

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Menopausal acne: multifactorial etiology and current treatment strategies

Adelė Antanaitytė<sup>1</sup>, Ieva Radavičiūtė<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>*Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Infectious diseases and Dermatovenereology, Center of Dermatovenereology, Vilnius, Lithuania*

### Abstract

**Introduction.** Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease affecting hair follicles and sebaceous glands, characterized by polymorphic skin lesions. It mostly begins during adolescence, although it may persist into adulthood or develop for the first time in adult life. Recently, a significant increase in acne cases among adult women has been observed. This condition affects women of reproductive age as well as postmenopausal women.

**Objective.** To review scientific literature on menopausal acne, analyzing its multiple etiology and contemporary treatment strategies

**Methods.** The scientific literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases. Using keywords „menopausal acne“, „post-menopausal acne“, „menopause“, „adult female acne“, „hormonal acne“, „menopausal hyperandrogenism“ 103 articles were found. After excluding publications that did not meet objectives, 67 articles were reviewed.

**Results.** Hormonal imbalance, immune system changes, genetic predisposition, stress, smoking, cosmetic use, certain medications and poor nutrition were identified as significant factors contributing to menopausal acne. Treatment approach depends on acne severity and associated symptoms.

**Conclusions.** Etiology of menopausal acne is multifactorial, with hormonal imbalance being the main cause. The most effective treatment method is long-term local treatment with benzoyl peroxide, retinoids, azelaic acid, if necessary combined with perioral spironolactone, isotretinoin. Hormonal therapy can be used without clear signs of hyperandrogenism, but before prescribing contraceptives, thorough examination of the patient is necessary. Laser and light therapy can be an additional treatment method, but more detailed studies are needed to confirm its effectiveness.

**Keywords:** menopausal acne, post-menopausal acne, menopause, adult female acne, hormonal acne, menopausal hyperandrogenism.

# Aknė menopauzės laikotarpiu: daugialypė etiologija ir dabartinės gydymo strategijos

Adelė Antanaitytė<sup>1</sup>, Ieva Radavičiūtė<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>*Vilniaus Universiteto, Medicinos fakultetas, Klinikinės Medicinos Institutas, Infekcinių ligų ir Dermatovenerologijos Klinika, Dermatovenerologijos Centras, Vilnius, Lietuva*

## Santrauka

**Įvadas.** Aknė (lot. *Acne vulgaris*) – lėtinė uždegiminė liga, pažeidžianti plaukų folikulus ir riebalines liaukas. Pasireiškia polimorfiais odos pažeidimais. Ši odos liga dažniausiai prasideda paauglystėje, tačiau gali tęstis ir suaugus arba pirmą kartą atsirasti jau suaugusiame amžiuje. Pastaraisiais metais stebimas reikšmingas suaugusių moterų aknės atvejų skaičiaus padidėjimas. Ši liga pasireiškia ne tik vaisingo amžiaus moterims, bet ir po menopauzės.

**Tikslas.** Apžvelgti mokslinę literatūrą apie aknę menopauzės laikotarpiu, analizuojant jos įvairialypę etiologiją ir dabartinius gydymo metodus

**Metodai.** Mokslinės literatūros paieška vykdyta duomenų bazėse “PubMed” ir „Google Scholar”. Paieškai naudojant raktinius žodžius „menopauzinė aknė” (*menopausal acne*), „post-menopauzinė aknė” (*post-menopausal acne*), „menopauzė” (*menopause*), „suaugusiųjų moterų aknė” (*adult female acne*), „hormoninė aknė” (*hormonal acne*), „menopauzinis hiperandrogenizmas” (*menopausal hyperandrogenism*), rasti 103 straipsniai. Atmetus tikslo neatitinkančias publikacijas, atrinkti ir peržvelgti 67 straipsniai.

**Rezultatai.** Nustatytas reikšmingas hormonų disbalanso, imuninės sistemos, genetinių veiksnių, streso, rūkymo, naudojamų kosmetikos priemonių, tam tikrų medikamentų ir netinkamos mitybos poveikis menopauzinės aknės vystymuisi. Menopauzinio laikotarpio aknės gydymas priklauso nuo aknės sunkumo ir susijusių požymių.

**Išvados.** Menopauzės metu atsirandančios aknės etiologija yra daugialypė, pagrindinė priežastis yra hormonų disbalansas. Efektyviausias gydymo metodas – ilgalaikis vietinis gydymas – benzoilo peroksidu, retinoidais, azelaino rūgštimi, prireikus kombinuojant su sisteminiu – spironolaktonu, izotretinoinu. Hormoninė terapija gali būti taikoma ir be aiškių hiperandrogenizmo požymių, tačiau būtinas išsamus pacientės ištyrimas. Lazerinė ir šviesos terapija gali būti papildomas gydymo metodas, tačiau jo veiksmingumui patvirtinti reikalingi išsamesni tyrimai.

**Raktažodžiai:** menopauzinė aknė, post-menopauzinė aknė, menopauzė, suaugusiųjų moterų aknė, hormoninė aknė, menopauzinis hiperandrogenizmas.

