

## Trądzik pospolity w praktyce lekarza ginekologa

### *Acne in gynecological practice*

Małgorzata Sobstyl<sup>1</sup>, Dorota Robak-Chotubek<sup>1</sup>, Joanna Tkaczuk-Włach<sup>1</sup>, Dorota Wojnowska<sup>2</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Rozrodczości i Andrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Grzegorz Jakiel

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Grażyna Chodorowska

Przeгляд Menopauzalny 2008; 6: 341–344

### Streszczenie

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) jest jedną z najczęstszych chorób skóry kierujących pacjentki do ginekologa. Objawy zwykle pojawiają się w okresie dojrzewania, co wiąże się ze wzrostem stężenia androgenów pochodzenia zarówno nadnerczowego, jak i jajnikowego. Nastolatki cierpiące już w młodym wieku z powodu poważnych objawów trądziku należą do grupy ryzyka rozwoju ciężkich postaci choroby i zmian bliznowatych w późniejszych okresach życia. Wzmocniona czynność gruczołów łojowych pobudzanych przez androgeny ma podstawowe znaczenie w etiologii tej choroby. Leczenie trądziku jest uzależnione od postaci klinicznej i stopnia zaawansowania. Mamy do dyspozycji liczne preparaty o działaniu miejscowym i ogólnym. Szczególne miejsce zajmują leki hormonalne, a wśród nich doustne tabletki antykoncepcyjne stosowane często w połączeniu z leczeniem miejscowym lub antybiotykami podawanymi doustnie.

### Wstęp

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) jest jedną z najczęstszych chorób skóry kierujących pacjentki do ginekologa. Występuje u ok. 80–85% kobiet między 15. a 24. rokiem życia [1], 12% kobiet powyżej 25. roku życia i 3% między 35. a 44. rokiem życia [2]. Jest to duża grupa pacjentek, a 15–30% osób z trądzikiem wymaga intensywnego leczenia [3].

Dla nastolatek trądzik niesie znaczące obciążenia emocjonalne, pojawia się w przełomowym momencie ich rozwoju psychospołecznego i może prowadzić do istotnych zaburzeń samooceny. Reakcje psychologiczne u osób z trądzikiem to m.in.: wycofywanie się, zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, depresja i lęk [4]. Psychika dojrzewających dziewcząt jest pod tym względem wrażliwsza niż chłopców w tym samym wieku. Ginekolog jest często pierwszym lekarzem, do którego zgłaszają się nastolatki lub młode kobiety z trądzikiem, choć bezpośrednią przyczyną wizyty może być chęć stosowania antykoncepcji.

### Etiopatogeneza

Skóra wraz z jej przydatkami jest docelowym organem działania androgenów, ma bowiem kompletny mechanizm enzymatyczny niezbędny do syntezy wysoko aktywnych androgenów z biologicznie słabych lub nieefektywnych prekursorów androgenów. Zaburzenia

związane z oddziaływaniem androgenów nie występują przed okresem dojrzewania [1]. Objawy zwykle pojawiają się w okresie dojrzewania, co wiąże się ze zwiększeniem stężenia androgenów pochodzenia zarówno nadnerczowego, jak i jajnikowego [1]. W warunkach prawidłowych dobowe wytwarzanie testosteronu u kobiet wynosi 0,2–0,3 mg [5]. Androgeny dzieli się na 3 grupy zależnie od ich pochodzenia: jajnikowe, nadnerczowe oraz przekształcane w tkankach obwodowych. Testosteron jest aktywny zarówno w mózgu, jak i mięśniach, natomiast w skórze ulega najpierw przemianie do dihydrotestosteronu (DHT). Enzymem pośredniczącym w tej przemianie jest 5 $\alpha$ -reduktaza. U zdrowej kobiety jajniki wytwarzają 25% ogólnej puli testosteronu, natomiast u kobiet z objawami hirsutyizmu odsetek ten może być większy. Kolejne 25% puli testosteronu jest produkowane w nadnerczach, podobnie jak prawie 90% dehydroepiandrosteronu (DHEA) i 100% siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS). Pozostałe 50% testosteronu wytwarzane jest na drodze konwersji obwodowej głównie z androstendionu wytwarzanego w jajnikach. Silnie działającymi obecnymi we krwi u kobiet androgenami są zatem: testosteron i dihydrotestosteron (DHT). Ten ostatni charakteryzuje się 2,5-krotnie silniejszym działaniem od testosteronu. We krwi w postaci wolnej występuje 1–2% testosteronu. Pozostały testosteron w 80% jest związany z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG), w 19% z albuminami; SHBG jest glikoproteiną produkowaną głównie w wątrobie. Biologicznie aktywna jest ta część puli testosteronu,

