



Новые технологии в наружной комбинированной терапии акне

Широкая распространенность угревой болезни в популяции, длительность и тяжесть ее клинических проявлений обуславливают необходимость разработки новых эффективных подходов к лечению этого дерматоза. Новым технологиям в наружной комбинированной терапии акне было посвящено выступление заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Алексея Викторовича САМЦОВА, состоявшееся при поддержке компании «Гленмарк» в рамках XXII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (Москва, 21 сентября 2022 г.).



В настоящее время таргетная терапия рассматривается в качестве перспективного подхода к лечению акне. Так, например, в работе I. Kurokawa и соавт. (2021) оценивали возможность применения адапалена, бензоила пероксида (БПО) и антимикробных средств в виде таргетной терапии при воспалении¹. Было показано, что БПО воздействует на клеточную стенку, рибосому, ДНК-гиразу бактерий, ингибируя их рост и воспаление при акне. Антибиотики ингибируют интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ-8. Адапален ингибирует миграцию лейкоцитов в очаге воспаления и нарушает метаболизм арахидоновой кислоты. В 2019 г. были опубликованы данные систематического обзора 54 клинических исследований, на основании которого авторы сделали вывод о том, что топические ретиноиды (ТР) наиболее эффективны и безопасны для лечения акне². Помимо этого, отмечалось, что ТР способствуют улучшению тона кожи, уменьшению гиперпигментации и степе-

ни выраженности атрофических рубцов. Оптимальный результат достигается в комбинации с антибактериальными препаратами. Среди всех ретиноидов адапален обладает наилучшим профилем безопасности и наименьшим раздражающим эффектом.

Проведенные с 1974 по 2003 г. исследования показали, что эритромицин менее эффективен по сравнению с клиндамицином^{3,4}. Снижению эффективности эритромицина за эти годы во многом способствовал рост устойчивости к нему штаммов *Cutibacterium acnes*. Важно, что по истечении времени эффективность клиндамицина сохраняется на высоком уровне и даже в малых концентрациях он способен ингибировать продукцию липаз *S. acnes* благодаря предотвращению образования свободных жирных кислот, снижению секреции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6) и увеличению секреции противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Установлено, что ТР играют важную роль в лечении и в поддерживающей терапии угревой болезни, поэтому рекомендуются в виде монотерапии при комедонах, а в комбинации с антибактериальными средствами – при воспалительных формах акне.

Эффективным и целесообразным является использование комбинации «адапален (0,1%) + клиндамицин (1%)». В рандомизированном исследовании J.E. Wolf и соавт. (2003) была показана высокая эффективность комбинации адапалена с клиндамицином в терапии пациентов с легким и среднетяжелым течением акне. Эффективность этой комбинации была подтверждена результатами исследования D. Thiboutot и соавт. (2005): к 12-й неделе достоверно снижалось количество воспалительных и невоспалительных элементов акне, отмечалось быстрое начало эффекта без побочных действий. Последние исследования микробиома при акне показали, что в развитии акне играют важную роль

¹ Kurokawa I., Layton A.M., Ogawa R. Updated treatment for acne: targeted therapy based on pathogenesis. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2021; 11 (4): 1129–1139.

² Kalli S.S., Pecone D., Pona A., et al. Topicals retinoids in acne vulgaris: a systematic review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2019; 20 (3): 345–365.

³ Heba A., Alan S. Topical clindamycin preparations in the treatment of acnes vulgaris. *Exp. Res. Dermatol.* 2009; 4 (2): 1–8.

⁴ Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; 29 (5): 1–7.

Симпозиум компании «Гленмарк»

не столько *S. acnes*, сколько дисбаланс флотипов, который индуцирует реакции врожденного иммунитета с развитием воспаления⁵. Определенную роль также играет *Staphylococcus epidermidis*. *S. acnes* и *S. epidermidis* играют ключевую роль в регулировании кожного гомеостаза. Важно, что комбинация адапалена с клиндамицином не нарушает баланс флотипов *S. acnes* даже при длительном применении. В настоящее время адапален и БПО можно рассматривать в качестве препаратов таргетной терапии при фолликулярном гиперкератозе¹. Адапален взаимодействует со специфическими гамма-рецепторами эпидермальных клеток кожи, благодаря чему снижается «сцепленность» эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшаются предпосылки для образования микрокомедонов. Кроме того, снижается экспрессия Toll-подобных рецепторов 2 (TLR2), которые также участвуют в этом процессе. В определенной степени БПО тоже способствует снижению экспрессии TLR2. По-прежнему дискуссионным остается вопрос применения таргетной терапии при себогенезе. Установлено, что на сегодняшний день нет эффективных топических средств, ингибирующих продукцию кожного сала¹. Выбор препарата для лечения угревой болезни зависит от возраста пациента, локализации процесса, тяжести акне, эффективности и безопасности лекарственного средства, его стоимости и предпочтений больного⁶. Большинство больных предпочитают комбинированную терапию, при этом пациенты с жирной кожей выбирают гель. Терапию рекомендуется начинать с минимальных концентраций, постепенно доводя до минимальной раздражающей дозы.

