



Aktualne poglądy na temat miejscowego i ogólnego leczenia trądziku różowatego

HC Korting*, C Schöllmann

STRESZCZENIE

Trądzik różowaty jest powszechną, często nierozpoznaną, przewlekłą chorobą skóry twarzy, charakteryzującą się przerywanymi okresami zaostrzeń i remisji. W piśmiennictwie zostały zdefiniowane kliniczne podtypy oraz stopnie zaawansowania choroby. Na podstawie predyspozycji genetycznych zidentyfikowano kilka zewnętrznych i wewnętrznych czynników, które potencjalnie korelują z objawami choroby. Chociaż trądziku różowatego nie można wyleczyć, istnieje kilka rekomendowanych strategii terapeutycznych pozwalających kontrolować objawy kliniczne. Ponadto, poza odpowiednią pielęgnacją skóry, na terapię składa się leczenie miejscowe i ogólne, odpowiednie zwłaszcza dla podtypu grudkowo-krostkowego choroby o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego. Najpopularniejszą i najbardziej uznaną strategią jest miejscowe stosowanie metronidazolu oraz kwasu azelainowego, jak również doustna terapia doksycykliną. Standardowo stosuje się dawkę 100-200 mg/24 h. Obecnie dostępna jest także postać o modyfikowanym uwalnianiu w dawce 40 mg, wykorzystująca nieantybiotykowe, przeciwzapalne działanie leku. Przede wszystkim przeciwzapalne dawki doksycykliny umożliwiają bezpieczną i skuteczną krótko- i długoterminową terapię trądziku. Stosowane miejscowo metronidazol i kwas azelainowy także wydają się skuteczne i bezpieczne w leczeniu krótkoterminowym. Dostępne są dane sugerujące, że terapia skojarzona doksycykliną w dawkach przeciwzapalnych oraz miejscowe stosowanie metronidazolu wykazuje działanie synergiczne. Interesującą strategią terapeutyczną zarówno w przypadku długo-, jak i krótkoterminowego stosowania w leczeniu trądziku różowatego mogą być małe dawki minocykliny oraz izotretynoiny. Zbyt mało jest jednak danych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz optymalnych dawek, jak również odpowiedniej długości kuracji, aby wyciągnąć odpowiednie wnioski.

SŁOWA KLUCZOWE

kwas azelainowy, metronidazol, trądzik różowaty

Wprowadzenie

Trądzik różowaty (rosacea) jest rozpowszechnioną, często przeoczoną, przewlekłą chorobą skóry o nieznannej etiologii, charakteryzującą się wieloma różnymi objawami klinicznymi.¹ Początkowo zmiany skórne lokalizują się w obrębie centralnej części twarzy, zwłaszcza na policzkach, nosie, podbródku oraz w środkowej części czoła. Ponadto możliwe są objawy oczne, występujące prawdopodobnie częściej niż dotychczas sądzono.² Najwcześniejszą i nierzadko dominującą skargą związaną z trądzikiem różowatym jest przemijające, napadowe zaczerwienienie dotyczące środkowej części twarzy tzw. flushing oraz rumień. Wielu pacjentów zgłasza współistnienie klucia/szczypania, podczas gdy świąd praktycznie nie występuje. Napadowe zaczerwienienie występuje nieprzewidywalnie lub też ma związek z czynnikami środowiskowymi, chemicznymi, jedzeniem oraz emocjami (np.: ekspozycja na słońce, zimno, gorące napoje, nagłe emocje, takie jak śmiech lub zawstydzenie oraz spożywanie alkoholu).¹ Chociaż nasilenie choroby jest różne, to typowymi fazami są: obecność grudek, krost, a w końcu przerost nosa – rhinophyma.

Department
of Dermatology
and Allergology,
Ludwig-Maximilians-
Universität,
Munich, Niemcy

Adres do korespondencji:
HC Korting,
E-mail: h.c.korting@
lrz.uni-muenchen.de

JEADV 2009, 23, 876-882

Dermatologia po Dyplomie
2010;1(1):53-64

Epidemiologia

Tradycyjnie uważa się, że trądzik różowaty występuje częściej u kobiet,³ jednak jego przebieg kliniczny jest cięższy u mężczyzn.⁴ W niedawnej analizie, opartej na badaniu przekrojowym (lata 1995-2002) przeprowadzonym wśród 50 235 leczonych ambulatoryjnie chorych na trądzik różowaty, wykazano jednak, że ogólnie rzecz ujmując, choroba występuje jednakowo często u obu płci.⁵ Dane epidemiologiczne w większości wskazują, że istnieją predyspozycje genetyczne do rozwoju choroby z kilkoma wewnętrznymi i zewnętrznymi czynnikami, potencjalnie korelującymi z fenotypową ekspresją trądziku.⁶

Trądzik różowaty występuje najczęściej u jasnoskórych osób rasy kaukaskiej, między 30 a 50 r.ż.^{1,3,7} Szacunkowo częstość występowania choroby wynosi od mniej niż 1 do 10%.^{4,5,8} Ostatnie badania sugerują, że częstość występowania rosacea jest znacząco niedoszacowana. Wśród 850 kobiet w wieku do 70 lat wybranych z populacji Londynu i Los Angeles, u 174 (20,5%) rozpoznano trądzik różowaty – z częstością występowania malejącą wraz ze stopniem koloru skóry.⁹ Dla porównania, z danych zebranych przez Rochester Epidemiology Project wynika, że częstość występowania choroby wynosi 2,1% w dorosłej populacji, czyli że aktualnie choroba występuje rzadziej niż donoszono wcześniej.

Patofizjologia

Patogeneza trądziku różowatego nie jest zrozumiała. Ważnym, ale stale niejasnym, zagadnieniem jest pytanie czy grudki tworzą się na bazie mieszków włosowych.¹⁰ Nie wiadomo również, czy kumulujące się uszkodzenia słoneczne mogą uczestniczyć w patogenezie choroby, jak również, czy mechanizmy neurologiczne i hormonalne są zaangażowane w rozwój napadowego zaczerwienienia oraz przerost tkanki nosa, a jeśli tak, to które (patrz Baldwin¹⁰). Wiadomo tylko, że patofizjologia rosacea jest raczej zapalna oraz że większość interwencji ma na celu regulację procesu zapalnego.^{11,12} Ponadto obserwuje się rosnącą zgodność odnośnie do tego, że zakażenie bakteryjne nie odgrywa roli w patofizjologii choroby.¹⁰ Ponieważ zrozumienie przyczyn trądziku różowatego jest niewielkie, celem leczenia są raczej objawy kliniczne i dolegliwości niż potencjalne przyczyny leżące u podłoża choroby. Mimo niepełnego zrozumienia patogenezy trądziku, rośnie liczba dostępnych opcji terapeutycznych (patrz Pelle i wsp.¹³).

Klasyfikacje i stopnie zaawansowania

Standardowa klasyfikacja trądziku różowatego została opublikowana w kwietniu 2002 roku.¹⁴ Opracowana przez National Rosacea Society Expert Committee jako klasyfikacja i stopnie zaawansowania trądziku różo-

watego oraz recenzowana przez światowych ekspertów opisuje pierwotne i wtórne objawy choroby. Objawy pierwotne zostały zdefiniowane jako: flushing (przemijający rumień), nieprzemijający rumień, grudki, krosty oraz teleangiektazje. Wśród objawów wtórnych wymieniono: pieczenie lub klucie, obecność blaszek, suchość, obecność obrzęku, obwodowa lokalizacja (objawy i dolegliwości poza twarzą) oraz zmiany przerostowe.¹⁴ Ostatecznie komitet rozpoznał 4 wzorce objawów i dolegliwości określonych jako podtypy.