która nie jest związana z globuliną. Nastolatki cierpiące z powodu poważnych objawów trądziku należą do grupy ryzyka rozwoju ciężkich postaci choroby i zmian bliznowatych w późniejszych okresach życia [6]. Wzmocniona czynność gruczołów łojowych pobudzanych przez androgeny ma podstawowe znaczenie w etiologii tej choroby [7–9]. Dihydrotestosteron powoduje powiększenie gruczołu łojowego i nasilenie tempa przemian metabolicznych w sebocytach. Wtórny zjawiskiem prowadzącym w konsekwencji do upośledzenia drenażu łoju jest zaburzenie rogowacenia ujścia gruczołów łojowych i formowanie zaskórników. Ostatnim ogniwem w tym łańcuchu jest kolonizacja bakterii *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) w obrębie wykwitów. Wytwarzają one mediatory zapalenia – lipazy, proteazy, oraz powstające bezpośrednio w łoju kwasy tłuszczowe [10]. *P. acnes* są w głównej mierze odpowiedzialne za wyzwolenie odczynu zapalnego w trądziku oraz pełnią pośrednią funkcję w nasileniu komedogenezы [11].

### Postacie trądziku

Zmiany skórne występujące w trądziku można podzielić na [11]:

- łojotok,
- wykwity niezapalne (zaskórnik zamknięty i otwarty),
- wykwity zapalne (grudki, krosty, nacieki).

W zależności od tego, który rodzaj wykwitów dominuje, klinicznie można wyróżnić następujące postacie trądziku [11]:

- zaskórnikowy,
- grudkowo-krostkowy,
- ropowiczy,
- bliznowaty,
- piorunujący,
- z wydrapania,
- odwrócony.

W łagodnych postaciach schorzenia stwierdza się przede wszystkim zaskórnik, niewielką liczbę grudek lub krost oraz brak guzków. W chorobie o umiarkowanym nasileniu występują zaskórnik, grudki i krosty i niewielka liczba guzków. Ciężka postać charakteryzuje obecność zaskórników i licznych lub rozległych zmian grudkowych, krost i guzków [5].

### Leczenie

**Wybór metody leczenia** zależy od postaci trądziku. Łagodne postacie wymagają jedynie leczenia miejscowego, w ciężkich stosuje się leczenie skojarzone – zewnętrzne i ogólne.

Leczenie trądziku jest często procesem długotrwałym, w wielu przypadkach niemożliwe jest trwałe wyleczenie [11]. Przy pierwszej wizycie powinno się dokładnie przedstawić mechanizm powstawania trądziku i sposoby

jego leczenia. Chorzy z trądzikiem łatwiej popadają w depresję i mają często obniżoną samoocenę. Stwarza to problemy w szkole, w pracy, w nawiązywaniu kontaktów interpersonalnych.

Lekarze ginekolodzy muszą pamiętać, że trądzik pojawiający się w młodym wieku może być objawem schorzenia ogólnoustrojowego, zwłaszcza w sytuacji występowania innych objawów hiperandrogenizmu (np. hirsutyzmu) [1]. Należy brać pod uwagę zespół policystycznych jajników, późno objawiający się wrodzony przerost kory nadnerczy, chorobę Cushinga, rzadko występujące nowotwory jajnika produkujące testosteron.

Leczenie powinno uchronić pacjentkę przed odległymi następstwami choroby nie tylko związanymi z rozwojem zmian bliznowatych, ale również schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą typu 2 oraz nowotworami endometrium [1].

### Leczenie miejscowe

Ginekolodzy powinni znać preparaty stosowane w łagodnych i umiarkowanych postaciach trądziku. Na ogół lekami pierwszego rzutu są preparaty miejscowe.

