



¹ Алтайский
государственный
медицинский
университет

² Краевой
кожно-венерологический
диспансер,
Барнаул

Топическая комбинированная терапия акне легкой и средней степени тяжести

Ю.С. Ковалева, д.м.н.¹, О.А. Кокина, к.м.н.¹, Е.С. Макаренко²

Адрес для переписки: Юлия Сергеевна Ковалева, julia_jsk@mail.ru

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Макаренко Е.С. Топическая комбинированная терапия акне легкой и средней степени тяжести // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 14. С. 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-14-32-36

Приведен обзор литературы об использовании азелаиновой кислоты и топических антибактериальных препаратов для лечения акне. Рассмотрены разные схемы такой терапии, их эффективность и безопасность. Представлен собственный клинический опыт.

Ключевые слова: акне, топическая терапия, азелаиновая кислота, клиндамицин, эффективность, безопасность

Акне vulgaris – одно из наиболее распространенных дерматологических заболеваний. Патология преимущественно встречается у лиц в возрасте от 12 до 24 лет. На эту когорту приходится до 85% случаев. В возрастной категории от 25 до 34 лет встречаемость патологии достигает 8%, от 35 до 44 лет – 3% [1]. Патогенез акне многофакторный: себорея, микробная пролиферация, воспаление и аномальная десквамация фолликулярных кератиноцитов [2]. Чрезмерная секреция кожного сала, вызванная гормональными изменениями, сопровождается нарушением отслаивания фолликулярного эпителия, вследствие чего создаются благоприятные условия для размножения *Cutibacterium acnes*. Хемотаксические факторы, выделяемые *S. acnes*, притягивают лимфоциты и нейтрофилы. Кроме того, указанные факторы сами способны продуцировать провоспалительные цитокины [3]. Высвобождение интерлейкина-1α (IL-1α),

опосредованное активацией Toll-подобных рецепторов, приводит к усиленной кератинизации и формированию комедонов [4]. Одним из современных методов топической терапии акне признана азелаиновая кислота. Это насыщенная дикарбоновая кислота природного происхождения, обладающая комедонолитическим, противовоспалительным и бактерицидным действием как в отношении грамтрицательных, так и в отношении грамположительных микроорганизмов, включая *S. acnes*. Необходимо отметить, что противовоспалительное свойство азелаиновой кислоты обусловлено наличием двух карбоновых групп, которые способны образовывать комплексы с двухвалентными катионами кальция и магния, кофакторами ферментных реакций. Это приводит к подавлению провоспалительных цитокинов и связыванию свободных радикалов [5]. Установлено также, что азелаиновая кислота способна влиять

на депигментацию кожи, что объясняется воздействием на гиперактивные меланоциты и ингибированием тирозиназы. Именно поэтому она предпочтительна для пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией. Кроме того, азелаиновая кислота нормализует процессы себорегуляции и кератинизации за счет подавления синтеза 5-α-редуктазы. Фермент преобразует тестостерон в более активный метаболит дигидротестостерон, что приводит к снижению содержания дегидротестостерона в себоцитах. Благодаря этому реализуется локальное антиандрогенное воздействие. Азелаиновая кислота не обладает мутагенным и тератогенным эффектами, поэтому ее можно использовать у беременных. Терапия азелаиновой кислотой хорошо переносится. В редких случаях отмечаются развитие эритемы, сухость, шелушение, зуд, жжение. Однако эти проявления регрессируют в течение первой недели применения средства [6]. При акне целесообразно использовать 15%-ный гель азелаиновой кислоты по два раза в день не менее трех месяцев. Длительная терапия возможна ввиду отсутствия микроорганизмов к препарату и, следовательно, утраты эффективности [7, 8].