Podtyp 1 (postać rumieniowa z teleangiektazjami) charakteryzuje się występowaniem przemijającego zaczerwienienia oraz stałym rumieniem w środkowej części twarzy, z częstą – ale niekoniczną – obecnością teleangiektazji. Na podtyp 2 (postać grudkowo-krostkowa) składa się: trwały rumień w obrębie środkowej części twarzy z przemijającymi grudkami lub krostkami zlokalizowanymi centralnie. Mogą także występować pieczenie i klucie. W podtypie 3 (postać przerostowa) można wyróżnić: pogrubienie skóry, nierówną grudkową powierzchnię oraz powiększenie (np. przerost nosa). W obszarze przerostu mogą występować poszerzone, wyraźne mieszki włosowe, jak również teleangiektazje. Podtyp 4 (postać oczna) charakteryzuje się: łzawieniem i przekrwieniem oczu, uczuciem obecności ciała obcego, pieczeniem lub kluciem, suchością, świądem w obrębie oka, nadwrażliwością na światło, zamazanym widzeniem oraz teleangiektazjami w obrębie spojówki i brzegu powieki. W obrębie powieki oraz wokół oczu występuje także rumień, możliwe jest również zapalenie powiek, zapalenie spojówek oraz nierówność powiek. Stosując standardową klasyfikację National Rosacea Society Expert Committee, spośród 177 kobiet chorujących na trądzik różowaty wybranych z populacji Londynu i Los Angeles (jak cytowano powyżej¹⁴), 161 (92,6%) zostało zaklasyfikowanych jako typ 1, a tylko 13 (7,4%) jako typ 2 grudkowo-krostkowy. U 14 kobiet (8%) stwierdzono lokalizację oczną, a u 7 (4%) przerost nosa.⁹

W celu zwiększenia użyteczności systemu klasyfikacyjnego, komitet opracował standardową metodę do oceny stopnia nasilenia choroby.¹⁵ Jak wskazano w propozycji wytycznych, objawy pierwotne mogą być stopniowane jako: nieobecne, łagodne, umiarkowane lub nasilone (0-3), a większość objawów wtórnych może być klasyfikowana jako obecne lub nie.¹⁵ Według badaczy, taki wzorcowy system stopniowania w połączeniu z przyjętym systemem klasyfikacji są często przydatne i niezbędne do analizy danych z różnych źródeł i prowadzenia badań naukowych. Z kolei standardowe parametry i terminologia mogą zapewnić ogólne odniesienie dla diagnostyki, leczenia i oszacowania wyników w praktyce klinicznej. Ostatnie badanie przeprowadzone u 177 kobiet chorujących na trądzik różowaty, wspomniane już powyżej, sugeruje, że łagodny trądzik występuje częściej

u kobiet z podtypem 1 choroby, dotycząc prawie 75% kobiet, podczas gdy nasilenie choroby było ocenione u 19% jako umiarkowane a jako nasilone u 9% z podtypem 1.⁹

Dla niektórych badaczy podział wielopostaciowej choroby, trądziku różowatego, na 4 podtypy jest kontrowersyjny. Na przykład Albert M. Kligman uważa, że zredukowanie tej choroby do 4 podtypów jest poważnym uproszczeniem i niewiele w wyjaśnienia złożoności jej istoty.⁴ Dla Kligmana i innych badaczy trądzik różowaty jest przede wszystkim chorobą naczyńniową, rozpoczynającą się od występowania epizodów napadowego rumienia, histopatologicznie wykazującą klasyczne cechy uszkodzenia macierzy skóry, a konkretnie: elastozę, uszkodzenie kolagenu i zwiększenie zawartości glikozaminoglikanów.⁴

Leczenie trądziku różowatego

TERAPIA OPARTA NA PODTYPACH TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

Chociaż trądzik różowaty jest chorobą wywołującą duży stres u chorej osoby, nie ma żadnego wpływu na funkcje życiowe. Dlatego preferowane powinny być leki charakteryzujące się szczególnie korzystnym profilem ryzyka.

Cztery podtypy choroby znacznie się różnią pod względem reakcji na różne strategie terapeutyczne. Najtrudniejsza do leczenia jest postać rumieniowa z teleangiektazjami. Większość pacjentów słabo odpowiada zarówno na leczenie miejscowe, jak i ogólne. Pewne dane wskazują, że izotretynoina może przejściowo poprawić rumień wywołany stanem zapalnym, natomiast inne leki hamujące napadowe zaczerwienienie mogą być pomocne u innych chorych.¹⁰ Lasery naczyniowe oraz terapia światłem są coraz częściej wykorzystywane do kontroli uogólnionego rumienia, zmian typu flushing oraz teleangiektazji, charakterystycznych dla tego podtypu trądziku.^{16,17} Łagodne postaci ocznego podtypu rosacea dobrze odpowiadają na preparaty miejscowe oraz higienę powiek, bardziej nasilone zasadniczo reagują na doustne antybiotyki, wśród których najczęściej stosuje się tetracykliny.¹⁰ Występują ograniczenia w leczeniu postaci przerosłej trądziku różowatego zarówno w odniesieniu do terapii miejscowej, jak i doustnej. W celu usunięcia bardzo nasilonych zmian często stosuje się chirurgiczną lub laserową ablację.¹⁰ Wykazano, że przede wszystkim izotretynoina opóźnia postęp zmian typu przerostu nosa (Irvine i wsp., jak cytowano w Baldwin¹⁰) i stanowi alternatywę terapeutyczną dla chorych na trądzik oporny na leczenie.¹⁸ Najłatwiejszą do leczenia postacią trądziku różowatego jest podtyp grudkowo-krostkowy. Wielu pacjentów dobrze odpowiada na leki miejscowe, takie jak: metronidazol, kwas azelainowy, nadtlenek benzoilu, klindamycynę oraz erytromycynę.¹⁰ Czasami jednak leczenie

miejscowe napotyka pewne ograniczenia skuteczności. Z tego powodu ostatecznie konieczna jest terapia ogólna. Od 2006 roku, w Stanach Zjednoczonych, we wszystkich klasach trądziku różowatego leczenie miejscowe nie jest stosowane jako terapia pierwszego rzutu. Wraz z pojawieniem się, jako opcji terapeutycznej nieantybiotykowej, podawanej raz na dobę, dawki doksycykliny, podejście systemowe jest częściej stosowane jako leczenie pierwszego rzutu.⁶ Ponadto obecne badania sugerują, iż terapia łączona (np. raz na dobę doksycyklina w dawce przeciwwzapalnej w połączeniu z miejscową aplikacją metronidazolu) może potencjalnie zwiększyć skuteczność leczenia.^{19,20}

Szczegółowo omówione (poniżej) opcje terapeutyczne dotyczą przede wszystkim pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią trądziku grudkowo-krostkowego.

Leczenie miejscowe

Do leczenia trądziku różowatego Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła trzy leki i wszystkie – 0,75% i 1% metronidazol, 10% sól z 5% siarką oraz 15% kwas azelainowy – są wskazane w terapii grudek, krost oraz rumienia.¹³ Ponadto, poza wskazaniami, stosowane są inne leki.

Metronidazol

W latach 80. XX wieku po raz pierwszy wykazano, że miejscowo stosowany metronidazol jest skuteczny w terapii trądziku różowatego.²¹ Obecnie, poza kwasem azelainowym (patrz poniżej), metronidazol uznawany jest za lek pierwszego rzutu w terapii miejscowej rosacea. Aplikowany 2 razy na dobę (0,75%) był dobrze tolerowany i skuteczny w leczeniu 582 chorych na średnio nasilony trądzik różowaty, postać grudkowo-krostkową o różnej lokalizacji i etiologii. Nasilenie rumienia w przebiegu choroby zmniejszyło się do 12 tygodnia o około 50%.²² Przez długi czas uznawano, że aplikacja 0,75% żelu, dwa razy na dobę, stanowi optymalną dawkę, aż nie wykazano w 12-tygodniowym badaniu randomizowanym skuteczności 0,75 lub 1% metronidazolu stosowanego raz na dobę.²³ W 2006 roku dowiedziono także, że postać leku odgrywa w zasadzie podrzędną rolę w stosunku do jego skuteczności: metronidazol w kremie, żelu czy płynie wykazywał podobną skuteczność terapeutyczną, niezależnie od stężenia, 0,75 lub 1%, stosowane raz lub dwa razy na dobę.²⁴

