

dr n. med. Magdalena Jałowska<sup>1</sup>, lek. med. Kinga Adamska<sup>1,2</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

<sup>2</sup> Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

# Farmakoterapia trądziku z wykorzystaniem preparatów miejscowych i ogólnych jednoskładnikowych

**Trądzik jest jedną z najczęstszych chorób skóry o etiologii wieloczynnikowej. Występuje u 80-100% osób pomiędzy 11 a 30 rokiem życia i w 85 % przypadków ma przebieg łagodny. Zmiany w 95% zlokalizowane są na twarzy i górnych okolicach tułowia, sporadycznie w innych częściach ciała. Głównym celem terapii trądziku jest złagodzenie objawów lub ich usunięcie oraz zapobieganie ich następstwom – bliznowaceniu oraz przebarwieniom pozapalnym. Terapia miejscowa jest podstawowym postępowaniem w przypadku zmian trądzikowych i zwykle jest skuteczna u około 60% pacjentów. W umiarkowanych i ciężkich postaciach trądziku zalecane jest leczenie ogólne.**

Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa, zaliczamy do niej: nadprodukcję łoju oraz zmiany w składzie sebum, zaburzenia rogowacenia ujęść jednostek włosowo-łojowych, kolonizację gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acne* oraz rozwój stanu zapalnego. Obecnie uważa się, że za powstawanie procesu zapalnego odpowiadają dwa główne czynniki: *P. acne* oraz sebocyty i produkowany przez nie łoż<sup>1</sup>. *P. acne* stymuluje zarówno szlak wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej<sup>2</sup>. Pobudza ekspresję receptorów wzorca (*pattern*

*recognition receptor* – PRRs), w szczególności receptorów rodziny TLRs (*toll-like receptors*)<sup>3</sup>. Spośród receptorów TLRs, TLR-2 i TLR-4 odgrywają kluczową rolę w patogenezie trądziku. Pobudzenie przez *P. acne* odpowiedzi zależnej od TLR-2 powoduje aktywację szlaku NF-κB i produkcję szeregu cytokin: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF<sup>3</sup>. Cytokiny IL-1 i IL-6 mają zdolność stymulacji proliferacji keratynocytów<sup>4</sup>. Wykazano, że cytokiny prozapalne uwalniane w trądziku aktywują czynnik transkrypcyjny AP-1 (*activator protein*) indukujący geny metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP), po-

wodując syntezę metaloprotein, które biorą udział w destrukcji i przebudowie tkanki łącznej<sup>[5]</sup>. Aktywacja receptorów TLR stymuluje również wytwarzanie  $\beta$ -defensyn, h $\beta$ DI oraz h $\beta$ D2<sup>[3]</sup>. IL-1 $\alpha$ , której produkcja przez keratynocyty jest stymulowana przez TLR-2 lub TLR-4, jest komedogenną cytokiną i przypuszcza się, że powoduje zwiększenie produkcji sebum z jednoczesnym spadkiem zawartości kwasu linolowego<sup>[3]</sup>. *P. acne* dzięki obecności lipazy hydrolizuje dwu- i trójglicerydy będące składnikami łoju do wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA). Wolne kwasy tłuszczowe wykazują działanie drażniące, prozapalne oraz nasilają rogowacenie przymieszkowe. Działanie prozapalne mają również: hialuronidaza, proteazy i neuraminidazy, produkowane przez *P. acnes*.

W patogenezie trądziku bierze udział także IGF-1 (*insuline growth factor 1*), pobudzając produkcję sebum<sup>[6]</sup>. U kobiet stężenie IGF-1 koreluje z nasileniem wykwitów skórnych, a u mężczyzn z łoju. Zarówno *P. acne*, jak i dieta hiperglikemiczna poprzez IGF-1/IGF-1R pobudzają proliferację keratynocytów i tworzenie zaskórników. Sebocyty mają zdolność produkcji androgenów z cholesterolu poprzez enzymy układu cytochromu P450. Dodatkowo gruczoły łojowe reagują nadmiernie na prawidłowe stężenia hormonów, co może być wynikiem zwiększonej aktywności 5- $\alpha$ -reduktazy w docelowych gruczołach łojowych w porównaniu z gruczołami z innych okolic ciała.

