

Acne vulgaris: retrospectives and perspectives

*B. Nedelciuc, M. Betsiu, A. Gutu

Department of Dermatovenerologie, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: bnedelciuc@dermatologie.md. Manuscript received May 28, 2013; accepted June 11, 2013

Abstract

This article is an overview of the most important etiopathogenic, diagnostic and therapeutic aspects of acne vulgaris (AV). It shows the new developments in the contemporary treatment of acne. The remedies of choice are cyclins and macrolides, antiandrogens, systemic and topical retinoids, micronutrients, etc. Particularly important is specific and nonspecific immunomodulatory treatment. Azelaic acid, boswellic acid, glycyrrhizic acid, naphthoic acid, zinc acetate and zinc hyaluronate are widely used. Magnito-laser therapy and/or dermatological surgery are/is recommended in severe forms of inflammatory lesions and/or postinflammatory scars. Recently, antiandrogens, especially, spironolactone, have returned to be used. Spironolactone competitively inhibits testosterone of adrenal and gonadal origin by reducing 17 α -hydroxylase, it also antagonizes dihydrotestosterone influence on the peripheral receptors. Spironolactone is a potassium sparing diuretic, what leads to the appearance of such side effects as hyperkalemia. A small dose of furosemide is beneficial to be added to the complex therapy for the electrolyte imbalance (hyperkalemia) prophylaxis. As a result there is a reduction of dermal edema on the one hand and a stimulation of the detoxification processes – on the other hand. Semilact, a combination of 100 mg spironolactone and 20 mg furosemide, is the optimal choice. Postmarketing study carried out on the 30 women with various forms of AV have revealed good and very good results in 87% of patients. Semilact can be a successful alternative treatment of the patients with AV.

Keywords: Semilact, acne vulgaris, contemporary treatment, antiandrogens, spironolactone.

Акне вульгарис: ретроспективы и перспективы

*В. Недельчук, М. Бециу, А. Гуцу

Реферат

Дан обзор наиболее важных этиопатогенетических, диагностических и терапевтических аспектов акне вульгарис (АВ). Рассматриваются новые разработки в современном лечении акне. Средствами выбора являются макролиды и циклины, антиандрогены, системные и топические ретиноиды, микроэлементы и т.д. Особенно важное значение имеют специфические и неспецифические иммуномодулирующие методы лечения. Широко используются азелаиновая кислота, босвеллиевая кислота, глицирризиновая кислота, нафтойная кислота, ацетат и гиалуронат цинка. При тяжелых формах воспалительных поражений и/или поствоспалительных шрамах рекомендуются дермато-хирургия и магнито-лазерная терапия. В последние годы возвращаются к назначению антиандрогенов, особенно спиронолактона. Спинонолактон конкурентно ингибирует тестостерон надпочечников и половых желез, уменьшая активность 17 α -гидроксилазы, а также блокирует действие дигидротестостерона на периферические рецепторы. Спинонолактон является диуретиком сберегающим калий, что ведет к таким побочным эффектам как гиперкалиемия. Для профилактики электролитного дисбаланса (гиперкалиемии) в комплексную терапию полезно добавить небольшие дозы фуросемида. В результате у пациентов с АВ наблюдается снижение отека дермы с одной стороны и стимуляция процесса детоксикации – с другой. Оптимальным выбором является Семилакт (смесь 100 мг спиронолактона и 20 мг фуросемида). Постмаркетинговое исследование, проведенное на группе из 30 женщин с различными формами АВ, показало хорошие и очень хорошие результаты у 87% пациенток. Семилакт может быть успешной альтернативой в комплексном лечении АВ.

Ключевые слова: Семилакт, акне вульгарис, современная терапия, антиандрогены, спиронолактон.

Acneea vulgară (AV) este una din problemele de perpetuă actualitate ale științei medicale [1], care a suscitată și continuă să suscite atenția multor specialiști – dermatologi, cosmetologi, endocrinologi, imunologi și psihologi [2, 3] etc. Incidența afecțiunii în rândul populației este mare – de la 30% până la 90%. Unele surse arată că aproximativ 70-95% din adolescenți au leziuni acneice [4]. Latura pozitivă rezidă în faptul că doar 15-20% din cei afectați au nevoie de tratament medicamentos, în restul cazurilor producându-se o autoinvoluție către 20-22 de ani (așa zisa acnee fiziologică sau hiperandrogenism fiziologic) [5].

La început AV era tratată unilateral, fiind considerată o formă superficială sau profundă de piodermie. Dar nu peste mult timp apără întrebarea firească: de ce această piodermie se localizează preponderent pe față, partea superioară a trunchiului? Răspunsul a fost prompt: AV interesează zonele cutanate androgen-dependente. Următorul pas a fost argumentarea dereglărilor de keratinizare la nivelul complexului pilo-sebaceu, iar în ultimii ani a fost demonstrată semnificația și importanța dereglărilor metabolice și imune în patogenia bolii [6].

