

lek. Zuzanna Łagun  
lek. Piotr Sobolewski  
dr hab. n. med. Irena Walecka

Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie  
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Irena Walecka

# Terapia naprzemienna w leczeniu trądziku zwyczajnego – klindamycyna i adapalen

**Trądzik pospolity jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób skóry w praktyce dermatologicznej. Zazwyczaj pojawia się między 11. a 30. rokiem życia (z najwyższym stopniem zachorowalności pomiędzy 14-17 r.ż. u płci żeńskiej oraz 16-19 r.ż. u płci męskiej), a według najnowszych danych w pewnym momencie życia dotyczy nawet 100% populacji.**

Trądzik jest zapalną, wieloczynnikową chorobą skóry, w której proces chorobowy toczy się w obrębie jednostek włosowo-łojowych, a zmiany skórne mogą występować zarówno na twarzy, plecach, ramionach, jak i w obrębie górnej części klatki piersiowej. Trądzik często traktowany jest jako problem kosmetyczny, lecz zmiany o dużym nasileniu niejednokrotnie bywają przyczyną problemów psychospołecznych.

## Patofizjologia

Trądzik powstaje w wyniku współdziałania wielu czynników. W literaturze podkreśla się szczególną rolę nadmiernej proliferacji keratynocytów w obrębie mieszka włosowego, zależnej od androgenów nadprodukcji sebum, kolonizacji *Propionibacterium acnes* oraz toczącego się stanu zapalnego.

Sebum jest wydzieliną gruczołów łojowych skóry. Składa się z mieszaniny lipidów nabłonkowych, które tworzą warstwę ochronną skóry, jednocześnie ją nawilżając. Jest elementem budowy naskórka, który zmienia pH środowiska na kwaśne i tym samym chroni skórę przed drobnoustrojami takimi jak bakterie czy grzyby. Nadprodukcja sebum oraz zablokowanie ujść gruczołów łojowych stwarza dogodne warunki do kolonizacji bakterii, szczególnie dla *Propionibacterium acnes*, a często również *Staphylococcus epidermidis* oraz drożdżaków *Malassezia furfur*. Nadmiar sebum może być wynikiem nadmiernej aktywności androgenów stymulujących jego produkcję lub zwiększonej wrażliwości gruczołów łojowych na prawidłowy poziom tych hormonów.

*Propionibacterium acnes* występuje fizjologicznie w skórze zdrowej. Według naj-

nowszych danych, nie sama obecność czy ilość bakterii na skórze determinuje powstawanie zmian skórnych, lecz powodem jest brak równowagi mikrobiomu skóry. Do rozwoju zmian trądzikowych dochodzi w wyniku nadprodukcji sebum, nieprawidłowej keratynizacji naskórka oraz zaczopowania gruczołów łojowych.

### Zmiany skórne

W obrazie klinicznym trądziku najczęściej obserwuje się zmiany zapalne – grudki, krosty oraz guzki. Zmiany położone głębiej przybierają najczęściej charakter zapalnych grudek, guzków oraz cyst, które mogą tworzyć między sobą przetoki. Takie zmiany wiążą się również z ryzykiem powstania blizn potrądzikowych. Najczęściej zajęta jest skóra okolicy twarzy, pleców oraz klatki piersiowej.

Nasilenie zmian skórnych określić możemy jako lekkie (forma dominująca), średnie lub ciężkie – zgodnie z klasyfikacją zmian trądzikowych wg Amerykańskiej Akademii Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology* – AAD) z 2016 r.

### Trądzik a wiek

Problemy z trądzikiem mogą rozpocząć się przed okresem dojrzewania. Z tego powodu stworzono klasyfikację pediatryczną, która wyróżnia trądzik noworodkowy, niemowlęcy, dziecięcy oraz nastoletni (Eichenfield et al., 2013).

W przypadku występowania zmian trądzikowych u noworodków, występują one najczęściej pod postacią zaskórników, grudek, krostek, co jest spowodowane stymulacją gruczołów łojowych przez androgeny matki. Trądzik niemowlęcy i dziecięcy jest prawdopodobnie związany z przejściowym zwiększeniem sekrecji androgenów gonadowych i nadnerczowych, co występuje ok. 2 r.ż.

