

lek. Jerzy Ołasiński

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

# Przegląd miejscowych terapii trądziku pospolitego

**Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Dotyczy 80-100% populacji pomiędzy 11. a 30. rokiem życia<sup>[1,2]</sup>. W większości przypadków (ok. 85%) przebieg jest łagodny, ale u 15% chorych obserwuje się ciężkie postacie zapalne pozostawiające blizny i przebarwienia<sup>[1]</sup>.**

### Etiopatogeneza

Podstawowe procesy obserwowane w toku tworzenia się zmian trądzikowych to przede wszystkim:

- nadprodukcja łoju,
- zaburzenia rogowacenia ujść jednostek włosowo-łojowych,
- kolonizacja gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*),
- rozwój stanu zapalnego<sup>[1,2]</sup>.

### Obraz kliniczny

Trądzik najczęściej lokalizuje się na twarzy (95%), a także na szyi, plecach, klatce piersiowej. Rzadko występuje także na kończynach (głównie na ramionach) oraz na pośladkach<sup>[1-3]</sup> (Ryc. 1).

Wyróżnia się następujące postacie trądziku w zależności od obrazu zmian<sup>[1,3]</sup>:

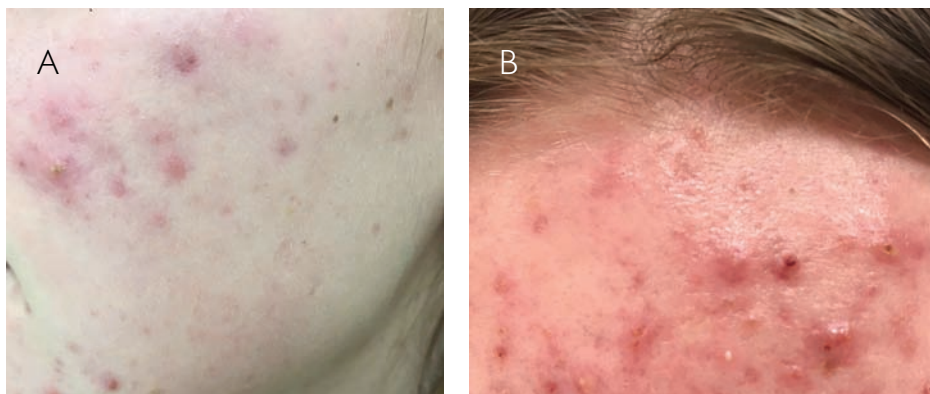
- zaskórnikowy (*acne comedonica*),
- grudkowo-krostkowy (*acne papulopustulosa*),
- ropowiczy (obejmujący *acne phlegmonosa*, *nodulocystica*, *conglobata*),

- bliznowcowy (*acne keloidea*) – następstwo zmian trądzikowych.

Rzadsze postacie trądziku to trądzik piorunujący (*acne fulminans*) oraz z wydrapania (*acne excoriée*).

### Leczenie

Podstawowym celem leczenia trądziku jest złagodzenie lub pełne usunięcie objawów oraz zapobieganie powikłaniom w postaci bliznowacenia<sup>[1]</sup>. Zmiany trądzikowe, a szczególnie pozostające bliznowacenie, powodują u pacjentów problem natury psychicznej. Dlatego w skutecznej terapii ważna jest dobra komunikacja z pacjentem, wyjaśnienie istoty choroby, jej przyczyn oraz czynników zaostrzających przebieg, co poprawi współpracę i dostosowanie się pacjenta do terapii. Pacjent powinien zostać poinformowany, że terapia jest długotrwała, a jej przerwanie wiąże się z nawrotem zmian. Konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego.



**Ryc. 1.** Wykwity grudkowe, krostkowe, zaskórniki w przebiegu trądziku zwyczajnego zlokalizowane w obrębie twarzy (A) i czoła (B).

Terapia najczęściej wymaga stosowania preparatów miejscowych, a w cięższych postaciach – doustnych.

