

Miejscowa antybiotykoterapia w leczeniu trądziku

Topical antibiotics in the treatment of acne

Julia Seniuta, Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii — Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Trądzik pospolity stanowi jeden z najczęstszych powodów wizyty u dermatologa. Etiopatogeneza trądziku jest wieloczynnikowa — wpływają na nią między innymi czynniki hormonalne, genetyczne, zmiana składu łoju, a także kolonizacja jednostek włosowo-łojowych przez *Propionibacterium acnes*. W około 80% przypadków trądzik cechuje się łagodnym przebiegiem, w którym podstawę terapii stanowią leczenie miejscowe i odpowiednia pielęgnacja skóry. Wśród leków miejscowych w terapii trądziku stosuje się antybiotyki, retinoidy, nadtlenek benzoilu i kwas azelainowy. Antybiotyki wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu chemotaksji neutrofilów, produkcji cytokin i funkcji makrofagów, a także na zmniejszeniu liczby *P. acnes* w obrębie gruczołów łojowych. Miejscowo stosowane antybiotyki, w przeciwieństwie do innych leków stosowanych miejscowo, w zasadzie nie mają działania drażniącego. Bardzo ważną ich zaletą jest możliwość stosowania u ciężarnych oraz u dzieci i młodzieży.

Forum Derm. 2017; 3: 2, 49–52

Słowa kluczowe: erytromycyna, klindamycyna, leczenie, *Prionibacterium acnes*

ABSTRACT

Acne vulgaris is one of the most common reason of dermatological consultation. Pathogenesis of acne is multifactorial, including hormonal disturbances, genetic factors, changes in sebum composition, and colonization of hair follicles with *Propionibacterium acnes*. About 80% of acne cases have a mild course, which should be treated with topical therapy and proper skin care. Topical anti-acne drugs include antibiotics, retinoids, benzoyl peroxide, and azelaic acid. Antibiotics have antimicrobial and anti-inflammatory properties. They inhibit chemotaxis of neutrophils, cytokine synthesis and macrophage functioning as well as they decrease the number of *P. acnes* in pilosebaceous units. In contrast to other topical treatment options, topical antibiotics do not cause skin irritation. They can also be safely used in pregnant women as well in children and adolescents.

Forum Derm. 2017; 3: 2, 49–52

Key words: erythromycin, clindamycin, treatment, *Prionibacterium acnes*

WPROWADZENIE

Trądzik jest najczęstszym schorzeniem dermatologicznym u ludzi, a w związku z tym stanowi częstą przyczynę wizyt u dermatologa. Jest to przewlekła, zapalna choroba jednostek włosowo-łojowych, w której dochodzi do powstawania zmian niezapalnych (zaskórników zamkniętych i otwartych) oraz zapalnych (grudek, krost i torbieli), głównie na twarzy, dekolcie i plecach. Wśród osób w wieku 11–30 lat trądzik dotyczy nawet 90–95% populacji. Jednak w ostatnich latach, obok nastolatków, coraz częściej trądzik obserwuje się również u osób po 25. roku życia. Etiopatogeneza trądziku jest wieloczynnikowa; wpływają na nią między innymi: czynniki hormonalne, genetyczne, przerost gruczołów łojowych, zmiana składu łoju, tworzenie zaskórników,

odczyn zapalny, a także kolonizacja jednostek włosowo-łojowych przez *Propionibacterium acnes* [1, 2].

W około 80% przypadków trądzik cechuje się łagodnym przebiegiem, w którym podstawę terapii stanowią leczenie miejscowe i odpowiednia pielęgnacja skóry. W leczeniu zewnętrznym stosuje się leki działające na poszczególne czynniki etiopatogenetyczne. Ważna jest także pielęgnacja skóry, w tym stosowanie niekomedogennych preparatów do mycia skóry, jej nawilżania i tuszowania zmian skórnych [3, 4]. Leczenie miejscowe jest wystarczające u około 60–80% osób z trądzikiem. Terapia taka powinna być jednak prowadzona systematycznie, z reguły przez wiele miesięcy — początkowo bardziej intensywnie do czasu ustąpienia zmian trądzikowych, a następnie rzadziej w formie leczenia

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Adam Reich, prof. nadzw., Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 1, 50–368 Wrocław, tel.: 71 784 22 92, faks: 71 327 09 99, e-mail: adi_medicalis@go2.pl

Tabela 1. Antybiotyki miejscowe oraz preparaty nadtlenu benzoilu dostępne na polskim rynku farmaceutycznym

