

Rola miejscowego preparatu złożonego zawierającego klindamycynę i nadtlenek benzoilu w terapii trądziku pospolitego

Marta Pastuszka, Andrzej Kaszuba

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Postep Derm Alergol 2012; XXIX, 4: 286–292

Streszczenie

Trądzik pospolity jest bardzo częstą chorobą gruczołów łojowych dotyczącą głównie ludzi młodych. U większości pacjentów (85%) ma łagodny bądź umiarkowany przebieg i poddaje się kuracji miejscowej. Według zaleceń Europejskiego Konsensusu (typu S3) dotyczącego leczenia trądziku pospolitego u pacjentów z trądzikiem zaskórnikowym terapię powinno się rozpocząć od miejscowych retinoidów (preferowany jest adapalen), a w przypadku trądziku grudkowo-krostkowego o małym lub średnim nasileniu od preparatów złożonych (klindamycyna + nadtlenek benzoilu lub adapalen + nadtlenek benzoilu). Należy podkreślić, że wymienione preparaty złożone charakteryzują się podobną skutecznością w redukcji liczby zmian zarówno zapalnych, jak i niezapalnych, jednak efekt uzyskany za pomocą połączenia klindamycyna + nadtlenek benzoilu jest istotnie szybszy. Połączenie to jest ponadto znacznie lepiej tolerowane niż połączenie adapalen + nadtlenek benzoilu i charakteryzuje się większym profilem bezpieczeństwa, co potwierdzono w wielośrodkowym badaniu klinicznym z udziałem 382 pacjentów z trądzikiem pospolitym. W artykule omówiono właściwości poszczególnych składowych wymienionych powyżej preparatów złożonych, porównano skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo obu połączeń.

Słowa kluczowe: trądzik, preparaty złożone, nadtlenek benzoilu, adapalen, klindamycyna.

Wprowadzenie

Trądzik pospolity (młodzieńczy, *acne vulgaris*) jest przewlekłą, zapalną chorobą gruczołów łojowych i ujść mieszków włosowych (tzw. jednostek włosowo-łojowych) charakteryzującą się występowaniem zarówno wykwitów niezapalnych (mikrozaskórnik, zaskórnik zamknięte i otwarte), jak i zapalnych (grudki, krosty, torbiele) [1, 2]. Jest najczęstszą chorobą skóry w okresie pokwitania. Dotyczy nawet 80–100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia, z czego u 85% przebiega łagodnie (trądzik zaskórnikowy, grudkowo-krostkowy o małym nasileniu) [3–5].

Etiopatogeneza trądziku jest procesem złożonym i wieloczynnikowym, w którym współistnieją ze sobą następujące zjawiska:

- zwiększona aktywność gruczołów łojowych [6–8],
- nadmierne rogowacenie ujść mieszków włosowych prowadzące do ich zaccopowania i powstawania mikrozaskórników [8–10],

- kolonizacja przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes*, które wywołują stan zapalny poprzez aktywację tzw. receptorów żetonowych – *Toll-like receptors* (TLRs) – na powierzchni komórek zapalnych [8, 11, 12]; należy jednocześnie zaznaczyć, że według współczesnych poglądów na temat etiopatogenezy trądziku procesy zapalne poprzedzają nadmierne rogowacenie ujść gruczołów łojowych;
- indukcja stanu zapalnego poprzez uruchomioną kaskadę cytokin prozapalnych [8, 13].

Obraz kliniczny trądziku jest bardzo zróżnicowany (ryc. 1). Zmiany rozpoczynają się od powstania tzw. mikrozaskórnik w jednostce włosowo-łojowej, który następnie może ulegać przekształceniom kolejno do klinicznej postaci zaskórnik, grudki, a następnie krosty. W cięższych postaciach choroby tworzą się torbiele, nacieki guzowate, a jako następstwo szpeczące blizny i przebarwienia. Zmiany najczęściej lokalizują się na twarzy (99% przypadków), rzadziej plecach (60%) i klatce piersiowej (15%) [14].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, Polska, e-mail: andrzej.kaszuba@umed.lodz.pl