W wielu badaniach wykazywano skuteczność metronidazolu w stosunku do placebo – jednak jedynie dzięki z tych badań wykazywało akceptowaną jakość. W tych pracach metronidazol uważany był za lek skuteczny, wywołujący niewielką liczbę objawów niepożąda-

nych, z których większość, w tym: świąd, podrażnienie oraz suchość skóry, była łagodna (patrz Van Zuuren i wsp.²⁵). Nowa, trwała, uwodniona postać metronidazolu w żelu (1%), może być nawet lepiej tolerowaną alternatywą, rzadko wywołującą reakcje nadwrażliwości i bez dowodów na występowanie po jej zastosowaniu reakcji fototoksycznych i fotoalergicznym.²⁶ We własnej ocenie chorych nie było istotnych statystycznie różnic między miejscowo aplikowanym kwasem azelainowym a metronidazolem, podczas gdy lekarze zdecydowanie wyżej ocenili stopień poprawy po zastosowaniu kwasu azelainowego.^{27,28} Różnica dotycząca zmniejszenia stanu zapalnego była jednak zbyt mała, aby mówić o istotności klinicznej.²⁸ Nowe badanie wykazało, że skuteczność 1% metronidazolu w żelu, przy aplikacji raz na dobę, jest porównywalna ze skutecznością kwasu azelainowego w postaci 15% żelu stosowanego dwa razy na dobę.²⁹ Oba leki były dobrze tolerowane, ale liczba objawów niepożądanych była mniejsza po zastosowaniu metronidazolu, choć same w odniesieniu do obu leków były oceniane jako łagodne do umiarkowanych.²⁸ Ponadto miejscowo stosowany metronidazol może być równie skuteczny, jak: doustna tetracyklina,^{21,30} 5% nadtlenek benzoilu/3% erytromycyna w żelu³¹ oraz miejscowo aplikowana permetryna (5% krem – w Polsce niedostępny – przy. tłum.), jednak w celu potwierdzenia powyższych obserwacji potrzebna jest większa liczba dowodów.

Sulfacetamid sodu i siarka

Przez ponad 50 lat uważano 10% sulfacetamid sodu z 5% siarką (w Polsce niedostępne – przyp. tłum.) za bezpieczną, dobrze tolerowaną oraz skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu trądziku różowatego, jednak jakość badań dotyczących tego zagadnienia jest ogólnie słaba. W 8-tygodniowej terapii uzyskano istotne zmniejszenie stanu zapalnego (78 vs 36%, $p < 0,0001$) oraz rumienia twarzy (83 vs 31%, $p < 0,0001$) w stosunku do podłoża.³³ U 19% chorych wystąpiły objawy niepożądane (świąd, kontaktowe zapalenie skóry, podrażnienie oraz suchość), ale ich nasilenie było łagodne (Lebwhol i wsp., jak cytowano w Pelle i wsp.¹³). Niepotwierdzone dowody oraz wyniki wstępnych badań sugerują, że 10% sulfacetamid sodu/5% siarki w połączeniu z miejscowym stosowaniem metronidazolu przynosi lepsze wyniki.³⁴ Ponadto nowa formuła sulfacetamidu sodu typu „wash-on wash-off” przynosi dodatkowe korzyści – krócej utrzymujący się nieprzyjemny zapach, rzadsze wywoływanie podrażnień oraz mniej interakcji z innymi miejscowo aplikowanymi lekami czy kosmetykami (Arndt i Bowers, jak cytowano w Pelle i wsp.¹³). Zasadniczo zbyt mało jest dowodów skuteczności leczenia trądziku różowatego z zastosowaniem sulfacetamidu z siarką.

Kwas azelainowy

Kwas azelainowy, najczęściej stosowany jako 15% żel lub 20% krem, jest naturalnie występującym, nasyconym kwasem dwukarboksylovym,³⁵ dopuszczonym w różnych krajach do leczenia trądziku różowatego o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały przedstawione w dwóch randomizowanych badaniach III fazy kontrolowanych zastosowaniem podłoża, przeprowadzonych z udziałem 664 chorych z postacią krostkowo-grudkową trądziku różowatego. W tych badaniach poprawę w zakresie rumienia obserwowano u 44 i 46% badanych leczonych kwasem azelainowym w porównaniu do 29 i 28% stosujących podłoże.³⁶ Analiza danych w zakresie zmniejszenia zapalnych grudek i krost przyniosła porównywalne wyniki.³⁷

Nadtlenek benzoilu, erytromycyna i klindamycyna

Nadtlenek benzoilu, erytromycyna oraz klindamycyna są czasami stosowane w terapii trądziku różowatego poza wskazaniami, mimo że nie przeprowadzono wielu badań dotyczących ich zastosowania w leczeniu tej choroby.

Takrolimus

Miejscowy takrolimus (0,1 lub 0,075% maść) jest makrolidem, niesteroidowym preparatem immunomodulującym zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych jako substancja hamująca aktywację limfocytów T oraz uwalnianie cytokin.³⁸ Jak dotąd, jest on zarejestrowany tylko w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ale niewiele jest dostępnych doniesień potwierdzających jego skuteczność w terapii trądziku różowatego indukowanego steroidami.^{39,49} Dowiedziono, że takrolimus stosowany dwa razy na dobę, w połączeniu ze 100 mg minocykliny (dwa razy na dobę), przez 1-2 miesiące powoduje całkowite ustąpienie zmian skórnych u pacjentów z posteroïdowym trądzikiem różowatym.¹³

Tretynoïna

W kilku małych badaniach wykazano, że retinoidy, np. tretynoïna, są skuteczne w leczeniu rosacea, jednak odpowiedź kliniczna jest opóźniona nawet o dwa lub więcej miesięcy w stosunku do terapii.⁴¹⁻⁴³ Często unika się miejscowej aplikacji retinoidów w przypadku trądziku różowatego ze względu na możliwość nasilenia angiogenezy, jednak dotąd nie zanotowano występowania zwiększonego unaczynienia skóry oraz rozwoju teleangiektazji.^{41,43} Wręcz przeciwnie, u pacjentów stosujących 0,025% krem zawierający tretynoïnę stwierdzano

zmniejszenie rumienia oraz częściowe lub całkowite ustąpienie teleangiektazji.⁴¹ Ogólna sytuacja w zakresie badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia jest jednak zła.

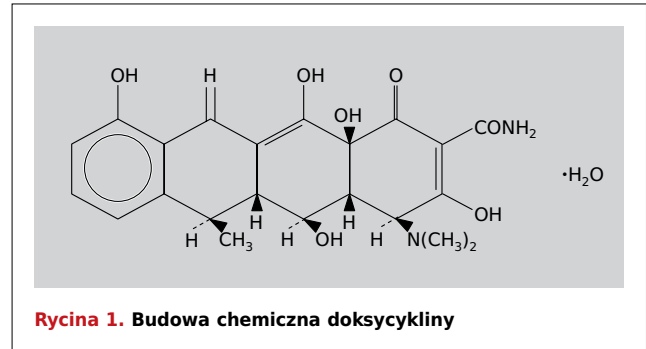
Leki doustne

Od ponad 50 lat doustne antybiotyki, najczęściej tetracykliny, są stosowane w terapii trądziku różowatego poza wskazaniami. Antybiotyki stosowano opierając się na założeniu, że za rozwój choroby częściowo odpowiedzialne są patogeny bakteryjne (na podstawie aktualnej wiedzy można stwierdzić, że to założenie najprawdopodobniej jest mylne).¹⁰