(objawy ustępują do 3 r.ż.). Jeśli zmiany nie ustępują w tym czasie, konieczna jest diagnostyka endokrynologiczna.

Dzieci, u których stwierdzono trądzik, najczęściej mają także inne objawy nadmiaru androgenów takie jak: nadmierna potliwość, nieprzyjemny zapach potu, powiększone narządy płciowe czy przyspieszony wzrost. Diagnostyka różnicowa (obejmująca dzieci poniżej 7 r.ż.) obejmuje wykluczenie przedwczesnego pokwitania, guzów produkujących androgeny, zespół Cushinga czy wrodzony przerost nadnerczy.

Występowanie trądziku przed okresem dojrzewania może także wskazywać na możliwość wystąpienia w przyszłości zespołu metabolicznego, zespołu policystycznych jajników czy ciężkiego przebiegu choroby w wieku dorosłym.

Wśród dzieci i młodzieży bardzo często występuje tzw. trądzik mechaniczny. Jest on spowodowany czynnikami mechanicznymi takimi jak: tarcie, nacisk, ciepło czy stres, w wyniku których powstają wykwity grudkowo-krostkowe imitujące trądzik pospolity. Zmiany pojawiają się zazwyczaj w obrębie skóry czoła, policzków, linii żuchwy oraz szyi. W terapii trądziku mechanicznego stosuje się takie same preparaty jak w przypadku trądziku zwyczajnego.

Obecnie trądzik zwyczajny jest coraz częściej spotykany w populacji osób dorosłych, szczególnie u kobiet. Zmiany skórne zazwyczaj występują w dolnej części twarzy. Są to głównie mieszane wykwity grudkowo-krostkowe o lekkim bądź średnim stopniu nasilenia. Spotyka się także pacjentów z nasilonym łojotokiem oraz zmianami o charakterze niezapalnym w obrębie całej skóry twarzy lub wręcz przeciwnie – z dużą ilością krost, guzków i podskórnych cyst zlokalizowanych w dolnej części twarzy, linii żuchwy oraz szyi.

Występowanie trądziku w wieku dorosłym oprócz ogólnie poznanej patogenety

może być dodatkowo spowodowane stylem życia (palenie papierosów, złe nawyki żywieniowe, zmiany hormonalne).

### Leczenie

Leczenie trądziku powinno rozpocząć się w momencie pojawienia się pierwszych zmian, co zapobiega ewentualnym powikłaniom (bardzo nasilone zmiany, bliznowacenie czy zaburzenia emocjonalne). Jakość życia pacjentów chorych na trądzik jest znacznie obniżona (wg Shafia. N.). Pacjenci mają także problem z samooceną, co jest zależne od wieku pacjenta, nasilenia zmian skórnych, obecności blizn czy przebarwień pozapalnych.

Terapia trądziku jest dobierana w zależności od rodzaju zmian skórnych, wieku pacjenta oraz ewentualnych przeciwwskazań. Proces leczenia obejmuje nie tylko środki farmakologiczne, ale również zdrowy tryb życia (odpowiednia dieta, ilość snu, aktywność fizyczna, eliminacja sytuacji stresowych). Należy w przystępny sposób wytłumaczyć pacjentowi, na czym będzie polegało leczenie, przedstawić działania niepożądane proponowanych preparatów, planowany efekt oraz szacowany czas terapii.

W leczeniu najczęściej wykorzystuje się miejscowe oraz doustne preparaty zawierające antybiotyki, retinoidy, doustne preparaty antyandrogenowe oraz miejscowe preparaty zawierające nadtlenek benzoilu. Terapię miejscową można stosować osobno lub w połączeniu z leczeniem ogólnym.

W przypadku trądziku o małym i średnim stopniu nasilenia (głównie zaskórniki, grudki, pojedyncze zmiany zapalne) zaleca się stosowanie miejscowych preparatów zawierających nadtlenek benzoilu, retinoidy (adapaleny, izotretynoina, tretynoina, tazaroten) czy antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węgiel erytromycyny).