В настоящее время получено достаточно доказательств того, что комбинация азелаиновой кислоты с топическими антибиотиками обеспечивает лучший клинический результат при акне. В качестве антибактериального средства чаще используется клиндамицин. Данный препарат является бактериостатиком. Он способен связываться с субъединицей 50S рибосомальной мембраны и подавлять синтез белка в микробной клетке [7]. До появления клиндамицина в клинической практике применялся эритромицин. На сегодняшний день в связи с высокой резистентностью к эритромицину микроорганизмов (более четверти штаммов *S. acnes*) рекомендовано использовать клиндамицин [9]. Среди дополнительных преимуществ клиндамицина следует отметить прямое и непрямое противовоспалительное воздействие: ингибирование противовоспалительных цитокинов (IL-1B, IL-6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α), продуцируемых моноцитами, макрофагами и кератиноцитами, снижение уровня свободных жирных кислот в сальных железах, уменьшение хемотаксиса лейкоцитов, усиление фагоцитоза [10]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 150 пациентов с акне средней степени тяжести оценивали эффективность геля клиндамицина, геля азелаиновой кислоты и их комбинации [11]. Длительность лечения составила 12 недель. Каждые четыре недели подсчитывали воспалительные и невоспалительные элементы, определяли значение индекса тяжести акне (Acne Severity Index – ASI). В трех группах показатель ASI достоверно снизился. Однако в группе сочетанной терапии ответ был выше. Применение геля азелаиновой кислоты ассоциировалось с положительным влиянием на морфофункциональное состояние кожи. В частности, повысилась ее увлажненность, нормализовались себорегуляция, кожный рельеф и пигментация [5, 7, 11].

Необходимо отметить, что наружная терапия акне с использованием антибактериальных средств насчитывает несколько десятилетий. Однако уже с середины 1990-х гг. стали появляться публикации о возрастании числа штаммов *S. acnes*, резистентных к широко применяемому антибиотику. Так, в 1976 г. при обследовании 1000 пациентов с акне не было выявлено резистентных штаммов *S. acnes* к эритромицину. В 2011 г. отмечалась уже 100%-ная устойчивость к препарату [9]. Показано также, что антибиотикорезистентность чаще развивается у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне. Она же определяет недостаточную эффективность терапии. Появление резистентных штаммов, как правило, связано с неправильной схемой лечения (применением слишком низких доз, проведением множественных и длительных курсов) антибиотиками, а также с их безрецептурной продажей [12]. Развитие резистентности *S. acnes* и *Staphylococcus aureus* ассоциировалось и с монотерапией антибиотиками [9, 13, 14]. Как следствие, было рекомендовано отказаться от монотерапии акне топическими антибиотиками и ограничить ее длительность восьмью неделями [10, 14]. В качестве решения указанной проблемы сообщалось о целесообразности назначения комбинированной терапии или комбинированных препаратов, действующих на разные звенья патогенеза акне [13]. На основании сказанного можно сделать вывод, что применение комбинации клиндамицина и азелаиновой кислоты является оптимальным при акне легкой и средней степени тяжести. Такая комбинация будет не только обеспечивать кумуляцию противовоспалительного и антибактериального эффектов, воздействовать на все четыре звена патогенеза, но и снижать риск формирования резистентности, что в совокупности позволит достичь лучшего клинического результата.

Еще одним компонентом терапии акне является бензоилпероксид. Бензоилпероксид (ВРО) – мощный противомикробный агент, обладающий бактерицидным, кератолитическим и противовоспалительным действием. Доказано, что ВРО более эффективно разрушает когезию рогового слоя по сравнению с салициловой и ретиноевой кислотами, что способствует своевременному отслаиванию фолликулярного эпителия и предотвращению развития гиперкератоза как одного из механизмов патогенеза акне [11, 15, 16]. Формирование бактериальной резистентности к ВРО не установлено. Однако терапия ВРО связана с появлением сухости и раздражения кожи. В некоторых случаях отмечалось развитие контактного дерматита. Бензоилпероксид можно назначать в качестве монотерапии акне легкой степени у подростков, а также в качестве местного средства у пациентов, принимающих изотретиноин. В других случаях используется комбинация бензоилпероксида с адалаленом или топическими антибиотиками [17]. В первых исследованиях терапии ВРО в сочетании с топическим антибиотиком использовали эритромицин. Так, в 1983 г. D.K. Chalket и соавт., а в 1994 г. E.A. Eady и соавт. сравнивали эффективность комбинации 3,0%-ного эритромицина и 5,0%-ного ВРО в виде геля с эффективностью каждого из указанных лекарственных средств в отдельности и плацебо [13, 18]. По эффективности (снижение количества пустул, папул и очагов воспаления) комбинация эритромицина и бензоилпероксида превосходила плацебо, а также монотерапию ВРО и эритромицином. Более высокую эффективность комбинированного лечения исследователи связывали не с синергизмом действия препаратов, а с уменьшением чувствительных и резистентных к антибиотикам штаммов бактерий, предотвращением селекции антибиотикорезистентных штаммов [18].



