



lek. Małgorzata Maj
prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Klinika Dermatologiczna, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Tolerancja miejscowych leków przeciwbakteryjnych w leczeniu trądziku pospolitego

Trądzik zwykły, zwany również pospolitym (*acne vulgaris*), jest jedną z najczęstszych chorób skóry, dotyczącą nie tylko młodzieży w okresie dojrzewania płciowego, ale również osób dorosłych (trądzik osób dorosłych). Szczyt zachorowania to okres między 14. a 19. rokiem życia, aczkolwiek coraz częściej pierwsze wykwity trądzikowe pojawiają się przed okresem pokwitania. Ponad 85% przypadków trądziku zwykłego to trądzik zaskórnikowy i grudkowo-krostkowy. W pozostałym odsetku to trądzik ropowiczy, skupiony, torbielowaty, piorunujący, bliznowaciejący i z wydrapania.

Najczęstszą lokalizacją trądziku zwykłego są miejsca bogate w gruczoły łojowe, czyli twarz, okolica mostka (rynną łojotokowa przednia) i plecy, głównie w okolicy międzyłopatkowej (rynną łojotokowa tylna). Wykwitem pierwotnym jest mikroczaskórnik, ponadto mogą występować wykwity niezapalne (zaskórniki otwarte i zamknięte) oraz wykwity zapalne (grudki, krostki).

W leczeniu trądziku zwykłego ważne jest jego wczesne rozpoczęcie, co zwiększa prawdopodobieństwo uniknięcia progresji choroby oraz może zapobiec powikłaniom, takim jak blizny zanikowe, blizny przeroste, bliznowce, przebarwienia oraz problemy psycho-społeczne (w tym izolowanie się

osób chorych od otoczenia i depresja). W terapii można zastosować leki zewnętrzne (miejscowe) i doustne, a ich wybór wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Obejmuje ono m.in. wiek, płeć, postać choroby, dotychczasowe leczenie, plany prokreacyjne, alergię kontaktową na składniki preparatów w wywiadzie, stan emocjonalny i porę roku związaną z ekspozycją na promieniowanie słoneczne.

Terapia wyłącznie miejscowa znajduje zastosowanie w trądziku zaskórnikowym i grudkowo-krostkowym o łagodnym i średnim nasileniu. Leczenie miejscowe może być również uzupełnieniem leczenia ogólnego w cięższych postaciach trądziku oraz sta-

nowić terapię podtrzymującą po zakończeniu leczenia ogólnego (antybiotykoterapia, leczenie doustną izotretynoiną) i uzyskaniu stanu bezobjawowego^[1]. W leczeniu podtrzymującym, według dostępnych konsensusów, nie jest zalecana monoterapia miejscowymi antybiotykami czy nadtlakiem benzoilu. Jedyną sytuacją, w której nie ma wskazań do leczenia miejscowego, jest terapia doustną izotretynoiną.

W terapii miejscowej trądziku zwykłego zastosowanie znajdują preparaty, których działanie ukierunkowane jest na usunięcie podstawowych zjawisk etiopatogenetycznych choroby, w tym: namnażania bakterii *Propionibacterium acnes* (działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne), nadmiernego rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych (działanie keratolityczne i przeciwaskórnikowe), łojotoku (działanie przeciwłojotokowe, antyandrogenne) i towarzyszącego stanu zapalnego.

Jedną z grup leków zewnętrznych stosowanych w leczeniu trądziku zwykłego są preparaty o właściwościach przeciwbakteryjnych, czyli nadtlak benzoilu, kwas azelainowy i antybiotyki: erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny oraz fosforan klindamycyny. Słabe działanie przeciwbakteryjne (\pm) mają również retinoidy: tretynoina, adapalen i tazaroten.

Nadtlenek benzoilu powoduje redukcję liczby bakterii *Propionibacterium acnes* w wyniku powstania wolnych rodników tlenowych (silne działanie przeciwbakteryjne), ma niewielkie działanie komedolityczne, przeciwzapalne i keratolityczne^[1]. Działa również na bakterie *Staphylococcus sp.* Nie zaobserwowano występowania lekooporności przy jego stosowaniu. Z działań niepożądanych opisano: nadmierne złuszczenie, wysuszenie, rumień, obrzęk skóry, pieczenie, sporadycznie alergiczne kontaktowe zapalenie skóry i odbarwienie odzieży oraz włosów,

dlatego zalecane jest rozpoczynanie leczenia od niższych stężeń oraz sukcesywne zwiększanie stężenia substancji aktywnej i częstotliwości jej aplikacji przy jednoczesnym nawilżaniu skóry emolientami, aby uniknąć działań niepożądanych.