## 1. Įvadas

*Acne vulgaris* (liet. paprastieji spuogai, aknė) yra dažniausiai tarp paauglių paplitusi lėtinė uždegiminė plaukų folikulų ir riebalinių liaukų liga, pasireiškianti polimorfiniais odos pažeidimais. Stebimi atviri arba uždari komedonai, papulės, pustulės, kartais mazgeliai ir cistos. Požiūris į aknę kaip laikiną, praeinančią ligą, kuri dažniausiai pasireiškia ir pasibaigia paauglystėje, keičiasi. Pastebima, kad ši odos liga gali tęstis nuo paauglystės ir suaugus arba pirmą kartą atsirasti jau suaugusioms moterims [1]. Suaugusiųjų moterų aknė (angl. *adult female acne*, AFA) paprastai apibūdinama kaip aknė, pasireiškianti vyresnėms nei 25 metų pacientėms [2]. Ši liga pasireiškia ne tik vaisingo amžiaus moterims, bet ir po menopauzės [1]. Pagal eigą AFA skirstoma į nuolatinę aknę (angl. *persistent acne*) – tai paauglystėje prasidėjusi aknė, kuri tęsiasi ir suaugus, vėlyvąją aknę (angl. *late-onset acne*) – pirmą kartą atsiradusi, sulaukus 25m. ir recidyvuojančią aknę (angl. *recurrent acne*) – prasidėjusi paauglystėje, išnykusi keliems metams ir vėliau vėl atsinaujinusi suaugusiame amžiuje [3]. Naujausi tyrimai rodo, jog sergamumas akne perimenopauzės ir postmenopauzės amžiaus grupėse didėja [4]. Menopauzės pereinamoju laikotarpiu moters organizme vyksta daug pokyčių – estrogenų koncentracija sumažėja staiga, o androgenų kiekis mažėja palaipsniui [6]. Todėl išsivysto postmenopauzinis hiperandrogenizmas – tai santykinis arba absoliutus androgenų perteklius atsirandantis dėl antinksčių ir (arba) kiaušidžių veiklos susiplėnėjimo. Kliniškai pasireiškia virilizacijos požymiai, tokie kaip hirsutizmas, balso sustorėjimas, androgeninė alopecija [7]. Dėl hormonų disbalanso atsiradęs santykinis androgenų padidėjimas stimuliuoja riebalinių liaukų augimą ir riebalų sintezę, o tai lemia aknės atsiradimą menopauziniu laikotarpiu [1]. Dažniausiai tai – ilgai besitęsianti aknės forma, kuriai būdingi uždari

komedonai bei pavienės papulės ir pustulės. Neretai kartu pastebimas ir smakro bei viršutinės lūpos hirsutizmas [8]. Dažnu atveju reikalingas ištyrimas dėl gretutinių ligų, tokių kaip nutukimas, cukrinis diabetas, hipertenzija ir dislipidemija. Išsami anamnezė gali padėti atmesti policistinių kiaušidžių sindromą, vėlai pasireiškiančią įgimtą antinksčių hiperplaziją ar medikamentų (anaboliniai steroidai, kai kurie progestinai) provokuotą aknės atsiradimą. Menopauzės laikotarpio aknės gydymo pasirinkimas priklauso nuo aknės sunkumo ir varginančių simptomų [4]. Nors suaugusių moterų aknės atvejų daugėja, vis dar trūksta duomenų, kuriuose lyginami skirtingi gydymo būdai ir vertinami kombinuoti gydymo režimai [9].

## 2. Metodai

Siekiant daugiau sužinoti apie menopauzinę aknę, jos paplitimą, patogenezę bei gydymo metodus, buvo peržvelgti 2015-2025m. anglų kalba publikuoti moksliniai straipsniai duomenų bazėse „PubMed“ ir „Google Scholar“. Naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: „menopauzinė aknė“ (*menopausal acne*), „post-menopauzinė aknė“ (*post-menopausal acne*), „menopauzė“ (*menopause*), „suaugusiųjų aknė“ (*adult acne*), „hormoninė aknė“ (*hormonal acne*), „menopauzinis hiperandrogenizmas“ (*menopausal hyperandrogenism*), rasti 103 straipsniai. Atlikus šių straipsnių peržiūrą pagal pavadinimus, atmesti besidubliuojantys, temos neatitinkantys straipsniai, klinikinių atvejų serijos. Galiausiai buvo atrinkti ir peržvelgti 67 straipsniai.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Menopauzės laikotarpiu atsiradusios aknės etiopatogenezė

*Acne vulgaris* yra persistuojanti uždegiminė odos liga, kurios etiologija yra daugialypė. Dažniausiai išskiriami keturi tarpusavyje susiję veiksniai – lėtinis uždegimas, kontroliuojamas sudėtingų įgimtų

ir įgytų imunologinių mechanizmų, padidėjęs riebalinių liaukų aktyvumas, veikiamas androgenų, sutrikusi folikulų diferenciacija ir keratinizacija ir *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) kolonizacija [10]. Menopauzės laikotarpiu atsiradusios aknės patofiziologija išlieka neaiški, tačiau manoma, jog svarbų vaidmenį atlieka hormonai bei išoriniai veiksniai.

### 3.2. Aknę menopauzės laikotarpiu lemiantys veiksniai

#### 3.2.1 Hormonų disbalansas

Androgenų stimuliuojama riebalų gamyba vaidina svarbų vaidmenį moterų aknės patofiziologijoje. Riebalų gamybą taip pat reguliuoja kiti hormonai, įskaitant estrogenus, augimo hormoną, insuliną, insulino tipo augimo faktorių – 1, gliukokortikoidus, adrenokortikotropinį hormoną ir melanokortinus. Manoma, kad padidėjęs riebalinių liaukų jautrumas cirkuliuojantiems androgenams yra pagrindinis veiksnys, lemiantis aknės atsiradimą. Didžioji dalis cirkuliuojančių androgenų yra gaminami lytinėse liaukose ir antinksčiuose. Oda ir jos priedai (plaukų folikulai, riebalinės liaukos, ekrininės/apokrininės liaukos) gali sintetinti androgenus *de novo* iš cholesterolio arba vietiškai konvertuoti silpnus androgenus į stiprius, be to išskiria fermentus, pvz. : 5 $\alpha$ -reduktazė, kuri skatina testosterono konversiją į jo aktyvią formą, dihidrotestosteroną. Šis pasižymi stipresniu prisijungimo afinitetu prie žmogaus androgenų receptorių nei testosteronas [3,18,19]. Visi, menopauzinio laikotarpio moterų lytiniai steroidai gaminami iš antinksčių pirmtakų. 3 $\beta$ -hidroksisteroidų dehidrogenazė (angl. *3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*, 3  $\beta$ -HSD) antinksčiuose ir riebalinėse liaukose DHEA konvertuoja į androstenedioną. Androstenedionas yra pagrindinis DHT pirmtakas moterims. Androstenedionas taip pat gali būti konvertuojamas į testosteroną 17 $\beta$ -hidroksisteroidų dehidrogenazės