Была также оценена комбинированная терапия акне бензоилпероксидом и клиндамицином [13, 14, 18]. В 1997 г. D.P. Lookingbill и соавт. провели два слепых плацебоконтролируемых клинических исследования, в которых сравнивались эффективность и безопасность комбинации клиндамицина 1,2% и бензоилпероксида 5,0% в виде геля с одним из агентов указанной комбинации и плацебо [19]. В ходе исследований установлена не только эффективность комбинации клиндамицина и ВРО, но и ряд побочных реакций ВРО, таких как сухость, зуд, жжение, покраснение и эффект пилинга.

Чтобы снизить выраженность нежелательных явлений вследствие высокой концентрации ВРО, при легкой и средней степени тяжести акне была предложена комбинация клиндамицина 1,2% и бензоилпероксида 2,5%. Уменьшение дозы последнего не повлияло на эффективность терапии и уровень чрескожной абсорбции, но сделало лечение более безопасным. Так, раздражение кожи уменьшилось на 33% [19].

При акне умеренной и тяжелой степени показана комбинация клиндамицина 1,20% и бензоилпероксида 3,75%. Наиболее оптимальной она признана у пациенток старшей возрастной группы [14].

С учетом возможности развития резистентности *S. acne* к антибактериальным препаратам следует руководствоваться следующими принципами лечения [2]:

- комбинировать топические антибиотики с топическими ретиноидами или бензоилпероксидом;
- избегать кратковременного назначения топической антибиотикотерапии;
- не использовать одновременно топические и системные антибиотики разных групп;
- не превышать установленную длительность лечения антибактериальными препаратами – до восьми недель;

- не применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве монотерапии и поддерживающей терапии акне.

Таким образом, использование по меньшей мере двух препаратов является золотым стандартом топического лечения акне. Во-первых, это обеспечит воздействие более чем на один фактор патогенеза акне, во-вторых, предотвратит развитие резистентности микроорганизмов к препаратам, в-третьих, более эффективно и безопасно.

В рамках реализации программы импортозамещения компания «Акрихин» вывела на фармацевтический рынок препараты Клиндовит (1%-ный гель клиндамицина) и Азелик (15%-ный гель азелаиновой кислоты). Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость активного вещества. Кроме того, поскольку сквалан является эмоментом, он не обладает комедогенным свойством. Микрокапли сквалана заполняют пространство между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют ощущение стянутости и сухости кожи [5]. В состав препарата Клиндовит введен аллантоин, оказывающий противовоспалительное и успокаивающее действие, а также эмомент, обеспечивающий смягчение кожи и лучшую переносимость клиндамицина [6, 7].

Ниже приведены клинические случаи применения гелей Клиндовит (клиндамицин 1%) и Азелик (азелаиновая кислота 15%) у пациентов с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. Препараты наносили на кожу лица тонким слоем, равномерно распределяя легкими втирающими движениями до полного впитывания. Предварительно кожа должна была быть очищена и высушена. Режим применения средств – два раза в день с интервалом 10–15 минут. Кроме того, в ходе лечения было рекомендовано использовать фотопротекторы для защиты кожи.

