



dr n. med. Małgorzata Mazur

Gabinet Dermatologii Lecznicznej w Poznaniu

## Rola klindamycyny w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego

**Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) jest powszechną chorobą okresu dojrzewania, a także coraz częściej spotykanym schorzeniem wieku dojrzałego (dotyczy nawet 5% kobiet i 1% mężczyzn po 40. roku życia). Najczęściej przebieg choroby jest łagodny (85%), jednak u 15% chorych może być ciężki. W Stanach Zjednoczonych trądzik pospolity spotykany jest u ponad 50 milionów osób<sup>[1,2]</sup>.**

### Obraz kliniczny zmian chorobowych

Choroba związana jest z nadczynnością gruczołów łojowych, a cechuje ją różne nasilenie zmian. Wyróżnia się trądzik łagodny, umiarkowany i postaci nasilone, przebiegające nierzadko z bliznowaceniem i pozostawianiem przebarwień. Wykwitami pierwotnymi, które pojawiają się na skórze twarzy, czasami też pleców i klatki piersiowej, są mikroczaskorniki (*microcomedo*) – zmiany w obrębie mieszkła włosowego, w którym gromadzą się masy keratynocytów oraz zaskorniki zamknięte (*closed comedo*, *whitehead*) – w postaci białawych grudek, a także zaskorniki otwarte (*open comedo*, *blackhead*) o czarnym zabarwieniu. Charakterystyczne dla choroby są też wykwity zapalne, do których należą: grudki (*papula*), krosty (*pustula*), guzki (*nodulus*), torbiele (*cystis*), ropnie (*abscessus*), które zlewając się ze sobą, tworzą często przetoki<sup>[2-4]</sup>.

Trądzik pospolity występuje u kobiet i u mężczyzn. Etiopatogeneza choroby jest bardzo złożona. Bierze się pod uwagę osobniczą, genetyczną skłonność do nadmiernego wytwarzania łoju i rogowacenia ujęć mieszków włosowych, działanie hormonów (szczególnie androgenów), obecność bakterii – głównie *Propionibacterium acnes*, a także czynniki immunologiczne, związane z indukowaniem stanu zapalnego. Aktualnie obowiązuje pogląd, że procesy zapalne poprzedzają nadmierne rogowacenie ujęć mieszków włosowych<sup>[1,2]</sup>.

### Leczenie trądziku

Leczenie trądziku wymaga indywidualnego podejścia do chorego – z uwzględnieniem wieku, płci, nasilenia zmian, obrazu klinicznego, przebiegu choroby, wcześniejszego leczenia, chorób towarzyszących, a nawet stanu emocjonalnego pacjenta. Odpowiednia współpraca

pacjent – lekarz, bazująca na zaufaniu i zrozumieniu problemu przewlekłego charakteru choroby, jest konieczna dla uzyskania dobrych rezultatów prowadzonej terapii.

Grupy leków do leczenia miejscowego trądziku:

- antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna),
- nadtlenek benzoilu,
- retinoidy (tretinoina, izotretinoina, adapalen, tazaroten),
- kwas azelainowy,
- preparaty złożone<sup>[1,2]</sup>.

W leczeniu trądziku stosuje się preparaty o działaniu komedolitycznym (np. izotretinoina doustna, miejscowo: retinoidy, nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy, kwas salicylowy, alfa-hydroksykwasy), przeciwbakteryjnym (np. tetracykliny ogólnie, miejscowo preparaty klindamycyny i erytromycyny), przeciwłojotokowym (np. estrogeny, leki antyandrogenowe) oraz przeciwzapalnym. Teorie wspomagające polegają na stosowaniu peelingów chemicznych, zabiegów laserowych, dermabrazji – co ma szczególne znaczenie w leczeniu powikłań potrądzikowych. W leczeniu miejscowym zaleca się terapię skojarzoną poprzez łączenie preparatów o różnym mechanizmie działania, np. antybiotyku z nadtlenkiem benzoilu lub retinoidem<sup>[1,2]</sup>.