Rycina 1. Klasyfikacja kliniczna trądziku pospolitego

Ogólne zasady terapii trądziku pospolitego

W celu optymalizacji leczenia trądziku należy pamiętać o ogólnych zaleceniach. Terapię trądziku pospolitego powinno się rozpoczynać jak najwcześniej w celu uniknięcia powikłań potrądzikowych (w postaci torbieli, blizn czy przebarwień pozapalnych) [15]. Leczenie musi być zindywidualizowane, uwzględniać stopień ciężkości, obraz kliniczny i przebieg schorzenia, a jednocześnie opierać się na wysokiej jakości badaniach naukowych (zadanie to ułatwiają odpowiednie konsensusy, stworzone przez grupy najwybitniejszych ekspertów w danej dziedzinie) [16]. Korzystne efekty terapeutyczne są wynikiem nie tylko właściwie dobranych preparatów, lecz także odpowiedniej współpracy lekarz–pacjent. Ze względu na długotrwały proces leczenia trądziku każdy dermatolog powinien poinformować chorego (jeszcze przed rozpoczęciem terapii) o konieczności kilkumiesięcznej kuracji. W pierwszym miesiącu poprawa stanu miejscowego widoczna jest tylko u niewielkiego odsetka pacjentów, a w końcu trzeciego miesiąca u około 60–70% chorych [17]. Należy również zwrócić uwagę pacjenta na sposób aplikowania preparatów miejscowych, które nakłada się na całą okolicę łojotokową, a nie na pojedyncze wykwity.

Rola miejscowych preparatów złożonych w leczeniu trądziku pospolitego

Podstawą leczenia trądziku zaskórnikowego i grudkowo-krostkowego o małym i średnim nasileniu jest terapia miejscowa. Według zaleceń Europejskiego Kon-

sensusu (typu S3) dotyczącego leczenia trądziku pospolitego w pierwszym przypadku powinno się rozpocząć od miejscowych retinoidów (z powodu najlepszej tolerancji i najwyższego profilu bezpieczeństwa preferowany jest adapalen), w drugim natomiast od preparatów złożonych (klindamycyna + nadtlenek benzoilu lub adapalen + nadtlenek benzoilu). Oba wymienione połączenia stosowane w preparatach złożonych wykazują podobną skuteczność w redukcji liczby zmian zapalnych i niezapalnych, w pierwszym przypadku możliwe jest jednak istotnie szybsze osiągnięcie poprawy klinicznej przy jednocześnie lepszej tolerancji i wyższym profilu bezpieczeństwa, co wykazano w wielośrodowym badaniu klinicznym [18].

Wyróżnia się trzy typy konsensusów (stworzonych według zasad medycyny opartej na faktach): S1, S2 i S3. Wytyczne S1 powstają na bazie nieformalnego konsensusu określonej grupy ekspertów. Konsensus typu S2 jest tworzony (od samego początku) przez wybraną grupę ekspertów. Z kolei podstawą opracowania konsensusu S3 jest przegląd aktualnych doniesień z piśmiennictwa wraz z oceną ich wartości naukowej. Omawiany Konsensus Europejski, opublikowany w 2011 roku, jest konsensusem typu S3, a więc najbardziej wiarygodnym źródłem wiedzy. Wszystkie zawarte w nim zalecenia mają określony poziom lub siłę rekomendacji (wysoki, średni, niski), w zależności od stopnia i jakości ich udokumentowania (tab. 1.).

Jak zaznaczono powyżej, podstawą terapii trądziku grudkowo-krostkowego o małym i średnim nasileniu są preparaty złożone (wysoki poziom rekomendacji według Konsensusu Europejskiego). Preparaty te stanowią naj-

Tabela 1. Fragment algorytmu leczenia trądziku (zawierający zalecenia o wysokiej i średniej sile rekomendacji) według Konsensusu Europejskiego (typu S3)

Poziom rekomendacji	Trądzik zaskórnikowy	Łagodny – średnio nasilony trądzik grudkowo-krostkowy	Ciężki trądzik grudkowo-krostkowy lub trądzik guzkowy o średnim nasileniu	Ciężki trądzik guzkowy lub trądzik skupiony
I*	–	adapalen + BPO lub BPO + klindamycyna	izotretynoina	izotretynoina
II**	retinoid miejscowy	kwas azelainowy lub BPO, lub retinoid miejscowy, lub antybiotyk doustny + + adapalen	antybiotyk doustny + + adapalen lub antybiotyk doustny + + kwas azelainowy, lub antybiotyk doustny + + adapalen + BPO	antybiotyk doustny + + kwas azelainowy