Ostatnio podkreśla się rolę FoxO1 w patogenezie trądziku. Deficyt jądrowego czynnika transkrypcyjnego FoxO1 jest kluczowy dla etiologii trądziku. Czynniki FoxO1 jest supresorem wielu receptorów, m.in. receptora androgenów<sup>[3]</sup>. Istnieje jeszcze wiele czynników biorących udział w etiopatogenezie trądziku, jednakże nie jesteśmy w stanie omówić ich wszystkich w artykule.

Mniej lub bardziej nasilony trądzik występuje prawie u wszystkich nastolatków. Doty-

czy 80-100% osób pomiędzy 11 a 30 rokiem życia<sup>[4]</sup>. W 85% przypadków ma przebieg łagodny. Szczyt zapadalności przypada na 14-17 rok życia u dziewczynki i na 16-19 rok życia u chłopców, u nich też choroba przeważnie ma przebieg cięższy i trwa dłużej. Zmiany trądzikowe najczęściej lokalizują się na twarzy (w 99%), na plecach (90%), rzadziej na klatce piersiowej (78%)<sup>[4]</sup>.

Głównym celem terapii trądziku jest złagodzenie objawów lub ich usunięcie oraz zapobieganie ich następstwom: bliznowaceniu oraz przebarwieniom pozapalnym. Kuracja wymaga systematyczności, jest przewlekła i trwa zazwyczaj wiele lat. Po jej zaprzestaniu z reguły obserwujemy nawrót zmian trądzikowych. Leczenie trądziku należy dostosować do jego postaci, stopnia nasilenia zmian skórnych oraz rozmieszczenia wykwitów.

### Leczenie miejscowe

Terapia miejscowa jest podstawowym postępowaniem w przypadku zmian trądzikowych i zwykle wystarcza u około 60% pacjentów<sup>[4]</sup>. W leczeniu miejscowym zwalczamy nadmierne rogowacenie ujęć jednostek włosowo-łojowych, hamujemy namnażanie *P. acne* oraz łoju.

### Miejscowe retinoidy

Obecnie w terapii miejscowej stosujemy retinoidy I i III generacji – tretinoinę, tazaroten i adapalen<sup>[39]</sup>. Związki te wykazują działanie normalizujące keratynizację oraz zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników<sup>[7]</sup>. Retinoidy miejscowe oddziałują z receptorami RAR (*retinoic acid receptors*) i RXR (*retinoid X receptors*). Największe powinowactwo do tych receptorów ma tretinoina<sup>[4]</sup>. Adapalen i tazaroten selektywnie wiążą się z receptorami RAR- $\beta$  i  $\gamma$ <sup>[4,8]</sup>. Retinoidy miejscowe wykazują również bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez supresję receptora

TLR oraz hamowanie produkcji interleukin i chemotaksji neutrofilów. Adapalen jest retinoidem trzeciej generacji powodującym mniej efektów ubocznych niż pozostałe retinoidy przy porównywalnej skuteczności i silniejszym działaniu przeciwzapalnym<sup>[8,9]</sup>. Struktura chemiczna adapalenu jest bardziej odporna na światło i utlenianie w porównaniu z tretynoiną<sup>[7]</sup>. Retinoidy miejscowe stosowane najczęściej są raz dziennie na noc, na cały obszar skóry zajętej przez trądzik. Początkowo mogą powodować zaostrenie wykwitów skórnych. Zwykle pod koniec 2 miesiąca terapii obserwujemy istotną poprawę stanu klinicznego. W badaniach wykazano również pozytywne działanie adapalenu stosowanego raz dziennie w terapii podtrzymującej<sup>[10]</sup>.

### Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu to lipofilny lek do stosowania zewnętrznego. Wykazuje zarówno właściwości przeciwbakteryjne, jak i komedo- i keratolityczne. Cechuje go brak powstawania lekooporności pomimo długotrwałej terapii. W Polsce dostępny jest w stężeniach 4-10% w postaci kremów, żeli oraz roztworów do stosowania 1-2 razy dziennie. Lek ten jest zalecany w monoterapii w przypadku łagodnych i umiarkowanych zmian trądzikowych<sup>[11]</sup>. Znalazł też szerokie zastosowanie w leczeniu skojarzonym, np. z antybiotykami miejscowymi. Udowodniono, że jego działanie w redukcji wykwitów trądzikowych możemy obserwować wcześniej niż to ma miejsce w przypadku zastosowania tretynoiny<sup>[12]</sup>.

