

Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. Consensus of the Polish Dermatological Society

Jacek Szepietowski¹, Monika Kapińska-Mrowiecka², Andrzej Kaszuba³, Andrzej Langner⁴, Waldemar Placek⁵,
Hanna Wolska⁴, Łukasz Matusiak¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Szepietowski

²Oddział Dermatologiczny Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Żeromskiego w Krakowie
Ordynator: dr n. med. Monika Kapińska-Mrowiecka

³Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Kaszuba

⁴Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Gliński

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
Kierownik: prof. dr hab. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2012, 99, 649–673

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

leczenie, trądzik zwyczajny,
wytyczne.

KEY WORDS:

treatment, acne vulgaris,
guidelines.

Trądzik zwyczajny, pospolity (*acne vulgaris*) jest najczęstszą chorobą skóry. Z uwagi na coraz większą liczbę możliwości terapeutycznych podjęliśmy próbę usystematyzowania dostępnych metod leczenia trądziku zwyczajnego w Polsce. Aktualne wytyczne zostały opracowane w celu ułatwienia polskim dermatologom opieki nad pacjentami z trądzikiem zwyczajnym. W niniejszym konsensusie przedstawiono uaktualnione poglądy dotyczące etiopatogenezy trądziku zwyczajnego oraz zasady kwalifikowania chorych na trądzik do leczenia miejscowego bądź terapii systemowej w zależności od nasilenia objawów. Mamy nadzieję, że przedstawione zalecenia będą pomocnymi wskazówkami dla lekarzy w codziennej praktyce. Pragniemy jednak zaznaczyć, że w każdym przypadku lekarz prowadzący terapię musi dostosować swoje decyzje indywidualnie do pacjenta, uwzględniając jego aktualny stan kliniczny, a także opierając się na bieżących doniesieniach naukowych.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. med.
Jacek Szepietowski
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 71 784 22 88
faks: +48 71 327 09 42
e-mail:
jacek.szepietowski@am.wroc.pl

ABSTRACT

Acne vulgaris is the most common skin disorder. Taking into consideration the increasing number of available treatment modalities, we attempted to systematize current therapeutic strategies available in Poland. These recommendations were established to help Polish dermatologists care for patients with this disease. In this consensus we describe updated views on the pathogenesis of acne and the eligibility of patients for topical or systemic therapy depending on the severity of clinical manifestations. We do hope that our recommendations will be valuable for the physicians in their daily clinical practice. However, we would like to underline that the final decision about treatment modali-

ty should always be made individually for every patient, based on the patient's current clinical status and also taking into account the most up-to-date scientific literature data.

EPIDEMIOLOGIA

Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych i traumatyzujących chorób skóry. Dotyczy 80–100% osób pomiędzy 11. a 30. rokiem życia, z czego u 85% ma łagodny przebieg, natomiast u 15% pozostałych chorych występują ciężkie postaci zapalne pozostawiające po sobie często ślady w postaci blizn i przebarwień. Początek choroby przed 12. rokiem życia obserwuje się dość rzadko, w około 7% przypadków, choć coraz częściej stwierdza się wcześniejszy rozwój zmian trądzikowych (przed okresem pokwitania). Szczyt zapadalności na trądzik występuje nieco później i przypada na 14.–17. rok życia u kobiet i 16.–19. rok życia u mężczyzn (30–66% pacjentów). W ostatniej dekadzie wyraźnie zwiększył się średni wiek osób zgłaszających się do lekarza z powodu trądziku – z 20,5 do 26,5 roku. Ma to niewątpliwie związek z utrzymaniem się zmian trądzikowych w wieku dorosłym, co może dotyczyć nawet do 50% pacjentów [1–5]. Powyżej 25. roku życia trądzik na twarzy występuje u 54% kobiet i 40% mężczyzn [2]. U 5% kobiet i 1% mężczyzn w 40. roku życia nadal obserwuje się zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym. Nie można przewidzieć czasu trwania trądziku. U większości chorych zmiany mają tendencję do ustępowania po 3–5 latach, lecz u niektórych osób mogą się utrzymywać nawet ponad 10 lat [6–8].

ETIOPATOGENEZA

W ostatnich latach rozumienie patogenezy trądziku całkowicie się zmieniło. Oczywiście do podstawowych procesów obserwowanych w przebiegu tworzenia się zmian trądzikowych nadal zalicza się:

- nadprodukcję łoju, łojotok,
- zaburzenia rogowacenia ujść jednostek włosowo-łojowych,
- kolonizację gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) oraz
- rozwój stanu zapalnego.

Wymienione powyżej procesy są końcowym etapem wielu zjawisk układających się raczej w sieć powiązań niż w linearną sekwencję zdarzeń. Wskazanie na pierwszeństwo procesów zapalnych lub immunologicznych przed zaburzeniami rogowacenia w procesie powstawania zaskórników zmieniło

wcześnie rozpowszechnioną mechanistyczną koncepcję patogenezy: nadmierne rogowacenie + łojotok → proliferacja bakterii → uszkodzenie mieszk → stan zapalny. Komórki układu odpornościowego (limfocyty T CD4+ i makrofagi) pojawiają się w obrębie jednostki włosowo-łojowej, zanim wystąpią uchwytnie zaburzenia rogowacenia, a cytokiny o działaniu prozapalnym (IL-1 i IL-6) mają zdolność stymulacji proliferacji keratynocytów i tworzenia się zaskórników [9]. W procesie powstawania stanu zapalnego, według współczesnej wiedzy, podstawową rolę odgrywają dwa główne czynniki: interakcje między jednostką włosowo-łojową a zasiedlającymi ją mikroorganizmami, w tym głównie *P. acnes*, oraz sebocyty i produkowany przez nie łoż [10].

Znaczenie *P. acnes* w stymulacji układu immunologicznego i w patogenezie trądziku jest wielokierunkowe, choć nie jest jednoznaczne, czy bakteria ta jest przyczyną, kofaktorem czy jedynie „świadkiem” choroby [11]. *Propionibacterium acnes* można wykryć nie tylko w obrębie zmian zapalnych, lecz także w zaskórnikach. Występują one również na skórze większości zdrowej populacji. Nie mogą być więc jedyną przyczyną choroby, szczególnie że w istotnej części zmian zapalnych (~10%) nie udaje się ich wykryć. Istnieje jednak wiele pośrednich dowodów na to, że *P. acnes* są zaangażowane we wszystkie główne procesy powstawania choroby: rozwój stanu zapalnego, zaburzenia produkcji łoju i keratynizacji. *Propionibacterium acnes* stymuluje szlaki wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Ostatnie lata przyniosły doniosłe odkrycia w zakresie wpływu bakterii na wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Podstawowym mechanizmem oddziaływania *P. acnes* jest stymulacja receptorów wzorca (ang. *pattern recognition receptor* – PRR), w tym szczególnie TLR-2 (ang. *Toll like receptor-2*), TLR-4 i CD14 na monocytach i makrofagach. Aktywowanie odpowiedzi zależnej od TLR-2 uruchamia sekwencję zjawisk (głównie poprzez aktywację szlaku NFκB) z charakterystycznym dla trądziku uruchomieniem cytokin IL-1β i IL-6 odpowiedzialnych, jak już wspomniano, za stymulowanie keratynizacji ujścia mieszków, a także za wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych śródbłonna i dalsze nasilenie stanu zapalnego. Rola TLR-2 wydaje się tym ważniejsza, że ich obecność wykazano nie tylko na komórkach układu odpornościowego

pojawiających się w mieszkcu włosowym, lecz także na samych komórkach jednostki włosowo-łojowej, w tym szczególnie na sebocytach. Wydzielane przez komórki mieszkca i migrujące do mieszkca komórki układu immunologicznego cytokiny wywierają swój wpływ głównie poprzez aktywację szlaku AP-1, czynnika transkrypcyjnego odpowiedzialnego m.in. za syntezę metaloproteinaz (MMP). Metaloproteinazy biorą udział w procesach destrukcji i przebudowy tkanki łącznej skóry. Na znaczenie aktywacji szlaku AP-1 pośrednio wskazuje fakt, że jest on hamowany przez retinoidy.

Występowanie TLR-2 na sebocytach nie jest jedynym zjawiskiem wskazującym na zaangażowanie tych komórek w interakcje między mikroorganizmami a układem immunologicznym. Sebocyty produkują łoju, w skład którego wchodzi wolne kwasy tłuszczowe (WKT). Wolne kwasy tłuszczowe powstają bądź w wyniku hydrolizy trójglicerydów zawartych w łoju pod wpływem lipaz bakteryjnych (*P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis*), bądź są wydzielane w postaci wolnej. Niektóre WKT mają silne właściwości przeciwbakteryjne bezpośrednio lub pośrednio, np. przez stymulację powstawania ludzkiej β -defensyny 2 (hBD2) – jednego z głównych peptydów przeciwbakteryjnych (AMP) o silnych właściwościach immunostymulujących [12].

Badania z wykorzystaniem hodowli sebocytów przyniosły w ostatnich latach wiele informacji zasadniczo zmieniających rozumienie udziału tych komórek w patogenezie trądziku. Szczególnie istotne są obserwacje wskazujące na to, że zmieniony skład łoju może warunkować powstawanie zaburzeń keratynizacji, rozwój stanu zapalnego i dalsze nasilenie produkcji łoju. Poza omówionymi powyżej WKT, których proporcje w łoju zmieniają się u chorych na trądzik, zwiększone stężenie skwalenu, poprzez aktywację układu lipooksygenazy-5 i syntezę leukotrienu LTB_4 przez sebocyty, nasila procesy proliferacji keratynocytów, działa chemotaktycznie na leukocyty i nasila proliferację sebocytów. LTB_4 jest naturalnym ligandem dla PPAR- α (ang. *peroxisome proliferator activated receptor α*). Grupa receptorów jądrowych PPAR (PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ) jest, obok receptorów dla androgenów, receptorów dla retinoidów oraz LXR (ang. *liver X receptors*), głów-

ny regulatorem metabolizmu lipidów w sebocytach, a do ich naturalnych ligandów (zależnie od typu receptora) poza wspomnianym LTB_4 należą m.in. prostaglandyna J_2 i niektóre wolne kwasy tłuszczowe (np. kwas linoleinowy). Blokowanie metabolizmu LTB_4 lub wpływ na PPAR może być atrakcyjnym obszarem do wprowadzania nowych metod leczenia.

Sebocyty są także odpowiedzialne za złożone reakcje pomiędzy skórą a układem neuroendokrynym [13]. Nie tylko mogą komunikować się z układem nerwowym przez bezpośrednią bliskość zakończeń neuronów wydzielających substancję P, lecz także biorą udział w metabolizmie hormonów płciowych i mają szeroki zakres możliwości produkcji neuropeptydów oraz receptorów dla nich (tab. I). Niektóre z neuropeptydów, np. kortykoliberyna (CRH), nasilają łojetok, indukują syntezę IL-6 i IL-8 czy nasilają działanie androgenów. Być może jest to jeden z powodów, dla których u chorych na trądzik nie obserwuje się zazwyczaj nadmiernej androgenizacji, lecz prawidłowe stężenia tych hormonów i swoistą nadmierną reaktywność organu docelowego, jakim jest jednostka włosowo-łojowa [14]. Wydaje się, że w procesie stymulowania gruczołów łojoych największe znaczenie spośród androgenów ma dihydrotestosteron, który powstaje z testosteronu w wyniku działania w komórkach jednostki włosowo-łojowej enzymu 5 α -reduktazy typu I [15]. Zwiększoną ekspresję tego enzymu obserwuje się szczególnie w górnej części przewodów wyprowadzających gruczołów łojoych, co pośrednio może również świadczyć o wpływie androgenów na proces komedogenezy (zmniejszanie się liczby zaskórników po preparatach antyandrogenowych).

W ostatnich kilku latach szczególną rolę w patogenezie trądziku przypisuje się insulinopodobnemu czynnikowi wzrostu-1 (ang. *insuline growth factor-1* – IGF-1). Jest kilka faktów klinicznych i teoretycznych, które wskazują na wyjątkowe znaczenie IGF-1 w rozwoju procesu chorobowego. Po pierwsze, stężenie IGF-1 fizjologicznie zwiększa się w okresie dojrzewania, czyli w czasie najczęstszego występowania trądziku. U kobiet z trądzikiem stężenie IGF-1 koreluje z nasileniem choroby, a zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn koreluje z łojetokiem. *In vitro* czynnik

Tabela I. Udział neuropeptydów w patogenezie trądziku
Table I. The role of neuropeptides in the pathogenesis of acne

Neuropeptyd	Działanie w patogenezie trądziku
CRH	↑ syntezy lipidów, ↑ aktywności izomerazy (↑ androgenów), ↑ IL-6, IL-8
α -MSH	interakcje z receptorem MC1R na sebocytach – ograniczenie przeciwzapalnego działania α -MSH
substancja P	prolifracja sebocytów
kanabinoidy	produkcja łoju, zapalenie

ten stymuluje produkcję łoju i proliferację keratynocytów. Ponadto *P. acnes* oraz dieta hiperglikemiczna poprzez aktywację układu IGF-1/IGF-1R pobudzają proliferację keratynocytów mieszkowych oraz tworzenie zaskórników. Wykazano nadekspresję układu IGF-1/IGF-1R w zmianach chorobowych w trądziku zwyczajnym. Okazuje się, że cynk działa modulująco na ten układ, co zmniejsza nasilenie zmian zapalnych w tym schorzeniu, i powoduje poprawę stanu klinicznego [16]. Z praktycznego punktu widzenia najistotniejsze jest to, że dieta o niskim indeksie glikemicznym może zmniejszać stężenie IGF-1, co wstępnie, choć jeszcze niejednoznacznie, potwierdzają obserwacje kliniczne. Ciekawa jest również obserwacja, że chorzy z karłowatością typu Laro na mający wtórny niedobór IGF-1 nie mają trądziku [17].

Niezwykle interesująca jest zaproponowana w 2009 roku hipoteza wskazująca na istotną rolę FoxO1 (ang. *forkhead box protein O1*) jako potencjalnego czynnika łączącego elementy patogenezы choroby: androgeny, produkcję łoju, proliferację keratynocytów, stan zapalny zależny od TLR-2 oraz wpływ diety na IGF-1. Jednocześnie skuteczność strategii leczenia opartych na stosowaniu doustnych retinoidów i pośrednio antybiotyków można wyjaśnić ich wpływem na FoxO1. Należy jednak zaznaczyć, że hipoteza ta jest oparta na pośrednich obserwacjach i nie została jeszcze jednoznacznie potwierdzona u chorych na trądzik [18].

CZYNNIKI ZAOSTRZAJĄCE

Hormony

W okresie przedmiesiączkowym u około 60–70% kobiet obserwuje się pogarszanie się zmian trądzikowych [19, 20].

Dieta

Wciąż nie ustają dyskusje na temat wpływu diety (szczególnie węglowodanów oraz wspomnianej wcześniej zależności z IGF-1) na przebieg trądziku. Zaostrzenia wyraźnie związane z dietą wydają się rzadkie i dotyczą niewielkiego odsetka chorych.

Należy podkreślić, że w kontrolowanych badaniach klinicznych uzyskano dość rozbieżne i kontrowersyjne dane dotyczące istotnego związku trądziku ze spożywaniem tłuszczów, białek, węglowodanów czy kalorycznością diety. Znane są jednak pojedyncze doniesienia o zaostrzeniu zmian trądzikowych przez spożywanie produkty nabiałowe. Ma to najprawdopodobniej związek ze stosowaniem preparatów hormonalnych jako dodatku do pasz dla trzody oraz

odmiennym od naturalnego rytmem produkcji mleka u krów. Należy rozważyć zbilansowaną, zdrową dietę u chorych szukających porady co do nawyków żywieniowych. Najbardziej właściwym zaleceniem wydaje się modyfikacja diety mająca na celu substytucję jedzenia o wysokim indeksie glikemicznym pożywieniem bogatszym w białka (chude mięso, drób, ryby) oraz o niższym indeksie glikemicznym (chleb pełnoziarnisty, makaron, warzywa) [17, 19, 21].