Курс комбинированной терапии составлял восемь недель. В дальнейшем проводилась монотерапия Азеликом также в течение восьми недель.

Клинический случай 1. Пациентка А., 20 лет, обратилась с жалобами на повышенную жирность кожи, высыпания на лице (в основном в области щек, а также подбородка и лба).

Дебют заболевания в 17 лет. Течение патологии характеризовалось сменой периодов ремиссии периодами обострения. Обострение кожного процесса было связано с приемом сладкого и стрессом. Сезонности не наблюдалось.

Пациентка получала местную терапию бензоилпероксидом 5%. На фоне лечения развился контактный дерматит. Препарат был отменен.

Лечилась у косметолога (чистка, пилинг) с временным эффектом. Локальный статус: кожа на лице блестящая, поры расширены. Высыпания преимущественно в области щек, а также лба и подбородка. Они представлены многочисленными папулами и пустулами, немногочисленными открытыми и закрытыми комедонами (рис. 1). Обнаружены также поверхностные рубцы.

С учетом возраста, пола, анамнестических данных пациентка была дообследована гинекологом-эндокринологом.

Изменения гормонального спектра крови, стероидного профиля мочи не выявлено. При проведении ультразвукового исследования органов малого таза патологии также не обнаружено.

Пациентке была назначена описанная выше терапия. Через месяц по ее окончании отмечен значительный (более чем на 65–70%) регресс высыпаний (см. рис. 1), а также нормализация салоотделения.

Клинический случай 2. Пациентка Л., 27 лет, обратилась с жалобами на высыпания в области лица и груди.

Дебют заболевания в 24 года. Обострение кожного процесса после стресса, особенно в периоральной области.



Самостоятельно использовала топические ретиноиды, топические антибиотики из группы эритромицина.

Локальный статус: в области щек, лба и подбородка жирность кожи повышена, поры расширены. Отмечены также десять рассеянных папуло-пустулезных элементов, многочисленные закрытые и открытые комедоны, поверхностные пигментированные и непигментированные рубцы (рис. 2). В области верхней трети груди – единичные папуло-пустулезные элементы.

С учетом возраста, пола, а также анамнестических данных (нерегулярный менструальный цикл, альгодисменорея, поздний дебют заболевания) пациентка была направлена на консультацию к гинекологу-эндокринологу.

По результатам гормонального анализа крови выявлено повышение свободного тестостерона, 17-ОН-прогестерона, снижение концентрации эстрадиола, изменение соотношения лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормонов с преобладанием первого (маркер поликистозных яичников), ультразвукового исследования органов малого таза – единичные кисты в обоих яичниках.

Исходя из выявленных нарушений гормонально-эндокринного статуса, пациентке рекомендовано лечение у гинеколога-эндокринолога.

Больной назначены комбинированные оральные контрацептивы, а именно препарат Диане-35, сроком на 12 месяцев. Схема приема: одна таблетка один раз в день в течение 21 дня. После семидневного перерыва, в течение которого наступала менструация, проводился следующий 21-дневный курс лечения препаратом Диане-35.

По завершении комплексного лечения на четвертом месяце зафиксирован регресс высыпаний на 85–90% (см. рис. 2), что соответствует значительному улучшению. **Клинический случай 3.** Пациентка К., 19 лет, обратилась с жалобами на повышенную жирность