(angl. *17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*, 17  $\beta$ -HSD) pagalba [18]. Testosteronas ir dihidrotestosteronas jungiasi prie branduolinių androgenų receptorių (angl. *nuclear androgen receptors*, AR), kurie sąveikauja su deoksiribonukleino rūgštimi riebalinių ląstelių branduolyje ir galiausiai reguliuoja genus, dalyvaujančius ląstelių proliferacijoje ir lipogenezėje. Kadangi androgenai stimuliuoja keratinocitų proliferaciją ir riebalinių liaukų sekreciją, susidaro komedonų kamščiai, kuriuose greitai kolonizuojasi patogeninės *C. acnes* bakterijų rūšys. Šios bakterijos lipidus konvertuoja į laisvasias riebalų rūgštis, dėl to dar labiau skatinamas bakterijų augimas, o riebalų lipoperoksidai ir bakteriniai veiksniai sužadina įgimtą imunitetą ir uždegiminius mechanizmus, kurie skatina aknės vystymąsi [3,18]. *In vitro* eksperimentai parodė, kad androgenai patys savaime nekeičia riebalų gamybos. Šiems hormonams reikalingi *in vivo* kofermentai, tokie kaip peroksizomų proliferatorių aktyvuojamų receptorių (angl. *peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR) ligandai, kurie dalyvauja uždegiminės aknės patofiziologijoje [10,11]. Estrogenas yra esminė signalizuojanti molekulė. Jo gamyba reguliuojama aromatazės (CYP19A1) geno ekspresijos kiaušidėse ir periferiniuose audiniuose. Menopauzės laikotarpiu, kuris prasideda moterims tarp 45 ir 55 metų amžiaus, atsiradęs staigus estrogeno trūkumas neigiamai veikia odos ląstelių ir homeostazės mechanizmus, taip pat kitas svarbias biologines funkcijas. Šie pokyčiai apima kolageno, elastino, fibroblastų funkcijos, kraujagyslių tinklo praradimą ir padidėjusį matriksinio metaloproteinazės fermentinio aktyvumą, dėl kurio atsiranda ląstelių ir ekstraląstelinės medžiagos irimas, lemiantis odos sausumą, atrofiją ir sutrikusį žaizdų gijimą. Estrogeno trūkumas lemia ne tik fiziologinius pokyčius, bet ir sumažėjusį odos patrauklumą, ryškėjantį senėjimą bei pablogėjusią moters

psichologinę sveikatą [11]. Estradiolis yra pagrindinis aktyvus estrogenas, gaminamas iš testosterono, o šią reakciją vykdo aromatazė, veikianti kiaušidėse, riebaliniame audinyje ir periferiniuose audiniuose [18–20]. Estrogeno receptoriai yra išsidėstę visoje odoje, o daugiausia jų randama veide, lytinių organų srityje ir kojose. Estrogeno poveikis aknei pasireiškia trimis skirtingais mechanizmais, įskaitant androgenų slopinimą riebalinėse liaukose, androgenų gamybos stabdymą gonadose per neigiamą grįžtamojo ryšio mechanizmą gonadotropinų išsiskyrimui ir poveikį genams, kurie atlieka svarbų vaidmenį riebalinių liaukų proliferacijoje ir lipidų gamyboje. Estrogenai, vartojami didesnėmis nei fiziologinėmis dozėmis, turi poveikį riebalinėms liaukoms, pavyzdžiui, mažina riebalinių liaukų dydį ir stabdo riebalų gamybą [12,14,16]. Vis dėlto estrogeno poveikis riebalų gamybai ir aknės vystymuisi išlieka ne iki galo aiškus, nes kai kurios moterys patiria aknės pablogėjimą esant padidėjusiam estrogeno kiekiui, pvz., nėštumo metu [20], todėl reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant nustatyti įvairialypį estrogenų vaidmenį moterų aknės patogenezeje.

### 3.2.2. Vidiniai ir išoriniai veiksniai

Aknė menopauziniu laikotarpiu gali atsirasti dėl etiologinių veiksnių, tokių kaip genetinis polinkis, tam tikrų vaistų ir kosmetikos naudojimas, stresas bei kiti gyvenimo būdo pokyčiai. Genetinis polinkis laikomas svarbiu veiksniu, turinčiu įtakos riebalinių liaukų skaičiui, dydžiui ir aktyvumui. Taip pat pastebėta genetikos įtaka hormonų kontrolei, folikulų hiperkeratinizacijos procesui ir įgimtam imunitetui. Goulden ir kt. tyrimo metu suaugusios moterys, turinčios aknę, nurodė, kad jų pirmos eilės giminaičiai taip pat turėjo aknę suaugus [3,21]. Khunger ir kt. tyrime teigiami aknės atvejai šeiminėje anamnezėje buvo nustatyti 38,6 %, o Dreno ir kt. tyrime – 56,8 % [2,22].

