



lek. Igor A. Bednarski¹

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak^{1,2}

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt^{1,2}

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Rola kwasu azelainowego w leczeniu skojarzonym trądziku pospolitego

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris* – AV) jest jedną z najczęściej występujących chorób w codziennej praktyce dermatologicznej, która mimo swojej powszechności bywa dużym wyzwaniem klinicznym. Ze względu na fakt, że trądzik jest chorobą przewlekłą i może utrzymywać się przez lata, paradygmatem terapeutycznym jest stosowanie bezpiecznego i skutecznego długotrwałego leczenia.

Biorąc pod uwagę coraz częstsze występowanie bakterii opornych na antybiotyki oraz wagę konsekwencji tegoż trendu, preferowaną formą terapii miejscowej trądziku jest kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania. Istnieje wiele różnych opcji leczenia miejscowego, które można stosować w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi terapeutycznej pacjentów. Chociaż antybiotyki odgrywają istotną rolę w leczeniu trądziku, nie powinny być stosowane w monoterapii, a długie cykle stosowania antybiotyków są odradzane^[1].

Brak wprowadzania do obrotu nowych antybiotyków i ich powszechne nadużywanie przez lekarzy wszystkich specjalności, prowadzące w rezultacie do rozwoju bakterii opornych na antybiotyki powoduje, że mamy do czynienia z zagrożeniem na poziomie globalnym. Niedawne dane opublikowane przez *Centre of Diseases Control* wskazują, że tylko w samych Stanach Zjednoczonych około 23000 zgonów jest wynikiem infekcji wielolekoopornymi szczepami bakterii. Trend ten przybiera na sile, o czym świadczyć może powstawanie

oporności na antybiotyki tzw. ostatniej szansy, m.in. kolistynę^[2].

W świetle powyższych danych, pozycja lekarzy dermatologów wydaje się być szczególnie. Według danych amerykańskich dermatologów stanowiąc zaledwie 1% całej populacji lekarzy, odpowiadają za wystawianie ok. 4,9% wszystkich recept na antybiotyki, z czego większość stanowią te stosowane w leczeniu trądziku pospolitego. Dlatego też coraz częściej podkreśla się wagę leczenia trądziku opartą o terapie skojarzone, sugerując także odchodzenie od monoterapii antybiotykowych^[3].

Trądzik jest chorobą o etiologii wieloczynnikowej, na której obraz kliniczny składa się powstawanie zarówno wykwitów niezapalnych (otwartych i zamkniętych zaskórników, mikrozaskórników i czopów w mieszkach włosowych) i zapalnych (grudek, krost, ropni i stwardniałych guzków). W jego etiopatogenezie wyróżnia się kilka procesów, m.in. kolonizację skóry bakteriami *Propionibacterium acnes*, nasiloną odpowiadającą zapalną, nadmierne wydzielanie sebum i nieprawidłowe rogowacenie. Proces zapalny jest szczególnie ważny w przypadku zespołów chorobowych, z ciężkim ogólnoustrojowym stanem zapalnym współistniejącym z opornym na leczenie trądzikiem, m.in. rzadkiego genetycznego zespołu PAPA (piodermii zgorzelinowej, jałowego zapalenia stawów, trądziku) czy też zespołu SAPHO (zapalenie błony maziowej stawów, trądzik, krostkowica dłoni i podeszew, hiperostozą i zapalenie kości)^[1].

Jak wykazują najnowsze badania, trądzik może być z powodzeniem leczony przy użyciu podejścia wielolekowego, z naciskiem na jego mechanizmy patogenetyczne. Chociaż trądzik nie jest spowodowany nadmierną kolonizacją przez *Propionibacterium acnes*, antybiotyki od dawna odgrywały główną rolę w terapii trądziku i często były stosowane w monoterapii. Do najczę-

stszych antybiotyków ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu trądziku należą tetracykliny (tetracyklina, doksycyklina, minocyklina, limecyklina) i makrolidy (erytromycyna), rzadziej linkozamidy (klindamycyna). Uważa się, że działanie terapeutyczne antybiotyków podawanych układowo wynika przede wszystkim z ich właściwości przeciwwzapalnych, co w szczególności dotyczy tetracyklin. Spośród miejscowych antybiotyków zastosowanie znajdują klindamycyna i erytromycyna^[4].