Słońce

Podobne kontrowersje dotyczą wpływu promieniowania słonecznego na stan skóry u osób z trądzikiem. Obecnie nie ma dowodów na to, że promieniowanie słoneczne wywiera jednoznacznie korzystny bądź negatywny wpływ na zmiany trądzikowe. Większość badań ma charakter retrospektywny, przez to są one narażone na przekłamania związane choćby z przypominaniem sobie przez pacjentów pewnych faktów czy z brakiem możliwości kontroli stosowania przez pacjentów preparatów przeciwsłonecznych (lub innych kosmetyków), które mogą wywierać działanie prokomedogenne. W tych okolicznościach znaczenie mają badania ze sztucznymi źródłami światła. W badaniach z wykorzystaniem UVA/UVB, światła niebiesko-czerwonego, niebieskiego, fioletowego, zielonego czy pełnego spektrum światła widzialnego wykazano poprawę zmian trądzikowych pod wpływem stosowanego promieniowania, lecz pewne uchybienia metodologiczne nie pozwalają na wyciąganie jednoznacznych, pewnych wniosków, a niski poziom istotności statystycznej, brak grup kontrolnych, brak zaślepienia stanowią niejednokrotnie ograniczenia w ich interpretacji [22–28]. Niewątpliwie jednak obserwacje te posłużyły m.in. do wykorzystania źródeł światła w leczeniu *acne vulgaris*. Zastosowanie, chociaż z różnym skutkiem, mają również terapia fotodynamiczna, pulsacyjny laser barwnikowy (ang. *pulsed dye laser* – PDL), laser potasowo-tytanowo-fosforanowy (KTP), intensywne światło impulsowe (ang. *intense pulsed light* – IPL) [29–33].

Leki

Niektóre leki lub substancje mogą nasilać trądzik. Są to przede wszystkim steroidy anaboliczne, glikokortykosteroidy, ACTH, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwgruźlicze, halogenki, witamina B₁₂ oraz barbiturany [19, 20, 34, 35]. Chociaż trądzik zwyczajny nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do korzystania z basenów, to należy jednak pamiętać, że zmiany chorobowe mogą się zaostrzać przez ekspozycję na chlor. Zaleca się korzystanie z basenów z wodą ozonowaną.

Palenie tytoniu

Dane dotyczące palenia tytoniu, podobnie jak w przypadku wpływu diety czy promieniowania słonecznego, są również kontrowersyjne. Znane są duże badania populacyjne, w których wykazano brak niekorzystnego wpływu palenia tytoniu na przebieg trądziku [36]. Sugeruje się, że substancje zawarte w papierosach, takie jak nikotyna, mogą prawdopodobnie wywierać działanie przeciwzapalne [36]. Istnieją jednak badania, w których wykazano istotną dodatnią korelację pomiędzy liczbą codziennie wypalanych papierosów a częstością występowania zmian o charakterze trądziku oraz ich nasileniem [37]. Nikotyna, znana ze swojego działania nasilającego hiperkeratozę naskórkową, może się również przyczyniać do nasilania zmian o charakterze *acne tarda*.

Czynniki psychiczne

W niektórych przypadkach zmiany trądzikowe mogą być zaostrzane przez stres lub mieć z nim pośredni związek (*acne excoriée*) [20, 38]. Może się to wiązać ze zwiększeniem surowiczego stężenia kortyzolu (działającego podobnie do androgenów) w sytuacjach stresowych. Czynniki stresowe działające poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza mogą wchodzić w interakcje z czynnikami dietetycznymi i w ten sposób prowadzić także do zaostrzeń trądziku [39–41].

OBRAZ KLINICZNY

Trądzik najczęściej lokalizuje się na twarzy (99%), następnie na plecach (90%), a rzadziej na klatce piersiowej (78%). Wykwity chorobowe można również obserwować na kończynach (głównie na ramionach) oraz na pośladkach [19].

W zależności od przewagi poszczególnych wykwitów trądzikowych (zaskórników, grudek, krostek, nacieków zapalnych) rozróżnia się następujące postaci trądziku:

- zaskórnikowy (*acne comedonica*),
- grudkowo-krostkowy (*acne papulo-pustulosa*),
- ropowiczy (obejmujący *acne phlegmonosa*, *nodulocystica*, *conglobata*),
- bliznowcowy (*acne keloidea*) – następstwo zmian trądzikowych.

Ponadto wyodrębnia się rzadsze postaci trądziku, takie jak: piorunujący (*acne fulminans*) oraz z wydrapania (*acne excoriée*).

W 2003 roku raport *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* [42] wprowadził dodatkowy podział na trądzik łagodny – obejmujący trądzik zaskórnikowy i łagodne postaci trądziku grudkowo–krostkowego, średnio nasilony – obejmujący cięższe postaci trądziku grudkowo-krostkowego i łagodniejsze (z obecno-

ścią pojedynczych wykwitów) postaci trądziku ropowiczego, oraz ciężki – nasilony trądzik ropowiczy. Podział ten sprawdza się w codziennej praktyce dermatologicznej i jest pomocny przy ocenie efektów terapeutycznych. Należy jednak zaznaczyć, że izolowane postaci trądziku zaskórnikowego czy ropowiczego praktycznie się nie zdarzają, z reguły towarzyszą im zmiany grudkowo-krostkowe.

LECZENIE

Głównymi celami leczenia trądziku są likwidacja lub złagodzenie objawów oraz zapobieganie ich następstwom – przede wszystkim procesowi bliznowacenia. Blizny potrądzikowe niejednokrotnie stanowią istotny problem natury psychicznej, a ryzyko ich powstania w pewien sposób narzuca zalecany model leczenia. Podstawą skutecznej terapii jest dobra komunikacja z pacjentem oraz jego *adherence* (stosowanie się do zalecanej metody leczenia). Należy pacjentowi jasno wytłumaczyć, że poprawa stanu miejscowego skóry po zastosowanej kuracji może nie mieć charakteru ostatecznego – nie gwarantuje całkowitego wyleczenia (tj. pozbycia się trądziku na stałe). Po zaprzestaniu stosowania terapii można się spodziewać stopniowego nawrotu zmian chorobowych. Dlatego tak istotne znaczenie w całym procesie terapeutycznym ma stosowanie leczenia podtrzymującego. Należy wyjaśnić choremu, że kuracja zmian trądzikowych wymaga systematyczności, jest przewlekła, trwa niejednokrotnie wiele lat, wymaga stosowania preparatów miejscowych oraz w cięższych postaciach leczenia doustnego.

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe jest podstawowym postępowaniem w terapii zmian trądzikowych i zwykle wystarcza u około 60% pacjentów. W przypadku leków do stosowania miejscowego niezwykle istotne jest stosowanie tych preparatów na całą powierzchnię zmienionej chorobowo skóry, a nie tylko punktowo, na pojedyncze istniejące już wykwity. Punktowe nakładanie leku na już istniejące wykwity jest niewystarczające z uwagi na obecność mikrozaskórników, które nie są widoczne gołym okiem, a stanowią punkt wyjścia dla wszystkich zmian w trądziku [43, 44].

W leczeniu miejscowym stosuje się preparaty ukierunkowane na usunięcie podstawowych zjawisk zachodzących w patogenezie zmian trądzikowych, czyli nadmiernego rogowacenia ujęć jednostek włoso-łojowych (działanie keratolityczne i przeciwzaskórnikowe), namnażania *P. acnes* (działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne) oraz łojotoku (działanie przeciwłojotokowe, antyandrogenne) (tab. II A, II B).

Leczenie miejscowe w cięższych postaciach trądziku może być stosowane w monoterapii lub tera-

Tabela II A. Właściwości i działanie leków miejscowych stosowanych w trądziku

Table II A. The properties of topical drugs used in acne treatment

Właściwości	Nazwa substancji czynnej
keratolityczne i przeciwzaskórnikowe	kwasy salicylowy, retinoidy, nadtlenek benzoilu, AHA/BHA, kwas azelainowy
przeciwbakteryjne	antybiotyki, nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy
przeciwzapalne	antybiotyki z grupy makrolidów i tetracyklin, nadtlenek benzoilu, retinoidy (szczególnie nowe, syntetyczne), kwas azelainowy
przeciwłojotokowe	kwasy azelainowy, kwas salicylowy
antyandrogenne*	17β-estradiol

AHA/BHA – α-/β-hydroksykwas; *działanie hamujące czynność gruczołów łojowych, m.in. w wyniku zmniejszenia oddziaływania androgenów na gruczoły łojowe

Tabela II B. Właściwości i działanie leków miejscowych stosowanych w trądziku

Table II B. The properties of topical drugs used in acne treatment

Substancja czynna	Działanie komedolityczne	Działanie przeciwbakteryjne	Działanie przeciwzapalne
retinoidy	tretynoina	++	+/-
	izotretynoina	++	-
	adapalen	++	+/-
	tazaroten	+++	+/-
antybiotyki	erytromycyna	+/-	++
	klindamycyna	+/-	++
nadtlenek benzoilu	+	+++	+/-
kwas azelainowy	+	+	+/-
kwas salicylowy	+	-	-

+++ bardzo silne, ++ silne, + średnie, +/- słabe, - brak

pii skojarzonej. Może także stanowić cenne uzupełnienie leczenia ogólnego oraz terapię podtrzymującą po uzyskaniu stanu bezobjawowego po leczeniu ogólnym.

W monoterapii należy stosować jedynie retinoidy, nadtlenek benzoilu oraz kwas azelainowy – w trądziku zaskórnikowym i zaskórnikowo-grudkowym [45, 46]. W monoterapii nie powinno się stosować antybiotyków, gdyż może to prowadzić do narastającej w ostatnich latach lekooporności [46, 47].

Retinoidy miejscowe

W leczeniu trądziku znajdują zastosowanie retinoidy należące do I i III generacji (tab. III). Obecnie dostępnych jest pięć retinoidów do stosowania zewnętrznego. Trzy naturalne retinoidy, stanowiące tzw. I generację, to tretynoina (kwas *all-trans* wita-

miny A), izotretynoina (kwas 13 *cis* witaminy A) oraz retinaldehyd. Należące do III generacji adapalen i tazaroten (w chwili pisania niniejszych rekomendacji tazaroten nie miał w Polsce rejestracji do stosowania w terapii trądziku zwyczajnego), zsyntetyzowane niecałe dwie dekady temu, cechują się znacznie bardziej wybiórczym powinowactwem do receptorów retinoidowych. Mechanizm działania retinoidów stosowanych zewnętrznie nie został dokładnie poznany. Reagują one z receptorami RXR i RAR, przy czym największe powinowactwo, ale mało wybiórcze do receptorów RAR i RXR ma tretynoina. Tazaroten i adapalen mają największe powinowactwo do receptora RAR-β/γ, który szczególnie obficie występuje w naskórku. Retinoidy zewnętrzne wywierają niewielki wpływ supresyjny na funkcję gruczołów łojowych, natomiast normalizując keratynizację i działając keratolitycznie, powodują

Tabela III. Generacje retinoidów

Table III. Generations of retinoids

I generacja – retinoidy naturalne, działające nieselektywnie – retinol (witamina A) i jej metabolit retinal, tretynoina, izotretynoina
II generacja – retinoidy monoaromatyczne, syntetyczne analogi witaminy A (etretynat, acytretna)
III generacja – retinoidy poliaromatyczne, charakteryzujące się selektywnym działaniem receptorowym (alitretynoina, adapalen, tazaroten, beksaroten)

opróżnianie ujść mieszków włosowych z mas rogowo-łojowych (czynnik komedolityczny) i zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników. Tym samym, poprzez likwidację bariery w przewodzie wyprowadzającym jednostki włosowo-łojowej, ułatwiają ewakuację łoju. Wpływa to także w sposób pośredni na redukcję nasilenia reakcji zapalnej poprzez niekorzystną dla rozwoju *P. acnes* zmianę mikrośrodowiska. Niezależnie od powyższego działania pośredniego tretynoina, tazaroten oraz adapalen wykazują bezpośrednie właściwości przeciwzapalne, przy czym najskuteczniejszy wydaje się adapalen [28–50]. Ich działanie przeciwzapalne spowodowane jest supresją ekspresji TLR, hamowaniem produkcji niektórych interleukin oraz modulacją migracji limfocytów T CD4+, CD8+ i polimorfonuklearów (PMN).

W tym miejscu należy także wspomnieć, że retinoidy zwiększają penetrację innych leków stosowanych w terapii trądziku (np. nadtlenu benzoilu lub aplikowanych miejscowo antybiotyków) [47].

Retinoidy cechuje rozmaita siła działania właściwa dla poszczególnych preparatów, z czym także wiąże się różnie nasilone, choć podobne działania niepożądane (tab. IV). Należą do nich przede wszystkim te określane jako *ro-dermatitis*, czyli podrażnienie skóry objawiające się w postaci rumienia, złuszczenia, suchości, pieczenia, świądu oraz nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne. Do znacznie rzadszych działań niepożądanych należą hipo- i hiperpigmentacja, ektropion oraz zmiany o typie *contact dermatitis* [50–55].

Ze względu na wymienione powyżej działania niepożądane zaleca się, aby leki z tej grupy stosować poprzez aplikację raz dziennie, zazwyczaj wieczorem (możliwa fotonadwrażliwość) na cały obszar skóry zajęty przez zmiany trądzikowe. Ponadto właściwe postępowanie obejmuje nałożenie preparatu po 15–20 minutach po umyciu skóry objętej zmianami chorobowymi, aby umożliwić jej wyschnięcie przed nałożeniem leku.

Rozpoczęcie leczenia miejscowymi retinoidami, szczególnie u osób ze skłonnością do podrażnień, powinno się odbywać według poniższego schematu:

- raz wieczorem co 3. dzień (tydzień 1.).
- raz wieczorem co 2. dzień (tydzień 2.),
- raz wieczorem codziennie (tydzień 3., 4. i kolejne).

W leczeniu podtrzymującym, trwającym kilka miesięcy (lat), stosuje się 2 lub 3 aplikacje na tydzień.

Przy terapii retinoidami miejscowymi należy również pamiętać o stosowaniu niekomedogennych środków nawilżających (łagodzenie podrażnień), unikaniu jednoczesnej aplikacji produktów drażniących, o ochronie oczu, ust i błon śluzowych, a także, co bardzo istotne, o fotoprotekcji. Trzeba pamiętać, że terapia trądziku retinoidami miejscowymi z początku może być frustrująca dla pacjenta ze

Tabela IV. Działania niepożądane związane ze stosowaniem miejscowych retinoidów

Table IV. The side effects related to the use of topical retinoids

Substancja czynna	Rumień	Złuszczenie	Pieczenie
tretynoina	+++	+++	++
izotretynoina	++	++	+
adapalen	+ / ++	+	+
tazaroten	+++	+++	++

+++ silne, ++ średnie, + słabe, – brak

względem na powyżej wymienione działania niepożądane oraz nierzadkie zaostrzenie się zmian trądzikowych, występujące w pierwszych 2–4 tygodniach leczenia, związane z przekształcaniem się zmian niezapalnych w zapalne. Zwykle pod koniec 2. miesiąca terapii obserwuje się istotną poprawę kliniczną oraz ustąpienie podrażnień. Z tego względu pacjent musi zostać poinformowany o takim rozwoju wydarzeń, aby utrzymać odpowiednie stosowanie się do zaleconej terapii (*adherence*), co skutkuje dobrym wynikiem leczenia [55].