Substancja czynna	Nazwa preparatu	Producent	Postać	Wielkość opakowania
Cykliczny węglan erytromycyny	Davercin®	Polfa Tarchomin	Żel 25 mg/g (2,5%), roztwór na skórę 25 mg/ml (2,5%)	30 g 30 ml
Erytromycyna	Aknemycin®	Almirall Hermal	Maść 20 mg/g (2%), płyn 20 mg/g (2%)	25 g 25 ml
Klindamycyna	Clindacne®	Pharma Swiss/Valeant®	Żel 10 mg/g	15 g, 30 g
	Dalacin T®	Pfizer Europe®	Emulsja 10 mg/g, płyn 10 mg/g, żel 10 mg/g	30 ml 30 ml 30 mg
	Klindacin T®	Polfa Tarchomin®	Żel 10 mg/g (1%)	30 g
	Normaclin®	Aflofarm Farmacja Polska®	Żel 10 mg/g	15 g, 30 g, 30 g (butelka z pompką)
	Zindaclin®	Crawford Healthcare®	Żel 10 mg/g (1%)	30 g
Nadtlenek benzoilu	Akneroxid 5®	Almirall Hermal	Żel 50 mg/g (5%)	50 g
	Akneroxid 10®	Almirall Hermal	Żel 100 mg/g (10%)	50 g
	Aquaclin®	Galderma	Żel 50 mg/g	30 g
	Benzacne®	Takeda Pharma	Żel 50 mg/g, żel 100 mg/g	30 g 30 g

podtrzymującego. Leki należy stosować na całą powierzchnię zmienionej trądzikowo skóry (nie punktowo), ze względu na obecność niewidocznych mikrozaskórników stanowiących punkt wyjścia aktywnych zmian trądzikowych [5]. Wśród leków miejscowych w terapii trądziku stosuje się antybiotyki, retinoidy, nadtlenu benzoilu i kwas azelainowy [4, 6].

ANTYBIOTYKI MIEJSCOWE STOSOWANE W TRĄDZIKU

Antybiotyki odgrywają ważną rolę w leczeniu miejscowym trądziku. Wskazane są w postaci zaskórnikowo-grudkowo-krostkowej. Leki te wykazują działanie nie tylko przeciwbakteryjne, ale również przeciwzapalne. Mechanizm działania przeciwzapalnego polega na hamowaniu chemotaksji neutrofilów, produkcji cytokin i funkcji makrofagów, a także na zmniejszeniu liczby *P. acnes* w obrębie gruczołów łojowych [6–8]. W przeciwieństwie do nadtlenu benzoilu, kwasu azelainowego czy retinoidów antybiotyki miejscowe zwykle nie powodują objawów niepożądanych w postaci miejscowego podrażnienia (rumienia, złuszczenia czy pieczenia) bądź objawy te są znacznie mniej nasilone. Wśród antybiotyków rekomendowanych w leczeniu miejscowym trądziku poleca się klindamycynę, erytromycynę i cykliczny węglan erytromycyny; nie zaleca się natomiast takich antybiotyków jak tetracyklina, neomycyna czy detreomycyna [6, 8]. Działanie przeciwbakteryjne wykazuje również nadtlenu benzoilu [6, 9]. W tabeli 1 wymieniono antybiotyki miejscowe oraz preparaty nadtlenu benzoilu dostępne na polskim rynku.

Antybiotykoterapia miejscowa jest zazwyczaj bardzo dobrze tolerowana przez pacjentów. Objawy niepożąda-

ne — takie jak świąd, pieczenie, zaczerwienienie, suchość skóry — dotyczą zaledwie 0–5% pacjentów, zwykle ustępują samoistnie i nie wymagają przerywania terapii. Warto zaznaczyć, że erytromycyna i klindamycyna należą do kategorii B według Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*); w razie konieczności mogą być zatem stosowane w okresie ciąży [10–12].

Erytromycyna

Erytromycyna do aplikacji na skórę występuje w formie płynu lub maści (2%). Stosowana w miejscowym leczeniu trądziku od 1974 roku, jest jednym z podstawowych leków w terapii tej jednostki chorobowej. To antybiotyk bakteriostatyczny z grupy makrolidów wytwarzany przez szczep *Saccharopolyspora erythraea* (dawniej *Streptomyces erythraeus*). Mechanizm działania polega na blokowaniu syntezy białek bakteryjnych wskutek odwracalnego wiązania z podjednostką 50S rybosomu, co zaburza proces wydłużania łańcucha polipeptydowego. Ma działanie bakteriostatyczne i przeciwzapalne. W terapii może być stosowana łącznie z nadtlenu benzoilu czy retinoidami.