*I – wysoki poziom rekomendacji według Konsensusu Europejskiego – typu S3 (oparte na co najmniej 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, pozbawionych błędów w zakresie projektu przeprowadzenia badania), **II – średni poziom rekomendacji według Konsensusu Europejskiego – typu S3 (oparte na co najmniej 3 kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, ale o niższej jakości niż w punkcie I)

nowsze osiągnięcie w leczeniu trądziku, a wśród ich najważniejszych zalet należy wymienić:

- dużą skuteczność (redukcja liczby zmian zapalnych i niezapalnych, szybsze niż w monoterapii ustępowanie wykwitów i krótszy czas kuracji); ze względu na swój skład (wykorzystanie składowych o różnych mechanizmach działania i odmiennych punktach uchwytu, które nie tylko wzajemnie się uzupełniają, ale nawet dają efekt synergistyczny) oddziałują one na główne czynniki patofizjologiczne trądziku – klindamycyna działa bakteriobójczo i przeciwwzapalnie oraz słabo komedolitycznie [19], nadtlenek benzoilu bakteriobójczo, złuszcza i słabo przeciwwzapalnie [20], retinoidy natomiast są wysoko skutecznymi środkami antykomedogennymi i komedolitycznymi, a poprzez modulowanie odpowiedzi immunologicznej i wpływ na mediatory zapalenia i migrację komórek zapalnych wykazują także działanie przeciwwzapalne [21, 22];
- bezpieczeństwo stosowania – warto podkreślić, że aplikowanie preparatów złożonych ogranicza ryzyko rozwoju bakterii antybiotykoopornych [23];
- stosunkowo dobrą tolerancję, jeśli przestrzegane są wszystkie zalecenia lekarskie, np. dotyczące unikania nadmiernej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe w trakcie terapii czy aplikacji jedynie cienkiej warstwy preparatów na oczyszczoną i suchą skórę, z ominięciem okolicy oczu i ust;
- brak dylematów dotyczących stabilności i zgodności chemicznej podczas aplikacji dwóch oddzielnych preparatów;
- łatwość stosowania (raz na dobę), która przekłada się na poprawę współpracy lekarz–pacjent.

Właściwości poszczególnych składowych omawianych preparatów złożonych

Klindamycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów. Wykazuje głównie działanie przeciwbakteryjne (bak-

teriobójcze i bakteriostatyczne). Redukuje liczbę *P. acnes* zarówno na powierzchni skóry, jak i w przewodach wyrowadzających gruczołów łojowych. Ogranicza ponadto miejscowy stan zapalny poprzez hamowanie chemotaksji granulocytów wielojądrzastych oraz ogranicza aż do 50% liczbę powierzchniowych wolnych kwasów tłuszczowych. Jej działanie keratolityczne jest natomiast słabe (tab. 2.) [24].

Kuracja za pomocą klindamycyny jest z reguły bardzo dobrze tolerowana, rzadko wywołuje działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i fototoksyczne (tab. 3.). Stosowana w monoterapii prowadzi jednak do rozwoju antybiotykooporności zarówno wśród *P. acnes*, jak i innych bakterii (ryzyko istnieje także w przypadku innych antybiotyków miejscowych i doustnych stosowanych u pacjentów z trądzikiem).

Nadtlenek benzoilu wykazuje przede wszystkim działanie bakteriobójcze. W wyniku jego rozkładu dochodzi do uwolnienia (jako produktu ubocznego) tlenu, który hamuje rozwój beztlenowych bakterii *P. acnes*. Utrudniając kolonizację bakterii w przewodach gruczołów łojowych, powoduje znaczącą redukcję ich liczby (nawet o ponad 95% w ciągu 2 tygodni) [25]. Poprzez hamowanie rozwoju *P. acnes* nadtlenek benzoilu ogranicza także wytwarzanie przez te bakterie wolnych kwasów tłuszczowych [26]. Wykazuje ponadto działanie keratolityczne (złuszcza), powodując znaczną redukcję liczby zamkniętych i otwartych zaskórników. Wywiera również pewien efekt przeciwwzapalny (objawiający się zmniejszeniem liczby grudek i krost) oraz hamuje wzmożone wydzielanie łoju (tab. 2.). Należy podkreślić, że ze względu na specyficzny mechanizm działania nie obserwuje się rozwoju oporności na nadtlenek benzoilu. W przypadku stosowania większych stężeń preparatu częściej i w większym nasileniu pojawiają się objawy niepożądane w postaci wysuszenia, złuszczenia i odczynu zapalnego skóry