Leczenie miejscowe jest wystarczająco skuteczne u około 60% pacjentów<sup>[1]</sup>. Leki stosuje się na całą powierzchnię zmienionej chorobowo skóry, a nie tylko punktowo, na pojedyncze, istniejące wykwity.

Leczenie ukierunkowane jest na usunięcie podstawowych wymienionych już powyżej zjawisk patogenicznych. Działanie keratolityczne i przeciwzaskórnikowe zapobiega nadmiernemu rogowaceniu ujść jednostek włosowo-łojowych, przeciwzapalne i przeciwbakteryjne – namnażaniu *P. acnes*, a przeciwłojotokowe i antyandrogenne wpływa na obecność łojotoku.

### **Najważniejsze grupy leków stosowanych w leczeniu miejscowym trądziku**

#### **Retinoidy miejscowe**

W leczeniu trądziku znajdują zastosowanie retinoidy należące do I generacji (retinoidy naturalne, działające nieselektywnie – retinol (witamina A) i jej metabolit retinal, tretynoina, izotretynoina)

oraz III generacji (retinoidy poliaromatyczne, charakteryzujące się selektywnym działaniem receptorowym (alitretynoina, adapalen, tazaroten, beksaroten). Z kolei II generacja obejmuje retinoidy stosowane doustnie.

Retinoidy miejscowe reagują z receptorami RXR i RAR. Działają hamująco na funkcję gruczołów łojowych, normalizują keratynizację i działają keratolitycznie, przez co powodują opróżnianie ujść mieszków włosowych z mas rogowo-łojowych (czynnik komedolityczny) i zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników. Pośrednio wykazują więc działanie przeciwzapalne, redukując nasilenie reakcji zapalnej przez niekorzystną dla rozwoju *P. acnes* zmianę mikrośrodowiska. Niezależnie od przeciwzapalnego działania pośredniego, tretynoina, tazaroten oraz adapalen wykazują takie działanie również bezpośrednio (najskuteczniejszy wydaje się adapalen), przez supresję ekspresji TLR, hamowanie produkcji niektórych interleukin oraz modulację migracji limfocytów T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> i polimorfonuklearów (PMN)<sup>[1,4]</sup>. Działanie niepożądane to m.in. miejscowe podrażnienie skóry i nadwrażliwość na światło słoneczne<sup>[2]</sup>.

## Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu (BPO) ma zarówno właściwości przeciwbakteryjne, jak i komedo- lub keratolityczne. Działanie zapobiegające powstawaniu zaskórników jest nieco słabsze niż retinoidów. Ma swoiste działanie przeciwbakteryjne, skierowane na *P. acnes* (redukcja liczby bakterii nawet o około 90%) i jest podstawowym czynnikiem patogennym<sup>[1,2]</sup>. Cenną zaletą leku jest fakt, że nie obserwuje się rozwoju lekooporności pomimo długotrwałej terapii, co odróżnia go od większości antybiotyków miejscowych stosowanych w monoterapii. Spośród działań niepożądanych podawane są: nadwrażliwość, podrażnienie skóry, pokrzywka. Efekty te można zminimalizować poprzez rzadsze aplikacje preparatu o mniejszym stężeniu.

## Kwas azelainowy

Kwas azelainowy działa na wszystkie elementy patogenetyczne trądziku – wywiera działanie przeciwzapalne (wpływ na PMN), antibakteryjne (przeciwko *P. acnes* i *S. epidermidis*), słabe keratolityczne oraz zmniejszające łojotok (hamowanie 5 $\alpha$ -reduktazy ogranicza konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu). Ponadto ma działanie odbarwiający poprzez hamowanie melanogenezy (leczenie przebarwień). Podobnie jak BPO, nie wywołuje zjawiska antybiotykooporności, co ma istotne znaczenie w dobie powszechnego stosowania antybiotyków oraz narastającej oporności *P. acnes* i *S. epidermidis* na antybiotyki.<sup>[6]</sup> Dotychczasowe badania wskazują na to, że skuteczność działania 20% kwasu azelainowego w kremie jest porównywalna do innych miejscowych sposobów terapii – 0,05% tretynoiny w kremie, 10%