Tetracykliny

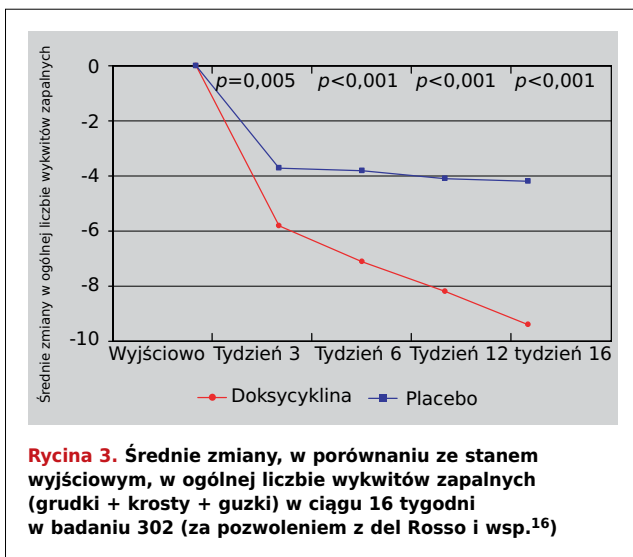
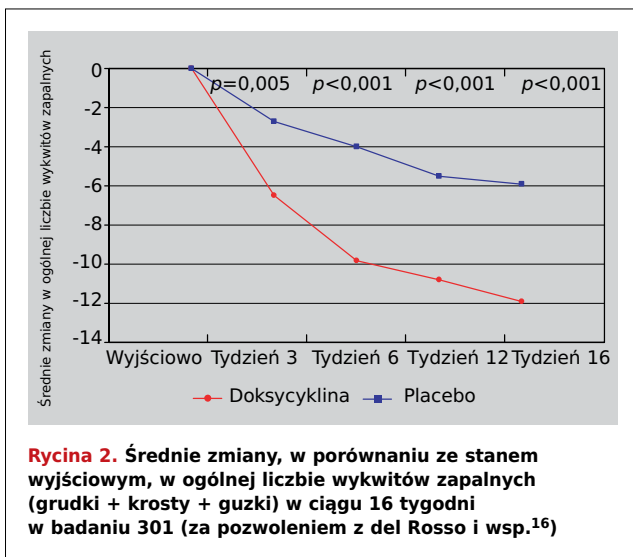
Tetracykliny są antybiotykami o szerokim zakresie działania, używanymi w terapii trądziku różowatego od dziesięcioleci, mimo że FDA nigdy nie zarejestrowała takiego wskazania.¹³ Pierwszy raz były szeroko przepisywane przez dermatologów w latach 50. XX wieku, kiedy odkryto, że są skuteczne w leczeniu trądziku. Potwierdzono ich skuteczność w leczeniu postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego, w której do osiągnięcia wyraźnej poprawy wymagana jest kuracja trwająca 3 lub 4 tygodnie. Najczęściej używanymi lekami jest tetracyklina (250-1000 mg/24 h), doksyicyklina (100-200 mg/24 h lub ostatnio także 20-40 mg/24 h) oraz minocyklina (100-200 mg/24 h).¹⁰ Tetracykliny są przeciwwskazane u ciężarnych. Dotąd ich stosowanie w leczeniu rosacea oparte było na doświadczeniach klinicznych i niewielkiej liczbie badań kontrolowanych placebo.^{13,45,46} Jedynie najnowsze badania przeprowadzono z udziałem wystarczającej liczby pacjentów – co między innymi świadczyło o ich ogólnej, wysokiej jakości – potrzebne są jednak dalsze randomizowane badania kontrolowane.

Obecnie większość badaczy zgadza się, że to głównie nieantybiotykowe właściwości różnych tetracyklin powodują, że są skuteczne w leczeniu takich chorób skóry, jak trądzik różowaty. W rzeczywistości takie nieantybiotykowe działanie tetracyklin, jak: hamowanie angiogenezy, hamowanie chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych oraz prozapalnych cytokin, jak również metaloproteaz macierzy, przyczynia się do klinicznej skuteczności w wielu wskazaniach. Poza trądzikiem różowatym są one stosowane w chorobach pęcherzowych i neutrofilowych, zapaleniu przyzębia, takich chorobach autoimmunologicznych, jak reumatoidalne zapalenie stawów i twardzina, w piodermii zgorzelinowej, sarkoidozie, tętniaku aorty oraz nowotworach złośliwych.⁴⁷ Ich skuteczność w terapii trądziku różowatego jest przypisywana zwłaszcza ich zdolności do hamowania odpowiedzi zapalnej (Greewald i wsp., jak cytowano w Baldwin¹⁰).



Obecnie, poza klasycznymi tetracyklinami, w leczeniu rosacea z dużym powodzeniem stosuje się tetracykliny drugiej generacji, w tym minocyklinę, a zwłaszcza doksyicyklinę (ryc. 1). W porównaniu z lekiem macierzystym, wykazują one, z dermatologicznego punktu widzenia, zdecydowaną przewagę. Na przykład charakteryzuje je lepsza biodostępność, dłuższy okres półtrwania, mogą być przyjmowane z jedzeniem, co minimalizuje ryzyko wystąpienia niepożądanych działań żołądkowo-jelitowych.⁴⁸ Ponadto ich istotną zaletą jest, że u chorych na trądzik różowaty są skuteczne w małych dawkach (poniżej działania przeciwbakteryjnego, a tym samym przeciwzapalnego).⁶ Dlatego skuteczność oraz tolerancja długoterminowej terapii są możliwe bez konieczności akceptacji objawów niepożądanych, takich jak drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu lub dolegliwości gastryczne oraz – co ważne na całym świecie – bez powodowania oporności bakterii.⁴⁹ Ponieważ oporność drobnoustrojów stanowi globalny problem, w terapii trądziku różowatego, choroby o nieudowodnionej etiologii bakteryjnej, preferowane powinno być stosowanie rozwiązań nieantybiotykowych, takich jak małe dawki doksyicykliny.¹⁰

W Stanach Zjednoczonych jedyną tetracykliną zarejestrowaną do stosowania w długoterminowej terapii, do 12 miesięcy, są przeciwzapalne dawki doksyicykliny.¹⁰ Przyjmowanie doksyicykliny (chlowodorek hemietanolohemiwodzianu doksyicykliny – w Polsce niedostępna, przyp. tłum.) w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub 40 mg raz na dobę jest skuteczne w przypadku trądziku grudkowo-krostkowego, ze szczególnie korzystnym stosunkiem ryzyko/korzyści. Pierwszy, dostępny w Stanach Zjednoczonych, doustny preparat nosi nazwę Oracea™. Są to 40 mg kapsułki monowodzianu doksyicykliny, zawierające 30 mg leku o natychmiastowym uwalnianiu i 10 mg preparatu o opóźnionym uwalnianiu. W przeciwieństwie do innych doustnych terapii, przeciwzapalna dawka doksyicykliny jest przyjmowana raz na dobę, co zwiększa stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza.⁴⁹ Wykazano ponadto, że 40 mg doksyicykliny o modyfikowanym uwalnianiu wykazuje szczyt skutecz-



ności przeciwzapalnej w leczeniu trądziku różowatego.⁵⁰ Dawki mniejsze niż przeciwbakteryjne oraz długie przyjmowanie dawek przeciwzapalnych doksycykliny nie działa wybiórczo na mikroorganizmy i w ten sposób nie doprowadza do rozwoju oporności.^{10,49,51} Niedawno, w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą i placebo, wykazano, że stosowanie u chorych na trądzik różowaty raz na dobę, przez 16 tygodni, doksycykliny w dawce przeciwzapalnej (40 mg) jest skuteczne i bezpieczne.⁶ We wszystkich badaniach brali udział pacjenci z licznymi zmianami zapalnymi (10-40 grudek, <2 guzków), z obecnością umiarkowanego do ciężkiego rumienia oraz z teleangiektazjami. Pacjenci otrzymywali przez 16 tygodni 40 mg doksycykliny o modyfikowanym uwalnianiu ($n=269$) lub

placebo ($n=268$). Główny punkt końcowy stanowiło średnie zmniejszenie liczby zmian zapalnych w stosunku do stanu wyjściowego. W 16 tygodni w grupie otrzymującej doksycyklinę wynosiło ono -11,8 w jednym badaniu, -9,5 w drugim, dla porównania w grupach otrzymujących placebo odpowiednio -5,9 oraz -4,3 ($p<0,001$ dla obu porównań, ryc. 2 i 3). Aktywny lek był dobrze tolerowany, a najczęściej obserwowane objawy niepożądane – zapalenie nosogardła (4,8%), biegunka (4,4%) oraz bóle głowy (4,4%) – występowały, jeśli w ogóle, nieznacznie częściej niż w grupie placebo.⁶ Zatem przeciwzapalne dawki doksycykliny (40 mg) przyjmowane raz na dobę, powinny być brane pod uwagę – obok leczenia miejscowego metronidazolem lub kwasem azelainowym – jako obiecująca strategia terapeutyczna w postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego.

