



lek. med. 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

Miejscowa antybiotykoterapia trądziku pospolitego

Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) jest w praktyce dermatologicznej jedną z najczęściej spotykanych chorób. W populacji ogólnej częstość występowania tej jednostki chorobowej ocenia się nawet na 80%, chociaż może to być wynik nieco zawyżony. Schorzenie objawia się występowaniem zaskórników, grudek, krost i torbieli ropnych, które pojawiają się w okolicach łojotokowych. Niemal w 90% przypadków trądzik lokalizuje się na twarzy, ale może zajmować także kark oraz górną część tułowia. Jest chorobą dotykającą najczęściej osoby w młodym wieku (10-30 lat), choć pewne odmiany trądziku spotykane są u noworodków, niemowląt, a także w okresie przedpokwitaniowym. U około 10% chorych zmiany utrzymują się także po 30. roku życia^[1,2].

Etiopatogeneza trądziku jest złożona, a na rozwój choroby ma wpływ wiele czynników, choć główną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne oraz zmiany hormonalne zachodzące fizjologicznie w okresie dojrzewania. Prawdopodobieństwo wystąpienia zmian u dziecka, którego oboje rodzice chorowali na trądzik, wynosi ok. 50%. Sugeruje się także, że trądzik jest dziedziczony autosomalnie dominująco, z różną penetracją genów. Dużą rolę w powstawaniu trądziku odgrywają nadprodukcja łoju oraz zwiększone rogowacenie ujść mieszków włosowych, co prowadzi do zablokowania gruczołów łojowych^[1]. W obrębie za-

czopowanych gruczołów dochodzi do niekontrolowanego namnażania się *Propionibacterium acnes* – bakterii uważanej za winowajcę trądziku. Bakteria ta jest składnikiem fizjologicznej flory skóry twarzy, jednak namnażając się w niekontrolowanych warunkach, prowadzi do powstawania zmian trądzikowych – zaskórników, grudek, krost i guzków. Również inne bakterie z rodzaju *Propionibacterium* – *Propionibacterium granulosum* oraz *Propionibacterium parvum* – mogą sprzyjać rozwojowi trądziku. Bakterie z rodzaju *Propionibacterium* wytwarzają porfiryny. Jeśli gromadzą się one w dużej ilości w ujściu mieszków włosowych, wykazu-

ją koralowoczerwoną fluorescencję w lampie Wooda, co może być wykorzystywane w praktyce klinicznej. Dużą rolę w postawianiu trądziku odgrywają także hormony, głównie androgeny. Okres dojrzewania wiąże się ze wzrostem ich wydzielania. Androgeny silnie pobudzają gruczoły łojowe – powoduje to nasilenie łojotoku. Kluczową rolę odgrywa tutaj testosteron i jego metabolit dihydrotestosteron (DHT), który powstaje pod wpływem enzymu 5- α reduktazy. Ze względu na to, że receptory androgenowe znajdują się w obrębie gruczołów łojowych, mieszkach włosowych i skórze, ich up-regulacja może powodować zmiany typowe dla trądziku. Estrogeny w stężeniu fizjologicznym nie wpływają na aktywność gruczołów łojowych, a wzrost ich stężenia działa na nie hamująco^[1-3].

W leczeniu trądziku pospolitego należy uwzględnić jego postać oraz nasilenie zmian chorobowych. Cała terapia powinna być ukierunkowana na zmniejszenie łojotoku, hamowanie rozwoju bakterii *Propionibacterium* oraz zapobieganie nadmiernemu rogowaceniu ujść mieszków włosowych. Gdy nasilenie trądziku jest niewielkie, wystarczającym postępowaniem jest leczenie miejscowe. Jest ono również wykorzystywane jako uzupełnienie leczenia ogólnego, znacząco poprawiając jego skuteczność. Wśród produktów stosowanych do miejscowej terapii trądziku znajdują się antybiotyki, nadtlenek benzoilu, kwas azaleinowy oraz pochodne witaminy A. Nadtlenek benzoilu działa przeciwbakteryjne, keratolitycznie, ogranicza stan zapalny i hamuje wydzielanie łoju. Ponadto dużą jego zaletą jest brak powstawania antybiotykooporności bakterii. Kolejną opcją terapeutyczną jest kwas azelainowy. Wykazuje on działanie bakteriostatyczne poprzez zahamowanie wzrostu bakterii wokół mieszków włosowych i w ujściach gruczołów łojowych. Ogranicza także sekrecję łoju i przerost gruczołów łojowych. Dużą zaletą kwasu azelainowego jest jego działanie komedolityczne, hamowanie tendencji do tworze-

nia się blizn, a także redukcja przebarwień pozapalnych. Następną grupą leków wykorzystywanych w terapii trądziku są pochodne witaminy A (najczęściej stosowane są tretinoina, izotretinoina, adapalen i tazaroten). Leki te normalizują procesy rogowacenia w ujściach mieszków włosowych, hamują tworzenie zaskórników i zmniejszają stan zapalny. Częstymi działaniami niepożądanymi miejscowych retinoidów są zaczerwienienie, nadmierne złuszczenie, uczucie pieczenia skóry^[1,4].