Be to, su amžiumi daugelis pacienčių linkusios vartoti daugiau medikamentų, kurie gali sukelti vadinamąją vaistų sukeltą aknę (angl. *drug – induced acne*, DIA). Kortikosteroidai, anaboliniai steroidai, vitaminas B12, izoniazidas, benzodiazepinai, ramiprilis, serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, litis, progestino kontraceptikai, kai kurie progestinai ir keli naujos kartos vaistai nuo vėžio neabejotinai turi ryšį su akne [23–25]. Pirmos kartos progestinai, tokie kaip norgestrelis ir levonorgestrelis, turi androgeninį poveikį, panašų į testosterono [26]. Kortikosteroidai stimuliuoja hiperkeratinizaciją ir padidina *toll* tipo receptoriaus (angl. *toll – like receptor 2*, TLR 2) ekspresiją, kuris skatina uždegiminę reakciją [24]. DIA diagnozė nustatoma remiantis išsamia anamneze, kurioje užfiksuota vaisto vartojimo pradžia, dozavimo režimas ir gydymo trukmė, papildomų provokujančių veiksnių nebuvimas, taip pat klinikinis ryšys tarp vaisto vartojimo ir aknės tipo bėrimų atsiradimo. Daugeliu atvejų, nutraukus vaisto vartojimą, odos pažeidimai akivaizdžiai sumažėja [1,24]. Rūkymas gali padidinti aknės riziką – rūkantiems asmenims aknę pasitaiko dažniau nei nerūkantiems [27]. Tabako dūmuose esantys laisvieji radikalai skatina oksidacinį stresą odoje [28]. Be to, nustatyta, kad 25–50 metų amžiaus rūkančioms moterims dažniau pasitaiko komedoninė aknė, nes rūkymas gali didinti sebumo kiekį arba turėti neigiamą poveikį jo kokybei, o tai gali skatinti komedonų atsiradimą ir tam tikrą neįprastą vėlyvosios (angl. *post-adolescent*) aknės formą [29,30]. Rūkymas skatina sisteminę ir vietinę uždegimą bei veikia odos imunitetą, todėl uždegiminiai elementai, tokie kaip papulės, pustulės, gali būti sunkiau kontroliuojami vaistais ir lėčiau gyti [31]. Nėra tiksliai žinoma, ar tabakas pablogina jau esamą aknę ar sukelia aknę toms pacientėms, kurios turi genetinį polinkį aknei [9]. Dėl skirtingų epidemiologinių duomenų rūkymas nebūtinai yra pagrindinė priežastis moterų

aknės patogenezėje, tačiau nutraukus rūkymą odos pažeidimai gyja geriau ir pagerėja bendra jos būklė [32].

Su stresu susijęs aknės pablogėjimas yra dažna problema suaugusių moterų aknės atveju. Dumont-Wallon ir kt. tyrime nurodyta, kad kasdienis stresas pablogina aknę trečdaliui suaugusių moterų [33]. Manoma, kad streso metu padidėję kortizolio ir androgenų kiekiai veikia odos būklę. Šių steroidinių hormonų koncentracijos padidėjimas skatina riebalų gamybą ir dėl to atsirandančią komedogenezę [34,35]. Kiti hormonai, tokie kaip melanokortinai ir kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas (angl. *corticotropin-releasing hormone* CRH), taip pat turi įtakos spuogų atsiradimui. Stresas aktyvuoja neuropeptidų receptorių ir CRH sistemą sebocituose ir per pagumburio – hipofizės – antinksčių ašį, stimuliuoja imuninės sistemos reakcijas, dėl kurių atsiranda aknė [18]. Be to, CRH, kurio kiekis padidėja streso metu, skatina  $3\beta$ -hidroksisteroido dehidrogenazės (angl. *3\beta*-hydroxysteroid dehydrogenase) mRNR, fermento, kuris yra atsakingas už DHEA konversiją į testosteroną, ekspresiją. Taip aktyvinama lipogenezė [4,23].

Kosmetinis spuogų ir atsiradusių hiperpigmentinių dėmių maskavimas naudojant makiažą pasirodė esąs svarbiausias suaugusių moterų, sergančių akne, prisitaikymo būdas prie aknės sukeltų veido odos pokyčių [9]. Tačiau tyrimai rodo, kad kosmetika sukelia vadinamąją *acne cosmetica* net 62 % atvejų [33]. Tam tikrais atvejais, kosmetika gali būti gydymo dalis. Dall'oglio ir kt. apžvalgoje nustatyta, kad specialios kosmetikos priemonės su benzoilo peroksidu, azelaino rūgštimi, salicilo rūgštimi, niacinamidu gali turėti teigiamą poveikį aknės gydymui [36]. Vis dėlto dažnesniais atvejais kosmetikos naudojimas priskiriamas prie aknės rizikos veiksnių. Nemažai makiažo priemonių savo sudėtyje turi ingredientų, tokių kaip *isopropyl myristate*, *isopropyl palmitate*, *butyl stearate*, *cocoa*

*butter*, kurie užkemša riebalines liaukas ir skatina komedonų formavimąsi [37].

