergfeld W, Drake L, et al. A systemic type I 5 $\alpha$ -reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 443-7.
50. Greenwood R, Brummitt L, Bruke B, et al. Acne double-blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J* 1985; 291: 1231-5.
51. van Vloten W, van Haselen C, van Zuuren, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69 (suppl. 4): 2-15.
52. Lemay A, Dewailly SD, Grenier R, et al. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and D,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 8-14.
53. Lucky A, Henderson T, Olson W, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 746-54.
54. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and ethinyl estradiol in treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 615-22.
55. Maloney M, Arbit D, Flack M, et al. Use of a low-dose oral contraceptive containing norethidrone acetate and ethinyl estradiol in the treatment of moderate acne vulgaris. *Clin J Womens Health* 2001; 1: 124-31.
56. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
57. Hemminki E. Oral contraceptives and breast cancer. *Br Med J* 1996; 313: 63-4.
58. Baird DT, Glasier AF. Editorial: hormonal contraception. *N Engl J Med* 1993; 328: 1543-9.
59. Tan J. Hormonal treatment of acne: review of current best evidence. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 (suppl. 4): 11-5.