

lek. Aleksandra Znajewska-Pander¹
lek. Małgorzata Orylska¹
dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-
Saczonek¹
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek^{1,2}

¹ Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
w Olsztynie

² Derm-Art, Naukowo-Badawczy i Naukowo-
-Szkoleniowy Ośrodek Dermatologii Estetycznej,
Dermatochirurgii i Fotodermatologii w Gdyni

Klindamycyna w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego

Trądzik pospolity jest jednym z najczęstszych schorzeń skóry spotykanych w lecznictwie dermatologicznym. Dotyczy pacjentów w każdym wieku i istotnie wpływa na ich niską samoocenę^[1]. Leczenie miejscowe, w zależności od ciężkości trądziku, może być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z lekami ogólnymi. Leki miejscowe z dobrym skutkiem stosowane w leczeniu trądziku to antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny), nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy i retinoidy. Obecnie istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczną terapię przeciwtrądzikową, odnotowano wyraźny wzrost pacjentów zgłaszających się do dermatologa^[2]. Należy mieć na uwadze, że leczenie trądziku wymaga starannej selekcji leków przeciwtrądzikowych zgodnie ze stanem klinicznym i uwzględnienia indywidualnych potrzeb pacjenta. Dobrym wsparciem i usystematyzowaniem standardów leczenia są aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące leczenia trądziku.

Miejscowe leki w leczeniu trądziku – o czym należy pamiętać?

Trądzik pospolity jest powszechną chorobą wieku młodzieńczego oraz coraz częściej występującą w wieku dorosłym. Jest to wieloczynnikowa dermatoza, w której niewątpliwą rolę odgrywają czynniki genetyczne, hormonalne, bakterie beztlenowe *propionibacterium acnes* i środowiskowe. Wyróżniamy trzy główne postaci trądziku: łagodną, średnio nasiloną i ciężką. Cechą

wspólną jest występowanie w każdej z odmian mikrozaskórników oraz zaskórników. W postaci średniej dodatkowo obserwuje się grudki i krosty, a w postaci ciężkiej cysty, guzy oraz przetoki. W zależności od zaawansowania, wymaga leczenia ogólnego lub miejscowego, aby uniknąć blizn i przebarwień wynikających z choroby. W większości przypadków cechuje się łagodnym przebiegiem, u 60% pacjentów poprawę uzyskuje się po zastosowaniu leczenia miejscowego^[3]. Dermatolodzy w swojej praktyce

mogą wykorzystywać różne warianty leczenia miejscowego trądziku: antybiotyki, nadtlenek benzoilu, retinoidy czy kwas azelainowy, stosując je same lub w skojarzeniu.

Najczęściej rekomendowane antybiotyki miejscowe to klindamycyna oraz erytromycyna. Wykazują przede wszystkim działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu chemotaksji neutrofilów, produkcji cytokin i funkcji makrofagów oraz na zmniejszeniu liczby *P. acnes* w obrębie gruczołów łojowych. Miejscowo stosowane antybiotyki praktycznie nie wykazują działania drażniącego, w wyniku ich stosowania nie obserwuje się pieczenia, zaczerwienienia czy wysuszenia skóry.

Szeroki wachlarz leków działających miejscowo obejmuje także nadtlenek benzoilu, który skutecznie zapobiega oporności bakterii. Udowodniono, że nadtlenek benzoilu w skojarzeniu z miejscowymi antybiotykami skutecznie obniża ilość szczepów opornych. Jego wadą jest duży potencjał drażniący oraz odbarwianie tkanin. W połączeniu z 1% klindamycyną jest lepiej tolerowany przez pacjentów niż stosowany w monoterapii, co potwierdzili w swojej pracy Mc Keage i wsp.^[4] W praktyce zaleca się stosowanie nadtlenku benzoilu na noc, początkowo co 2-3 dni, a następnie codziennie.

