

Postępowanie w trądziku zwykłym

Prof. zw. dr hab. med. Andrzej Langner
 Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 Dermatologiczna Klinika Uzdrawiskowa
 Zespołu Naukowo-Klinicznego „Iwolang” w Iwoniczu Zdroju



WSTĘP

Trądzik zwykły (potocznie zwany młodzięcym) jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych schorzeń, jakimi zajmuje się medycyna. Przyjmuje się, że choroba ta, w różnym stopniu nasilenia, dotyczy praktycznie niemal 100% populacji osób pomiędzy 11 a 30 rokiem życia. Bardzo często niedoceniana przez lekarzy, może stanowić ogromny problem dla samego pacjenta, znacznie pogarszając jakość życia.

Czynniki predysponujące i mity

Czynniki, na które warto zwrócić uwagę w wywiadzie:

- trądzik u rodziców i rodzeństwa,
- wiek (początek w okresie prepubertalnym),
- płeć,
- stosowane leki (androgeny, doustne steroidy), komedogenne kosmetyki, czynniki zawodowe (chemikalia chlorowane i związki smołowcowe).

Trądzik zwykły nie jest związany z:

- higieną osobistą,
- dietą,
- aktywnością seksualną.

Trądzikiem zwykłym nie można się też zakazić od innych osób.

Schemat patogenezy trądziku zwykłego



Patogeneza trądziku zwykłego

Zmiany chorobowe w trądziku młodzieńczym obejmują przede wszystkim twarz, klatkę piersiową oraz plecy i dotyczą elementów anatomicznych, funkcjonalnie związanych z mieszkem włosowym. Przyjmuje się, że procesy patologiczne prowadzące do rozwoju choroby są wynikiem działania czterech czynników:

- ✓ nadmiernej produkcji łoju,
- ✓ nieprawidłowego rogowacenia komórek ujścia mieszk włosowego,
- ✓ rozwoju bakterii *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*),
- ✓ rozwoju stanu zapalnego.

Zwiększone wydzielanie łoju oraz nieprawidłowe rogowacenie komórek ujścia mieszk włosowego są kluczowe dla rozwoju trądziku, ponieważ prowadzą do wystąpienia tzw. „syndromu zatkaanej butelki”, a w konsekwencji – do wytworzenia warunków niezbędnych do rozwoju bakterii i pojawienia się stanu zapalnego.

Nadmierna produkcja łoju

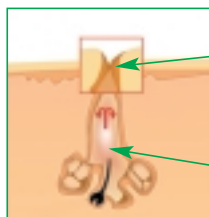
Bezpośrednią przyczyną zwiększonego wydzielania łoju jest zmiana równowagi hormonalnej w okresie dojrzewania, prowadząca do wzrostu stężenia wolnego testosteronu. Hormon ten jest metabolizowany w skórze właściwej przez 5- α -reduktazę do bardziej aktywnego dihydrotestosteronu. Oba hormony sterydowe stymulują bezpośrednio sebocyty gruczołów łojowych, dając w efekcie łojotok, który może mieć różne nasilenie w różnych okolicach ciała pacjenta.

Ostatnie doniesienia literaturowe mówią o jakościowej zmianie składu łoju pacjetów z trądzikiem zwykłym – mniejszej niż zwykle zawartości kwasu linoleinowego.

Nieprawidłowe rogowacenie komórek ujścia mieszk włosowego

Ujście mieszk włosowego pełni kluczową rolę w rozwoju trądziku, ponieważ jest naturalnym zwężeniem decydującym o efektywności odpływu łoju na powierzchnię skóry. W sytuacji patologicznej nie dochodzi do pełnego różnicowania keratynocytów wyścielających wnętrze mieszk, co przy towarzyszącej nadmiernej proliferacji, prowadzi w efekcie do zlepiania komórek aż do pełnego zaczerwienia ujścia. Dochodzi wówczas do kumulacji łoju wewnątrz mieszk włosowego, niezależnie od stopnia nasilenia łojotoku. Czynnikiem wpływającym niekorzystnie na różnicowanie keratynocytów są androgeny oraz cytokiny (IL-1 α). Nieprawidłowe rogowacenie komórek ujść mieszków włosowych powoduje tworzenie się mikrozaskórników.