Kwas azelainowy, poza właściwościami przeciwbakteryjnymi, wykazuje również słabe działanie przeciwzapalne, przeciwłojotokowe, keratolityczne i komedolityczne^[1]. Jego unikalną cechą jest hamowanie melanoogenezy, dlatego stosowany jest w terapii przebarwień pozapalnych (hiperpigmentacji). Może być stosowany w okresie nasłonecznienia.

Antybiotyki (erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny, klindamycyna) mają działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i słabe komedolityczne. Są zwykle bardzo dobrze tolerowane. Erytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym wykazującym oporność krzyżową z linkomycyną i klindamycyną. Jej połączenie z cynkiem lub nadtlakiem benzoilu zmniejsza ryzyko powstania lekooporności. Ponadto erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny mogą być stosowane w okresie ciąży i laktacji (kategoria B według FDA). Klindamycyna, linkozamid – fluoropochodna linkomycyny, należy do linkozamidów. Może wykazywać oporność krzyżową z makrolidami. Skojarzenie klindamycyny z nadtlakiem benzoilu zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju lekooporności.

Monoterapia miejscowymi antybiotykami nie jest rekomendowana^[2], ponieważ zwiększa ryzyko rozwoju lekooporności^[3], która wzrasta na przestrzeni ostatnich lat i dotyczy zarówno erytromycyny, jak i klindamycyny^[4, 5]. Między innymi z tego powodu zalecane jest stosowanie tej grupy leków nie dłużej niż przez okres 12 tygodni i nielączenie ich z doustnymi antybiotykami. Rekomendowana jest natomiast terapia skojarzona lub naprzemien-

na. Leczenie naprzemienne pozwala na elastyczny dobór stężenia substancji aktywnych oraz częstości ich aplikacji i polega na stosowaniu np. antybiotyku 2 razy dziennie wraz z nadtlentkiem benzoilu raz dziennie, co ma z jednej strony zapobiegać powstaniu lekooporności, a z drugiej zwiększyć tolerancję leczenia. W konsensusie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego na temat patogenezы i leczenia trądziku zwykłego, opublikowanym w 2012 roku na łamach „Przeglądu Dermatologicznego”, w łagodnym i średnio nasilonym trądziku grudkowo-krostkowym uwzględnia się również możliwość naprzemiennego stosowania miejscowego antybiotyku i retinoidu, który zmniejsza ilość mikrozaskórników^[1]. Ponadto obserwowane jest przenoszenie cech lekooporności między różnymi gatunkami bakterii obecnymi na skórze.

Biorąc pod uwagę tolerancję miejscowych preparatów przeciwbakteryjnych, najmniejsze działanie drażniące (powodujące m.in. złuszczenie spowodowane nadmiernym wysuszeniem skóry, rumień i pieczenie skóry) wykazują antybiotyki erytromycyna i klindamycyna, dając jednocześnie ryzyko rozwoju antybiotykooporności^[1]. Istnieje ryzyko podrażnienia spojówek przy miejscowym stosowaniu erytromycyny na skórę twarzy. Natomiast w przypadku klindamycyny możliwe są pokrzywki, wzmożony łojotok, kontaktowe zapalenie skóry i zapalenie mieszków włosowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne. Z kolei nadtlenek benzoilu i kwas azelainowy mogą spowodować rumień, złuszczenie i pieczenie skóry, przy czym ten drugi rzadziej niż nadtlenek benzoilu, natomiast nie stwierdzono rozwoju lekooporności przy ich stosowaniu^[1]. Z opisywanych objawów ubocznych po zastosowaniu kwasu azelainowego mogą pojawić się również: świąd, ból lub parestezje w miejscu aplikacji, rumień, uczucie ciepła, odbarwienie skóry i kontaktowe zapalenie skóry.

Przy dokonywaniu wyboru preparatu terapeutycznego należy wziąć pod uwagę: rodzaj wykwitów, lokalizację zmian skórnych (uwzględniając grubość skóry), powierzchnię skóry objętej procesem chorobowym, stopień nawilżenia i wiek pacjenta. Na efektywność leczenia mają również wpływ wybór rodzaju i stężenia substancji czynnej oraz rodzaj podłoża, czyli postaci farmakopealnej (maść, krem, żel, roztwór).

