

Комбинированный метод лечения угревой болезни

Дымо В. Н.

Николаевский кожно-венерологический диспансер

КОМБІНОВАНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Дымо В.М.

На підставі результатів спостереження 26 хворих на вугрову хворобу, показано ефективність антибіотику Азитроміцин-Нортон та препарату місцевої дії Дуак гель при цій патології. Доведено високу якість лікування при використанні Дуак гель та в комбінації його з Азитроміцин-Нортон.

THE COMBINED METHOD OF TREATMENT OF ACNE VULGARIS

Dymo V. N.

On the basis of observations of 26 patients with acne vulgaris, the antibiotic Azithromycin-Norton and local action preparation Duak gel efficiency at this pathology has been demonstrated. High quality of the treatment using Duak gel and its combination with Azithromycin-Norton has been proved.

Угревая болезнь (УБ) – это хроническое воспалительное заболевание сальных желёз и волосяных фолликулов, наиболее часто встречающееся у лиц активного репродуктивного возраста. УБ развивается в подростковом периоде; её клинические проявления отражают изменения всего организма, а не являются лишь локальным дефектом. Клинические проявления УБ, которые отмечаются у 90 % подростков, обычно проходят в течение 4-5 лет; более значительно выраженные изменения могут сохраняться в течение 12 лет, тяжелые проявления – 40-50 лет [1]. Причинами возникновения угрей считают:

- гипертрофию и гиперсекрецию сальных желёз;
- аномалию кератинизации устьев волосяных фолликулов;
- наличия микрофлоры на поверхности кожи и на волосяных фолликулах;
- воспалительные реакции окружающих тканей.

Угри (*akne*) возникают у больных жирной или смешанной формой себореи в период полового созревания, чаще – у мальчиков. Наиболее частой флорой при угрях являются:

- анаэроб – коринебактерия акне;
- аэроб – золотистый стафилококк;
- дрожжеподобные липофильные грибы рода *Malassezia*.

Повышение салоотделения связывают с изменениями в регуляции соотношений андрогенов

и эстрогенов; последние имеют большое значение в регуляции кожного сала. Даже небольшие дозы андрогенов способны подавлять большие дозы эстрогенов. Кроме андрогенов и эстрогенов, на салообразование и салоотделение влияет ещё ряд гормонов, которые связываются с соответствующими белками. Установлено, что возникновение угрей зависит от гиперсекреции сальных желёз, однако многие причины их развития ещё неизвестны. Так, например, непонятно, почему после исчезновения угрей в возрасте 20-25 лет салоотделение может не уменьшаться. По-видимому, существуют и другие факторы, вызывающие нарушение кератинизации и возникновение угрей. Одним из них является наличие микрофлоры на поверхности кожи и в волосяных фолликулах. Коринебактерия акне и золотистый стафилококк выделяют фермент липазу (в результате накопления которой происходит гидролиз кожного сала в свободные жирные кислоты), вызывая в фолликулах воспаления. У больных с угрями обнаруживается высокий титр антител к коринебактериям акне. Имеются исследования, в которых не прослеживается прямая зависимость между количеством бактерий и тяжестью угрей (кроме раннего детского возраста). Большое значение в возникновении угрей придаётся также наличию бактерий не на поверхности кожи, а в самом волосяном фолликуле, а также выработке биологически активных веществ бактериями [2].

Цель настоящего исследования – изучение эффективности лечения угревой болезни комбинированным методом с применением оригинального препарата Азитромицин–Нортон и наружного средства Дуак гель, представляемого в Украине компанией «Стифел».

Наш выбор остановился на препарате Азитромицин–Нортон (Канада), т. к. он представляет собой производное макролида – эритромицина, но, в силу своих структурных особенностей (дополнительный атом азота), он был выделен в отдельную группу азалидов и до сих пор остаётся основным представителем этой новой группы антибиотиков. Для азитромицина характерен довольно продолжительный период полувыведения из тканей (60 ч. после применения в дозе 500 мг). Азитромицин обнаруживается в воспалённых тканях уже через несколько часов после приёма и сохраняется в высоких эрадикационных концентрациях в течение нескольких дней [3]. Взаимодействие макролидов на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на диапедез активированных липополисахаридами бактерии лейкоцитов в инфекционный очаг, т. е. уменьшается избыточная индукция тканей, которая может приводить к замещению соединительной тканью в последующем. Азитромицин способен уже на раннем этапе подавлять трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов иммуноцитов, что имеет безусловное значение для уменьшения индуктивных процессов в очаге воспаления. Азитромицин также действует опосредованно, замедляя сам процесс миграции лейкоцитов путём подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез [6].

Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них в сравнении с кларитромицином и эритромицином, что в большей степени повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. С этой точки зрения, Азитромицин, как более долгосрочный и избирательный агент, несомненно, имеет большие перспективы повлиять на воспаление, в том числе и хроническое или длительно текущее.

Азитромицин вызывает дегрануляцию нейтрофилов и стимулирует «оксидативный взрыв» (потребление кислорода, необходимое для осуществления функций макрофагов). Доказа-

тельствами дегрануляции нейтрофилов является повышение уровня лизосомальных ферментов в плазме крови и снижение – в макрофагах после приёма первой дозы азитромицина [7]. После стандартного курса антибиотикотерапии (по 500 мг азитромицина в сутки в течение нескольких дней) уровень ферментов в крови остаётся некоторое время высоким; одновременно по механизму обратной связи происходит накопление гранул в нейтрофилах, что обеспечивает пролонгацию антиинфекционной защиты. Полученные результаты являются также и биохимическим доказательством проведения высокодозной комбинированной антибиотикотерапии [4].

Все выше перечисленные факторы сформировали «идеальные показатели», которыми следует руководствоваться при выборе данного антибиотика:

- микробиологическая эффективность не менее, чем 95 %;
- безопасность, включая возможность применения у беременных;
- простота в употреблении (желательно однократно);
- минимальное влияние на стиль жизни пациента;
- минимум побочных реакций;
- низкая вероятность случайного пропуска приёма лекарства.

С учётом того, что угревая болезнь требует длительной терапии, препарат с периодом полувыведения несколько дней идеален для амбулаторного лечения пациентов, которые, в силу своей занятости либо особенностей характера, не могут регулярно выполнять процедуры в течение дня, а тем более – выдержать весь курс терапии.

Для местного лечения мы применяли препарат Дуак («Стифел», Великобритания) в виде геля. Основным действующим веществом данного препарата является бензоил пероксид, относящийся к химическому классу пероксидов. Бензоил пероксид оказывает мощное антибактериальное действие на широкий круг грампозитивных микроорганизмов (в том числе – на стафилококки), устойчивый к действию пенициллина, стрептомицина, левомецетина, эритромицина и других антибиотиков [5]. Вот уже пятое десятилетие бензоил пероксид назначают при акне; отмечена минимальная резистентность микроорганизмов к этому соединению. Кроме

антисептического действия, бензоил пероксид обладает себосупрессивным и кератолитическим действием.

Однако применение этого средства в качестве монотерапии акне часто сопровождается сухостью и раздражением кожи. Наиболее целесообразно применение бензоил пероксида в комбинации с антибиотиками, когда потенцируются антимикробные действия и снижается резистентность микроорганизмов. Таким антибиотиком является второе основное действующее вещество препарата Дуак гель – клиндамицина фосфат, который относится к классу линкозамидов. Препарат обладает высокой бактерицидной активностью, действует на лекарственно-резистентные штаммы, обладает высоким антимикробным действием [8].

Дополнительными веществами, входящими в состав геля, являются диметикон и глицерин, которые достоверно уменьшают трансдермальную потерю воды, способствуют гидратации и сохранению барьерных свойств кожи. Диметикон создаёт окклюзионный эффект, не даёт воде испаряться; глицерин удерживает воду в коже.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 26 пациентов с угревой болезнью (18 мужчин и 8 женщин), преимущественно – со средней и тяжелой степенью выраженности процесса. Преобладали лица юношеского возраста – 21 (80 %) больных, остальные (20 %) были в возрасте 21-45 лет (это ещё раз говорит о том, что угревая болезнь – не только подростковая проблема). Давность заболевания составила в среднем 4,5 года. Все больные ранее проходили эпизодическое лечение у дерматолога по месту жительства; весь комплекс терапии сводился к применению местных лекарственных средств, которые не оказали желаемого эффекта.

Большинство пациентов были настроены на короткий и эффективный курс лечения, не имея возможности длительно и упорно лечиться (напряжённая учёба и работа). Никто из больных ранее не применял антибиотика азитромицин в какой либо форме (таблетки, капсулы, суспензия), а также местных средств, содержащих бензоил пероксид. Пациенты были распределены на две группы.

Больные первой группы (15 человек) применяли Азитромицин–Нортон на протяжении первых 8 недель в разовой дозе 500 мг один раз

в сутки в первые три дня недели (понедельник, вторник, среда) с последующим перерывом четыре дня, за один час до или через два часа после еды. На протяжении следующих четырёх недель дозу препарата снижали до 500 мг один раз в сутки два раза в неделю (понедельник, вторник) с пятидневным интервалом. Последние 4 недели пациентам назначали Азитромицин–Нортон один раз в неделю (по понедельникам). Таким образом, общий курс приёма Азитромицина–Нортон составил 16 недель. Одновременно больные применяли местно Дуак гель – один раз в день вечером на поражённые участки после тщательного очищения и промывания кожи водой. Гель наносился осторожно, тонким слоем до полного всасывания. Курс лечения составил десять недель.