Caracterul dismetabolic al AV constă în tendința de majorare cantitativă a colesterolului și trigliceridelor serice în debutul maladiei, ca consecință a hiperactivității complexului pilo-sebaceu. Pe măsura agravării clinice și atrofierii glandelor sebacee parametrii respectivi sunt în descreștere, paralel cu diminuarea constantă a coeficientului albumino-globulinic, tendința spre hipo- β -globulinemie și hiper- γ -globulinemie.

Dezechilibrul imun se manifestă prin creșterea cantitativă a limfocitelor T-active, a valorilor IgE și PGE₂ în formele comedoniene și papuloase, diminuarea semnificativă a limfocitelor T-totale și T-helper, scăderea fracțiunii C₃ a complementului seric, creșterea CIC în formele pustuloase și conglobate [7].

Sub aspect clinic, AV debutează la pubertate pe un teren seboreic genetic determinat, mai des seboree oleosa. La unii indivizi seboreea persistă în calitate de unic simptom pe parcursul întregii vieți. La alții se produce o retenție infundibulară de sebum, care în amestec cu surplusul de cheratină (K₆, K₁₆, K₁₇) [8] și flora bacteriană (*Propionibacterium* [9] sau *Corinebacterium acnes*, *Pityrosporum ovale*, *Staphylococcus aureus*, *Demodex folliculorum*) duc la prefigurarea stadiului următor al sindromului seboreic – AV.

Leziunea eruptivă primară – preinflamatorie este comedonul. Următoarea etapă este dezvoltarea de leziuni inflamatorii: papule, pustule. Atunci când forța de expulzie a dopului keratinic este insuficientă, se produc rupturi intradermale cu dezvoltarea de noduli, chisturi, abcese, traiecte fistuloase, vindecarea producându-se prin formarea de leziuni postinflamatorii inestetice: cicatrici moi, fibroase, cheloidiene [10].

Deși diagnosticul clinic al AV nu constituie o problemă pentru medicul dermatolog, de un real folos sunt explorările hormonale, proteinograma, lipidograma, imunograma, trichograma, examenul bacteriologic, iar uneori și cel histopatologic [11] etc.

Cu toate progresele obținute în ultimii ani, tratamentul AV rămâne a fi dificil. Remediile de elecție sunt: ciclilinele (tetraciclina, doxiciclina) [12] și macrolidele (claritromicina, azitromicina) [13], antiandrogenii majori [14] sau contracep-

tivele orale [15] (Diane-35, Yasmin) și minori (spironolactona, cimetidina, ketoconazolul), retinoizii sistemici [16] (Roaccutane) și topici (Aiol, Atrederm, Retin-A micro), microelementele și în special gluconatul (Rubozinc) sau sulfatul de zinc [17] (Zinkit). O importanță deosebită are tratamentul imunomodulator: specific (autovaccin, anatoxin, antifagin, bacteriofag, vaccin *Corinebacterium parvum*) [18] și nespecific (autohemoterapie, levamisol, metyluracil, pyrogenal, licopid, imunofan, polioxidonii) [19].

În ultimii ani, au găsit o largă întrebuințare topicele cu: acid azelaic [20] (Skinoren – gel și cremă), acid boswellic (Teen-derm – gel, cremă și soluție micelară), acid glicerizinic + extract de aloe [21] (Granex – loțiune tonică și spray), acid naftoic (Adapalene – gel), acetat de zinc + eritromicină (Zynerit – soluție), hialuronat de zinc (Curiosin – gel), pirocton olamină + phytosphingosine + extract de *Epilobium* (Hyseac – gel, cremă și loțiune), AHA sau alpha-hydroxy acizi [22] – acid glicolic, acid lactic, acid citric + BHA sau beta-hydroxy acizi – acid salicilic [23] + apă termală (Avene Cleanance – gel, cremă, loțiune și emulsie) etc. În formele severe, cu leziuni inflamatorii și/sau postinflamatorii inestetice, se recomandă dermatochirurgia, magnito-laseroterapia [24, 25] etc.

Profilaxia AV constă în evitarea expunerii la valori termice ridicate sau prea joase, respectarea unui regim alimentar adecvat [26], evitarea contactului cu substanțe acneigene, instituirea unui tratament cosmetic, medicamentos și/sau naturist [27] adecvat, evitarea autoîntreținerii leziunilor prin manevre nesterile [28].