Obecne badania prowadzone na porównywalnie małych grupach pacjentów wskazują, że terapia skojarzona przeciwzapalnymi dawkami doksycykliny i miejscowym metronidazolem (0,75% płyn lub 1% żel) jest bardzo skuteczne w łagodzeniu zmian zapalnych. Rezultat terapeutyczny jest bardziej widoczny i szybciej osiągany niż w przypadku stosowania samego metronidazolu (Fowler, 2007, plakat prezentowany podczas American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting, 2-6 lutego 2007 r., Washington, DC).¹⁹ Na razie nie ma wiarygodnych danych pozwalających stwierdzić czy skuteczniejsza jest terapia skojarzona, czy stosowanie samej doksycykliny w dawkach przeciwzapalnych.

Makrolidy

Chociaż doustna erytromycyna w dawkach 250-1000 mg na dobę uważana jest za skuteczny lek w leczeniu postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego, nie jest często stosowana ze względu na wywoływanie dolegliwości żołądkowo-jelitowych.¹⁰ Ogólnie jest ona zarezerwowana dla pacjentów, którzy nie tolerują tetracyklin, są na nie uczuleni lub oporni, lub tetracykliny są przeciwwskazane, np. u ciężarnych.¹³

Makrolidy drugiej generacji, klarytromycyna i azytromycyna, szybciej przynoszą wyniki i są lepiej tolerowane – biorąc pod uwagę dolegliwości żołądkowo-jelitowe – niż podawane doustnie tetracykliny, metronidazol i ketokonazol.⁵² W kilku mniejszych badaniach stwierdzono, że oba leki są skuteczne i dobrze tolerowane w krótkotrwałej terapii trądziku różowatego.⁵²⁻⁵⁴ Po 12-tygodniowej terapii azytromycyną w malejących dawkach stwierdzono zmniejszenie zmian o 75% w skali ogólnej oraz o 89% w zakresie zmian zapalnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.⁵⁴ W odniesieniu do badania z 3-letnią obserwacją, pacjenci stosujący klarytromycynę wymagali znacząco krótszej terapii (10,2 tygodni)

w porównaniu z leczonymi doxycyliną w dawce przeciwbakteryjnej (200 mg/24 h).⁵² Kontrolowane badania kliniczne są niezbędne do wyjaśnienia roli makrolidów drugiej generacji w przypadku krótkoterminowej terapii, a zwłaszcza długotrwałego leczenia trądziku różowatego.

Izotretynoina

Izotretynoina jest jednym z nielicznych leków skutecznych w kilku postaciach klinicznych trądziku różowatego,¹⁰ jednak badania dotyczące tego zagadnienia są zasadniczo niskiej jakości. Dostępne są jedynie małe, niskiej jakości badania, nierandomizowane lub przeprowadzone bez zastosowania ślepej próby, których wyniki należy interpretować bardzo ostrożnie. W jednym z takich małych badań, izotretynoina była skuteczna zarówno w przypadku postaci rumieniowej z obecnością teleangiektazji, jak i grudkowo-krostkowej trądziku różowatego. W grupie stosującej izotretynoinę, ale nie oksytetracyklinę, obserwowano zmniejszenie przepływu krwi w obrębie twarzy (Irvine i wsp., jak cytowano w Baldwin¹⁰). W innym badaniu, u 22 chorych wykazano skuteczność 4-miesięcznej terapii małymi dawkami izotretynoiny (10 mg/24 h) w przypadkach rosacea opornych na leczenie. Kuracja doprowadziła do zmniejszenia zmian zapalnych, rumienia oraz teleangiektazji.¹⁹ Ogólny rezultat terapii był opóźniony w stosunku do uzyskiwanego doustnymi antybiotykami.^{18,55}

Metronidazol

W 1976 roku po raz pierwszy stwierdzono skuteczność doustnego metronidazolu. Sześciotygodniowa terapia metronidazolem podawanym doustnie w dawce 200 mg/24 h istotnie zredukowała grudki i krosty u 29 chorych.⁵⁶ Badanie randomizowane sprawdzało skuteczność doustnie podawanych metronidazolu (200 mg dwa razy na dobę) oraz oksytetracykliny (250 mg dwa razy na dobę). Oba leki przyniosły poprawę po 6 tygodniach stosowania, a zwłaszcza po 12, ale nie obserwowano istotnych różnic między nimi.⁵⁷ W rzadkich przypadkach terapia metronidazolem może wywołać napady padaczkopodobne, encefalopatię oraz neuropatię czuciową.⁵⁸ Ponadto leczenie wymaga abstynencji alkoholowej.⁵⁷

Poza opisanymi lekami w piśmiennictwie dostępne są doniesienia omawiające leki zmniejszające, w niektórych przypadkach, napadowe zaczerwienienie skóry. Wśród nich wymienia się, np. propranolol, klonidynę, nadolol, nalokson, ondansetron, kwas acetylosalicylowy oraz niektóre selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.¹⁰ Dowody potwierdzające ich skuteczność są jednak niewystarczające.

Podsumowanie

Dostępnych jest wiele możliwości leczenia miejscowego i ogólnego trądziku różowatego, zwłaszcza postaci grudkowo-krostkowej. Wiele z nich znanych jest już od dziesięcioleci. Wystarczające dowody dotyczące skuteczności oraz tolerancji dotyczą jednak tylko kilku substancji czynnych oraz stosowanych terapii. Zgodnie z dostępnymi danymi, miejscowo aplikowane: metronidazol oraz kwas azelainowy są uważane za zasadniczo bezpieczne. Oba pozwalają na prowadzenie bezpiecznej i skutecznej krótkoterminowej terapii postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego, jednak kwas azelainowy jest nieco bardziej skuteczny w porównaniu do metronidazolu, ten z kolei jest lepiej tolerowany. Wśród leków stosowanych ogólnie, najbardziej interesujące i najlepiej poparte aktualnymi wynikami badań, jako najlepsza opcja terapeutyczna, są małe, nieantybiotyczne dawki doxycyliny, zwłaszcza stosowane raz na dobę. Na szczęście mogą one być stosowane także w terapii długoterminowej. Obecnie nie są dostępne żadne kryteria pozwalające na określenie warunków, jakie powinny być spełnione do włączenia leczenia miejscowego lub ogólnego. Od 2006 roku, a więc od momentu, w którym w Stanach Zjednoczonych dostępna jest doxycyklina w dawce nieantybiotykowej, przyjmowanej raz na dobę, wydaje się istnieć tendencja do zalecania doxycyliny w monoterapii pierwszego rzutu i nieograniczania jej użycia tylko do pacjentów, u których leczenie miejscowe nie przyniosło rezultatu. Dalsze badania mają na celu wykazanie czy terapia złożona (np. doustne, nieantybiotyczne dawki doxycyliny oraz miejscowo aplikowany metronidazol) prowadzi do osiągnięcia lepszego rezultatu w leczeniu trądziku różowatego – co w rzeczywistości powinno stanowić spełnienie oczekiwań przynajmniej zauważalnych grup pacjentów dotkniętych tą chorobą.

©Copyright 2009 The Authors. Journal compilation ©2009 European Academy of Dermatology and Venerology. This translation of the article Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea by HC Korting, C Schöllmann from Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2009, 23, 876-882 is reproduced with permission of John Wiley&Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Blount BW, Pelletier AP. Rosacea: a common yet commonly overlooked condition. *Am Fam Physician* 2002;66:435-440, 442.
2. Eiseman AS. The ocular manifestations of atopic dermatitis and rosacea. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:292-298.
3. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-423.
4. Kligman AM. A personal critique on the state of knowledge of rosacea. *Dermatology* 2004, 2008:191-198.
5. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:918-919.
6. Del Rosso JQ, Webster GF, Kackson M et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791-802.

