



dr n. med. Mariusz Sikora

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

<sup>2</sup>Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy

## Metronidazol w leczeniu miejscowym trądziku różowatego

**Trądzik różowaty jest przewlekłą i nawracającą dermatozą zapalną, częściej występującą u kobiet. Choroba charakteryzuje się występowaniem przejściowego lub utrwalonego rumienia, teleangiektazji, grudek, krostek, a niekiedy również zmian przerostowych. Zmianom skórnym często towarzyszy uczucie pieczenia skóry. Objawy trądziku różowatego, jak i przebieg choroby w znaczący sposób przyczyniają się do obniżenia jakości życia pacjentów. Preparaty miejscowe stanowią podstawową metodę leczenia w zaostrzeniu zmian skórnych oraz w terapii podtrzymującej. Metronidazol jest jednym z najdłużej stosowanych leków miejscowych w trądziku różowatym.**

### Mechanizm działania metronidazolu

Metronidazol jest chemioterapeutyką z grupy nitroimidazoli, będącym syntetyczną pochodną azomycyny, która wytwarzana jest naturalnie przez mikroorganizmy z rodzaju *Actinobacteria* i *Proteobacteria*<sup>[1]</sup>. Pomimo wieloletnich doświadczeń klinicznych z metronidazolem, jego dokładny mechanizm działania w chorobach skóry pozostaje niewyjaśniony.

W złożonej patogenecie trądziku różowatego znaczną rolę przypisuje się czynnikom zapalnym oraz naczyniowym<sup>[2]</sup>. Ponadto dla rozwoju choroby kluczowe mogą być: predyspozycja genetyczna, czynniki środowiskowe (w tym w szczególności ekspozycja na promieniowanie UV) oraz czynniki infekcyjne (*Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*)<sup>[3]</sup>.

Wydaje się, że metronidazol swoją skuteczność w trądziku różowatym zawdzięcza wpływowi na różne procesy patofizjologiczne choroby.

### Metronidazol a stan zapalny

Największa skuteczność metronidazolu w postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego sugeruje dominujące przeciwzapalne działanie leku<sup>[4]</sup>. W złożonej patogenecie trądziku różowatego szczególną rolę przypisuje się zaburzeniom mechanizmów wrodzonej odporności<sup>[2-3]</sup>. Uwalniane przez granulocyty obojętne wolne rodniki tlenowe, jak również reaktywne formy tlenu wytwarzane pod wpływem promieniowania UV, prowadzą do uszkodzenia skóry i rozwoju stanu zapalnego<sup>[5]</sup>.

Metronidazol działa przeciwzapalnie, na drodze bezpośredniej, przez neutralizację wolnych rodników tlenowych, a także pośrednio przez zahamowanie neutrofilów, zmniejszenie wytwarzania nowych reaktywnych form tlenu oraz prozapalnych cytokin<sup>[6]</sup>.

### Metronidazol a zmiany naczyniowe

Charakterystyczną cechą trądziku różowatego jest rumień, początkowo przejściowy, a utrwalany wraz z czasem trwania choroby<sup>[7]</sup>. Nieprawidłowy rozrost naczyń oraz powstawanie teleangiektazji związane jest ze zwiększeniem stężenia czynników proangiogennych<sup>[8]</sup>.

W badaniach eksperymentalnych metronidazol hamuje nieprawidłowy proces angiogenezy<sup>[9]</sup>, najprawdopodobniej w mechanizmie zmniejszenia stężenia czynników wzrostu, które stymulują powstawanie nowych naczyń<sup>[10]</sup>. Może to stanowić kolejny mechanizm działania leku w trądziku różowatym, choć wymaga jeszcze bezpośredniego potwierdzenia.

### Metronidazol a czynniki infekcyjne

Coraz więcej danych wskazuje na udział czynników infekcyjnych w rozwoju trądziku różowatego<sup>[11]</sup>. Nużeniec ludzki (łac. *Demodex folliculorum*) powoduje szereg zmian w skórze, m. in. stymuluje układ odpornościowy, wywołując miejscowy stan zapalny i prowadzi do rozszerzenia się naczyń krwionośnych. Dodatkowy czynnik patogenny, stanowiąc mogą Gram-ujemne bakterie *Bacillus oleronius* bytujące w przewodzie pokarmowym nużeńca. Antygeny *Bacillus oleronius* mogą aktywować granulocyty obojętnochłonne i skutkować okołomieszkowym stanem zapalnym<sup>[12]</sup>.

