

# Rola nadtlenu benzoilu w zapobieganiu powstania oporności szczepów *Propionibacterium acnes* w czasie skojarzonej terapii zewnętrznej preparatami erytromycyny i tretinoiny\*

The role of benzoyl peroxide in prevention of development of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* during combined treatment with erythromycin and tretinoin

Udaya Dev Acharya<sup>1,2</sup>, Krystyna Welz<sup>2</sup>, Anna Rajchel<sup>2</sup>, Andrzej Langner<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

<sup>2</sup>Uzdrowskowa Klinika Dermatologiczna Zespołu Naukowo-Klinicznego „Iwolang” Sp. z o.o.,  
dyrektor Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Langner

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 3: 134–141

\*Nazwa instytucji, w której praca została wykonana: Uzdrowskowa Klinika Dermatologiczna Zespół Naukowo-Kliniczny „Iwolang” Sp. z o.o., pl. Karola i Józefa 3, 38-440 Iwonicz Zdrój

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Trądzik zwykły jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób skóry. Występuje z różnym nasileniem i dotyczy ponad 80% populacji w wieku 11–30 lat. Według niektórych autorów – w mniejszym lub większym stopniu – zmiany trądzikowe pojawiają się w tym przedziale wiekowym u 100% osób. Zmiany chorobowe są zlokalizowane w okolicach obfitujących w gruczoły łojowe, na skórze twarzy, pleców i klatki piersiowej. Antybiotykooporność *Propionibacterium acnes* jest zjawiskiem obserwowanym od początku lat 80. XX w. W piśmiennictwie podaje się, że antybiotyki stosowane miejscowo mogą znacznie częściej indukować rozwój oporności bakteryjnej niż podawane doustnie.

**Cel pracy:** Celem pracy było określenie: 1) częstości występowania szczepów *P. acnes* opornych na erytromycynę wśród pacjentów Uzdrowskiej Kliniki Dermatologicznej w Iwoniczu Zdroju, 2) narastania oporności *P. acnes* w czasie 12 tyg. w zależności od stosowania różnego rodzaju leczenia oraz 3) czy podawanie preparatu nadtlenu benzoilu podczas skojarzonej terapii zewnętrznej preparatami erytromycyny i tretinoiny zapobiega powstaniu oporności szczepów *P. acnes* na ten antybiotyk.

**Materiał i metody:** Badanie prowadzono w trzech grupach liczących po 20 osób obu płci, w wieku 16–26 lat, z łagodnym i średnio nasilonym trądzikiem pospolitym (wg skorygowanej skali Leeds 2–6). Zakwalifikowano pacjentów, u których stwierdzono obecność *P. acnes* wrażliwych na erytromycynę. Grupa I otrzymywała 4-procentową erytromycynę – płyn raz dziennie, grupa II 4-procentową erytromycynę z 0,025-procentową tretinoiną, natomiast grupa III 4-procentową erytromycynę z 0,025-procentową tretinoiną oraz nadtlenu benzoilu co 2. dzień. Badanie trwało 12 tyg. Wykonano wymaz i posiew na obecność *P. acnes* oraz wrażliwość na erytromycynę. Liczono liczbę wykwitów zapalnych i niezapalnych. Oceniano również działania niepożądane i tolerancję stosowanych leków.

**Wyniki:** Wyniki badania wskazują na brak statystycznie znamiennych różnic między grupami oporności na erytromycynę *P. acnes*. Dwunastotygodniowe leczenie miejscowym antybiotykiem nie powoduje powstawania szczepów *P. acnes* opornych na erytromycynę. We wszystkich grupach obserwowano poprawę. Występowały przejściowe objawy podrażnienia, głównie u pacjentów z terapią skojarzoną.

**Słowa kluczowe:** trądzik zwykły, antybiotykooporność, *Propionibacterium acnes*, nadtlenu benzoilu.

**Adres do korespondencji:** lek. med. Udaya Dev Acharya, Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Koszykowa 82 A, 02-008 Warszawa, tel./faks +48 22 502 21 52, e-mail: udaya@wp.pl

## Abstract

**Introduction:** Acne vulgaris is one of the commonest skin diseases, affecting almost 80% of adolescents and young adults aged 11 to 30. According to some authors the prevalence is 100%, individuals differing only in severity of expression. Acne lesions involve the pilosebaceous unit of the seborrhoeic rich areas, such as the face, back and chest (although occasionally it may be more widespread). The first report of resistance to anti-acne antibiotics in cutaneous propionibacteria appeared in the early 1980s. The emergence of resistance coincided with the introduction of topical antibiotic formulations.

**Aims:** The objectives of the study were to determine: (1) the prevalence of skin colonization by propionibacteria resistant to erythromycin among acne patients of the Spa Dermatological Clinic in Iwonicz Zdrój, (2) the development of antibiotic resistance during the 12-week treatment by different topical medications, (3) the role of topical benzoyl peroxide in prevention of development of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* during combined treatment with erythromycin and tretinoin.