Ogólnoustrojowe i miejscowe nadużywanie antybiotyków w leczeniu trądziku doprowadziło do zmiany wzorców oporności *Propionibacterium acnes*. Podczas gdy w latach 70. ok. 20% szczepów *Propionibacterium acnes* wykazywało oporność na antybiotyki, obecnie mówi się, że jest to około 2/3 szczepów. Biorąc pod uwagę ryzyko związane z używaniem antybiotyków, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu tej klasy leków podczas leczenia trądziku i w miarę możliwości rozważyć ich wykorzystanie w terapii skojarzonej. Jednym z lepszych i mającym uzasadnienie kliniczne leków, które mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym, również wespół z antybiotykami jest kwas azelainowy. Kwas azelainowy, będący produktem ubocznym metabolizmu grzybnia *Malassezia*, po raz pierwszy zwrócił uwagę dermatologów jako czynnik hipopigmentacyjny, co zainspirowało naukowców do badań nad jego zastosowaniem w leczeniu przebarwień. Mechanizm działania kwasu azelainowego obejmuje zmniejszenie namnażania *Propionibacterium acnes*, normalizację rogowacenia i bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie wytwarzania rodników ponadtlenkowych przez neutrofile, co sprawia, że jest dobrym wyborem w przypadku leczenia trądziku pospolitego.

Dotychczasowe badania wykazały, że 20% kwas azelainowy w kremie jest sku-

teczny w redukcji wykwitów zapalnych i niezapalnych w trądziku, a jego działanie jest porównywalne do innych miejscowych sposobów terapii – 0,05% tretynoiny w kremie, 10% nadtlenku benzoilu w żelu i 2% erytromycyny w maści. W badaniu z udziałem 289 pacjentów z trądzikiem zaskórnikowym kwas azelainowy okazał się tak samo skuteczny jak tretynoina w 0,05% kremie w zmniejszaniu liczby zaskórników^[5]. Podobne wyniki odnotowano w badaniu na 306 pacjentach z trądzikiem grudkowo-krostkowym porównującym skuteczność kwasu azelainowego i erytromycyny^[6] – w tym wypadku istotną poprawę kliniczną zaobserwowano u 72% pacjentów leczonych kwasem azelainowym, a tylko u 67% pacjentów leczonych erytromycyną. Oprócz swojej skuteczności, kwas azelainowy ma wysoki profil bezpieczeństwa i cechuje się niewielką ilością działań niepożądanych, przebiegających najczęściej pod postacią rumienia oraz łuszczenia się skóry^[6].

Chociaż kwas azelainowy jest skutecznym w monoterapii, wielu dermatologów preferuje łączenie go z innymi substancjami. W 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność monoterapii kwasem azelainowym przeciwko połączeniom kwasu azelainowego z 4% nadtlenkiem benzoilu, 1% klindamycyną w żelu, 0,025% tretynoiny w kremie i 3% erytromycyną/5% nadtlenkiem benzoilu w żelu wykazano, że stosowanie którejkolwiek z tych terapii związane jest z istotną poprawą stanu skóry, jednak skuteczność monoterapii kwasem azelainowym jest mniejsza, niż w przypadku stosowania terapii skojarzonych^[7]. Połączeniem najbardziej skutecznym, redukującym nasilenie zmian zapalnych (grudek, krost) już w 4. tygodniu terapii okazało się wykorzystanie kwasu azelainowego razem z erytromycyną i nadtlenkiem benzoilu. W 12 tygodniu ba-

