

dr n. med. Mirosława Kuchciak-Brancewicz

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Zastosowanie miejscowych preparatów złożonych w leczeniu trądziku

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*), zwany także zwyczajnym lub młodzieńczym, jest przewlekłą chorobą zapalną gruczołów łojowych i ujść mieszków włosowych tworzących tzw. jednostkę włosowo-łojową. W 90% zmiany chorobowe w trądziku pospolitym lokalizują się na twarzy. Trądzik charakteryzuje się występowaniem wykwitów niezapalnych (zaskórniki otwarte i zamknięte) oraz zapalnych (krosty, grudki, torbiele). Dotyczy 80-100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia, z czego 85% ma łagodny przebieg, a u pozostałych 15% chorych występują ciężkie postaci zapalne, pozostawiające często blizny i przebarwienia^[1-2].

U dziewcząt szczyt zachorowań przypada pomiędzy 14. a 17. rokiem życia, u chłopców nieco później, bo między 16. a 19. rokiem życia. Jest to czas kształtowania atrakcyjności seksualnej, czas burzy hormonalnej i związanej z tym labilności nastroju, czas nasilonego krytycyzmu, czas, w którym nastolatek wie wszystko najlepiej. Wymaga to od lekarzy wielkiej cierpliwości i wnikliwej uwagi poświęconej pacjentowi, czasem opowiedzenia się po stronie nastolatka, gdy ten przychodzi z rodzicem, który twierdzi że: „samo przyszło, samo wyjdzie”.

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza trądziku pospolitego jest wieloczynnikowa. Składają się na nią:

- uwarunkowania genetyczne – osobnicza skłonność do nadmiernego wytwarzania łoju i rogowacenia ujść mieszków włosowych,
- zmiany hormonalne związane z okresem dojrzewania – zwiększona w tym okresie aktywność hormonów androgenowych stymulujących wytwarzanie łoju i powiększenie gruczołów łojowych,
- nieprawidłowe i nadmierne rogowacenie ujść mieszków włosowych,
- zmiana składu łoju – nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych i niedobór kwasu linolenowego,
- proces komedogenezy – w wyniku zwiększonego rogowacenia ujść mieszków włosowych dochodzi do ich zczopowania przez zbite masy korneocy-



Ryc. 1. Trądzik zaskórnikowy – zaskórniki olbrzymie.



Ryc. 2. Trądzik zaskórnikowo-grudkowo-krostkowy u nastolatki.

tów, utrudnionego wydalania łoju, wolnego rozszerzania przewodów wyprowadzających i tworzenia mikrozaskórników, które z czasem rozwijają się w widoczne gołym okiem zaskórniki zamknięte i otwarte,

- kolonizacja bakteriami beztlenowymi *Propionibacterium acnes*, które zapoczątkowują kaskadę reakcji zapalnych nieimmunologicznych i immunologicznych,
- inne czynniki komedogenne, np. leki, kosmetyki^[1-5].

Podział kliniczny

W zależności od przewagi poszczególnych wykwitów trądzikowych (zaskórników, grudek, krostek, nacieków zapalnych) różni się następujące postacie trądziku:

- zaskórnikowy (łac. *acne comedonica*) (Ryc. 1),
- grudkowo-krostkowy (łac. *acne papulopustulosa*) (Ryc. 2),
- ropowiczy (obejmujący *acne phlegmonosa*, *nodulocystica*, *conglobata*),
- bliznowcowy (łac. *acne keloidea*) – jako następstwo zmian trądzikowych (Ryc. 3).

W 2003 roku raport Global Alliance to Improve Outcomes in Acne^[6] wprowadził

dodatkowy podział na trądzik łagodny – obejmujący trądzik zaskórnikowy i łagodne postacie trądziku grudkowo-krostkowego, średnio nasilony – obejmujący cięższe postacie trądziku grudkowo-krostkowego i łagodniejsze (z obecnością pojedynczych wykwitów) postacie trądziku ropowiczego oraz ciężki – nasilony trądzik ropowiczy.