Tabela 2. Skuteczność preparatów stosowanych miejscowo w leczeniu trądziku

Preparaty	Działanie komedolityczne	Działanie przeciwbakteryjne	Działanie przeciwzapalne
antybiotyki miejscowe			
klindamycyna	(+)	++	+
preparaty przeciwbakteryjne			
BPO	+	+++	(+)
preparat złożony			
klindamycyna + BPO	+	+++	+
retinoidy			
tretynoina	++	-	-
izotretynoina	++	-	(+)
adapalen	++	-	+
tazaroten	++	-	(+)
inne			
kwas azelainowy	+	-	(+)

BPO – nadtlenek benzoilu, +++ bardzo silne, ++ silne, + średnie, (+) słabe, – brak

(tab. 3.). Należy unikać stosowania leku na szyję oraz wrażliwe miejsca na twarzy (okolicę ust, oczu, nosa). Preparat może odbarwiać włosy i odzież. Zastosowanie połączenia z antybiotykiem zapewnia jego lepszą tolerancję (obserwacje kliniczne).

Adapalen jest syntetycznym retinoidem III generacji, pochodną kwasu naftalenokarboksylowego. Podobnie jak tretynoina wiąże się z receptorami dla kwasu retinowego. Wykazuje ponadto szczególne powinowactwo do receptorów naskórkowych RAR- γ (tretynoina ma jednakowe powinowactwo do RAR- α , RAR- β , RAR- γ) [27]. Adapalen hamuje aktywność leukocytów wielojądrowych (jest silnym inhibitorem aktywności lipooksygenazy neutrofilów) oraz mediowane przez kwas arachidonowy reakcje immunologiczne (uniemożliwiając rozwój zależnych od leukotrienów mechanizmów zapalenia) [28]. Blokuje migrację leukocytów oraz syntezę prostaglandyny E2. Ponadto, jak

zaznaczono wcześniej, indukuje zależną od dawki inhibicję receptorów TLR-2 w hodowlach ludzkich limfocytów (za pośrednictwem tych receptorów *P. acnes* pobudzają produkcję cytokin prozapalnych) i blokuje ścieżkę zapalną AP-1. Tenaud i wsp. wykazali również, że wpływ adapalenu na omawiane receptory zwiększa ekspresję cząsteczek CD-1d i jednocześnie zmniejsza ekspresję IL-10 na keratynocytach. Teoretycznie może to zwiększać interakcje między komórkami dendrytycznymi a limfocytami T, poprawiając tym samym aktywność przeciwbakteryjną przeciwko *P. acnes*. Silnie hamuje także proliferację i różnicowanie się keratynocytów, normalizując tym samym procesy rogowacenia naskórka (tab. 2.), nie ma natomiast działania przeciwłojotokowego. Pierścieniowej budowie zawdzięcza odporność na działanie światła i czynników utleniających (podczas leczenia należy jednak unikać nadmiernej ekspozycji na słońce) [29].

Tabela 3. Najczęstsze działania niepożądane leków stosowanych miejscowo w trądziku

Preparat	Rumień	Złuszczenie	Pieczenie	Antybiotykooporność
klindamycyna	-	-	-	+++
BPO	++	++	+	-
klindamycyna + BPO	+	+	-	(+)
tretynoina	+++	+++	++	-
izotretynoina	++	++	+	-
adapalen	+ / +++	+	+	-
tazaroten	+++	+++	++	-
kwas azelainowy	+	+	+ / +++	-

BPO – nadtlenek benzoilu, +++ bardzo silne, ++ silne, + średnie, (+) słabe, – brak

Wśród najczęstszych działań niepożądanych występujących w trakcie terapii adapalenu należy wymienić podrażnienia skóry – jej wysuszenie, złuszczenie i zaczerwienienie (tab. 3.). Ze względu na udowodnione działanie teratogenne doustnych retinoidów stosowanie miejscowych pochodnych kwasu witaminy A w czasie ciąży także jest przeciwwskazane.

