

lek. med. Edyta Lelonek, dr hab. n. med. Łukasz Matusiak

Klinika i Katedra Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Miejscowa antybiotykoterapia trądziku pospolitego

Trądzik pospolity (trądzik zwyczajny, *acne vulgaris* [AV]) jest powszechną chorobą zapalną skóry, której częstotliwość występowania wśród populacji od 11. do 30. roku życia ocenia się na 85%. U kobiet i mężczyzn powyżej 25. roku życia obserwuje się trądzik odpowiednio u 54% i 40% badanych, a u części z nich istotne klinicznie zmiany utrzymują się nawet do 40. roku życia. W przebiegu AV nierzadko powstają powikłania pod postacią przebarwień i blizn, co może powodować zwiększone poczucie stygmatyzacji, a czasami nawet objawiać się zaburzeniami depresyjno-lękowymi^[1-4].

Etiopatogeneza AV jest wieloczynnikowa i nadal nie do końca poznana. Za istotne w rozwoju schorzenia przyjmuje się procesy związane z zaburzeniami rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, nadprodukcją łoju, kolonizacją gruczołów łoju przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) oraz złożone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Podkreśla się także ważną rolę układu neuroendokrynnego, czynników genetycznych, hormonalnych oraz dietetycznych w patogenezie trądziku. Obecnie wśród procesów inicjujących rozwój zmian w AV uznaje się między innymi udział limfocytów T CD4+ i makrofagów (pojawiają się w jednostce włosowo-łojowej przed wystąpieniem zaburzeń rogowacenia) oraz prozapalnych cytokin (IL-1 i IL-6), które mają zdolność stymulacji proliferacji keratynocytów i działania prokomedogenego^[5-6].

Antybiotyki w leczeniu miejscowym

Amerykańska Akademia Dermatologii (AAD – *American Academy of Dermatology*) w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia AV wskazuje na możliwość zastosowania antybiotyków w terapii miejscowej na różnych etapach zaawansowania klinicznego choroby – w trądziku o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu^[7]. Leki te, obok działania antybakteryjnego, kumulując się w mieszkach włosowych, wykazują także bezpośrednie działanie przeciwzapalne (m.in. hamują chemotaksję neutrofilów, produkcję niektórych cytokin i aktywność makrofagów). Ponadto poprzez wpływ na *P. acnes* ograniczają produkcję lipaz bakteryjnych, zmniejszając poziom wolnych kwasów tłuszczowych wywołujących podrażnienie i stan zapalny jednostki włosowo-łojowej^[8].

Antybiotyki w terapii miejscowej należy stosować jedynie w uzasadnionych przypadkach, a leczenie zakończyć, gdy zmiany zapalne ustąpią, jednak nie dłużej niż przez 12 tygodni. Z powodu alarmujących danych dotyczących wzrastającej lekooporności patogenów na powszechnie używane w terapii AV antybiotyki, stosowanie ich w monoterapii jest przeciwwskazane. W przypadku braku obserwowanej poprawy klinicznej zaleca się zmianę antybiotyku miejscowego na inny lek zewnętrzny lub preparat doustny. Istotne jest również stosowanie nadtlenu benzoilu (BPO) przez co najmniej 5-7 dni pomiędzy okresami leczenia antybiotykiem lub jednocześnie z nim, co zmniejsza rozwój opornych szczepów bakteryjnych oraz zwiększa skuteczność terapii. Ponadto należy unikać łączenia antybiotykoterapii miejscowej z ogólną, także ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności, przy jednoczesnym braku działania synergistycznego^[10,11]. Warto podkreślić, że zgodnie z ostatnimi opracowaniami dotyczącymi postępowania diagnostycznego w AV nadal nie zaleca się rutynowego przeprowadzania badań mikrobiologicznych w tej grupie pacjentów. Jedynie w przypadku występowania trądzikopodobnych zmian skórnych, mogących odpowiadać klinicznie Gram-ujemnemu zapaleniu mieszków włosowych, korzystne dla

dalszych decyzji terapeutycznych wydaje się być wykonanie posiewu ze zmian chorobowych^[7].