### Terapia miejscowa klindamycyną i adapalenenem

Szczególne miejsce w terapii trądziku zaskórnikowego i grudkowego znalazły preparaty kwasu retinowego, których działanie skierowane jest przeciwko nieprawidłowemu rogowaceniu mieszkowemu, co w efekcie hamuje złuszczenie komórek nabłonka i zapobiega tworzeniu się tzw. mikrozaskórników. Retinoidy działają silnie drażniąco. Efektem ich stosowania jest wysuszenie skóry, złuszczenie naskórka, powstawanie rumienia oraz uczucie pieczenia skóry. Posiadają one kilka mechanizmów działania: antyko-medogenne, przeciwzapalne (nowa generacja), przeciwłojotokowe, keratolityczne oraz pobudzające angiogenezę i syntezę kolagenu.

Do nowej generacji retinoidów zalicza się adapaleny. Jest to trzecia generacja retinoidów szeroko stosowana z uwagi na szybki



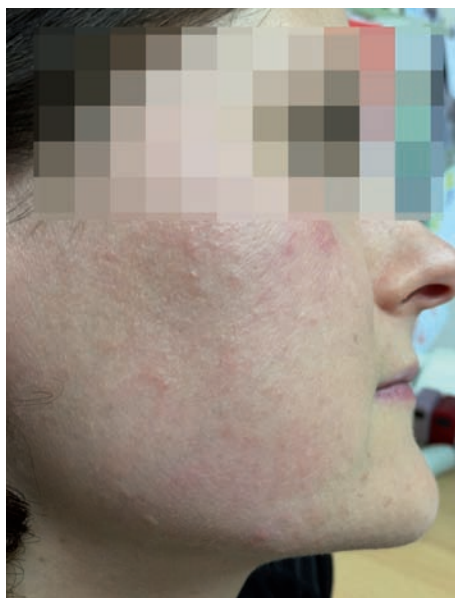
*Ryc. 1. Pacjentka 18-letnia ze zmianami grudkowo-krostkowymi w obrębie skóry czoła, nosa, policzków oraz brody. Zastosowano terapię skojarzoną preparatem adapalenu oraz klindamycyny z bardzo dobrym efektem.*

początek działania oraz mniejsze objawy niepożądane niż starsze preparaty (np. tretynoina) – szczególnie występowania podrażnień po zastosowaniu leku. Działa on przeciwzapalnie, polecany jest zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym. Liczne badania pokazały, iż adapalen wykazuje się dużym profilem bezpieczeństwa w połączeniu z innymi preparatami miejscowymi oraz bardzo dobrą tolerancją leczenia.

Posiada selektywne powinowactwo do specyficznych receptorów (RAR- $\beta$  oraz RAR- $\alpha$ ) przez co normalizuje różnicowanie komórek naskórka zmniejszając ilość mikro-zaskórników, działa przeciwzapalnie oraz rzadko powoduje podrażnienia.

W połączeniu z nadtlenkiem benzoilu nie wykazuje wyższości w działaniu nad samym nadtlenkiem benzoilu, a w połączeniu z klindamycyną jest bardziej efektywny niż stosowany w monoterapii.

Preparaty miejscowe zawierające antybiotyki działają antybakteryjnie oraz przeciwza-



**Ryc. 2.** Pacjentka lat 19. widoczne zmiany zaskórnikowe oraz grudkowe. Uzyskano poprawę po zastosowaniu preparatu adapalenu.

palnie. Są dobrze tolerowane i z reguły nie wywołują podrażnień, reakcji fototoksycznych i fotoalergiczných. Zaleca się stosowanie produktów zawierających erytromycynę, cykliczny węglan erytromycyny oraz klindamycynę. Nie jest jednak wskazane stosowanie ich w monoterapii, gdyż zwiększa to możliwość wystąpienia lekooporności. Według najnowszych doniesień lekooporność dotyczy głównie erytromycyny (oporność na gronkowce oraz *P. acnes*), wzrastając sukcesywnie na przestrzeni lat.

Klindamycyna jest linkozamidem, działa bakteriobójczo i bakteriostatycznie. Jej spektrum działania obejmuje aerobowe bakterie Gram-dodatnie jak i anaerobowe bakterie Gram-ujemne oraz Gram-dodatnie. Wykazuje szczególnie skuteczne działanie przeciwko *P. acnes*. Hamuje syntezę białek bakterii poprzez ingerencję w translokację rybosomalną.

