



lek. med. Klaudia Rubas
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek
Szepietowski

Komentarz do aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczących leczenia trądziku pospolitego

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące trądziku zwyczajnego, pochodzące z 2012 roku, są cennym źródłem informacji dla lekarzy dermatologów. Mogą również posłużyć lekarzom innych specjalizacji, zwłaszcza medycyny rodzinnej oraz pediatrom, gdyż trądzik jest bardzo powszechnym zjawiskiem.

Niezmiernie ważne jest właściwe podejście do pacjenta i skuteczne leczenie tej choroby, ponieważ powoduje ona obciążenie psychiczne pacjentów porównywalne do tego, jakie niosą ze sobą choroby systemowe, np. cukrzyca, padaczka czy astma^[1]. Schorzenie to prowadzi do niskiej samooceny i obniżenia jakości życia^[2]. W skrajnych przypadkach dewastujący wpływ choroby podstawowej na psychikę pacjenta może nawet prowadzić do prób samobójczych^[3].

Przyjmuje się, że 80-100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia zostaje dotkniętych trądzikiem. Co więcej, zwrócono uwagę, że u ok. 50% pacjentów zmiany mogą utrzymywać się nawet w wieku dorosłym. Z obserwacji i danych literaturowych wynika, że w ostatniej dekadzie zwiększył się średni wiek osób zgłaszających się do lekarza z tym

problemem. Trądzik osób dorosłych definiuje się jako obecność zmian trądzikowych po 25. roku życia i dotyczy on w szczególności kobiet^[4]. Oczywiście spektrum zmian klinicznych jest bardzo szerokie: wyróżniono trądzik zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy, ropowiczy, bliznowaciejący oraz rzadsze postaci (takie jak piorunujący czy z wydrapania). Istotnymi problemami są bliznowacenie i przebarwienia pozostające po ustępujących zmianach, które dotyczą ok. 15% pacjentów. Bliznowacenie wynika zazwyczaj z głębokiego umiejscowienia zmian zapalnych, ale może powstać również z bardziej powierzchownych zmian u pacjentów z tendencją do bliznowacenia^[7]. Blizny mogą charakteryzować się zwiększoną zawartością kolagenu (hipertroficzne lub keloidy) bądź zmniejszeniem ilości kolagenu (blizny zanikowe)^[7].

W komentowanych wytycznych szeroko omówiono problem etiopatogenezy, na którą składają się: łojotok, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizację przez bakterie *Propionibacterium acnes* oraz rozwój stanu zapalnego. Podkreśla się jednak, że procesy te są siecią powiązań, a nie linearną sekwencją zdarzeń. Przyjmuje się, że istnieje szereg czynników o udowodnionym negatywnym wpływie na przebieg choroby, tj. hormony płciowe (okres przedmiesiączkowy), leki (steroidy anaboliczne, glikokortykosteroidy, ACTH, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, przeciwgruźlicze, halogenki, witamina B12 i barbiturany). Istnieją także czynniki, które być może zaostrzają przebieg choroby, jednak ich wpływ jest nadal dyskusyjny, np. dieta, słońce czy palenie papierosów. Dieta jest zagadnieniem często podejmowanym przez pacjentów. W związku z tym autorzy konsensusu sugerują, by rozważyć zbilansowaną dietę, redukując pokarmy o wysokim indeksie glikemicznym na rzecz pożywienia bogatszego w proteiny. Hiperglikemiczna dieta zwiększa bowiem poziom IGFI, który wydaje się odgrywać rolę w patogenezie trądziku zwyczajnego^[5].

Leczenie miejscowe jest podstawową formą terapii i może być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Niezmiernie ważną zasadą jest unikanie stosowania antybiotyków w monoterapii, gdyż nasila to lekooporność. Leki miejscowe nakładają się na całą powierzchnię skóry twarzy, a nie tylko punktowo, wskutek czego lek oddziałuje również na mikrozaskórnik. Do leków wykorzystywanych w monoterapii należą: retinoidy, nadtlenuk benzoilu i kwas azelainowy. Za granicą dostępny jest również miejscowy preparat z 7,5% dapsonem, który także znajduje zastosowanie w leczeniu zmian trądzikowych^[6].