Miejscowe retinoidy wykazują działanie komedolityczne oraz przeciwzapalne. Hamują powstawanie mikrozaskórników i zaskórników oraz zmniejszają liczbę zmian zapalnych. Poprzez wpływ na mikroklimat w mieszkaniu włosowym mogą zwiększać przenikanie innych substancji, na przykład antybiotyków miejscowych czy nadtlenku benzoilu. Korzystne wydaje się połączenie retinoidów z antybiotykami miejscowymi, ponieważ połączenie zmniejsza ono ryzyko lekooporności *P. acnes*. Innym pozytywnym aspektem stosowania ich w połączeniu między innymi z klindamycyną jest fakt, że zwiększają prze-

ciwbakteryjne działanie antybiotyku. Niekorzystne w aspekcie stosowania retinoidów są wspomniane już działania niepożądane (wysuszenie skóry, nasilenie rumienia posłonecznego oraz występowania wykwitów zapalnych) obserwowane u niektórych chorych w pierwszych tygodniach terapii.

Kwas azelainowy otrzymywany jest z *Pityrosporum ovale* i hamuje 5- α -reduktazę. Wywołuje efekt przeciwzapalny, działając na polimorfonukleary. Dodatkowo użyteczny jest w rozjaśnianiu przebarwień pozapalnych poprzez wpływ na melanogenezę. Przy długotrwałym stosowaniu zewnętrznym zmniejsza tendencję do tworzenia blizn trądzikowych.

O czym warto jeszcze pamiętać? Leki zewnętrzne powinny być stosowane na całą powierzchnię skóry, w obrębie której znajdują się zmiany chorobowe, a nie tylko punktowo. Antybiotyki zaleca się tylko wtedy, gdy jest niezbędny. Trzeba zawsze upewnić się, że pacjent wie, jak stosować leki i uprzedzić go o czasie trwania leczenia, ponieważ jedną z najczęstszych przyczyn niepowodzenia terapii przeciwtrądzikowej jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich^[5]. Po zakończeniu leczenia nie zaleca się używania nadtlenku benzoilu oraz antybiotyków miejscowych w terapii podtrzymującej ze względu na rosnący odsetek szczepów opornych^[6]. Niezależnie od zaawansowania choroby pacjenci, powinni odpowiednio pielęgnować skórę, stosując przede wszystkim niekomedogenne kosmetyki. Warto zwrócić uwagę pacjenta na czynniki zaostrażające zmiany skórne w przebiegu trądziku, takie jak dieta, leki oraz styl życia.

Klindamycyna

Klindamycyna, jako przedstawiciel antybiotyków miejscowych, znajduje szerokie zastosowanie w tym wskazaniu. Na polskim

rynku dostępne są preparaty 1% klindamycyny w płynie, emulsji oraz żelu. Zastosowanie klindamycyny ma na celu usunięcie jednego z głównych patomechanizmów powstawania zmian trądzikowych – namnażania *Propionibacterium acnes*. Klindamycyna działa przede wszystkim bakteriostatycznie, a w mniejszym stopniu bakteriobójczo. Efekt osiągnąć jest dzięki zaburzeniu procesu elongacji łańcucha polipeptydowego poprzez związanie z podjednostką 50S rybosomu. Oprócz klasycznego działania przeciwbakteryjnego klindamycyna wywiera działanie przeciwzapalne, hamując chemotaksję neutrofilii, produkcję cytokin oraz ograniczając funkcje makrofagów. Ma ponadto słabe działanie komedolityczne. Klindamycyna należy do leków kategorii B według FDA. Oznacza to, że jeśli istnieją wskazania do zastosowania, można zalecić lek pacjentce w okresie ciąży.