Pojawiają się doniesienia, wskazujące na redukcję liczby nużeńców u pacjentów z trądzikiem różowatym leczonych miejscowo metronidazolem z doustnymi tetracyklinami<sup>[13]</sup>.

Dodatkowo, metronidazol może również wpływać baktriobójczo na laseczki *Bacillus oleronius*<sup>[14]</sup>.

### Zastosowanie metronidazolu w trądziku różowatym

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi miejscowa postać metronidazolu, wraz z delikatną pielęgnacją skóry oraz fotoprotekcją, stanowi leczenie pierwszego wyboru w grudkowo-krostkowej postaci trądziku różowatego<sup>[15-16]</sup>. Związane jest to z największą skutecznością leku w redukcji zmian zapalnych. Metronidazol w formie miejscowej może być stosowany w monoterapii, w połączeniu z innymi preparatami miejscowymi oraz z lekami doustnymi.

Lek dostępny jest w dwóch stężeniach: 0,75% oraz 1%. Stężenie 0,75% przeznaczone jest do stosowania 2 razy dziennie, natomiast stężenie 1% raz dziennie. W Polsce wszystkie preparaty są zarejestrowane do stosowania dwa razy w ciągu doby.

Skuteczność metronidazolu wykazana została również w okołoustnym zapaleniu skóry (łac. *perioral dermatitis*)<sup>[17]</sup>, a także w przypadku współwystępowania zmian typowych dla trądziku różowatego i trądziku zwykłego (problemu nakładania się dwóch chorób, coraz częściej spotykanego w praktyce klinicznej)<sup>[18]</sup>.

### Skuteczność metronidazolu

Szereg kontrolowanych badań klinicznych wykazał skuteczność miejscowego metronidazolu w leczeniu trądziku różowatego, głównie w redukcji zmian zapalnych – grudek i krostek, a w mniejszym stopniu nasilenia rumienia<sup>[19]</sup>. Potwierdziły to również wyniki metaanaliz, które dodatkowo nie wykazały różnicy efektywności terapii w zależności od stężenia (0,75% i 1%) oraz zastosowanej formuły (żel, krem, emulsja)<sup>[20]</sup>.

Bezpośrednie porównanie metronidazolu z kwasem azelainowym wykazało zbliżoną skuteczność obu leków, przy lepszej tolerancji miejscowej preparatu metronidazolu<sup>[21]</sup>. Pojedyncze badania wskazują na zbliżoną skuteczność metronidazolu w porównaniu do doustnej tetracykliny<sup>[22]</sup>, miejscowej permetryny (krem 5%)<sup>[23]</sup> i łączonego preparatu nadtlenu benzoilu (5%) z erytromycyną (3%)<sup>[24]</sup>.

Po uzyskaniu remisji zmian skórnych, metronidazol może być dalej bezpiecznie kontynuowany jako terapia podtrzymująca<sup>[25]</sup>.

### Metronidazol w terapii skojarzonej

Pomimo braku badań klinicznych oceniających skuteczność metronidazolu w terapii skojarzonej, zgodnie z raportem dotyczącym leczenia trądziku różowatego, nawet 1/3 pacjentów otrzymuje lek w połączeniu z innym preparatem np. kwasem azelainowym<sup>[26]</sup>.

Również połączenie miejscowego metronidazolu z doustnymi antybiotykami wykazuje znacznie większą skuteczność w redukcji zmian zapalnych, niż zastosowanie każdego z leków w monoterapii<sup>[25]</sup>.

### Działania niepożądane

Miejscowy metronidazol jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Pojawiające się działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i umiarkowane. Należą do nich: uczucie świądu, podrażnienie i suchość skóry. W badaniach porównujących z innymi miejscowymi lekami w trądziku różowatym np. ivermektyną, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie tolerancji i częstości raportowanych działań niepożądanych<sup>[27]</sup>.

