

Acne vulgaris tütarlastel naistearsti vaatevinklist

Kadri Matt¹, Vladlena Vinograi² – ¹TÜ naistekliinik, ²TÜ arstiteaduskond

akne, androgeenid, paikne ja süsteemne ravi

Akne esineb 50–80% noortest, sagedamini tütarlastel. Raske akne on kosmeetiline ja tõsine psühholoogiline probleem. Akne on mitmeteguriline haigus, mille korral ei ole enamasti tegemist androgeenide absoluutse liiaga. Kerge akne ravi alustatakse toopiliste preparaatidega, süsteemne ravi lisatakse näidustuse korral. Süsteemse ravi üheks osaks on väikses annuses oralsed kontratseptikumid. Raske akne ja hirsutismi korral kasutatakse antiandrogeense toimega preparaate.

Akne tabab kuni 80% inimestest vanuses 11–30 aastat. 13–25aastastest noortest põeb kuni 10% raske akne põletikulist või nodulotsüstilist vormi. Enamasti paikneb akne just näol. Seega on see nii kosmeetiline kui ka psühholoogiline probleem, sagedamini esineb seda tütarlastel (1).

Acne vulgaris ehk akne on rasunäärmete ja neid ümbritsevate kudede krooniline põletikuline haigus. Akne kui mitmetegurilise haiguse põhjused on järgmised:

1) liigse rasu produktsioon. Rasu tootmist rasunäärmetes stimuleerivad androgeensed hormoonid testosteroon ja dihidrotestosteroon. Rasu koosneb lipiididest (naha pinna rakkudest), higist ja keskkonnamaterjalidest. Lipiidide hulka kuuluvad glütseriidid, vabad rasvhapped, vahaestrid, skvaleen, kolesterooli estrid, kolesterool. Vabad rasvhapped tekivad lipiididest bakteriaalsete ensüümide toimetel (1–3);

2) follikulaarne hüperkeratinisatsioon ja hüperkeratoos;

3) põletiku kujunemine, mis on eeskätt seotud *Propionibacterium acnes*'e ja rasu tungimisega ümbritsevasse nahakoosse.

Soodustavateks teguriteks on geneetilised, hormonaalsed (kõrgem androgeenide tase), mitmed keskkonnategurid ja teatud ravimid.

Normaalne androgeenide tase ja naha androgeenitundlikkuse kasv *perimenarhe* eas on vajalikud puberteedi normaalseks kuluks ja sooliseks arenguks. Androgeenid on östrogeenide ja progesterooni sün-

teesi prekursoriteks. Tagasisidemehhanismide kaudu stimuleerivad androgeenid hüpotalamuse-hüpofüüsi funktsiooni, tõstes meeoleolu ja libiidot. Androgeenide sünteesi/sekretsiooni liigne pärssimine põhjustab kroonilist anovulatsiooni ja teisi androgeenivaeguse sümptomeid. Regulaarse ovulatoorse menstruatsioonitsükli vältel on androgeenide tase madalaim hilises follikulaarfaasis ehk ovulatsiooni eel (4).

Androgeenid omavad akne patogeneesis osa peamiselt rasunäärmetes lipogeneesi stimuleerimise teel. Androgeenid reguleerivad inimese sebotsüütide proliferatsiooni. Arvukad uuringud on näidanud silmatorkavat variaablust plasma vaba testosterooni ja akne raskuse vahel ning positiivse korrelatsiooni puudumist akne raskusastme ning androgenisatsiooni kliiniliste ja laboratoorsete markerite vahel (5, 6). Seega puudub nii kerge kui ka mõõduka raskusega akne korral enamasti androgeenide absoluutne liig.

Rasunäärmete aktiivsust stimuleeritakse DHEA (dehüdroepiandrostenioon) ja DHEAS (DHEA-sulfaat) poolt. Just tsüstilise akne korral täheldatakse DHEAS taseme tõusu seerumis ja neil juhtudel saavutatakse haiguse remissioon DHEAS alandamise korral väiksedoosilise öise deksametasooni supressiooniga (7).

Akne koos hirsutismiga võib manifesteeruda hüperprolaktineemia korral, kui esineb DHEA ning DHEAS taseme tõus. Sellisel juhul saavutatakse remissioon bromokrüptiinraviga (Parlodol), mis viib nii adrenaalsete androgeenide kui ka

kaprolaktiini taseme alanemiseni. Toime põhineb asjaolul, et prolaktiin stimuleerib otse adrenaalsete androgeenide sekretsiooni ja moduleerib ka androgeenide metabolismi (7, 8).