Препараты Клензит и Клензит-С позволяют достигнуть оптимального лечения разных форм акне. Оба препарата выпускаются в форме геля. Препарат Клензит (адапален) оказывает двойное патогенетическое действие: предотвращает образование микрокомедонов (антикомедогенное действие) и способствует удалению сально-кератиновой пробки (комедонолитическое действие). В состав геля Клензит-С входят ретиноид адапален и антибиотик клиндамицин. За счет действующих компонентов Клензит-С оказывает противовоспалительное, комедонолитическое и антибактериальное действие против *S. acnes*. Эффективность наружного лечения акне комбинированным препаратом Клензит-С была продемонстрирована в ряде исследований. Было показано, что к 12-й неделе применения препарата Клензит-С наблюдался регресс около 50% воспалительных и невоспалительных элементов акне⁷.

В рандомизированном исследовании оценивали эффективность комплексной терапии акне легкой и среднетяжелой форм препаратами Клензит-С и Клензит в сравнении с терапией топическими препаратами цинка ацетат + эритромицин и изотретиноин⁸. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность комплексной терапии препаратами Клензит-С и Клензит. На основании полученных данных авторы сделали следующие выводы (рис. 1):

- Клензит и Клензит-С эффективны при лечении комедональной и папуло-пустулезной форм акне (легкой и средней степени тяжести);
- Клензит-С и Клензит обладают выраженным противовоспалительным действием, способствуют быстрому разрешению невос-



Рис. 1. Сравнительный анализ: Клензит/Клензит С vs цинка ацетат + эритромицин/изотретиноин

палительных и воспалительных элементов (пустул, папул) через 7–14 дней, а стойкий клинический эффект достигается у 93,3% больных к окончанию срока наблюдения (восемь недель);

- Клензит-С и Клензит удобны в применении, хорошо переносятся и могут быть рекомендованы для монотерапии и комбинированной терапии акне.

Профессор А.В. Самцов представил наиболее оптимальный алгоритм лечения акне. При акне комедональной формы преимущественно назначается терапия ТР (Клензитом) в течение восьми недель с оценкой эффективности лечения. Если ответа на терапию нет, препарат отменяется. В случае положительного ответа продолжительность лечения увеличивается до 12 недель и более (до полного очищения). При папуло-пустулезной форме акне средней степени тяжести назначается терапия фиксированной комбинацией (Клензит-С) в течение 12 недель с последующей поддерживающей терапией ТР (Клензит) (рис. 2).

Особый интерес представляет Клензит-С микросферы – единственная комбинация адапалена

⁵ Dreno B., Dagnelie M.A., Dagnelie M.A., Corvec S. The Skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. Am. J. Clin. Dermatol. 2020; 21 (1): 18–24.

⁶ Leung A.K.C., Barankin B., Lam J.M., et al. Dermatology: how to manage acne vulgaris. Drugs Context. 2021; 11 (10): 2021-8-6.

⁷ Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю., Свечникова Е.В., Сергеев А.Ю. Клиническая и видеодерматологическая оценка эффективности угревой сыви. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 2: 92–103.

⁸ Масюкова С.А., Гладько В.В., Санакаева Э.Г., Трушкин А.И. Новые возможности в лечении акне. Клиническая дерматология и венерология. 2008; 5: 50–56.



с инновационной формой доставки в виде микросфер и антибиотика⁹. Микросферический адапален – это адапален, заключенный в микросферы с помощью технологии MDS (Microspong Delivery System). Применение микросферной технологии способствует:

- снижению вероятности возникновения побочных эффектов;
- повышению стабильности препарата;
- увеличению биодоступности и эффективности лекарственного средства;

- повышению эффективности препарата и расширению сферы его применения;
 - снижению раздражения кожи – повышению комплаентности;
 - повышению термической, физической и химической стабильности лекарственного средства.
- Технология Microspong представляет собой универсальное средство доставки лекарств. Микрогубки (microspong) – это полимерные системы доставки (polymeric delivery system), состоящие из пористых микросфер. Существуют микросферы для доставки лекарственных средств как через кожу, так и при приеме внутрь. Микрогубковые системы доставки изготавливаются из биологически инертных полимеров. Доказана безопасность биологически инертных полимеров, которые не вызывают раздражения, не являются мутагенами, не вызывают аллергии, не токсичны и не поддаются токсичному биологическому разложению⁹. Таким образом, микросферы для трансдермальной доставки повышают эффективность и безопасность лекарственного средства. При нанесении на кожу лекарственного средства с микрогубками (Клензит-С микросферы) активное вещество начинает

высвобождаться в ответ на трение, изменение температуры и pH⁹.

