

dr n. med. Agnieszka Gerkowicz  
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej UM w Lublinie  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

# Zastosowanie miejscowej antybiotykoterapii w leczeniu trądziku zwyczajnego

**Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych chorób skóry, która w istotny sposób może obniżyć jakość życia pacjentów<sup>[1,2]</sup>. Charakteryzuje się występowaniem zaskórników, grudek, krost oraz nacieków zapalnych zlokalizowanych głównie na twarzy, plecach czy klatce piersiowej<sup>[2]</sup>.**

Objawy chorobowe pojawiają się u młodzieży i młodych dorosłych. Ocenia się, że nawet 80-100% osób w wieku 11-30 lat ma trądzik<sup>[2]</sup>. Mimo że szczyt zachorowań występuje w wieku młodzieńczym, w ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania trądziku u osób dorosłych<sup>[3,4]</sup>. Wykazano występowanie trądziku u 35,2% kobiet i 20,1% mężczyzn w wieku 30-39 lat, natomiast w grupie osób w wieku 40-49 trądzik dotyczył odpowiednio 26,3% kobiet i 12% mężczyzn<sup>[4]</sup>. U dzieci przeważnie pierwsze objawy trądziku pojawiają się ok. 12. roku życia, natomiast u 7% mogą wystąpić wcześniej<sup>[2]</sup>.

W praktyce klinicznej, w celu odpowiedniego dobrania leczenia, często stosuje się podział w zależności od nasilenia zmian. Za łagodny uznaje się trądzik zaskórnikowy, który charakteryzuje się występowaniem zaskórników zamkniętych oraz otwartych,

przeważnie zlokalizowanych na twarzy, a także łagodne postaci trądziku grudkowo-krostkowego. Trądzik średnio nasilony rozpoznaje się w przypadku występowania cięższego trądziku grudkowo-krostkowego, a także trądziku ropowiczego z pojedynczymi wykwitami. Za trądzik ciężki uważa się natomiast nasilony trądzik ropowiczy (często wykwity zlokalizowane są nie tylko na twarzy, ale również na plecach i klatce piersiowej i mogą ustępować z bliznowaceniem)<sup>[2]</sup>. Warto w tym miejscu podkreślić, że u większości chorych choroba ma przebieg łagodny, a tylko u 15% obserwuje się trądzik ciężki<sup>[2]</sup>.

Trądzik zwyczajny jest przewlekłą chorobą zapalną, o złożonej i wieloczynnikowej etiopatogenezie. Uważa się, że proces chorobowy dotyczy jednostki włosowo-lojowej, w obrębie której dochodzi do nadmiernej aktywności gruczołów lojo-

wych, zaburzeń rogowacenia, kolonizacji *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) oraz rozwoju stanu zapalnego<sup>[2,5]</sup>. *P. acnes* jest Gram-dodatnią bakterią, niewytwarzającą form przetrwalnikowych oraz zasiedlającą mieszki włosowe<sup>[5-7]</sup>. Ostatnio zwraca się uwagę na rolę *P. acnes* nie tylko w zapoczątkowaniu, ale również w podtrzymaniu procesów zapalnych w trądziku<sup>[8]</sup>. Warto również podkreślić, że w świetle obowiązujących poglądów dotyczących patogenezy trądziku to właśnie procesy zapalne poprzedzają wystąpienie zaburzeń keratynizacji<sup>[9]</sup>.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 roku antybiotyki stosowane miejscowo znajdują zastosowanie w łagodnym i umiarkowanym trądziku grudkowo-krostkowym, natomiast antybiotyki stosowane ogólnie rekomenduje się w cięższych postaciach<sup>[2]</sup>.

Wykazano, że miejscowo stosowane antybiotyki nie tylko zmniejszają lokalny stan zapalny, ale także redukują liczbę *P. acnes* w obrębie gruczołów łojowych. Klinicznie obserwuje się wówczas ustępowanie zarówno krost, jak i grudek. W mniejszym stopniu preparaty oddziałują na zmiany niezapalne<sup>[2,10-12]</sup>.

Do najczęściej stosowanych antybiotyków miejscowych należą erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny i klindamycyna<sup>[2,10,11]</sup>. Obecnie nie rekomenduje się w terapii miejscowej detreomycyny, tetracykliny, neomycyny oraz oksytetracyliny<sup>[2]</sup>.

Erytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym wykazującym aktywność głównie przeciw bakteriom Gram-dodatnim, w tym *P. acnes*, a także niektórym bakteriom Gram-ujemnym. Działanie to tłumaczy się zahamowaniem syntezy białek bakteryjnych na skutek wiązania tRNA<sup>[1,5]</sup>. Erytromycyna może być stosowana przez kobiety w ciąży (posiada kategorię B), natomiast brak jest danych na temat jej przenikania do mleka kobiecego po miejscowej aplikacji<sup>[13]</sup>.