Cykliczny węglan erytromycyny

Cykliczny węglan erytromycyny dostępny jest w postaci 2,5-procentowego roztworu na skórę i 2,5-procentowego żelu. Stanowiący substancję czynną 11-12-cykliczny węglan erytromycyny A (fluoroerytromycyna) działa nawet 2–3-krotnie silniej przeciwbakteryjnie niż erytromycyna, ma mniejsze minimalne stężenie hamujące (MIC, *minimal inhibitory concentration*), wykazuje trzykrotnie dłuższy okres półtrwania i jest bardziej trwały w kwaśnym środowisku niż

erytromycyna. Działa na niektóre bakterie Gram-ujemne i na wiele bakterii Gram-dodatnich. W mechanizmie działania wykazuje większe powinowactwo do podjednostki 50S rybosomów w porównaniu do erytromycyny. Lek zwykle stosuje się 2 razy dziennie, a leczenie przeciętnie trwa około 4 tygodni przy stosowaniu w postaci roztworu i 6–8 tygodni przy stosowaniu formy żelowej. Jest to lek bezpieczny, aplikowany na skórę praktycznie nie wchłania się do krwi [13–15].

Klindamycyna

Klindamycyna do stosowania miejscowego dostępna jest w postaci żelu, emulsji lub płynu zazwyczaj w stężeniu 1%. Zaleca się jej stosowanie po 12. roku życia. Klindamycyna jest półsyntetyczną pochodną linkomycyny o działaniu głównie bakteriostatycznym oraz bakteriobójczym, zależnie od stężenia w miejscu zakażenia i od wrażliwości drobnoustroju. Mechanizm przeciwbakteryjnego działania polega na blokadzie syntezy białka przez łączenie z podjednostką 50S rybosomu i na zaburzaniu procesu wydłużania łańcucha polipeptydowego. Przenika do wnętrza fagocytów, ułatwiając wewnątrzkomórkowe zabijanie drobnoustrojów.

ZASADY LECZENIA MIEJSCOWYMI ANTYBIOTYKAMI

Jak wspomniano powyżej, do podstawowych zalet miejscowych antybiotyków należą ich skuteczność oraz dobra tolerancja. W trakcie stosowania miejscowych antybiotyków bardzo rzadko obserwuje się występowanie działań niepożądanych. Preparaty miejscowe z antybiotykami (klindamycyną i erytromycyną) nie wywołują reakcji fototoksycznych i fotoalergicznymi, rzadko powodują zaczerwienienie, pieczenie i łuszczenie skóry, zatem mogą być aplikowane o każdej porze dnia.

Podstawowym ograniczeniem antybiotyków stosowanych miejscowo w trądziku jest możliwość wystąpienia lekooporności, dlatego ich stosowanie powinno być rozsądne. Zjawisko lekooporności dotyczyć może nie tylko *P. acnes*, ale też innych bakterii występujących na skórze, jak *Staphylococcus haemolyticus* czy *S. epidermidis*. Wobec tego ważne jest odpowiednie stosowanie antybiotyków. Powinny one być wdrażane w sytuacjach, gdy są niezbędne w terapii — głównie w przypadku zmian zapalnych. Ich stosowanie powinno być regularnie oraz odpowiednio długie. Należy unikać zbyt krótkiego i zbyt długiego ich stosowania. Terapię należy zakończyć w momencie ustąpienia zmian zapalnych, z reguły nie dłużej niż po 12 tygodniach, a w sytuacji braku efektu działania w tym czasie należy dokonać zmiany leku zewnętrznego albo zastosować antybiotykoterapię doustną.

W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju antybiotykkooporności należy unikać monoterapii antybiotykiem miejscowym, co dotyczy fazy leczenia zarówno aktywnego, jak

i podtrzymującego. Nie należy też jednocześnie stosować antybiotykoterapii ogólnej i miejscowej, gdyż zwiększone jest wówczas ryzyko powstania lekooporności. W celu zmniejszenia ryzyka antybiotykkooporności na miejscowe antybiotyki obecnie zaleca się stosować nadtlenek benzoilu równolegle z antybiotykiem lub pomiędzy okresami leczenia antybiotykiem przez 5–7 dni. W ten sposób można zmniejszyć ryzyko rozwoju antybiotykkooporności, a nawet eliminować istniejące szczepy odporne na dany antybiotyk [16–18]. Zaletami tak prowadzonej terapii są niewątpliwie: szybsze i skuteczniejsze ustępowanie zmian trądzikowych (komplementarne działanie tych preparatów), ograniczenie lekooporności bakterii oraz dobra tolerancja terapii. Alternatywnie można stosować terapię łączoną z wykorzystaniem miejscowego retinoidu.