nadtlenku benzoilu w żelu i 2% erytromycyny w maści. W badaniu, w którym brało udział 289 pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem zaskórnikiem, kwas azelainowy miał podobną skuteczność do terapii miejscowej tretynoiną w 0,05% kremie<sup>[7]</sup>. Także w badaniu mającym na celu porównanie skuteczności kwasu azelainowego i erytromycyny na 306 pacjentach z trądzikiem grudkowo-krostkowym zaobserwowano podobny efekt w zakresie poprawy stanu dermatologicznego<sup>[8]</sup>. Może być więc stosowany w monoterapii lub w terapii złożonej. Jest zwykle dobrze tolerowany przez pacjentów.

Kwas azelainowy bywa także stosowany w terapii trądziku różowatego. Badania Cody i wsp. wskazują na obniżenie poziomów mRNA katelicyny oraz kalikreiny 5, co wydaje się istotną kwestią w patogenezie trądziku różowatego<sup>[9]</sup>. Rzadko może powodować pieczenie, rumień i świąd. Z uwagi na niewielką częstość obserwowanych działań niepożądanych, preparat ten stanowi lek z wyboru u osób z trądzikiem, nadwrażliwością skóry bądź atopowym zapaleniem skóry, u których nie udaje się stosować retinoidów czy nadtlenku benzoilu. Kolejną zaletą jest możliwość stosowania w ciąży (lek zalicza się do kategorii bezpieczeństwa B), gdyż ilość leku, którą można stwierdzić w krwioobiegu po miejscowej aplikacji preparatu jest minimalna. Ponadto w dotychczasowych badaniach nie wykazano działania mutagennego, teratogennego i embriotoksycznego kwasu azelainowego<sup>[1,3,5,10]</sup>.

## Antybiotyki miejscowe

Najczęściej stosowane miejscowo antybiotyki to klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny.

Pod wpływem preparatów antybiotyko-  
wych obserwuje się szybkie ustępowanie  
grudek i krost. Wskazane są one  
w postaci zaskórnikowo-grudkowo-kro-  
stkowej bez cyst i przetok. Antybiotyki  
ograniczają miejscowy stan zapalny (ha-  
mują chemotaksję neutrofilów, produk-  
cję cytokin i funkcję makrofagów) oraz  
zmniejszają liczbę *P. acnes* w gruczołach  
łojowych<sup>[1]</sup>. Erytromycyna i klindamycy-  
na mogą być stosowane w ciąży. Dzia-  
łania niepożądane – świąd, pieczenie, za-  
czerwienienie, suchość skóry – dotyczą  
do 5% pacjentów i zwykle ustępują sa-  
moistnie, nie wymagają przerywania te-  
rapii<sup>[1]</sup>. Podstawowym ograniczeniem an-  
tybiotyków stosowanych miejscowo jest  
ryzyko wystąpienia lekooporności, stąd  
konieczność rozważnego włączania leku.

### **Cynk i połączenie erytromycyny z cynkiem**

Preparaty cynku stanowią ciekawą  
alternatywę ze względu na skuteczność  
i brak układowych działań niepożąda-  
nych. Preparaty te mają właściwości  
ściągające i wysuszające. Mechanizm  
działania cynku w leczeniu trądziku jest  
wielokierunkowy. Pierwiastek ten pełni  
istotną funkcję w organizmie człowieka:  
stanowi kofaktor enzymów i czynników  
transkrypcyjnych, przez co wpływa na  
poprawę metabolizmu białek, lipidów  
i kwasów nukleinowych. Bierze rów-  
nież udział w odpowiedzi zapalnej i re-  
gulacji procesów zapalnych – bezpośre-  
dnio hamuje proliferację *P. acnes* i 5 $\alpha$   
reduktazę, blokując konwersję testoste-  
ronu do dihydrotestosteronu i zmniej-  
szając aktywność gruczołów łoj-  
wych<sup>[1,2]</sup>.