W leczeniu ogólnym stosuje się antybiotyki (tetracykliny), retinoidy oraz antyandrogeny^[1].

Miejscowa antybiotyko-terapia jest szczególnie zalecana w trądziku łagodnym do umiarkowanego. Antybiotyki te działają poprzez miejscowe ograniczenie stanu zapalnego – zmniejszają ilość zasiedlających mieszki bakterii *Propionibacterium acne*, hamują także chemotaksję neutrofilii. Do obecnie stosowanych antybiotyków należą erytromycyna w stężeniu 2-2,5% i klindamycyna w stężeniu 1%. Istnieje wiele form tych leków: od klasycznych kremów czy żeli, po roztwory i zawiesiny. Ponadto pozytywne wyniki kliniczne przynosi łączenie antybiotyków np. z cynkiem, nadtlenkiem benzoilu lub pochodnymi witaminy A.

Erytromycyna to antybiotyk z grupy makrolidów. W Polsce dostępny jest w stężeniach 2-2,5%. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono znaczących różnic w skuteczności pomiędzy 2 a 4% stężeniem tego leku. Erytromycyna przez wiele lat wydawała się być najskuteczniejszym antybiotykiem miejscowym (94% poprawy z erytromycyną przy 82% dla klindamycyny)^[5].

Kolejnym antybiotykiem stosowanym w miejscowym leczeniu trądziku jest klindamycyna. Stosowana w leczeniu miejscowym jest równie skuteczna, co doustne przyjmowanie tetracyklin. Aplikacja 1% klindamycyny na zmiany trądzikowe dwa razy dziennie prowadzi do podobnej skuteczności klinicznej, co doustne stosowanie 50 mg minocykliny.

Efektywność miejscowej klindamycyny (mimo wzrostu liczby opornych szczepów *P. acnes*) od 10 lat pozostaje niezmienną. Wynika to z przeciwzapalnego działania leku, które jest niezależne od działania przeciwbakteryjnego^[6].

Te antybiotyki miejscowe są bardzo dobrze tolerowane, rzadko powodują alergię czy podrażnienie skóry (w przeciwieństwie do innych leków stosowanych w miejscowej terapii)^[7]. Miejscowe stosowanie antybiotyków w monoterapii było podstawą leczenia trądziku przez wiele lat, chociaż pierwsze doniesienia o występowaniu oporności pojawiły się już 40 lat temu^[8]. Aktualnie ponad 50% szczepów *Propionibacterium acnes* jest oporna na makrolidy^[9]. Co więcej, obserwuje się zjawisko oporności krzyżowej pomiędzy erytromycyną i klindamycyną. Szczepy odporne mogą pojawić się już po 2 tygodniach stosowania antybiotyku, a po 4 tygodniach flora bakteryjna jest zdominowana przez odporne na erytromycynę koagulazoujemne gronkowce. Około 12. tygodnia leczenia w mikroflorze skóry twarzy zaczyna dominować oporna na erytromycynę *Staphylococcus epidermidis*^[10,11]. Narastająca oporność i spadek skuteczności miejscowych antybiotyków skłaniają do ograniczenia ich stosowania i stworzenia nowych schematów leczenia. Obserwowany wzorec wzrostu oporności *Propionibacterium* odpowiada tendencjom w stosowaniu antybiotyków^[3]. Liczne randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą udowodniły, że dodanie do antybiotyku retinoidu lub nadtlenku benzoilu znacznie poprawia skuteczność leczenia^[12]. Retinoidy podwyższają efektywność stosowanych antybiotyków poprzez poprawę ich wchłaniania oraz wspomaganie procesu leczenia swoim działaniem komedolitycznym i przeciwzapalnym. Nadtlenek benzoilu posiada natomiast właściwości bakteriobójcze, minimalizując oporność na antybiotyki^[13]. W celu zmniejszenia ryzyka rozwinięcia antybiotykooporności leki te nie powinny być stosowane dłużej niż 12 tygodni^[14].

Wykorzystywanie leków o różnym mechanizmie działania znacząco wpływa na skuteczność terapii trądziku, szczególnie u pacjentów, którzy nie odpowiadają na pierwotnie stosowane leczenie. Kolejną zaletą takiego postępowania jest zniwelowanie skutków ubocznych stosowanych leków, np. retinoidy wykorzystywane samodzielnie często podrażniają skórę.

