

Leczenie trądziku różowatego – wybrane zagadnienia

Dr n. med. Małgorzata Skibińska

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Trądzik różowaty (TR, łac. *rosacea*) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry twarzy, umiejscawiającą się w obrębie policzków, nosa, podbródka, czoła i oczu. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. W obrazie klinicznym mogą pojawić się: napadowy (przejściowy) i utrwalony rumień, teleangiektazje, grudki, krosty i zmiany przerostowe. Choroba występuje u około 10% osób rasy kaukaskiej, ale opisuje się ją również u innych ras. Zdecydowaną większość wśród diagnozowanych chorych stanowią kobiety po 30. roku życia, ale TR może pojawić się w każdym wieku. Ze względu na widoczność zmian, choroba, podobnie jak wiele innych schorzeń dermatologicznych, może prowadzić do stanów obniżenia nastroju, lękowych, a u części osób depresji, wymagających pomocy psychologa i/lub psychiatry.

Coraz więcej danych przemawia za tym, że TR jest również chorobą ogólnoustrojową. Ten aspekt wiedzy o trądziku różowatym jest obecnie aktywnie badany. Sugeruje się, że podobnie jak w innych chorobach dermatologicznych, np. łuszczycy, przewlekły proces zapalny może odgrywać znacznie większą rolę niż uważano w przeszłości. Istnieją doniesienia o częstszym współwystępowaniu TR z chorobami układu sercowo-naczyniowego (dyslipidemia, nadciśnienie i choroba niedokrwienna serca), pokarmowego (choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia, zespół jelita drażliwego, zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego – SIBO i refluks żołądkowo-przełykowy), neurologicznymi (choroba Parkinsona, migreny i stwardnienie rozsiane), innymi autoimmunologicznymi (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca), a także niektórymi nowotworami (gruczoł tarczowy, rak podstawnokomórkowy skóry i glejak). Nie jest jednak wyjaśnione, czy jest to związek przyczynowo-skutkowy, czy tylko przypadkowe współwystępowanie tych chorób.

W patogenezie TR podkreśla się udział mechanizmów odporności wrodzonej i nabytej, w tym związanych z komórkami tucznyimi, układu nerwowo-naczyniowego oraz czynników genetycznych. Skóra pacjentów

z trądzikiem różowatym wykazuje m.in. zwiększoną ekspresję katelicydyny, należącej do peptydów antydrobnoustrojowych będących częścią naturalnych mechanizmów obronnych skóry. W konsekwencji prowadzi to do zwiększonej chemotaksji leukocytów, rozszerzenia naczyń krwionośnych skóry oraz zwiększonej angiogenezy. Nieprawidłowe przewodzenie bodźców, np. gorąca, również może prowadzić do powstawania stanu zapalnego. Niewątpliwe są różnice pomiędzy obecnością i liczbą mikroorganizmów skóry zdrowej w porównaniu do tej z trądzikiem różowatym. Skóra pacjentów z TR zawiera większą liczbę roztoczy *Demodex*, co może wpływać na aktywację receptorów TLR2 (ang. *toll-like receptor 2*), które z kolei wpływają na ekspresję i aktywność kalikreiny 5, przekształcając wyżej wymienioną katelicydynę w jej aktywną postać LL-37. Podkreśla się również możliwe znaczenie bakterii *Bacillus oleronius* (bytujących w organizmach *Demodex*) oraz *Staphylococcus epidermidis*, komensala, który wydaje się pełnić odmienne funkcje u chorych z TR. Częstsze współistnienie trądziku różowatego z niektórymi chorobami przewodu pokarmowego może sugerować wspólne mechanizmy etiopatogenetyczne, w tym te związane ze składem mikrobiomu jelitowego. Badania Chen i wsp. wykazały również różnice w mikrobiomie jelitowym chorych z TR (bez współistniejących chorób przewodu pokarmowego) w porównaniu do osób zdrowych.

Rozpoznanie trądziku różowatego jest diagnozą opartą na wywiadzie z pacjentem oraz obrazie klinicznym, nie dysponujemy bowiem żadnymi testami laboratoryjnymi potwierdzającymi tę chorobę ani metodą leczenia, która spowodowałaby całkowite ustąpienie objawów TR.

Pierwsza współczesna klasyfikacja odmian trądziku różowatego została utworzona w 2002 roku i wyróżniała postać rumieniowo-teleangiektatyczną, grudkowo-krostkową, z dominacją zmian przerostowych, oraz oczną. W 2009 roku National Rosacea Society zaproponowało wytyczne dotyczące leczenia poszczególnych odmian trądziku różowatego, zawartych w opisanym powyżej podziale. W związku z nowymi danymi na temat patogenezy TR, w tym obserwacji dotyczących obecności objawów różnych podtypów u tych samych chorych, dotychczasowa klasyfikacja wymagała uaktualnienia. Obecnie obowiązujący podział, oparty na fenotypie choroby, opublikowany został w 2018 roku przez Gallo i wsp. Autorzy zalecają rozpoznawanie trądziku różowatego na podstawie spełnienia kryteriów diagnostycznych oraz większych i pomocniczych. Za kryteria diagnostyczne jednoznacznie potwierdzające rozpoznanie TR przyjmuje się: utrwalony rumień obecny w centralnej części twarzy, który może okresowo ulegać nasileniu (klinicznie należy