Na rynku dostępny jest preparat za-  
wierający połączenie erytromycyny 4%

oraz octanu cynku 1,2%. Zalecany jest  
do leczenia umiarkowanych i ciężkich  
postaci trądziku, w przypadku, gdy  
miejscowe leczenie bez zastosowania  
antybiotyków nie było wystarczające  
lub nie było tolerowane. Dodatek cyn-  
ku w powyższym preparacie zapobiega  
wystąpieniu lekooporności. Według  
badań leczenie skojarzone preparatem  
erytromycyny z cynkiem wykazuje  
większą skuteczność niż erytromycyna  
bądź miejscowo stosowana klindamycy-  
na<sup>[13,14]</sup>. Z kolei Langner A. i wsp. wy-  
kazali podobną skuteczność w redukcji  
zmian trądzikowych u 73 pacjentów le-  
czonych klindamycyną z nadtlenkiem  
benzoylu, porównując leczenie 75 pa-  
cjentów, u których przez 12 tygodni  
stosowano erytromycynę połączoną  
z octanem cynku<sup>[15]</sup>.

W leczeniu miejscowym u części  
pacjentów konieczna jest terapia skoja-  
rzona. Zwiększa to skuteczność i skra-  
ca czas trwania leczenia. Proponuje się  
stosowanie różnych preparatów zależ-  
nie od pory dnia (jeden preparat na  
dzień, inny na noc), kurację naprze-  
mienną lekami z różnych grup lub sto-  
sowanie preparatów łączonych.  
Olbrzymią zaletą preparatów łączo-  
nych jest synergistyczne działanie po-  
szczególnych składników.

Piśmiennictwo:

1. Jacek Szepietowski, Monika Kapiń-  
ska-Mrowiecka, Andrzej Kaszuba,  
Andrzej Langner, Waldemar Placek,  
Hanna Wolska, Łukasz Matusiak.  
Trądzik zwyczajny: patogeneza i le-  
czenie. Konsensus Polskiego Towar-  
zystwa Dermatologicznego. Przegląd  
Dermatol 2012, 99, 649-673.

2. Alan J Cooper, Victoria Rebecca Harris. Modern management of acne. *Med J Aust.* 2017 Jan 16;206(1):41-45.
3. Linda K. Oge, Alan Broussard, Marilyn D. Marshall. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Oct 15;100(8):475-484.
4. Thomas Zuliani, Amir Khammari, Hélène Chaussy, Anne Chantal Knol, Brigitte Dréno. Ex vivo demonstration of a synergistic effect of Adapalene and benzoyl peroxide on inflammatory acne lesions. *Exp Dermatol.* 2011 Oct;20(10):850-3.
5. Lizelle Fox, Candice Csongradi, Marique Aucamp, Jeanetta Du Plessis, Minja Gerber. Treatment Modalities for Acne. *Molecules.* 2016 Aug 13;21(8).
6. Leccia M.T., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Corvec S., Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Aug;29(8):1485-92.
7. Katsambas A., Graupe K., Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;143:35-9.
8. Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H.P., Zaumseil R.P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis.* 1996 Jan;57(1 Suppl):20-35.
9. Coda A.B., Hata T., Miller J., Audish D., Kotol P., Two A., Shafiq F., Yamasaki K., Harper J.C., Del Rosso J.Q., Gallo R.L. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):570.
10. Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006, 4, 293-300.
11. Julia Seniuta, Adam Reich. Miejscowa antybiotykoterapia w leczeniu trądziku. *Forum Dermatologicum* 2017;3(2): 49-52.
12. Jessica Cervantes, Ariel E. Eber, Marina Perper, Vanessa M. Nascimento, Keyvan Nouri, Jonette E. Keri. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther.* 018 Jan;31(1).
13. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boulle K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol.* 1989 Oct;121(4):497-502.
14. Schachner L., Pestana A., Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Mar;22(3):489-95.
15. Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Mar;21(3):311-9.