dania klindamycyna i erytromycyna/nadtlenek benzoilu wykazywały podobną skuteczność. Chociaż pozostałe metody leczenia również redukowały nasilenie zmian skórnych, różnice między nimi okazały się nieistotne statystycznie. W przypadku redukcji nasilenia zmian niezapalnych (zaskórniki), największą skutecznością charakteryzowało się połączenie kwasu azelainowego z samym nadtlenkiem benzoilu^[7]. W innym badaniu na 58 pacjentach porównano skuteczność dwóch terapii skojarzonych – AZA z 4% nadtlenkiem benzoilu oraz AZA z 3% erytromycyną/5% nadtlenkiem benzoilu. Połączenie AZA z nadtlenkiem benzoilu okazało się być wysoce skuteczne w redukcji zarówno zmian zapalnych, jak i niezapalnych. Dodatkowo ten sposób terapii związany był z mniejszą ilością działań niepożądanych (świądu, pieczenia, suchości skóry)^[8]. Chociaż terapia skojarzona trądziku najczęściej stosowana jest miejscowo, istnieje także możliwość miejscowego zastosowania AZA z doustnie podawaną minocykliną, która chociaż mniej skuteczna niż doustna izotretynoina, jest lepiej tolerowana przez pacjentów. W badaniu przeprowadzonym przez Gollnicka i wsp. wykazano, że ten sposób leczenia jest szczególnie wskazany w terapii trądziku pospolitego o dużym nasileniu u osób niemogących przyjmować izotretynoiny, w szczególności kobiet w wieku rozrodczym^[9].

Podsumowując, kojarzenie leków działających na różne mechanizmy uczestniczące w powstawaniu trądziku pospolitego wydaje się być jedną z najlepszych metod leczenia miejscowego. Kwas azelainowy, stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, ma kilka zalet, do których należą: brak powstawania oporności bakterii, skuteczność w leczeniu wykwitów zapalnych i niezapalnych i niewielka ilość działań niepożądanych, co potwierdzają badania kliniczne i doświadczenie lekarskie.

Piśmiennictwo:

1. C.C. Zouboulis, Acne as a chronic systemic disease, Clin. Dermatol. 32 (2014) 389-396. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.005.
2. A.J. Cooper, V.R. Harris, Modern management of acne, Med. J. Aust. 206 (2017) 41-45. doi:10.5694/mja16.00516.
3. M.T. Leccia, N. Auffret, F. Poli, J.-P. Claudel, S. Corvec, B. Dreno, Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance, J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 29 (2015) 1485-1492. doi:10.1111/jdv.12989.
4. M. Toyoda, M. Morohashi, An Overview of Topical Antibiotics for Acne Treatment, Dermatology. 196 (1998) 130-134. doi:10.1159/000017846.
5. A. Katsambas, K. Graupe, J. Stratigos, Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin., Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh). 143 (1989) 35-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2528257> (accessed June 14, 2018).
6. K. Graupe, W.J. Cunliffe, H.P. Gollnick, R.P. Zaumseil, Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports., Cutis. 57 (1996) 20-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8654128> (accessed June 14, 2018).
7. B. Solomon, R. Feinstein, Azelaic acid 20% cream monotherapy compared to azelaic acid 20% cream combination therapy in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris., in: 56th Annu. Meet. Am. Acad. Dermatology, 1998.
8. D. Shragar, G. Webster, Azelaic acid 20% cream combined with benzoyl peroxide 4% gel compared to Benzamycin gel in the treatment of acne vulgaris., in: 57th Annu. Meet. Am. Acad. Dermatology, 1999.
9. H.P. Gollnick, K. Graupe, R.P. Zaumseil, Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne., Eur. J. Dermatol. 11 (n.d.) 538-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701404> (accessed June 14, 2018).



**ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY
W RĘKACH PROFESJONALISTÓW**



- DIAGNOSTYKA, PROFILAKTYKA I LECZENIE CHOROÓB SKÓRY
- DERMATOCHIRURGIA
- DERMATOLOGIA ESTETYCZNA

www.dermoklinika.pl / Łódź, ul. Kościuszki 93 / tel.: 42 230 96 57; 692 065 698 / fax: 42 636 06 61