**Material and methods:** Sixty patients of both sexes between the age of 16 and 26 suffering from mild to moderate acne (Leeds scale 2-6) were classified in 3 groups (20 in each). The first group was treated with topical 4% erythromycin, the second group with 4% erythromycin and 0.025% tretinoin, and the third group with 4% erythromycin and 0.025% tretinoin + benzoyl peroxide once every two days.

**Results:** The results show that there are no statistically significant differences between the groups in prevalence of skin colonization by propionibacteria resistant to erythromycin. Twelve-week treatment with a topical antibiotic does not develop the antibiotic resistance of *P. acnes*. All groups show good efficacy. Intermittent irritation was observed in the patients who received the combined therapy.

**Key words:** acne vulgaris, antibiotic resistance, *Propionibacterium acnes*, benzoyl peroxide.

## Wprowadzenie

Trądzik jest chorobą wieloczynnikową dotyczącą głównie młodych ludzi około wieku dojrzwania. Według niektórych autorów – w mniejszym lub większym stopniu – zmiany trądzikowe występują w przedziale wiekowym 11–30 lat u 100% osób. Zmiany chorobowe są zlokalizowane w okolicach obfitujących w gruczoły łojowe, na skórze twarzy, pleców i klatki piersiowej [1, 2]. Nierzadko jednak zmiany utrzymują się powyżej 3. dekady życia lub rozpoczynają się w wieku przedpokwitaniowym.

Przyjmuje się, że w powstawaniu zmian trądzikowych odgrywają rolę cztery zasadnicze zjawiska:

- 1) zwiększona produkcja łoju,
- 2) zwiększone rogowacenie ujść mieszków włosowych prowadzące do zacopowania ujść gruczołów łojowych, w następstwie
- 3) zwiększone zasiedlanie rozszerzonych przewodów gruczołów łojowych przez beztlenowe bakterie – *Propionibacterium acnes*,
- 4) rozwój nacieków zapalnych w otoczeniu gruczołów łojowych.

Dwa pierwsze z powyższych czynników są kluczowe dla rozwoju trądziku, ponieważ prowadzą do zacopowania gruczołu łojowego, a w konsekwencji do wytworzenia warunków niezbędnych dla rozwoju bakterii. Namnażające się bakterie w ujściach gruczołów łojowych wytwarzają lipazy, które rozkładają triglicerydy do wolnych kwasów tłuszczowych, przyczyniając się do powstawania substancji indukujących zapalenie, i są komedogenne.

Najczęstszym patogenem mającym związek z występowaniem trądziku jest względny beztlenowiec – saprofit żyjący na powierzchni skóry – *P. acnes*. Niezależnie

od tego *P. acnes* jest antygenem, którego obecność powoduje uwalnianie mediatorów zapalenia, odpowiedź humoralną i komórkową [3, 4].

Wybór postępowania leczniczego zależy od stanu klinicznego i możliwości finansowych chorego. W większości przypadków schorzenie przebiega łagodnie (pojedyncze zmiany trądzikowe), stanowi wyłącznie niewielki defekt kosmetyczny i nie wymaga specjalistycznego leczenia. W łagodnym i średnio nasilonym trądziku często stosuje się jedynie leczenie zewnętrzne: retinoidy, leki antybakteryjne – antybiotyki, nadtlenek benzoilu – i inne substancje, takie jak kwas azelainowy, kwas salicylowy i hydroksykwas. Leczenie ogólne jest konieczne w przypadku trądziku ropowiczego, trądziku z obecnością nacieków zapalnych oraz z tendencją do bliznowacenia się. Leczenie miejscowe może być w tych przypadkach doskonałym uzupełnieniem.

Antybiotykoterapia przeciwko *P. acnes* była przez pół wieku leczeniem z wyboru. Dopiero na początku lat 80. ubiegłego wieku odnotowano w USA i Wielkiej Brytanii istnienie szczepów *P. acnes* mniej wrażliwych lub opornych na antybiotyki [5, 6]. Zbiegło się to z szerokim wprowadzeniem do leczenia miejscowego trądziku erytromycyny i klindamycyny. Wyniki późniejszych badań w innych krajach również potwierdziły pojawienie się szczepów *P. acnes* opornych na antybiotyki [7, 8].

Droga podania antybiotyku w leczeniu trądziku zwykłego ma znaczenie dla jego działania. Działanie przeciwbakteryjne, polegające na ograniczeniu populacji *P. acnes*, występuje bez względu na sposób podania antybiotyku, jednak w piśmiennictwie odnotowuje się, że antybiotyki stosowane miejscowo mogą znacznie częściej indukować rozwój oporności bakteryjnej niż podawane doustnie.

Obecnie częstość jej występowania w odniesieniu do niektórych antybiotyków ocenia się nawet na 65% [8]. Oporność bakteryjna najłatwiej rozwija się w odniesieniu do antybiotyków stosowanych miejscowo, przede wszystkim erytromycyny, rzadziej klindamycyny, a najrzadziej tetracyklin [9]. Istnieje również możliwość transmisji szczepów opornych między pacjentami (np. rodzeństwo) oraz pacjentem a lekarzem [10].

## Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 60 chorych na trądzik obu płci w wieku 16–26 lat. Zakwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria:

- wiek 15–26 lat,
- liczba wykwitów trądzikowych: co najmniej 10 wykwitów zapalnych, co najmniej 30 wykwitów niezapalnych, 1–2 wykwity guzkowe, całkowita liczba wykwitów skóry twarzy poniżej 200,
- nasilenie trądziku skóry twarzy wg skorygowanej skali Leeds [11] w przedziale wartości 2–6,
- badanie bakteriologiczne – obecność *P. acnes* wrażliwych na erytromycynę,
- brak leczenia przez 3 mies. przed rozpoczęciem badania innymi preparatami miejscowymi lub ogólnymi.

Z badania wykluczono pacjentów z innymi postaciami trądziku, np. ostrą formą trądziku (*acne phlemonosa*), ujemnym posiewem na *P. acnes* i brakiem wrażliwości na erytromycynę.

Chorych podzielono losowo na trzy grupy po 20 osób:

- grupa 1. (20 pacjentów) – zastosowano monoterapię 4-procentową erytromycyną – płynem, raz dziennie po umyciu i delikatnym osuszeniu skóry,
- grupa 2. (20 chorych) wdrożono leczenie skojarzone: 4-procentową erytromycyną z 0,025-procentową tretinoiną – płynem, raz dziennie po umyciu i delikatnym osuszeniu skóry,
- grupa 3. (20 osób) włączono również leczenie skojarzone: 4-procentową erytromycyną z 0,025-procentową tretinoiną – płynem, raz dziennie po umyciu i delikatnym osuszeniu skóry, oraz 4-procentowym nadtlakiem benzoylu – płyn aplikowany 2 min przed myciem, co 2. dzień.

W trakcie leczenia pacjenci nie stosowali innych leków miejscowych i ogólnych. Preparaty aplikowano przez 12 tyg. Badania obejmowały wizytę wstępną i 3 ko-

lejne wizyty kontrolne (co 4 tyg.). Na wizycie wstępnej (0. tydzień) i końcowej (12. tydzień) wykonano wymaz oraz posiew na obecność *P. acnes* i wrażliwość na erytromycynę. Podczas każdej wizyty liczono liczbę wykwitów niezależnych (zaskórnik otwarty i zamknięty) i zapalnych (grudki, krostki i guzki) oraz diagnozowano stan kliniczny chorych. Oceniane były również działania niepożądane i tolerancja stosowanych leków. Ocenę przeprowadzał ten sam lekarz (tab. 1.).

## Metody statystyczne

W analizie zebranego materiału zastosowano testy nieparametryczne. Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów. Do porównywania trzech grup użyto test Kruskala-Wallisa z następującym po nim *post hoc* testem wielokrotnych porównań. Również wyniki porównań *post hoc* zaprezentowano w formie wykresów.

W obrębie każdej z grup porównano wyniki podczas kolejnych wizyt kontrolnych testem nieparametrycznym dla badań zależnych Friedmana z następującym *post hoc* testem wielokrotnych porównań. Wyniki porównań *post hoc* przedstawiono w formie wykresów dla każdej grupy osobno. Za statystycznie znamienne przyjmowano te różnice, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). W podsumowaniu wyników obliczono procentowy wskaźnik zmian obserwowanych po 12 tyg. w odniesieniu do badania przed leczeniem.

## Wyniki

W badaniach wykonanych przed leczeniem obserwowano brak statystycznie znamiennych różnic w liczbie zmian zapalnych u pacjentów we wszystkich trzech grupach (tab. 2., ryc. 1.–4.). Przed terapią grupy nie różniły się między sobą, jeśli chodzi o występowanie zmian zapalnych. Podczas prowadzonego leczenia zmiany zapalne we wszystkich badanych grupach się zmniejszyły ( $p < 0,001$ ). W grupie 1. znamienne zmniejszenie liczby zmian zapalnych wystąpiło już po 28 dniach kuracji, a dalsze leczenie nie powodowało zmian w liczbie wyrzutów zapalnych. W 2. grupie pacjentów po 28 dniach nastąpiła statystycznie znamienna redukcja liczby zmian zapalnych, przy czym dalsze leczenie powodowało statystycznie znamienne dalsze zmniejszanie się liczby tych zmian.

