

lek. Aleksandra Jonkisz
dr n. med. Joanna Bartosińska
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Miejscowe leczenie trądziku pospolitego – leczenie skojarzone kontra monoterapia

Trądzik pospolity to jedna z najczęstszych chorób skóry u osób w wieku nastoletnim, ale coraz częściej występuje również u młodych dorosłych i ludzi po 40 r.ż. W patogenezie trądziku dużą rolę odgrywa nadprodukcja łoju, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizacja gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) oraz rozwój stanu zapalnego.

Leczenie trądziku powinno opierać się na indywidualnym podejściu do pacjenta, co wiąże się z koniecznością wyboru odpowiedniej metody terapii oraz wyjaśnieniem, niejednokrotnie bardzo młodej osobie, zasad leczenia i istoty choroby, która czasami może trwać przez wiele lat z okresami poprawy i zaostrzenia zmian skórnych. Niezależnie od wyboru metody leczenia jej skuteczność uzależniona jest od zrozumienia i przestrzegania przez chorego ustalonych zasad, co wymaga nawiązania dobrej komunikacji między lekarzem a pacjentem. W zależności od postaci klinicznej i nasilenia trądziku zaleca się postępowanie terapeutyczne zgodne z wytycznymi europejskimi oraz z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Nawiązując do wytycznych, leczenie miej-

scowe dedykowane jest postaci łagodnej do umiarkowanej oraz może być stosowane pomocniczo do terapii ogólnej. Ważne jest poinformowanie pacjenta o konieczności nakładania preparatów leczniczych na całą powierzchnię zmienionej chorobowo skóry, a nie tylko na istniejące już wykwyty.

W trądziku łagodnym leczenie miejscowe może być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Wybierając metodę monoterapii, lekarz ma do dyspozycji retinoidy, nadtlenek benzoilu oraz kwas azelainowy, które są skuteczne głównie w trądziku zaskórnikowym i zaskórnikowo-grudkowym. W monoterapii nie powinno się stosować antybiotyków, gdyż może to prowadzić do zjawiska narastającej w ostatnich latach lekooporności *P. acnes*. W leczeniu miejscowym

Tab. 1. Właściwości i działanie leków miejscowych stosowanych w trądziku (wg Konsensusu Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeł. Dermatol* 2012, 99:649-673).

Substancja czynna		Komedolityczne	Przeciwbakteryjne	Przeciwzapalne
retinoidy	tretynoina	++	+/-	+/-
	izotretynoina	++	-	+/-
	adapalen	++	+/-	+
	tazaroten	+++	+/-	+/-
antybiotyki	erytromycyna	+/-	++	+
	klindamycyna	+/-	++	+
nadtlenek benzoilu		+	+++	+/-
kwas azelainowy		+	+	+/-

trądziku mają zastosowanie: antybiotyki, nadtlenek benzoilu, retinoidy (I generacja: tretynoina, izotretynoina, retinaldehyd, III generacja: adapalen, tazaroten) oraz kwas azelainowy/salicylowy.

Antybiotyki miejscowe

Ze względu na duże ryzyko rozwoju antybiotykooporności zarówno w okresie leczenia aktywnego, jak i podtrzymującego, nie należy stosować antybiotyków w monoterapii trądziku. Preparaty o działaniu miejscowym zawierające antybiotyki mają działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, są dobrze tolerowane i rzadko powodują reakcje alergiczne oraz podrażnienie skóry. Są szczególnie zalecane w postaci łagodnej do umiarkowanej trądziku, gdzie ograniczają stan zapalny, hamują rozwój *P. acnes* oraz powodują szybkie ustępowanie grudek i krost. Dołączenie do antybiotyku nadtlenku benzoilu znacznie zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko rozwoju antybiotykooporności. Z kolei retinoid poprawia działanie antybiotyku oraz wywiera efekt komedolityczny i przeciwzapalny, wspomagając leczenie. Do obecnie stosowanych zewnętrznie antybiotyków należą klindamycyna 1%, erytromycyna 2-2,5% oraz cykliczny węglan erytromycyny 1-2,5% (działający 2-3-

krotnie silniej niż erytromycyna). Dzięki dużej różnorodności form tych leków (roztwory, kremy, żele, zawiesiny) możliwy jest indywidualny dobór preparatu dla każdego pacjenta, a łatwość aplikacji sprawia, że są chętnie stosowane przez chorych. Zgodnie ze stanowiskiem przedstawionym przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego szczególnie istotne jest, aby nadtlenek benzoilu stosować przez przynajmniej 5-7 dni w przerwach pomiędzy okresami leczenia antybiotykiem lub jednocześnie z nim. Zgodnie z konsensem PTD nie należy zalecać terapii łączonej antybiotykami ogólnymi i miejscowymi bez jednoczesnego stosowania nadtlenku benzoilu, ze względu na zwiększanie prawdopodobieństwa rozwoju antybiotykooporności.