Kolejna istotna kwestia związana ze stosowaniem tych preparatów to ciąża. Tretynoina i adapalen ze względu na bardziej lipofilny charakter i niskie wchłanianie systemowe należą do kategorii C według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA), co oznacza, że leki z tej grupy można zastosować w przebiegu ciąży jedynie wtedy, gdy według lekarza spodziewana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Izotretynoina oraz tazaroten należą do kategorii X według FDA, co oznacza, że są to leki, o których niewątpliwie wiadomo, że stanowią bezpośrednie zagrożenie dla płodu. Takie leki są bezwzględnie niedopuszczalne do stosowania podczas ciąży

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu (BPO) stanowi dość unikalny lek stosowany w miejscowej terapii *acne vulgaris*. Zgodnie z tym, co podano w tabeli II, cechuje się on zarówno właściwościami przeciwbakteryjnymi, jak i komedo- lub keratolitycznymi. Działanie zapobiegające powstawaniu zaskórników jest nieco słabsze niż w przypadku omawianych powyżej retinoidów, natomiast jego swoiste działanie przeciwbakteryjne, skierowane na jeden z podstawowych czynników patogenetycznych, jakim jest *P. acnes* (redukcja liczby bakterii o około 90%), cechuje się brakiem powstawania lekooporności pomimo długotrwałej terapii. W spektrum działania PBO, obok *P. acnes*, znajdują się także *Staphylococcus* sp. Wszystko to powoduje, że lek ten jest bardzo użyteczny i można go stosować bez obaw w monoterapii, a także w leczeniu skojarzonym (patrz

Tabela V. Działania niepożądane związane ze stosowaniem nadtlenu benzoilu, kwasu azelainowego oraz antybiotyków
Table V. Adverse reactions related to the use of benzoyl peroxide, azelaic acid and antibiotics

Substancja czynna	Rumień	Złuszczenie	Pieczenie	Lekooporność
nadtlenek benzoilu	++	++	+	-
kwas azelainowy	+	+	+ / ++	-
erytromycyna	-	-	-	+++
klindamycyna	-	-	-	+++

+++ silne; ++ średnie; + słabe; - brak

niżej). Nadtlenek benzoilu, podobnie jak retinoidy, ma znaczne właściwości drażniące, dlatego jego stosowanie powinno się rozpocząć od mniejszych stężeń i rzadszych aplikacji (tab. V). W Polsce BPO jest dostępny w stężeniach 4–10% w postaci kremów, żeli oraz roztworów do stosowania 1–2 razy dziennie (uwaga – możliwość odbarwienia odzieży) [6, 8, 20, 42, 45, 56–58].

Kwas azelainowy

Kwas azelainowy, jeśli przyrzeć się informacjom zawartym w tabeli II, działa na wszystkie elementy patogenetyczne trądziku – wywiera działanie przeciwzapalne (wpływ na PMN), antybakteryjne (zarówno wobec *P. acnes*, jak i *S. epidermidis*), słabe keratolityczne oraz zmniejszające łojotok (poprzez hamowanie 5 α -reduktazy ogranicza konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu). Ponadto ma działanie odbarwiający poprzez hamowanie melanoogenezy (leczenie przebarwień) oraz, podobnie jak BPO, nie wywołuje zjawiska antybiotykooporności – może być stosowany w monoterapii. Lek charakteryzuje się słabszym działaniem niż retinoidy, lecz za to dość dobrą tolerancją (tab. V) [20, 46, 47]. Wytwarzany jest w postaci kremów i żeli w stężeniu 15–20% oraz jako dodatek do peelingów. Stosuje się go 2 razy na dobę.

Antybiotyki miejscowe

Pacjenci z trądzikiem często są leczeni wieloma antybiotykami, a flora bakteryjna ich skóry narażona jest na rozwój lekooporności. Dlatego też stosowanie antybiotyków miejscowych powinno być ograniczone. Najczęściej rekomendowanymi antybiotykami do stosowania miejscowego są klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny, który działa 2–3-krotnie silniej niż erytromycyna, ma 3-krotnie dłuższy okres półtrwania, mniejsze minimalne stężenie hamujące (ang. *minimal inhibitory concentration* – MIC) oraz wykazuje większą trwałość w kwaśnym środowisku [59–62]. W Polsce dostępne są na rynku preparaty klindamycyny w postaci płynu (1%), emulsji i żelu, erytromycyny w roztworze (2–4%) i maści oraz cyklicznego węglanu erytromycyny w postaci żelu (2,5%), płynu oraz maści (1%).

W ostatnich latach zaobserwowano wzrost oporności na najczęściej stosowane zewnętrznie antybiotyki. W większości krajów Europy antybiotykooporność *P. acnes* już przed rozpoczęciem terapii sięga od 51% (Węgry) do 94% (Hiszpania) [63]. Podkreśla się, że może to wynikać z faktu, że lekooporność na *P. acnes* szerzy się drogą kontaktową (np. między rodzeństwem, pacjentem i lekarzem) [47]. Można powiedzieć, że antybiotykooporność jest zjawiskiem powszechnym. Dotyczy ona głównie makrolidów oraz klindamycyny i ściśle koreluje z tendencjami dotyczącymi przepisywania antybiotyków przez lekarzy w danym kraju. Problem jest o tyle istotny, że preparaty z antybiotykami są dobrze tolerowane i chętnie stosowane przez pacjentów. Należy ponadto pamiętać o nierzadkim występowaniu oporności krzyżowej między erytromycyną i klindamycyną oraz możliwości przeniesienia lekooporności także na inne patogeny występujące na skórze, zwłaszcza *S. haemolyticus* oraz *S. epidermidis*.

Inne antybiotyki, szczególnie detreomycyna, oksytetracylina, tetracyklina czy neomycyna, nie są zalecane do stosowania miejscowego w trądziku [60, 61].

Pod wpływem preparatów antybiotykowych obserwuje się szybkie ustępowanie grudek i krost. Wskazane są one w postaci zaskórnikowo-grudkowo-krostkowej bez cyst i przetok. Antybiotyki powodują ograniczenie miejscowego stanu zapalnego (hamują chemotaksję neutrofilów, produkcję cytokin i funkcję makrofagów) oraz zmniejszenie liczby *P. acnes* w gruczołach łojowych, co skutkuje zmniejszeniem aktywności lipaz bakteryjnych, a w rezultacie zmianą stosunku WKT do trójglicerydów na korzyść estrów [60–62, 64]. Wywierają także działanie na zmiany niezapalne, lecz nie jest ono silnie wyrażone.

Antybiotyk należy przepisywać tylko wtedy, gdy jest on niezbędny. Trzeba być pewnym, że pacjent wie, jak go stosować, będzie go stosował regularnie i nie przerwie leczenia przed czasem ani go niepotrzebnie nie przedłuży. Należy zaprzestać stosowania antybiotyku, gdy zmiany zapalne ustąpią i nie stosować go dłużej niż 12 tygodni. Jeżeli zmiany nie ustąpią, trzeba zmienić lek zewnętrzny lub zmienić antybiotyk na doustny. Niezmiernie ważne jest, aby stosować BPO przez minimum 5–7 dni pomiędzy

okresami leczenia antybiotykiem lub jednocześnie z nim [47, 65]. Należy podkreślić, że BPO nie wyeliminuje całkowicie potencjału dla powstawania organizmów opornych. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne stoi na stanowisku, aby nie stosować monoterapii antybiotykami miejscowymi zarówno w fazie aktywnego leczenia zmian trądzikowych, jak i w okresie terapii podtrzymującej. Trzeba ponadto unikać jednoczesnego stosowania antybiotyków miejscowych i ogólnych (szczególnie w przypadku odmiennych chemicznie substancji) bez BPO, gdyż nie skutkuje to działaniem synergistycznym, a jedynie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju antybiotykooporności. Antybiotyki stosowane miejscowo są na ogół bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów, a obserwowane skutki uboczne rzadkie (dotyczą 0–5% pacjentów) i o niewielkim nasileniu (zaczerwienie, świąd, pieczenie, suchość skóry) (tab. V). Działania niepożądane zwykle nie wymagają przerwania terapii, a nawet ustępują samoistnie pomimo kontynuacji leczenia. Nie obserwuje się istotnych działań ogólnoustrojowych – zarówno klindamycynę, jak i erytromycynę można stosować w ciąży (kategoria B według FDA) [66–70].

W razie nieprzestrzegania ogólnych zasad antybiotykoterapii należy się liczyć z:

- szybkim zwiększeniem oporności pierwotnej i wtórnej,
- powstawaniem nadwrażliwości uniemożliwiającej kontynuację terapii danym lekiem,
- groźnymi i niekiedy trudno poddającymi się leczeniu nadkażeniami,
- maskowaniem zakażeń niebezpiecznych dla chorego.

Miejscowe leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone w trądziku opiera się zasadniczo na podobnych przesłankach jak leczenie skojarzone w innych chorobach. Zwiększa ono skuteczność terapii, dzięki czemu skraca się czas aktywnego leczenia i zmniejsza ewentualne działania niepożądane. W trądziku dodatkowym, jeśli nie zasadniczym, czynnikiem przemawiającym za koniecznością prowadzenia leczenia skojarzonego jest złożony patomechanizm zmian i fakt, że poszczególne preparaty oddziałują jedynie na poszczególne elementy etiopatogenezy.

Stosuje się trzy formy terapii skojarzonej:

- kuracja naprzemienna lekami z poszczególnych grup,
- aplikacja różnych preparatów w różnych porach dnia (na noc, na dzień),
- preparaty łączone („dwa w jednym”).

Terapia naprzemienna dotyczy szczególnie przewlekłego leczenia preparatami zawierającymi antybiotyki. Występowanie lekooporności *P. acnes* łączy się ze zmniejszeniem skuteczności terapii (przedłu-

żeniem leczenia), całkowitym brakiem odpowiedzi i nawrotami choroby [47, 71]. Mimo że w trądziku nie zachodzi bezpośrednia korelacja pomiędzy antybiotykoopornością *P. acnes* i brakiem odpowiedzi na terapię [47, 72], ostatnio jeszcze silniej niż wcześniej podkreśla się, że podczas przewlekłej monoterapii antybiotykiem powinny być robione przerwy i włączane do leczenia na minimum 5–7 dni preparaty z BPO (o czym już wspomiano) [47]. Metoda ta nie tylko redukuje ryzyko rozwinięcia się antybiotykooporności, lecz może także doprowadzić do eliminacji istniejących już szczepów opornych [6, 8, 47, 58].

Jako podstawową strategię postępowania przy terapii miejscowej, mającą ograniczać rozwój lekooporności, zaleca się obecnie równoczesne (w różnych porach dnia bądź jednocześnie w przypadku preparatów skojarzonych) aplikowanie z antybiotykiem BPO, ewentualnie retinoidu [47]. Rola BPO, stosowanego jako preparat przeciwbakteryjny w zapobieganiu lekooporności *P. acnes*, wynika z faktu, że wywiera on silne działanie przeciwbakteryjne poprzez inne mechanizmy niż antybiotyki, przez co nie doprowadza do jej rozwoju [73].

Generalnie zasadność wprowadzenia preparatów łączonych wynika nie tylko z synergistycznego działania poszczególnych składników, co zwiększa skuteczność terapii, lecz również z możliwości osiągnięcia lepszej współpracy pacjenta. Obecnie uważa się, że prawidłowe stosowanie przez chorego zalecanej terapii jest podstawą korzystnego wyniku leczenia [47, 74]. Już w 1985 roku wykazano, że po 3 miesiącach terapii przeciwtrądzikowej nieprawidłowo stosowało ją do 52% osób badanych [75]. Eisen i wsp. [76] w badaniu u 105 osób stwierdzili prawidłowe stosowanie preparatów aplikowanych raz dziennie przez 85%, a 3 razy dziennie przez 59% osób badanych. Problem łatwości aplikacji i akceptacji leczenia jest szczególnie istotny u najmłodszych chorych, którzy stanowią największą grupę pacjentów z trądzikiem. Najczęściej stosowane połączenia aktywnych leków dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli VI.

Szczególny preparat łączony (erytromycyna 4% + octan cynku 1,2%) znalazł również miejsce w profilaktyce lekooporności. Preparat ten okazał się nie tylko

Tabela VI. Łączone preparaty przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego zarejestrowane i dostępne w Polsce

Table VI. The combined topical preparations for *acne vulgaris* registered and available in Poland

nadtlenek benzoilu 5% + klindamycyna 1%
nadtlenek benzoilu 2,5% + adapalen 0,1%
tretynoina 0,025% + erytromycyna 4%
izotretynoina 0,05% + erytromycyna 2%
erytromycyna 4% + octan cynku 1,2%

bardziej skuteczny niż erytromycyna czy miejscowo aplikowana klindamycyna [77, 78], lecz także oddziałował na *P. acnes* odporne na erytromycynę [79].

Większą skuteczność połączenia retinoidu z antybiotykiem niż jego poszczególnych składowych z osobna wykazywano sukcesywnie już od ponad 3 dekad [66, 80–83]. Oceniając korzyści ze stosowania preparatów łączących retinoid z antybiotykiem, podkreśla się zwiększenie skuteczności (lek keratolityczny + lek przeciwbakteryjny), zwiększenie penetracji antybiotyku i zmniejszenie działania drażniącego. Ta ostatnia obserwacja jest istotna ze względu na fakt, że w grupie retinoidów stosowanych miejscowo izotretynoina, zwłaszcza tretynoina, charakteryzują się znacznymi działaniami niepożądanymi.

Innymi rodzajami preparatów łączonych są leki zawierające BPO (5%) i klindamycynę lub erytromycynę (ten drugi w Polsce niedostępny). Połączenia te znane są od dawna, charakteryzują się znaczną efektywnością działania i bardzo dobrą tolerancją [84, 85]. W badaniach Burkhardta i wsp. [86] wykazano, że połączenie BPO z antybiotykiem może zawdzięczać zwiększoną skuteczność szerszemu działaniu przeciwbakteryjnemu i przeciwgrzybiczemu w porównaniu z poszczególnymi jego składowymi stosowanymi odrębnie. Preparat łączony cechował się ponadto większą aktywnością w tworzeniu wolnych rodników tlenowych, co może wpływać na nasilony efekt biologiczny. Najistotniejsze, że podczas jego stosowania nie stwierdzono powstawania lekooporności [58]. McKeage i Keating zestawili w 2008 roku [87] wyniki badań kontrolowanych dotyczących preparatu zawierającego BPO 5% i klindamycynę 1% i stwierdzili, że powodował on większą redukcję zmian zarówno zapalnych, jak i niezapalnych niż poszczególne składowe. Preparat działał bardzo szybko, jego skuteczność była widoczna już po 2 tygodniach leczenia, był bardzo dobrze tolerowany i nie powodował rozwoju lekooporności. W 2008 roku w Stanach Zjednoczonych został wprowadzony nowy preparat łączony zawierający mniejsze stężenie BPO (2,5%) i większe (1,2%) klindamycyny (w Polsce niedostępny), który cechuje się podobną skutecznością i jeszcze lepszą tolerancją [88].

Połączenie adapalenu i BPO jest kolejnym preparatem o dużym znaczeniu. Jest to obecnie jedyne dostępne połączenie retinoidu i BPO. Charakteryzuje się ono istotnie większym wpływem na redukcję liczby zmian zarówno zapalnych, jak i niezapalnych niż poszczególne składowe. Różnicę na korzyść preparatu łączonego obserwuje się już po tygodniu terapii [89]. Największą liczbę i nasilenie działań niepożądanych po stosowaniu połączenia adapalenu + BPO obserwuje się w pierwszych 2 tygodniach leczenia (20,8%), podczas gdy w kolejnych miesiącach ich częstość i nasilenie wybitnie się zmniejszają (w 9.–12. tygodniu terapii tylko u 1,2% osób badanych) [90].

W przeprowadzonych w ostatnim roku badaniach nad połączeniem adapalenu i BPO wykazano, że preparat ten charakteryzuje się nie tylko zwiększoną w porównaniu z poszczególnymi składnikami skutecznością w terapii trądziku czy stosunkowo dobrą tolerancją, lecz także wpływa istotnie na skórną populację *P. acnes*, co powoduje już po 4 tygodniach terapii, przy aplikacji raz dziennie bardzo wyraźne (97-procentowe) zmniejszenie liczby bakterii (opornych w znacznym stopniu na antybiotyki). Ponadto leczenie to prowadzi u niektórych pacjentów do całkowitej eradykacji *P. acnes* [49].