Mitybos vaidmuo spuogų atsiradimui yra prieštaringas, tačiau naujausi tyrimai patvirtina šį ryšį. Didelio glikeminio indekso dieta ir karvės pieno, ypač lieso, vartojimas gali būti susiję su aknės paūmėjimu [9]. Manoma, kad maisto produktai, turintys didelį glikeminį indeksą, sukelia hiperglikemiją ir padidina insulino koncentraciją plazmoje. Pakilusi insulino koncentracija didina androgenų ir į insuliną panašaus augimo faktoriaus 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1), bet mažina IGF prisijungiančio baltymo (angl. *IGF binding protein*) kiekį, dėl to dar labiau išauga laisvo, biologiškai aktyvaus IGF-1 koncentracija, o tai skatina nekontroliuojamą audinių augimą ir aktyvina androgenų sintezę. Insulinas ir IGF-1 stimuliuoja riebalinių ląstelių lipogenezę [38]. Karvių piene yra aktyvių IGF-1 ir IGF-2, kurie nėra sunaikinami pasterizavimo metu. Dėl struktūrinio panašumo tarp galvijų IGF-1 ir žmogaus IGF-1, abu jungiasi prie žmogaus IGF-1 receptorių. Taip reguliuojami svarbūs ląstelių procesai, tokie kaip ląstelių augimas, metabolizmas ir diferenciacija [38,40]. Daug baltymų turinti mityba, kurios pagrindas yra mėsa, kiaušiniai ar pieno produktai, dėl didelio leucino kiekio skatina spuogų atsiradimą, nes aktyvuoja žinduolių rapamicino taikinio (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) 1 arba 2 kompleksus, o tai sukelia pernelyg didelę lipogenezę ir plaukų folikulo bei riebalų liaukos paburkimą [41].

Aknės, atsiradusios postmenopauziniu laikotarpiu, patogenezėje svarbus ir imuninės sistemos vaidmuo. Įgimtos imuninės reakcijos odoje aktyvuojamos *C. acnes* [42]. Įrodyta, jog ši bakterija sąveikauja su sebocitais, keratinocitais ir dendritinėmis ląstelėmis per TLR 2 ir TLR4, taip inicijuodama įgimto imuniteto aktyvaciją. Dėl šios sąveikos aktyvuojami monocitai, kurie yra esminės įgimtos imuninės

sistemos efektorinės ląstelės. Suaktyvinti monocitai pradeda sekretuoti du pagrindinius uždegiminius citokinus – interleukiną-8 (angl. *interleukin-8*, IL-8) ir interleukiną 12 (angl. *interleukin-12*, IL-12). IL-12 yra žinomas kaip pagrindinis uždegiminis citokinas, atsakingas už imuninio atsako procesus, nukreiptus prieš *C. acnes* [43]. IL-8 atlieka neutrofilų chemotaksio funkciją. Pritraukti neutrofilai išskiria keletą lizosominių fermentų, ardančių plauko folikulo epitelį, taip sustiprindami uždegiminį atsaką. Taip pat *C. acnes*, yra viena iš odos mikrobiomo homeostazės pokyčių, vadinamų disbioze, priešasčių. Odos mikrobiomo disbiozė taip pat prisideda prie aknės paūmėjimo [44].

### 3.3. Gydomo galimybės

Menopauzės laikotarpio aknės gydymo pasirinkimas priklauso nuo odos pažeidimų etiologijos ir sunkumo, reakcijos į ankstesnį gydymą, odos tipo ir jos savybių. Vietinis gydymas turi būti parenkamas atsargiai, nes jis gali sukelti odos sausumą ir dirginimą vyresnio amžiaus moterims, kurios jau turi brandžią sausą jautrią odą. Daugelis pacienčių turi randus dėl ankstesnių aknės paūmėjimų, jie tampa labiau matomi, kai oda dėl amžiaus praranda elastingumą. Menopauzės aknės gydymo tikslas – pagerinti odos būklę ir sumažinti komplikacijas, pvz., hiperpigmentaciją ir randus, nesukeliant odos dirginimo [4].

#### 3.3.1. Vietinis gydymas

Vietiniai retinoidai – pagrindinis menopauzės aknės gydymo būdas turintis papildomą privalumą – gerina senėjimo ir fotosenėjimo požymius vyresnio amžiaus pacientėms. Adapalenas (0,3 %) yra veiksmingas ir gerai toleruojamas [45]. Jis ne tik mažina komedonų skaičių, bet ir turi priešuždegiminį poveikį, kuris padeda sumažinti uždegimines papules, dažnas perimenopauzinio amžiaus grupėje. Tretinoinas yra veiksmingas spuogų ir

fotosenėjimo atveju, tačiau turi didesnę odos dirginimo potencialą. Dažniausias ir labiausiai paplitęs vietiskai vartojamų retinoidų šalutinis poveikis yra „retinoidų reakcija“, kuriai būdingas deginimo jausmas, eritema, niežėjimas ir odos lupimasis [46]. Retinoidai taip pat sukelia fotosensibilizaciją, kuri paprastai pasireiškia gydymo pradžioje, todėl patartina naudoti apsaugą nuo saulės [4]. Benzoilo peroksidas yra komedolitinis ir antimikrobinis vietinis preparatas, tačiau vyresnio amžiaus moterims jį reikėtų vartoti atsargiai, nes jis gali dirginti ir sausinti odą [47]. Benzoilo peroksido ir adapaleno derinys yra veiksmingesnis ir greičiau pradeda veikti, tačiau dar labiau dirginama odą, todėl jį reikėtų naudoti atsargiai [48]. Azelaino rūgštis yra gerai toleruojama, turi priešuždegiminių, komedolitininių ir antimikrobininių savybių ir yra naudinga kaip monoterapija esant lengvai aknės formai. Ji taip pat tinka pacientams, turintiems použdegiminę hiperpigmentaciją [49].

#### 3.3.2. Sisteminis gydymas

Sisteminis gydymas skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkiai aknei arba vietiniam gydymui atspariai bei pasikartojančiai aknei vyresnio amžiaus moterims. Izotretinoinas yra skiriamas sunkiai cistinei aknei. Sunkios aknės formos atvejais kartu gali prireikti skirti kortikosteroidus mažomis dozėmis, kad būtų išvengta izotretinoino sukulto aknės paūmėjimo. Be galimo teratogeninio poveikio, izotretinoino šalutiniai poveikiai apima cheilitą, kserozę, kseroftalmiją, pablogėjusį naktinį matymą, hipertrigliceridemiją, širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnius, kaulų demineralizaciją, hepatotoksiškumą ir nuotaikos pokyčius. Vartojant standartinę dozę, dauguma šalutinių poveikių išnyksta nutraukus gydymą, tačiau reikia nuolatinės stebėsenos, ypač moterims, perimenopauziniu laikotarpiu [4,51].