Retinoidy miejscowe powodują normalizację keratynizacji oraz wykazują działanie

keratolitycznie i przeciwzapalne, a w minimalnym jedynie stopniu hamują funkcje gruczołów łojowych. Co więcej, zwiększają penetrację innych leków stosowanych miejscowo. W terapii miejscowej stosuje się tretynoinę, izotretynoinę, adapalen i tazaroten. Istotnym z punktu widzenia dobrej współpracy lekarz-pacjent jest uprzedzenie pacjenta o zaostrzeniu zmian skórnych podczas pierwszego miesiąca stosowania retinoidu miejscowego oraz o działaniach niepożądanych, takich jak podrażnienie skóry, rumień, złuszczenie, pieczenie i świąd. Objawy te można częściowo zmniejszać, stosując niekomedogenne środki nawilżające. Ponadto należy przestrzec pacjenta przed występującą podczas leczenia nadwrażliwością na światło, w związku z którą wymagane jest stosowanie fotoprotekcji. Przed włączeniem preparatu u kobiety w okresie rodowym należy wykluczyć ciążę – tretynoina i adapalen należą do kategorii C według FDA, a izotretynoina i tazaroten do kategorii X.

Nadtlenek benzoilu ma działanie komedo- i keratolityczne, przeciwbakteryjne, a co najważniejsze – cechuje się brakiem powstawania lekooporności pomimo długotrwałej terapii. Ta cecha sprawia, że staje się użytecznym lekiem w monoterapii, ale także w leczeniu skojarzonym z antybiotykami (celem zmniejszenia lekooporności). Nie wpływa na produkcję łoju^[9]. Podobnie jak retinoidy może dawać objawy podrażnienia miejscowego, rzadko natomiast odpowiada za alergiczne kontaktowe zapalenie skóry^[9].

Kwas azelainowy działa przeciwzapalnie i antybakteryjnie w kierunku *P. acnes* i *S. epidermidis* oraz słabo keratolitycznie. Kwas azelainowy redukuje ilość *P. acnes* na powierzchni skóry i w mieszkach włosowych^[8]. Co więcej, dzięki hamowaniu melanogenezy, ma zastosowanie w leczeniu przebarwień pozapalnych. Podobnie jak nadtlenuk benzoilu nie wywołuje antybiooporności.

W odniesieniu do miejscowej antybiotykoterapii autorzy konsensusu rekomendują klindamycynę, erytromycynę oraz cykliczny węgiel erytromycyny. Powszechnie podkreśla się jednak narastającą antybiotykooporność bakterii *P. acnes* w stosunku do stosowanych antybiotyków^[1,7,9]. Antybiotyki miejscowe są obecnie mniej skuteczne niż 15 lat temu^[9], dlatego wprowadzono zalecenia, które mają zapobiegać dalszemu szerzeniu się antybiotykooporności. Leczenie miejscowym antybiotykiem stosuje się do czasu, gdy zmiany zapalne ustąpią. Nie należy stosować go dłużej niż 12 tygodni, a w razie nieskuteczności po tym czasie konieczna jest zmiana na lek zewnętrzny bądź antybiotyk doustny. Antybiotyk miejscowy powinno się łączyć z nadtlenkiem benzoilu (BPO, *benzoyl peroxide*) lub stosować BPO przez 5-7 dni między okresami leczenia antybiotykiem. Należy unikać równoczesnego stosowania antybiotykoterapii miejscowej i ogólnej bez nadtlenku benzoilu, gdyż skutkuje to rozwojem antybiotykooporności, a nie poprawia efektów leczenia. W razie trądziku u kobiet ciężarnych rekomendowane antybiotyki miejscowe to klindamycyna i erytromycyna (kat. B).

W konsensusie podkreślono wiele zalet terapii skojarzonej, która zwiększa skuteczność i skraca czas leczenia. Można stosować leki naprzemiennie z poszczególnych grup, aplikować różne preparaty w różnych porach dnia lub stosować preparaty łączone typu 2w1. Podstawowa strategia to łączenie antybiotyku z BPO lub ewentualnie z retinoidem miejscowym. Patrząc od strony praktycznej, dla pacjenta najwygodniejszym jest stosowanie preparatów łączonych. W Polsce mamy do wyboru 6 zarejestrowanych połączeń substancji czynnych: nadtlenek benzoilu 3% + klindamycyna 1%, nadtlenek benzoilu 5% + klindamycyna 1%, nadtlenek benzoilu 2,5% + adapalen 0,1%, tretynoina 0,025% + erytromycyna 4%, izotretynoina

0,05% + erytromycyna 2%, erytromycyna 4% + octan cynku 1,2%.