Antybiotykoterapia miejscowa w trądziku ma działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne, umożliwia redukcję liczby *Propionibacterium acnes* w przewodach wyprowadzających gruczołów łojowych oraz na powierzchni skóry, hamuje chemotaksję neutrofilii (co zmniejsza miejscowy stan zapalny). Miejscowe antybiotyki kumulują się w mieszkcu włosowym i oddziałują poprzez mechanizmy przeciwzapalne i antibakteryjne. Antybiotyki zewnętrzne mają zastosowanie w postaciach grudkowo-krostkowych trądziku. W celu zwiększenia skuteczności antybiotykoterapii i zmniejszenia ryzyka oporności bakterii zaleca się ich łączenie, np. z nad-

tlenkiem benzoilu czy retinoidami<sup>[1,5]</sup>.

Preparaty zewnętrzne, zawierające w swym składzie antybiotyki, są z reguły dobrze tolerowane – rzadko obserwuje się objawy niepożądane (np. reakcje alergiczne i fototoksyczne). Z uwagi na dobrą tolerancję antybiotyki zewnętrzne mogą być aplikowane rano, co jest ich atutem, gdyż duża grupa preparatów przeciwtrądzikowych zalecana jest do stosowania w godzinach wieczornych<sup>[1]</sup>.

Jednym z antybiotyków zalecanych w stosowaniu miejscowym trądziku jest klindamycyna. Jest półsyntetyczną pochodną naturalnego antybiotyku – linkomycyny, zaliczaną do grupy linkozamidów. Mechanizm działania klindamycyny polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych poprzez zablokowanie rybosomów i innych struktur komórkowych niezbędnych do syntezy białek. Klindamycyna jest zaliczana do antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym (także bakteriobójczym), o szerokim spektrum działania. Klindamycyna może być stosowana ogólnie w sytuacji zakażeń układowych (w postaci doustnej i pozajelitowej) lub miejscowo w terapii trądziku pospolitego (w postaci płynu, emulsji, żelu lub kremu)<sup>[6]</sup>.

Klindamycyna obniża liczbę bakterii *P. acnes* zarówno na powierzchni skóry, jak i w przewodach gruczołów łojowych. Co więcej, preparat zmniejsza lokalny stan zapalny poprzez hamowanie chemotaksji granulocytów wielojądrowych i zmniejsza nawet o 50% poziom wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) na powierzchni skóry. Z drugiej strony działanie keratolityczne klindamycyny jest słabe, co tłumaczy zasadność stosowania terapii łączonej z preparatami o działaniu keratolitycznym<sup>[7]</sup>.

Preparaty klindamycyny, stosowane zewnętrznie w leczeniu trądziku, zalecane są u dorosłych i dzieci powyżej 12. lat dwa razy na dobę – rano i wieczorem lub raz na dobę w połączeniu z innymi substancjami leczniczymi (np. nadtlenkiem benzoilu czy re-

tinoidami). Przeciętny okres leczenia wynosi około 4-8-12 tygodni. U dzieci poniżej 12. lat bezpieczeństwo stosowania preparatu nie zostało określone. Przeciwwskazania do stosowania preparatów obejmują nadwrażliwość na klindamycynę, linkomycynę lub którykolwiek składnik preparatu. Podczas terapii należy unikać kontaktu preparatu z oczami, błonami śluzowymi oraz uszkodzoną skórą.

Klindamycyna jest lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane po stosowaniu miejscowym pojawiają się rzadko – są to zwykle reakcje związane z podrażnieniem skóry jak: pieczenie, świąd, rumień, nadmierne wysuszenie lub przetłuszczanie się skóry, zapalenie mieszków włosowych oraz kontaktowe reakcje alergiczne. W bardzo rzadkich przypadkach po stosowaniu klindamycyny na skórę mogą pojawić się ogólnoustrojowe działania niepożądane, jak ból brzucha, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, biegunki czy też rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Dane literaturowe podają taką możliwość, natomiast ryzyko jest niezwykle niskie. Tolerancja leku zazwyczaj jest bardzo dobra. Należy pamiętać jednak, iż równoczesne stosowanie miejscowe klindamycyny z innymi preparatami może doprowa-

dzić do wystąpienia skumulowanego efektu drażniącego<sup>[6,8]</sup>.