Akne ravi kasutatakse põhiliselt kahte liiki ravimeid: välispidiseid (paikseid) ehk toopilisi ja seespidiseid ehk süsteemseid (1). Akne ravi sõltub haiguse intensiivsusest ja kollete tüübist (komedoonid, põletikulised paapulid, tsüstid, segatüüpi elemendid). Üldiselt ravitakse kergest aknet paiksete vahenditega, mõõduka ja raske akne korral lisatakse suukaudsed preparaadid. Tuleb teada, et akne on krooniline protsess ja selle ravi kestab kuid ning isegi aastaid.

Lokaalseks raviks on komedolüütikumid (retinoidid, salitsüülhappe) ja antibakteriaalsed preparaadid: bensoüülperoksiid, klindamütsiin, erütromütsiin või nende kombinatsioonid (9). Süsteemseks raviks on suu kaudu manustatavad antibiootikumid (erütromütsiin, tetratsükliin, monotsükliin, doksütsükliin), A-vitamiini derivaadid (isotretioniin) ja hormoonravimid (oraalsed kontratseptikumid ehk OKd, glükokortikoidid, spironolaktoon).

Kerge akne ravi

Kerge akne võib olla komedonaalne (mittepõletikuline), põletikuline või segatüüpi. Vastavalt kasutatakse kas komedolüütilisi või põletikuvastaseid vahendeid või kombineeritakse neid omavahel. Konkreetse ravimi valik sõltub patsiendi nahatüübist. Enamasti piisab vaid paiksetest preparaatidest, mille toime hakkab ilmnema umbes 4nädalase kasutamise järel. Ravi alustatakse tavaliselt nõrgemate preparaatidega. Kui lokaalne ravi ei aita, siis ravitakse kergest aknet väikses annuses OKga.

Mõõduka akne ravi

Mõõdukat aknet ravitakse sarnaselt kerge aknega, kuid sageli on lisaks paiksetele vahenditele näidustatud suukaudsed ravimid: antibiootikumid, nagu doksütsükliin, tetratsükliin, minotsükliin ja erütromütsiin, antihistamiinsed preparaadid, oraalsete kontratseptikumid. Viimaseid kasutatakse, kui haigus ei allu paiksele ravile ja/või suukaudsele

ravile antibiootikumidega ja kui ei esine vastu näidustusi OK ordineerimiseks (raviefekt võib tulla alles 3–4 kuu pärast, raviresistentsel juhul on sobiv isotretioniin).

Raske akne ravi

Lisaks paiksele ravile on kindlasti vajalik suukaudne ravi ja pidev järelevalve dermatoloogi juures. Sagedamini kasutatakse isotretioniini. See on näidustatud raske sõlmelise akne korral, mis ei allu süsteemsetele antibiootikumidele. Mõnikord on vajalik ka teine ja kolmas ravikuur. Tavaliseks kõrvaltoimeks on naha ja huulte kuivus. Mõnikord on vajalikud antibiootikumide suured annused, antiandrogeenid, kortikosteroidid. Soovitatakse ka väikses doosis suukaudseid kontratseptikume.

Arvukalt on publitseeritud artikleid kliiniliste uuringute kohta, et **oraalsed kontratseptikumid** (OK) redutseerivad akne sagedust ja aitavad vähendada akne kahjustusi. Mehhanismiks, mis vähendab akne taasteket, on tsirkuleerivate androgeenide hulga vähenemine, sest OKd vähendavad testosterooni produktsiooni ja vaba testosterooni taset SHBG (suguhormoone siduva globuliini) sünteesi tõusu teel (9). Peale selle, pärssides hüpofüüsi gonadotroopsete hormoonide (FSH, LH) sekretsiooni, mõjutavad OKd ka ovariilsete androgeenide produktsiooni (10). Seejuures on oluline teada, et soodsat antiandrogeenset toimet omavad OKd nii oma östrogeense komponendi (etinüül-östradiool) kui ka gestageense komponendi kaudu. Oraalsed kontratseptiivid toimivad tänu steroidsele koostisele ka põletikuvastaselt. Seega ei ole OKd akne korral esmasravi või monoterapia, vaid kaasnev ravimeetod teiste kõrval (1).