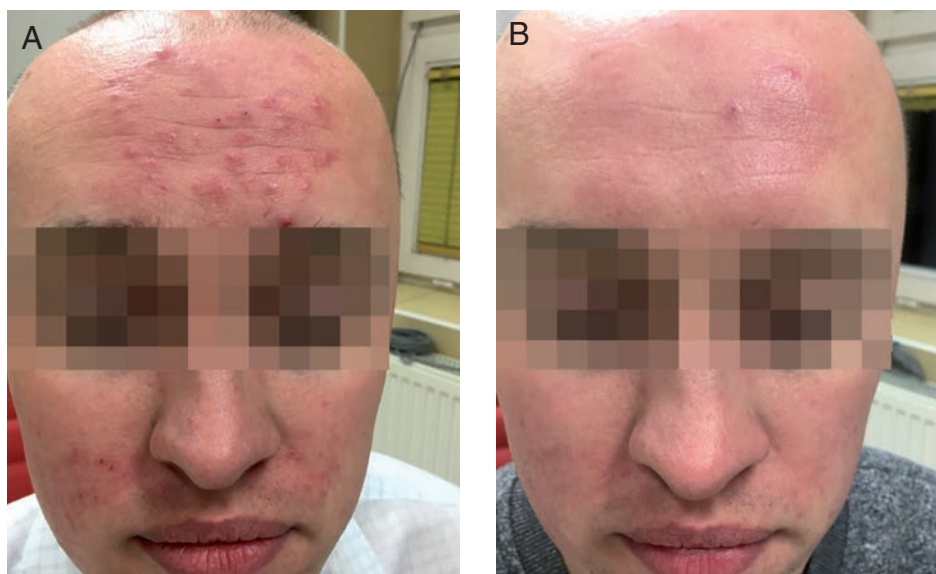
Skuteczność klindamycyny zależy od stężenia w miejscu zakażenia oraz wrażliwości drobnoustrojów. Należy wspomnieć, że w ostatnich latach problem lekooporności jest szeroko komentowany i w przypadku trądziku dotyczy głównie makrolidów oraz klindamycyny. W większości krajów Europy antybiotykooporność *P. acnes* już przed rozpoczęciem terapii sięga od 51% (Węgry), do 94% (Hiszpania)^[7]. Wynika to między innymi z powszechnego stosowania antybiotyków miejscowych, które są dobrze tolerowane przez pacjentów i powodują szybkie ustępowanie zmian grudkowo-krostkowych. Wobec powyższych Polskie Towarzystwo Dermatologiczne oraz międzynarodowe wytyczne leczenia trądziku nie zalecają stosowania antybiotyków miejscowych w monoterapii. Skutecznym działaniem obniżającym potencjał powstawania szczepów opornych jest dołączenie nadtlenu benzoilu lub ewentualnie retinoidu. Tak jak wspomniano wcześniej, na polskim

rynku dostępne są preparaty 1% klindamycyny w płynie, emulsji oraz żelu. Dostępny także preparat klindamycyny żelu w sprayu stanowi ułatwienie przy aplikacji klindamycyny na duże powierzchnie skóry, gdy zmiany trądzikowe znajdują się na tułowie. Wspomniana forma pozwala na bezdotykowe stosowanie leku, co w praktyce umożliwia równomierną aplikację cienkiej warstwy preparatu bez mechanicznego podrażnienia skóry. Powszechnie znane są także 2 preparaty złożone zawierające klindamycynę w połączeniu z nadtlaniem benzoilu i tretynoiną. Terapię skojarzoną można prowadzić na kilka sposobów. Możliwe jest stosowanie naprzemienne preparatów z obu grup, przy czym czas stosowania nadtlenu benzoilu pomiędzy kursami antybiotykoterapii powinien wynosić minimum 5-7 dni. Inna metoda to aplikowanie różnych preparatów o różnych porach dnia. Według piśmiennictwa najlepszą współpracę z pacjentem osiąga się poprzez zastosowanie preparatów skojarzonych. Doświadczenia własne Kliniki Dermatologii w Olsztynie wykazują przewagę preparatu zawierającego 1% klindamycynę oraz nadtlenu benzoilu na początku terapii, a połączenie klindamycyny z tretynoiną w okresie podtrzymującym. Na zdjęciu poniżej pacjent 28-letni przed i po leczeniu miejscowym z powodu trądziku.

Badanie przeprowadzone przez naukowców z Uniwersytetu Stanford w 2012 roku na grupie 79 pacjentów dowiodło, że zastosowanie preparatu zawierającego 1% klindamycynę oraz 0,025% tretynoinę dało lepsze efekty w grupie pacjentów z trądzikiem różowatym rumieniowo-teleangiektatycznym niż wariantem grudkowo-krostkowym^[8].