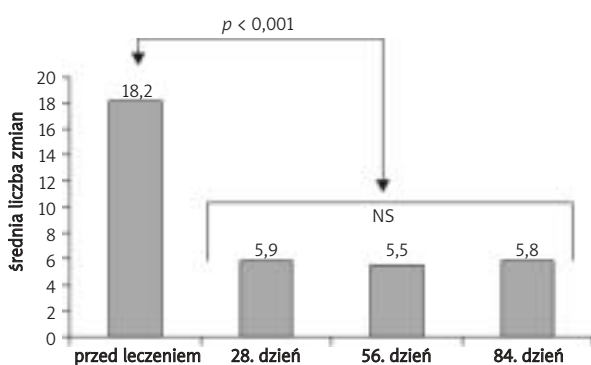
Tab. 1. Charakterystyka badanego materiału

| Grupa | n  | Płeć    |    |           |    | Wiek [lata] |            |
|-------|----|---------|----|-----------|----|-------------|------------|
|       |    | kobiety |    | mężczyźni |    | x ± SD      | min.–maks. |
|       |    | n       | %  | n         | %  |             |            |
| 1.    | 20 | 17      | 85 | 3         | 15 | 15,6 ±0,5   | 15–16      |
| 2.    | 20 | 9       | 45 | 11        | 55 | 16,6 ±2,7   | 15–26      |
| 3.    | 20 | 13      | 65 | 7         | 35 | 16,1 ±1,28  | 15–19      |

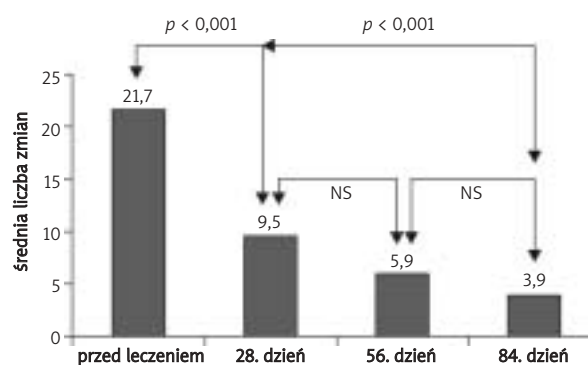
Tab. 2. Zmiany zapalne obserwowane w czasie leczenia w badanych grupach

| Badanie          | Grupa 1.<br>(n = 20)             | Grupa 2.<br>(n = 20)             | Grupa 3.<br>(n = 20)             | Istotność różnic              |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|                  | $\bar{x} \pm SD$<br>(min.–maks.) | $\bar{x} \pm SD$<br>(min.–maks.) | $\bar{x} \pm SD$<br>(min.–maks.) |                               |
| przed leczeniem  | 18,2 ±10,7 (8–48)                | 21,6 ±10,7 (12–52)               | 22,2 ±8,4 (11–41)                | NS <sup>ryc. 4.</sup>         |
| 28. dzień        | 5,9 ±5,0 (0–21)                  | 9,5 ±8,4 (0–25)                  | 10,2 ±6,3 (3–27)                 | NS <sup>ryc. 4.</sup>         |
| 56. dzień        | 5,5 ±8,3 (0–35)                  | 5,8 ±5,4 (0–23)                  | 12,8 ±15,2 (0–67)                | $p = 0,05$ <sup>ryc. 4.</sup> |
| 84. dzień        | 5,8 ±8,1 (0–35)                  | 3,8 ±3,6 (0–15)                  | 9,0 ±7,9 (0–30)                  | NS <sup>ryc. 4.</sup>         |
| istotność różnic | $p < 0,001$ <sup>ryc. 1.</sup>   | $p < 0,001$ <sup>ryc. 2.</sup>   | $p < 0,001$ <sup>ryc. 3.</sup>   | –                             |

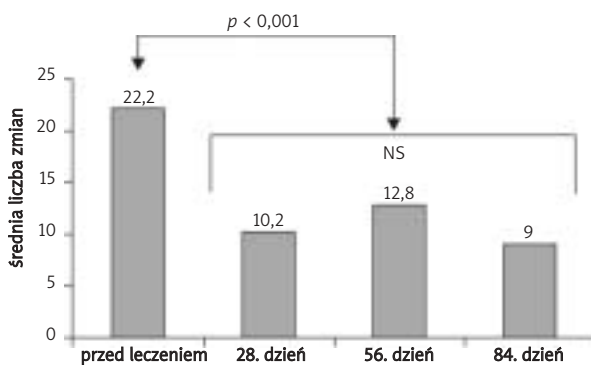
NS – nieistotne statystycznie



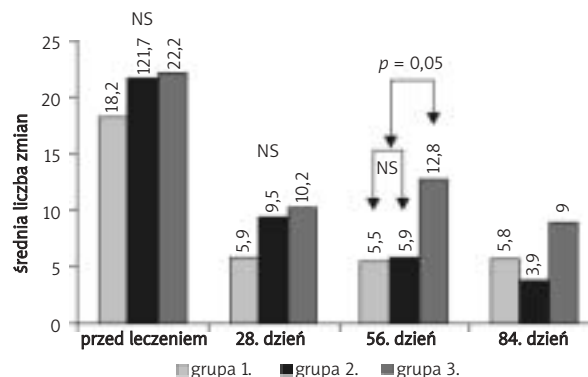
Ryc. 1. Zmiany zapalne w grupie 1. podczas kolejnych wizyt



Ryc. 2. Zmiany zapalne w grupie 2. podczas kolejnych wizyt



Ryc. 3. Zmiany zapalne w grupie 3. podczas kolejnych wizyt



Ryc. 4. Zmiany zapalne we wszystkich badanych grupach

W grupie 3., podobnie jak w grupie 1., po 28 dniach obserwowano statystycznie znamiennej redukcję liczby zmian zapalnych, a dalsze leczenie nie wpływało na dalsze zmniejszanie się liczby zmian zapalnych (tab. 3., ryc. 5.–8.).