Porównanie skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa preparatów złożonych zawierających klindamycynę + nadtlenek benzoilu oraz adapalen + nadtlenek benzoilu

Skuteczność omawianych preparatów złożonych oceniano w trakcie wielośrodkowego, prospektywnego, zaślepionego badania klinicznego z randomizacją, do którego zakwalifikowano 382 pacjentów z trądzikiem pospolitym. Były to osoby z trądzikiem grudkowo-krostkowym, u których liczba zmian zapalnych wynosiła 25–80, a niezapalnych 12–100. Badanych podzielono na dwie grupy. W podgrupie osób stosujących preparat złożony zawierający klindamycynę + nadtlenek benzoilu znalazło się 190 osób, natomiast w podgrupie stosującej adapalen + nadtlenek benzoilu – 192. Preparaty aplikowano raz dziennie, wieczorem, na delikatnie oczyszczoną skórę przez 12 tygodni [30].

Po dokonaniu końcowej oceny pacjentów porównywano następujące zmienne:

- procentową redukcję liczby zmian zapalnych na twarzy (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- procentową redukcję liczby zmian niezapalnych oraz wszystkich zmian trądzikowych (zapalnych i niezapalnych);
- odsetek badanych, u których osiągnięto sukces terapeutyczny, definiowany jako poprawa o co najmniej 2 stopnie (w porównaniu z punktem wyjściowym) w 6-punktowej skali ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*); według tej skali 0 oznacza „czystą skórę” bez zmian zapalnych i niezapalnych, a 5 – ciężki trądzik z obecnością licznych wykwitów niezapalnych i zapalnych, w tym guzków;
- czas potrzebny do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego;
- czas potrzebny do osiągnięcia 50-procentowej redukcji całkowitej liczby zmian trądzikowych oraz oddzielnie zmian zapalnych i niezapalnych.

Tolerancję oceniano, stosując 5-punktową skalę uwzględniającą występowanie rumienia, suchości, łuszczenia się skóry oraz obecność świądu, pieczenia i kłucia. Bezpieczeństwo z kolei oszacowano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie przedstawionego badania klinicznego stwierdzono, że omawiane preparaty złożone wykazują porównywalną skuteczność w redukcji liczby zarówno zmian zapalnych, jak i niezapalnych. Po 12 tygodniach terapii średnia redukcja liczby zmian zapalnych i niezapalnych wynosiła odpowiednio 76,8% i 62,2% w przy-

padku klindamycyny + nadtlenek benzoilu oraz 72,2% i 61,5% w przypadku połączenia adapalen + nadtlenek benzoilu. Należy więc zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku klindamycyny + nadtlenek benzoilu obserwowano większą redukcję liczby zmian zapalnych niż w przypadku stosowania adapalenu + nadtlenek benzoilu (różnice nie były jednak istotne statystycznie), natomiast zmniejszenie liczby zmian niezapalnych było porównywalne (mimo że adapalen w monoterapii ma znacznie większe właściwości komedolityczne niż klindamycyna czy nadtlenek benzoilu). Niektóre parametry wydają się jednak wskazywać na pewną przewagę skuteczności preparatu zawierającego klindamycynę + nadtlenek benzoilu, np. według skali ISGA czas potrzebny do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego był istotnie krótszy w grupie osób stosujących klindamycynę + nadtlenek benzoilu niż adapalen + nadtlenek benzoilu. W 4. tygodniu terapii zmniejszenie liczby zmian trądzikowych wynosiło 63,9% podczas stosowania klindamycyny + nadtlenek benzoilu, natomiast podczas aplikacji adapalenu + nadtlenek benzoilu – 58,0% (różnica istotna statystycznie). Poprawa kliniczna po zastosowaniu omawianych preparatów jest stosunkowo szybka – istotna redukcja liczby zmian trądzikowych jest widoczna już w czasie 2 pierwszych tygodni ich aplikacji (dotyczy to szczególnie zmian zapalnych). U większości pacjentów, zarówno w grupie stosującej adapalen + nadtlenek benzoilu, jak i klindamycynę + nadtlenek benzoilu, nie obserwuje się objawów podrażnienia skóry lub występują jedynie podrażnienia niewielkiego stopnia. Niemniej jednak są one istotnie częstsze u osób aplikujących preparat złożony z retinoidem. Działania niepożądane zgłaszało 48,4% pacjentów leczonych klindamycyną + nadtlenek benzoilu oraz 78,6% stosujących adapalen + nadtlenek benzoilu. Lepsza tolerancja i profil bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego klindamycynę i nadtlenek benzoilu przekłada się na lepszą współpracę lekarz–pacjent. W grupie osób stosujących adapalen + nadtlenek benzoilu znacznie częściej dochodziło do pominięcia aplikacji preparatu właśnie z powodu gorszej jego tolerancji.

