



dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

## Preparaty złożone w miejscowym leczeniu trądziku zwyczajnego

**Trądzik jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry o etiologii wieloczynnikowej. Występuje u 80-100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia i w 85% przypadków ma przebieg łagodny. Wykwity skórne w 95% zlokalizowane są na twarzy i górnych okolicach tułowia. Etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa i zaliczamy do niej: nadprodukcję łoju oraz zmiany w składzie sebum, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizację gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acne* oraz rozwój stanu zapalnego.**

Na rozwój trądziku wpływają złożone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Obecnie rozwój zmian zapalnych przypisuje się między innymi udziałowi limfocytów T CD4+ i makrofagów oraz prozapalnym cytokinom (III i II 6), które mają zdolność stymulacji proliferacji keratynocytów i działania proko-medogennego<sup>[1]</sup>. W procesie powstawania stanu zapalnego podstawową rolę odgrywa interakcja między jednostką włosowo-łojową a zasiedlającymi ją mikroorganizmami, w tym *P. acnes* oraz sebocyty i produkowane przez nie łoje<sup>[1]</sup>. Trądzik jest powszechną chorobą wieku młodzieńczego, ale coraz częściej występuje też w wieku dorosłym. Głównym celem terapii trądziku jest złagodzenie objawów skórnych lub ich usunięcie oraz zapobieganie ich następstwom – bli-

znowaczeniu i przebarwieniom pozapalnym. Terapia miejscowa jest podstawowym postępowaniem w przypadku zmian trądzikowych i zwykle jest skuteczna u około 60% pacjentów, natomiast w umiarkowanych i ciężkich postaciach trądziku zalecane jest dołączenie leczenia ogólnego. W leczeniu miejscowym zwalczane jest nadmierne rogowacenie ujęć jednostek włosowo-łojowych, hamowane namnażanie *P. acne* oraz łojetok.

W leczeniu miejscowym trądziku wykorzystuje się retinoidy, antybiotyki miejscowe, nadtlenek benzoilu oraz kwas azaleinowy.

### Miejscowe retinoidy

W terapii miejscowej stosujemy retinoidy I i III generacji – tretinoinę, tazaroten i adapalen<sup>[2]</sup>. Związki te normalizują keratyni-

zację oraz zapobiegają powstawaniu mikro-zaskórników<sup>[3]</sup>. Wykazują również bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez supresję receptora TLR oraz hamowanie produkcji interleukin i chemotaksji neutrofilów. Najczęściej są stosowane raz dziennie (na noc), na całym obszarze skóry zajętej przez trądzik. Początkowo mogą powodować zaostrzenie stanu dermatologicznego, zwykle jednak pod koniec 2 miesiąca terapii obserwujemy istotną poprawę stanu klinicznego oraz ustąpienie podrażnień.

### Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu jest lipofilnym lekiem do stosowania zewnętrznego. Wykazuje zarówno właściwości przeciwbakteryjne, jak i komedo- i keratolityczne. Cechuje go brak powstawania lekooporności pomimo długotrwałej terapii. W Polsce dostępny jest w stężeniach od 4-10% w postaci kremów, żeli oraz roztworów do stosowania 1-2 razy dziennie. Lek jest zalecany w monoterapii w przypadku łagodnych i umiarkowanych zmian trądzikowych<sup>[4]</sup>. Znalazł też szerokie zastosowanie w leczeniu skojarzonym np. z antybiotykami miejscowymi. Udowodniono, że jego działanie w redukcji wykwitów trądzikowych możemy obserwować wcześniej niż to ma miejsce w przypadku zastosowania tretinoiny<sup>[5]</sup>.

### Kwas azelainowy

Wykazuje działanie przeciwzapalnie, keratolitycznie oraz zmniejsza łojotok. Ma właściwości antybakteryjne zarówno w odniesieniu do *P. acne*, jak i *Staphylococcus epidermidis*<sup>[6]</sup>. Hamuje melanogenezę i zmniejsza prawdopodobieństwo powstania przebarwień pozapalnych. Zalecany jest w monoterapii zarówno zmian zapalnych, jak i niezapalnych w łagodnych i umiarkowanych odmianach trądziku. Występuje

w stężeniach 15-20% w postaci kremów i żeli. Stosowany jest najczęściej 2 razy na dobę w okresie do 6 miesięcy. Może być stosowany u kobiet w ciąży i nie ma właściwości fototoksycznych.