Mikrozaskórnik



nieprawidłowe rogowacenie

nadmierna produkcja łoju

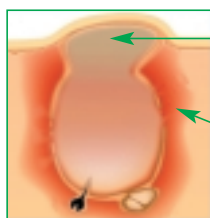
Rozwój bakterii

Zaczerwienie ujścia prowadzące do blokady odpływu łoju z mieszk tworzy dogodne warunki do namnażania się bakterii, które rozkładając trójglicerydy do wolnych kwasów tłuszczowych przyczyniają się do powstawania substancji indukujących zapalenie. Najczęstszym patogenem, mającym związek z trądzikiem jest względny beztlenowiec – *Propionibacterium acnes*.

Rozwój stanu zapalnego

Zwiększone wydzielanie łoju oraz nieprawidłowe rogowacenie komórek ujścia mieszków włosowych prowadzą do wytworzenia warunków niezbędnych do rozwoju bakterii i pojawienia się stanu zapalnego. Stan zapalny jest wynikiem reakcji organizmu na przenikające poza ściany mieszków włosowych czynniki drażniące i antygeny bakteryjne. W następstwie dochodzi do uwalniania cytokin, czynników chemotaktycznych, migracji limfocytów, granulocytów wielojądrowych oraz wytwarzania przeciwciał. Istotny dla zrozumienia obrazu klinicznego trądziku jest fakt, iż nasilenie zmian zapalnych zależy wyłącznie od odpowiedzi organizmu na ten sam bodziec immunologiczny.

Zmiana zapalna w trądziku zwykłym



rozwój bakterii

rozwój stanu zapalnego

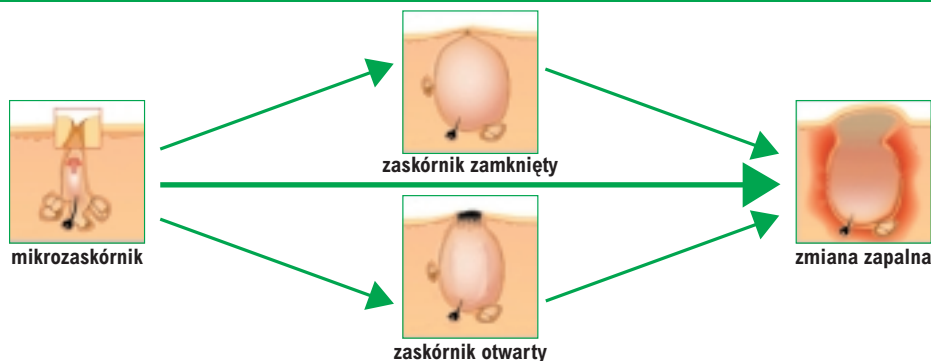
Wykwity występujące w trądziku

Dermatolodzy dla celów praktycznych dzielą wykwity trądzikowe na:

- niezapalne (mikrozaskórnik, zaskórnik zamknięty i zaskórnik otwarty),
- zapalne (grudka, krostka, cysta, guzek).

Wykwitem pierwotnym jest mikrozaskórnik – niewidoczny gołym okiem. Powstaje on w wyniku zamknięcia ujścia mieszków włosowych. Mikrozaskórnik z czasem może przeobrazić się w inną zmianę o charakterze niezapalnym, jak również może bezpośrednio ewoluować w zmianę zapalną. Możliwość przekształcania się zmiany niewidocznej klinicznie, jaką jest mikrozaskórnik, bezpośrednio w zmianę zapalną, jest wytłumaczeniem dla pojawiania się grudek i krostek w miejscach, w których uprzednio nie było zaskórników.

Ewolucja zmian w trądziku zwykłym



Zmiana zapalna może powstawać z każdego z rodzaju wykwitów niezapalnych, ale najczęściej z mikrozaskórników.

Klasyfikacja trądziku zwykłego – aspekt praktyczny

Z punktu widzenia lekarza praktyka zasadne jest podzielenie trądziku na trzy postaci:

- **łagodną,**
- **średnio nasiloną,**
- **ciężką.**

Patogeneza zmian w każdej postaci trądziku zwykłego jest taka sama, zatem zasadnicze założenia terapeutyczne są niezmiennie, lecz dawka i droga podania leku powinna być dostosowana do nasilenia zmian.