Arvestatavad platseebokontrollitud uuringud kinnitavad asjaolu, et OKdel on parem efekt kerge ja mõõduka raskusega akne puhul. Erievate OKde toime efektiivsust akne korral on raske objektiivselt hinnata nende preparaatide erineva etinüül-östradioli (EE) sisalduse ja erineva gestageeni tüübi tõttu. Kombineeritud monofaasi-

lised OKd (annuses 20 mcg etinüülöstradioli – EE ja 100 mcg levonorgestreeli – LNG) on efektiivsemad kui trifaasilised doosidega 35 mcg EE ja 1–215–250 mcg noretindrooni. See tähendab, et väikses doosis OKd on ohutumad, aga samal ajal efektiivsed (1, 4, 5).

OKsid on soovitatav kasutada akne ravis 3–6kuuliste tsükklitena olenevalt patsiendi vanusest. Rasestumisvastased pillid on vastunäidustatud enne menarhet. Menstruatsioonitsükli reguleerumise perioodil (aasta jooksul pärast menarhet) ei tohiks OKsid kasutada järjest kauem kui 3–6 kuud ja mitte akne esmasravina. Juhul kui patsient on huvitatud ka pillide rasestumisvastasest efektist, tuleks noorukit teavitada asjaolust, et tablettide kestev kasutamine (üle 1 aasta) võib põhjustada funktsionaalse hüpotalaamilise amenorröa kujunemist. Tütarlastel vanuses alla 16 aasta lubatakse raske akne ja tõestatud hüperandrogenismi (androgenisatsiooni)

korral antiandrogeene (*cyproteron acetati*) või antiandrogeeni sisaldavaid OKsid ravimpreparaadina kasutada maksimaalselt 6–9 kuud. Pärast seda oleks sobiv nii akne retsidiivi pärssimiseks kui ka kontratseptiivina jätkata väikses annuses pilliga. Patsiente tuleb informeerida kõikidest võimalikest OK kõrvaltoimetest. Süsteemse antibakteriaalse ravi ja OK samaaegne kasutamine ei ole üldiselt vastunäidustuseks (1, 2, 4).

Seega on ka *acne vulgaris* mitme eriala probleem. Nii toopilise kui ka süsteemse antibakteriaalse ravi võiks määrata dermatoloog. Raskematel juhtudel ja hirsutismi kaasnemisel on vajalik endokrinoloog-günekoloogi konsultatsioon. OK esmasravina tütarlastel ei ole põhjendatud. Kui OKd rakendatakse kaasneva kontratseptiivse toime tagamiseks, oleks sobivaimaks preparaadiks väikses annuses pill.

Kirjandus

1. DiGiovanna J. The pathophysiology of acne. New advances in acne treatment with OC-s. The 4th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology, and Infertility. COGI; 2003.
2. Thiboutot D. New treatment and therapeutic strategies for acne. Arch Fam Med 2000;9:179–87.
3. Harper JC. Hormonal therapy for acne using oral contraceptive pills. Semin Cutan Med Surg 2005;24:103–6.
4. Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 100 mcg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2002;47:399–409.
5. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). Dermatology 2001;203:38–44.
6. Yen SSC, Jaffe RB. Reproductive Endocrinology. 3rd ed. 1991: 590–601.
7. Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. Dermatology 1998;196:43–6.
8. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. Arch Dermatol 1987;123:209–12.
9. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2005;23:1–9.

Summary

Acne vulgaris in girls from the perspective of the gynecologist

Acne affects 80% of young people at some time between the ages of 11 and 30 years. It also has serious psychological effects, which tend to affect girls more than boys and can last well beyond the teen years. Acne drugs include topical agents (comedolytics and antimicrobials) and systemic agents (oral antibiotics, hormonal therapies and isotretinoin). All oral contraceptives (OC) may improve acne by suppression of ovarian androgen

production and by increasing sex hormone binding globulin (SHBG), which additionally reduces levels of free androgens. Among hormonal therapies are lowdose OC which, in addition to improving acne, provide many other shortand longterm benefits. Combination OCs offer an additional tool in the management of acne but do not represent firstline therapy or monotherapy.

kadri.matt@kliinikum.ee