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecnie najbardziej zasadne wydaje się stosowanie leczenia preparatami skojarzonymi zawierającymi połączenie BPO z antybiotykiem bądź retinoidem. Skuteczność terapii tymi preparatami jest bardzo zbliżona, chociaż preparaty niezawierające retinoidu cechują się nieco szybszym działaniem i mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi, szczególnie w pierwszym okresie terapii.

Preparaty miejscowe w leczeniu podtrzymującym

Ze względu na wieloletni przebieg trądziku już we wcześniejszych zbiorczych zaleceniach sugerowano korzyści wynikające z leczenia podtrzymującego po zakończeniu terapii aktywnych zmian trądzikowych. W terapii podtrzymującej zalecano głównie retinoidy jako preparaty zapobiegające tworzeniu się prekursorów zmian trądzikowych – mikrozaskórników. Pojedyncze kontrolowane badania dotyczyły tretynoiny i tazarotenu [46, 91, 92]. Wykazały one korzystny wpływ retinoidów na podtrzymanie remisji, jednak działania niepożądane związane z tymi preparatami ograniczają ich powszechne stosowanie. Znaczenie terapii podtrzymującej dobitnie podkreśla ostatni międzynarodowy konsensus opierający się na kontrolowanych badaniach z retinoidem nowej generacji, o mniejszych właściwościach drażniących – adapalenum [46, 47]. Ze względu na dobrą tolerancję, możliwość stosowania w monoterapii oraz działanie na niemal wszystkie elementy patogenezы trądziku, kwas azelainowy wydaje się także rozwiązaniem szczególnie godnym uwagi [46].

Leczenie ogólne

W umiarkowanych oraz ciężkich postaciach trądziku wskazane jest leczenie ogólne. Poza tym stosowanie leczenia ogólnego może być rozszerzone o przypadki o mniejszym nasileniu zmian, gdy chorobie współtowarzyszy istotne upośledzenie jakości życia w aspektach psychospołecznych oraz u osób, u których nieznacznie nasilone wykwity trądzikowe ustępują z pozostawieniem blizn, bliznowców i znacząco

nych przebarwień pozapalnych. Do głównych grup leków stosowanych w terapii doustnej należą: antybiotyki, retinoidy oraz leki hormonalne.

Antybiotyki doustne

W cięższych postaciach trądziku, tj. średnio nasilonym i nasilonym trądziku grudkowo-krostkowym, znajdują zastosowanie antybiotyki doustne. Do rekomendowanych antybiotyków zalicza się tetracykliny i makrolidy, nierekomendowane są klindamycyna, kotrimoksazol i chinolony, a nieskuteczne penicyliny, cefalosporyny i aminoglikozydy. Tetracykliny są lekami z wyboru w leczeniu trądziku zwykłego, makrolidy stosuje się w przypadku nietolerancji tetracyklin oraz u kobiet w ciąży, matek karmiących i dzieci do 12 lat. Antybiotykami z wyboru są limecyklina oraz doksycyklina. Zaletą stosowania limecykliny jest łatwość dawkowania 1–2 razy dziennie oraz najmniejsze w grupie tetracyklin działanie światłouczulające. Drugą linię terapeutyczną stanowią chlorowodorek tetracykliny i makrolidy. Mechanizm działania antybiotyków doustnych polega na działaniu przeciwbakteryjnym na *P. acnes* i *S. epidermidis*, dotyczy to wszystkich antybiotyków bez względu na drogę podania. Tetracykliny i makrolidy działają ponadto swoiście w trądziku poprzez hamowanie chemotaksji neutrofilów, zmniejszenie produkcji cytokin i prostaglandyn, a poprzez działanie na *P. acnes* ograniczające produkcję lipaz zmniejszają poziom WKT wywołujących podrażnienia i stan zapalny jednostki włosowo-łojowej.

Zalecane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne schematy dawkowania antybiotyków doustnych przedstawiono w tabeli VII.

Poza antybiotykami zamieszczonymi w tabeli istnieje obecnie coraz więcej doniesień dotyczących skuteczności azytromycyny w trądziku. Dotychczas nie ma ustalonych schematów jej podawania. Korzystne wyniki obserwowano po podaniu 500 mg dziennie przez 3 kolejne dni, a następnie 250–500 mg raz w tygodniu do 12 tygodni. Ze względu jednak na zastosowanie azytromycyny w innych poważnych schorzeniach i możliwość wystąpienia lekooporności, naszym zdaniem zastosowanie tego antybiotyku powinno być ograniczone tylko do przypadków ze specjalnymi wskazaniami.

Stosując antybiotyki, należy również pamiętać o ich możliwych działaniach niepożądanych. W niniejszym opracowaniu rozważania zostaną ograniczone do tetracyklin jako grupy stosowanej najczęściej.

Tetracykliny mogą wywoływać liczne reakcje nadwrażliwości (włączając najcięższe manifestacje rumienia wielopostaciowego) do wstrząsu włącznie. Objawy dotyczą najczęściej skóry. Stosowanie tetracyklin w połączeniu z promieniowaniem ultrafioletowym może wywoływać działanie fototoksyczne (dotyczy to szczególnie doksycykliny; tetracykliny, zwłaszcza limecyklina, wywierają niewielkie działanie fotouczulające). Wobec powyższego podczas terapii tymi lekami przeciwwskazana jest intensywna ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (słońce, solarium) oraz zaleca się stosowanie właściwych preparatów ochronnych (SPF \geq 15). Kolejnym problemem może być rozwój hepatotoksyczności objawiającej się żółtaczką i wzrostem aktywności aminotransferaz. Przyczyną jest stłuszczenie wątroby. Po zakończeniu leczenia objawy często się cofają. Symptomy częściej występują przy stosowaniu tetracyklin starszej generacji. Rozwój nefrotoksyczności dotyczy w szczególności pacjentów zażywających przeterminowane preparaty (możliwość rozwoju nabytej postaci zespołu Fanconiego, nawet miesiąc po zakończeniu leczenia). Nierzadko pacjentów leczonych tą grupą leków dotyczą zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz drożdżycza pochwy.

Do innych działań niepożądanych tetracyklin należy działanie na szpik – mogą one powodować niedokrwistość aplastyczną i eozynofilię. Preparaty te wpływają również na proces krzepnięcia, ponieważ łącząc się z jonami wapnia, obniżają poziom IV czynnika krzepnięcia w osoczu. Mogą działać na płytkę motoryczną, nasilając objawy miastonii (objawy te są znoszone poprzez podanie wapnia). Ponadto leki te istotnie wpływają na kości oraz zęby w okresie rozwoju – kompleks Ca^{2+} -tetracyklina odkłada się w kościach i upośledza ich wzrost, co doprowadza do patologicznych złamań. Kompleks ten odkłada się także w zębach, co powoduje brunatnoszare zabarwienie oraz sprzyja procesom próchnicznym.

Stosowanie leków z tej grupy jest przeciwwskazane u dzieci poniżej 12. roku życia, a także u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Tabela VII. Dawkowanie antybiotyków doustnych w terapii trądziku zwyczajnego

Table VII. The dosage of oral antibiotics in the treatment of acne vulgaris

Limecyklina 300 mg/dobę (w 1–2 dawkach) przez okres do 12 tygodni. Przy średnim nasileniu zmian trądzikowych po 10–14 dniach dawkę dobową leku można zredukować do 150 mg.

Doksycyklina 100–200 mg/dobę przez okres do 12 tygodni.

Tetracyklina-HCl 750–1500 mg/dobę w dawkach podzielonych, co 6–8 godzin. Lek początkowo podaje się w dawkach większych, a następnie terapię kontynuuje się przez okres do 12 tygodni w dawkach stopniowo zmniejszanych.

Erytromycyna 600–1200 mg/dobę w dawkach podzielonych, co 6–8 godzin, przez okres do 12 tygodni.

Praktycznym aspektem klinicznym, który trzeba wziąć pod uwagę podczas stosowania tej grupy antybiotyków, jest zakaz przyjmowania tetracyklin razem z produktami chelatującymi (zawierającymi duże ilości jonów wapnia, glinu, żelaza – dotyczy to w szczególności produktów nabiałowych), które powodują, że leki te tracą swoje właściwości biologiczne. Powstałe kompleksy są ponadto niewchłanialne z przewodu pokarmowego. Należy pamiętać, że w takim wypadku podanie leku powinno nastąpić przynajmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim.

W praktyce dermatologa należy brać pod uwagę jeszcze dwa aspekty. Po pierwsze, przeciwwskazane jest łączenie tetracyklin z retinoidami stosowanymi systemowo – ryzyko rozwoju *pseudotumor cerebri* (opisane dokładnie w części poświęconej izotretynoinie). Drugą sprawą jest to, że tetracykliny, będąc silnymi „wypieraczami” innych leków z połączeń z białkami, mogą osłabiać efekt doustnych leków antykonceptyjnych.

Ponadto stanowisko Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego jest zbieżne z zaleceniami międzynarodowego konsensusu opublikowanego w 2009 roku, aby z uwagi na rosnącą lekooporność, która staje się coraz większym problemem we współczesnej medycynie, nie prowadzić monoterapii antybiotykami (zarówno miejscowymi, jak i doustnymi) ani nie stosować jednocześnie antybiotyku ogólnie i zewnętrznie. Z tego powodu podkreśla się konieczność łączenia antybiotykoterapii ogólnej z terapią zewnętrzną retinoidami i/lub BPO [19, 42, 47]. Takie postępowanie ma dwie zalety – zwiększenie skuteczności i szybkości leczenia (działanie przeciwzapalne antybiotyku + przeciwzaskórnikowe retinoidu/BPO) oraz zapobieganie wspomnianej wcześniej lekooporności. Ponadto stosowanie antybiotyków nie powinno być prowadzone dłużej niż przez 3 miesiące, a już po 6–8 tygodniach leczenia można ocenić skuteczność terapii i podjąć decyzję co do dalszego leczenia. Należy również dokładnie rozważać ewentualną zmianę antybiotyku z jednego na inny w przypadku nieskuteczności terapii, a w przypadku nawrotów stosować ten antybiotyk (o ile to w ogóle konieczne), który był wcześniej skuteczny. Po zakończeniu antybiotykoterapii systemowej zaleca się przewlekłe, miejscowe stosowanie preparatów z grupy retinoidów lub ewentualnie kwasu azelainowego w celu zapobiegania nawrotom [19, 46, 47, 93–93].

Izotretynoina

Retinoid pierwszej generacji, jakim jest doustna izotretynoina (kwas 13-*cis* retinowy), zbliżony swoją budową do witaminy A, wpływa na procesy różnicowania się sebocytów i keratynocytów. Jest jednocześnie jedynym preparatem, który działa na cztery podstawowe czynniki patogenetyczne w trądziku zwyczajnym, tj. istotnie zmniejsza sekrecję łoju, for-

mowanie się zaskórników (działanie komedolityczne), rozwój stanu zapalnego, a także kolonizację jednostki włosowo-łojowej przez *P. acnes*.

Izotretynoina jest w zasadzie prolekiem, a za jej działanie biologiczne odpowiedzialne są jej metabolity: tretynoina, 4-oksoizotretynoina, 4-okso-tretynoina. Lek zmniejsza proliferację, różnicowanie i aktywność sebocytów (zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1/S). Jednocześnie izotretynoina indukuje apoptozę w sebocytach typu SEB-1 poprzez mechanizm niezależny od RAR (ang. *retinoid acid receptor*), co łącznie prowadzi do zahamowania syntezy lipidów w gruczołach łojowych, a także do normalizacji rogowacenia mieszkowego oraz zahamowania komedogenezy. Wydzielanie łoju istotnie się zmniejsza (80–90%) już po kilku tygodniach stosowania leku [96–98].

Chociaż sama izotretynoina nie ma bezpośrednio właściwości antybakteryjnych, to jednak w sposób efektywny redukuje populację *P. acnes* (także szczepy antybiotykooporne) poprzez modyfikację mikrośrodowiska mieszka włosowego. Lek działa także bezpośrednio i pośrednio przeciwzapalnie poprzez wywieranie wpływu na chemotaksję oraz właściwości fagocytarne neutrofilów i monocytów, a także przez inne pośrednie mechanizmy, włączając redukcję ilości metaloproteinaz macierzy (MMP) i wspomniane powyżej zmniejszenie kolonizacji przez *P. acnes*. Modulujący wpływ retinoidów na MMP i tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMP) skutkuje zahamowaniem degradacji macierzy, co obok poprawy samych trądzikowych może zapobiegać procesom bliznowacenia [96–98].

Użycie izotretynoiny na terenie krajów członkowskich Unii Europejskiej regulowane jest dyrektywą Europejskiej Agencji Lekowej (ang. *European Medicines Agency* – EMA, ówczesna EMEA) EMEA/CPMP/2811/03, która ogranicza stosowanie izotretynoiny wyłącznie do ciężkich form trądziku (takich jak trądzik guzkowy, trądzik skupiony oraz trądzik z dużym ryzykiem bliznowacenia), który wcześniej był oporny na leczenie adekwatnymi formami terapii standardowej złożonej z antybiotyków podawanych systemowo oraz leczenia miejscowego.

Obecnie liczne grupy eksperckie podnoszą celowość rozszerzenia wskazań do stosowania izotretynoiny. Tworzone są rekomendacje pozwalające na użycie doustnej izotretynoiny jako terapii pierwszego rzutu, a także na jej stosowanie w lżejszych postaciach trądziku z uwagi na olbrzymie znaczenie aspektów psychosocjalnych związanych z chorobą. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania izotretynoiny zamieszczono w tabeli VIII.

Izotretynoina obecna jest na rynku polskim w postaci kapsułek żelowych zawierających odpowiednio 5 mg, 10 mg, 20 mg oraz 40 mg substancji czynnej.

Tabela VIII. Wskazania do stosowania doustnej izotretynoiny w leczeniu trądziku [19, 98]**Table VIII.** Indications for use of oral isotretinoin in acne therapy [19, 98]

ciężkie i bardzo ciężkie postaci trądziku (<i>acne phlegmonosa, acne conglobata, acne nodulo-cystica</i>)
ciężkie i średnio nasilone postaci trądziku niereagujące na terapię konwencjonalną lub cechujące się nawrotami po leczeniu konwencjonalnym
średnio nasilony trądzik grudkowo-krostkowy, w którym nie uzyskano poprawy przekraczającej 50% stanu wyjściowego po 2–3 cyklach (trwających po 3 miesiące każdy) konwencjonalnej antybiotykoterapii
postacie o średnim nasileniu zmian z tendencją do bliznowacenia
trądzik z towarzyszącym nasilonym łojotokiem
pacjenci z dysmorfofobią, zaburzeniami psychicznymi i skłonnościami samobójczymi wynikającymi z choroby podstawowej
trądzik piorunujący (<i>acne fulminans</i>) i piodermia twarzy (<i>pyoderma faciale</i>)

W leczeniu trądziku stosowano rozmaite schemata dawkowania, od 0,1–2,0 mg/kg m.c./dobę, lecz większość autorów jest zgodna, że dawki 0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę są najbardziej optymalne [96–98]. Według obecnych rekomendacji EMA dawka początkowa dla izotretynoiny stosowanej doustnie powinna wynosić 0,5 mg/kg m.c./dobę, a następnie powinna być ona indywidualnie dostosowywana (zwiększana) w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie i obserwowanych działań niepożądanych (zazwyczaj po miesiącu stosowania). Należy pamiętać, że na absorpcję izotretynoiny istotnie wpływa obecność tłuszczu w pożywieniu, a badania farmakokinetyki wykazują, że wchłanianie leku może być nawet podwojone poprzez jednoczesne przyjmowanie go z jedzeniem lub bezpośrednio po jedzeniu (w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo) [99]. Zalecane jest więc, aby przyjmować kapsułki z pożywieniem o tej samej porze dnia.