Na trądzik ropowiczy (łac. *acne phlegmonosa*) składa się trądzik guzkowo-torbielowaty (łac. *acne nodulo-cysticum*) i trądzik skupiony (łac. *acne conglobata*) oraz najcięższa postać – trądzik ropowiczy z odczynem ogólnym (łac. *acne fulminans*). Podział kliniczny trądziku pospolitego wynikający z nasilenia zmian zapalnych sprawdza się w codziennej praktyce dermatologicznej i jest pomocny przy ocenie efektów terapeutycznych, choć w rzeczywistości izolowane postacie trądziku zaskórnikowego czy ropowiczego praktycznie się nie zdarzają, albowiem z reguły towarzyszą im zmiany grudkowo-krostkowe.

Odmianami trądziku są także trądzik noworodków i niemowląt, trądzik przed- i pomiesiączkowy, trądzik kobiet dojrzałych, trądzik odwrócony, mechaniczny, zawodowy i kosmetyczny, a także trądzik z wydrapania.

W większości przypadków, które obejmują trądzik zaskórnikowy i łagodne postacie



Ryc. 3. Trądzik bliznowaciejący u nastolatka.

trądziku grudkowo-krostkowego, przebieg choroby nie wymaga leczenia ogólnego – wystarcza leczenie miejscowe dostępnymi na rynku preparatami farmaceutycznymi i odpowiednia pielęgnacja.

Leczenie

Głównym celem leczenia trądziku jest likwidacja lub złagodzenie objawów oraz zapobieganie ich następstwom – przede wszystkim procesowi bliznowacenia. Bliznowacenie wynika zazwyczaj z głębokiego umiejscowienia zmian zapalnych, ale może także powstać ze zmian powierzchniowych u pacjentów z tendencją do bliznowacenia. W efekcie mogą powstać blizny ze zmniejszoną ilością kolagenu (blizny zanikowe) albo ze zwiększoną ilością kolagenu (keloidy i blizny hipertroficzne). Innym poważnym powikłaniem są przebarwienia pozapalne.

Bardzo ważne jest właściwe podejście do pacjenta i dobra komunikacja, bowiem stosowanie się do zaleconej metody leczenia jest podstawą skutecznej terapii. Pacjentowi należy wytłumaczyć, że poprawa stanu miejscowego skóry po zastosowanej kuracji nie następuje natychmiast i może nie mieć charakteru ostatecznego, albowiem trądzik trwa miesiące i lata. Po zaprzestaniu terapii można

się spodziewać nawrotu zmian chorobowych, o ile nie jest stosowana kuracja podtrzymująca.

Leczenie miejscowe jest podstawowym postępowaniem w terapii zmian trądzikowych w postaciach łagodnych i średnio nasilonych. Ponieważ punktem wyjścia dla wszystkich wykwitów w trądziku są mikrozaskórnik, które nie są widoczne gołym okiem, niezwykle istotne jest stosowanie preparatów miejscowych na całą powierzchnię objętą zmianami – punktowe nakładanie leku na widoczne wykwity jest niewystarczające.

W leczeniu miejscowym stosuje się preparaty ukierunkowane na usunięcie podstawowych zjawisk biorących udział w patogenezie zmian trądzikowych, czyli nadmiernego rogowacenia ujść jednostek włosowych-łojowych (działanie przeciwzaskórnikowe i keratolityczne), nasilenia łojotoku (działanie przeciwłojotokowe, antyandrogenne), namnażania *P. acnes* (działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne). Leczenie w lżejszych postaciach trądziku może być stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej. Zasadniczym czynnikiem przemawiającym za koniecznością prowadzenia leczenia skojarzonego jest złożony patomechanizm zmian i to, że poszczególne preparaty oddziałują jedynie na poszczególne elementy patogenezy^[7-9].

Stosuje się następujące formy terapii skojarzonej:

- kurację naprzemienną lekami z poszczególnych grup,
- aplikację różnych preparatów w różnych porach dnia (na dzień, na noc),
- preparaty łączone („dwa w jednym”)^[8-9].

Zasadność leczenia preparatami łączonymi wynika z synergistycznego działania poszczególnych składowych, wygody w przepisywaniu leku przez lekarzy, łatwości aplikacji i akceptacji leczenia zwłaszcza u najmłodszych, albowiem oni stanowią największą grupę pacjentów z trądzikiem.