Preparaty do stosowania miejscowego mogą być stosowane w formie monoterapii w łagodnym trądziku. Jako leki pierwszego rzutu poleca się miejscowe retinoidy. W średnio nasilonym i ciężkim trądziku wskazane jest leczenie skojarzone. W łagodnej postaci trądziku grudkowo-krostkowego wskazane jest łączenie nadtlenku benzoilu lub tretynoiny z antybiotykami [12]. Nie zaleca się łącznego stosowania nadtlenku benzoilu i tretynoiny ze względu na większe prawdopodobieństwo podrażnienia skóry. W umiarkowanych i ciężkich postaciach trądziku leki miejscowe należy kojarzyć z terapią ogólną. Wyjątkiem jest ogólnie podawana izotretinoina, która nie wymaga równoczesnego stosowania preparatów miejscowych (poza natłuszczeniem czerwień wargowej lub ewentualnie nawilżaniem skóry emolientami) [11]. Po zakończeniu terapii doustnej wskazane jest stosowanie podtrzymującej terapii miejscowej.

**Retinoidy stosowane miejscowo** to tretinoina (kwas witaminy A, kwas all-trans witaminy A), izotretinoina (kwas 13-cis witaminy A) oraz ostatnio wprowadzony adapalen i tazaroten [13]. Preparaty tretynoiny podawane miejscowo przyspieszają dojrzewanie komórek oraz zmniejszają ich przyleganie w zrogowaciałych warstwach naskórka. Tretinoina działa swoiście na prekursorzy zaskórników, dzięki czemu zapobiega tworzeniu się nowych wykwitów i progresji trądziku [14]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: rumień skóry, złuszczenie naskórka i uczucie pieczenia skóry. Można temu zapobiegać, stosując preparaty co drugi dzień oraz rozpoczynając leczenie od niskich stężeń leku [14]. Nieco nowszym retinoidem przeznaczonym do stosowania miejscowego jest adapalen. Wydaje się, że adapalen ze wszystkich dotychczas stosowanych retinoidów wywiera

najsilniejszy efekt przeciwzapalny w trądziku [15]. Podobnie jak preparaty tretynoiny, tazaroten jest bezwzględnie przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Nadtlenek benzoilu jest lekiem stosowanym w leczeniu miejscowym trądziku pod postacią roztworów, żeli, kremów. Wykazuje działanie przeciwbakteryjne i komedolityczne [11].

Lek ten ułatwia ewakuację wydzieliny gruczołów łojowych. Podczas jego rozkładu dochodzi do uwolnienia tlenu, co stwarza niekorzystne warunki rozwoju dla beztlenowców. W jego działaniu przeciwbakteryjnym praktycznie nie obserwuje się oporności. Redukując populację bakterii *Propionibacterium acnes*, zmniejsza wytwarzanie wolnych kwasów tłuszczowych i zapobiega reakcjom zapalnym w okolicy jednostki włosowo-łojowej. W rezultacie potęguje efekt przeciwzapalny [16]. Preparaty nadtlenku benzoilu można stosować w monoterapii lub jako terapię wspomagającą, głównie w grudkowo-krostkowych postaciach trądziku. Aby zapobiec działaniom niepożądanym, zaleca się rozpoczynanie terapii od preparatów nadtlenku benzoilu w mniejszych stężeniach jeden raz dziennie. Stopniowo można przechodzić do większych stężeń, aplikowanych dwukrotnie w ciągu dnia.

### Antybiotyki stosowane miejscowo

Dobrze tolerowanymi antybiotykami hamującymi rozwój *P. acnes* są erytromycyna i klindamycyna. Ze względu na działanie przeciwbakteryjne, miejscowa antybiotykoterapia jest szczególnie wskazana w przypadku trądziku grudkowo-krostkowego. Ograniczeniem antybiotykoterapii jest stosunkowo częste występowanie oporności bakterii oraz bardzo rzadko – reakcji alergicznych [14]. Stosunkowo częstą oporność daje erytromycyna; stąd korzystniejsze jest łączenie erytromycyny z nadtlenkiem benzoilu [12, 16]. Leczenie za pomocą preparatu Benzamycin (zawierający nadtlenek benzoilu i erytromycynę) ogranicza rozwój oporności *P. acnes*, a także zwiększa skuteczność terapii skojarzonej z erytromycyną lub klindamycyną [16].