Przeprowadzono analizę dotyczącą stosowania antybiotykoterapii miejscowej i wykazano, iż preferowana w terapii jest klindamycyna w postaci 1% roztworu lub żelu<sup>[9]</sup>. Ciekawą postacią preparatu jest żel dostępny w butelce z pompką (spray), który umożliwia łatwiejszą terapię zmian na skórze owłosionej głowy czy zmian bardziej rozległych, np. na plecach. Ta nowa forma aplikacji (spray) jest niezwykle pomocna w terapii zmian zapalnych w okolicach, które wcześniej nie miały alternatywy poza preparatami w postaci roztworów czy lotionów.

Z uwagi na dostępność innych antybiotyków do terapii miejscowej przeprowadzono badania oceniające ewentualne różnice między preparatami. W badaniach Bernsteina i Jonesa wykazano, iż miejscowa erytromycyna w stężeniu 2% dostępna w postaci kremu, żelu, lotionu ma mniejszą skuteczności w porównaniu z klindamycyną z powodu wzrostu szczepów bakterii opornych na ten lek<sup>[10,11]</sup>.

W ostatnim czasie ukazały się wyniki badań porównujących stosowanie klindamycyny i erytromycyny w ambulatoryjnym leczeniu trądziku pospolitego w latach

1993-2012 w USA. W analizie wykazano wzrost stosowania klindamycyny oraz spadek erytromycyny<sup>[12]</sup>.

W badaniu Mokhtari i wsp. przeanalizowano skuteczność 1% żelu klindamycyny w porównaniu do 2% żelu azytromycyny. W 8-tygodniowym badaniu wzięło udział 40 pacjentów ze średnio nasilonym trądzikiem. Połowę twarzy smarowano preparatem z klindamycyną, a drugą połowę preparatem z azytromycyną. Redukcja zmian zapalnych była na podobnym poziomie. Wpływ na zmiany zapalne (grudki, krosty) był 2-3-krotnie wyższy niż na zaskórniki. Zadowolenie z terapii było porównywalne dla obu preparatów<sup>[13]</sup>.

W kolejnym badaniu porównano skuteczność 2% żelu klindamycyny z 5% żelem zawierającym nikotynamid w leczeniu średnio nasilonego trądziku. Badanie przeprowadzono w latach 2009-2010 w grupie 60 kobiet, u których stosowano preparaty przez okres 8 tygodni. Oceniono ASI (*Acne Severity Index*), który był porównywalny dla obu preparatów. Wykazano podobną skuteczność obu leków i dobrą tolerancję ich stosowania (działań niepożądanych nie odnotowano). Badanie potwierdziło bezpieczeństwo klindamycyny w terapii miejscowej trądziku<sup>[14]</sup>.

Khanna opublikował wyniki badania, którym objęto 26 pacjentów z umiarkowanie ciężkim trądzikiem, leczonych przez 12 tygodni preparatem klindamycyny 1% (12 pacjentów) i placebo (14 pacjentów). U 75% pacjentów stosujących miejscowo chlorowodorek klindamycyny zaobserwowano dobre i doskonałe odpowiedzi na leczenie (zmniejszoną liczbę zapalnych trądziku), co było potwierdzone statystycznie. Nie zaobserwowano natomiast różnic co do liczby zmian niezapalnych przy stosowaniu klindamycyny 1% i placebo. Badanie potwierdziło skuteczność klindamycyny w terapii miejscowej zmian zapalnych trądziku pospolitego<sup>[15]</sup>.

W leczeniu miejscowym trądziku pospolitego, poza skutecznością terapii, bardzo

ważna jest dobra tolerancja stosowanych leków. Klindamycyna okazała się być bezpieczna i dobrze tolerowana, co potwierdzono w badaniach<sup>[16]</sup>. Problemem dla klindamycyny i erytromycyny w przewlekłym stosowaniu zewnętrznym jest ryzyko rozwoju antybiotykooporności, co można zmniejszyć poprzez naprzemienne stosowanie innych leków miejscowych lub stosowanie terapii skojarzonej z inną substancją leczniczą (np. retinoidami lub nadtlenkiem benzoilu)<sup>[16]</sup>.

W badaniu Braathena porównano zewnętrzne stosowanie klindamycyny z tetracykliną przyjmowaną ogólnie. Zaobserwowano, iż to klindamycyna w terapii miejscowej ma większe działanie przeciwzapalne<sup>[17]</sup>.