Trądzik łagodny	Trądzik średnio nasilony	Trądzik ciężki
Zmiany zapalne		
Grudki i krostki		
		Cysty, guzki i przetoki

Dostępny arsenał terapeutyczny

Z praktycznego punktu widzenia leki stosowane w trądziku można podzielić na następujące grupy:

✓ **Leki stosowane miejscowo:**

- retinoidy stosowane miejscowo,
- leki przeciwbakteryjne stosowane miejscowo (antybiotyki, nadtlenek benzoilu),
- inne substancje stosowane miejscowo (kwas azelainowy, kwas salicylowy, hydroksykwasy).

✓ **Leki stosowane doustnie:**

- antybiotyki stosowane doustnie,
- retinoidy stosowane doustnie (izotretynoina),
- leki hormonalne (estrogeny, antyandrogeny).

Leki stosowane miejscowo

Retinoidy stosowane miejscowo

Retinoidy miejscowe stanowią integralną część terapii trądziku, same – jako monoterapia, jak również w leczeniu skojarzonym z innymi miejscowymi i/lub doustnymi lekami przeciwbakteryjnymi.

Działanie retinoidów miejscowych:

- przywracają prawidłowe różnicowanie nabłonka ujścia mieszka włosowego,
- hamują powstawanie mikrozaskórników i zaskórników, zmniejszają ich liczbę,
- zmniejszają liczbę zmian zapalnych (pośrednio i bezpośrednio).

Antybiotyki stosowane miejscowo

W leczeniu miejscowym trądziku zwykłego stosuje się zazwyczaj dwa antybiotyki: erytromycynę oraz klindamycynę, aczkolwiek oba są mniej skuteczne i działają wolniej niż antybiotyki doustne. Powinny być one stosowane w mniej zaawansowanych postaciach trądziku lub jako uzupełnienie doustnego leczenia izotretynoiną. Miejscowe antybiotyki nie powinny być stosowane w monoterapii z powodu niewystarczającej skuteczności i potencjalnej bakteriooporności.

Właściwości antybiotyków stosowanych miejscowo:

- działanie przeciwbakteryjne,
- pośrednie działanie przeciwzapalne (redukcja populacji bakteryjnej),
- możliwa bakteriooporność.

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu jest skutecznym środkiem przeciwbakteryjnym stosowanym w leczeniu trądziku zwykłego. Mechanizm jego działania polega na uwalnianiu rodnika tlenowego, który niszczy komórki bakteryjne. Zapobiega to wytwarzaniu bakteriooporności.

Działanie nadtlenu benzoilu:

- przeciwbakteryjne (wpływa na zmniejszenie populacji *P. acnes*),
- właściwości keratolityczne (złuszczące) na całej powierzchni skóry,
- przeciwzapalne (pośrednie) – redukcja populacji bakteryjnej,
- zapobieganie bakteriooporności.

Skuteczność leków stosowanych miejscowo w leczeniu trądziku

		Redukcja liczby zaskórników	Działanie zmniejszające wydzielanie łoju	Działanie przeciwbakteryjne	Działanie przeciwzapalne*
Retinoidy	tretinoina	++	—	—	—
	izotretinoina	++	—	—	(+)
	adapalen	++	—	—	+
	tazaroten	++	—	—	(+)
Antybiotyki miejscowe	erytromycyna	(+)	—	++	+
	klindamycyna	(+)	—	++	+
Leki przeciwbakteryjne	nadtlenek benzoilu	+	—	+++	(+)
Inne	kwaz azelainowy	+	—	+	(+)
	kwaz salicylowy	(+)	—	—	—

+++ bardzo silne; ++ silne; + średnie; (+) słabe; — brak.

* wspomniano tylko o bezpośrednich efektach przeciwzapalnych *in vivo*. Zakres działania *in vitro* różni się od tej skali. Na podstawie Gollnick H., Schramm M. na podstawie „Topical therapy in acne.” J. Eur. Acad. Dermatol. Ven. 1998;11 (Suppl 1):S8-12,S28-29.