Cykliczny węglan erytromycyny – jest pochodną erytromycyny o lepszych właściwościach farmakokinetycznych. Cykliczny węglan erytromycyny wywiera 2-3 krotnie silniejsze działanie w porównaniu do erytromycyny. Dodatkowo charakteryzuje się mniejszym minimalnym stężeniem hamującym i 3-krotnie dłuższym okresem półtrwania. Zwraca się również uwagę na większą trwałość tej postaci w środowisku kwaśnym<sup>[2,5,14,15]</sup>.

Miejscowe preparaty erytromycyny oraz pochodne zawierające cykliczny węglan erytromycyny są dobrze tolerowane, a działania niepożądane (takie jak: pieczenie, świąd, rumień, przesuszenie czy podrażnienie skóry w miejscu aplikacji) obserwowane są stosunkowo rzadko<sup>[1,2,5]</sup>. W Polsce dostępne są preparaty erytromycyny w postaci maści i roztworu 2-4% oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci 2,5% żelu i roztworu do stosowania na skórę. W preparatach złożonych zarejestrowanych w Polsce 4% erytromycyna występuje w połączeniu z 0,025% tretynoiną lub 1,2% octanem cynku, natomiast 2% erytromycyna w połączeniu z 0,05% izotretynoiną<sup>[2]</sup>.

Klindamycyna – należy do antybiotyków z grupy linkozamidów. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, a w wysokich stężeniach również bakteriobójcze. Mechanizm jej działania jest podobny do antybiotyków makrolidowych. Wykazuje aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim w tym *P. acnes* oraz Gram-ujemnym bakteriom beztlenowym<sup>[1,2,5]</sup>. Preparaty miejscowe są dobrze tolerowane, jednak czasami mogą pojawić się świąd, przesuszenie lub przetłuszczanie skóry, miejscowe podrażnienie, wyprysk kontaktowy oraz zapalenie mieszków włosowych. Klindamycyna może być stosowana przez kobiety w ciąży (kategoria B), nie zaleca się stosowania w czasie karmienia ze względu na

brak danych o jej przenikaniu do mleka kobiecego<sup>[13]</sup>. W Polsce preparaty klindamycyny dostępne są w postaci 1% roztworu, emulsji, żelu oraz w postaci preparatów łączonych zawierających 1% klindamycynę i 5% nadtlenek benzoilu lub 0,025% tetrynoinę<sup>[2]</sup>. W badaniu przeprowadzonym przez Kellett i wsp., w którym oceniano preferencje pacjentów dotyczące stosowania miejscowych preparatów zawierających antybiotyki, większość badanych wskazała na 1% fosforan klindamycyny w żelu jako preparat najbardziej spełniający ich oczekiwania<sup>[16]</sup>.

Z uwagi na przewlekły charakter trądziku, a także dobrą tolerancję leczenia i stosunkowo niewiele działań ubocznych miejscowe preparaty antybiotyczne są chętnie, często i długotrwale stosowane przez pacjentów<sup>[17]</sup>. Takie postępowanie może prowadzić do rozwoju lekooporności, która powoduje zmniejszenie odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie, wydłużenie leczenia, a nawet nawrót choroby<sup>[11]</sup>. Z uwagi na obserwowany wzrost antybiotkooporności oprócz stosowanej terapii zwraca się uwagę na możliwość szerzenia się lekooporności na *P. acnes* również drogą kontaktową<sup>[18]</sup>. Istotnym z punktu widzenia klinicznego zagadnieniem jest zjawisko oporności krzyżowej pomiędzy erytromycyną a klindamycyną<sup>[17]</sup>. Nie wszystkie badania potwierdzają występowanie tego zjawiska. Analiza licznych badań, w których stosowano miejscową erytromycynę lub klindamycynę, wykazała zmniejszenie skuteczności miejscowej erytromycyny, podczas gdy skuteczność terapii z miejscową klindamycyną była zachowana<sup>[11]</sup>. Ordynując pacjentowi miejscowe antybiotyki należy również uwzględnić możliwość przeniesienia lekooporności na inne bakterie znajdujące się na skórze<sup>[2,5]</sup>.

W celu uniknięcia rozwoju lekooporności u pacjentów z trądzikiem pospolitym Pol-

skie Towarzystwo Dermatologiczne nie zaleca stosowania miejscowych antybiotyków jako monoterapii, a także w połączeniu z antybiotykami doustnymi – zwłaszcza w przypadku stosowania antybiotyków o różnym mechanizmie działania. Zwraca się uwagę, że czas terapii preparatami zawierającymi miejscowe antybiotyki nie powinien przekraczać 12 tygodni, a ich aplikację należy zakończyć w przypadku ustąpienia zmian zapalnych<sup>[2]</sup>.

