

Клинический опыт применения 1% геля клиндамицина при папулопустулезных акне

М.В.Горячкина, Т.А.Белоусова, В.В.Владимиров, Е.Ю.Вертиева
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

В подростковом возрасте практически каждый человек сталкивался с проблемой угревых высыпаний. У одних появление акне носит транзиторный характер, в то время как у других заболевание имеет длительное и тяжелое течение. Пик заболеваемости, как правило, приходится на возраст 12–16 лет. У юношей высыпания появляются на 1–2 года позже, чем у девушек, и носят более распространенный и тяжелый характер. В 12-летнем возрасте акне наблюдается у 37,1% девочек и 15,4% мальчиков, а уже в 16 лет соответственно у 38,8 и 53,3%. После 24–25 лет у большинства людей происходит самопроизвольное обратное развитие угревой сыпи. Однако в последние годы, по данным Е.А.Аравийской и соавт., растет число пациентов с поздним акне, особенно среди женщин, у которых угревые высыпания встречаются после 25–40 лет. В ряде европейских исследований отмечено, что в настоящее время акне встречается в 51% случаев у женщин 20–29 лет, а у женщин в возрасте 25–40 лет угревые высыпания выявляются в пределах от 41 до 54% случаев [1–8].

В настоящее время выделяют 4 основных патогенетических механизма, участвующих в развитии акне: гиперандрогению (истинную или рецепторную), фолликулярный гиперкератоз выводного протока сально-волосяного фолликула, микробное обсеменение (главным образом *Propionibacterium acnes*) и воспаление, причем последнему отводится ведущая роль. Считается, что интерлейкин-1 α (чья активность выявляется до формирования микрокомедона – основного элемента при акне) регулирует процессы фолликулярной гиперкератинизации посредством влияния на концентрацию α -линоленовой кислоты и активность пролиферации фолликулярных кератиноцитов. Известно также, что провоспалительная активность *P. acnes* выше, чем у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus*, а в последние годы обнаружено, что только штаммы RT4 и RT5 *P. acnes*

являются патогенными и именно они преобладают у пациентов с угревыми высыпаниями [9–11].

Наиболее распространенной клинической формой акне является среднетяжелая (папулопустулезная), которая встречается у 70–80% пациентов. Комедональная форма (самая легкая) и наиболее тяжелое проявление акне – конглобатные угри встречаются у 10–20% больных. Высыпания располагаются на открытых участках кожи в области лица, верхней части груди и спины, где имеется большое количество сальных желез [5, 8, 12].

Особая локализация процесса на открытых участках кожи доставляет пациентам, особенно девушкам и женщинам, глубокие психологические страдания, снижая самооценку, негативно влияя на качество жизни, социальный статус, профессиональную деятельность, личную жизнь. В ряде отечественных и зарубежных исследований было выявлено, что пациенты с акне имеют высокую частоту психоэмоциональных расстройств (тревога, депрессия, ипохондрическая и астеноневротическая симптоматика). W.Bowe и соавт. подробно описали дисморфофобические расстройства (убежденность в наличии физического недостатка или уродства) среди пациентов с акне, подчеркнув, что такие больные имеют высокий риск попыток самоубийства, а также могут нести угрозу для своих лечащих врачей [12–15].

Существует большое количество разнообразных классификаций угревых высыпаний, однако общепризнанной классификации акне до настоящего времени не разработано. Наиболее удобной и часто используемой в дерматологической практике является классификация, предложенная Американской академией дерматологии (модификация М.А.Самгина и С.А.Монахова), согласно которой различают следующие степени тяжести акне [13]:

- 1-я – характеризуется наличием комедонов (закрытых и открытых) и до 10 папул;
- 2-я – комедоны, папулы, до 10 пустул;
- 3-я – комедоны, папулопустулезная сыпь, до 3 узлов;
- 4-я – выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Вопрос об эффективной терапии акне до сих пор остается актуальным. Рационально подобранная терапия дерматоза не только способствует регрессу акне-элементов, но и ведет к снижению коморбидных дерматозу тревоги, депрессии, ипохондрии, что позволяет больным обрести психоэмоциональный комфорт, уверенность в своих силах, повысить самооценку, гармонизировать межличностные и сексуальные отношения.