W przypadku liczby zmian niezapalnych w badaniu wykonanym przed leczeniem występują statystycznie znamienne różnice między grupami ( $p = 0,012$ ). Najwięcej zmian niezapalnych obserwuje się w grupie 3. W grupie 1. zmiany niezapalne reagują na leczenie podobnie jak zmia-

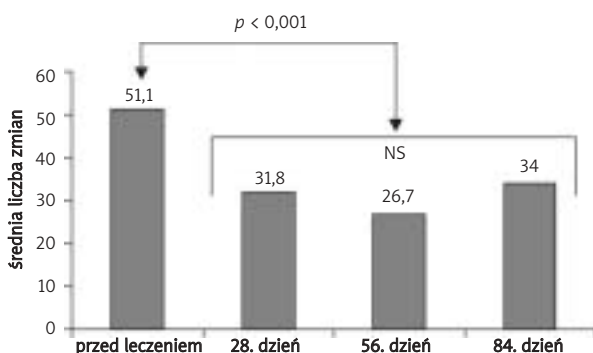
ny zapalne. W badaniu wykonanym w 28. dniu stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zmian niezapalnych, po czym nastąpiła stabilizacja, i w kolejnych badaniach liczba zmian niezapalnych znamiennej się zmieniała.

W grupie 2. i 3. liczba zmian zapalnych maleje statystycznie znamiennej podczas pełnej obserwacji (tab. 4., ryc. 9.–12.).

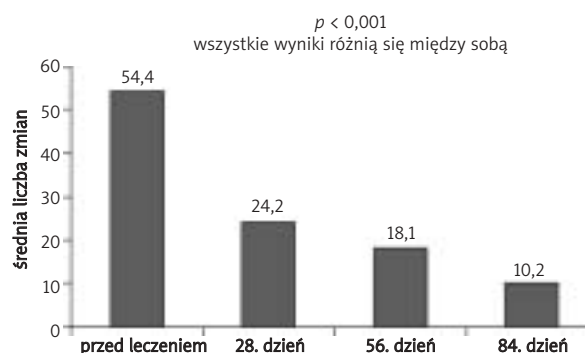
Zmiany zapalne i niezapalne – traktowane sumarycznie – różnicują badane grupy przed leczeniem ( $p = 0,014$ ).

**Tab. 3.** Zmiany niezapalne obserwowane w czasie leczenia w badanych grupach

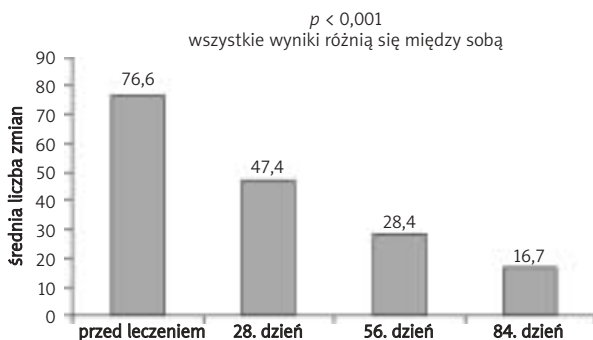
| Badanie          | Grupa 1.<br>(n = 20)         | Grupa 2.<br>(n = 20)         | Grupa 3.<br>(n = 20)         | Istotność różnic             |
|------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                  | x ± SD<br>(min.–maks.)       | x ± SD<br>(min.–maks.)       | x ± SD<br>(min.–maks.)       |                              |
| przed leczeniem  | 51,1 ±23,8 (26–103)          | 54,4 ±22,8 (30–120)          | 76,6 ±36,0 (24–155)          | p = 0,012 <sup>ryc. 8.</sup> |
| 28. dzień        | 31,9 ±24,4 (5–90)            | 24,2 ±15,2 (5–57)            | 47,4 ±30,0 (24–123)          | p = 0,011 <sup>ryc. 8.</sup> |
| 56. dzień        | 26,6 ±22,2 (4–85)            | 18,1 ±15,6 (0–56)            | 28,4 ±17,0 (8–57)            | NS <sup>ryc. 8.</sup>        |
| 84. dzień        | 34,0 ±39,5 (2–160)           | 10,2 ±9,7 (0–34)             | 16,7 ±14,3 (3–61)            | p = 0,011 <sup>ryc. 8.</sup> |
| istotność różnic | p < 0,001 <sup>ryc. 5.</sup> | p < 0,001 <sup>ryc. 6.</sup> | p < 0,001 <sup>ryc. 7.</sup> | –                            |