Пациенты второй (контрольной) группы (8 человек) получали стандартную терапию Докси-М-Ратиофарм (ФРГ) по 100 мг один раз в сутки после еды 6 недель. Одновременно обрабатывали кожу салициловым спиртом 2-3 раза в день.

Результаты и их обсуждение. Целью лечения было полное клиническое разрешение воспалительных элементов угревой сыпи и возможная коррекция послевоспалительных изменений, а также достижение стойкой клинической ремиссии. Изучали также скорость регресса папулопустулезных высыпаний и снижение интенсивности гиперемии очагов поражения. Побочные явления и осложнения оценивали на основании жалоб больных во время визитов к врачу.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая индивидуальной непереносимости и аллергических реакций на препараты в основной группе.

У 12 (66 %) пациентов первой группы наблюдалось значительное улучшение в первые 3 недели лечения с обратным развитием до 70 % папулопустулезных высыпаний. Максимальная их очистка (90 %) наступала к 10-й неделе лечения. Остаточные явления (гиперпигментация кожи, незначительные рубцовые изменения) были результатами обратного развития угревой болезни. У 6 (33 %) больных отмечалось замедленное обратное развитие высыпаний; при этом, наряду с подвергающимися обратному развитию старыми элементами, периодически появлялись новые папулопустулезные формы.

Из побочных эффектов следует отметить

чувство дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта (метеоризм, боли в животе) у трёх (13 %) пациентов. Данные явления не препятствовали дальнейшему лечению и купировались самостоятельно. Следует также отметить, что высыпания на спине разрешались более медленно, т. к. больные больше внимания уделяли лицу, а обработку спины (из-за неудобства) иногда пропускали.

В контрольной группе отмечалось:

- значительное улучшение в первые 6 недель

Выводы

1. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о достаточной эффективности комплексного лечения угревой болезни комбинацией препаратов Азитромицин–Нортон (*per os*) и Дуак гель (местное применение). Все пациенты закончили полный курс лечения, что свидетельствует о хорошей комплаентности при приеме лекарств.

2. Пульс-терапия угревой болезни препаратом Азитромицин–Нортон оказалась гораздо более приемлемой для пациентов, чем ежедневный приём Докси-М-Ратиофарм в течение 6 недель.

3. Положительный результат лечения был зафиксирован в 66 % случаев в группе, получав-

наблюдения – у четырёх (50 %) пациентов с обратным развитием до 60 % папулопустулезных высыпаний;

- замедленное обратное развитие высыпаний – у двух (25 %) пациентов.

У двух пациентов отмечались явления дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, но они были не выражены и позволили пациентам завершить полный курс лечения. Таким образом, побочные эффекты Докси-М-Ратиофарм наблюдались у двух (25 %) пациентов.

шей Азитромицин–Нортон + Дуак гель, против 50 % в – контрольной группе с применением Докси-М-Ратиофарм.

4. Побочные эффекты в процессе лечения препаратом Азитромицин–Нортон встречались гораздо реже и составили 13 %, против 25 % в контрольной группе, которая лечилась препаратом Докси-М-Ратиофарм.

5. Азитромицин–Нортон не является фототоксичным антибиотиком, что позволяет применять его круглосуточно независимо от сезона.

6. Изучение уникальных свойств Дуак геля – перспективное направление, требующее серьезных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни – М.: Медицина, 1999. – 399с.
2. Проценко Т.В. Концептуальные подходы к лечению и профилактике акне // *Medicus Amicus*. - 2004. - № 2. - С. 10.
3. Коган Б.Г., Терлецкий В.Б., Терлецкий Р.В. Азитромицин в лечении угревой болезни // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* - 2005. - № 2 (17). - С. 57-59.
4. Кубанова А.А., Кусина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. — М.: Литерра, 2005. - С. 550-552.
5. Bendtzen K., Diamant M., Faber V. Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A // *Cytokine*. - 1990. – Vol. 2. – P. 423-429.
6. Nicoletti F, Zaccone P, Di Marco R. et al. Effects of sodium fusidate in animal models of insulin-dependent diabetes mellitus and septic shock // *Immunology*. - 1995. – Vol. 85. – P. 645-650.
7. Singhi M.K., Ghiya B.C., Dhabhai R.K. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* - 2003. – Vol. 69, No 4. – P. 274-276.
8. Adolfo C, Fernandez-Obregon M.D. Azithromycin for the treatment of acne // *Int J Dermatol.* - 2000. – Vol. 39. – P. 45-50.