### Kwas azelainowy

Kolejnym lekiem do stosowania miejscowego jest kwas azelainowy. Wykazuje on działanie przeciwzapalnie, keratolitycznie oraz zmniejszające łojotok. Ma właściwości

antybakteryjne zarówno w odniesieniu do *P. acne*, jak i *Staphylococcus epidermidis*<sup>[13]</sup>. Hamuje melanogenezę i zmniejsza prawdopodobieństwo powstania przebarwień. Zalecany jest w monoterapii zarówno zmian zapalnych, jak i niezapalnych w łagodnych i umiarkowanych odmianach trądziku<sup>[11]</sup>. Występuje w stężeniach 15-20% w postaci kremów i żeli. Stosowany jest najczęściej 2 razy na dobę do 6 miesięcy.

### Antybiotykoterapia miejscowa

Antybiotyki miejscowe nie powinny być powszechnie stosowane w monoterapii trądziku ze względu na narastającą lekooporność, aczkolwiek leki te powodują szybkie ustępowanie grudek, krost oraz stanu zapalnego. Znalazły one zastosowanie w leczeniu łagodnych postaci trądziku grudkowo-krostkowego. Rekomendowanymi antybiotykami do stosowania zewnętrznego są: klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węgiel erytromycyny. Antybiotyki te są dobrze tolerowane przez pacjentów<sup>[14]</sup>. Dostępne są preparaty klindamycyny w postaci płynu (1%), emulsji i żelu, erytromycyny w roztworze (2-4%) i maści oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci żelu i roztworu (2,5%). Preparaty miejscowe klindamycyny i erytromycyny mogą być bezpiecznie stosowane w ciąży<sup>[13]</sup>. Klindamycyna to antybiotyk z grupy linkozamidów, półsyntetyczna pochodna naturalnego antybiotyku – linkomycyny, stosowana miejscowo działa przeciwbakteryjnie, redukuje liczbę *P. acnes*, ogranicza stan zapalny przez hamowanie chemotaksji granulocytów wielojądrzastych, zmniejsza liczbę powierzchniowych wolnych kwasów tłuszczowych oraz wykazuje słabe działanie komedolityczne. Kuracja klindamycyną rzadko powoduje działania niepożądane, reakcje alergiczne i fototoksyczne. Cykliczny węgiel erytromycyny należy do antybiotyków makrolidowych wykazujących

działanie bakteriostatyczne wskutek wiązania się z podjednostką 50 S rybosomu. Działa na niektóre bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, w tym *P. acnes*. Stosowany miejscowo praktycznie nie wchłania się do krwi. Bardzo rzadko powoduje działania uboczne pod postacią: nadwrażliwości, pieczenia, zaczerwienienia i wysuszenia naskórka.

W przypadku antybiotyków miejscowych wykorzystywanych w leczeniu trądziku możemy zastosować kilka rodzajów terapii, dostosowując je do potrzeb oraz możliwości aplikowania preparatów przez danego pacjenta. W terapii naprzemiennej podczas przewlekłego leczenia antybiotykiem robimy 5-, a nawet 7-dniowe przerwy, w czasie których pacjent leczony jest nadtlenkiem benzoilu. Można stosować aplikację różnych preparatów w różnych porach dnia, antybiotyku i nadtlenku benzoilu lub antybiotyku miejscowego i retinoidu. Dzięki takiemu połączeniu istnieje możliwość indywidualizacji leczenia trądziku i doboru odpowiedniej dla pacjenta dawki obu leków. Miejscowa terapia skojarzona preparatami jednoskładnikowymi ogranicza lekooporność, zwiększa penetrację leków i powoduje zmniejszenie liczby działań niepożądanych. Nie należy stosować antybiotyku dłużej niż 12 tygodni. Jeżeli zmiany nie ustępują, należy antybiotyk miejscowy zmienić na antybiotyk doustny.

Niedawno do leczenia z dużą skutecznością została wprowadzona minocyklina w piance<sup>[16]</sup>, jednakże lek ten nie jest dostępny w Polsce.