Lek praktycznie nie wchłania się ze skóry do krwiobiegu. Maksymalna stwierdzona we krwi ilość metronidazolu po tygodniowej aplikacji 1% żelu nie przekracza wartości osiąganych po pojedynczej 250 mg doustnej dawce metronidazolu<sup>[28]</sup>.

### Podsumowanie

Metronidazol stanowi skuteczną i potwierdzoną w wieloletniej praktyce klinicznej metodę leczenia trądziku różowatego. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi znajduje się wśród leków pierwszego wyboru w postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego. Metronidazol może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami miejscowymi lub doustnymi. Stanowi też optymalny wybór w leczeniu podtrzymującym.

Piśmiennictwo:

1. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):265-279.
2. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2018;36(2):81-86.
3. Placek W, Wolska H. Rosacea – new data on pathogenesis and treatment. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2016; 103(5):387-399.
4. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Appendage Disord.* 2016;2(1-2):26-34.
5. Jones DA. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic Acid. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(1):26-30.
6. Shakir L, Javeed A, Ashraf M, Riaz A. Metronidazole and the immune system. *Pharmazie.* 2011;66(6):393-8.
7. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, Homey B, Lehmann P, Luger TA. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14 Suppl 6:4-15.
8. Aroni K, Tsagrioni E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(3):125-31.
9. Claros-Chacaltana FDY, Aldrovani M, Kobashigawa KK, Padua IRM, Valdetaro GP, de

- Barros Sobrinho AAF, Abreu TGM, Laus JL. Effect of metronidazole ophthalmic solution on corneal neovascularization in a rat model. *Int Ophthalmol*. 2019;39(5):1123-1135.
10. Michalska M, Palatyńska-Ulatowska A, Palatyński A, Mirowski M, Kaplińska K, Nawrot-Modrąka J, Lazarenkow A. Influence of antibiotic therapy on the level of selected angiogenic factors in patients with benign gynecologic tumors--preliminary report. *Pharmazie*. 2011;66(8):619-22.
  11. Mehrholz D, Nowicki R, Barańska-Rybak W. Infectious agents in the pathogenesis of rosacea. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2016;103(4):323-329.
  12. McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, Kavanagh K. Activation of Neutrophils via IP3 Pathway Following Exposure to Demodex-Associated Bacterial Proteins. *Inflammation*. 2016;39(1): 425-433.
  13. Sattler EC, Hoffmann VS, Ruzicka T, Braunmühl TV, Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):69-75.
  14. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. 2012;61:1504-1510.
  15. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, Stein-Gold L, Berson D, Zaengle A; American Acne & Rosacea Society. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis*. 2014;93(3):134-138.
  16. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, Cozzio A, Mainetti C, Goldblum D, Lächli S, Imhof L, Brand C, Laffitte E, Navarini AA. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1775-1791.
  17. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous Rosacea and Periorificial Dermatitis: Controversies and Review of Management and Treatment. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):447-455.
  18. Khodaeiani E, Fouladi RF, Yousefi N, Amirnia M, Babaeinejad S, Shokri J. Efficacy of 2% metronidazole gel in moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):279-281.
  19. McGregor SP, Alinia H, Snyder A, Tuchayi SM, Fleischer A Jr, Feldman SR. A Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):135-150.
  20. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD003262.
  21. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1444-1450.
  22. Veien NK, Christiansen JV, Hjorth N, Schmidt H. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis*. 1986;38(3):209-10.
  23. Koçak M, Yagli S, Vahapoglu G, Ekoioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(3):265-70.
  24. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afæar FS. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol*. 2004;31(8):610-7.
  25. Conde JF, Yelverton CB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Managing rosacea: a review of the use of metronidazole alone and in combination with oral antibiotics. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(5):495-8.
  26. Lev-Tov H, Rill JS, Liu G, Kirby JS. Trends in utilization of topical medications for treatment of rosacea in the United States (2005-2014): A cohort analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4):1135-1137.
  27. Siddiqui K, Stein Gold L, Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1151.
  28. McGee JS, Wilkin JK. Prescription to Over-the-Counter Switch of Metronidazole and Azelaic Acid for Treatment of Rosacea. *JAMA Dermatol*. 2018;154(9):997-998.