Ciekawym zagadnieniem jest trądzik w ciąży, który często stwarza problemy terapeutyczne. Do nasilenia zmian chorobowych dochodzi w wyniku oddziaływania zmian hormonalnych podczas ciąży. W leczeniu terapią pierwszej linii są kwas azelainowy i nadtlenek benzoilu. W sytuacji zapalnej postaci trądziku można zastosować preparaty klindamycyny i erytromycyny w kombinacji z nadtlenkiem benzoilu. Klindamycyna jest zaliczana do kategorii B<sup>[1,18]</sup>. Bardzo ważne jest jednak, aby przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub w okresie karmienia piersią skonsultować się z lekarzem i wyjaśnić potencjalne zagrożenia i korzyści związane ze stosowaniem danego leku. Według danych charakterystyki produktu leczniczego, preparatu klindamycyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne. Nie należy stosować preparatu w okresie karmienia piersią<sup>[6]</sup>.

## Podsumowanie

Trądzik jest częstym schorzeniem dermatologicznym. Prawidłowe zasady terapii są ważne dla odpowiedniego leczenia pacjentów, którzy często wymagają terapii przewlekłej, modyfikowanej w zależności od

nasilenia choroby. Antybiotyki miejscowe, w tym klindamycyna, są często zalecane w Polsce z uwagi na ich łatwość aplikacji i dobrą tolerancję leczenia. Są lekami, które zajmują swoje ważne miejsce w leczeniu choroby, szczególnie postaci zapalnych trądziku. Według najnowszych wytycznych leczenia trądziku z 2016 roku pierwszą linią terapii w trądziku łagodnie nasilonym (w zależności od postaci choroby) są: nadtlenek benzoilu, retinoid miejscowy lub terapia łączona z zastosowaniem nadtlenku benzoilu i antybiotyku, retinoidu i antybiotyku lub nadtlenku benzoilu, retinoidu i antybiotyku<sup>[1]</sup>.

#### Piśmiennictwo:

1. Andrea L. Zaenglein, Arun L. Pathy, Bethanee J. Schlosser, Ali Alikhan et al.: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
2. Braun- Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C., *Dermatologia*, Wydawnictwo Cze-lej 2000, 10-14, 995-996.
3. Cunliffe W.J, Gollnick H.P.M.: *Acne. Diagnosis and management*. Martin Dunitz Ltd 2001.
4. Webster G.F, Rawlings A.V.: *Acne and its therapy*. Informa Healthcare USA, Inc, 2007.
5. Mills O Jr, Thomsberry 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.
6. <https://bazalekow.mp.pl/lek/82982,Normaclin-zel>.
7. Pastuszka M., Kaszuba A.: Role of topical combination drug containing clindamycin and ben-zoyl peroxide in the treatment of common acne *Postep Derm Alergol* 2012; XXIX, 4: 279–285.
8. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol*. 1981;117:482-485.
9. Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Topical tetracycline hydrochloride vs. topical clindamycin phosphate in the treatment of acne: a comparative study. *Int J Dermatol*. 1981;20:445-448.
10. Bernstein JE, Shalita AR. Topically applied erythromycin in inflammatory acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1980;2: 318-321.
11. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol*. 1981;117: 551-553.
12. Austin BA, Fleischer AB: The Extinction of Topical Erythromycin Therapy for Acne Vulgaris and Concern for the Future of Topical Clindamycin. *J Dermatolog Treat*. 2016 Jul 17:1-15.
13. Mokhtari F, G, A, Farhadi S, Nilforoushadeh M, Behfar S. Comparison effect of azithromycin gel 2% with clindamycin gel 1% in patients with acne. *Adv Biomed Res*. 2016 Apr 19;5: 72.
14. Shahmoradi Z1, Iraj F, Siadat AH, Ghorbaini A. Comparison of topical 5% nicotinamid gel ver-sus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013 Feb;18(2):115-7.
15. Khanna VN. Topical clindamycin hydrochloride 1% in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Vene-reol Leprol* 1990;56:377-80.
16. Guay DR. Topical clindamycin in the management of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Oct;8(15):2625-64.
17. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1984;43:71-5.
18. Chien AL1, Qi J2, Rainer B2, Sachs DL2, Helfrich YR2. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016 Mar-Apr;29(2): 254-62. doi: 10.3122/jabfm.2016.02.150165.