В основе успешного лечения акне лежит комплексное воздействие на основные патогенетические звенья заболевания. Как правило, терапия преследует следующие цели: снижение повышенной секреции кожного сала, нормализацию цикла ороговения клеток, эрадикацию *P. acnes*, купирование воспаления, нормализацию уровня андрогенов при их повышенных показателях. Выбор методов лечения основывается на адекватной клинической оценке степени тяжести заболевания, типа кожи, наличии сопутствующей патологии, опыта предыдущей терапии, пола и возраста пациента.

При легкой форме акне целесообразно назначение только топической терапии, воздействующей на определенные звенья патогенеза заболевания, в зависимости от преобладания тех или иных акне-элементов. Широко применяются топические ретиноиды, препараты азелаиновой кислоты, антибактериальные и противовоспалительные средства, местные антибиотики, а также комбинированные препараты. При угрях средней степени выраженности назначают местные средства в сочетании с системными антибиотиками или комбинированными оральными контрацептивами (КОК) с антиандрогенным эффектом (альтернатива у женщин). При тяжелых формах акне показано назначение системных рети-

ноидов, таких как изотретиноин, в случае наличия к нему противопоказаний лечение проводится как при папулопустулезной форме акне (см. таблицу).

Так как среди клинических проявлений угревой болезни наиболее часто встречается папулопустулезная форма акне, базовыми препаратами уже на протяжении 30 лет у большинства пациентов были и остаются антибиотики системного и наружного применения. Антибиотики оказывают бактериостатическое действие на *P. acnes* за счет ингибирования синтеза бактериальных белков. Эти препараты оказывают наиболее эффективное действие на воспалительную стадию акне. Механизм противовоспалительного действия у них следующий: ингибция *P. acnes* приводит к уменьшению концентрации свободных жирных кислот (до 50% от исходной) в кожном сале и экстрацеллюлярных липаз, кроме того, препараты угнетают хемотаксис нейтрофилов, а также подавляют активность провоспалительных цитокинов и металлопротеаз [16, 17].

При лечении акне антибиотиками следует придерживаться следующих рекомендаций:

- Топические антибиотики показаны для лечения папулопустулезной формы акне легкой и среднетяжелой степени.
- При назначении антибиотиков целесообразно учитывать весь спектр их антимикробного действия, так как *P. acnes* является не единственным микроорганизмом, ответственным за развитие воспалительных реакций у пациентов с угревыми высыпаниями.

- Длительность терапии должна быть в среднем 6–8 нед, максимально до 18 нед, однако в случае непереносимости и неэффективности других средств лечение может быть продолжено до 6 мес.
- Не следует назначать антибиотики в качестве монотерапии.
- Целесообразно комбинировать антибиотики с бензоила пероксидом (БПО) или адапаленом для повышения эффективности терапии; женщинам с гормональной терапией БПО также нужно назначать между курсами антибиотиков с целью уменьшения микробной резистентности.
- Следует избегать назначения разных по химической структуре антибиотиков при пероральном и местном применении.
- Не следует менять антибиотики в ходе курса терапии акне [16].

Одним из наиболее эффективных топических антибиотиков, применяемых для лечения угревых высыпаний, является 1% гель клиндамицина. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению акне 2011–2014 гг. клиндамицин является препаратом 1-й линии (наибольшая доказанная клиническая эффективность) в терапии папулопустулезного акне легкой и среднетяжелой степени. Клиндамицин – это антибиотик группы линкозамидов для местного применения. Препарат выпускается в виде 1% геля, что является наиболее удобной лекарственной формой для применения у больных с жирной кожей. Препарат высокоактивен в отношении аэробных грамположительных (исключая энтерококки) и анаэробных микроорга-

низмов, включая *P. acnes*. Клиндамицин оказывает бактериостатическое действие, а в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов – бактерицидное. Механизм его действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом. При акне препарат препятствует колонизации сально-волосяного фолликула *P. acnes*, что приводит к уменьшению воспаления. Инактивация бактериальных липаз ведет к снижению концентрации свободных жирных кислот, что реализуется уменьшением комедонообразования. Кроме того, 1% гель клиндамицина оказывает противовоспалительное действие, препятствуя хемотаксису нейтрофилов [18].

По данным клинических исследований, проведенных в России и за рубежом, препарат демонстрирует высокую эффективность и системную безопасность. Так, при лечении клиндамицином (в среднем около 6 нед) количество воспалительных элементов уменьшается на 50% и более у 2/3 больных. Биодоступность клиндамицина при наружном использовании низкая, поэтому системные побочные эффекты не выражены. Возможны сухость, шелушение и гиперемия в зоне нанесения, но они, как правило, незначительны и не требуют отмены препарата.