Nadal obowiązującą zasadą w stosowaniu doustnej izotretynoiny (również zalecaną przez EMA) jest osiągnięcie dawki kumulacyjnej, która została ustalona na poziomie 120–150 mg/kg m.c. na jeden cykl leczenia. Okazuje się, że ryzyko nawrotów choroby zostaje istotnie zminimalizowane przez przyjęcie przez pacjenta dawki kumulacyjnej nie mniejszej niż 120 mg/kg m.c., lecz już niekoniecznie obserwuje się

korzyści związane z przekroczeniem łącznej dawki powyżej 150 mg/kg m.c. [100–102]. W ostatnich latach pojawiły się pojedyncze doniesienia na temat istotnego zmniejszenia ryzyka nawrotów u pacjentów z *acne conglobata* przy zastosowaniu dawki skumulowanej 290 mg/kg m.c. (dawka dobową wynosiła u tych pacjentów średnio 1,3 mg/kg m.c.) [103].

Obok określenia dawki kumulacyjnej coraz częściej podnosi się znaczenie czasu trwania terapii, który również powinien być uzależniony od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej [104]. Czas trwania terapii powinien obejmować okres leczenia umożliwiający osiągnięcie co najmniej 90-procentowej redukcji objawów klinicznych (w porównaniu z okresem sprzed leczenia) wraz z następczym 4–8-tygodniowym leczeniem konsolidującym [105, 106].

Należy podkreślić, że leczenie izotretynoina nie wymaga dodatkowego stosowania preparatów miejscowych. Takie połączenie może wręcz nasilać miejscowe działania niepożądane.

W przypadku pacjentów z towarzyszącymi chorobami układowymi sugeruje się, aby podzielić ich na trzy grupy i w obrębie każdej z nich rekomendować odrębne protokoły terapeutyczne mające na celu zminimalizowanie wystąpienia możliwych działań niepożądanych (tab. IX). We wszystkich tych przypadkach niezbędne jest, aby uważnie kontrolować stan pacjenta w odstępach comiesięcznych, aby

Tabela IX. Schematy dawkowania izotretynoiny doustnej w zależności od współwystępowania choroby układowej [105]**Table IX.** Dosage regimens of oral isotretinoin with regard to systemic co-morbidities [105]

Protokół A – dawkowanie standardowe	Protokół B – początkowe dawkowanie zredukowane o połowę	Protokół C – dawkowanie z cotygodniowym, stopniowym zwiększaniem dawki
<ul style="list-style-type: none"> choroba Leśniowskiego-Crohna wrzodziejące zapalenie jelita grubego cukrzyca epilepsja rozszczep kręgosłupa 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła niewydolność nerek pacjenci dializowani hipertrójglicerydemia pacjenci zarażeni HBV/HCV immunosupresja choroba dwubiegunowa zespół przewlekłego zmęczenia choroby neuronów motorycznych stwardnienie rozsiane 	<ul style="list-style-type: none"> zespół Behçeta encefalopatie gąbczaste idiopatyczne trombocytopenie białaczka degeneracja mitochondrialna napadowna nocna hemoglobinuria polimialgia reumatyczna

upewnić się, że nie ma istotnych odchyżeń w badaniach klinicznych i laboratoryjnych [107, 108].

Pacjenci z grupy 1. (protokół A) są grupą, w której można bezpiecznie stosować standardowy schemat terapeutyczny. Grupę 2. (protokół B) stanowią pacjenci, o których informacje dotyczące stosowania izotretynoiny są dość ograniczone, lecz z drugiej strony lek ten najprawdopodobniej nie powinien u nich wywoływać istotnych zmian w przebiegu współistniejącej choroby układowej. Pacjenci ci powinni zwykle rozpoczynać leczenie w dawkach dobowych wynoszących 0,25–0,5 mg/kg m.c. Jeśli nie ma przeciwwskazań i terapia przebiega bez powikłań, dawka może być zwiększana co około 2 miesiące do dawki 0,5 mg/kg m.c./dobę i większych, a terapia powinna trwać przez około 24 tygodnie. Grupa 3. (protokół C) to pacjenci z rzadkimi chorobami, a informacje o stosowaniu u nich izotretynoiny są bardzo ograniczone (lub ich w ogóle nie ma). W tych nieczęstych schorzeniach rekomenduje się, aby terapię rozpoczynać dawką 20 mg/tydzień. Dawkę powinno się zwiększać stopniowo co tydzień o 20 mg, tak aby na koniec 7. tygodnia pacjent otrzymywał 20 mg/dobę. Po upływie kolejnych 7 tygodni, przy braku przeciwwskazań, dawka powinna wynosić 2 x 20 mg/dobę. W przypadku tych pacjentów jest szczególnie ważne, aby dermatolog był w stałym kontakcie ze specjalistą zajmującym się chorobą współtowarzyszącą – lekarzem prowadzącym ostrożną i szczegółową kontrolę [105].

Przy zastosowaniu odpowiednich dawek dobowych oraz kumulacyjnych ryzyko nawrotów choroby (na podstawie danych od blisko 18 tysięcy pacjentów leczonych izotretynoiną doustną), wymagające ponownego zastosowania terapii systemowej (antybiotyki, terapia hormonalna, izotretynoina) wynosi 33,5–41,1%. Odpowiednio u około 58,9–66,5% pacjentów obserwuje się trwałą remisję choroby [102, 109]. W przypadku niepowodzenia zastosowanego leczenia izotretynoiną doustną terapię można powtórzyć (zaleca się jednak odczekać przez co najmniej 6 miesięcy). Powtórnego leczenia izotretynoiną wymaga zwykle około 18,8–25,6% pacjentów, lecz dane te mogą być nieco zafałszowane, gdyż część z nich wymusza na lekarzu ponowne zastosowanie leku (ze względu na efekty obserwowane podczas pierwszego kursu) [102, 109, 110]. Drugi, dodatkowy kurs terapeutyczny otrzymuje średnio 17% pacjentów, trzy (ewentualnie cztery) kursy leczenia izotretynoiną doustną dotyczą średnio kolejnych 5% pacjentów [102, 109–111]. Nawroty choroby zazwyczaj nie mają już takiego samego nasilenia jak zmiany obserwowane pierwotnie przed zastosowaniem leku i pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia terapii. Pojawienie się nawrotu po trzecim roku należy do rzadkości. Po

powtórnej kuracji liczba długotrwałych remisji zwiększa się do około 90% i nie obserwuje się oporności na leczenie ani nasilenia działań niepożądanych w czasie jej trwania [112, 113].

Właściwie leczenie podtrzymujące po zakończeniu pełnej terapii izotretynoiną nie jest wymagane, lecz obecnie rekomenduje się po 2–4 tygodniach od zakończenia kuracji włączenie miejscowego retinoidu na okres około 6 miesięcy, stopniowo zwiększając siłę jego działania oraz częstości aplikacji. Takie postępowanie można nazwać terapią podtrzymującą, ale jest ona jednocześnie profilaktyką nawrotu i prowadzi do dalszej stopniowej redukcji blizn. Zastosowanie retinoidów zewnętrznych to kontynuacja leczenia ogólnego izotretynoiną. Dopiero po 6 miesiącach można zastosować mocniejsze, bardziej inwazyjne zabiegi, np. dermabrazję czy peelingi (wcześniej powinno się ich unikać) [105].

Niemal wszyscy pacjenci leczeni doustną izotretynoiną doświadczają działań niepożądanych. Przypominają one objawy hiperwitaminozy A i mogą mieć charakter miejscowy, objawiać się w postaci odchyżeń parametrów laboratoryjnych lub też dolegliwości ze strony różnych narządów (tab. X). Zazwyczaj są one przejściowe i zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu kuracji [112, 114].

Jeśli spojrzymy na tabelę X, to okazuje się, że działania niepożądane związane ze stosowaną dawką leku nie łączą się z poważnymi konsekwencjami. Dodatkowo korelują jedynie zmiany skórno-śluzówkowe, tj. suchość skóry, zapalenie czerwieni wargowej, wysychanie śluzówek – składające się na obraz *rodematitis*; wydaje się, że pozostałe „bardziej poważne” działania niepożądane nie mają związku ze stosowaną dawką [115].

Generalnie podczas całej terapii zaleca się częste nawilżanie i natłuszczenie skóry, co zapobiega nie tylko suchości, lecz także świądowi. Powszechnie stosuje się emolienty, a w przypadkach o znacznym nasileniu miejscowe glikokortykosteroidy o najmniejszej sile działania. Wskazane jest stosowanie preparatów pozbawionych działania komedogennego. Należy jednak pamiętać, aby nie stosować emolientów na miejsca, w których występują zmiany trądzikowe, gdyż wówczas dużo później osiąga się poprawę. Można natomiast bez obaw nawilżać wszystkie inne okolice skóry. Z powodu wysychania spojówek nie zaleca się w okresie leczenia noszenia zwykłych szkieł kontaktowych (obecnie są w sprzedaży specjalne szkła kontaktowe dopuszczone do noszenia w zespole suchego oka). Ponadto wskazane jest stosowanie preparatów sztucznych łez, a także kropli lub żeli do nosa. Dodatkowo w okresie letnim zaleca się unikanie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe oraz fotoprotekcję skóry i oczu (okulary słoneczne z filtrem UV). Nie oznacza to jed-

Tabela X. Działania niepożądane związane z leczeniem izotretynoiną doustną [115]**Table X.** Adverse reactions of oral isotretinoin treatment [115]

-
- skórno-śluzówkowe
 - suchość skóry ze świądem*
 - zapalenie czerwieni wargowej*
 - wysychanie błon śluzowych (usta, oczy, nos, krwawienia z nosa oraz odbytu)*
 - *ro-dermatitis**
 - złuszczenie dłoni i podeszew*
 - urażalność skóry
 - nadwrażliwość na światło
 - zapalenie spojówek, owrzodzenia rogówki
 - zmiany przypominające ziarniniak naczyniowy
 - łysienie telogenowe, ścięćczenie włosów
 - zwiększona łamliwość paznokci, zanokcica, onycholiza
 - infekcje wywoływane głównie przez *Staphylococcus aureus*

 - układowe
 - mialgia
 - artralgia
 - anoreksja, nudności, biegunka, ból brzucha
 - bóle głowy
 - łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (tzw. rzekomy guz mózgu) (rzadkie)
 - zmęczenie, drażliwość
 - osłabienie widzenia nocnego
 - nieostre widzenie, fotofobia, zapalenie rogówki
 - depresja, myśli samobójcze (kontrowersyjne, rzadkie)
 - toksyczne zapalenie wątroby (rzadkie)
 - zapalenie trzustki wtórne do hipertrójglicerydemii (rzadkie)

 - laboratoryjne
 - zwiększone stężenie enzymów wątrobowych – AspAT, AlAT, LDH, fosfataza alkaliczna (przejściowe, zwykle nieznaczne) i bilirubiny
 - hiperlipidemia (↑ trójglicerydów, VLDL, LDL, cholesterolu całkowitego, ↓ HDL)
 - wzrost stężenia CPK
 - trombocytoza, trombocytopenia
 - hiperkalcemia (rzadkie)

 - pozostałe (związane z długotrwałym stosowaniem dużych dawek)
 - zespół DISH, tzw. rozsiane hiperostozy kostne (ang. *diffuse interstitial skeletal hyperostosis*) – najczęstszymi objawami są zwapnienie więzadeł przednich odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa, rzadziej zwapnienia guzowatości kości piszczelowej, ścięgna piętowego Achillesa i rozwój ostrogi piętowej
 - zmiany osteoporotyczne w kościach długich
 - przedwczesne kostnienie chrząstek przynasadowych kości długich

 - ciąża
 - teratogenność
-

*zależne od dawki

nak rezygnacji z podejmowania leczenia w miesiącach letnich lub korzystania z miejsc o intensywnym nasłonecznieniu.

Pomimo długiej listy możliwych działań niepożądanych, większość pacjentów (88,6%) ocenia je jako

niewielkie bądź łagodne. Tylko 1,4% ogółu pacjentów przerywa terapię z powodu działań niepożądanych. Zapalenie czerwieni wargowej jest najczęściej zgłaszanym problemem dotyczącym 78,4% pacjentów, znacznie rzadziej występują inne objawy, kolej-

no zmiany wypryskowe, uczucie zmęczenia i zmiany nastroju – odpowiednio 12,1%, 12,1% i 7,1% [116].

Długookresowe działania niepożądane związane ze stosowaniem izotretynoiny doustnie są stosunkowo rzadkie; dotyczą około 7% pacjentów. Wykazano, że obserwowane możliwe polekowe objawy uboczne były niezależne od płci, wieku, liczby kursów terapeutycznych oraz stosowanej dawki. Raportowane następstwa długookresowe miały przede wszystkim charakter skórno-słuzówkowy (4,8%) bądź były związane z dolegliwościami mięśniowo-szkieletowymi (2%). We wszystkich przypadkach miały łagodny charakter [117].

Odrębnym zagadnieniem jest zaostrzenie zmian trądzikowych w początkowej fazie leczenia. Obserwuje się je w 1.-2. miesiącu terapii, zwykle trwa około 2-3 tygodni, lecz niektórzy pacjenci doświadczają bardzo gwałtownych i ciężkich zaostrzeń, które mogą pojawiać się nawet przez kilka miesięcy [97]. Problem zaostrzeń dotyczy około 5-6% pacjentów [118]. Nie świadczą one jednak o braku reakcji na lek, a wręcz przeciwnie – są wynikiem nagłej zmiany mikrośrodowiska w przewodach wyprowadzających gruczołów łojowych, co jest niekorzystne dla rozwoju *P. acnes*. W wyniku rozpadu bakterii dochodzi do uwolnienia licznych mediatorów zapalnych nasilających zmiany trądzikowe, co mylnie postrzegane jest jako zaostrzenie choroby. W przypadku wystąpienia nasilonego zaostrzenia należy zmniejszyć dawkę leku i podać antybiotyk (najczęściej z grupy makrolidów), ewentualnie rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidu [doogniskowo, a czasem nawet ogólnie w dawce 0,5-1 mg/kg m.c. (dla prednizonu) przez 2-3 tygodnie, stopniowo redukując dawkę]. Nie należy pochopnie rezygnować z rozpoczętego leczenia izotretynoiną, ponieważ pomimo zaostrzenia ostateczny wynik jest zwykle zadowalający [111, 112]. Jeśli dojdzie do odstawienia leku, wówczas ponowną terapię należy wdrożyć, rozpoczynając od dawki na poziomie 0,1 mg/kg m.c. i stopniowo ją zwiększać do 0,5 mg/kg m.c.

Najpoważniejszym ryzykiem związanym z leczeniem wszystkimi retinoidami, w tym izotretynoiną, jest teratogenność. Stosowanie leku w ciąży może powodować poronienia samoistne (~50%), porody przedwczesne oraz wady rozwojowe. W zakres wad obserwowanych w embriopatii retinoidowej (ang. *retinoic acid embryopathy*) wchodzi: wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, małogłowie), wady dotyczące ucha zewnętrznego (wrodzony brak małżowiny usznej, brak lub niedorozwój przewodu słuchowego zewnętrznego), wady układu sercowo-naczyniowego (ubytki przegród serca, złożone wady rozwojowe), wady oczu (małocze), wady szkieletu, twarzocaszki, dysmorfia twarzy, nieprawidłowości w obrębie grasicy i przytarczyc. W przypadku zajścia

w ciążę podczas kuracji retinoidami wskazana jest aborcja (ryzyko wystąpienia wad rozwojowych wynosi około 20%) [98, 119-122]. Należy dopilnować procedury podpisania przez pacjentkę w wieku rozrodczym oświadczenia, że przez cały okres leczenia i przynajmniej miesiąc od jego zakończenia nie zajdzie w ciążę i będzie stosować skuteczną antykoncepcję, co jest zgodne z zaleceniami dyrektywy europejskiej EMEA/CPMP/2811/03 oraz zaleceniami Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych. Ryzyko rozwoju wad wrodzonych w przypadku zajścia w ciążę po upływie miesiąca od zakończenia terapii doustną izotretynoiną jest takie samo jak w populacji ogólnej i nie ma już związku z wcześniej stosowanym leczeniem. Dotychczas nie opisano typowych porotretinoidowych uszkodzeń płodu w przypadkach, gdy izotretynoinę stosował ojciec dziecka.