Antybiotyki z innych grup, szczególnie detreomycyna, tetracyklina czy neomycyna, nie są zalecane do leczenia miejscowego trądziku^[9,10]. Niemniej wciąż trwają prace nad oceną skuteczności antybiotyków z in-

aesthetica



Ryc. 1. Pacjent przed (A) i po (B) skojarzonym leczeniem miejscowym (nadtlenek benzoylu 5% + klindamycyna 1%).

nych grup. Badania prowadzone w Iranie przez Mokhtari i wsp. w grupie 40 pacjentów z łagodnym i średnio ciężkim trądzikiem wykazały co najmniej porównywalną skuteczność 2% azytromycyny w żelu w zestawieniu z 1% klindamycyną^[11].

Klindamycyna jako jedyny antybiotyk miejscowy była badana pod kątem zastosowania w leczeniu *Hidradenitis Suppurativa*. W opublikowanych w lipcu 2017 roku wytycznych leczenia *Hidradenitis Suppurativa* jest zalecana 2 razy dziennie przez 3 miesiące jako leczenie I rzutu w stadium I i łagodniejszych formach stadium II klasyfikacji według Hurleya. Jemec i wsp. podjęli próbę porównania klindamycyny w stężeniu 0,1% stosowanej zewnętrznie z tetracykliną w dawce 500 mg 2 razy dziennie podawaną doustnie. Badanie przeprowadzone w 1998 roku na grupie 46 pacjentów nie wykazało istotnej różnicy między obiema metodami leczenia^[12]. Dotychczas brak jest szerszych badań mogących potwierdzić lub zanegować te doniesienia.

Podsumowanie

Trądzik najlepiej reaguje na działanie skojarzone leków, których mechanizm działania odwołuje się do czynników patogenetycznych powodujących wystąpienie choroby. Podobnie pielęgnacja skóry trądzikowej powinna być tak ukierunkowana. Ze względu na wzrost ryzyka lekooporności miejscowych antybiotyków, w tym klindamycyny, nie powinno się stosować ich w monoterapii. Leki te powinny być nieodzowną częścią leczenia trądziku w połączeniu z innymi środkami, aby zapobiec rozpowszechnianiu odpornych szczepów *Propionibacterium acnes* oraz nieodwracalnym procesom bliznowacenia.

Piśmiennictwo:

1. Placek W, Romańska-Gocka K, Grzanka A; Leczenie miejscowe trądziku; Przegl Dermatol 2011, 98, 442–448.

2. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ.; The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals; Br J Dermatol. 1999 Aug; 141(2):297-300.
3. Krakowski A.C., Stendardo S., Eichenfield L; Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy; Pediatr Dermatol 2008; 25 (suppl 1), 1-14. 19.
4. McKeage K, Keating GM; Clindamycin/benzoyl peroxide gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne; Am J Clin Dermatol. 2008; 9(3): 193-204.
5. Koo J, How do you foster medication adherence for better acne vulgaris management? Skinmed. 2003 Jul-Aug; 2(4): 229-33.
6. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.; J Am Acad Dermatol. 2003 Jul; 49(1 Suppl):S1-37.
7. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V. i inni: Antibiotic resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003, 148, 467-478.
8. Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, Chang TC, Cheng C, Chung CM, Amir O, Kimball AB. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. J Drugs Dermatol. 2012 Mar; 11(3):333-9.
9. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. Dermatol Therapy 2008, 21, 187-195.
10. Simonart T., Dramaix M.: Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. Br J Dermatol 2005, 153, 395-403.
11. Mokhtari F, Faghihi G, Basiri A, Farhadi S, Nilforoushzadeh M, Behfar S. Comparison effect of azithromycin gel 2% with clindamycin gel 1% in patients with acne. Adv Biomed Res. 2016 Apr 19; 5:72.
12. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 1998; 39:971-974.

Derm-art
Dermatologia i kosmetologia

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Specjalista dermatolog - wenerolog
choroby skóry i błon śluzowych, diagnostyka
i leczenie, zabiegi estetyczne

Ul. Batalionów Chłopskich 24
81-415 Gdynia
Tel. 607 297 835 / 58 661 61 92