**Kwas azelainowy** dostępny w postaci 20-procentowego kremu o nazwie Skinoren (w Stanach Zjednoczonych Azelex) jest często stosowany w terapii miejscowej trądziku. Charakteryzuje się wielokierunkowym mechanizmem działania: poza działaniem przeciwbakteryjnym skierowanym przeciwko szczepom *Propionibacterium acnes* oraz *Staphylococcus epidermidis*, wykazuje aktywność keratolityczną i przeciwzaskórnikową.

### Leczenie ogólne

#### Antybiotyki podawane ogólnie

Skuteczna terapia umiarkowanych i ciężkich postaci trądziku wymaga leczenia ogólnego. Najczęściej stosowana jest antybiotykoterapia doustna na ogół w połączeniu z preparatami podawanymi miejscowo. Wykorzystywane są następujące antybiotyki: tetracyklina, pochodna tetracykliny – doksycyklina, erytromycyna. W przypadkach oporności na tetracykliny stosuje się azytromycynę [11]. W niektórych sytuacjach, szczególnie przy zakażeniach wywołanych ziarniakami, oraz można podawać kotrymoksazol [11].

W przypadkach oporności na tetracykliny stosuje się azytromycynę [11]. W niektórych sytuacjach, szczególnie przy zakażeniach wywołanych ziarniakami, oraz można podawać kotrymoksazol [11].

### Leczenie hormonalne

Idea takiego leczenia polega na doprowadzeniu do zmniejszenia syntezy androgenów, zwiększeniu wiązania ich z globuliną, ograniczeniu przekształcania w formy najbardziej aktywne biologicznie i zablokowaniu receptora androgenowego.

#### Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne

Istnieje wiele prac naukowych przemawiających za skutecznością leczenia trądziku za pomocą dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych – zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi lub miejscowymi [17–19]. Mechanizm działania jest wielokierunkowy. Doustne tabletki antykoncepcyjne bezpośrednio hamują wytwarzanie androgenów w jajnikach i nadnerczach oraz kompetycyjnie blokują 5 $\alpha$ -reduktazę. Estrogeny zawarte w tabletkach nasilają wytwarzanie SHBG w wątrobie, powodując zmniejszenie stężenia wolnej frakcji testosteronu. Składnik gestagenowy tabletek wykazuje różne powinowactwo do receptora androgenowego i w ten sposób może oddziaływać na skórę. Badania Kranzlina [17], w których wykorzystano tabletki antykoncepcyjne zawierające desogestrel, wykazały statystycznie znaczące zmniejszenie wydzielania łju po 2 i 4 mies. stosowania. Wizualna skala wyglądu zdecydowanie poprawiła się, ale jakość życia badanych kobiet tylko minimalnie (w porównaniu z grupą kontrolną). Norgestymat charakteryzujący się słabym powinowactwem do receptora androgenowego znacząco zmniejszył objawy trądziku [17].

### Antyandrogeny

#### Octan cyproteronu

W leczeniu trądziku najczęściej jest stosowany w formie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej. Wykorzystuje się jego właściwości antagonistyczne w stosunku do receptora androgenowego, hamuje również aktywność 5 $\alpha$ -reduktazy w skórze. Octan cyproteronu zmniejsza również ilość wolnego testosteronu przez pobudzenie enzymów wątrobowych i wzrost produkcji SHBG. Wiele badań potwierdza jego silniejsze działanie zmniejszające objawy trądziku w porównaniu z desogestrem, czy lewonorgestrem [20], ale są również prace wykazujące podobne efekty przy stosowaniu desogestrelu [21]. Wprowadzony ostatnio drospirenon porównywano z octanem cyproteronu w badaniach van Voltena [22]. Stwierdzono, że doustna tabletki antykoncepcyjna zawierająca octan cyproteronu zmniejsza liczbę zmian trą-

dzikowych w 59%, natomiast z drospironem w 63% po 9 mies. stosowania. Różnice między grupami były istotne statystycznie. Ma to duże znaczenie w praktyce ze względu na właściwości hepatotoksyczne octanu cyproteronu [23].