Samo rozpoczęcie leczenia izotretynoiną u kobiet nie wymaga konsultacji ginekologicznej. Istnieje jednak kilka przypadków, w których jest ona zalecana lub wręcz wskazana. Po pierwsze, w celu ustalenia skutecznej antykoncepcji (często doustnej, w tym o działaniu antyandrogennym – głównie dla kobiet z późnym trądzikiem z nasilonym łojotokiem, cechami hirsutyizmu i zwiększonym stężeniem androgenów). Poza tym sporadycznie po izotretynoinie spotyka się przypadki zapalenia przedsionka pochwy, sromu i cewki moczowej. Mogą wystąpić również zaburzenia miesiączkowania. W tych przypadkach również wskazana jest konsultacja ginekologiczna.

Ze względu na opisane działania niepożądane leku terapia izotretynoiną wymaga prowadzenia diagnostyki laboratoryjnej. Najważniejszym badaniem, jakie należy bezwzględnie wykonać u młodych kobiet w wieku rozrodczym, jest test ciążowy w moczu lub surowicy (β -HCG).

Najczęściej spotykane odchylenia w badaniach laboratoryjnych, podane w tabeli X, powodują, że przed rozpoczęciem leczenia należy koniecznie wykonać pełny lipidogram oraz oznaczenie poziomu aminotransferaz. Dodatkowo zaleca się wykonanie pełnej morfologii, a u osób z rozpoznaną lub podejrzaną cukrzycą oznaczenie stężenia glukozy w surowicy. Nie ma obowiązku oznaczania stężenia fosfatazy zasadowej. Są jednak sytuacje, gdy badanie to należy wykonać – przede wszystkim w przypadkach wczesnego rozpoczynania leczenia u osób z niskim wzrostem, a także u osób leczonych z powodu niskiego wzrostu. Dodatkowo wśród osób aktywnie trenujących (wykonujących nadmierny wysiłek fizyczny) trzeba rozważyć monitorowanie poziomu kreatynofosfokinazy (CPK), szczególnie przy nasilonych bólach mięśniowych. Badania powinno się powtórzyć po 1 miesiącu trwania terapii i następnie, przy braku istotnych odchyień, wykonywać je co 3 miesiące przez cały okres leczenia.

nia. Przy nieprawidłowościach monitorowanie należy prowadzić odpowiednio częściej [98].

W przypadku wzrostu aktywności transaminaz u pacjenta z ich prawidłowym wyjściowym poziomem należy się spodziewać, że w ciągu 2–4 tygodni po zakończeniu leczenia powrócą one do wartości początkowych. W razie zwiększenia poziomów transaminaz w trakcie kuracji zaleca się monitorowanie parametrów laboratoryjnych raz w miesiącu. W przypadku 2–3-krotnego wzrostu poziomów powyżej normy zaleca się modyfikację diety oraz całkowity zakaz spożywania alkoholu. Wskazane jest także stosowanie leków osłonowych na wątrobę. W przypadku wzrostu poziomów transaminaz ponad 3 razy powyżej normy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad w kierunku przyjmowanych, niezgłoszonych wcześniej leków (niesteroidowe leki przeciwzapalne, fenytoina, statyny); zaleca się przerwanie terapii i wykonanie badań kontrolnych po miesiącu. Jeśli nastąpi normalizacja wyników, można ponownie włączyć terapię izotretynoiną, jednak w mniejszych dawkach dobowych i ze szczególną ostrożnością.

W przypadku zaburzeń lipidowych, podobnie jak w przypadku transaminaz, parametry te szybko wracają do wartości prawidłowych po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie dawki lub odstawienie leku zaleca się tylko w przypadku 3-krotnego wzrostu powyżej górnej granicy normy. Zaleca się rozważenie odstawienia izotretynoiny przy stężeniu cholesterolu powyżej 300 mg/dl i stężeniu trójglicerydów powyżej 500 mg/dl. Według innych źródeł cholesterol w stężeniu nawet powyżej 500 mg/dl nie jest jeszcze przeciwwskazaniem do dalszego leczenia, a kurację należy przerwać, jeśli trójglicerydemia na czczo osiągnie wartość 800 mg/dl. Trzykrotne zwiększenie poziomu trójglicerydów może indukować rozwój zapalenia trzustki ze wzrostem stężenia lipazy oraz może być przyczyną pojawienia się kępek żółtych. Przy wartościach cholesterolu poniżej 300 mg/dl i trójglicerydów poniżej 400 mg/dl należy zmodyfikować dietę oraz rozważyć włączenie fibratów. Parametry takie nie stanowią wskazania do przerwania leczenia.

W przypadkach niekontrolowanej hiperglikemii należy dokładnie monitorować leczenie oraz zmodyfikować dietę. W przypadku rozpoznania po raz pierwszy cukrzycy trzeba wprowadzić odpowiednią kurację.

We wszystkich opisanych powyżej przykładach odchyień w badaniach laboratoryjnych wskazana jest konsultacja internistyczna.

Na koniec należy wspomnieć jeszcze o interakcjach lekowych, o których również trzeba pamiętać podczas prowadzenia terapii izotretynoiną, a które mogą rzutować na skuteczność leczenia czy poja-

wienie się działań niepożądanych wymagających bardziej szczegółowego monitorowania. Skuteczność terapii może być mniejsza u osób przewlekle nadużywających alkoholu [123]. Ponieważ izotretynoina jest metabolizowana przez enzymy związane z cytochromem P450, jej metabolizm może ulec wzmożeniu przez spożywanie etanolu lub być hamowany przez niektóre leki, np. ketokonazol. Zwiększone stężenia leku można stwierdzić przy jednoczesnym podawaniu pochodnych imidazolowych. Kwas salicylowy oraz indometacyna, wykazując bardzo silne powinowactwo do białek osocza, mogą wypierać konkurencyjnie izotretynoinę z tych połączeń, co może skutkować znacznym zwiększeniem stężenia niezwiązanej formy leku w surowicy [124]. Surowicze stężenia karbamazepiny zmniejszają się, jeżeli pacjent równocześnie stosuje izotretynoinę. Z tego powodu powinno się rozważyć szczególną obserwację u osób z padaczką przyjmujących oba te leki jednocześnie [125]. Ponadto należy unikać łączenia izotretynoiny doustnej z antybiotykami z grupy tetracyklin z powodu możliwości wystąpienia objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Tego typu działanie niepożądane jest bardzo rzadką reakcją o typie idiosynkrazji przypisywaną dla każdego leku z osobna, lecz w piśmiennictwie znane są raporty sugerujące, że teoretycznie przy połączeniu tych dwóch leków może wystąpić reakcja addytywna [126]. Grupą preparatów, której pacjenci przyjmujący izotretynoinę doustną również powinni się wystrzeżać, są suplementy witaminowe zawierające witaminę A. Ich łączenie może w łatwy sposób wywołać efekt toksyczny, właściwy dla hiperwitaminozy A [98].

Leczenie hormonalne

Terapię hormonalną jako leczenie pacjentów chorych na trądzik generalnie zaleca się u kobiet po 20. roku życia, ze średnio nasilonymi zmianami chorobowymi, zwłaszcza przy obecności nasilonego łojotoku, ewentualnie przy obecności cech androgenizacji (hirsutyzm, łysienie typu męskiego itd.). Z reguły nie jest to monoterapia, lecz najczęściej współlistnieje z wybraną formą leczenia miejscowego bądź ogólnego (np. łącznie z izotretynoiną). Najczęściej tę formę terapii stanowi doustna antykoncepcja hormonalna.

Doustna antykoncepcja hormonalna

Włączenie preparatów antykoncepcyjnych nie musi być poprzedzone badaniem ginekologicznym, co stoi w zgodzie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* - WHO) z 1994 roku oraz wytycznymi ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) z 1996 roku, także u nastoletnich dziewcząt (ACOG z 1999 roku) [127]. Dlatego dość istotne jest, aby dermatolodzy zachęcali

swoje pacjentki do regularnego odwiedzania ginekologów w celu rutynowych badań kontrolnych.

Pigułki antykoncepcyjne zawierają estrogen, którym zwykle jest etinyloestradiol oraz składnik progestagenowy, który jest zmienny. Estrogeny hamują produkcję łożu zarówno na poziomie lokalnym (wpływ na gruczoły łojowe) oraz układowym [128]. Po pierwsze, mogą przeciwdziałać androgenom w gruczołach łojowych (blokują receptor androgenowy) oraz regulować ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję łożu (inhibicja aktywności 5α -reduktazy) i wzrost gruczołów łojowych [128]. Po drugie, poprzez ujemne sprzężenie zwrotne osi przysadka-podwzgórze hamują uwalnianie LH i FSH, przez co przyczyniają się do redukcji jajnikowego wytwarzania androgenów (testosteronu). Po trzecie, podanie estrogenu zwiększa surowicze stężenie białka wiążącego hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin* – SHBG), co automatycznie wpływa na zmniejszenie ilości wolnego testosteronu zdolnego do wiązania się z receptorem androgenowym [128].

Pigułki antykoncepcyjne pierwszych generacji zawierały duże ilości etinyloestradiolu (około 0,1 mg). Nowsze zawierają go znacznie mniej, zwykle 0,020–0,035 mg, co minimalizuje działania niepożądane związane ze stosowaniem estrogenów, a z drugiej strony jest wystarczające, aby utrzymywać supresję produkcji łożu. Stosowanie estrogenów wiąże się z pewnym ryzykiem, m.in. występowania incydentów zatorowo-zakrzepowych, a także zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju raka piersi i endometrium. Z tego powodu, aby zminimalizować to ryzyko, większość pigułek ma dodatkowo składnik progestynowy. Syntetyczne progestyny działają na receptor progesteronowy, a także w zróżnicowanym stopniu reagują z receptorem androgenowym, co może stymulować trądzik. W badaniach *in vitro* wykazano, że starsze progestyny, takie jak noretyn-dron (I generacja) oraz norgestrel, lewonorgestrel (II generacja), mogą wykazywać reakcje krzyżowe z receptorami androgenowymi. Nowsze progestyny, takie jak desogestrel oraz norgestymat (III generacja), są znacznie bardziej swoiste dla receptora progesteronowego, a efekt androgeny jest zminimalizowany. Drospirenon (analog 17α -spironolaktonu), będący niejako IV generacją progestynów, ma najbardziej „odpowiedni” profil farmakologiczny. Uniemożliwia endogennym androgenom wiązanie się z ich receptorem, przez co wykazuje działanie antyandrogenne [129, 130].

Podsumowując, należy zaznaczyć, że obecnie działanie niemal wszystkich dostępnych na rynku preparatów antykoncepcyjnych wiąże się z przewagą wpływu estrogenów nad progestynami, co skutkuje zmniejszeniem stężenia androgenów oraz poprawą zmian trądzikowych. Jeśli natomiast chodzi o rejestra-

cje leków, to obecnie FDA dopuściła do stosowania w terapii trądziku tylko trzy preparaty. Są to preparaty zawierające małe dawki etinyloestradiolu w połączeniu z progestynami, którymi są: norgestymat, octan noretyn-dronu oraz drospirenon. Ponadto octan cyproteronu, syntetyczna pochodna 17-hydroksyprogesteronu, został dopuszczony w Europie do leczenia trądziku, hirsutyizmu oraz łysienia typu męskiego (preparat niedostępny w Stanach Zjednoczonych). Lek może być stosowany odrębnie lub w połączeniu z etinyloestradiolem.

Niedawno Cochrane [Cochrane Collaboration – niezależna międzynarodowa organizacja typu *non-profit*, której celem jest ułatwianie podejmowania świadomych i trafnych decyzji dotyczących postępowania medycznego poprzez opracowywanie dowodów według zasad medycyny opartej na faktach (ang. *evidence-based medicine* – EBM), które następnie w postaci tzw. przeglądów systematycznych są publikowane w bazach Biblioteki Cochrane (Cochrane Library)] dostarczyła obszernych danych opartych na metaanalizie obejmującej 7162 pacjentki, oceniającej skuteczność doustnej antykoncepcji w leczeniu trądziku [131]. Przeprowadzona metaanaliza pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków: doustna antykoncepcja hormonalna przyczynia się do redukcji liczby zarówno zapalnych, jak i niezapalnych zmian trądzikowych (o 40–60% *vs* 30% placebo), skutkującej zmniejszeniem ciężkości choroby oraz poprawą w ocenie samych pacjentów. Typowo liczba zmian zapalnych ulegała istotnie większej redukcji niż liczba wykwitów niezapalnych. Co ciekawe, badanie to nie wykazało w jednoznacznie przekonujący sposób wyższości jednego preparatu antykoncepcyjnego nad innymi (w leczeniu zmian trądzikowych) [131].

Ponieważ coraz częściej dermatolodzy stają się tymi lekarzami, którzy przepisują doustną antykoncepcję, należy dokonywać właściwej selekcji pacjentek oraz brać pod uwagę przeciwwskazania do jej stosowania. Zostały one zebrane w tabeli XI.

Spironolakton

Lekiem wymagającym oddzielnego omówienia jest spironolakton, który mając działanie antyandrogenne i antymineralokortykoidowe, znalazł także zastosowanie w terapii trądziku, chociaż nie ma rejestracji w tym wskazaniu i jest stosowany *off-label*. Głównym mechanizmem działania leku jest kompetycja z dihydrotestosteronem o receptory androgenowe w skórze. Ponadto lek powoduje wzrost stężenia SHBG, co prowadzi do związania wolnego testosteronu, a także minimalizuje wpływ testosteronu poprzez indukcję hydrolaz wątrobowych i zmniejszenie aktywności 5α -reduktazy [132]. Zwykle stosuje się 50–100 mg

Tabela XI. Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej
Table XI. Absolute contraindications to the use of oral contraception

Kategoria	Przykłady
ogólne	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża • karmienie piersią (mniej niż 6 tygodni od porodu) • wiek ≥ 35 lat u kobiet palących więcej niż 15 papierosów na dobę
nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> • rak piersi (aktualnie) • guzy wątroby (łagodne i złośliwe)
choroby wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • wirusowe zapalenie wątroby (aktywne) • ciężka marskość
stany nadkrzepliwości	<ul style="list-style-type: none"> • głęboka zakrzepica żylna (obecnie bądź w wywiadzie) • zatorowość płucna (obecnie bądź w wywiadzie) • stan po zabiegach chirurgicznych związanych z długotrwałym unieruchomieniem
zmiany sercowo-naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • choroby serca (choroba niedokrwienna i wady zastawkowe) • nadciśnienie tętnicze $\geq 160/100$ mm Hg
choroby neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • migrenowe bóle głowy przebiegające z ogniskowymi objawami neurologicznymi • migrenowe bóle głowy każdego typu i wiek powyżej 35 lat • udar

w jednorazowej dawce dobowej lub dwie dawki po 25 mg każda. Przy większych dawkach bardziej widoczne stają się działania niepożądane, do których należą u kobiet nadmierne owłosienie, pogrubienie głosu, zaburzenia miesiączkowania, a u mężczyzn ginekomastia i zmniejszenie potencji. Ponadto mogą się pojawić: hipotensja, zwiększone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, a rzadziej zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka), senność i bóle głowy. Ponieważ stosowanie spironolaktonu może powodować spodziectwo i feminizację ploidów męskich, rekomenduje się jednoczesne jego stosowanie z doustną antykoncepcją. Między innymi z tego powodu lek powinien znajdować zastosowanie tylko w pojedynczych przypadkach, na ogół u osób po 30. roku życia, z udowodnionymi zaburzeniami metabolizmu androgenów [132, 133].