Antybiotykami rekomendowanymi w leczeniu miejscowym AV są klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węglan erytromycyny^[8]. W Polsce dostępne są obecnie na rynku preparaty klindamycyny w postaci płynu (1%), emulsji (1%) i żelu (1%), erytromycyny w roztworze (2-4%) i maści (2%) oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci żelu (2,5%) i płynu (2,5%).

Klindamycyna należy do półsyntetycznych antybiotyków z grupy linkozamidów, która w preparatach miejscowych występuje pod postacią fosforanu klindamycyny i w skórze metabolizowana jest do postaci aktywnej. Blokując biosyntezę białka przez odwracalne wiązanie z podjednostką 50S rybosomu i zaburzenia procesu elongacji łańcucha polipeptydowego oraz wykazuje właściwości przeciwzapalne i aktywność przeciwutleniającą. Wywiera działanie bakteriostatyczne oraz bakteriobójcze w stopniu zależnym od stężenia w miejscu zakażenia i od wrażliwości drobnoustrojów^[12].

Miejscowo stosowana erytromycyna zaliczana jest również do podstawowych leków w terapii AV. Wytwarzana przez *Streptomyces erythreus* należy do naturalnych antybiotyków makrolidowych. Hamuje syntezę białek poprzez odwracalne wiązanie się z podjednostką 50S rybosomów,

Tab. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w trądziku zwyczajnym według Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

	Trądzik zaskórnikowy	Łagodny i umiarkowany trądzik grudkowo-krostkowy	Ciężki trądzik grudkowo-krostkowy	Trądzik ropowiczy Trądzik skupiony
Lek z wyboru	retinoid miejscowy	antybiotyk miejscowy + BPO (preparat łączony) lub retinoid miejscowy + BPO (preparat łączony)	antybiotyk doustny + retinoid miejscowy +/- BPO lub antybiotyk doustny + kwas azelainowy	doustna izotretynoina
Leki alternatywne	kwas azelainowy lub BPO lub kwas salicylowy	kwas azelainowy lub BPO lub retinoid miejscowy lub retinoid miejscowy + antybiotyk miejscowy (preparat łączony) lub PDT lub antybiotyk doustny* (+ retinoid miejscowy +/- BPO lub + kw. azelainowy)	doustna izotretynoina	antybiotyk doustny + kwas azelainowy lub antybiotyk doustny + retinoid miejscowy +/- BPO
Leki alternatywne dla kobiet	patrz: lek z wyboru	patrz: lek z wyboru	antyandrogen doustny + leczenie miejscowe**	antyandrogen doustny + antybiotyk doustny +/- BPO
Leczenie podtrzymujące	retinoid miejscowy +/- BPO lub kwas azelainowy			

wywierając działanie bakteriostatyczne i przeciwzapalne. Syntetyczna pochodna erytromycyny – cykliczny węglan erytromycyny, czyli fluoroerytromycyna, wykazuje dwukrotnie silniejsze działanie przeciwbakteryjne w stosunku do substancji macierzystej, trzykrotnie dłuższy biologiczny okres półtrwania oraz większe powinowactwo do receptorów w podjednostce 50S rybosomów. Ponadto charakteryzuje się mniejszą toksycznością oraz mniejszym minimalnym stężeniem hamującym (MIC – *Minimal Inhibitory Concentration*), a także wykazuje większą trwałość w kwaśnym środowisku^[13,14].