Dėl dėl augančio bakterijų atsparumo, požiūris į antibiotikų skyrimą aknės gydymui labai keičiasi. Dabar rekomenduojama juos skirti uždegiminių papulopustulinių spuogų atveju, kuo trumpesnę laiką – iki trijų mėnesių. Aknės gydymui skiriami tetraciklinai – doksiciklinas ir minociklinas bei makrolidai, tokie kaip azitromicinas ir eritromicinas. Skiriant gydymą, jo trukmę reikia riboti iki 3 mėnesių [23,51,52].

### 3.3.3. Hormoninė terapija

Supratimas apie riebalinių liaukų ir hormonų įtaką aknės patogenezei yra būtinas norint sėkmingai taikyti hormoninę terapiją. Žmogaus sebocitai, sudarantys riebalines liaukas, turi daugybę receptorių. Įvairūs hormonai ir mediatoriai, veikiantys per sebocitų receptorius, vaidina svarbų vaidmenį aknės patogenezės procesuose [18]. Staigiai atsiradusi aknė, pasireiškianti cistomis ir mazgeliais, dažnai rodo androgenų perteklių. Hormoninė terapija skiriama ne tik pacientėms, turinčioms hiperandrogenizmo biocheminius žymenis, bet ir sunkiais aknės atvejais. Taip pat ir toms pacientėms, kurių aknės eiga yra nuspėjama ir atspari įprastiniam gydymui [53]. Tačiau hormoninis gydymas nėra indikuotinas kaip monoterapija [19]. Hormoninė terapija gali būti derinama su antibiotikais, benzoilo peroksidu, azelaino rūgštimi ir net retinoidais. Dažnai reikia 3 mėnesių kurso, kad būtų galima pamatyti reikšmingą pagerėjimą ir gydymo naudą [54]. Hormoninio gydymo tikslai yra - slopinti androgenų gamybą antinksčiuose ir hipofizėje bei slopinti androgenų receptorių veikimą riebalinėse liaukose [55]. Tačiau estrogeno vartojimas vyresnio amžiaus moterims kelia pavojų – padidėja širdies ir kraujagyslių ligų rizika bei gimdos gleivinės ar krūties vėžio rizika. Todėl, prieš skiriant geriamuosius kontraceptikus (angl. oral contraceptive pill, OCP), menopauzinio laikotarpio

moterims, reikia iširti, ar nėra kontraindikacijų hormoninei terapijai. Kontraindikacijos apima giliųjų venų trombozę ir tromboembolinius įvykius anamnezėje, rūkymą po 35 metų amžiaus, aktyvią kepenų ligą, migreną, krūties vėžį, hipertenziją, cukrinį diabetą su kraujagyslių pokyčiais ir ilgalaikę imobilizaciją. Nors hormoninis gydymas yra palyginti saugus, gali atsirasti rimtų komplikacijų, todėl jas reikėtų aptarti su paciente. Hormonų terapiją gaunančios pacientės taip pat turi būti reguliariai stebimos dėl galimo nepageidaujamo poveikio [4,56]. Vaistai, naudojami hormoniniam spuogų gydymui, skirstomi į tris pagrindines kategorijas: 1) androgenų receptorių (AR) blokatoriai, 2) gliukokortikoidai, slopinantys antinksčių androgenų gamybą, ir 3) tam tikrų fermentų inhibitoriai, pvz.: 5 $\alpha$ -reduktazės inhibitoriai [57].

#### 1) Androgenų receptorių blokatoriai

Spirolaktonas. Tai gerai žinomas AR blokatorius, kuris jau daugiau nei 30 metų naudojamas aknės gydymui. Jis turi antiandrogeninį ir antialdosteroninį poveikį, taip pat yra silpnas progestinas. Spirolaktonas veikia: 1) blokuodamas AR branduolius, konkuruodamas su testosteronu ir DHT, trukdydamas jiems prisijungti ir veikti, 2) mažindamas testosterono susidarymą, slopindamas 2 tipo 17  $\beta$ -HSD fermentą, 3) tiesiogiai slopindamas 5 $\alpha$ -reduktazę ir DHT aktyvumą, 4) didindamas SHBG kiekį ir tokiu būdu mažindamas cirkuliuojančio testosterono lygį. Nepaisant ilgalaikio spironolaktano vartojimo aknės gydymui, dėl riboto literatūros tyrimų skaičiaus, spironolaktano veiksmingumas vis dar laikomas vidutiniu [53,58].

Ciproterono acetatas (angl. *cyproterone acetate*, CPA) yra vienas iš seniausių ir labiausiai iširtų antiandrogenų. CPA pasižymi dviem savybėmis: yra antiandrogenas ir progestinas. Jis labai veiksmingas, vartojamas kaip monoterapija. Moterims, vartojančioms 50–100 mg/d dozę pastebimas aknės pagerėjimas nuo 75% iki 90%. Nors CPA

veiksmingas vartojamas vienas, jis paprastai derinamas su estrogenų geriamųjų kontraceptikų tabletėse. CPA slopina androstenediono susidarymą iš DHEA, dėl to sumažėja riebalų gamyba [59,60]. Flutamidas yra patvirtintas prostatos vėžio gydymui ir taip pat veiksmingas spuogų, androgeninės alopecijos ir hirsutizmo gydymui. Jis trukdo DHT jungtis prie jo receptorių ir, remiantis naujausiais duomenimis, gali padidinti aktyvaus testosterono skilimą į neaktyvius metabolitus [53,61].