Antybiotykooporność i przeciwdziałanie jej za pomocą preparatów złożonych

Problem rozwoju antybiotykooporności w trakcie terapii trądziku pospolitego budzi obecnie wiele obaw i wymaga szerszego omówienia. Oporność wynika z działania selektywnego na bakterie i może się objawiać jako brak poprawy lub jedynie niewielkiego stopnia odpowiedź kliniczna na zastosowane leczenie. Przepisując doustną lub miejscową kurację antybiotykową pacjentom z trądzikiem, należy pamiętać, że oporność jest indukowana zarówno przez antybiotyki doustne, jak i miejscowe. Pierwsze mogą prowadzić do rozwoju oporności we florze komensalnej wszystkich okolic ciała, drugie – do oporności ograniczonej w dużej mierze do rejonu skóry poddanej leczeniu [31]. Istnieje możliwość transmi-

sji szczepów opornych między pacjentami (np. rodzeństwem) oraz pacjentem a lekarzem [32]. Należy także zdawać sobie sprawę z możliwości przeniesienia lekooporności na inne patogeny występujące na skórze (zwłaszcza *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* czy *Streptococcus haemolyticus*) [33, 34]. U znacznej części pacjentów z trądzikiem już przed rozpoczęciem leczenia występują odporne na antybiotyki bakterie *P. acnes*. Oporność *P. acnes* pojawia się z różną częstością w różnych państwach i może być trudna do przewidzenia (najwyższą oporność na klindamycynę i erytromycynę stwierdza się w Hiszpanii, a na tetracykliny – w Anglii) [35]. Związek między antybiotykoopornością a wynikami leczenia trądziku jest prawdopodobnie bardziej złożony niż w przypadku innych chorób bakteryjnych. Niemniej jednak w niektórych badaniach klinicznych obserwuje się zmniejszenie skuteczności erytromycyny w terapii miejscowej trądziku (prawdopodobnie właśnie w wyniku obecności opornych szczepów bakterii *P. acnes*). W ostatnich dekadach nie znaleziono natomiast dowodów wskazujących na zmniejszenie skuteczności doustnej tetracykliny czy klindamycyny stosowanej miejscowo [36]. Pojawia się coraz większa liczba doniesień o infekcjach spowodowanych przez *P. acnes*, obejmujących zapalenie stawów, wsierdza, gałki ocznej czy węzłów chłonnych. Częstość występowania zakażeń wywołanych przez *P. acnes* (innych niż trądzik zwykły) jest jednak trudna do oszacowania, ponieważ od dawna bakterie te uznawane były tylko za czynnik „zanieczyszczający”, a nie chorobotwórczy. Obecnie niektórzy naukowcy określają *P. acnes* jako „niedoceniony patogen” [37].

W celu ograniczenia rozwoju oporności bakterii na antybiotyki (zarówno miejscowe, jak i doustne) nie należy stosować leków w monoterapii. Zaleca się kojarzenie antybiotyków miejscowych np. z nadtlenkiem benzoilu (w postaci preparatów złożonych) lub stosowanie terapii naprzemiennej z ich wykorzystaniem. Takie połączenie znacznie zmniejsza bowiem ryzyko rozwoju antybiotykooporności i dlatego m.in. jest rekomendowane w Konsensusie Europejskim. Należy ograniczać czas stosowania antybiotyków oraz oceniać odpowiedź kliniczną i potrzebę kontynuowania terapii w 6.–12. tygodniu [18].