В завершение выступления докладчик представил результаты проспективного рандомизированного слепого многоцентрового исследования фазы IV по оценке эффективности и переносимости адапалена микросферического (МС) по сравнению с обычным адапаленом у пациентов с акне легкой и умеренной степени тяжести¹⁰. В исследование были включены 175 пациентов с акне в возрасте от 12 до 40 лет. Критерии включения: наличие минимум 20 воспалительных и 20 невоспалительных поражений, степень пигментации кожи не мешает оценке тестового участка.

Пациенты были разделены на группу терапии адапаленом МС (n = 88) и группу терапии обычным адапаленом (n = 87). Через 12 недель терапии улучшение было заметнее в группе адапалена МС по сравнению с группой обычного адапалена, однако разница между группами не была статистически значимой (71,3 против 69,5%). Частота побочных эффектов была статистически достоверно (p < 0,05) меньше в группе адапалена МС по сравнению с группой обычного адапалена (50 против 71,3%) (рис. 3, 4).

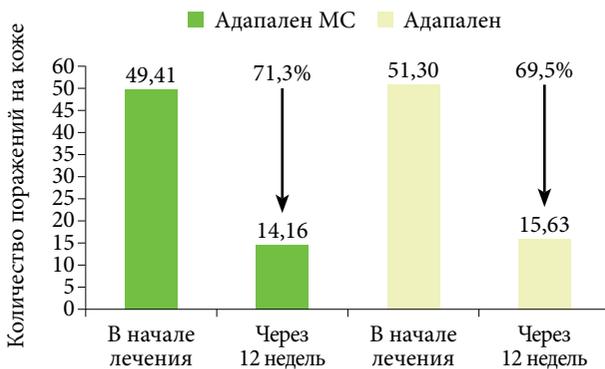
На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

- микросферический адапален эффективен в лечении акне легкой и средней степени тяжести, его эффективность была сопоставима с эффективностью обычного адапалена в отношении уменьшения количества папул, пустул, открытых и закрытых комедонов;
- микросферический адапален обеспечивал лучшую переносимость терапии у пациентов с акне;
- терапия микросферическим адапаленом является выбором при лечении акне легкой и средней степени тяжести, особенно у пациентов с чувствительной кожей. ●



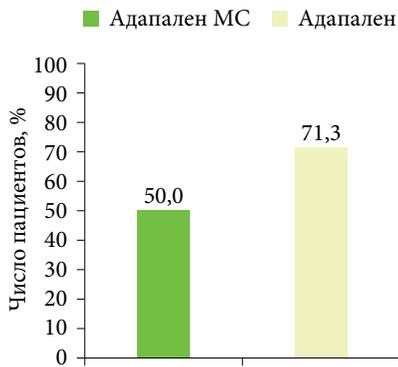
Примечание. АК – адапален (0,1%) + клиндамицин (1%); БПО – бензоила пероксид.

Рис. 2. Схема терапии при папулопустулезной форме акне средней степени тяжести



Примечание. В конце 12-й недели улучшение было заметнее в первой группе (71,3%) в сравнении со второй, однако разница между группами не была статистически значимой (p > 0,05).

Рис. 3. Адапален МС vs адапален: оценка результата сравнительной эффективности



Примечание. 50% пациентов в группе адапалена МС сообщили о побочных эффектах – это было значительно реже (p < 0,05), чем в группе адапалена – 71,3%.

Рис. 4. Адапален МС vs адапален: оценка безопасности и переносимости

⁹ Chandran S., Ganesh A., Aparna P., et al. Microsponge – a novel drug delivery system an oriview. Indo Am J. P. Sci. 2018; 05 (05).

¹⁰ Raghu Rama Rao G., Ghosh S., Dhurat R., et al. Efficacy, safety and tolerability of microsphere adapalene vs conventional adapalene for acne vulgaris. Int. J. Dermatol. 2009; 48 (12): 1360–1365.