7. Feldman SR, Hollar CB, Gupta AK, Fleischer AB Jr. Women commonly seek care for rosacea: dermatologists frequently provide the care. *Cutis* 2001;68:156-160.
8. Berg M. Facial skin complaints and work at visual display units. Epidemiological, clinical and histopathological studies. *Acta Derm Venereol* 1989;150:1-40.
9. Guttman C. Rosacea prevalence underestimated [WWW document] 2006. URL: <http://www.modernmedicine.com/modernmedicine/Clinical+Dermatology/Rosacea-prevalence-underestimated/ArticleStandardArticle/detail/383156> (last accessed 23 May 2009).
10. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007;12:1-5.
11. Millikan L. The proposed inflammatory pathophysiology of rosacea: implications for treatment. *Skinmed* 2003;2:43-47.
12. Bikowski J. Examining inflammation as a common factor in theories of rosacea pathophysiology [WWW document] 2008. URL www.rosaceatoday.com/TheoriesofRosacea.asp (last accessed 5 May 2009).
13. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:499-512.
14. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. 1. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-587.
15. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. National rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. Standard grading system for rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-912.
16. Taub AF. Treatment of rosacea with intense pulsed light. *J Drugs Dermatol* 2003;2:254-259.
17. Butterwick KJ, Butterwick LS, Han A. Laser and light therapies for acne rosacea. *J Drugs Dermatol* 2006;5:35-39.
18. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioğlu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 1998;134:884-885.
19. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:791-797.
20. Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2007;6:641-645.
21. Nielsen PG. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983;109:63-65.
22. Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis* 2007;79:73-80.
23. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:723-730.
24. Yoo Y, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006;5:317-319.
25. Van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:107-115.
26. Beutner KR, Lemke S, Calvaresi B. A look at the safety of metronidazole 1% gel: cumulative irritation, contact sensitization, phototoxicity, and photoallergy potential. *Cutis* 2006;77:12-17.
27. Maddin A. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:961-965.
28. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003;139:1444-1450.
29. Wolf JE Jr, Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis* 2006;77:3-11.
30. Veien NK, Christiansen JV, Hjorth N, Schmidt H. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis* 1986;38:209-210.
31. Ozturkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afsar FS. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol* 2004;31:610-617.
32. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Eksioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 2002;205:265-270.
33. Sauder DN, Miller R, Gratton D, Danby W, Griffiths C, Phillips SB. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J Dermatol Treat* 1997;8:79-85.
34. Del Rosso JQ. A status report on the medical management of rosacea: focus on topical therapies. *Cutis* 2002;70:271-275.
35. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991;41:780-798.
36. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:836-845.
37. Carmichael AJ, Marks R, Graupe KA, Zaumseil RP. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. *J Dermatol Treat* 1993;4(Suppl. 1):S19-S22.
38. Woo DK, James WD. Topical tacrolimus: a review of its uses in dermatology. *Dermatitis* 2005;16:6-21, 2005.
39. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:995-998.
40. Bergman J, Rico MJ. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:250-259.
41. Kligman AM. Topical tretinoin for rosacea: a preliminary report. *J Dermatol Treat* 1993;4:71-73.
42. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on nonsunexposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:25-33.
43. Vienne MP, Ochoa N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology* 1999;199:53-56.
44. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966;78:649-652.
45. Del Rosso JQ. Medical treatment of rosacea with emphasis on topical therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:5-13.
46. Bikowski JB, Goldman MP. Rosacea: where are we now? *J Drugs Dermatol* 2004;3:251-261.
47. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-265.
48. Maibach H. Second generation tetracyclines, a dermatological overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis* 1991;48:411-417.
49. Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory dose doxycycline. *Drugs Today (Barcelona)* 2007;43:27-34.
50. Theobald K, Bradshaw M, Leyden J. Anti-inflammatory doxycycline (40 mg controlled-release) confers maximum anti-inflammatory efficacy in rosacea. *Skinmed* 2007;6:221-226.
51. Walker C, Puumala S, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Payne JB. Subantimicrobial dose doxycycline effects on osteopenic bone loss: microbial results. *J Periodontol* 2007;78:1590-1601.
52. Torresani C. Clarithromycin: a new perspective in rosacea treatment. *Int J Dermatol* 1998;37:343-349.
53. Torresani C, Pavesi A, Manata GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 1997;36:938-946.
54. Bakar O, Demircay Z, Gurbuz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004;43:151, 2004.
55. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol* 1994;130:319-324.
56. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976;1:1211-1212.
57. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980;102:443-445.
58. Wienbren MJ, Perinpanayagam RM, Camba L, Lee CA. Convulsions and encephalopathy in a patient with leukaemia after treatment with metronidazole. *J Clin Pathol* 1985;38.

K O M E N T A R Z


**Prof. dr hab. n. med.
Zygmunt Adamski**
Zakład Mikologii Lekarskiej
i Dermatologii, Uniwersytet
Medyczny w Poznaniu

Artykuł jest bardzo ciekawy i ważny z punktu widzenia lekarza dermatologa praktyka, jak również kosmetologa. Autorzy przedstawiają aktualne poglądy na etiopatogenezę trądziku różowatego i opisują najważniejsze obecnie możliwości farmakoterapii tego schorzenia.

Po zapoznaniu się z artykułem, biorąc pod uwagę możliwości prowadzenia terapii trądziku różowatego w Polsce, postanowiłem uzupełnić przekazane w komentowanym artykule dane i przedstawić szerzej problematykę terapii trądziku różowatego.

Trądzik różowaty (rosacea) jest nieczęstą (1-10% populacji), ale bardzo uciążliwą chorobą skóry występującą przede wszystkim u kobiet z jasną skórą w wieku dojrzałym, zamieszkujących Europę Północną oraz pochodzenia celtyckiego. Jest to przewlekła choroba skóry twarzy, polegająca na występowaniu początkowo przejściowego a później trwałego rumienia (flushing) i rozszerzenia drobnych naczyń skóry. U chorych z zaawansowanym trądzikiem różowatym na skórze twarzy występują grudki i krosty, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, rzadziej zapalenia rogówki. Powikłaniem występującym częściej u mężczyzn, jest – polegające na przeroście elementów łącznotkankowych i gruczołów skóry nosa – rhinophyma.

Zmiany patologiczne w trądziku różowatym obejmują stan zapalny wokół przerośniętych gruczołów łojowych, prowadzący do powstania grudek, krost i torbieli, z tym, że w trądziku różowatym nie występują zaskórniki i czopy rogowe w przewodach wyprowadzających gruczołów łojowych. Istotnym elementem patologicznym są rozszerzenia skórnych naczyń krwionośnych (teleangiektazje) oraz nacieki limfocytarne w skórze.

Przyczyna rosacea nie jest wyjaśniona do końca. Etiologia jest wieloczynnikowa. W rozwoju zmian skórnych odgrywają ważną rolę bodźce zewnętrzne i wewnętrzne, przewlekła ekspozycja na czynniki atmosferyczne, w tym promieniowanie ultrafioletowe oraz stres i hormony. Do wyjaśnienia pozostaje znaczenie etiopatogenetyczne drobnoustrojów: *Helicobacter pylori*, *Demodex folliculorum* oraz *Bacillus oleronius*.