Podczas rozmowy z chorym warto podkreślić, że leki powinny być stosowane na całą powierzchnię skóry, na której występują wykwity trądzikowe i po jej uprzednim oczyszczeniu, a w przypadku niektórych produktów (np. zawierających nadtlenek benzoilu) – odczekaniu ok. 15-20 minut, aby zminimalizować ryzyko podrażnienia. Bardzo istotne w wyborze leku są jego właściwości fotoalergiczne lub fototoksyczne oraz działanie teratogenne.

W leczeniu miejscowym w mało nasilonych postaciach trądziku zwykłego można stosować monoterapię lub terapię skojarzoną. Wyróżnia się trzy typy leczenia skojarzonego:

1. terapia naprzemienna – aplikacja wybranych substancji aktywnych w różnych dniach np. podczas leczenia antybiotykami miejscowymi robienie kilkudniowych przerw, w których stosowany jest przykładowo nadtlenek benzoilu, aby zapobiec rozwojowi lekooporności,
2. stosowanie różnych substancji aktywnych o różnych porach dnia,
3. preparaty łączone, czyli 2 w 1, tzn. dwie substancje aktywne w jednym preparacie, np. klindamycyna i nadtlenek benzoilu (3 lub 5%), adapalen (0,1 lub 0,3%) i nadtlenek benzoilu, tretynoina i erytromycyna, tretynoina i klindamycyna, izotretynoina i erytromycyna, erytromycyna i octan cynku.

W przypadku preparatów łączonych 2 w 1 zwiększa się z jednej strony *compliance*, natomiast z drugiej istnieje możliwość ograniczenia indywidualizacji terapii i elastycznego stosowania wybranej substancji czynnej oraz niekiedy zmniejszenie tolerancji leczenia, co rzadziej obserwowane jest w terapii naprzemiennej. Preparaty łączone są szczególnie wskazane u tych pacjentów, którzy niechętnie poddają się zbyt skomplikowanym procedurom terapeutycznym i choć relatywnie dają mało działań niepożądanych, to nie są ich pozbawione. Z tej samej przyczyny u osób zdyscyplinowanych można zastosować dwa oddzielne preparaty w terapii skojarzonej (patrz wyżej punkty 1 i 2), co pozwala na rozpoczęcie terapii niższymi stężeniami substancji aktywnej (stopniowo je zwiększając) oraz dostosowanie częstości aplikacji leku do indywidualnej wrażliwości skóry pacjenta. Warto podkreślić, że mała ilość działań niepożądanych przekłada się na lepszą współpracę z pacjentem, a tym samym na skuteczność terapii. Warunkiem *sine qua non* jest współpraca chorego.

Według autorów Konsensusu PTD dotyczącego patogenezы i leczenia trądziku zwykłego^[1] w monoterapii można zastosować: retinoidy, nadtlenek benzoylu i kwas azelainowy w trądziku zaskórnikowym i zaskórnikowo-grudkowym^[3, 6], natomiast antybiotyki zaleca się stosować w terapii skojarzonej.

Podsumowanie

Leczenie trądziku zwykłego warto rozpocząć jak najwcześniej, aby tym samym uniknąć powikłań w postaci bliznowacenia i przebarwień oraz zaburzeń psychospołecznych. W leczeniu miejscowym można stosować monoterapię lub terapię skojarzoną: naprzemienną, pojedyncze preparaty o różnych porach dnia lub preparaty łączone 2 w 1. Tolerancja leczenia zależy od substancji

aktywnej, podłoża farmakopealnego, częstości aplikacji, zastosowania preparatów jedno- lub dwuskładnikowych, postaci i stopnia zaawansowania choroby oraz preferencji pacjenta. Z jednej strony leczenie preparatami złożonymi (2 w 1) zmniejsza ryzyko rozwoju lekooporności oraz zwiększa *compliance*, z drugiej zmniejsza możliwość stosowania terapii naprzemiennej oraz indywidualizacji leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł.: Trądzik zwyczajny: patogenezа i leczenie? Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 649-673.
2. Gollnick HP., Bettoli V., Lambert J., Araviiskaia E., Binic I., Dessinoti C. i inni.: A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.
3. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R., Finlay A.Y. i inni.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV* 2012, 26 (supl. 1), 1-29.
4. Simonart T., Dramaix M.: Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005 Aug, 153(2), 395-403.
5. Lomholt HB., Kilian M.: Clonality and anatomic distribution on the skin of antibiotic resistant and sensitive *Propionibacterium acnes*. *Acta Derm Venereol* 2014 Sep, 94(5), 534-8.
6. Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG* 2006, 4, 293-300.
7. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden J.J. i inni.: 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.