### **Dapson**

Badania kliniczne wykazały, że dapson stosowany miejscowo jest skuteczny w leczeniu łagodnych i umiarkowanych zmian trądzikowych<sup>[17,18]</sup>. Dapson jest lekiem z grupy sulfonów, działającym bakteriostatycznie i bakteriobójczo. Tradycyjnie stosuje się go

w leczeniu trądu. Znajduje też zastosowanie w chorobie Duhringa oraz innych dermatozach, profilaktyce malarii i pneumocytozy (*Pneumocystis carinii pneumonia*) u pacjentów z defektami immunologicznymi, zwłaszcza chorych na AIDS. Udowodniono, że żel zawierający 5-procentowy dapson stosowany w monoterapii nakładany 2 razy dziennie efektywnie redukuje zarówno zapalne, jak i niezapalne zmiany powstające w przebiegu trądziku<sup>[13]</sup>. Lucky i wsp.<sup>[19]</sup> w 12-miesięcznym badaniu zaobserwowali redukcję zmian trądzikowych na poziomie 58,2%, nie stwierdzając przy tym istotnych zaburzeń hematologicznych. Przypuszcza się, że preparat ten może być bezpiecznie stosowany w ciąży i w okresie karmienia piersią.

## **Leczenie ogólne**

### **Antybiotykoterapia ogólna**

W umiarkowanych i ciężkich postaciach trądziku zalecane jest leczenie ogólne. Antybiotyki stosowane doustnie działają przeciwbakteryjnie na *P. acnes* i *S. epidermidis*. Zarówno tetracykliny, jak i makrolidy hamują chemotaksję neutrofilów, zmniejszają produkcję cytokin i prostaglandyn, działając przeciwzapalnie<sup>[4,20,21]</sup>. W terapii trądziku zaleca się antybiotyki przyjmowane doustnie: tetracykliny i makrolidy<sup>[4,20]</sup>. Czasami zastosowanie znajdują klindamycyna, kotrymoksazol i chinolony. Tetracykliny odkryte przed 50 laty przez Duggara są lekiem z wyboru w leczeniu trądziku zwykłego. To grupa antybiotyków bakteriostatycznych o szerokim spektrum działania, hamująca syntezę białka poprzez wiązanie z podjednostką 30S bakteriennego rybosomu<sup>[22,23]</sup>. Tetracyklina zwykle podawana jest w dawce od 750 mg do 1,5 g na dobę, w dawkach podzielonych – co 6-8 godzin. Terapię kontynuuje się do 12 tygodni, stopniowo zmniejszając dawkę. Tetracykliny tworzą związki kompleksowe z wapniem,

dlatego przeciwwskazane jest ich stosowanie u dzieci do 12 roku życia oraz w u kobiet w ciąży i matek karmiących. Limecyklina stosowana jest zwykle w dawce 300 mg na dobę przez 12 tygodni. Kolejnym antybiotykiem z grupy tetracyklin wykorzystywanym w leczeniu trądziku jest doksycyklina, wykazująca najslabsze działanie toksyczne. Wydalana jest z żółcią, dlatego można ją stosować u chorych z niewydolnością nerek bez konieczności modyfikacji dawkowania<sup>[23]</sup>. Długi okres półtrwania doksycykliny umożliwia jej przyjmowanie raz lub 2 razy na dobę<sup>[23]</sup>. Stosujemy ją w dawce 100-200 mg na dobę przez 12 tygodni. Niektóre publikacje wskazują na większą skuteczność doksycykliny w redukcji *P. acne* w porównaniu z tetracykliną<sup>[24]</sup>.

W badaniu Ullah i wsp.<sup>[25]</sup> porównano efektywność działania doksycykliny i azytromycyny w leczeniu trądziku. Bardzo dobrą odpowiedź zaobserwowano u 3,1% osób stosujących azytromycynę i u 11,4% leczonych doksycykliną. Natomiast dobrą odpowiedź zanotowano u 22,8% leczonych azytromycyną i u 55,4% leczonych doksycykliną. Tym samym zdecydowanie skuteczniejsze działanie stwierdzono w przypadku zastosowania doksycykliny<sup>[25]</sup>. Antybiotyki makrolidowe natomiast znalazły zastosowanie w leczeniu trądziku u kobiet w ciąży, matek karmiących, dzieci do 12 roku życia oraz w przypadku nietolerancji tetracyklin<sup>[4,13,24]</sup>. Makrolidy bardzo dobrze penetrują do jednostki włosowo-łojowej<sup>[13]</sup>. Erytromycyna zalecana jest w dawkach 600-1200 mg na dobę przez 12 tygodni. Najczęściej jednak podawana jest w dawce 500 mg 2 razy dziennie<sup>[26]</sup>. Wśród używanych w terapii trądziku antybiotyków największą oporność *P. acne* zaobserwowano w przypadku erytromycyny<sup>[24]</sup>. W leczeniu trądziku zastosowanie znalazła również azytromycyna zalecana w dawce 500 mg przez 3 kolejne dni, a następnie w dawce 250-500 mg raz w tygodniu do 12 tygodni. Chociaż skuteczność