Współczesne teorie omawiające przyczyny trądziku różowatego opierają się na podstawach molekularnych przez pryzmat wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Tak opisana etiopatogeneza obejmuje kaskadę zdarzeń zapoczątkowaną wpływem zmian środowiskowych na sensory, którymi mogą być TLR (receptory „żetonowe”, rozpoznające wzorce molekularne), efekторы, do których zalicza się: katelicydynę – peptyd przeciwbakteryjny o roli prozapalnej i wazoaktywnej, kalikreinę, proteazy serynowe, metaloproteazy macierzy pozakomórkowej, reaktywne formy tlenu a także cytokiny prozapalne i chemokiny. Uruchomione mechanizmy z udziałem wymienionych substancji wywołują zmiany patologiczne naczyniowe, degradację kolagenu, a przede wszystkim nacieki zapalne z udziałem limfocytów i neutrofilii. Potwierdzenie tej teorii mogłoby mieć kolosalne znaczenie do wytłumaczenia mechanizmów działania dotychczas stosowanych i stworzenia nowych leków skutecznych w trądziku różowatym. Wiadomo, że tetracykliny hamują proteazy serynowe, jednak problemem jest rosnąca antybiotykooporność.

National Rosacea Society w 2002 roku wprowadziła podział trądziku różowatego na cztery podtypy: I – rumieniowy, II – grudkowo-krostkowy, III – przerostowy, IV – oczny. Sklasyfikowanie trądziku różowatego ma następujące zalety: ujednotacza prowadzenie badań klinicznych nad patogenezą, ułatwia porównywanie badań klinicznych, pomaga w edukacji pacjentów: nie u wszystkich pacjentów z rosacea wystąpi rhinophyma, nie wszyscy muszą modyfikować styl życia i nie wszyscy są jednakowo wrażliwi na substancje stosowane powierzchniowo.

Podtypy rosacea wymagają innego podejścia terapeutycznego. Działania niepożądane leków mogą się różnić w zależności od podtypu rosacea. Dlatego nowa klasyfikacja jest przydatnym narzędziem dla badaczy i praktyków.

National Rosacea Society wyszczególniła również czynniki zaostrzające trądzik różowaty, które przedstawiają się następująco:

- czynniki klimatyczne (słońce, upał, mróz, wilgotny klimat, silny wiatr)
- styl życia (duży wysiłek fizyczny, sauna, gorące kąpiele)
- czynniki emocjonalne
- napoje (alkohol, szczególnie czerwone wino, gorące)
- pokarmy (ostre, czekolada, sery żółte)
- czynniki hormonalne (zaburzenia cyklu miesięczkowego, menopauza, steroidy egzogenne)
- kosmetyki i leki zewnętrzne

Zalecanie unikania wszystkich czynników, które mogą zaostrzać trądzik różowaty, jest niepraktyczne i niepotrzebne. Indywidualne podejście polega na unikaniu tylko tych czynników, z którymi pacjent wiąże wywołanie zmian lub zaostrzenie istniejących.

Najtrudniejszy w terapii trądziku różowatego jest podtyp rumieniowy z teleangiektazjami.

Strategia postępowania terapeutycznego powinna obejmować następujące zagadnienia:

- unikanie określonych czynników środowiskowych
- modyfikacja stylu życia
- właściwą pielęgnację skóry
- laseroterapię: laser pulsacyjno-barwnikowy, laser KTP, IPL
- farmakoterapię (niesteroidowe leki przeciwzapalne, α -agoniści, β -adrenolityki), HTZ, psychoterapia

W terapii szczególnie ważne jest unikanie czynników zaostrzających zmiany i podrażniających skórę. FDA nie zatwierdziła żadnych leków, które zmniejszają rumień (flushing), ale znane są środki, które takie objawy łagodzą. W każdym leczonym przypadku leki powinny być dobrane indywidualnie, ponieważ mają wąski zakres działania. Są to leki niestandardowe w leczeniu rosacea, a ich skuteczność w zmniejszaniu rumienia nie została potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi (badania na małych grupach pacjentów, wątpliwe wyniki). Rozszerzanie naczyń sterowane jest przez krążące we krwi czynniki wazoaktywne lub włókna nerwowe autonomiczne. Dry flushing – suchy rumień – jest związany z czynnikami egzogennymi, takimi jak: alkohol, antagoniści kanałów wapniowych, niacyna lub endogennymi (histamina, prostaglandyny). W tym przypadku pomocne mogą być niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, indometacyna i inne) oraz leki przeciwhistaminowe.

Flushing związany z pobudzeniem autonomicznego układu nerwowego (często towarzyszy wydzielanie potu) mogą wywołać ćwiczenia fizyczne, gorące napoje, ogrzewanie. W tych okolicznościach przydatne jest ochładzanie skóry twarzy i szyi wilgotnym ręcznikiem, ssanie kostki lodu, wypicie zimnej wody.

W ciężkich przypadkach rosacea polecane są: β -adrenolityki (nadolol), α_2 -agoniści (klonidyna).

Kobiety w okresie menopauzy cierpiące na rosacea mogą być leczone hormonalną terapią zastępczą.

Gdy źródłem rosacea jest stres, zaleca się leczenie psychologiczne a nawet psychiatryczne.

W każdym przypadku rosacea, niezależnie od stopnia zaawansowania zmian, konieczna jest odpowiednia pielęgnacja skóry. Badania przeprowadzone przez National

Rosacea Society wskazują, że unikanie czynników zaostrzających przynosi korzyści u około 90% pacjentów.

Skóra w trądziku różowatym to w około 80% skóra wrażliwa – wymagająca specjalnych kosmetyków, m.in. bez substancji drażniących, peelingujących, alkoholu, mydła itp. Korzystne są kosmetyki z dodatkiem takich witamin, jak: PP, C czy K. Zalecana jest też zielona herbata i wyciąg z kasztanowca. Dobrym antagonistą tkankowych inhibitorów metaloproteaz są wyciągi z alg. Chorzy na trądzik różowaty nie powinni używać kosmetyków wodoodpornych.

U chorych na rosacea jednym z najważniejszych działań profilaktycznych jest codzienna ochrona przed słońcem (SPF >15 i wyższe, preparaty zawierające cynk, tlenek tytanu), szczególnie jeśli kremy z filtrem podrażniają. Firma Stiefel ma w ofercie preparat Rosasol krem – 1% metronidazol z filtrem przeciwsłonecznym SPF15, niedostępny jednak w Polsce. Kosmetyki dla chorych na rosacea powinny zawierać dimetikon lub cyklometikon – dodatek tych silikonów do filtrów słonecznych zmniejsza właściwości drażniące.

Szczególne troska powinna dotyczyć czynności związanych z myciem twarzy – skórę należy dokładnie osuszyć przed aplikacją leku zewnętrznego (wilgotna jest bardziej podatna na podrażnienie), najlepiej miękkim ręcznikiem (nie pocierać) i odczekać 30 minut przed nałożeniem leku (odstęp stopniowo skracać, np. o 5 min każdego dnia).

W typie rumieniowym rosacea ma zastosowanie laseroterapia. Laser IPL usuwa teleangiektazje i zmniejsza rumień. Laser pulsacyjno-barwnikowy daje lepszy rezultat, dociera do większych i głębszych naczyń, IPL natomiast działa na większe i głębsze naczynia, powodując remodeling tkanki łącznej. Laser KTP wywołuje mniejszy ból i mniejszy rumień związany z zabiegiem.

Leczenie podtypu gudkowo-krostkowego wymaga zastosowania następującego postępowania:

- terapia miejscowa
- antybiotyki doustne (kontrola objawów) i leki zewnętrzne (podtrzymanie remisji)
- przeciwzapalna dawka antybiotyku doustnego.
- antybiotyk doustnie w połączeniu z długoterminową terapią miejscową
- alternatywne leki zewnętrzne i ogólne (w szczególnie opornych przypadkach rosacea)

W terapii miejscowej rosacea FDA zatwierdziło 3 leki: metronidazol, kwas azelainowy i 10% sulfacetamid z 5% siarką.

W podtypie grudkowo-krostkowym rosacea wskazany jest metronidazol obok kwasu azelainowego jako lek pierwszego wyboru.