Warstwa rogowa skóry stanowi barierę szczególnie dla miejscowych antybiotyków, w tym dla klindamycyny, gdyż gruczoły łojowe produkując sebum, tworzą lipidowe środowisko utrudniające penetrację antybiotyków w głąb mieszków włosowych.

Jak dowodzą badania, adapalen poprzez swoje lipofilne właściwości penetruje do ujść mieszków włosowych oraz jednostek włosowo-łojowych.

Zastosowanie adapalenu przed aplikacją klindamycyny lub w połączeniu z nią przyspiesza ewakuację sebum i pozwala na lepszą penetrację klindamycyny do głębszych warstw skóry.

Ponieważ adapalen bardzo szybko rozprzestrzenia się w górnej części ujść mieszków włosowych, zaleca się aby nałożyć go na 5 min przed zastosowaniem klindamycyny.

Połączenie miejscowej klindamycyny z adapalenenem wykazuje odmienne ale jednocześnie uzupełniające się i potęgujące działanie, przez co jest dobrym wyborem w terapii trądziku o małym i średnim stopniu nasileniu,

a skuteczność takiego połączenia oceniana jest bardzo wysoko i dobrze tolerowana.

Wyniki przeprowadzonych badań dowiodły, że dodatek adapalenu w stężeniu 0,1% w formie żelu skutkuje szybkim, klinicznie widocznym wzmocnieniem działania 1% klindamycyny stosowanej w monoterapii. Znacząco zmniejsza zarówno liczbę zmian zapalnych jak i niezapalnych.

Aby zmniejszyć ryzyko rozwoju lekooporności nie należy stosować antybiotyków miejscowych w monoterapii, rekomendowane jest stosowanie terapii skojarzonej.

Terapia skojarzona polega na komplementarnym oraz synergistycznym działaniu leków z różnych grup i o różnym punkcie uchwytu. Działając wspólnie na kilka elementów patogenezы trądziku, zwiększają one skuteczność terapii, skracają jej czas i zmniejszają ryzyko występowania działań niepożądanych.

Terapia łączona może być prowadzona w różnych formach:

1. terapia naprzemienna lekami z poszczególnych grup np. miejscowym antybiotykiem z kilkudniową przerwą na terapię nadtlenkiem benzoilu (lub stosowanie ich jednocześnie), co zmniejsza ryzyko rozwoju antybiooporności oraz eliminuje oporne szczepy bakterii na dany antybiotyk (zamiast nadtlenku benzoilu można zastosować retinoid);
2. stosowanie różnych preparatów o różnych porach dnia - tutaj zaleca się terapię klindamycyną (na dzień) i adapalenem (na noc), co indywidualizuje leczenie poprzez stopniowe zwiększanie tolerancji na retinoidy;
3. stosowanie preparatów łączonych, które aplikuje się raz na dobę. Tego rodzaju preparaty są wygodne w stosowaniu, jednak zawierają już określone stężenia danych substancji (np. erytromycyna 4% i izotretynoina 0,05%), co może wiązać się z nietolerancją takiego połączenia przez pacjenta, szczególnie na początku leczenia. Pre-

paraty jednoskładnikowe stosowane naprzemiennie ułatwiają prowadzenie terapii poprzez możliwość dostosowania poszczególnych stężeń substancji lub częstości aplikacji do każdego pacjenta, co pozwala na indywidualizację leczenia

Wśród dzieci dozwolone jest stosowanie mieszanej terapii 2,5% preparatu nadtlenku benzoilu z 0,1% adapalenem w żelu (< 9 r.ż.) oraz 0,05% tretinoiny w żelu (> 10 r.ż.). Inne retinoidy dopuszczone są dopiero powyżej 12 r.ż. - są one bardzo skuteczne oraz zazwyczaj dobrze tolerowane.

### **Alternatywne leczenie trądziku – peelingi oraz środki keratolityczne**

W trądziku o średniej ciężkości (obecność grudek i krostek) poza miejscowymi preparatami łączonymi stosuje się doustną antybiotykoterapię w połączeniu z miejscowym preparatem zawierającym retinoid/nadtlenek benzoilu. Jako alternatywę zastosować również można doustną izotretynoinę oraz leczenie antyandrogenowe u kobiet.