Nadtlenek benzoilu (BPO)

Lipofilny lek wykazujący właściwości przeciwbakteryjne oraz komedo- i keratolityczne. Dzięki lipofilnemu charakterowi dobrze przenika do miejsc bytowania *P. acnes* w mieszkach włosowo-lojowym, skutecznie hamuje namnażanie bakterii, jednocześnie ogranicza ryzyko rozwoju oporności na antybiotyki (dotychczas nie opisano oporności bakterii *P. acnes* na nadtlenek benzoilu).

Stosowanie preparatów z nadtlenkiem benzoilu nierzadko powoduje podrażnienie skóry, o czym należy poinformować pacjenta, a następnie zalecić postępowanie łagodzące objawy. W terapii zapobiegania wystąpieniu objawów suchości, rumienia i złuszczenia skóry leczenie należy rozpocząć od preparatu zawierającego mniejsze stężenia leku. Ważne jest także stosowanie niekomedogennych preparatów pielęgnacyjnych, które istotnie zmniejszają cechy podrażnienia. Nadtlenek benzoilu w terapii skojarzonej znalazł zastosowanie w połączeniu z retinoidami lub antybiotykami miejscowymi i jako jeden z niewielu składników aktywnych, ze względu na swoje szerokie spektrum działania (redukcja bakterii o ok. 90%), może być bezpiecznie stosowany w monoterapii trądziku. W Polsce jest dostępny pod postacią kremów, żeli oraz roztworów. Preparaty z nadtlenkiem benzoilu mają działanie odbarwiający, co dotyczy zarówno włosów, jak i ubrań, o czym warto poinformować pacjenta.

Retinoidy

W leczeniu miejscowym trądziku stosuje się retinoidy I oraz III generacji. Dzięki właściwościom normalizującym rogowacenie i działaniu keratolitycznemu powodują uwalnianie mas rogowo-łojowych oraz ewakuację łoju z mieszków włosowych. Ponadto, spośród wszystkich retinoidów, adapalen wykazuje najsilniejsze działanie przeciwzapalne. Należy podkreślić, że retinoidy zwiększają penetrację innych leków stosowanych w leczeniu trądziku, np. miejscowych antybiotyków czy nadtlenku benzoilu. Wspólnym efektem ubocznym związanym ze stosowaniem wszystkich retinoidów jest zjawisko określane jako *ro-dermatitis*, czyli podrażnienie skóry manifestujące się pieczeniem, złuszczeniem, świądem, rumieniem oraz zwiększoną wrażliwością na promieniowanie słoneczne. Dlatego warto stosować je na

wieczór, a aplikacja powinna być poprzedzona miejscowym stosowaniem niekomedogennego preparatu nawilżającego. Objawy te, jeśli pacjent nie zostanie wcześniej poinformowany przez lekarza o możliwości ich wystąpienia, mogą spowodować niechęć do kontynuowania terapii. Aby tego uniknąć, decydując się na wybór miejscowych retinoidów, należy szczegółowo omówić zasady leczenia i jednocześnie zalecić pacjentowi stosowanie niekomedogennych emolientów, ochronę oczu, czerwieni wargowej i błony śluzowej, a także fotoprotekcję. Podczas leczenia, w pierwszych 2-4 tygodniach, może wystąpić zaostrzenie trądziku, co jest związane z przekształcaniem się form niezapalnych w zapalne. Najczęściej pod koniec 2. miesiąca leczenia obserwuje się znaczną poprawę zmian trądzikowych oraz ustępowanie podrażnień.

Kwas azelainowy/kwas salicylowy

Ma działanie keratolityczne, przeciwzapalne, antybakteryjne oraz zmniejszające łojotok, co wpływa na ograniczenie tworzenia się mas rogowo-łojowych, kolonizacji *P. acnes* oraz wytwarzania kwasów tłuszczowych mających znaczenie w powstawaniu zmian trądzikowych. Właściwości kwasu azelainowego, polegające na hamowaniu melanogenezy poprzez wpływ na syntezę DNA i oddychanie komórkowe melanocytów, wykorzystuje się w leczeniu przebarwień pozapalnych, w tym potrądzikowych. Po zastosowaniu miejscowym kwas azelainowy przenika do wszystkich warstw skóry, a jego dostępność biologiczna po miejscowym podaniu 1 g leku w postaci kremu lub żelu wynosi ok. 3,6%. Podobnie jak nadtlenek benzoilu nie powoduje antybiooporności, co sprawia, że z powodzeniem może być stosowany w monoterapii trądziku. Występuje pod postacią kremów i żeli (15-20%) zazwyczaj stosowanych 2 razy na dobę.

Tab. 2. Przykłady gotowych preparatów łączonych w leczeniu trądziku dwa w jednym.