În ultimii ani, a revenit în actualitate tratamentul AV cu antiandrogeni minori și în special cu spironolactonă [29]. Pe lângă acțiunea de bază diuretică, antialdosteronică, preparatul posedă și efect secundar antiandrogenic. Astfel, spironolactona inhibă competitiv testosteronul (T) de origine suprarenală și gonadică prin reducerea 17 α -hidroxilazei, de asemenea antagonizează dihidrotestosteronul (DHT) la nivelul receptorilor periferici. Meta-analizele din baza COHRANE confirmă eficacitatea spironolactonei la pacienții cu hirsutism și acnee [30].

Spironolactona a demonstrat eficacitate la pacienții cu AV, fiind inclusă și în Ghidul de terapie al acneei vulgare din 2008, elaborat de Academia Americană de Dermatologie [31]. Conform unor studii internaționale, monoterapia sau combinația spironolactonei cu tratament topic au determinat eradicarea AV la 33% dintre pacienți, 33% au remarcat o îmbunătățire considerabilă, 27% au prezentat o ameliorare parțială, iar 7% nu au remarcat nicio schimbare. Schema de tratament a fost bine tolerată, fără niciun efect advers la aproximativ 60% dintre pacienți. Eficacitatea terapeutică s-a constatat la circa 93% femei expuse studiului [32].

Alt studiu efectuat în Chicago, SUA a arătat eficacitatea și toleranța terapiei cu spironolactonă împreună cu un contraceptiv ce conține drospirenonă în tratamentul acneei papuloase severe și al acneei nodulo-chistice. La 85% dintre subiecți s-a obținut eradicarea totală a AV sau s-a raportat o îmbunătățire excelentă a acesteia, 7,5% au obținut îmbunătățire medie, iar 7,5% nu au semnalat nicio îmbunătățire. Referitor la toleranță, nu au fost raportate efecte adverse suficiente pentru întreruperea tratamentului [33]. Se cunoaște

că drospirenona este un derivat al spironolactonei, astfel 3 mg de drospirenona se echivalează cu 25 mg de spironolactona, de unde și rezultă efectul antiandrogen al unor contraceptive orale [34].

Spironolactona, fiind un diuretic păstrător de kalium, poate provoca și efecte adverse, cum ar fi dezechilibrul electrolitic și anume hipercalemia. Deaceia, pentru profilaxia dezechilibrului electrolitic, în terapia complexă va fi benefic de adăugat o doză mică de furosemid. Furosemid în asociere cu spironolactona minimizează riscul efectelor adverse. Astfel, la pacienții cu AV va diminua și edemul la nivelul dermei, pe de o parte, ameliorând procesele de detoxifiere, pe de altă parte [35].

Alegerea optimală, prezentă în Republica Moldova, ar fi preparatul Semilact propus de compania engleză Rotapharm. Semilact are în compoziție spironolactona 100 mg și furosemid în doză mică (20 mg). În context, Catedra Dermatovenerologie a USMF "Nicolae Testemițanu" din RM a efectuat un studiu postmarketing, obiectivul cărui a fost evaluarea eficacității și toleranței terapiei cu Semilact 100/20 (spironolactona 100 mg și furosemid 20 mg) la pacienți cu diverse forme de AV. Studiul a cuprins 30 de femei, cu vârste de la 17 până la 31 de ani, cu acnee papulo-pustuloasă (n = 27) și nodulo-chistică (n = 3). S-au exclus din studiu pacienții ce suferă de patologii concomitente. S-au evaluat manifestările clinice cutanate la începutul curei de tratament, la 30 și respectiv la 45 de zile după începutul tratamentului. S-a administrat Semilact 100/20 o dată pe zi, durata medie a tratamentului fiind de 34,1 zile. Îmbunătățire excelentă s-a obținut la 40% (n = 12), efect clinic bun au prezentat 47% (n = 14), nu s-a remarcat nicio îmbunătățire sau eficacitate mică – la circa 13% (n = 4) pacienți. După cum observăm, rezultate pozitive s-au obținut la 87% (n = 26) bolnavi. Dintre efectele adverse s-a semnalat un caz tranzitor de greață. Nu s-au raportat efecte adverse importante, care ar fi dus la stoparea tratamentului, preparatul fiind, în general, bine tolerat. Astfel, putem concluziona că Semilact poate fi o alternativă reușită în tratamentul AV.