2) Vaistai, veikiantys androgenų gamybą antinksčiuose. Manoma, kad mažos dozės prednizolonas arba mažos dozės deksametazonas, vartojamas vakarais, neutralizuoja nekontroliuojamą ACTH skatinamą androgenų gamybą. Manoma, kad ši naktinė dozė slopina ankstyvo ryto ACTH piką ir tuo pačiu slopina androgenų susidarymą [62,63].

3) Tam tikrų fermentų inhibitoriai

Fermentas 5 $\alpha$ -reduktazė – testosteroną paverčia į 5-10 kartų aktyvesnį androgeną dihidrotestosteroną, kuris stimuliuoja riebalines liaukas odoje. Šio fermento inhibitorius lemia mažesnę DHT koncentraciją, todėl sumažėja riebalų gamyba, mažiau kemšasi poros [64].

Taigi, geras žmogaus organizmo hormoninės sistemos supratimas gali padėti nustatyti optimalų, greitesnį ir tinkamesnį aknės gydymą [53].

### 3.4. Procedūrinės terapijos

Pagrindinis procedūrų taikymo tikslas yra aktyvus aknės gydymas bei aknės komplikacijų – randų bei pūždegiminės hiperpigmentacijos, gydymas [4]. Cheminiai pilingai, įskaitant salicilo, migdolinę ir glikolio rūgštį, taip pat retinolio pilingai, yra odos atnaujinimo procedūros, kurios gali būti naudingos pagalbinės priemonės aktyvios aknės formos atveju, nes turi komedolitinių, keratolitinių ir priešuždegiminių savybių. Glikolio ir retinolio pilingai turi papildomą pranašumą, nes veikia pigmentacijos

pokyčius, randus ir fotosenėjimą [65]. Kombinuoti pilingai, pvz., salicilo-migdolinės rūgšties arba pieno rūgšties pilingai, yra ypač naudingi jautriai brandžiai odai. Lazerinė ir šviesos terapija, nesukelianti stiprių nepageidaujamų reiškinių, gali būti pagalbinė priemonė šalia tradicinių vietinių ir geriamųjų vaistų. Manoma, kad ji veikia aknės patogenetinius veiksnius, mažindama uždegiminius aknės pažeidimus, slopindama riebalinių liaukų aktyvumą ir veikdama *C. acnes* bakterijas. Tačiau reikia pažymėti, kad norint patvirtinti ilgalaikę lazerio intervencijos AFA gydymui naudą, ypač atsižvelgiant į dideles šios terapijos išlaidas, reikėtų atlikti didesnio masto ir geresnės kokybės tyrimus [4,66,67].

### 4. Išvados

Menopauzės laikotarpiu moters oda patiria daugybę pokyčių. Šiuo laikotarpiu būdingas ir lėtinių uždegiminių odos ligų paūmėjimas, įskaitant ir aknės. Pagrindinė suaugusių moterų aknės priežastis yra hormonų disbalansas su santykinu hiperandrogenizmu, tačiau svarbų vaidmenį atlieka ir stresas, genetiniai veiksniai ir gyvenimo būdo ypatumai. Tokios aknės gydymas yra iššūkis klinikinėje praktikoje, nes dauguma produktų yra skirti paauglių riebiai odai. Ilgalaikis vietinis gydymas, derinamas su sisteminiu, yra efektyviausias gydymo metodas, nes menopauzės laikotarpio aknė yra atsparesnė gydymo terapijai. Vietinius antibiotikus reikėtų skirti tik išimtiniais atvejais, kuo trumpesniai laikotarpiui, taip pat vengti vietinių antibiotikų kaip monoterapijos. Rekomenduojamas vietinis gydymas benzoilo peroksidu, vietiniais retinoidais, azelaino rūgštimi arba salicilo rūgštimi, atsižvelgiant į pacientės odą ir toleranciją, prirėikus pasitelkiama ir sisteminė terapija. Spironolaktonas yra tinkamiausias gydymas pacientėms, kurioms reikalinga sisteminė antiandrogenų terapija. Hormoninė terapija skiriama

ne tik pacientams, turinčioms hiperandrogenizmo biocheminius žymenis, bet ir sunkiais aknės atvejais, tačiau prieš skiriant kontraceptikus būtinas detalus ištyrimas, siekiant sumažinti šalutinių poveikių dažnį. Lazerinė ir šviesos terapija gali būti pagalbinė priemonė šalia tradicinių vietinių ir geriamųjų vaistų. Tačiau reikalingi didesnio masto tyrimai, patvirtinantys šios terapijos naudą.

### Literatūros šaltiniai

- Dias da Rocha MA, Saint Aroman M, Mengeaud V, Carballido F, Doat G, Coutinho A, et al. Unveiling the Nuances of Adult Female Acne: A Comprehensive Exploration of Epidemiology, Treatment Modalities, Dermocosmetics, and the Menopausal Influence. *Int J Womens Health*. 2024 Apr 18;16:663–78.
- Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):335–41.
- Amuzescu A, Tampa M, Matei C, Georgescu SR. Adult Female Acne: Recent Advances in Pathophysiology and Therapeutic Approaches. *Cosmetics*. 2024 Jun;11(3):74.
- Khunger N, Mehrotra K. Menopausal Acne – Challenges And Solutions. *Int J Womens Health*. 2019 Oct 29;11:555–67.
- Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2163–7.
- Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb;172(2):R79-91.
- Kligman AM. Postmenopausal acne. *Cutis*. 1991 Jun 1;47(6):425–6.
- Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Friedlander SF, Rodriguez DA. Emerging Issues in Adult Female Acne. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2017 Jan;10(1):37–46.
- Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):199–200.
- Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(1):41–9.
- Rao A, Douglas SC, Hall JM. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis. *Cells*. 2021 Jun 9;10(6):1439.
- Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 May 1;79:322.
- Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):419–28.
- Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther*. 2021 Feb 1;11(1):53–69.
- Akdogan N, Dogan S, Atakan N, Yalçın B. Association of serum hormone levels with acne vulgaris: Low estradiol level can be a pathogenetic factor in female acne. *Our Dermatol Online*. 2018 Jul 1;9(3):249–56.
- Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 2: skin disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Dec 1;47(12):2117–22.
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):297–300.
- Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne

population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Jun;29(6):1096–106.