Tretynoina + klindamycyna
Klindamycyna + nadtlenek benzoilu
Adapalen + nadtlenek benzoilu

Miejscowe leczenie skojarzone

Miejscowe leczenie skojarzone zwiększa skuteczność terapii, skraca czas leczenia i zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych. Z uwagi na złożony patomechanizm trądziku ważne jest, aby planując schemat leczenia, oddziaływać na różne elementy etiopatogenezy choroby. Terapia skojarzona jest jedyną metodą leczenia, która redukuje ryzyko rozwinięcia się antybiotykooporności oraz prowadzi do eradykacji już uodpornionych szczepów. W leczeniu skojarzonym trądziku możliwe są trzy formy terapii: kuracja naprzemienna lekami z różnych grup, aplikacja różnych preparatów w określonych porach dnia lub stosowanie preparatów łączonych dwa w jednym. Kuracja naprzemienna dotyczy głównie długofalowego leczenia preparatami zawierającymi antybiotyki z przerwami trwającymi co najmniej 5-7 dni, w trakcie których stosuje się lek o innym mechanizmie działania. Przykładowe schematy leczenia stosowane w terapii skojarzonej: antybiotyk (np. erytromycyna lub cykliczny węglan erytromycyny) rano i wieczorem + nadtlenek benzoilu na noc lub antybiotyk (np. klindamycyna) rano i wieczorem + retinoid na noc lub nadtlenek benzoilu przez minimum 5-7 dni w przerwach aplikacji antybiotyku.

Wybierając terapię miejscową preparatami dwuskładnikowymi, można liczyć na ograniczenie rozwoju lekooporności bakterii *P. acnes*, dobrą tolerancję, skrócenie czasu leczenia oraz zmniejszenie liczby działań niepożądanych i zwiększenie działania przeciwwzpalnego.

Tab. 3. Skala ogólnej oceny trądziku przez badacza (Investigators' Global Assessment Scale, IGA) Tabela stworzona na podstawie pracy doktorskiej „Badanie zależności między stresem emocjonalnym a przebiegiem trądziku pospolitego” Anity Rokowskiej-Waluch (Poznań 2014) oraz *Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (2005)*.

Skala nasilenia	Rodzaj wykwitów
bez zmian (ang. <i>clear</i>)	brak wykwitów trądzikowych
zmiany minimalne (ang. <i>almost clear</i>)	nieliczne zaskórniki i nie więcej niż jedna grudka/krosta
trądzik lekki (ang. <i>mild</i>)	zaskórniki i nie więcej niż kilka grudek/krost
trądzik umiarkowany (ang. <i>moderate</i>)	zaskórniki, grudki, krosty i nie więcej niż jeden guzek
trądzik ciężki (ang. <i>severe</i>)	zaskórniki, grudki, krosty i kilka guzków
trądzik bardzo ciężki (ang. <i>very severe</i>)	zaskórniki, krosty, guzki i cysty

Synergistyczne działanie preparatów łączonych niewątpliwie pozwala na osiągnięcie lepszych wyników terapii w krótszym czasie. Stosowanie raz dziennie jednego preparatu leczniczego w połączeniu z prawidłową pielęgnacją skóry znacznie upraszcza zasady terapii i sprawia, że nawet najmłodszy pacjenci, często stanowiący najliczniejszą grupę chorych z trądzikiem, stosują się do zaleceń.

Zmniejszenie nasilenia trądziku oraz efektywność terapii skojarzonej można określić przy pomocy m.in. skali Leeds, w której zmiany na twarzy ocenia się 12-punktowo, a na tułowiu 8-punktowo. Inną skalą, również rekomendowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) ze względu na jej przydatność w codziennej praktyce klinicznej (nie wymaga zliczania zmian skórnych i dokumentacji fotograficznej), jest skala ogólnej oceny trądziku przez badacza IGA (*Investigator's Global Assessment*), której interpretację

przedstawiono w Tabeli 3. Skala ta klasyfikuje trądzik w czterech kategoriach, zależnie od występujących zmian skórnych.

Podsumowując, w terapii miejscowej największą skuteczność można osiągnąć leczeniem skojarzonym indywidualnie dobranym do stopnia nasilenia choroby.

Piśmiennictwo:

- Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł., Trądzik zwyczajny – patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol* 2012, 99:649 – 673.
- Lucky A.W., Sugarman J.: Comparision of micronized tretinoin gel 0.05% and tretinoin gel microsphere 0.1% in young adolescents with acne: a post hoc analysis od efficacy and tolerability data. *Cutis* 2011, 87, 305-310.
- Worret W.I., Fluhr J.W. : Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG* 2005,4, 293-300.
- Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R, Finlay A.Y. i inni : European evidence- based (S3) guidelines for treatment of acne. *JEADV* 2012, 26, 1-29.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment. September 2005.
- Placek W., Romańska-Gocka K., Grzancka A. : Leczenie miejscowe trądziku. *Przegl Dermatol* 2011; 5: 442-448.
- Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dreno B., Kang S., Leyden J.J. i inni : New insights into the managment of acne : an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009,60,S1-S50.
- Nast AI, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebarranz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumek S, i inni European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Feb;26 Suppl 1:1-29.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego [https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=574](https://indeks.mp.pl/leki/leki/desc.php?id=574).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego [https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1313](https://indeks.mp.pl/leki/leki/desc.php?id=1313).
- Rokowska-Waluch A., „Badanie zależności między stresem emocjonalnym a przebiegiem trądziku pospolitego ” Poznań 2014 r. Katedra Geriatrii i Gerontologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.