Клиндамицин разрешен к приему с 12 лет, применение его при беременности и грудном вскармливании ограничено. Наружная терапия клиндамицином не вызывает гиперчувствительности и фоточувствительных реакций кожи, следовательно, препарат можно смело

Основные схемы лечения акне (Европейские клинические рекомендации по лечению акне, 2011–2014)				
Препараты	Комедональное акне	Папулопустулезная форма акне легкой и средней степени тяжести	Папулопустулезная форма акне тяжелой степени, единичные узлы	Узеловатокистозные угри
1-й линии	–	Адапален + БПО/БПО + клиндамицин	Изотретиноин	Изотретиноин
2-й линии	Топические ретиноиды	Азелаиновая кислота/БПО/ топические ретиноиды/ системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + адапален + БПО	Системные антибиотики + азелаиновая кислота
3-й линии	Азелаиновая кислота/БПО	Голубой свет/цинк внутрь; топический эритромицин + изотретиноин/топический эритромицин + третиноин/системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + азелаиновая кислота; системные антибиотики + адапален + БПО	Системные антибиотики + БПО	Системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + адапален + БПО
Альтернатива для женщин	–	–	КОК с антиандрогенным эффектом + топическая терапия/КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики	КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики

применять в период активной инсоляции [18–20].

Известно, что в настоящее время проблемой современной терапии инфекционных заболеваний является антибиотикорезистентность, которая существенно снижает эффективность лечения и приверженность терапии. Длительное и не всегда рациональное применение антибиотиков привело к тому, что *P. acnes* и *Propionibacterium granulosum* приобрели невосприимчивость к макролидам, благодаря закрепившейся мутации (локус 23S р-РНК), и тетрациклинам (мутация в локусе 16S р-РНК). По данным ряда клинических исследований, проводившихся в Сингапуре, Японии и Корее, резистентность бактерий *P. acnes* к эритромицину является довольно высокой, в то же время резистентность к клиндамицину остается низкой. В российском исследовании по изучению устойчивости флоры кожи к антибиотикам было показано, что устойчивость патогенных бактерий кожи к препаратам эритромицина в 2 раза выше, чем к клиндамицину [21–23].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечается высокая эффективность наружных препаратов клиндамицина в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая *P. acnes*. Ранее было показано, что топические препараты с клиндамицином отличаются более высокой комплаентностью по сравнению с топическим тетрациклином [23].

Приводим собственные клинические наблюдения эффективности 1% клиндамицина в форме геля (Далацин) у больных акне.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка А., 23 года, обратилась с жалобами на повышенную жир-

ность кожи, высыпания в области лица (в основном в области щек, а также подбородка и лба). Дебют заболевания имел место в 17 лет. Пациентка связывает обострения кожного процесса с приемом шоколада, использованием ряда средств декоративной косметики и нервным стрессом. Заболевание характеризуется периодами ремиссий и обострений. Сезонности не наблюдается. Получала ранее системную и местную противогрибковую терапию следующими средствами: Юнидокс Солютаб – 0,1–2 раза в день, несколько курсов по 1,5–2 мес с временным эффектом, азелаиновая кислота – 3–4 мес (без эффекта), эффезел – 2 нед, на фоне последнего развился контактный дерматит, и препарат был отменен. Лечилась у косметолога (чистка, пилинг, мезотерапия) с временным эффектом.

Локальный статус: кожа лица блестит, лоснится, поры расширены. Преимущественно в области щек, а также лба и подбородка имеются многочисленные папулы и пустулы, немногочисленные открытые и закрытые комедоны, поверхностные рубчики (рис. 1).

По данным себуметрии имеет место повышение уровня секреции кожного сала (270 мкг/см² при норме до 220 мкг/см²), показатели корнеометрии без отклонений: 63 при норме более 60. С учетом возраста, пола, анамнестических данных пациентка была дообследована с привлечением гинеколога-эндокринолога. Патологии по гормональному спектру крови, стероидному профилю мочи, ультразвуковому исследованию органов малого таза выявлено не было.

Пациентке было назначено следующее лечение:

1. Фотодинамическая терапия с 20% аминолевулиновой кислотой на аппарате Photodyn 750 с исполь-

зованием специального фильтра ВТЕ 31 (видимый свет). Было проведено 4 сеанса с интервалом 1 раз в неделю, время инкубации составляло 60 мин. Время облучения на 1-м сеансе – 15 мин, на последующих сеансах – 20 мин.