Ciężka postać trądziku (grudki, krostki, cysty, zmiany ropowicze) najczęściej wymaga połączenia doustnej antybiotykoterapii i leczenia miejscowego i/lub preparatu doustnego zawierającego izotretynoinę. Przeciwwskazane jest stosowanie preparatów z grupy tetracyklin razem z izotretynoiną z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego.

Ze względu na spektrum działania, pokrywające wszystkie elementy uczestniczące w etiopatogenezie trądziku, izotretynoina nie wymaga łączenia z lekami miejscowymi. Nie poprawia to wyników leczenia, a może nasilać miejscowe działania niepożądane.

Najczęściej stosowanymi antybiotykami doustnymi są erytromycyna, klindamycyna, doksycyklina, limecyklina oraz azytromycyna.

Przy stosowaniu antybiotyków doustnych należy pamiętać, iż preparaty z grupy tetracyklin dozwolone są od 12 r.ż. (w niektórych publikacjach od 8 r.ż.), kiedy zakończył się już rozwój zębów (w tym przypadku można zastosować np. erytromycynę).

Preparat izotretinoiny również może być stosowany u osób powyżej 12 r.ż. Należy szczególnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych oraz stężenie lipidów w surowicy. Zgłaszano wahania nastroju, depresję i myśli samobójcze, jednak nie ma dowodów na to, że ich przyczyną jest izotretinoina. Odsetek występowania depresji waha się od 1% do 11%, ale podobne wyniki uzyskano w grupach kontrolnych przyjmujących doustne antybiotyki.

Również glikokortykosteroidy znalazły swoje miejsce w terapii trądziku jako lek adjuwantowy. Podawane ogólnie hamują wydzielanie androgenów, dlatego czasami stosuje się je krótko w przypadku bardzo ciężkich zmian (np. w trądziku piorunującym).

Ważne jest jednak aby pamiętać, iż zarówno miejscowe jak i ogólne preparaty GKS mogą być przyczyną pojawienia się trądziku oraz jego zaostrzenia.

## Podsumowanie

Trądzik jest jednym z najczęściej występujących schorzeń skóry na świecie, rozpoczyna się zazwyczaj w wieku pokwitania i dotyczy w pewnym momencie życia nawet 100% populacji.

W dużej mierze leczenie trądziku opiera się na terapii miejscowej, gdyż najczęściej mamy do czynienia z postacią łagodną lub o średnim stopniu nasilenia. Miejscowe retinoidy oddziałując na keratynocyty zapobiegają nadmiernemu rogowaceniu, zaczopowaniu ujęć mieszków włosowych oraz hamują działanie cytokin zapalnych.

Do najnowszej grupy retinoidów należy adapalen, który cechuje się większym bezpieczeństwem stosowania niż starsze prepa-

raty jak izotretinoina. Dowiedziono również, że połączenie adapalenu z klindamycyną jest skuteczniejsze i bezpieczniejsze w stosowaniu niż każdego z tych preparatów w monoterapii. Szybka odpowiedź na leczenie uzyskana dzięki terapii łączonej przyczynia się także do krótszego czasu stosowania antybiotykoterapii, przez co zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności.

W cięższych postaciach trądziku stosuje się doustną antybiotykoterapię w połączeniu z leczeniem miejscowym obejmującym m.in. nadtlenek benzoilu lub/i terapię izotretinoiną w postaci doustnej.

Piśmiennictwo:

1. S. Weidinger, N. Novak. "Atopic dermatitis" *Lancet*. 2016 Mar 12; 387(10023): 1109-22.
2. Wójtowicz A. "Atopowe zapalenie skóry – rola leczenia poprawiającego barierę naskórkową" *Pediatrics po dyplomie*. 2012 Czerwiec Tom 16 Nr 3: 55-60.
3. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug; 129(8):1892-1908.
4. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006 Sep; 43(3):159-69.
5. Kowalewski C. Znaczenie bariery naskórkowej w chorobach alergicznych. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 342–343.
6. Kurowski m., Kowalski M. L. Filagryna i jej rola w patomechanizmie chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2):95-100.
7. Samochocki Z. Wpływ zaburzeń bariery naskórkowej na rozwój i przebieg Atopowego zapalenia skóry. *Alergia*. 2010;4:19-24.
8. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14(5):433.
9. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016;91(4):472-478.
10. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2015;32(4):239-249.