Przeprowadzono badania pod kątem skuteczności dawki, stężenia i podłoża leku – wykazano podobną skuteczność obu leków (niezależnie – żel/krem, 0,75/1% 1 lub 2 razy na dobę). W porównaniu z kwasem azelainowym, 15% leczonych wykazuje w badaniach podobną skuteczność, natomiast w ocenie lekarza – mniejszą. W obu grupach badanych działania niepożądane były niewielkie lub umiarkowane, ale rzadsze ich występowanie odnotowano w przypadku metronidazolu. Podsumowując – kwas azelainowy ma nieco większą skuteczność, ale mniejszą tolerancję, dlatego nie jest polecany w postaci rumieniowej trądziku różowatego. Niedostępne w Polsce sulfacetamid i siarka, są stosowane na świecie od ponad 50 lat. Są to preparaty bezpieczne, dobrze tolerowane, choć nie ma zbyt wielu wiarygodnych badań z ich zastosowaniem. Nowe, zmywalne formuły tego leku są mniej drażniące, bezzapachowe, wykazują mniej interakcji z innymi lekami, mogą być stosowane w połączeniu z metronidazolem.

Tlenek benzoilu jest skuteczny w postaci przerostowej i gruczołowej rosacea, ponieważ jednak może powodować pieczenie i rumień nie stosuje się go u pacjentów z wrażliwą skórą. Porównywano skuteczność permetryny z metronidazolem. Korzystniejsze opinie uzyskuje leczenie z użyciem metronidazolu. Permetryna nie wykazuje działania na krosty.

Takrolimus wykazuje skuteczność szczególnie w leczeniu zmian posteroïdowych typu rosacea, w połączeniu z doustną minocykliną 100 mg 2 razy na dobę (ocena prowadzona przez 1-2 miesiące).

Tretynoina – wpływa na remodeling tkanki łącznej warstwy brodawkowatej i siateczkowatej skóry. Korzystna odpowiedź terapeutyczna obserwowana jest po 2 lub więcej miesiącach leczenia. Raczej unika się retinoidów powierzchniowych ze względu na możliwe wspomaganie angiogenezy, nie zaobserwowano jednak wzrostu liczby teleangiektazji po zastosowaniu tretynoiny u chorych na rosacea, przeciwnie, w jednym z badań wykazano zmniejszenie rumienia i teleangiektazji po 0,025% tretynoinie w kremie. Znane są doniesienia praktyków o pozytywnym wpływie tretynoiny w kremie we wzrastającym stężeniu 0,025-0,1% w połączeniu z emolientem (przed aplikacją retinoidu). Po miesiącu stosowania następowała poprawa stanu skóry. Po roku stosowania obserwowano prawidłową reakcję naczyń, ustąpienie lub znaczne zmniejszenie rumienia (brak

dowodów naukowych). Podobne rezultaty można osiągnąć przez zastosowanie małej dawki izotretynoiny doustnie (10 mg/24 h) przez 3-4 miesiące.

Znaczna większość badaczy jest zdania, że za skuteczność tetracyklin odpowiedzialne są ich właściwości pozaantybiotykowe. Tetracykliny hamują:

- angiogenezę,
- chemotaksję neutrofilów,
- metaloproteazy – prawdopodobnie pośrednio – wykazano obniżenie stężenia MMP-8 (kolagenaza 2) we łzach chorych na trądzik różowaty oczny do poziomu próby kontrolnej, po leczeniu małymi dawkami doksycykliny, obniżenie stężenia MMP-8 wystąpiło równoległe ze złagodzeniem objawów choroby. We łzach nie wykryto doksycykliny.
- reaktywne formy tlenu – doksycyklina ma działanie antyoksydacyjne, badania *in vitro* sugerują, że to dzięki hamowaniu aktywności neutrofilów. Być może redukcja wolnych rodników tlenowych jest związana z obniżeniem stężenia metaloproteaz.
- tlenek azotu – szczególnie doksycyklina – hamuje wytwarzanie NO
- cytokiny prozapalne – obniżenie stężenia TNF- α , IL- β 1 w trądziku pospolitym, brak badań dla trądziku różowatego

Makrolidy – wydają się mniej skuteczne w porównaniu z tetracyklinami. Erytromycyna może stanowić alternatywę dla pacjentów nietolerujących tetracyklin, powoduje jednak często dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Klarytromycyna oraz azytromycyna dają mniejsze powikłania żołądkowo-jelitowe, szybciej przynoszą rezultaty, ale wciąż jest mało wiarygodnych badań na ten temat.

Izotretynoina w dawkach <0,5 mg/kg powoduje redukcję zmian zapalnych, teleangiektazji i rumienia. Późno jednak przynosi wyniki terapeutyczne. Zalecana jest w opornych na leczenie przypadkach rosacea.

Metronidazol już w latach 70. XX w. został uznany za skuteczny w leczeniu trądziku różowatego.

Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem przeciwzapalnej dawki doksycykliny. Wyniki dwóch ranodmierzonych badań III fazy (podwójnie ślepe, wielośrodkowe, kontrolowane placebo) potwierdziły skuteczność przeciwzapalnej dawki doksycykliny w monoterapii postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego. (Del Rosso, badania z 2005, opublikowane w *J Am Acad Dermatol* w 2007). W Stanach Zjednoczonych w 2007 r. wprowadzono na rynek preparat Oracea – produkowany przez firmę Galderma, zawierający 30 mg doksycykliny o natychmiastowym uwalnianiu

i 10 mg o opóźnionym uwalnianiu, od 2009 r. preparat jest dostępny w Niemczech. Doksyicyklina 40 mg stosowana raz na dobę, o zmodyfikowanym uwalnianiu, zapewnia aktywność doksyicykliny bez wkraczania na terytorium aktywności przeciwbakteryjnej leku. Terapia ta ma następujące zalety:

- mała dawka nie wykazuje aktywności przeciwbakteryjnej i nie indukuje oporności bakterii, w porównaniu z dawką 100 mg doksyicykliny
- badania z placebo u ponad 400 chorych nie wykazały zmian w mikroflorze przewodu pokarmowego, śliny, pochwy i płytek nazębnych
- nastąpiło zredukowanie działań niepożądanych terapii związanej z tetracyklinami
- stosowanie raz na dobę (korzystny profil stosowania się do zaleceń)

Badania na małej grupie pacjentów wykazały wzrost skuteczności doksyicykliny w dawce 40 mg w połączeniu z metronidazolem miejscowo.

Postać 40 mg doksyicykliny została zatwierdzona jako jedyne leczenie ogólne trądziku różowatego przez FDA (możliwe do stosowania do 12 miesięcy). Jest to, jak do tej pory, najlepiej udokumentowana badaniami klinicznymi terapia ogólna trądziku różowatego.

W leczeniu podtypu przyrosłego trądziku różowatego stosowane są następujące zasady:

- Izotretynoina, zalecana jest przede wszystkim u młodszych pacjentów, zmniejsza liczbę i wielkość

gruczołów łojowych, zmniejsza objętość nosa, jednak po zaprzestaniu tej terapii możliwy jest powrót do wcześniejszych zmian skórnych. W postaciach rinophyma ze znacznym rozrostem konieczne jest leczenie chirurgiczne, kriochirurgia albo laseroterapia (lasery: CO₂ i ER: YAG).

- W terapii podtypu ocznego stosowane są m.in.: sztuczne łzy (zespół suchego oka), oczyszczanie – ciepłe kompresy na powieki i oczyszczanie rzęs (2 razy dziennie łagodnym szamponem dla dzieci przy zamkniętych oczach). Maść antybiotykowa jest skuteczna w zwalczaniu zakażenia bakteriami (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*). Czasami zalecane są antybiotyki doustnie w małych dawkach. Owrzodzenia rogówki wymagają specjalistycznego leczenia okulistycznego.
- U chorych na trądzik różowaty, stres jest czynnikiem zaostrzającym, jednak dyskomfort psychiczny rodzi się z braku akceptacji wyglądu, wstydu. Choroba powoduje obniżenie jakości życia chorych. Zjawisko to ma niekorzystny wpływ na przebieg trądziku różowatego.

Kluczem właściwego postępowania lekarskiego u chorych na trądzik różowaty jest oczywiście skuteczne leczenie, jednak do lepszego wyniku terapii może przyczynić się lepsze zrozumienie patogenety choroby zarówno przez lekarzy, jak i samych chorych.