Połączenie BPO 3% lub 5% i klindamycyny 1% cechuje się znaczną efektywnością, a podczas jego stosowania nie notowano lekooporności. Pierwsze efekty działania widoczne są już po 2 tygodniach od włączenia leczenia. Terapię tą cechuje również lepsza tolerancja w porównaniu z połączeniem BPO i adapalenu^[7]. W Polsce niedostępne jest połączenie BPO z erytromycyną. Połączenie adapalenu i BPO to jedyne w Polsce połączenie retinoidu z BPO, które istotnie szybciej redukuje liczbę zmian niż jego poszczególne składowe.

Podstawowym wskazaniem do leczenia ogólnego są umiarkowane i ciężkie postaci trądziku. Co jednak istotne, wskazania te można rozszerzyć do przypadków o mniejszym nasileniu, jeśli chorobie towarzyszy istotny spadek jakości życia, a także do przypadków z bliznowaceniem i przebarwieniami.

W przypadku antybiotyków ogólnych rekomenduje się grupę tetracyklin i makrolidów, a lekami z wyboru są limecyklina oraz doksycyklina. Limecyklina ma najmniejsze z grupy tetracyklin działanie fotouczulające. Włączając tetracykliny, należy poinformować pacjenta, aby przyjmował lek godzinę przed lub dwie po posiłku. Produkty chelatujące, zwłaszcza nabiał, powodują bowiem, że tetracykliny tracą swoje właściwości biologiczne. Nie należy również łączyć tetracyklin z retinoidami systemowymi, gdyż może to skutkować rozwojem *pseudotumor cerebri*. W przypadku doksycykliny należy pamiętać o jej silnym działaniu fototoksycznym. Jak wielokrotnie podkreślano, bezwzględnie należy unikać łączenia antybiotyków ogólnych z zewnętrznymi. Zalecając terapię ogólną, miejscowo rekomenduje się BPO lub retinoidy. Maksymalny czas leczenia to 3 miesiące, a pierwsze efekty ocenia się po 6-8 tygodniach. Tetracyklin nie stosuje się w ciąży i w trakcie kar-

mienia oraz przed 12. rokiem życia – w tych szczególnych przypadkach grupą zalecaną są makrolidy.

W konsensusie wiele uwagi poświęcono zastosowaniu doustnej izotretynoiny. Lek ten jest bardzo skuteczny w leczeniu trądziku, ponieważ działa na wszystkie podstawowe czynniki patogenetyczne. Wskazaniemi do zastosowania izotretynoiny są nie tylko ciężkie i bardzo ciężkie postaci trądziku, trądzik piorunujący i piodermia twarzy, ale również ciężkie i średnio nasilone postaci, które nie reagują na terapię konwencjonalne oraz trądzik z nawrotami po leczeniu konwencjonalnym. Ponadto wskazaniem jest także średnio nasilony trądzik grudkowo-krostkowy, który nie poprawia się po 2-3 cyklach konwencjonalnej, trzymiesięcznej antybiotykoterapii o 50% w stosunku do stanu wyjściowego. Izotretynoinę należy włączyć również wtedy, gdy trądzik ma tendencje do bliznowacenia oraz gdy towarzyszy mu nasilony łojotok. Terapię można także rozważyć w lżejszych postaciach trądziku, gdy chorobie towarzyszą dysmorfofobia lub inne zaburzenia psychiczne, a nawet skłonności samobójcze, spowodowane psychicznym obciążeniem, jakie niesie za sobą choroba podstawowa.

Rekomendowana dawka dobową mieści się w zakresie 0,5-1,0 mg na kilogram masy ciała na dobę, a dawka kumulacyjna to 120-150 mg na kilogram masy ciała na jeden cykl leczenia. Początkowa dawka rekomendowana to 0,5 mg na kilogram masy ciała na dobę, którą można stopniowo zwiększać. Podczas terapii nie jest wymagane leczenie miejscowe. U około 58,9-66,5% przypadków uzyskuje się trwałą remisję choroby. Izotretynoina doustna cechuje się większą skutecznością w leczeniu ciężkiej postaci guzkowej trądziku niż antybiotyki ogólne czy leczenie miejscowe^[7]. Terapię izotretynołą można w razie potrzeby powtórzyć, ale dopiero po 6 miesiącach od zakończenia ostatniego cy-

klu leczenia. Warto zaznaczyć, że nawroty mają zazwyczaj słabsze nasilenie niż wyjściowa postać trądziku.

