



lek. med. Ewa Ring

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Miejscowa antybiotykoterapia w leczeniu trądziku zwyczajnego

Trądzik zwyczajny należy do najpowszechniejszych schorzeń skóry. Jest przewlekłą chorobą zajmującą najczęściej twarz, klatkę piersiową i plecy. Większość pacjentów zgłaszających się do lekarza szuka porady z uwagi na pogorszenie wyglądu w przebiegu choroby, jednak dla części głównym problemem są bolesne guzki i/lub bliznowacenie.

Wśród zmian w przebiegu trądziku różni się zmiany niezapalne (zaskórniki otwarte i zamknięte) i zapalne (grudki, krosty, nacieki zapalne, guzki, cysty). Diagnoza oparta jest na podstawie obrazu klinicznego. W niektórych przypadkach powinna być ona uzupełniona diagnostyką hormonalną w kierunku hiperandrogenizmu. Na trądzik zwykły choruje nawet 80-100% osób w wieku 11-30 lat. U większości osób ma przebieg łagodny, jednak 15% pacjentów choruje na postać ciężką. U kobiet szczyt zapadalności występuje pomiędzy 14. a 17. rokiem życia, u mężczyzn między 16. a 19. rokiem życia. U mężczyzn zmiany w przebiegu choroby są cięższe, natomiast w przypadku kobiet występują dłużej. Ciężki trądzik guzkowy występuje częściej u osób rasy białej. Badania na bliźniętach sugerują, że rolę mogą odgrywać czynniki genetyczne. Wczesny początek i większe nasilenie zmian występują u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym ciężkiego trądziku. Nierzadko zmiany w przebie-

gu trądziku utrzymują się także w dorosłym życiu – problem dotyczy do 50% pacjentów. Według dostępnych danych u osób powyżej 25. roku życia trądzik zwykły występuje aż u 54% kobiet i u 40% mężczyzn^[1,2].

Propionibacterium acnes jest bakterią Gram-dodatnią, nietworzącą spor, beztlenową, która występuje zwykle w głębszych częściach mieszka włosowego. W kontakcie z keratynocytami mieszka oraz komórkami proksymalnej części gruczołu łojowego. *P. acnes* może wpływać na różnicowanie keratynocytów i nasilenie lokalnego stanu zapalnego, odgrywając rolę w rozwoju zmian zapalnych w przebiegu trądziku, a także w powstawaniu mikrozaskórników we wczesnych etapach trądziku. *P. acnes* wpływa na wrodzoną odpowiedź immunologiczną, oddziałując na: receptory Toll-podobne, peptydy przeciwbakteryjne, receptory aktywowane przez proteazy, metaloproteinazy macierzy oraz zwiększając wydzielanie cytokin prozapalnych (interleukiny [IL] – 1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, czyn-

nika martwicy nowotworu α – TNF- α , czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF) przez ludzkie keratynocy, komórki gruczołów łojowych czy komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. Ponadto bakteria ta może promować tworzenie zaskórników przez wytwarzanie IL-1a i ewentualnie przyczyniać się do powstawania mikro-zaskórników poprzez insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF-I) oraz receptor I (IGF-IR)^[3]. Znaczenie *P. acnes* w rozwoju trądziku jest wielokierunkowe, choć jednoznacznie nie można określić, czy jest przyczyną, czy tylko kofaktorem lub „świadkiem” choroby^[4].

Cele terapii

Leczenie zmian trądzikowych powinno prowadzić do zmniejszenia ilości zmian zapalnych powodujących dyskomfort u pacjentów, poprawy wyglądu skóry oraz zapobiegania lub minimalizowania bliznowacenia. Właściwy wybór leczenia farmakologicznego powinien być uzależniony od rodzaju zmian w przebiegu trądziku (zaskórniki czyli zmiany zapalne) oraz jego nasilenia (trądzik łagodny, umiarkowany lub ciężki).

Leczenie miejscowe

W przypadku trądziku łagodnego i o umiarkowanym nasileniu standardem postępowania jest leczenie miejscowe. Do preparatów w terapii pierwszego rzutu należą: nadtlenuk benzoilu, antybiotyki miejscowe (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny) w połączeniu z nadtlenukiem benzoilu (aby zapobiec oporności bakterii) oraz miejscowe retinoidy (adapalen, retinaldehyd, tretynoina i izotretynoina). Ostatnie są używane u pacjentów, u których nie można uzyskać poprawy przy zastosowaniu nadtlenuku benzoilu. Leczenie miejscowe może być używane także jako element terapii w przypadku trądziku ciężkiego w połączeniu z leczeniem doustnym^[1,5].