2. Применение 1% клиндамицина в форме геля (Далацин) 2 раза в день на предварительно очищенную кожу в течение 1 мес. В ходе лечения было рекомендовано использование фотопротекторов для защиты кожи.

После проведенной терапии отмечен значительный регресс высыпаний более чем на 65–70% (рис. 2), а также нормализация уровня кожного сала до 210 мкг/см². В дальнейшем пациентке была рекомендована поддерживающая терапия (1% гель клиндамицина при появлении свежих акне-элементов, антисеборейные и противогрибковые средства лечебной косметики, а также лечение явлений постакне у косметолога).

Клиническое наблюдение №2

Пациент К., 19 лет, обратился с жалобами на повышенную сальность кожи, высыпания в области лица (в основном в области щек) и шеи. Дебют заболевания – 14 лет. К. отмечает обострения кожного процесса после посещения спортзала. Не лечился.

Локальный статус: кожа лица блестит, лоснится, грубая на ощупь, имеет неприятный запах и сероватый оттенок. В области щек – многочисленные папулопустулезные элементы, поверхностные пигментированные рубчики, единичные открытые комедоны, в области шеи – единичное поверхностное пустулезное акне (рис. 3).

По данным себуметрии отмечено повышение уровня секреции кожного сала (280 мкг/см² при норме



Рис. 1. Пациентка А., 23 года, до начала терапии. В области щек, лба и подбородка – многочисленные папулы и пустулы, открытые и закрытые комедоны, поверхностные рубчики.



Рис. 2. Пациентка А., 23 года. Регресс высыпаний более чем на 65–70% после лечения с применением 1% геля клиндамицина (Далацин).



Рис. 3. Пациент К., 19 лет, до начала терапии. Папулопустулезные элементы, поверхностные пигментированные рубчики, единичные открытые комедоны.



Рис. 4. Пациент К., 19 лет. Полный регресс высыпаний после проведенной терапии 1% гелем клиндамицина (Далацин).

до 220 мкг/см²), показатели корнеометрии – 57 при норме более 60.

Пациенту был назначен 1% клиндамицин в форме геля (Далацин) 2 раза в день на предварительно очищенную кожу, применение в течение 1,5 мес в качестве монотерапии в сочетании с препаратами лечебной косметики по уходу за жирной кожей. После проведенной терапии отмечен полный регресс высыпаний (рис. 4), что соответствует клиническому выздоровлению, а также нормализация функциональных показателей кожи: субуметрии – 215 мкг/см² и корнеометрии – 61. Пациент переведен на препараты азелаиновой кислоты в качестве предпилинговой подготовки для коррекции явлений постакне.

Клиническое наблюдение №3

Пациентка Л., 27 лет, обратилась с жалобами на высыпания в области лица и груди. Дебют заболевания – 24 года. Л. отмечает обострения кожного процесса после нервного стресса, особенно в периоральной области. Самостоятельно

использовала топические ретиноиды, топические антибиотики группы эритромицина, препараты азелаиновой кислоты – без выраженного эффекта.

Локальный статус: в области щек, лба и подбородка кожа повышенной сальности, поры расширены. На этом фоне отмечены 17 рассеянных папулопустулезных акне-элементов, многочисленные закрытые и открытые комедоны, поверхностные пигментированные рубчики (рис. 5). В области верхней трети груди – единичные папулопустулезные элементы. По данным себуметрии – повышение уровня секреции кожного сала (265 мкг/см² при норме до 220 мкг/см²), показатели корнеометрии – 53 при норме более 60.

С учетом возраста, пола, а также анамнестических данных (нерегулярный менструальный цикл, альгодисменорея, поздний дебют заболевания) пациентка была консультирована гинекологом-эндокринологом. В гормональном спектре крови выявлено повышение свободного тестостерона, 17-ОН-про-

гестерона, снижение концентрации эстрадиола, нарушение соотношения индекса лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормона в сторону повышения первого (маркер поликистоза яичников). В стероидном профиле мочи выявлена гиперандрогения яичникового генеза (повышение яичниковых метаболитов стероидов), по ультразвуковому исследованию органов малого таза – поликистоз яичников.