Leki stosowane doustnie

Retinoidy (izotretinoina)

Izotretinoina doustna jest zarezerwowana do leczenia ciężkiej postaci trądziku. W codziennej praktyce zalecane jest stosowanie izotretinoiny u pacjentów z wysokim ryzykiem bliznowacenia, z trądzikiem zapalnym opornym na terapię konwencjonalną i z trądzikiem przewlekłym, który ma skłonność do nawrotów. W związku z możliwością wystąpienia bardzo poważnych działań niepożądanych, włączenie retinoidów doustnych poprzedzone powinno być dogłębnym wywiadem oraz przeprowadzeniem niezbędnych badań. Ważne jest poinformowanie o nich pacjenta oraz wykluczenie ciąży. W trakcie leczenia zalecane jest szczegółowe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta pod kątem działań niepożądanych oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej u pacjentek leczonych doustnie izotretinoiną.

Mechanizmy działania izotretinoiny:

- silne zmniejszenie produkcji łoju (inwolucja gruczołów łojowych),
- normalizacja różnicowania nabłonka ujścia mieszka włosowego,
- redukcja populacji liczbę *P. acnes* (pośrednio),
- silne zmniejszenie stanu zapalnego.

Antybiotyki doustne

Droga podania antybiotyku w trądziku zwykłym ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu jego działania. Działanie przeciwbakteryjne polegające na ograniczeniu populacji *P. acnes* występuje niezależnie od drogi podania leku, niemniej jednak antybiotyki stosowane miejscowo częściej indukują rozwój oporności bakteryjnej. Antybiotyki doustne w wykazują dodatkowo działanie przeciwzapalne. Antybiotykiem z wyboru w terapii trądziku zapalnego są tetracykliny. Makrolidy natomiast mogą być stosowane w przypadku nietolerancji tetracyklin oraz u kobiet ciężarnych, matek karmiących i dzieci do 10 r.ż. Tetracykliny możemy podzielić na 2 generacje:

- I generacja: tetracyklina, oksytetracyklina, chlortetracyklina,
- II generacja: metacyklina, doksycyklina, limecyklina, minocyklina.

Tetracykliny II generacji są lekami preferowanymi ze względu na skuteczność, korzystniejszy profil farmakokinetyczny (są dobrze wchłaniane i mogą być stosowane wraz z posiłkiem) – wielokrotnie niższe dawki skuteczne klinicznie oraz mniejsze nasilenie objawów niepożądanych.

Antybiotyki miejscowe	Antybiotyki doustne
Działanie przeciwbakteryjne	
Antybiotykooporność	
	Swoiste działanie przeciwzapalne
	Hamowanie lipazy bakteryjnej

Dawkowanie wybranych antybiotyków doustnych

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka dobowa	Dawkowanie dobowe
azytromycyna	Sumamed	500 mg	1 tabl. 1 x/dobę przez 3 dni, następnie 1 tabl. 1 x/tydz. przez 9 tyg.
tetracyklina	Tetracyclinum	750 mg–2 g	2–4 x/dobę
doksycyklina	Doxycyclinum Dotur Doxicin Doxyratio M Unidox Solutabs	50–100 mg	1–2 x/dobę
limecyklina	Tetralysal	150–600 mg	1 x/dobę
erytromycyna	Davercin Erythromycinum	1–2 g	w dawkach podzielonych

Antybiotykooporność

Oporność bakteryjna najłatwiej rozwija się w odniesieniu do antybiotyków stosowanych miejscowo, przede wszystkim – erytromycyny, rzadziej klindamycyny. Częstość występowania antybiotykooporności *P. acnes* ocenia się nawet na 62%.