Miejscowe leczenie skojarzone

W terapii miejscowej trądziku pospolitego oprócz antybiotyków, zastosowanie znajdują również preparaty zawierające nadtlenek benzoilu (BPO), kwas salicylowy, retinoidy, kwas azelainowy, dapson (w Polsce niedostępny) oraz kombinacje powyższych substancji, które działają ze sobą synergistycznie. Leczenie skojarzone w AV ogranicza rozwój lekooporności, co ma zasadnicze znaczenie w miejscowej terapii antybiotykami oraz, uwzględniając złożony patomechanizm AV, umożliwia jednoczesne oddziaływanie na poszczególne elementy etiopatogenezy tego schorzenia. Obecnie leczenie skojarzone uznawane jest za podstawową strategię postępowania w przypadku miejscowej antybiotykoterapii. Zaleca się równoczesne stosowanie antybiotyków z BPO, ewentualnie z retinoidami. O zasadności dodawania BPO do miejscowych antybiotyków pisano już wcześniej, natomiast oceniając korzyści ze stosowania retinoidów z antybiotykiem, podkreśla się przede wszystkim zwiększenie skuteczności (lek keratolityczny + lek przeciwbakteryjny), zwiększenie penetracji antybiotyku i zmniejszenie działania drażniącego

retinoidów^[10,11]. W terapii skojarzonej możemy stosować kurację naprzemienną lekami z poszczególnych grup, aplikację różnych preparatów w różnych porach dnia (na noc, na dzień) lub zalecać użycie preparatów łączonych („dwa w jednym”). Zaletami leczenia skojarzonego w AV są ograniczenie lekooporności bakterii, zwiększone działanie przeciwzapalne, poprawa tolerancji i skrócenie czasu leczenia, co pozytywnie wpływa na skuteczność zalecanej terapii, a także na współpracę z pacjentem. Obok wyżej wymienionych, niewątpliwą zaletą stosowania preparatów łączonych jest zwiększony *compliance* pacjentów. Natomiast korzyścią związaną z naprzemiennym użytkowaniem preparatów należących do grup leków o różnych mechanizmach działania jest indywidualizacja terapii, umożliwiającą dostosowanie leczenia w zależności od zaawansowania choroby, tolerancji stosowanych leków, przeciwwskazań oraz preferencji pacjenta.

Tolerancja antybiotyków miejscowych jest bardzo dobra, a w piśmiennictwie opisano wyjątkowo rzadko występujące przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w wyniku stosowania miejscowej klindamycyny^[15]. Działania niepożądane, zwykle o niewielkim nasileniu, występują u jedynie 0-5% pacjentów, a do najczęstszych z nich zaliczamy: rumień, świąd, pieczenie oraz suchość skóry. Warto podkreślić, że u kobiet ciężarnych dopuszczalne jest stosowanie erytromycyny oraz klindamycyny, które według FDA zaliczane są do kategorii B (BPO, adapalen oraz tretynoina należą do kategorii C)^[8].

Podsumowanie

Antybiotyki w leczeniu miejscowym AV stanowią ważny element w algorytmie postępowania terapeutycznego według wytycznych dotyczących leczenia AV (zalece-

nia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego umieszczono w tabeli 1)^[9]. Najbardziej zasadne jest stosowanie antybiotyków w terapii skojarzonej, obejmującej preparaty zawierające obok antybiotyków nadtlenek benzoilu lub/i retinoid, co nie tylko zwiększa skuteczność i tolerancję leczenia, ale także zmniejsza ryzyko wystąpienia lekooporności.

Piśmiennictwo:

1. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999, 141, 297-300.
2. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 577-580.
3. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 474-485.
4. Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, AB13.
5. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J.: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003, 121, 20-27.
6. 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.
7. Zaenglein, Andrea L. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5): 945-973.
8. Szepietowski J, Kapińska-Mrowiecka M. Trądzik zwyczajny: patogenezą i leczenie. *Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Przegl Dermatol* 2012, 99, 649-673.
9. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:260-265.
10. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden J.J. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60 (supl. 5), S1-S50.
11. Del Rosse J.Q., Kim G.K.: Topical antibiotics therapeutic value or ecologic mischief? *Dermatol Ther* 2009, 22, 398-406.
12. Dreno B., Bettoli V., Ochendorf F., Perez-Lopez M., Mobacken M., Degreef W i in: An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 565-571.
13. Whitney K.M., Ditre C.M.: Management strategies for acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011, 4, 41-53.
14. Simonart T., Dramaix M.: Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005, 153, 395-403.
15. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol*. 1981;117:482-485.