Obecnie rekomendowanym schematem postępowania jest miejscowa terapia skojarzona. Uważa się, że taka terapia nie tylko zwiększa skuteczność leczenia i skraca czas jego trwania, ale również może przyczynić się do ograniczenia działań ubocznych. Uwzględniając złożoną i wieloczynnikową etiopatogenezę trądziku zastosowanie terapii skojarzonej wydaje się szczególnie ważne. W licznych badaniach wykazano lepszą skuteczność terapii w przypadku terapii skojarzonej<sup>[13]</sup>. Terapia skojarzona może być prowadzona w sposób naprzemienny lub z zastosowaniem różnych preparatów aplikowanych w różnych porach dnia oraz z zastosowaniem preparatów złożonych. Terapia skojarzona preparatami jednoskładnikowymi umożliwia łączenie antybiotyków miejscowych z preparatami wykazującymi różne działanie (np. retinoid, nadtlenek benzoilu), a do tego mających różne stężenia i postaci. W przypadku terapii naprzemiennej z zastosowaniem miejscowych antybiotyków należy wprowadzać 5-7 dniowe przerwy, w czasie których na skórę aplikuje się nadtlenek benzoilu. Dołączenie nadtlenku benzoilu zmniejsza ryzyko rozwoju lekooporności oraz wpływa na zmniejszenie liczby istniejących już szczepów opornych<sup>[2,5]</sup>. Inną formą terapii jest aplikacja antybiotyku miejscowego 2 razy dziennie z dodatkowym zastosowaniem nadtlenku benzoilu lub miejscowego retinoidu wieczorem. Po-

łączenie miejscowych antybiotyków z retinoidami jest wskazane w przypadku współwystępowania zmian zapalnych oraz licznych zaskórników<sup>[2,5]</sup>. Prowadzi to także do nasilenia działania przeciwzapalnego, wpływa na dobrą tolerancję oraz skrócenie czasu leczenia. Wydaje się, że dzięki stosowaniu terapii naprzemiennej istnieje możliwość dostosowania leczenia do aktualnego stanu skóry pacjenta (w takcie terapii), co jest niemożliwe w przypadku stosowania preparatów złożonych<sup>[2,5]</sup>.

### Podsumowanie

Podsumowując, należy podkreślić, że miejscowe antybiotyki odgrywają istotną rolę w terapii trądziku. Istotne jest przestrzeganie zasad prawidłowego stosowania miejscowych antybiotyków. Polegają one m.in. na unikaniu monoterapii antybiotykami miejscowymi, nie łączeniu ich z antybiotykami stosowanymi ogólnie oraz przestrzeganiu czasu trwania terapii. Zastosowanie tych zasad wpływa na poprawę efektów leczenia oraz pozwala ograniczać działania niepożądane.

Piśmiennictwo:

1. Placek W, Romańska-Gocka K, Grzanka A. Leczenie miejscowe trądziku. *Przegl Dermatol* 2011; 98: 442–448.
2. Szepietowski J, Karpińska-Mrowiecka M, Kaszuba A. i wsp. Trądzik zwyczajny: patogenezą i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 649-673.
3. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 577-80.
4. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA i wsp. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:56-9.
5. Maj J, Jankowska-Konsur A. Preparaty jednoskładnikowe w leczeniu trądziku zwykłego.

- Dermatologia Praktyczna* 2016; 4: 1-4 reprint.
6. Bojar RA, Holland KT: Acne and Propionibacterium acnes. *Clinic Dermatol* 2004; 22: 375-379.
  7. Perry AL, Lambert PA: Propionibacterium acnes. *Lett Appl Microbiol* 2006; 42: 185-188.
  8. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 2-7.
  9. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG i wsp. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 20-7.
  10. Gelmetti C.: Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Therapy* 2008; 21: 187-195.
  11. Simonart T., Dramaix M.: Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005; 153: 395-403.
  12. Dreno B.: Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64: 2389-2397.
  13. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ i wsp. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 945-73.
  14. Sławiński W, Bojarska-Dahling H, Głabski T i wsp. The structure of erythromycin A cyclic carbonate. 1975; 94: 236-238.
  15. Pastuszka M, Kaszuba A. Rola preparatów jednoskładnikowych w leczeniu trądziku pospolitego. *Dermatologia Praktyczna* 2015; 4: 39-45.
  16. Kellett N, West F, Finlay AY. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne. A randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 524-32.
  17. Coates P, Vyaknam S, Eady EA i wsp. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 840-8.
  18. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V i wsp. 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.