Podstawową strategią jest łączenie antybiotyku z nadtlenkiem benzoilu, antybiotyku z retinoidem miejscowym i retinoidu z nadtlenkiem benzoilu.

Preparaty złożone

W Polsce mamy do wyboru kilka preparatów z wymienionymi substancjami czynnymi:

- *Duac* – 1% klindamycyna + 3% nadtlenek benzoilu oraz 1% klindamycyna + 5% nadtlenek benzoilu (na uwagę zasługuje możliwość użycia wzrastających stężeń nadtlenku benzoilu i przyzwyczajenie skóry tak, aby nie wywołać podrażnień). Zgodnie z najnowszym konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w zakresie leczenia trądziku takie połączenie jest niezbędne, aby minimalizować ryzyko rozwinięcia się antybiotykooporności w stosunku do klindamycyny. W terapii preparatem *Duac* ważną rolę odrywają również substancje pomocnicze: glicerol i dimetykon. Składniki te nie tylko wpływają na parametry farmakokinetyczne preparatu, ułatwiają przenikanie przez skórę a tym samym zwiększają dostępność biologiczną ale mają również właściwości nawilżające. Należy podkreślić, że nawilżanie skóry jest jednym z najistotniejszych aspektów pielęgnacji kosmetycznej skóry w przebiegu trądziku. Nawilżanie hamuje proces keratynizacji ujść gruczołów potowych i łojowych, co sprzyja rozwojowi bakterii beztlenowych będących ważnym aspektem etiologii trądziku zwyczajnego^[10, 11]. *Duac* posiada badania dokumentujące szybki początek działania, co ma istotne znaczenie dla pacjenta. Szybkość odpowiedzi na leczenie jest postrzegana jako jedna z kluczowych zmiennych skutecznej terapii trądziku.

- *Acnatac* – 1% klindamycyna + 0,025% izotretynoina,
- *Epi Duo* – 0,1% adapalen + 2,5% nadtlenek benzoilu,
- *Epi Duo Forte* – 0,3% adapalen + 2,5% nadtlenek benzoilu,
- *Aknemycin Plus* – 4% erytromycyna + 0,025% tretynoina,
- *Isotrexin* – 2% erytromycyna + 0,05% izotretynoina.

Lekiem złożonym o jeszcze innej kombinacji jest *Zineryt* - antybiotyk (4% erytromycyna) + 1,2% octan cynku (cynk jest pierwiastkiem śladowym biorącym udział w metabolizmie komórkowym i procesach odpornościowych)^[3,7].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Dermatologicznego, w trądziku łagodnym i umiarkowanym trądziku grudkowo-krostkowym lekiem z wyboru jest antybiotyk miejscowy + nadtlenek benzoilu (preparat łączony) lub retinoid miejscowy + nadtlenek benzoilu (preparat łączony)^[3,12-13].

Łączne stosowanie antybiotyku i nadtlenku benzoilu znacznie zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko rozwoju antybiotykoodporności, a w przypadku retinoidu, wywiera dodatkowy efekt komedolityczny i przeciwzapalny^[14-16].

Substancje czynne w preparatach złożonych

Antybiotyki

Najczęściej rekomendowanymi antybiotykami do stosowania miejscowego są klindamycyna i erytromycyna. Antybiotyki powodują ograniczenie miejscowego stanu zapalnego (hamują chemotaksję neutrofilów, produkcję cytokin i funkcję makrofagów) oraz zmniejszenie liczby *P. acnes* w gruczołach ło-

jowych, co skutkuje zmniejszeniem aktywności lipaz bakteryjnych, a w rezultacie zmianą stosunku WKT do trójglicerydów na korzyść estrów. Wywierają także działanie na zmiany niezapalne, lecz nie jest ono silnie wyrażone.

Autorzy konsensusu PTD zwracają uwagę na to, aby nie stosować ich w monoterapii, ze względu na narastającą w ostatnich latach lekooporność. Zgodnie z zaleceniami PTD ze względu na zwiększenie prawdopodobieństwa rozwoju antybiotykooporności nie należy stosować terapii łączonej antybiotykami ogólnymi i miejscowymi bez jednoczesnej aplikacji nadtlenu benzoilu.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem miejscowym antybiotyków są bardzo rzadkie i obejmują rumień, pieczenie, świąd i podrażnienie w miejscu aplikacji^[17-19].