różnicować go z toczniem rumieniowatym, trądzikiem posterydowym oraz łojotokowym zapaleniem skóry), lub zmiany przerostowe (*phyma*). Przy braku występowania kryteriów diagnostycznych na rozpoznanie TR pozwala spełnienie co najmniej dwóch kryteriów większych. Obejmują one: obecność grudek i krost w obrębie centralnej części skóry twarzy, napadowy rumień, obecność teleangiektazji oraz objawy oczne (m.in. obecność teleangiektazji w obrębie brzegów powiek oraz naskrzyk w obrębie spojówek). Kryteria drugorzędowe (mniejsze) obejmują: uczucie pieczenia i/lub kłucia, obrzęk, suchość i złuszczenie skóry centralnej części twarzy oraz objawy oczne (m.in. miodowe strupy u podstawy rzęs i szybki czas rozpadu filmu łzowego). Objawy oczne dotyczą około 50% chorych z trądzikiem różowatym. Poza wymienionymi w kryteriach mogą również występować: suchość, pieczenie, kłucie, wrażliwość na światło, zamglone widzenie i uczucie ciała obcego w oku. Opisane zmiany mogą pojawiać się przed wystąpieniem zmian skórnych. Klinicznie można obserwować obrzęk, zapalenie i teleangiektazje oraz nawracające zapalenia gruczołów w obrębie brzegów powiek (jęczmień). Zaawansowane zmiany w tej postaci trądziku różowatego mogą prowadzić do zapalenia, a także owrzodzeń rogówki, z utratą ostrości wzroku, oraz bliznowacenia.

Podsumowując, zalecenia dotyczące leczenia trądziku różowatego są obecnie związane z terapią znajdującą zastosowanie w leczeniu konkretnych objawów, a nie postaci trądziku. Uaktualnione wytyczne dotyczące leczenia TR zostały przedstawione w 2020 roku. Opis sugerowanych metod leczenia trądziku różowatego przedstawiony w tym rozdziale jest oparty na tych najświeższych danych.

RUMIEŃ

Rumień napadowy (przejściowy)

Rumień napadowy może się pojawiać w przebiegu wielu chorób, np. zespołu rakowiaka, guza chromochłonnego, mastocytoz, a także trądziku różowatego. Występowanie tej formy rumienia może być związane również z menopauzą, spożywaniem alkoholu, a także niektórych leków, np. witaminy PP (B₃). Obecnie nie ma leku zarejestrowanego do leczenia tego objawu chorobowego. Ogólnie zaleca się unikanie czynników wyzwalających rumień, wymienionych w powyższym opracowaniu. Leki *off-label*, które próbowano stosować w napadowym rumieniu, obejmują: klonidynę, beta-blokery, indometacynę, leki przeciwhistaminowe i nalokson. Niestety, żaden z nich nie jest obecnie zalecany w leczeniu napadowego rumienia w przebiegu trądziku różowatego.

Rumień utrwalony i teleangiektazje

Uważa się, że ten typ rumienia w trądziku różowatym powstaje na skutek utrwalonego rozszerzenia naczyń krwionośnych na podłożu stanu zapalnego. Dotychczas w leczeniu tego objawu zostały zarejestrowane jedynie dwa leki. W Polsce do niedawna dostępny był żel z 0,33% brymonidyną, który jest selektywnym agonistą receptorów α_2 o silnym działaniu kurczącym naczyń krwionośne. W badaniach klinicznych prowadzących do jego rejestracji poprawa w zakresie błędnięcia rumienia następowała w ciągu 3 godzin i utrzymywała się do 12 godzin po jednorazowej aplikacji leku. Najczęstsze objawy uboczne po jego zastosowaniu obejmują: podrażnienie, świąd i uczucie pieczenia. Paradoksalnie, u około 20% pacjentów może nastąpić zaostrzenie się rumienia w porównaniu do stanu początkowego. Warto pamiętać, że lek ten jest przeciwwskazany u chorych przyjmujących inhibitory MAO oraz trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne wpływające na przewodnictwo noradrenergiczne. Żel z brymonidyną stosuje się raz dziennie wyłącznie na skórę twarzy. Wszystkie kosmetyki oraz leki należy nakładać dopiero po wyschnięciu zastosowanego żelu. Firma produkująca lek obecnie go nie promuje, stąd też nie jest on dostępny na terenie Polski, w przeciwieństwie do innych krajów Europy. Innym preparatem miejscowym zarejestrowanym do leczenia utrwalonego rumienia w Stanach Zjednoczonych jest 1% żel z chlorowodorkiem oksymetazoliny (aktualnie niedostępny w Polsce). Oksymetazolina jest agonistą receptora α_1A o silnym działaniu kurczącym naczyń i przeciwzapalnym. Profil działań ubocznych jest podobny do brymonidyny, ale częstość ich występowania jest znacznie rzadsza.

Stosowanie laserów oraz innych źródeł światła w leczeniu zmian skórnych u chorych z trądzikiem różowatym powinno być prowadzone jedynie przez specjalistów doskonale zaznajomionych z możliwymi skutkami ubocznymi terapii, zwłaszcza u osób o ciemniejszej skórze lub w przypadku zmian ocznych. W leczeniu rumienia i teleangiektazji u chorych z trądzikiem różowatym istnieją liczne doniesienia na temat skutecznego zastosowania lasera pulsacyjno-barwnikowego oraz diodowego – potasowo-tytanowo-fosforowego (KTP), a także Nd:YAG. W zmniejszeniu napadowego rumienia oraz w leczeniu zmian dotyczących gruczołów tarczowych (Meiboma) w obrębie powiek może być pomocne zastosowanie IPL (ang. *intense pulsed light*).

GRUDKI I KROSTY

Leki zaaprobowane przez FDA (Food and Drug Administration) do leczenia objawów TR w postaci grudek i krost obejmują: preparaty z 15% kwasem azelainowym, 1% krem z iwermektyną, 1% i 0,75% kremy, emulsje i żełe