Podsumowanie

Europejski Konsensus dotyczący leczenia trądziku pospolitego zaleca stosowanie miejscowych retinoidów w trądziku zaskórnikowym, a preparatów złożonych (klindamycyna + nadtlenek benzoilu lub adapalen + nadtlenek benzoilu) w trądziku grudkowo-krostkowym o małym i średnim nasileniu. Wymienione miejscowe preparaty złożone wykazują podobną skuteczność. Preparat zawierający klindamycynę + nadtlenek benzoilu charakteryzuje się jednak lepszą tolerancją i większym profilem bezpieczeństwa.

Włączenie zarówno doustnej, jak i miejscowej antybiotykoterapii wymaga dużej rozważliwości lekarza prowadzącego leczenie z powodu ryzyka rozwoju antybiotykooporności. Z tego też powodu nie należy stosować antybiotyków miejscowych w monoterapii, ale w postaci preparatów złożonych, np. z nadtlenkiem benzoilu.

Piśmiennictwo

1. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 274-9.
2. Goulden V, Stables I, Cunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 577-80.
3. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs* 2003; 63: 1579-96.
4. Cunliffe W, Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1979; 1: 1109-10.
5. Perkins A, Cheng C, Hillebrand G, et al. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 5: 12-8.
6. Cunliffe WJ. Azelaic acid – review of its role in acne. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 12-4.
7. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 206: 7-10.
8. Bergler-Czop B. Aetiology of acne vulgaris – review of present literature. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 467-76.
9. Pawin H, Beylot C, Faure M. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 4-12.
10. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20-7.
11. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535-41.
12. Jugeau S, Tenaud I, Knol C, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1105-13.
13. Kang S, Cho S, Chung JH, et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005; 166: 1691-9.
14. Cunliffe WJ, Shuster S. Pathogenesis of acne. *Lancet* 1969; 1: 685-7.
15. Langner A. Zastosowanie antybiotyków w leczeniu chorób skóry. *Dermatologica* 2002; 6: 59-63.
16. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 25-8.
17. Zouboulis CC. Acne: current aspects on pathology and treatment. *Dermatol Exp* 1999; 1: 6-37.
18. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence based (S3) Guidelines for the treatment of acne. 2011.
19. Worret WJ, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 293-300.
20. Oprica C, Nord CE. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 204-13.

21. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006; 19: 272-9.
22. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, et al. Topical retinoids in acne – an evidence based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 1023-31.
23. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D. Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 Suppl 1: 1-5.
24. Del Rosse JQ, Kim GK. Topical antibiotics therapeutic value or ecologic mischief? *Dermatol Ther* 2009; 22: 398-406.
25. Andersen AS, Galdy GJ, Green RC, et al. Improved reduction of cutaneous bacteria and free fatty acids with new benzoyl peroxide gel. *Cutis* 1975; 16: 307-10.
26. Ross EV. Optical treatments for acne. *Dermatol Ther* 2005; 18: 253-66.
27. Hensby, Cavey D, Bouchier M, et al. The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD271: a new retinoid-like modulator of cell differentiation. *Pharmacol Skin* 1989; 3: 160-2.
28. Tashtoush BM, Jacobson EL, Jacobson MK. UVA is the major contributor to the photodegradation of tretinoin and isotretinoin: implications for development of improved pharmaceutical formulations. *Int J Pharm* 2008; 20: 123-8.
29. Webster GF, Kligman AM. A method for the assay of inflammatory mediators in follicular cysts. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 266-8.
30. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis* 2009; 84: 223-9.
31. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003; 206: 54-6.
32. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 840-8.
33. Ross JJ, Snelling AM, Carnegie E. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-78.
34. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in Propionibacterium acnes. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12: 207-10.
35. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 41-5.
36. Bolognia JL, Edelson RL. Spread of antibiotic-resistant bacteria from acne patients to personal contacts – a problem beyond the skin? *Lancet* 1997; 350: 972-3.
37. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 565-71.