References

- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-372.
- Magin P, Adams J, Heading G, et al. The causes of acne: a qualitative study of patient perceptions of acne causation and their implications for acne care. *Dermatol Nurs*. 2006;18(4): 344-349.
- Magin P, Adams J, Heading G, et al. Psychological sequel of acne vulgaris: results of a qualitative study. *Can Fam Physician*. 2006;52(8):978-985.
- Ghods SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2136-41.
- Nedelciuc Boris. Acneea vulgară. Elaborare metodică pentru studenți, rezidenți, medici dermatologi [Acne vulgaris. Methodological research work for students, residents, dermatologists]. Chisinau: Sofart Studio SRL, 2007.
- Hong JB, Prucha H, Melnik B, et al. Uncommon acne-associated syndromes and their significance in understanding the pathogenesis of acne. Source clinic for Dermatology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, China.
- Kovalev VM, Bensemman S. Evaluation of the results of a study of prostaglandin E₂, F and cyclic 3',5'-adenosine monophosphate content of the blood and skin homogenates of acne patients. *Vestn Dermatol Venerol*. 1983;(2):17-20.
- Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, et al. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. Source Department of Dermatology, London Hospital Medical College, UK. *Br J Dermatol*. 1996;134(2):247-56.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium Acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne Source Department of Molecular and Medical Pharmacology, Crump Institute for Molecular Imaging, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA. *J Invest Dermatol*. 2013;21. doi: 10.1038/jid.2013.21.
- Purdy S, de Becker D. Acne. *BMJ Clinical Evidence*. 2010.
- Thiboutot D, Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of acne vulgaris. UpToDate 2012.
- Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, et al. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from acne patients in Colombia. Source Center for Clinical Studies, Houston, TX, USA Department of Dermatology, Universidad El Bosque (El Bosque University), Bogota, Colombia University of Texas School of Medicine at San Antonio, San Antonio, TX Department of Dermatology, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):688-92. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05403. 2013 Mar 3.
- Mehri S, Yaghoobi M, Sina R, et al. Superior efficacy of azithromycin and levamisole vs. azithromycin in the treatment of inflammatory acne vulgaris: an investigator blind randomized clinical trial on 169 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013.
- Lakshmi C. Hormone therapy in acne. Source Department of Dermatology, PSG Hospitals and PSGIMSR, Coimbatore, Tamil Nadu, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):322-37. doi: 10.4103/0378-6323.110765.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012.
- Woolery-Lloyd HC, Keri J, Doig S. Retinoids and azelaic Acid to treat acne and hyperpigmentation in skin of color. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(4):434-7.
- Brandt S. The clinical effects of zinc as a topical or oral agent on the clinical response and pathophysiologic mechanisms of acne: a systematic review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(5):542-5.
- Simonart T0. Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. Source Private Practice, Brussels, Belgium. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):357-64. doi: 10.2165/11632500-000000000-0000.
- Graber E. Treatment of acne vulgaris. Up To Date, 2012.
- Gamble R, Dunn J, Dawson A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. Source School of Medicine, University of Colorado, Aurora, USA. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):141-52. doi: 10.2165/11597880-000000000-00000.
- Hajheydari Z, Saeedi M, Morteza-Semnani K, et al. Effect of Aloe Vera topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, prospective trial. Source Department of Dermatology, Boo Ali Sina (Avicenna) Hospital, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. *J Dermatolog Treat*. 2013.
- Babilas P, Knie U, Abels C. Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. Source Department of Dermatology, Regensburg University Hospital, Franz-Josef-Strauss-Allee Regensburg, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(7):488-91.
- Raone B, Veraldi S, Raboni R, et al. Salicylic Acid Peel Incorporating Triethyl Citrate and Ethyl Linoleate in the Treatment of Moderate Acne: A New Therapeutic Approach. Source Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Ageing, and Nephrologic Diseases, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy. *Dermatol Surg*. 2013;29. doi: 10.1111/dsu.12215.
- Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22(3):267-278.
- Hamilton FL, Car J, Lyons C, et al. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1273-1285.
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Source Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, Room A103, King's Meadow Campus, Lenton Lane, Nottingham NG7 2NR, UK. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85. doi: 10.1111/bjd.12149
- Tsai TH, Chuang LT, Lien TJ, et al. *Rosmarinus officinalis* extract suppresses Propionibacterium acnes-induced inflammatory responses. Source Department of Dermatology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan. *J Med Food*. 2013;16(4):324-33. doi: 10.1089/jmf.2012.2577.

28. Dover JS, Batra P. Light-based, adjunctive and other therapies for acne vulgaris. UpToDate 2012.
29. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Cochrane Database of Syst Rev, 2009.
30. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Source Obstetrics and Gynecology, University of Auckland, FMHS, Auckland, New Zealand. Cochrane Database Syst Rev. 2009.
31. American Academy of Dermatology (AAD). Guidelines of care for acne vulgaris management, 2008.
32. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. Section of Dermatology, University of Chicago, IL 60637, USA. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000;43(3):498-502.
33. Kronic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. Department of Dermatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(1):60-2. Epub. 2007, Oct 26.
34. Drospirenone-Containing Combination Oral Contraceptives Briefing Document Joint Meeting of the reproductive Health Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee December 8, 2011. Drospirenone-Containing Combination Oral Contraceptives.
35. Weber Karl T. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(6). © 2004 by the American College of Cardiology Foundation, ISSN 0735-1097/04. Published by Elsevier. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.046, MD, FACC Memphis, Tennessee.