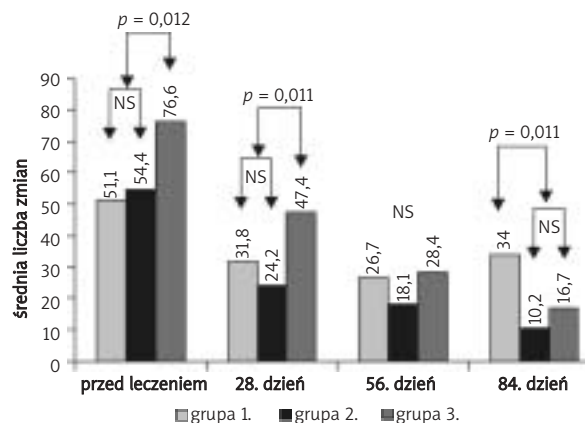
**Ryc. 5.** Zmiany niezapalne w grupie 1. podczas kolejnych wizyt



**Ryc. 6.** Zmiany niezapalne w grupie 2. podczas kolejnych wizyt



**Ryc. 7.** Zmiany niezapalne w grupie 3. podczas kolejnych wizyt



**Ryc. 8.** Zmiany niezapalne we wszystkich badanych grupach

Najwięcej zmian obserwuje się w grupie 3. W grupie 1. po 28 dniach odnotowano statystycznie znamiennej redukcję liczby zmian, po czym nastąpiła stabilizacja, i w kolejnych badaniach liczba zmian znamiennej się nie zmieniła. W grupach 2. i 3. liczba zmian zmniejszała się statystycznie znamiennej podczas całej obserwacji (tab. 5).

Analiza wskaźników względnych obliczanych w 84. dniu w odniesieniu do badania przed leczeniem wykazuje, że najmniejszy odsetek zmian zarówno zapalnych, jak i niezapalnych obserwuje się w grupie 2., w której odnotowa-

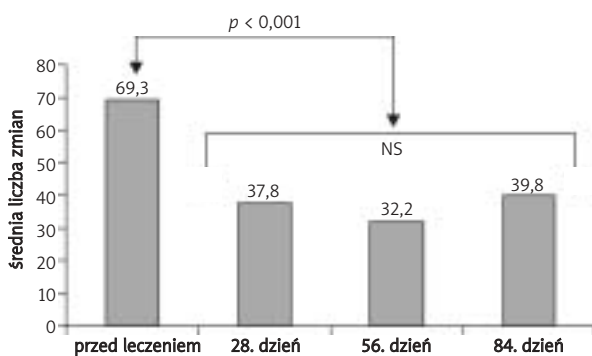
no również 2 przypadki (10%) całkowitego wyleczenia. Największy odsetek zmian pozostał w grupie 1. (57,4%).

**Badanie bakteriologiczne (wyniki posiewu)**

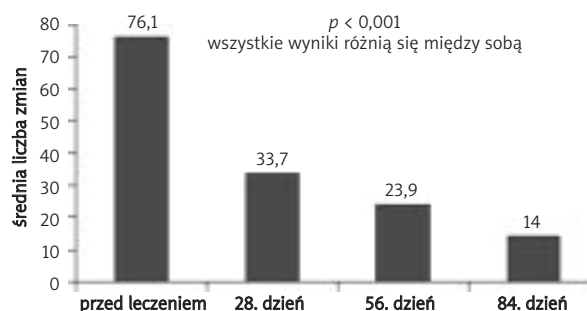
Pobrane posiewy na wizycie zerowej były dodatnie, tzn. wykazywały wzrost *P. acnes*, a antybiogram wykazywał wrażliwość na erytromycynę w grupach 1., 2., i 3. u wszystkich pacjentów. Na ostatniej wizycie (12. tydz.)

Tab. 4. Suma zmian obserwowanych w czasie leczenia w badanych grupach

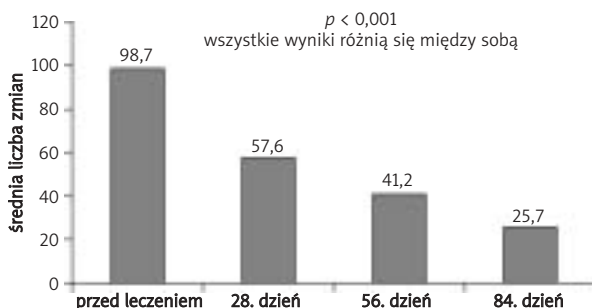
| Badanie          | Grupa 1.<br>(n = 20)         | Grupa 2.<br>(n = 20)          | Grupa 3.<br>(n = 20)          | Istotność różnic              |
|------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                  | x ± SD<br>(min.–maks.)       | x ± SD<br>(min.–maks.)        | x ± SD<br>(min.–maks.)        |                               |
| przed leczeniem  | 69,3 ± 27,1 (41–145)         | 76,1 ± 30,1 (46–172)          | 98,7 ± 38,3 (42–175)          | p = 0,014 <sup>ryc. 12.</sup> |
| 28. dzień        | 37,8 ± 25,3 (8–92)           | 33,7 ± 18,4 (9–72)            | 57,6 ± 32,8 (20–133)          | p = 0,012 <sup>ryc. 12.</sup> |
| 56. dzień        | 32,2 ± 27,0 (4–120)          | 23,9 ± 17,5 (2–68)            | 41,2 ± 26,2 (11–92)           | NS <sup>ryc. 12.</sup>        |
| 84. dzień        | 39,8 ± 42,7 (4–160)          | 14,0 ± 12,5 (0–49)            | 25,7 ± 18,7 (6–88)            | p = 0,018 <sup>ryc. 12.</sup> |
| istotność różnic | p < 0,001 <sup>ryc. 9.</sup> | p < 0,001 <sup>ryc. 10.</sup> | p < 0,001 <sup>ryc. 11.</sup> | –                             |