Występuje kilka modeli leczenia. Można np. wykorzystywać 5-7-dniowe okresy, kiedy do terapii antybiotykiem dodawany jest np. retinoid lub nadtlenek benzoilu. Po tym okresie powraca się do monoterapii antybiotykiem. Zaleca się także zestawienie antybiotyku z nadtlenkiem benzoilu stosowanym rano, natomiast wieczorem aplikację retinoidu. Przykładowy schemat leczenia:

- klindamycyna rano + adapalen wieczorem;
- erytromycyna rano + adapalen wieczorem;
- klindamycyna rano + nadtlenek benzoilu na noc.

Problem z występowaniem zjawiska oporności jest szerszy – antybiotyki zmieniają skład normalnej flory bakteryjnej występującej na skórze twarzy. W konsekwencji zmiany te mogą zwiększać ryzyko kolonizacją patogenymi bakteriami^[15]. Pacjenci, którzy stosowali miejscowe antybiotyki w terapii trądziku, są ponadto częściej skolonizowani przez występujące w części ustnej gardła *Streptococcus pyogenes* odporne na stosowaną doustnie tetracyklinę w porównaniu do pacjentów nie stosujących miejscowych antybiotyków^[8]. W dodatku ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych jest dwa razy większe u stosujących terapię antybiotykami w porównaniu do nieleczonych w ten sposób^[16].

Podsumowanie

Głównym mechanizmem działania miejscowych antybiotyków w leczeniu trądziku

jest hamowanie stanu zapalnego spowodowanego przez bakterie. Ostatnie badania sugerują, że chociaż *Propionibacterium acnes* jest jednym z głównych czynników etiologicznych trądziku, sam proces zapalny odgrywa znacznie większą rolę niż wcześniej uważano. Z tego powodu leczenie trądziku powinno być nastawione na redukcję stanu zapalnego, a nie na samo hamowanie wzrostu bakterii *Propionibacterium*. W związku z tym w leczeniu trądziku bardzo ważną jest racjonalna antybiotykoterapia. Prawidłowo stosowana pomaga możliwie jak najszybciej zredukować stan zapalny. Korzystanie z antybiotyków miejscowych okazuje się być podstawowym elementem terapii trądziku. Nie powinny być one jednak stosowane w monoterapii, a w terapii skojarzonej lub naprzemiennej. Każda decyzja wprowadzenia ich do leczenia powinna być również dołącznie uzasadniona sytuacją kliniczną.

Piśmiennictwo:

1. A.J. Cooper, V.R. Harris, Modern management of acne, Med. J. Aust. 206 (2017) 41–45.
2. A. Bienenfeld, A.R. Nagler, S.J. Orlow, Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review, Am. J. Clin. Dermatol. 18 (2017) 469–490.
3. D. Thiboutot, H. Gollnick, V. Bettoli, B. Dréno et al., Global Alliance to Improve Outcomes in Acne, New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to

Improve Outcomes in Acne Group, J. Am. Acad. Dermatol. 60 (2009) S1–S50.

4. J. Leyden, L. Stein-Gold, J. Weiss, Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne, Dermatol. Ther. (Heidelb). (2017) 1–12.
5. M. Toyoda, M. Morohashi, An Overview of Topical Antibiotics for Acne Treatment, Dermatology. 196 (1998) 130–134.
6. A. Langner, R. Sheehan-Dare, A. Layton, A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac®) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris, J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 21 (2007) 311–319.
7. S. Veraldi, M. Brena, M. Barbaresi, Allergic contact dermatitis caused by topical antiacne drugs, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 8 (2015) 377–381.
8. R.M. Levy, E.Y. Huang, D. Roling, J.J. Leyden, D.J. Margolis, Effect of Antibiotics on the Oropharyngeal Flora in Patients With Acne, Arch. Dermatol. 139 (2003) 467–71.
9. T.R. Walsh, J. Efthimiou, B. Dréno, Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat, Lancet Infect. Dis. 16 (2016) e23–e33.
10. K.S. Harkaway, K.J. McGinley, A.N. Foglia, W.L. Lee et al., Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy., Br. J. Dermatol. 126 (1992) 586–90.
11. O. Mills, C. Thornsberry, C.W. Cardin, K.A. Smiles, J.J. Leyden, Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle., Acta Derm. Venereol. 82 (2002) 260–5.
12. D. Pathirana, A. Ormerod, P. Saig, C. Smith, et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 23 (2009) 1–70.
13. D.M. Elston, Topical Antibiotics in Dermatology: Emerging Patterns of Resistance, Dermatol. Clin. 27 (2009) 25–31.
14. M. Ozolins, E.A. Eady, A.J. Avery, W.J. Cunliffe et al., Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial, Lancet. 364 (2004) 2188–2195.
15. R.L. Gallo, T. Nakatsui, Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin., J. Invest. Dermatol. 131 (2011) 1974–80.
16. D.J. Margolis, W.P. Bowe, O. Hoffstad, J.A. Berlin, Antibiotic Treatment of Acne May Be Associated With Upper Respiratory Tract Infections, Arch. Dermatol. 141 (2005) 1132–6.



**ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY
W RĘKACH PROFESJONALISTÓW**



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

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