Retinoidy

Obecnie dostępnych jest 5 retinoidów do stosowania zewnętrznego, z czego jedynie tretynoina, izotretynoina i adapalen są dopuszczone do stosowania w Polsce^[7,16,18].

Środki należące do grupy preparatów tretynoiny i izotretynoiny były pierwszymi retinoidami stosowanymi miejscowo w leczeniu trądziku. Obecnie uważa się, że najlepiej tolerowanym retinoidem miejscowym jest adapalen (jest fotostabilny, nie uwrażliwia skóry na działanie promieniowania UV).

Retinoidy zewnętrzne wywierają niewielki wpływ supresyjny na funkcje gruczołów łojowych, natomiast – normalizując keratynizację i działając keratolitycznie – powodują opróżnianie ujść mieszków włosowych z zaskórników (czynnik komedolityczny), zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników oraz normalizują złuszczenie naskórka mieszkowego poprzez odklejenie z mieszków zaskórników i mikrozaskórników. Ponadto hamują produkcję interleukin i interferonów oraz migrację limfocytów T CD4+, CD8+ i makrofagów, w konsekwencji czego do-

chodzi do zahamowania wzrostu populacji *P. acnes*. Retinoidy zwiększają też penetrację innych leków stosowanych w terapii trądziku (np. nadtlenu benzoilu i aplikowanych miejscowo antybiotyków)^[3,7,18].

Do działań niepożądanych po miejscowym stosowaniu retinoidów zalicza się wysuszenie, zaczerwienienie i podrażnienie skóry, zależne od stężenia jej złuszczenie i dlatego zaleca się, aby leki z tej grupy stosować raz dziennie, zazwyczaj wieczorem (możliwa fotonadwrażliwość) na cały obszar skóry zajęty przez zmiany trądzikowe. Ponadto zaleca się aplikację preparatu po 15-20 minutach od umycia skóry objętej zmianami chorobowymi, aby umożliwić jej wyschnięcie przed nałożeniem leku.

W leczeniu podtrzymującym, trwającym nawet kilka lat, zaleca się aplikację leku 2 lub 3 razy w tygodniu. Należy również pamiętać o stosowaniu niekomedogennych środków nawilżających dla złagodzenia podrażnień (zwłaszcza u atopików), dedykowanych dla skóry trądzikowej oraz unikaniu jednoczesnej aplikacji produktów drażniących, niestosowaniu agresywnych peelingów, o ochronie oczu, ust i błon śluzowych, a także o fotoprotekcji^[1,3,7-8].

Nie zaleca się stosowania u kobiet w ciąży preparatów zawierających tretynoinę i adapalen należących do kategorii C według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA); bezwzględnie niedopuszczone jest stosowanie izotretynoiny należącej do kategorii X według FDA^[1,2].

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu (BPO) jest związkiem utleniającym, dlatego ma działanie przeciwbakteryjne (bakterie *P. acnes* namnażają się w środowisku beztlenowym).

Ponadto ma działanie przeciwzapalne, komedo- i keratolityczne. Stanowi unikalny lek stosowany w terapii miejscowej trądziku działa-

jąc zarówno na wykwity zapalne, jak i niezapalne. Może być także stosowany w monoterapii.

Cechuje się brakiem powstawania lekooporności, nawet przy długotrwałej terapii. Dlatego też połączenie tej substancji z antybiotykami jest bezpieczne dla pacjenta i zarazem daje szerokie spektrum działania. Zgodnie z wytycznymi PTD nadtlenu benzoilu (BPO) należy stosować przez minimum 5-7 dni pomiędzy okresami leczenia antybiotykiem lub jednocześnie z nim.

Nadtlenek benzoilu ma jednak właściwości drażniące, dlatego jego stosowanie powinno się zaczynać od rzadszych aplikacji i, o ile jest to możliwe, od mniejszych stężeń. Nadtlenu benzoilu może powodować odbarwienia włosów (zwłaszcza farbowanych) i odzieży, dlatego należy poinformować o tym pacjentów^[3,7,17,19-20].