Antybiotyki stosowane miejscowo

Najczęściej stosowanymi antybiotykami do stosowania miejscowego są klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny. Preparaty te są dobrze tolerowane przez pacjentów i przez to chętnie przez nich stosowane. Problemem staje się coraz bardziej powszechna oporność *P. acnes* na najczęściej stosowane antybiotyki. Wynika ona nie tylko ze stosowania danego preparatu przez konkretnego pacjenta, ale także poprzez szerzenie się jej drogą kontaktową (np. między rodzeństwem, między rówieśnikami)^[1,6]. Antybiotyki miejscowe są używane do redukcji zmian zapalnych – pod ich wpływem szybko ustępują grudki i krosty. Zalecane są w postaci trądziku zaskórnikowo-grudkowo-krostkowej bez cyst i przetok. Ich działanie polega na zmniejszeniu stanu zapalnego poprzez hamowanie chemotaksji neurofilów, zmniejszenie produkcji cytokin oraz wpływ na funkcję makrofagów. Redukcja ilości *Propionibacterium acnes* w gruczołach łojowych skutkuje mniejszą produkcją wolnych kwasów tłuszczowych, które powodują nasilenie stanu zapalnego. Pacjenci powinni stosować antybiotyki miejscowe regularnie, nie zaprzestawać zbyt wcześnie leczenia ani samodzielnie wydłużać czasu terapii. Zaleca się odstawienie antybiotyku po ustąpieniu zmian zapalnych. Pamiętać należy, aby preparatów tych nie używać dłużej niż 12 tygodni. Ważne jest, aby stosować nadtlenuk benzoilu przez 5-7 dni pomiędzy okresem stosowania antybiotyków lub równoległe z nimi^[1]. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego nie należy stosować antybiotyków miejscowych w monoterapii, należy także unikać jednoczesnego stosowania antybiotyków miejscowych i ogólnych^[1].

Klindamycyna

Klindamycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów, półsyntetyczną fluoropochod-

ną linkomycyny o działaniu bakteriostatycznym oraz bakteriobójczym. Jej skuteczność zależy od stężenia w miejscu zakażenia i od wrażliwości drobnoustrojów. Jej działanie przeciwbakteryjne wynika z blokowania biosyntezy białka przez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu oraz z zaburzania procesu wydłużania łańcucha polipeptydowego. Wykazuje aktywność wobec *Propionibacterium acnes*, jednakże bakteria ta jest w stanie rozwinąć oporność w stosunku do klindamycyny stosowanej miejscowo. Z tego powodu należy zmienić terapię, jeżeli nie uzyskuje się zadowalającego efektu w ciągu 4-8 tygodni. Klindamycyna działa przeciwzapalnie, co także przekłada się na jej skuteczność w leczeniu trądziku^[7].

Klindamycyna w Polsce dostępna jest w postaci płynu, emulsji i żelu. Na mniejsze obszary, takie jak twarz, wygodnie jest stosować preparat w tubie lub w butelce. Jednakże w przypadku leczenia dużych obszarów, np. pleców, przedniej powierzchni klatki piersiowej czy miejsc owłosionych najlepiej sprawdzi się preparat aplikowany w sprayu (żel w butelce z pompką). Taki sposób nakładania klindamycyny nie tylko jest wygodniejszy i szybszy, ale także bardziej higieniczny (aplikacja bezdotykowa). W ciąży antybiotyk ten ma kategorię B – krótkotrwałe użycie jest bezpieczne, jakkolwiek nie ma danych odnośnie do stosowania długotrwałego^[8].

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu wykazuje działanie antybakteryjne, przeciwzapalne, komedo- i keratolityczne. Cechuje się także brakiem pojawiania się lekooporności mimo długotrwałego używania. Można stosować go w monoterapii, ale także w leczeniu skojarzonym. Jego wadą są dość duże właściwości drażniące oraz możliwość odbarwiania włosów i tkanin (należy uprzedzić pacjentów). W trakcie leczenia należy unikać ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Z tego powodu początkowo zaleca

się stosowanie w mniejszych stężeniach i rzadziej. Dostępny jest w postaci kremów, żeli, roztworów do stosowania 1-2 razy dziennie. Radmimizowane, podwójnie zaślepiene badania pokazały, że u pacjentów z trądzikiem zwykłym leczonym klindamycyną w połączeniu z nadtlenkiem benzoilu osiągnięto większą redukcję zmian zapalnych^[9].

Podsumowanie

Leczenie miejscowe jest standardowym postępowaniem w leczeniu trądziku łagodnego i umiarkowanego. Miejscowe antybiotyki (w tym klindamycyna) są skutecznymi preparatami w leczeniu trądziku. Klindamycyna nie powinna być jednak stosowana w monoterapii z uwagi na rozwój oporności *P. acnes*. Za stosowanie klindamycyny i nadtlenku benzoilu jako dwóch oddzielnych leków daje możliwość indywidualnego dostosowania dawkowania do potrzeb danego pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Szepletowski J., Kapińska-Mrowiecka M, i wsp. Przegl Dermatol 2012, 99, 649-673.
2. Prevalence of facial acne in adults. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ - J. Am. Acad. Dermatol. - October 1, 1999; 41 (4): 577-80 .
3. *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. Isard O, Knol AC, Aries MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, Dréno B - J. Invest. Dermatol. - January 1, 2011; 131 (1): 59-66.
4. Shaheen B., Gonzalez M.: A microbial aetiology of acne: what is the evidence? Br J Dermatol 2011, 165, 474-485.
5. Comprehensive dermatologic drug therapy. Wolverton SE, ed. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
6. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. J Drugs Dermatol 2010;9:655-64.
7. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. Del Rosso JQ, Schmidt NF - Cutis - January 1, 2010; 85 (1): 15-24.
8. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: part 1. Pregnancy. Murase JE, Heller MM, Butler DC. J Am Acad Dermatol 2014;70:401.e1-14; quiz 415.
9. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, Swinehart JM, Schelling DJ, Klauda HC - J. Am. Acad. Dermatol. - October 1, 1997; 37 (4): 590-5.