azytromycyny w leczeniu trądziku jest znaczna, jej stosowanie powinno ograniczać się tylko do osób, u których nie ma możliwości zastosowania tetracyklin ze względu narastającą antybiotykooporność<sup>[14,21]</sup>. W przypadku braku poprawy po terapii zalecanymi w leczeniu trądziku grupami antybiotyków zastosowanie czasami znajduje klindamycyna. To antybiotyk z grupy linkozamidów, półsyntetyczna fluoropochodna linkomycyny o działaniu przede wszystkim bakteriostatycznym oraz bakteriobójczym. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na blokowaniu biosyntezy białka przez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego<sup>[27]</sup>. Podawana jest w dawce 600-1800 mg w 3-4 podzielonych dawkach podzielonych. Może być stosowana u dzieci. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Klindamycyna zaliczana jest wg FTA do kat B ryzyka leków stosowanych w ciąży.

Przyjmowanie doustnych antybiotyków nie powinno być kontynuowane dłużej niż 3-6 miesięcy. Zwykle skuteczność leczenia oceniamy po 6-8 tygodniach. W przypadku braku poprawy należy rozważyć zmianę stosowanego antybiotyku na antybiotyk z innej grupy.

### Izotretynoina

W ciężkich postaciach trądziku, w przypadku nieskuteczności antybiotykoterapii wskazane jest włączenie leczenia izotretynoiną (kwas 13-cis retinowy). Lek ten indukuje apoptozę w sebocytach typu SEB-I za pośrednictwem mechanizmów niezależnych od RAR poprzez lipokalinę związaną z żelatyliną neutrofilów (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL)<sup>[3]</sup>. Ponadto przyspzcza się, że metabolity izotretynoiny wiążą się z receptorami RAR i RXR, powodując zahamowanie procesów zapalnych, zmniejszając proliferację i aktywność sebocytów<sup>[3,28]</sup>. Ostatnie badania wskazują redukcję

ekspresji receptora TLR-2 przez izotretynoinę<sup>[29]</sup>. Lek działa bezpośrednio i pośrednio przeciwzapalnie przez wpływ na chemotaksję oraz właściwości fagocytarne monocytów i neutrofilów oraz poprzez redukcję ilości metaloprotein macierzy (MMP)<sup>[4]</sup>. Zwykle stosuje się ją w dawce 0,1-2 mg/kg m.c./dobę<sup>[4]</sup>. Lek przyjmuje się do czasu osiągnięcia dawki kumulacyjnej na poziomie 120-150 mg/kg m.c. na jeden cykl leczenia. Przy odpowiednim zastosowaniu dawek dobowych i kumulacyjnych trwałą remisję choroby udaje się osiągnąć u 58,9-66,5% pacjentów<sup>[30,31]</sup>. W przypadku nawrotu objawów chorobowych terapię izotretynoiną można powtórzyć po 6 miesiącach od poprzedniego cyklu leczenia.

### Leczenie hormonalne

Terapię hormonalną trądziku zaleca się zwykle u kobiet po 20 roku życia, w szczególności z objawami hirsutyizmu<sup>[3,4]</sup>. Pigułki antykoncepcyjne zawierają zwykle etynyloestradiol oraz składnik progestagenny. Estrogeny blokują receptor androgenowy, powodują inhibicję aktywności 5- $\alpha$ -reduktazy i wzrostu gruczołu łojowego<sup>[32]</sup>. Hamują uwalnianie LH i FSH poprzez ujemne sprzężenie zwrotne osi przysadka-podwzgórze, przez co zmniejszają wytwarzanie androgenów jajnikowych<sup>[32]</sup>. Zwiększają również poziom białka wiążącego hormony płciowe (SHGB), zmniejszając ilość wolnego testosteronu. Wszystkie te działania powodują zmniejszenie produkcji łoju. FDA dopuściła do stosowania w leczeniu trądziku preparaty zawierające małe dawki etynyloestradiolu w połączeniu z norgestymatem, octanem noretyndronu oraz drospirenonem. W Europie dozwolone jest stosowanie również octanu cyproteronu<sup>[4,33]</sup>.