Leczenie rzadkich postaci trądziku

W leczeniu *acne fulminans* powszechną akceptację zyskało łączenie preparatów izotretynoiny doustnej z ogólnie podawanymi glikokortykosteroidami. Rekomendowanym postępowaniem jest rozpoczęcie terapii od stosowania ekwiwalentu prednizonu w dawce dobowej wynoszącej 0,5–1,0 mg/kg m.c. Po wstępnym opanowaniu nasilonego stanu zapalnego (co zazwyczaj następuje po około 2–4 tygodniach terapii) do leczenia włącza się izotretynoinę (w początkowej dawce dobowej 0,5 mg/kg m.c.), która stanowi podstawę terapii tej postaci trądziku. Jednocześnie stopniowo eliminuje się z leczenia glikokortykosteroidy. Alternatywę dla izotretynoiny mogą stanowić antybiotyki stosowane ogólnie, chociaż ustępowanie zmian trądzikowych jest w tych przypadkach zazwyczaj wolniejsze [34, 134].

Leczenie *acne excoriée* jest złożonym problemem. W pierwszej kolejności należy wdrożyć klasyczne, odpowiednio dostosowane do nasilenia zmian skórnych leczenie przeciwtrądzikowe (tab. XII). Pomocny na tym etapie bywa także medyczny makijaż korekcyjny. Jeżeli udaje się uzyskać poprawę w obrębie pierwotnych zmian trądzikowych, to pacjent zazwyczaj, nie mając „punktu zaczepienia”, przestaje rozdrapywać te wykwity i zwykle na tym etapie nie ma konieczności stosowania psychoterapii czy psychofarmakoterapii. Dopiero w przypadku niepowodzenia wskazane jest leczenie psychiatryczne, zazwyczaj takie jak w przypadkach zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. Wydaje się, że najskuteczniejsze jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych, hamujących zwrotny wychwyt serotoniny (SSRI). Czasami pomocne bywa również stosowanie neuroleptyków (np. risperidonu, olanzapiny) czy klasycznej psychoterapii (np. terapii kognitywno-behawioralnej) [135–137].

PIELĘGNACJA I LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Pielęgnacja skóry w trądziku odgrywa bardzo ważną rolę wspomagającą leczenie, a w lekkich postaciach choroby może być postępowaniem wystarczającym do utrzymania dobrego stanu skóry. Skóra w trądziku ma cechy skóry łojotokowej lub mieszanej. Niektóre jej okolice (czoło i centralna część twarzy, tzw. strefa T, ramiona i okolica międzyopatkowa, a także górna, przednia część klatki piersiowej) stanowią okolice łojotokowe, a policzki i boczne części twarzy mogą mieć cechy skóry suchej. Szczególnie trudna jest pielęgnacja u osób obciążonych atopią, u których trądzik współlistnieje z suchością skóry skłonnej do podrażnienia. W tym wypadku środki do

Tabela XII. Algorytm postępowania terapeutycznego w trądziku zwyczajnym według Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego
Table XII. Therapeutic algorithm in acne vulgaris according to the Polish Society of Dermatology

Postępowanie	Trądzik zaskórnikowy	Łagodny i umiarkowany trądzik grudkowo-krostkowy	Ciężki trądzik grudkowo-krostkowy	Trądzik ropowiczy
lek z wyboru	retinoid miejscowy	antybiotyk miejscowy + BPO (preparat łączony) lub retinoid miejscowy + BPO (preparat łączony)	antybiotyk doustny + retinoid miejscowy ± BPO lub antybiotyk doustny + kwas azelainowy	doustna izotretynoina
leki alternatywne	kwas azelainowy lub BPO, lub kwas salicylowy	kwas azelainowy lub BPO, lub retinoid miejscowy, lub retinoid miejscowy + antybiotyk miejscowy (preparat łączony), lub PDT, lub antybiotyk doustny* (+ retinoid miejscowy ± BPO, lub + kwas azelainowy)	doustna izotretynoina	antybiotyk doustny + retinoid miejscowy ± BPO lub antybiotyk doustny + kwas azelainowy
leki alternatywne dla kobiet	patrz: lek z wyboru	patrz: lek z wyboru	antyandrogen doustny + leczenie miejscowe**	antyandrogen doustny + antybiotyk doustny ± BPO
leczenie podtrzymujące	retinoid miejscowy ± BPO lub kwas azelainowy			

BPO – nadtlenuk benzoulu, PDT – terapia fotodynamiczna; *nie w monoterapii, **patrz: wcześniejsza kolumna

pielęgnacji powinny zawierać kwas linolowy lub γ -linolenowy, mocznik, kwas pirolidonokarboksyłowy i syntetyczne niekomedogenne podłoże. W skład takich emolientów nie mogą wchodzić komedogenne węglowodory, takie jak wazelina i parafina.

Podobnie jak stosowane leczenie, pielęgnacja powinna być ukierunkowana na cztery podstawowe mechanizmy patogenetyczne choroby. Stosowane dermokosmetyki powinny zawierać odpowiednio dobrane składniki aktywne o działaniu przeciwłojotokowym, złuszcającym i pobudzającym proces odnowy komórkowej (zapobiegające tworzeniu się nowych zaskórników, a także likwidujące już istniejące), nawilżającym i łagodzącym (zapobiegające wysuszeniu i podrażnieniu skóry) oraz matującym, zapewniającym świeży wygląd i uczucie komfortu przez cały dzień [138].

Pielęgnacja powinna uwzględniać następujące kierunki postępowania:

1. Utrzymywanie czystości skóry trądzikowej

Należy zmywać skórę, usuwając nadmiar łoju, złuszczone naskórek, pot, i codzienny makijaż, stosując bardzo delikatne preparaty specjalnie dostosowane do skóry trądzikowej. Są to płyny micelarne, żele i pianki lub bardzo delikatne mydła (kostki myjące) o kwaśnym pH 5,0–7,0. Niewskazane jest stosowanie szczególnie podrażniających skórę

mydeł zasadowych oraz toników zawierających alkohol. Należy pamiętać, że skóra trądzikowa dość łatwo ulega podrażnieniu i zbyt energiczne działanie wysuszające może spowodować nasilenie stanu zapalnego, a także wzmacniać produkcję łoju i przyczyniać się do rogowacenia naskórka skutkującego zamykaniem ujść gruczołów łojowych. Jeżeli jednocześnie stosowana jest terapia retinoidami, która może być przyczyną omówionych wcześniej działań niepożądanych (tab. IV), konieczne jest szczególnie ostrożne postępowanie. Dotyczy to także przypadków stosowania preparatów leczniczych zawierających nadtlenuk BPO, rezorcynę lub kwas salicylowy [138].

2. Nawilżanie skóry

Skóra tłusta i trądzikowa wymaga nawilżenia. Istnieje wiele preparatów nawilżających przeznaczonych do skóry trądzikowej, często skłonnej do podrażnień. Struktura tych preparatów powinna być zbliżona do składu naturalnego lipidowego płaszcza ochronnego skóry. Należy jednocześnie pamiętać, aby unikać kremów tłustych (z przewagą podłoży olejowych). Preparaty nawilżające powinny być pozbawione emulgatorów, środków drażniących i substancji zapachowych. Znajdują zastosowanie przede wszystkim w przypadkach nadmiernego wysuszenia skóry towarzyszącego

leczeniu retinoidami, preparatami zawierającymi rezorcynę lub α -/ β -hydroksykwasami, a także po zastosowaniu zabiegów złuszczenia naskórka (peelingów) [138].

3. Działanie przeciwzaskórnikowe i przeciwłojotokowe

Przeciwdziałanie łojotokowi jest głównym celem postępowania leczniczego i pielęgnacyjnego, ponieważ nadprodukcja łoju i zmiany w jego składzie są istotnym, chociaż nie jedynym czynnikiem w patogenezie trądziku. Doświadczenie wskazuje, że każdy preparat zmniejszający wydzielanie łoju stanowi element leczniczy w trądziku. Dostępne są kremy, emulsje i roztwory zawierające w swym składzie α -hydroksykwasami (AHA) lub β -hydroksykwasami (BHA) wywierające przede wszystkim działanie keratolityczne (złuszczające), a w mniejszym stopniu także hamujące wydzielanie łoju.

Dostępne środki pielęgnacyjne zawierają małe stężenia kwasu glikolowego, kwasu salicylowego, kwasu mlekowego, kwasu azelainowego, a także składowe o synergistycznym działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwłojotokowym (cytrynian trójetylu i linolan etylu) [138, 139].

Bardzo dobry efekt przeciwłojotokowy, wygładzający, a jednocześnie rozjaśniający (szare zabarwienie spowodowane nadmiernym rogowaceniem naskórka) i nadający skórze równomierny koloryt (ogniskowe, pozapalne zmiany hiperpigmentacyjne) można uzyskać, stosując eksfoliację naskórka (peeling). Peelingi, oprócz złuszczenia w celu rewitalizacji skóry, zaczęły być stosowane w leczeniu trądziku także dzięki obecności składników modyfikujących skład łoju w gruczołach łojowych i ograniczających kolonizację bakterii *P. acnes* (np. cytrynianu trietylu i linolanu etylu). W trądziku zalecany jest peeling z zastosowaniem kwasu salicylowego, kwasu pirogronowego, kwasu glikolowego oraz roztworu Jessnera (rezorcyna, kwas salicylowy, kwas mlekowy w etanolu). Wykonanie peelingu powinno być poprzedzone leczeniem przygotowującym skórę, a zabieg złuszczenia stanowi uzupełnienie zastosowanej terapii. Ważne jest, aby środki chemiczne zastosowane w peelingu, a także technika jego wykonania były odpowiednio dobrane do postaci trądziku, tak aby zasięg i głębokość złuszczenia naskórka nie spowodowały pogorszenia leczonych zmian. Peelingi znalazły zastosowanie nie tylko w leczeniu zmian aktywnych, lecz także potrądzikowych, w szczególności przebarwień i blizn. Stosowanie peelingu w trądziku wymaga odpowiedniego przygotowania zawodowego i doświadczenia, dlatego powinni wykonywać je jedynie lekarze dermatolodzy i chirurdzy plastyczni. Bardzo ważne jest właściwe postępowanie pielęgnacyjne po wykonanym

zabiegu, które zapobiega dalszemu powstawaniu przebarwień. Konieczne jest zastosowanie ochrony przeciwsłonecznej z użyciem kremów nawilżających z filtrem przeciwko promieniowaniu UVA/UVB [138].

4. Preparaty matujące skórę

Preparaty matujące mają właściwości zmniejszające nadmierny połysk, jaki cechuje skórę łojotokową. Środki te nie mają działania leczniczego ani pielęgnacyjnego, ale pozwalają na uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego i mogą być stosowane jako podkład pod makijaż. W trądziku stosowanie makijażu korygującego niekorzystny wygląd zmienionej chorobowo skóry nie jest przeciwwskazane, jednak dobór kosmetyków ma duże znaczenie praktyczne. Pudry i korektory kryjące zmiany skórne powinny być tak dobrane, aby nie miały działania komedogennego i nie utrudniały stosowanego jednocześnie leczenia trądziku. Należy pamiętać, aby w czasie wykonywania makijażu zachować podstawowe zasady higieny w celu wyeliminowania ryzyka zakażenia. Gąbki do podkładów i pędzle powinny być regularnie myte i dezynfekowane, a najkorzystniejsze jest stosowanie jednorazowych aplikatorów [138].

5. Mechaniczne oczyszczanie skóry

Zabiegi mechanicznego oczyszczania skóry w trądziku powinny zostać wyeliminowane. Nowoczesne metody leczenia różnych postaci trądziku pozwalają na usunięcie zaskórników. W przypadku cięższych postaci trądziku skupionego przebiegającego z obecnością torbieli ropnych wyjątkowo może być przeprowadzone oczyszczanie (drenaż) przez lekarza z zastosowaniem odpowiednich narzędzi i środków odkażających. Niedopuszczalne jest opróżnianie techniką ugniatania zaskórników, krost, grudek czy innych zmian zapalnych przez pacjenta. Wszelkie działania manualne mogą prowadzić do powstania szpecących blizn, przebarwień i trudnych do zlikwidowania zmian potrądzikowych, dlatego nie powinny być wykonywane. Trądzik jest schorzeniem przewlekłym i powinien zawsze być leczony oraz poddawany zabiegom pielęgnacyjnym pod kierunkiem lekarza [138].

Leczenie zmian potrądzikowych

W terapii przebarwień potrądzikowych stosuje się takie metody jak w leczeniu przebarwień pozapalnych, czyli wszelkiego rodzaju peelingu chemiczne zawierające substancje hamujące melanogenezę oraz zabiegi laserowe (zarówno ablacyjne, jak i nieablacyjne). Zmiany stosunkowo łatwo ustępują pod wpływem stosowanej terapii.

Inaczej sprawa wygląda w przypadku procesów bliznowacenia potrądzikowego. W przypadku blizn o charakterze zanikowym coraz lepsze efekty udaje się uzyskiwać za pomocą rozmaitych form złuszczenia chemicznego za pomocą AHA, kwasu trójchlorooctowego, fenolu, dermabrazji mechanicznej czy laseroterapii. W przypadku blizn przerosłych niestety nie ma dotychczas w pełni satysfakcjonujących metod leczenia. Próbuje się, z różnym skutkiem, krioterapii ciekłym azotem lub podtlenkiem azotu, doogniskowego wstrzykiwania glikokortykosteroidów, stosowania żeli i plastrów silikonowych czy presoterapii [20, 47, 140].

Obecnie uważa się, że prawidłowe postępowanie w trądziku polega na zapobieganiu procesom bliznowacenia. Można to osiągnąć jedynie przez jak najwcześniejsze wprowadzenie skutecznego leczenia (tab. XII).