С учетом выявленных нарушений в гормонально-эндокринном статусе пациентке рекомендовано лечение у гинеколога-эндокринолога. Л. были назначены КОК, а именно препарат Диане-35 сроком на 6 мес. Схема приема: 1 таблетка 1 раз в день в течение 21 дня. После 7-дневного перерыва, в течение которого наступала менструация, назначался следующий 21-дневный курс лечения Диане-35. В качестве топической терапии был рекомендован 1% клиндамицин в форме геля (Далацин) 2 раза в день на предварительно очищенную кожу, применять



Рис. 5. Пациентка Л., 27 лет. Многочисленные папулопустулезные акне-элементы, закрытые и открытые комедоны, поверхностные пигментированные рубчики.



Рис. 6. Пациентка Л., 27 лет. Регресс высыпаний на 85–90% после проведенного лечения 1% гелем клиндамицина (Далацин).

2 мес в комбинации с адапаленом. В дальнейшем наружная терапия проводилась с использованием БПО и средствами лечебной косметики для ухода за жирной кожей.

После проведенного лечения отмечен регресс высыпаний на 85–90% (рис. 6), что соответствует значительному улучшению, а также нормализация функциональных показателей кожи: субметрии – 211 мкг/см² и корнеометрии – 64.

• Таким образом, 1% клиндамицин в форме геля (Далацин) является высокоэффективным препаратом

для лечения папулопустулезного воспалительного акне легкого и среднетяжелого течения.

- Препарат эффективен против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а главное, по отношению к *P. acnes*.
- Немаловажно, что 1% гель клиндамицина (Далацин) может быть использован в качестве самостоятельного топического средства, при этом он хорошо сочетается с другими наружными (азелаиновой кислотой, ретиноидами) и системными медикаментозными препа-

ратами, а также с физиотерапией (фотодинамическая терапия на аппарате Photodyn 750), что существенно повышает эффективность противоугревой терапии.

- Далацин-гель хорошо переносится, даже при длительном применении побочных действий не отмечается. Лечение препаратом позволяет быстро достигнуть выраженного клинического эффекта, что позитивно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациента, повышает доверие к врачу и приверженность лечению.

Литература

1. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога. М.: Фирма Кламель, 2005.
2. Colleir Cb, Haper J, Cantell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 56–9.
3. Rosso J. Prevalence of truncal acne vulgaris: A population study based private practice experience. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: AB3.
4. Руководство по дерматокосметологии под ред. Е.Р.Аравийской и Е.В.Соколовского. СПб.: Фолиант, 2008.
5. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. 20-th World Congress Dermatology. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 132.
6. Dumont-Wallon G, Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years. *Presse Med* 2008; 37: 585–91.
7. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 281–90.
8. Del Rosso JQ, Bikowski J, Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56.
9. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG et al. Inflammatory events are involved in acne lesions initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121 (1): 20–7.
10. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Патофизиологические изменения и клинический подход к чувствительной коже при акне. *Вестн. дерматологии и венерологии* (Прил.). 2013; 1: 33.
11. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH et al. Propionibacterium acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne. *J Invest Dermatol* 2013; doi: 10.1038
12. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М., 2009.
13. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
14. Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне. *Cons. Med. Дерматология*. (Прил.). 2008; 2: 8–12.
15. Boue W et al. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 222–30.
16. Gollnick HP et al. Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1–38.
17. Лечение акне в 90-е годы: современные рекомендации. Под ред. Но V. (Прил.). Канадск. диагност. журн. М., 1995; 12: 5–1.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата ДАЛАЦИН® №П N011553/03 от 24/09/2012.
19. Монахов К.Н., Добровская Д.К. Комплексная наружная терапия вульгарных угрей. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2012; 3: 104–6.
20. Акне и розацеа. Под ред. Н.Н.Потекаева. М.: Бином, 2007; 216.
21. Kellett N et al. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne. *A randomised controlled trial. Br J Dermatol* 2006; 154: 524–32.
22. Tirgar et al. Comparison of the Effect of Azelaic Acid 20% And Clindamycin 1% In the Treatment of Mild And Moderate Acne. *Iran J Dermatol Iranian Society of Dermatology*, 2009; 106–10.
23. Russell JI. Topical Therapy for Acne. *Am Fam Physician* 2000; 61 (2): 357–65.

Викторина

WWW.CON-MED.RU

Ответьте на вопросы и получите возможность выиграть приз

Уважаемый коллега!

На портале www.con-med.ru проводится интерактивная викторина по данной статье М.В.Горячкиной, Т.А.Белюсовой, В.В.Владимирова, Е.Ю.Вертевой

Ричард П. Усатине и соавт. "Атлас-справочник практикующего врача. Дерматология" Под редакцией д-ра мед. наук, проф. К.И.Разнатовского