Kolejnym lekiem, który wykazuje działanie antyandrogenne, jak i antymineralokortykoidowe jest spironolakton. Właściwości antyandrogenne spironolaktonu zostały odkry-

te u kobiet z PCO (zespół policystycznych jajników), u których lek był stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego<sup>[34]</sup>. Lek ten blokuje receptory androgenowe, gdy jest stosowany w wysokich dawkach 50-200 mg na dobę<sup>[24]</sup>. Spironolakton powoduje również wzrost stężenia SHGB oraz zmniejsza aktywność 5- $\alpha$ -reduktazy<sup>[35]</sup>. W randomizowanym badaniu Muhlemann i wsp.<sup>[36]</sup> u kobiet przyjmujących 200 mg spironolaktonu dziennie w porównaniu z placebo wykazano istotnie statystyczną redukcję zmian zapalnych. Goldfellow i wsp.<sup>[6]</sup> stwierdzili istotny wpływ spironolaktonu na zmniejszenie produkcji sebum przy leku stosowanym w dawkach 150-200 mg na dobę. Badano także aktywność spironolaktonu stosowanego miejscowo w postaci 5-proc. kremu. Efekt działania był porównywalny ze stosowanymi miejscowo antybiotykami<sup>[37]</sup>.

W literaturze opisywane jest także zastosowanie w terapii trądziku flutamidu<sup>[24]</sup>. Jest to lek o działaniu antyandrogenowym z grupy pochodnych fenylopropanamidu. Zarejestrowany jest do leczenia zaawansowanych postaci raka gruczołu krokowego. Jednakże ze względu na znaczną hepatotoksyczność jego stosowanie jest ograniczone<sup>[38]</sup>.

Glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie w leczeniu ciężkich postaci trądziku i *acne fulminans* (trądzik piorunujący)<sup>[4,13]</sup>. Terapię rozpoczyna się od dawki prednizonu 0,5-1,0 mg/kg m.c. Po 2-6 tyg. stopniowo zmniejsza się dawkę leku, włączając inną terapię<sup>[4,13]</sup>.

### Dapson

Dapson jest antybakteryjnym lekiem tradycyjnie stosowanym od 1945 r. w leczeniu trądu (*Mycobacterium leprae*). Obecnie stosowany jest w leczeniu wielu chorób dermatologicznych. Działanie dapsonu jest wielokierunkowe. Hamuje chemotaksję neutrofilii, obniża czynność integryny neutrofilii i obniża wiązanie się neutrofilii z połączeniami ko-

mórek śródbłonek. Dapson może hamować uwalnianie IL-8 przez keratynocyty czynnika chemotaktycznego dla neutrofilii. Półokres trwania dapsonu wynosi 10-15 godzin. Przeciwwskazaniami do terapii dapsonem jest nadwrażliwość na lek, anemia i niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD). Najczęstszymi objawami ubocznymi są: nudności, wymioty, ból głowy, osłabienie, zmęczenie, zawroty głowy, nerwowość. Obserwuje się spadek poziomu hemoglobiny o 1-2 g. Methemoglobina (przyjmowana norma 2%) jest zależna od dawki i pojawia się przy dawce powyżej 100 mg dziennie. Dapson w dawce 50-100 mg na dobę okazał się skuteczny w leczeniu trądziku grudkowego<sup>[13]</sup>.