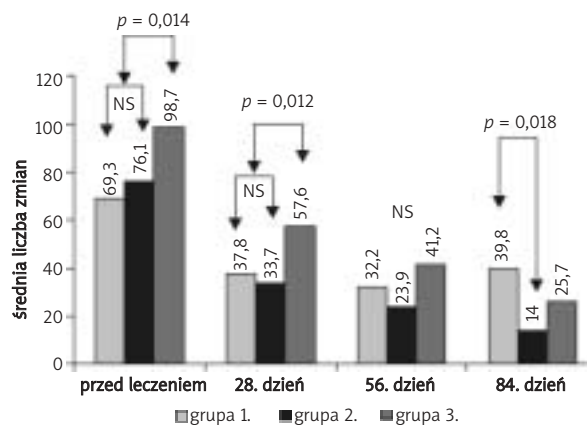
Ryc. 9. Suma zmian w grupie 1. podczas kolejnych wizyt



Ryc. 10. Suma zmian w grupie 2. podczas kolejnych wizyt



Ryc. 11. Suma zmian w grupie 3. podczas kolejnych wizyt



Ryc. 12. Suma zmian we wszystkich badanych grupach

w grupie 1. u 2 pacjentów (10%) posiew był ujemny, w grupie 2. hodowla była dodatnia u wszystkich pacjentów, ale u 1 pacjenta stwierdzono oporność na erytromycynę, natomiast w grupie 3. u 2 pacjentów posiew dał wynik ujemny. Świadczy to o braku statystycznie znamiennej różnicy między grupami zarówno w posiewach podczas wizyty zerowej, jak i końcowej (tab. 6.).

### Tolerancja

Badano subiektywne odczucie pacjenta – świąd i pieczenie – oraz ocenę lekarza – zaczerwienienie i złuszcza-

nie w skali 0–3. Przejściowe objawy podrażnienia obserwowano u pacjentów z terapią skojarzoną.

### Omówienie wyników

Wydaje się pewne, że *P. acnes* odgrywa znaczącą rolę w patogenezie trądziku. Niektórzy autorzy podają jednak w wątpliwość nie tylko natężenie, ale również sam fakt zachodzenia tego wpływu. Wątpliwości te wyrażają sta-

Tab. 5. Wyniki leczenia po 84 dniach w badanych grupach

| Wyniki leczenia   | Grupa 1. (n = 20) | Grupa 2. (n = 20) | Grupa 3. (n = 20) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| zmiany zapalne w 84. dniu w odniesieniu do stanu przed leczeniem [%]    | 31,8              | 17,6              | 40,5              |
| zmiany niezapalne w 84. dniu w odniesieniu do stanu przed leczeniem [%] | 66,5              | 18,7              | 21,8              |
| suma zmian w 84. dniu w odniesieniu do stanu przed leczeniem [%]        | 57,4              | 22,3              | 25,8              |
| całkowite wyleczenie n [%]  | 0                 | 2 (10%)           | 0                 |

Tab. 6. Wynik badania bakteriologicznego

| Grupa  | <i>P. acnes</i> wrażliwe na erytromycynę |   |
|--|--|---|
|  | przed leczeniem (0. tydz.)               | po leczeniu (12. tydz.)                             |
| 1. erytromycyna  | 20                                       | 18<br>(2 – brak szczepów <i>P. acnes</i> )          |
| 2. erytromycyna +<br>+ tretinoina                          | 20                                       | 19<br>(1 – <i>P. acnes</i> odporne na erytromycynę) |
| 3. erytromycyna +<br>+ tretinoina +<br>+ nadtlenu benzoilu | 20                                       | 18<br>(2 – brak szczepów <i>P. acnes</i> )          |

wiane przez nich pytania: co powoduje, że każda jednostka włosowo-tłojowa zachowuje się inaczej, jeśli chodzi o obecność różnych drobnoustrojów z różnorodną opornością; jakie czynniki są odpowiedzialne za zapoczątkowanie trądziku i czy *P. acnes* bierze udział w tym procesie; czy jest tylko świadkiem procesu chorobowego?