### Antybiotykoterapia miejscowa

Antybiotyki miejscowe powodują szybkie ustępowanie grudek, krost oraz stanu zapalnego. Znalazły one zastosowanie w leczeniu łagodnych postaci trądziku grudkowo-krostkowego. Rekomendowanymi antybiotykami do stosowania zewnętrznego, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, są: klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węglan erytromycyny. Antybiotyki te są bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów<sup>[7]</sup>. Dostępne są preparaty klindamycyny w postaci płynu (1%), emulsji i żelu, erytromycyny w roztworze (2-4%) i maści oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci żelu (2,5%), płynu i maści (1%). Preparaty miejscowe klindamycyny i erytromycyny mogą być bezpiecznie stosowane w ciąży<sup>[8]</sup>. Klindamycyna to antybiotyk z grupy linkozamidów, półsyntetyczna pochodna naturalnego antybiotyku – linkomycyny stosowana miejscowo działa przeciwbakteryjnie, redukuje liczbę *P. acnes*, ogranicza stan zapalny przez hamowanie chemotaksji granulocytów wielojądrzastych, zmniejsza liczbę powierzchniowych wolnych kwasów tłuszczowych oraz wykazuje słabe działanie komedolitycznie. Kuracja klindamycyną rzadko powoduje działania niepożądane, reakcje alergiczne i fototoksyczne. Erytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, wykazujących działanie bakteriostatyczne wskutek wiązania się z podjednostką 50 S rybosomu. Działa na niektóre bakterie gram-ujemne i gram-dodatnie, w tym *P. acnes*. Stosowana miejscowo praktycznie nie przenika do krwi. Bardzo rzadko powoduje działania uboczne w postaci

nadwrażliwości, pieczenia, zaczerwienienia i wysuszenia naskórka. Jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Antybiotyki miejscowe nie powinny być powszechnie stosowane w monoterapii trądziku ze względu na narastającą lekooporność. W przypadku antybiotyków miejscowych wykorzystywanych w leczeniu trądziku, możemy zastosować kilka rodzajów terapii, dostosowując je do potrzeb oraz możliwości aplikowania preparatów przez danego pacjenta. W terapii naprzemiennej podczas przewlekłego leczenia antybiotykiem robimy 5-7 dni przerwy, w czasie których pacjent leczony jest nadtlenkiem benzoilu.

### Miejscowe leczenie skojarzone

Terapia skojarzona redukuje ryzyko rozwinięcia się antybiotykooporności oraz prowadzi do eradykacji uodpornionych szczepów *P. acnes*.

Można aplikować różne preparaty w różnych porach dnia, w połączeniach: antybiotyk i nadtlenek benzoilu lub antybiotyk miejscowy i retinoid. Bardzo wygodne dla pacjenta jest stosowanie preparatów łączonych. W Polsce dostępne są preparaty zawierające połączenie tretinoiny 0,025% i erytromycyny 4%, izotretinoiny 0,05% i erytromycyny 2%, erytromycyny 4% i octanu cynku 1,2%, klindamycyny 1% i nadtlenku benzoilu 5%, oraz klindamycyny 1% i tretinoiny 0,025%<sup>[1]</sup>. Dzięki takiemu połączeniu istnieje możliwość indywidualizacji leczenia trądziku, czyli doboru odpowiedniej dla pacjenta dawki obu leków. Synergistyczne działanie preparatów łączonych zwiększa skuteczność terapii, pozwala na lepszą współpracę z pacjentem a tym samym istotnie wpływa na osiągnięcie lepszych wyników leczenia w krótszym czasie. Szczególnym preparatem łączonym jest erytromycyna 4% i octan cynku 1,2% stosowanym w profilaktyce lekooporności<sup>[1]</sup>.