### Immunoterapia

We krwi większości osób dorosłych odnajdujemy przeciwciała przeciwko *P. acnes*. Wyższe miano przeciwciał spotyka się u osób z ciężkimi postaciami trądziku<sup>[39]</sup>. Obserwuje się nadmierną reakcję układu immunologicznego na antygeny *P. acnes*, wyrażającą się podwyższonym mianem przeciwciał, i nadmiernie nasiloną odpowiedź zapalną na śródskórne wstrzyknięcie *P. acnes* w porównaniu z populacją zdrową<sup>[5]</sup>. Począwszy od lat 70. podejmowane są próby stworzenia szczepionki i autoszczepionki przeciwko *P. acnes*. Już w 1979 r. Goldman i wsp.<sup>[40]</sup> badali wpływ poliwalentnej szczepionki u pacjentów z ciężkimi postaciami trądziku. Autorzy odnotowali znaczną poprawę u ponad 50% pacjentów. Kolejne badania z wykorzystaniem autoszczepionki przygotowanej ze szczepów bakterii wyizolowanych od pacjentów potwierdziły wpływ na znaczną redukcję wykwitów trądzikowych<sup>[41,42]</sup>. W przyszłości stworzenie szczepionki, która wpływałaby na zmniejszenie ekspresji TLR-2 wydawałoby się bardzo obiecującym rozwiązaniem<sup>[2]</sup>.

### Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne to kolejna grupa leków, która znalazła zastosowanie w przypadku nasilonych postaci *acne excoriee* (trądzik przeczosowy). W tym przypadku najskuteczniejsze wydaje się stosowanie leków przeciwdepresyjnych selektywnie hamujących zwrotny wychwyt serotoniny (*Selective serotonin re-uptake inhibitors* – SSRI)<sup>[4]</sup>. Pomocne bywają także neuroleptyki, takie jak risperidon czy olanzapina oraz terapia behawioralna<sup>[43,44]</sup>.

### Preparaty cynku

W terapii trądziku wykazano również skuteczność soli cynku, siarczanu cynku oraz glukonianu cynku stosowanych w dawkach 30-150 mg dziennie<sup>[45]</sup>. Udowodniono, że cynk blokuje aktywność 5- $\alpha$ -reduktazy<sup>[46,47]</sup>, hamuje ekspresję TLR-2 na keratynocytach, działa przeciwzapalnie oraz prawdopodobnie hamuje wzrost *P. acnes*<sup>[13]</sup>. W badaniu Verma i wsp.<sup>[48]</sup> oceniano efekt leczenia dużymi dawkami cynku (600 mg siarczanu cynku) dziennie u 56 pacjentów. Po 12 tygodniach leczenia wykazano znaczną poprawę u 58% z nich. Cynk w dawce 200 mg jest zalecany jako jedna z terapii wspomagających w leczeniu zmian zapalnych w przebiegu trądziku u dorosłych<sup>[49]</sup>.

### Podsumowanie

Kuracja trądziku jest przewlekła, wymaga systematyczności i trwa niejednokrotnie wiele lat. Obecnie dysponujemy coraz większą liczbą możliwości terapeutycznych. W każdym jednak przypadku lekarz musi dostosować leczenie trądziku indywidualnie do pacjenta, opierając się na aktualnie obowiązujących zaleceniach i uwzględniając stan kliniczny chorego oraz stopień współpracy w trakcie terapii.



Piśmiennictwo:

- Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C.: An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology* 2011, 3, 41-49.
- Simonart T. Immunotherapy for acne vulgaris: current status and future directions. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Dec;14(6):429-35.
- Das S., Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):479-88.
- Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł. Trądzik zwyczajny: patogenezę i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012;99:649-673.
- Bergler-Czop B. Etiopatogeneza trądziku pospolitego. Przegląd aktualnych poglądów Stan na dzień 9.02.2015 r. [http://www.wiadomosci dermatologiczne.pl/etiopatogeneza\\_tradziku](http://www.wiadomosci dermatologiczne.pl/etiopatogeneza_tradziku).
- Goodfellow A, Alagband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, Wise P. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1984 Aug;111(2):209-14.
- Cynthia E. Irby, Brad A. Yentzer, Steven R. Feldman A.. Review of Adapalene in the Treatment of Acne Vulgaris *Journal of Adolescent Health* 43 (2008) 421- 424.
- Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15 Suppl 3:5-12.
- Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl 3):43-9.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: A randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006;142:597- 602.
- Tanghetti EA, Popp KF. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization. *Dermatol Clin* 2009; 27:17-24.
- Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2014 Mar;170(3): 557-64.
- Horev L. How to Treat Acne in Pregnant Women *Curr Derm Rep* 2014;3:135-140.
- Strauss S.J., Chair, P, Krowchuk, Leyden J., Lucky A., Shalita A., Siegfried E., Thiboutot M., Voorhees A., Beutner K., Sieck C. Bhusan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4): 651-663.
- Hoover WD, Davis SA, Fleischer AB, Feldman SR. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris *J Dermatolog Treat.* 2014 Apr;25(2):97-9.
- Aslam I, Fleischer A, Feldman S. Emerging drugs for the treatment of acne *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;4:1-11.
- Kong YL, Tey HL. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs.* 2013 ;73(8):779-87.
- Pickert A, Raimer S. An evaluation of dapson gel 5% in the treatment of acne vulgaris *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(9): 1515-21.
- Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, Jones T, Ling M, Garrett S. Dapson gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(10):981-7.
- Leyden J., Rosso J. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris. *J Clin Aesthet dermatol* 2011,4(2): 40-47.
- Zahida Rani. Use of antibiotics in acne vulgaris *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2010, 20: 1-3
- <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=25752> stan na dzień: 23.12.2014 r.
- Smilack J.D. The tetracyclines. *Mayo Clinic Proceedings* 1999;74:727-729.
- Strauss JS, Daniel P, Krowchuk P., Leyden JJ, Lucky W., Shalita AR., Siegfried EC., Thiboutot DM., Van Voorhees AS, Beutner KA, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management *J Am Acad Dermatol* 2007: 651-653.
- Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M, Bangash AR. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014;26(1):64-7.
- Webster G.F., Graber EM. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008, 27:183-187.
- [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=449](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=449) stan na dzień 24.12.2014 r.
- Kang S, Li XY, Voorhees JJ. Pharmacology and molecular action of retinoids and vitamin D in skin. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996 ;1(1):15-21.
- Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, Thiboutot DM. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012 ;132(9):2198-205.
- White G.M., Chen W., Yao J., Wolde-Tsadikan G.: Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998;134:376-378.
- Azoulay L., Oraichi D., Bérard A.: Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:1240-1248.
- Thiboutot D., WenChieh C.: Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003;206:57-67.
- Goodfellow A. Alagband-Zadeh J. Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion *Br J Dermatol.* 1984; 111(2):209-14.
- Ober KP, Hennessy JF. Spironolactone therapy for hirsutism in a hyperandrogenic women. *Ann Intern Med.* 1978;89:643-644.
- Kim G.K., Del Rosso JQ.: Oral spironolactone in postteenage female patients with acne vulgaris: practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5: 37-50.
- Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women *Br J Dermatol.* 1986;115(2):227-32.
- Califano L, Cannavo, Siragusa M, et al. Experience in the therapy of acne with topical administration of spironolactone as an antiandrogen. *Clin Ther.* 1990;135:193-199
- Adalatkhah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazarangi 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.
- Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1997 May;136(5):730-3.
- Goldman L, Michael JG, Riebel S. The immunobiology of acne. A polyvalent propionibacteria vaccine. *Cutis.* 1979 Feb;23(2):181-4.
- Rubisz-Brzezińska J, Wilk-Czyz R, Brzezińska-Wcisło L, Kaspro-wicz A. Clinical evaluation of serious forms of acne treated with autovaccine. *Med Dosw Mikrobiol.* 1994;46(1-2 Suppl):35-42.
- Zaluga E. Skin reactions to antigens of propionibacterium acnes in patients with acne vulgaris treated with autovaccine. *Ann Acad Med Stetin.* 1998;44:65-85.
- Szepietowski J., Pacan P., Reich A., Grzesiak M. *Psychodermatologia. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, 2012, 109-122.*
- Gupta M.A., Gupta A.K. Olanzapine may be an effective adjunctive therapy in the management of acne excoriée: a case report. *J Cutan Med Surg* 2001;5:25-2.
- Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther.* 2008;21(2):86-95
- Om, A. S. and K. W. Chung. Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *J Nutr.* 1996;126(4): 842-8.
- Stamatiadis, D., M. C. Bulteau-Portois, et al. Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1988;119(5): 627-32.
- Verma KC, Saini AS, Dharmia SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. *Acta Derm Venereol.* 1980;60(4):337-40.
- Dre B, Layton A., Zouboulis C., Lo´pez-Esteban J, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, Zampeli V.A, Yutskovskaya Y, Harper JC. Adult female acne: a new paradigm. *J EADV* 2013, 10