Niezależnie od tych pytań, antybiotyki są z powodzeniem stosowane w leczeniu trądziku od ponad pół wieku. Pojawienie się w ostatnich 30 latach szczepów *P. acnes* opornych na antybiotyki zmusza lekarzy do poszukiwania bardziej racjonalnych sposobów ich stosowania, miejscowo i ogólnie, w leczeniu tego schorzenia [12]. Chodzi m.in. o podawanie antybiotyku jak najkrócej, by nie ostatecznie rozwoju szczepów opornych (antybiotyki ogólne – nie dłużej niż 6 mies., antybiotyki zewnętrzne – maksymalnie 3 mies.), stosowanie nadtlenu benzoilu (BPO), który hamuje powstawanie opornych szczepów [13–19], oraz o aplikowanie zewnętrznych retinoidów jako *first-line treatment* [20, 21] w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z antybiotykiem miejscowym [22] i po zahamowaniu stanu zapalnego jako leczenia podtrzymującego. Niektórzy autorzy zalecają rozważenie stosowania retinoidów ogólnie, również w przypadkach trądziku średnio nasilonego, opornego na leczenie innymi metodami (antybiotykami) [20, 23].

W badanym materiale stwierdzono:

- 1) brak szczepów *P. acnes* opornych na erytromycynę; może to być wynikiem względnie rzadkiego stosowania zewnętrznych antybiotyków w leczeniu trądziku w województwie podkarpackim;

po zakończeniu 12-tygodniowego leczenia odnotowano tylko jeden przypadek oporności na erytromycynę (grupa 2.);

- 2) brak statystycznie znamienych różnic między grupami oporności na erytromycynę *P. acnes*;
- 3) redukcję liczby zmian zapalnych i niezapalnych we wszystkich grupach (najlepszy wynik u pacjentów z terapią skojarzoną – retinoid + antybiotyk);
- 4) fakt, że dołączenie do leczenia nadtlenu benzoilu nie wpływa istotnie na końcowy efekt leczenia;
- 5) przejściowe objawy podrażnienia zaobserwowane u pacjentów z terapią skojarzoną (grupy 2. i 3.).

Podsumowując, można stwierdzić, że 12-tygodniowe leczenie miejscowym antybiotykiem nie powoduje powstawania szczepów *P. acnes* opornych na erytromycynę, niezależnie od jednocześnie podawanego nadtlenu benzoilu.

#### Piśmiennictwo

1. Cunliffe WJ. Acne: natural history of acne. Dunitz, London, 1989.
2. Plewig G, Kligman AM. Acne and rosacea. Springer, Berlin 1993.
3. Eady EA, Ingham E. Propionibacterium acnes: friend or foe? Rev Med Micro 1994; 5: 163-73.
4. Kupper TS. The activated keratinocyte: a model for inducible cytokine production by non-bone marrow-derived cells in cutaneous inflammatory and immune responses. J Invest Dermatol 1990; 94 (6 Suppl): 146S-50S.
5. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, et al. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 41-5.
6. Eady EA, Cove JH, Holland KT. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. Br J Dermatol 1989; 121: 51-7.
7. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. Dermatology 2003; 206: 54-6.
8. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris. Eur J Dermatol 1999; 9: 25-8.
9. Coates P, Vyakarnam S, Eady EA, et al. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. Br J Dermatol 2002; 146: 840-8.
10. Bologna JL, Edelson RL. Spread of antibiotic-resistant bacteria from acne patients to personal contacts – a problem beyond the skin? Lancet 1997; 350: 972-3.

11. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat* 1998; 9: 215-20.
12. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59-66.
13. Pagnoni A, Kligman AM, Kolas N, et al. Digital fluorescence photography can assess the suppressive effect of benzoyl peroxide on *Propionibacterium acnes*. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 710-6.
14. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* 1995; 132: 204-8.
15. Nacht S, Gans EH, McGinley KJ, Kligman AM. Comparative activity of benzoyl peroxide and hexachlorophene. In vivo studies against *Propionibacterium acnes* in humans. *Arch Dermatol* 1983; 119: 577-9.
16. Gans EH, Kligman AM. Comparative efficacy of clindamycin and benzoyl peroxide: in vivo suppression of *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 107-10.
17. Langner A, Sheehan-Dare R, Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zinerit) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 311-9.
18. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international study. *Dermatology* 1997; 194: 351-7.
19. Del Rosso JQ. Selection of therapy for acne vulgaris: balancing concerns about antibiotic resistance. *Cutis* 2008; 82 (5 Suppl): 12-6.
20. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (1 Suppl): S1-37.
21. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 369-81.
22. Zadworna-Welz K, Zawadzka-Marycz I, Acharya U i wsp. Leczenie skojarzone trądziku zwykłego łagodnie i średnio nasilonego przy pomocy preparatów tazarotenu i klindamycyny. *Dermatologica* 2003; 6: 35-36, 38-40.
23. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 556-60.