Podsumowanie

Jedną z najistotniejszych kwestii determinujących skuteczność terapii farmakologicznej trądziku jest *compliance*, czyli stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich. Ogromny wpływ ma na to między innymi złożoność farmakoterapii oraz częstotliwość przyjmowania/aplikacji leków na dobę. W związku z powyższym coraz popularniejsze są preparaty złożone, które pozwalają ograniczyć częstotliwość stosowania leku na dobę a tym samym znacząco poprawiają nie tylko komfort farmakoterapii, ale również jej skuteczność^[22].

Wprowadzając leczenie preparatami miejscowymi, lekarz powinien także poinformować pacjenta o tym, że preparatów nie należy aplikować na powieki, okolice ust i nozdrzy oraz o potrzebie umycia rąk po aplikacji. Te wydalaliby się oczywiste dla lekarzy czynności często umykają uwadze nastolatków, którzy w większości nie czytają ulotek informacyjnych.

W terapii dużą rolę odgrywa właściwa pielęgnacja skóry, którą należy zmywać sto-

sując delikatne preparaty specjalnie dostosowane do cery trądzikowej (płyny micelarne, żele i pianki o kwaśnym pH 5,0-7,0). Tylko odpowiednia współpraca pacjenta z lekarzem przyniesie oczekiwany efekt terapeutyczny i może ustrzec przed trwałymi powikłaniami trądziku.

Piśmiennictwo:

1. Cunliffe W.J., Golnick H.P.M.: Acne. Diagnosis and management. Martin Dunitz Ltd, 2001.
2. Williams H.C., Dellavalle R.P., Garner S.: Acne vulgaris. Lancet 2012, 9, 361-372.
3. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A. i wsp.: Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol 2012, 99, 649-673.
4. Zouboulis C.C.: Pathophysiology of acne. What is confirmed? Hautarzt 2013, 64, 235-240.
5. Dreno B., Aravitskaia E., Berardesca E. i wsp.: Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016, 30 (12), 2038-2047.
6. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dreno B. i wsp.: 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 (5 Suppl.), 1-50.
7. Placek W., Romańska-Gocka K., Grzanka A.: Leczenie miejscowe trądziku. Przegl Dermatol 2011, 98, 442-448.
8. Leyden J.J.: A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003, 49 (supl. 3), 200-210.
9. Krakowski A.C., Stendardo S., Eichenfield L.F.: Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. Pediatr Dermatol 2008, 25, (supl. 1), 1-14.
10. Chularojanamontri L., Tuchinda P., Kulthanan K., Pongparit K. Moisturizers for Acne: What are their Constituents? Clin Aesthet Dermatol. 2014 May;7(5):36-44.
11. Del Rosso JQ, Gold M, Rueda MJ, Brandt S, Winkelman WJ. Efficacy, safety, and subject satisfaction of a specified skin care regimen to cleanse, medicate, moisturize, and protect the skin of patients under treatment for acne vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Jan;8(1):22-30.
12. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K. i wsp.: European Evidence based (3S) Guidelines for the Treatment of Acne. JEADV 2012, (Suppl. 1), 1-29.
13. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Bukovic Mokoš Z. i wsp.: European evidence-based (3S) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. JEADV 2016, 30, 1261-1268.
14. Cooper A.J., Harris V.R.: Modern management of acne. Med J Aust 2017, 206, 41-45.
15. Plewig G.: How acne vulgaris develops. Hautarzt 2010, 61, 99-106.
16. Thielitz A., Golnick H.: Isotretinoin. How should it be used? Hautarzt 2013, 64, 263-268.
17. Irby C.E., Yentzer B.A., Feldman S.R.: A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. J Adolesc Health. 2008, 43, 421-424.
18. Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. J Dtsch Dermatol Ges 2006, 4, 293-300.
19. Feneran A.N., Kaufman W.S., Dabade T.S., Feldman S.R.: Retinoid plus antimicrobial combination treatments for acne. Clin Cosmet Investig Dermatol 2011, 4, 79-92.
20. Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A.: A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duaac®) and erythromycin + cink acetate (Zinerit®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. JEADV 2007, 21, 311-319.
21. Layton A.M., Eady E.A.: Benzoyl peroxide and adapalene fixed combination: a novel agent for acne. Br J Dermatol. 2009, 161, 971-976.
22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310.