19. Bagatin E, de Freitas THP, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, da Rocha MAD. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):62–75.

20. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):156–62.

21. Kang D, Shi B, Erfe MC, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2015 Jun 24;7(293):293ra103.

22. Zeichner JA. Evaluating and treating the adult female patient with acne. *J Drugs Dermatol JDD*. 2013 Dec;12(12):1416–27.

23. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001 Jul;145(1):100–4.

24. Kardeh S, Moein SA, Namazi MR, Kardeh B. Evidence for the Important Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Acne. *Galen Med J*. 2019 Apr 10;8:e1291.

25. Capitano B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. ‘Smoker’s acne’: a new clinical entity? *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):1070–1.

26. Zhang JZ, Xiang F, Yu SR, Luo D, Li TT, Kang XJ. Association between acne and smoking: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Aug 5;134(15):1887–8.

27. Cruz S, Vecerek N, Elbuluk N. Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(5):681–94.

28. Lipa K, Zajac N, Owczarek W, Ciechanowicz P, Szymańska E, Walecka I. Does smoking affect your skin? *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2021 Jun;38(3):371–6.

29. Dumont-Wallon G, Dréno B. [Specificity of acne in women older than 25 years]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2008 Apr;37(4 Pt 1):585–91.

30. Kligman AM. Postadolescent acne in women. *Cutis*. 1991 Jul;48(1):75–7.

31. Knaggs HE, Wood EJ, Rizer RL, Mills OH. Post-adolescent acne. *Int J Cosmet Sci*. 2004 Jun;26(3):129–38.

32. Dall’oglio F, Tedeschi A, Fabbrocini G, Veraldi S, Picardo M, Micali G. Cosmetics for acne: indications and recommendations for an evidence-based approach. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2015 Feb;150(1):1–11.

33. Singh S, Mann BK, Tiwary NK. Acne cosmetica revisited: a case-control study shows a dose-dependent inverse association between overall cosmetic use and post-adolescent acne. *Dermatol Basel Switz*. 2013;226(4):337–41.

34. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009 Oct;18(10):833–41.

35. Blum JW, Baumrucker CR. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn. *Adv Exp Med Biol*. 2008;606:397–422.

36. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016 Jan 19;7:13–25.

37. Rocha MA, Bagatin E. Skin barrier and microbiome in acne. *Arch Dermatol Res*. 2018 Apr;310(3):181–5.

38. Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S. Acne in women. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;172 Suppl 1:20–6.

39. Eliasse Y, Leveque E, Garidou L, Battut L, McKenzie B, Nocera T, et al. IL-17+ Mast Cell/T

Helper Cell Axis in the Early Stages of Acne. *Front Immunol.* 2021 Sep 28;12:740540.

40. Berson D, Alexis A. Adapalene 0.3% for the Treatment of Acne in Women. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2013 Oct;6(10):32–5.

41. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006;1(4):327–48.

42. Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther.* 2016 Dec;6(4):555–78.

43. Gold LS, Baldwin H, Rueda MJ, Kerrouche N, DrÉno B. Adapalene-benzoyl Peroxide Gel is Efficacious and Safe in Adult Female Acne, with a Profile Comparable to that Seen in Teen-aged Females. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2016 Jul;9(7):23–9.

44. Kircik LH. Efficacy and safety of azelaic acid (Aza) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: a 16-week, baseline-controlled study. *J Drugs Dermatol JDD.* 2011 Jun;10(6):586–90.

45. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):945-973.e33.

46. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):518–23.

47. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016 Sep 2;9:241–8.

48. Harper JC. Use of Oral Contraceptives for Management of Acne Vulgaris: Practical Considerations in Real World Practice. *Dermatol Clin.* 2016 Apr;34(2):159–65.

49. Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr;68(4):663–71.

50. Słopeń R, Milewska E, Rynio P, Męczekalski B. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Mar;17(1):1–4.

51. Gollnick HPM, Dreno B. Pathophysiology and management of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015 Jun;29 Suppl 4:1–2.

52. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Aiba-Kojima E, Watanabe-Ono A, Suga H, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(6):689–94.

53. van Wayjen RG, van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 1995;103(4):241–51.

54. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril.* 2001 Sep;76(3):461–8.

55. Adalatkah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011;4:117–21.

56. Nast A, Ernst H, Rosumeck S, Erdmann R, Jacobs A, Sporbeck B. Risk of complications due to anticoagulation during dermatosurgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad*

Dermatol Venereol JEADV. 2014 Dec;28(12):1603–9.

57. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*. 2015 Jul;172 Suppl 1:37–46.

58. Yin J, Hwang IH, Lee MW. Anti-acne vulgaris effect including skin barrier improvement and 5 $\alpha$ -reductase inhibition by tellimagrandin I from *Carpinus tschonoskii*. *BMC Complement Altern Med*. 2019 Nov 21;19(1):323.

59. Castillo DE, Keri JE. Chemical peels in the treatment of acne: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:365–72.

60. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 27;9(9):CD007917.

61. Patidar MV, Deshmukh AR, Khedkar MY. Efficacy of Intense Pulsed Light Therapy in the Treatment of Facial Acne Vulgaris: Comparison of Two Different Fluences. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):545–9.