### Spironolakton

Jest to lek moczopędny o działaniu antyandrogenym, zmniejszający wytwarzanie androgenów w nadnerczach i jajnikach, antagonistą receptorów dla dihydrotestosteronu w gruczołach łojowych [8]. W leczeniu trądziku skuteczne są dawki 100–200 mg na dobę [17]. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: zaburzenia cyklu miesięczkowego, tkliwość piersi i hiperkalemia [17, 18]. Spironolakton można podawać w połączeniu z antybiotykami i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (co redukuje zaburzenia miesięczkowego). Ma on potencjalnie teratogeny wpływ na płody płci męskiej, dlatego też należy pamiętać o skutecznej formie antykoncepcji [1].

### Izotretinoina podawana doustnie

W przypadkach zaawansowanych, opornych na leczenie zmian trądzikowych bądź przy braku skuteczności standardowego leczenia umiarkowanych postaci należy sięgnąć po preparaty izotretinoiny [24, 25]. Najczęściej na tym etapie leczenia powinien prowadzić dermatolog.

Ginekolog, przewidując konieczność takiego leczenia, zanim skieruje pacjentkę do dermatologa, powinien rozważyć podawanie doustnych środków antykoncepcyjnych, zważywszy na teratogeny wpływ tretinoiny [25].

### Podsumowanie

Trądzik pospolity ze względu na częstość występowania wśród kobiet w różnym wieku nie może być niezauważony i zbagatelizowany przez ginekologa. To właśnie ginekolog może pierwszy rozpocząć diagnostykę różnicową hiperandrogenizmu. Liczne badania naukowe potwierdzają pozytywny efekt leczenia hormonalnego trądziku, co można skutecznie wykorzystywać w codziennej praktyce.

### Piśmiennictwo

1. Deitch HR, Adams Hillard PJ. A gynecologist's guide to acne. *Contemporary Ob Gyn* 2002; 47: 88-90.
2. White GM. Recent findings in the epidemiology, classification and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 534-7.
3. Stern RS. Dermatologist and office-based care of dermatologic disease in the 21st century. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 126-30.
4. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 2000; 39: 354-7.
5. Skatba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
6. Lucy AW, Biro FM, Simbartl LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girl: results of five year longitudinal study. *J Pediatr* 1997; 130: 30-9.
7. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. Implications for drug treatment. *Drugs* 2003; 63: 1579-96.
8. Pawin H, Beylot C, Chivot M, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 4-12.
9. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143-152.
10. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20-7.
11. Wolska H, Gliński W, Placek W. Trądzik zwyczajny-patogeneza i leczenie. *Konsensus PTD. Przegl Dermatol* 2007; 2: 171-8.
12. Ozolins M, Eady Ea, Aver A, et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005; 9: 25-8.
13. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy* 2006; 19: 272-9.
14. Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 8-12.
15. Jacyk WK. Adapalene in the treatment of African patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 37-42.
16. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 200-9.
17. Kranzlin HT, Nap MA. The effect of phasic oral contraceptive containing desogestrel on seborrhea and acne. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 2006; 11: 6-13.
18. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contracep* 2006; 73: 23-29.
19. Breikopf DM, Rosen MP, Young SL et al. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contracep* 2003; 67: 349-353.
20. Kacper P. Cyproterone acetate: a genotoxic carcinogen? *Pharmacol Toxicol* 2001; 88: 223-31.
21. Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, et al. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 61-5.
22. Vartiainen M, de Gezelle H, Broeckmeulen CJ, et al. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 2001; 6: 46-53.
23. Van Volten WA, van Heselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and subborrhea. *Cutis* 2002; 69: 2-15.
24. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J General Prac* 2005; 55: 134-38.
25. Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 773-6.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego trądziku pospolitego w praktyce lekarza ginekologa, zamieszczonego w numerze 5/2008 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1c; 2a; 3a; 4b; 5d; 6b; 7d; 8d; 9a; 10c; 11d; 12d; 13a; 14c; 15d