Piśmiennictwo

- Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J.: The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999, 141, 297-300.
- Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J.: Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 577-580.
- Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W. i inni: The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 56-95.
- Poli F., Pernet A.M., Verschoore M.: Epidemiological study on adult acne [Abstract]. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, AB13.
- Poli F., Dreno B., Verschoore M.: An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J EADV* 2001, 15, 541-545.
- Cunliffe W.J.: *Acne*. Martin Dunitz, London, 1991.
- Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M.: *Acne. Diagnosis and management*. Martin Dunitz, London, 2001.
- Gollnick H.: Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs* 2003, 63, 1579-1596.
- Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J.: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003, 121, 20-27.
- Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C.: An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology* 2011, 3, 41-49.
- Shaheen B., Gonzalez M.: A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011, 165, 474-485.
- Nakatsuji T., Kao M.C., Zhang L., Zouboulis C.C., Gallo R.L., Huang C.M.: Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 985-994.
- Ganceviciene R., Böhm M., Fimmel S., Zouboulis C.C.: The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinology* 2009, 1, 170-176.
- Salvaggio H.L., Zaenglein A.L.: Examining the use of oral contraceptives in the management of acne. *Int J Womens Health* 2010, 2, 69-76.
- George R., Clarke S., Thiboutot D.: Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008, 27, 188-196.
- Isard O., Knol A.C., Ariès M.F., Nguyen J.M., Khammari A., Castex-Rizzi N. i inni: Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 59-66.
- Melnik B.C., John S.M., Schmitz G.: Over-stimulation of insulin/IGF-1 signaling by western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from Laron syndrome. *Nutr Metab* 2011, 8, 41.
- Leyden J.J., Gollnick H., Thiboutot D., Dreno B., Bettoli V., Kang S. i inni: The hypothetical role of FoxO1 in acne is interesting, but more study is needed before any conclusions can be drawn. *Br J Dermatol* 2010, 163, 1365-1366.
- Wolska H., Gliński W., Placek W.: Trądzik zwyczajny – patogeneza i leczenie. Konsensus PTD. *Przegl Dermatol* 2007, 94, 171-178.
- Layton A.M.: Disorders of the sebaceous glands. [w:] *Rook's textbook of dermatology*. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (red.) Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2010, 1985-2073.
- Adebamowo C.A., Spiegelman D., Danby F.W., Frazier W.L., Willett W.C., Holmes M.D.: High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52, 207-214.
- Gfesser M., Worret W.I.: Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996, 35, 116-117.
- Mills O.H., Kligman A.M.: Ultraviolet phototherapy and photochemotherapy of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1978, 114, 221-223.
- Al-Ameer A.M., Al-Akloby O.M.: Demographic features and seasonal variations in patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: a hospital-based study. *Int J Dermatol* 2002, 41, 870-871.
- Papageorgiou P., Katsambas A., Chu A.: Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000, 142, 973-978.
- Ammad S., Gonzales M., Edwards C., Finlay A.Y., Mills C.: An assessment of the efficacy of blue light phototherapy in the treatment of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2008, 7, 180-188.
- Kawada A., Aragane Y., Kameyama H., Sangen Y., Tezuka T.: Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J Dermatol Sci* 2002, 30, 129-135.
- Sigurdsson V., Knulst A.C., van Weelden H.: Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology* 1997, 194, 256-260.
- Nouri K., Ballard C.J.: Laser therapy for acne. *Clin Dermatol* 2006, 24, 26-32.
- Sadick N.: A study to determine the effect of combination blue (415 nm) and near-infrared (830 nm) light-emitting diode (LED) therapy for moderate acne vulgaris. *J Cosmet Laser Ther* 2009, 11, 125-128.
- Leheta T.M.: Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. *J Cosmet Laser Ther* 2009, 11, 118-124.
- Hongcharu W., Taylor C.R., Chang Y.: Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 183-192.
- Choi Y.S., Suh H.S., Yoon M.Y., Min S.U., Lee D.H., Suh D.H.: Intense pulsed light vs. pulsed-dye laser in the treatment of facial acne: a randomized split-face trial. *J EADV* 2010, 24, 773-780.
- Zaenglein A.L., Graber E.M., Thiboutot D.M., Strauss J.S.: Acne vulgaris and acneiform eruptions. [w:] *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, A.S. Paller, D.J. Lefell (red.). McGraw-Hill Medical, New York, 2008, 690-703.

35. **Humbert P.:** Induced acne. *Rev Prat* 2002, 52, 838-840.
36. **Rombouts S., Nijsten T., Lambert J.:** Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *JEADV* 2007, 21, 326-333.
37. **Schäfer T., Nienhaus A., Vieluf D., Berger J., Ring J.:** Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001, 145, 100-104.
38. **Chiu A., Chon S.Y., Kimball A.B.:** The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 2003, 139, 897-900.
39. **Zouboulis C.C., Böhm M.:** Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004, 13 (supl. 4): 31-35.
40. **Slominski A.T., Botchkarev V., Choudhry M., Fazal N., Fehner K., Furkert J. i inni:** Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". *Ann N Y Acad Sci* 1999, 885, 287-311.
41. **Katzman M., Logan A.C.:** Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses* 2007, 69, 1080-1084.
42. **Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J. i inni:** Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, S1-37.
43. **Krakovski A.C., Stendardo S., Eichenfield L.F.:** Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol* 2008, 25 (suppl 1), 1-14.
44. **Zaenglein A.L., Thiboutot D.M.:** Expert Committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006, 118, 1188-2000.
45. **Worret W.L., Fluhr J.W.:** Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG* 2006, 4, 293-300.
46. **Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R., Finlay A.Y. i inni:** European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV* 2012, 26 (supl. 1), 1-29.
47. **Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden J.J. i inni:** New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60 (supl. 5), S1-S50.
48. **Shalita A.:** The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *JEADV* 2001, 15 (supl. 3), 43-49.
49. **Leyden J., Preston N., Osborn C., Gottschalk R.W.:** In-vivo effectiveness of adapalene 0.1% benzoyl peroxide 2.5% gel on antibiotic sensitive and resistant *Propionibacterium* acnes. *Clin Aesthetic* 2011, 4, 22-26.
50. **Lucky A.W., Sugarman J.:** Comparison of micronized tretinoin gel 0.05% and tretinoin gel microsphere 0.1% in young adolescents with acne: a post hoc analysis of efficacy and tolerability data. *Cutis* 2011, 87, 305-310.
51. **Kose O., Koc E., Arca E.:** Adapalene gel 0.1% in the treatment of infantile acne: an open clinical study. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 383-386.
52. **Geng A., Weinstock M.A., Hall R., Eilers D., Naylor M., Kalivas J. i inni:** Tolerability of high-dose topical tretinoin: the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Br J Dermatol* 2009, 161, 918-924.
53. **Thielitz A., Krautheim A., Gollnick H.:** Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006, 19, 272-279.
54. **Thielitz A., Abdel-Naser M.B., Fluhr J.W., Zouboulis C.C., Gollnick H.:** Topical retinoids in acne – an evidence based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6, 1023-1031.
55. **Prystowsky J.H.:** Topical retinoids. [w:] *Comprehensive dermatologic drug therapy*. S.E. Wolverton (red.), Saunders, Philadelphia, 2001, 578-594.
56. **Gollnick H.P., Draelos Z., Glenn M.J., Rosoph L.A., Kaszuba A., Cornelison R. i inni:** Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009, 161, 1180-1189.
57. **Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A.:** 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. *JEADV* 2007, 21, 311-319.
58. **Leyden J.J.:** A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49 (supl. 3), S200-S210.
59. **Bojarska-Dahlig H., Slawinski W., Roślik-Kamińska D., Schaeffer A., Kryzsiak A., Dziłiński E. i inni:** L-aspartate of erythromycin A cyclic 11,12-carbonate, a new semisynthetic erythromycin derivative. *J Antibiot (Tokyo)* 1976, 29, 907-914.
60. **Gelmetti C.:** Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Therapy* 2008, 21, 187-195.
61. **Simonart T., Dramaix M.:** Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005, 153, 395-403.
62. **Jeljaszewicz J.:** Davercin cykliczny węglan erytromycyny – nowy oryginalny polski antybiotyk. *Biuro Wydawnicze „Chemia”, 1981.*
63. **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.
64. **Dreno B.:** Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004, 64, 2389-2397.
65. **Del Rosse J.Q., Kim G.K.:** Topical antibiotics therapeutic value or ecologic mischief? *Dermatol Ther* 2009, 22, 398-406.
66. **Leyden J.J., Krochmal L., Yaroshinsky A.:** Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 73-81.
67. **Zouboulis C.C., Derumeaux L., Decroix J., Maciejewska-Udziela B., Cambazard F., Stuhler A.:** A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000, 143, 498-505.
68. **Cunliffe W.J., Holland K.T., Bojar R., Levy S.F.:** A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002, 24, 1117-1133.
69. **Wolf J.E. Jr., Kaplan D., Kraus S.J., Loven K.H., Rist T., Swinyer L.J. i inni:** Efficacy and tolerability of combined treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49 (supl. 3), S211-S217.
70. **Plewig G., Holland K.T., Nenoff P.:** Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 48-55.
71. **Ozolins M., Eady E.A., Avery A.J., Cunliffe W.J., Po A.L., O'Neill C. i inni:** Comparison of five antimicrobial regimen for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet* 2004, 364, 2188-2195.

72. Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M.: Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4, 813-831.
73. Akhavan A., Bershad S.: Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4, 473-492.
74. Katsambas A.D.: Why and when the treatment of acne fails. What to do? *Dermatology* 1998, 196, 158-161.
75. Flanders P.A., McNamara J.R.: Enhancing acne medication compliance: a comparison of strategies. *Behav Res Ther* 1985, 23, 225-227.
76. Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S., Spitznagel E., Przybeck T.R.: The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990, 150, 1881-1884.
77. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Bouille K.: A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 1989, 121, 497-502.
78. Schachner L., Pestana A., Kittles C.: A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 489-495.
79. Bojar R.A., Eady E.A., Jones C.E., Cunliffe W.J., Holland K.T.: Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994, 130, 329-336.
80. Mills O.H. Jr., Kligman A.M.: Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venereol* 1978, 58, 555-557.
81. Korting H.C., Braun-Falco O.: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice. *Drugs Exp Clin Res* 1989, 15, 447-451.
82. Rietschel R.L., Duncan S.H.: Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1983, 22, 41-43.
83. Glass D., Boorman G.C., Stables G.I., Cunliffe W.J., Goode K.: A placebo-controlled clinical trials to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999, 199, 242-247.
84. Chalker D.K., Shalita A., Smith J.G., Swann R.W.: A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983, 9, 933-936.
85. Tucker S.B., Tausend R., Cochran R., Flannigan S.A.: Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1984, 110, 487-492.
86. Burkhart C.G., Burkhart C.N., Isham N.: Expanded yeast and bacterial coverage: synergistic activity by free radicals formed by combining an allylamine with benzoyl peroxide. *Br J Dermatol* 2006, 154, 341-344.
87. McKeage K., Keating G.M.: Clindamycin/benzoyl peroxide gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2008, 9, 193-204.
88. Thiboutot D., Zaenglein A., Weiss J., Webster G., Calvarrese B., Chen D.: An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 792-800.
89. Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A., Eichenfield L., Jones T., Clark S.: Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of multicenter, randomized, double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 791-799.
90. Pariser D.M., Westmoreland P., Morris A., Gold M.H., Liu Y., Graeber M.: Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007, 6, 899-905.
91. Gould D.J., Cunliffe W.J.: The long-term treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1978, 3, 249-252.
92. Leyden J., Thiboutot D.M., Shalita A.R., Webster G., Washenik K., Strober B.E i inni: Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Arch Dermatol* 2006, 142, 605-612.
93. Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F., Layton A., Mobacken H., Degreef H.; European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne.: European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004, 14, 391-399.
94. Bossuyt L., Bosschaert J., Richert B., Cromphaut P., Mitchell T., Al Abadie M. i inni: Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. *Eur J Dermatol* 2003, 13, 130-135.
95. Kus S., Yucelten D., Aytug A.: Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2005, 30, 215-220.
96. Rigopoulos D., Larios G., Katsambas A.D.: The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 24-30.
97. Ganceviciene R., Zouboulis C.C.: Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010, (supl. 1), S47-S59.
98. Kaszuba A., Kisiel K., Uczniak S.: Izotretynoina doustna w leczeniu różnych odmian klinicznych trądziku pospolitego. *Forum Med Rodz* 2009, 3, 257-265.
99. Colburn W.A., Gibson D.M., Wiens R.E., Hanigan J.J.: Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983, 23, 534-539.
100. Layton A.M., Stainforth J.M., Cunliffe W.J.: Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1994, 4, S2-S5.
101. Harms M., Masooye I., Radeff B.: The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow up study. *Dermatologica* 1986, 172, 148-153.
102. White G.M., Chen W., Yao J., Wolde-Tsadik G.: Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998, 134, 376-378.
103. Cyrulnik A., Gewirtzman A., Viola K., Cohen S.: High degree of safety, efficacy, tolerability, lower relapse rates, and improved quality of life associated with high-dose isotretinoin therapy. 69th AAD Annual Meeting, New Orleans, 2011, P303.
104. Layton A.M.: A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006, 60, 64-72.
105. Layton A.: The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology* 2009, 1, 162-169.
106. Cooper A.J.: Isotretinoin: which dosage? *Australas J Dermatol* 1997, 38, 183-184.
107. Bunker C.B., Rustin M.H., Dowd P.M.: Isotretinoin treatment of severe acne in posttransplant patients taking cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 693-694.
108. Cunliffe W.J., Stables G.: Optimum use of isotretinoin in acne. *J Cutan Med Surg* 1996, 1, S2-14-25.
109. Azoulay L., Oraichi D., Bérard A.: Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol* 2007, 157, 1240-1248.

110. **Stainforth J.M., Layton A.M., Taylor J.P., Cunliffe W.J.:** Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993, 129, 297-301.
111. **Lehucher-Ceyrac D., Weber-Buisset M.J.:** Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993, 186, 123-8.
112. **Katsambas A., Papakonstantinou A.:** Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004, 22, 412-418.
113. **Layton A.M., Cunliffe W.J.:** Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27 (supl. 6), 2-7.
114. **Ghalamkarpour F., Nasiri S.:** Isotretinoin in treatment of acne: its efficacy, side effects, and recurrence rate of disease. *Arch Iran Med* 2006, 9, 228-230.
115. **Kuenzli S., Saurat J.H.:** Retinoids. [w:] *Dermatology*. J.L. Bologna, J.L. Jorizzo, R.P. Rapini (red.), Mosby, London, 2003, 1991-2006.
116. **Rademaker M.:** Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010, 51, 248-253.
117. **Goulden V., Layton A.M., Cunliffe W.J.:** Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994, 131, 360-363.
118. **Goulden V.:** Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Paediatr Drugs* 2003, 5, 301-313.
119. **Brelsford M., Beute T.C.:** Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008, 27, 197-206.
120. **Sladden M.J., Harman K.E.:** What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol* 2007, 143, 1187-1188.
121. **Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M., Agnish N.D., Benke P., Braun J.T. i inni:** Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985, 313, 837-841.
122. **Bérard A., Azoulay L., Koren G., Blais L., Perreault S., Oraichi D.:** Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharm* 2007, 63, 196-205.
123. **Soria C., Allegue F., Galiana J., Ledo A.:** Decreased isotretinoin efficacy during acute alcohol intake. *Dermatologia* 1991, 182, 203.
124. **Berbis P.:** Retinoid drug interactions. *Ann Dermatol Venereol* 1991, 118, 271-272.
125. **Marsden J.R.:** Effects of isotretinoin on carbamazepine pharmacokinetics. *Br J Dermatol* 1988, 119, 403-404.
126. **Lee A.G.:** Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 1995, 55, 165-168.
127. **Stewart F.H., Harper C.C., Ellertson C.E., Grimes D.A., Sawaya G.F., Trussell J.:** Clinical breast and pelvic examination requirements for hormonal contraception: current practice vs evidence. *JAMA* 2001, 285, 2232-2239.
128. **Thiboutot D., WenChieh C.:** Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003, 206, 57-67.
129. **Thiboutot D.:** Acne and rosacea: new and emerging therapies. *Dermatol Clin* 2000, 18, 63-71.
130. **Pasquale S.:** Rationale for a triphasic oral contraceptive. *J Reprod Med* 1984, 29, 560-567.
131. **Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Garner S.E.:** Combined oral contraceptives for the treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 8, CD004425.
132. **Kim G.K., Del Rosso JQ.:** Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012, 5, 37-50.
133. **Saint-Jean M., Ballanger F., Nguyen J.M., Khammari A., Dréno B.:** Importance of spironolactone in the treatment of acne in adult women. *JEADV* 2011, 25, 1480-1481.
134. **Seukeran D.C., Cunliffe W.J.:** The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999, 141, 307-309.
135. **Szepietowski J., Pacan P., Reich A., Grzesiak M.:** *Psychodermatologia*. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, 2012, 109-122.
136. **Gupta M.A., Gupta A.K.:** Olanzapine may be an effective adjunctive therapy in the management of acne excoriée: a case report. *J Cutan Med Surg* 2001, 5, 25-27.
137. **Shenefelt P.D.:** Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology: is it all in your mind? *Dermatol Ther* 2003, 16, 114-122.
138. **Kapińska-Mrowiecka M.:** Postępowanie pielęgnacyjne w trądziku. *Dermatol i Uroda, Jesień-Zima* 2011.
139. **Charakida A., Charakida M., Chu A.C.:** Double-blind, randomized, placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2007, 157, 569-574.
140. **Kaszuba A., Bartkowiak R., Kaszuba A., Pijanowski I.:** Wspomagające i zabiegowe metody leczenia trądziku pospolitego oraz zmian potrądzikowych. *Dermatol Estet* 2005, 7, 253-259.

Otrzymano: 8 X 2012 r.
Zaakceptowano: 29 X 2012 r.