Zasady zapobiegania antybiotykooporności obejmują:

- stosowanie antybiotyków zawsze razem z retinoidami miejscowymi w terapii skojarzonej,
- użycie antybiotyku, który był dotychczas skuteczny u danego pacjenta,
- stosowanie antybiotyku na tyle długo, aby zlikwidować kolonie bakteryjne – co najmniej przez 6 tyg., ale nie dłużej niż 12 tyg.,
- zastosowanie nadtlenku benzoilu – sekwencyjnie (wstawka przez 5–7 kolejnych dni) lub okresowo (2–3 x/tydz.). Użycie nadtlenku benzoilu pozwala również na przedłużenie antybiotykoterapii (ponad 12 tyg.), gdyż umożliwia zniszczenie rozwijających się szczepów opornych.

Zasady leczenia trądziku zwykłego

Podstawową zasadą leczenia trądziku zwykłego jest oddziaływanie na wszystkie czynniki patognomiczne trądziku. Nie ma preparatu, który działa jednocześnie na wszystkie z nich, dlatego przyjmuje się, że najwłaściwszym sposobem leczenia jest zastosowanie terapii skojarzonej, z wykorzystaniem co najmniej dwóch leków o różnych mechanizmach działania, które się wzajemnie uzupełniają. Zastosowanie terapii skojarzonej zwiększa skuteczność leczenia, skraca jego czas i zapobiega wystąpieniu oporności na antybiotyki. O sukcesie terapeutycznym decyduje – oprócz odpowiedniego leczenia – także zdyscyplinowanie pacjenta. Chory przed podjęciem terapii musi mieć świadomość, że czeka go długotrwałe, minimum 3 miesięczne leczenie oraz konieczność jego kontynuacji celem utrzymania remisji (terapia podtrzymująca). Istotne jest również poinformowanie pacjenta o szczegółowym przebiegu leczenia, zasadach pielęgnacji skóry oraz obaleniu mitów dotyczących trądziku (zakaźność choroby, związek z higieną, dieta itp.).

Leczenie podtrzymujące

Kontynuacją leczenia skojarzonego powinno być przewlekłe stosowanie miejscowych retinoidów, które zapobiegają powstawaniu prekursorowych wykwitów, jakimi są mikrozaszórki. Oprócz retinoidów miejscowych w leczeniu podtrzymującym może być okresowo stosowany nadtlenek benzoilu, celem eliminacji szczepów opornych (z użyciem miejscowego retinoidu wieczorem, a nadtlenku benzoilu rano). Terapię podtrzymującą pacjent powinien stosować przez wiele miesięcy, a nawet lat.

Zasady leczenia trądziku zwykłego

- 1 Retinoidy stosowane miejscowo lub ogólnie są stałym elementem leczenia przyczynowego trądziku zwykłego.**
- 2 Retinoidy miejscowe powinny być stosowane wraz z miejscowymi lekami przeciwbakteryjnymi lub antybiotykami doustnymi. Terapia skojarzona powinna być stosowana od pierwszego dnia leczenia.**
- 3 Nadtlenek benzoilu jest preparatem zapobiegającym rozwojowi bakteriooporności.**
- 4 Tetracykliny II generacji są zalecanymi antybiotykami doustnymi. W przypadku przeciwwskazań można je zastąpić makrolidami. Ich stosowanie nie powinno trwać dłużej niż 3 miesiące.**
- 5 Izotretinoina doustna jest lekiem z wyboru w trądziku ciężkim i z tendencją do bliznowacenia.**
- 6 Terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana przez wiele miesięcy, a nawet lat.**

PIŚMIENNICTWO

- Gollnick H., Cunliffe W., Management of Acne A Report from Global Alliance of improve Outcomes in acne, J Am Acad Dermatol 2003; 49:S1-38.
- Gollnick H., Schramm M., Topical therapy in acne. J Eur Acad Dermatol Ven 1998; 11(Suppl 1):S8-12, S28-29.
- Langner A., Welz K., Doustne antybiotyki w leczeniu trądziku zwykłego, Ordynator Leków Vol.4 Nr 6(32) 2004.
- Leyden J.J., Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne, J Eur Acad Dermatol Venerol. 2001, 15 (Suppl. 3), S51-S55.
- Langner A., Ambroziak M., Bocheński J., Nowa strategia leczenia trądzik popolitego, Terapia i Leki nr 3, 2002.
- Shalita A., The integral role of topical and oral retinoids in early treatment of acne, J Eur Dermatol, 2001;15; 43-49.