W czasie terapii izotretynołą można spodziewać się klasycznych działań niepożądanych określanych jako *ro-dermatitis*, zależnych od dawki. Najczęściej występujące to: suchość czerwieni wargowej (100% pacjentów), suchość skóry (94,97%), rumień twarzy (66,21%), krwawienie z nosa (47,26%), zapalenie czerwieni wargowej (41,78%)^[10]. Warto uprzedzić o nich pacjenta i wskazać sposoby, które mogą minimalizować dokuczliwe objawy, m.in. nawilżanie emolientami całego ciała (z ominięciem miejsc, gdzie występują zmiany trądzikowe), stosowanie preparatów sztucznych łez, a także rezygnację z ze szkieł kontaktowych. Ponadto należy stosować fotoprotekcję. Inne, rzadziej występujące, działania niepożądane to: bóle mięśni, świąd skóry, nasilone złuszczenie naskórka, zmęczenie, bóle głowy i bóle stawów^[10].

Niezmiernie ważna jest świadomość teratogenności leku – może on spowodować poronienia samoistne, porody przedwczesne i wady rozwojowe, których ryzyko wynosi 20%. Dlatego też, poza wykluczeniem ciąży (oznaczenie beta HCG z moczu lub z surowicy), u pacjentki w okresie rozrodzonym należy dopilnować podpisania oświadczenia, że przez cały okres leczenia oraz miesiąc od zakończenia nie zajdzie w ciążę i że będzie stosować skuteczną antykoncepcję. Nie opisano poretinoidowych uszkodzeń płodu w przypadku, gdy izotretynoinę stosuje ojciec dziecka.

Inne badania, które należy zlecić przed włączeniem leczenia, to morfologia, pełny lipidogram, poziom aminotransferaz, a w szczególnych przypadkach poziom glukozy, fosfatazy zasadowej oraz CPK. Badania te powtarza się po miesiącu, a następnie, w razie braku odchyień, co 3 miesiące w trakcie terapii. Leczenie należy przerwać w przypadku wzrostu

aminotransferaz ponad 3 razy powyżej normy, a także przy wzroście cholesterolu całkowitego powyżej 300 mg/dl oraz trójglicerydów powyżej 500 mg/dl (według niektórych autorów przerywa się terapię dopiero przy wzroście cholesterolu powyżej 500mg/dl, a TAG powyżej 800 mg/dl). Przy odchyleniach w lipidogramie niższych od wyżej wymienionych, ale podwyższonych w stosunku do norm, zaleca się modyfikację diety.

Istotna jest również świadomość interakcji między izotretynoiną a innymi lekami. Co więcej, efektywność izotretynoiny może zmniejszać alkohol. Ostrożność należy zachować również w przypadku leczenia ketokonazolem, pochodnymi imidazolowymi, kwasem salicylowym, indometacyną, karbamazepiną. Jak już wcześniej wspomniano, należy bezwzględnie unikać połączeń izotretynoiny z tetracyklinami (ryzyko *pseudotumor cerebri*). Ważne, aby po 2 do 4 tygodni od zakończenia terapii izotretynoiną zastosować leczenie podtrzymujące miejscowym retinoidem przez około 6 miesięcy. Można zwiększać siłę jego działania oraz częstotliwość aplikacji. Takie działanie zapobiega nawrotom, podtrzymuje efekt terapii oraz działa redukująco na pozostałe blizny lub przebarwienia.

W przypadku kobiet skuteczną linią terapii może być również zastosowanie doustnej antykoncepcji. Większość dostępnych na rynku preparatów antykoncepcyjnych opiera się na działaniu zwiększonej dawki estrogenów w stosunku do progestagenów, co skutkuje zmniejszeniem stężenia androgenów i działaniem przeciwtrądzikowym. Pierwsze efekty działania następują po 3 miesiącach stosowania tabletek antykoncepcyjnych, z największą poprawą po 6 miesiącach stosowania^[11].

Lekiem, który może być stosowany w pojedynczych przypadkach (zwykle u kobiet z zaburzeniami metabolizmu androgenów po 30. roku życia w trądziku wieku do-

rosłego), jest spironolakton. Jest on jednak stosowany w tym wskazaniu *off-label*, o czym należy poinformować wcześniej pacjenta. Można łączyć go z tabletkami antykoncepcyjnymi oraz z miejscowymi retinoidami – takie połączenia są efektywne i dobrze tolerowane^[11]. Do najpowszechniejszych działań niepożądanych należą zaburzenia miesiączkowania, bóle głowy i zmęczenie^[13]. Dawka to 50 do 100 mg, większe mogą powodować nadmierne owłosienie, pogrubienie głosu, zaburzenia miesiączkowania, a u mężczyzn ginekomastię i spadek potencji. Spironolakton może powodować hiperkaliemię, jednak obecnie nie ma wskazań do monitorowania stężenia potasu u zdrowych kobiet między 18. a 45. rokiem życia^[12].