Jak wspomniano, terapia skojarzona zwiększa skuteczność leczenia i skraca czas trwania terapii. Wyróżnia się kilka jej form:

- stosowanie różnych preparatów zależnie od pory dnia (jeden preparat na dzień, inny na noc),
- kurację naprzemienną lekami z różnych grup,
- stosowanie preparatów łączonych.

Zaletą preparatów łączonych jest synergistyczne działanie poszczególnych składników oraz wygoda dla pacjenta, a co za tym idzie — lepsza współpraca i lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich [19]. Wśród preparatów miejscowych można znaleźć następujące połączenia:

- erytromycyna 2% i izotretynoina 0,05%,
- erytromycyna 4% i tretynoina 0,025%,
- erytromycyna 4% i octan cynku 1,2%,
- klindamycyna 1% i tretynoina 0,025%,
- nadtlenek benzoilu 3% i klindamycyna 1%,
- nadtlenek benzoilu 5% i klindamycyna 1%,
- nadtlenek benzoilu 2,5% i adapalen 0,1%.

Niektóre spośród preparatów łączonych znajdują zastosowanie w profilaktyce lekooporności, np. łączony preparat erytromycyny 4% z octanem cynku 1,2% działał na *P. acnes* odporne na erytromycynę [20]. Zastosowanie połączenia antybiotyku z retinoidem zwiększa penetrację antybiotyku, a tym samym zwiększa skuteczność terapii. Większą efektywnością działania niż przy zastosowaniu osobno cięszą się też preparaty łączone antybiotyku z nadtlenkiem benzoilu. W jednym z badań wykazano, że połączenie to wykazuje szersze działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze niż przy stosowaniu leków oddzielnie [21]. Wykazano jego większą skuteczność w redukowaniu zmian zapalnych i niezapalnych, szybkie działanie (widoczne już po 2 tygodniach terapii) i dobrą tolerancję leczenia [22]. Skuteczne jest również połączenie adapalenu z nadtlenkiem benzoilu, które redukuje zmiany zapalne i niezapalne; jego działanie często widać już po tygodniu terapii [23]. Preparaty złożone ograniczają także skórną populację *P. acne*, a u niektórych pacjentów powodują eradykację *P. acne* [24].

Jednakże terapia skojarzona preparatami łączonymi ma także pewne wady, gdyż stosując te preparaty, jesteśmy niejako skazani na z góry ustalone stężenia poszczególnych substancji czynnych. Z kolei dzięki terapii skojarzonej z zastosowaniem preparatów jednoskładnikowych istnieje możliwość dostosowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Przykładem takiej metody terapii jest aplikacja retinoidu co drugi lub trzeci dzień, w celu zminimalizowania działań niepożądanych przy jednoczesnym codziennym aplikowaniu antybiotyku miejscowego, bądź rozpoczynanie leczenia od niższych niż w preparatach łączonych stężeń retinoidu lub nadtlenku benzoilu celem poprawy tolerancji leczenia. Takiej możliwości nie doją preparaty złożone. W przypadku preparatów łączonych częściej także stwierdza się występowanie objawów niepożądanych, głównie na początku terapii. Większe nasilenie objawów niepożądanych jest stwierdzane z reguły w pierwszych 2 tygodniach leczenia u około 20% stosujących preparaty złożone, później jednak częstość objawów niepożądanych znacznie się zmniejsza i w 9.–12. tygodniu dotyczą one jedynie około 1% badanych [25].