Lek należy nakładać na skórę całej twarzy lub inne zmienione miejsca (nie tylko samą zmianę chorobową) dwa razy na dobę. W badaniach preparat ten okazał się bardziej skuteczny niż erytromycyna czy miejscowo aplikowana klindamycyna<sup>[1,8,9]</sup>, a także oddziaływał na *P. acnes* odporne na erytromycynę<sup>[10]</sup>. Langner i wsp.<sup>[11]</sup> w swoim badaniu wykazali taką samą skuteczność połączenia erytromycyny z cynkiem, jak klindamycyny z nadtlenkiem benzoilu. Natomiast w przypadku połączenia erytromycyny z cynkiem pierwsze efekty leczenia trądziku były widoczne zdecydowanie szybciej<sup>[11]</sup>. Preparaty cynku stosowane miejscowo w połączeniu z antybiotykami działają przeciwzapalnie i redukują liczbę bakterii *P. acnes* poprzez hamowanie lipazy i zmniejszanie liczby wolnych kwasów tłuszczowych<sup>[12,13]</sup>. Dodatkowo cynk zmniejsza produkcję sebum poprzez działanie antyandrogenowe<sup>[13,14]</sup>. Udowodniono, że cynk blokuje aktywność 5- $\alpha$ -reduktazy<sup>[15,16]</sup> oraz hamuje ekspresję TLR-2 na keratynocytach i produkcję IL-6<sup>[14]</sup>. Cynk jest pierwiastkiem śladowym, który odgrywa bardzo ważną rolę w metabolizmie komórkowym i stabilizacji błon komórkowych. Jest składnikiem wielu układów enzymatycznych, w których albo jest koenzymem, albo stanowi integralną część samego enzymu. Ponadto warunkuje prawidłową czynność układu odpornościowego. Miejscowo cynk jest stosowany w dermatologii na trudno gojące się rany, przewlekłe stany zapalne skóry, wykwity skórne z nadkażeniem bakteryjnym oraz w przypadku świądu. Preparaty z cynkiem ponadto zapobiegają przebarwieniom pozapalnym skóry, rozjaśniają skórę oraz wyrównują jej koloryt.

### Podsumowanie

Leczenie trądziku wymaga starannej selekcji leków przeciwtrądzikowych zgodnie ze stanem klinicznym, uwzględnieniem indywi-

dualnych potrzeb pacjenta oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Miejscowe leczenie skojarzone zwiększa skuteczność terapii, skraca czas leczenia oraz zmniejsza zarówno częstość występowania działań niepożądanych jak i ryzyko wystąpienia lekooporności. Leczenie miejscowe może być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z lekami ogólnymi.

#### Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeł Dermatol* 2012, 99:649-673.
2. Simonart T. Immunotherapy for acne vulgaris: current status and future directions. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Dec;14(6):429-35.
3. Cynthia E. Irby, Brad A. Yentzer, Steven R. Feldman A. Review of Adapalene in the Treatment of Acne Vulgaris *Journal of Adolescent Health* 43 (2008) 421– 424.
4. Tanghetti EA, Popp KF. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization. *Dermatol Clin* 2009; 27:17.
5. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):557-64.
6. Horev L. How to Treat Acne in Pregnant Women *Curr Derm Rep* 2014;3:135-140.
7. Strauss S.J., Chair, P. Krowchuk, Leyden J., Lucky A., Shalita A., Siegfried E., Thiabotot M., Voorhees A., Beutner K., Sieck C. Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007,56(4): 651-663.
8. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boule K.: A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 1989, 121, 497-502.
9. Schachner L., Pestana A., Kittles C.: A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 489-495.
10. Bojar R.A., Eady E.A., Jones C.E., Cunliffe W.J., Holland K.T.: Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994, 130, 329- 336.
11. Langner, A., Sheehan-Dare, R., & Layton, A. A randomized, singleblind comparison of topical clindamycin benzoyl peroxide (Duc) and erythromycin zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007: 21, 311–319.
12. Bae YS, Hill ND, Bibi Y, Dreier J, Cohen AD. Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatologic Clinics*. 2010;28(3):587–597.
13. Mrinal Gupta, Vikram K. Mahajan,\* Karaninder S. Mehta, and Pushpinder S. Chauhan Zinc Therapy in Dermatology: A Review *Dermatol Res Pract*. 2014; 2014: 709152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120804/> stan na dzień 20.6.2018.
14. Jessica Cervantes, Ariel E. Eber, Marina Perper, Vanessa M. Nascimento, Keyvan Nouri, Jonette E. Keri The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatology Therapy*. 2018; 31:e12576.
15. Om, A. S. and K. W. Chung. Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *J Nutr*. 1996;126(4): 842-8.
16. Stamatiadis, D., M. C. Bulteau-Portois, et al. Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol*. 1988;119(5): 627-32.