Obszernymi zagadnieniami są również właściwa pielęgnacja skóry trądzikowej oraz leczenie wspomagające. Do zmywania skóry rekomenduje się płyny micelarne, pianki i żele oraz delikatne mydła o kwaśnym pH. Istotne jest także nawilżanie skóry, przy czym należy unikać kremów tłustych oraz podłoży silnie olejowych. Preparaty z zawartością betahydroksykwasów oraz alfahydroksykwasów działają korzystnie poprzez działanie przeciwłojotokowe.

Dobrym działaniem cechują się także peelingsi chemiczne, np. z zastosowaniem kwasu salicylowego, pirogronowego, glikolowego i roztwór Jessnera. Zwraca się jednak uwagę, że zabiegi te mogą być wykonywane jedynie przez dermatologów lub chirurgów plastyków z odpowiednim doświadczeniem. Chemiczne peelingsi z kwasu glikolowego są dobrze tolerowaną i skuteczną opcją leczenia aktywnych zmian trądzikowych, natomiast kwas salicylowy jest lepszym wyborem w przypadku pacjentów z wyższym fototypem skóry, ponadto cechuje się szybszym działaniem niż kwas glikolowy^[14].

Pacjentki często pytają o możliwość wykonywania makijażu w czasie leczenia. Nie

jest on przeciwwskazany, jednak preparaty użyte do tego celu nie mogą mieć działania komedogennego, a w czasie wykonywania makijażu należy zastosować podstawowe zasady higieny. Jednocześnie zwraca się uwagę, że zabiegi mechanicznego oczyszczania skóry powinny być zaniechane, gdyż mogą prowadzić do szpecących blizn. W przypadku występowania torbieli ropnych dopuszczalny jest drenaż wykonywany przez lekarza z użyciem odpowiednich narzędzi i środków odkażających.

Podsumowując, leczenie trądziku jest zwykle procesem wielomiesięcznym, a na sukces składają się: dobra ocena stanu klinicznego, prawidłowy dobór leczenia oraz właściwa pielęgnacja skóry, a także uzyskanie zaufania pacjenta (co skutkuje jego dobrą współpracą z lekarzem). Po uzyskaniu wyleczenia niejednokrotnie konieczna jest likwidacja przebarwień pozapalnych i blizn. Obecnie dąży się jednak do jak najwcześniejszego włączenia skutecznego leczenia, które będzie zapobiegać m.in. bliznowaceniu.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A. i wsp. : Trądzik zwyczajny : patogenеза i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl. Dermatol., 2012 ; 99 : 649-673.
2. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP.: Acne and quality of life: impact and management. J EADV, 2015 ; 29 : 12-4.
3. Madhulika A. Gupta, Daiana R. Pur , Branka-Vujcic, Aditya K. Gupta : Suicidal behaviors in the dermatology patient. Clin. Dermatol., 2017; 35 : 302-311.
4. Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S.: Acne in woman. BJD, 2015 ; 172 : 20-6.
5. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. : Insulin-Like Growth Factor-I Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. AD, 2017 ; 29 : 20-25.
6. Zaina T. Al-Salama, Emma D. Deeks: Dapsone 7.5% Gel: A Review in Acne Vulgaris. AJCD, 2017, 18 : 139-145.
7. Nast A., Dreno B., Bettoli V. i wsp.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEADV, 2012; 26: 1-29.
8. Kosmadaki M., Katsambas A., : Topical treatment for acne. Clin. Dermatol., 2017; 35: 173-178.
9. J.L. López-Estebanza, P. Herranz-Pintob, B. Drénoc,: Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain., AEDV, 2017; 108: 120-131.
10. Brzeziński P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. : Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review., Dermatol. ther., 2017.
11. Trivedi M.K., Shinkai K., and Murase J.E.: A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women, Int J Womens Dermatol. 2017; 3: 44-52.
12. Plovanich M., Weng Q.Y., Mostaghimi A : Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. JAMA Dermatol. 2015; 151: 941-944.
13. Shaw J.C., White L.E. Long-term safety of spironolactone in acne: Results of an 8-year follow-up study. J Cutan Med Surg. 2002; 6 : 541-545.
14. Hassanain Al-Talib, Alyaa Al-khateeb, AyadHameed, and Chandrika Murugaiah: Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris: An Bras Dermatol. 2017 , 92: 212-216.