PODSUMOWANIE

Miejscowe antybiotyki nadal pozostają kluczowym elementem terapii miejscowej trądziku. Są lekami z wyboru w łagodnym i umiarkowanym trądziku grudkowo-krostkowym. Miejscowo stosowane antybiotyki są lekami bezpiecznymi, rzadko powodują występowanie działań niepożądanych. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych miejscowo praktycznie nie powodują takich objawów niepożądanych, jak rumień czy złuszczenie. Bardzo ważną ich zaletą jest możliwość stosowania u ciężarnych (kategoria B) oraz u młodych nastolatków. W leczeniu miejscowym trądziku stosuje się klindamycynę, erytromycynę oraz cykliczny 11,12-węglan erytromycyny. Z uwagi na ryzyko rozwoju antybiotykooporności antybiotyki miejscowe w leczeniu trądziku powinny być stosowane w skojarzeniu z nadtlenkiem benzoilu lub retinoidami miejscowymi. Skojarzone stosowanie preparatów jednoskładnikowych pozwala lekarzowi na indywidualizację terapii, dostosowanie jej do potrzeb pacjenta, rodzaju trądziku czy też stopnia ciężkości choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Medical Electron Microscopy*. 2001; 34(1): 29–40, doi: [10.1007/s007950100002](https://doi.org/10.1007/s007950100002).
2. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(8): 1261–1268, doi: [10.1111/jdv.13776](https://doi.org/10.1111/jdv.13776), indexed in Pubmed: [27514932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514932/).
3. Seaton E. Recommended treatment options in acne management. *Prescriber*. 2006; 17(17): 44–55, doi: [10.1002/psb.416](https://doi.org/10.1002/psb.416).
4. Placek W, Romańska-Gocka K, Grzanka A. Leczenie miejscowe trądziku. *Przegl Dermatol*. 2011; 98: 442–448.
5. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 1188–1199, doi: [10.1542/peds.2005-2022](https://doi.org/10.1542/peds.2005-2022), indexed in Pubmed: [16951015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16951015/).

6. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5): 945–73. e33, doi: [10.1016/j.jaad.2015.12.037](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037), indexed in Pubmed: [26897386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897386/).
7. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol*. 2005; 153(2): 395–403, doi: [10.1111/j.1365-2133.2005.06614.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06614.x), indexed in Pubmed: [16086756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086756/).
8. Dreno B. Topical Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris. *Drugs*. 2004; 64(21): 2389–2397, doi: [10.2165/00003495-200464210-00002](https://doi.org/10.2165/00003495-200464210-00002).
9. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2008; 21(3): 187–195, doi: [10.1111/j.1529-8019.2008.00190.x](https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.00190.x), indexed in Pubmed: [18564249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18564249/).
10. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol*. 2006; 16(1): 48–55, indexed in Pubmed: [16436342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436342/).
11. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, et al. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2000; 143(3): 498–505, indexed in Pubmed: [10971320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971320/).
12. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, et al. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther*. 2002; 24(7): 1117–1133, indexed in Pubmed: [12182256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182256/).
13. Szepietowski J, Kapińska-Mrowiecka M, Kaszuba A, et al. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Ogólnego. *Przegl Dermatol*. 2012; 99: 649–673.
14. Bojarska-Dahlig H, Sławinski W, Roślik-Kamińska D, et al. L-aspartate of erythromycin A cyclic 11,12-carbonate, a new semisynthetic erythromycin derivative. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976; 29(9): 907–914, indexed in Pubmed: [1033178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1033178/).
15. Jelaszewicz J. Davercin cykliczny węglan erytromycyny — nowy oryginalny polski antybiotyk. *Biuro Wydawnicze, Chemia, Warszawa* 1981.
16. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs*. 2003; 63(15): 1579–1596, indexed in Pubmed: [12887264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887264/).
17. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(5 Suppl): S1–S50, doi: [10.1016/j.jaad.2009.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019), indexed in Pubmed: [19376456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19376456/).
18. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(3 Suppl): S200–S210, indexed in Pubmed: [12963896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12963896/).
19. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Trądzik pospolicie: leczenie miejscowe preparatami prostymi w terapii naprzemiennej. *Dermatol Prakt*. 2010; 4: 3–12.
20. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, et al. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol*. 1994; 130(3): 329–336, indexed in Pubmed: [8148274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8148274/).
21. Burkhart CG, Burkhart CN, Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br J Dermatol*. 2006; 154(2): 341–344, doi: [10.1111/j.1365-2133.2005.06924.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06924.x), indexed in Pubmed: [16433807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16433807/).
22. McKeage K, Keating GM. Clindamycin/benzoyl peroxide gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9(3): 193–204, indexed in Pubmed: [18429651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18429651/).
23. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, et al. Adapalene-BPO Study Group. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(5): 791–799, doi: [10.1016/j.jaad.2007.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.006), indexed in Pubmed: [17655969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17655969/).
24. Leyden JJ, Preston N, Osborn C, et al. In-vivo Effectiveness of Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel on Antibiotic-sensitive and Resistant Propionibacterium acnes. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011; 4(5): 22–26, indexed in Pubmed: [21607190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21607190/).
25. Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(9): 899–905, indexed in Pubmed: [17941361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941361/).