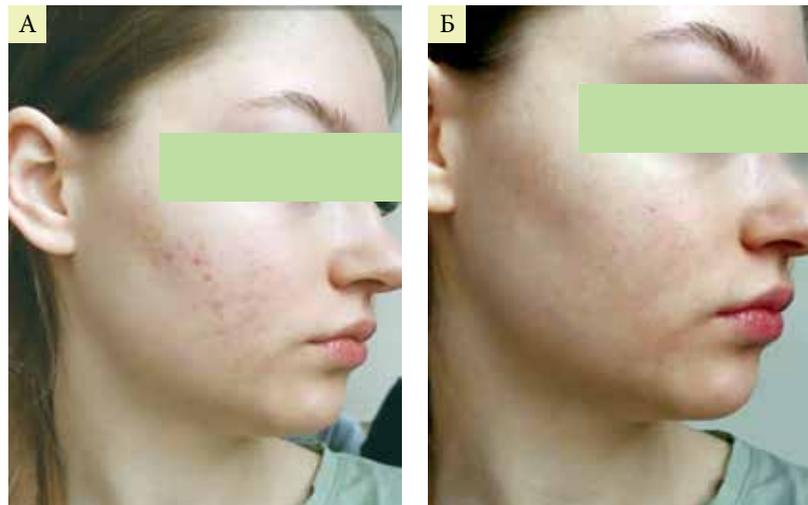


Рис. 1. Пациентка А., 20 лет, до (А) и после терапии (Б)



Рис. 2. Пациентка Л., 27 лет, до (А) и после терапии (Б)



Рис. 3. Пациентка К., 19 лет, до (А) и после терапии (Б)

кожи, высыпания на лице (преимущественно на лбу).

Дебют заболевания в 16 лет. Обострение кожного процесса после посещения спортзала.

Не лечилась.

Локальный статус: кожа лица блестящая, с явлениями гиперкератоза и сероватым оттенком.

В области щек и лба единичные папуло-пустулезные элементы, множественные открытые и закрытые комедоны (рис. 3).

После проведенной терапии на шестом месяце высыпания полностью регрессировали (см. рис. 3), что соответствует клиническому выздоровлению. ●



Литературы

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2016.
2. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.e33.
3. Zaidi Z. Acne vulgaris – an update on pathophysiology and treatment // J. Pak. Med. Assoc. 2009. Vol. 59. № 9. P. 635–637.
4. Das S., Reynolds R.V. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy // Am. J. Clin. Dermatol. 2014. Vol. 15. № 6. P. 479–488.
5. Матушевская Е.В., Свирицевская Е.В. Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога // Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 5. С. 11–17.
6. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 3. С. 111–114.
7. Домбровская Д.К., Монахов К.Н. Целесообразность комбинации наружной антибактериальной терапии и препарата азелаиновой кислоты в лечении больных акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 5. С. 79–83.
8. Canavan T.N., Chen E., Elewski B.E. Optimizing non-antibiotic treatments for patients with acne: a review // Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2016. Vol. 6. № 4. P. 555–578.
9. Leyden J.J., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance // Cutis. 2007. Vol. 79. № 6. Suppl. P. 9–25.
10. Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. et al. A call to limit antibiotic use in acne // J. Drugs Dermatol. 2013. Vol. 12. № 12. P. 1331–1332.
11. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M. et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris // Cutan. Ocul. Toxicol. 2011. Vol. 30. № 4. P. 286–291.
12. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Полищук А.И. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. Т. 92. № 2. С. 81–86.
13. Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem // Dermatology. 2003. Vol. 206. № 1. P. 54–56.
14. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I. et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients // Br. J. Dermatol. 1994. Vol. 131. № 3. P. 331–336.
15. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. 1–29.
16. Nguyen T.A., Eichenfield L.F. Profile of clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% aqueous gel for the treatment of acne vulgaris // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 8. P. 549–554.
17. Leyden J.J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 49. № 3. Suppl. P. S200–210.
18. Chalker D.K., Shalita A., Smith J.G. Jr., Swann R.W. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 1983. Vol. 9. № 6. P. 933–936.
19. Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S. et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations // J. Am. Acad. Dermatol. 1997. Vol. 37. № 4. P. 590–595.

Topical Combination Therapy for Mild to Moderate Acne

Yu.S. Kovaleva, MD, PhD¹, O.A. Kokina, PhD¹, Ye.S. Makarenko²

¹ Altay State Medical University

² Regional dermatovenerologic dispensary, Barnaul

Contact person: Yuliya S. Kovaleva, julia_ jsk@mail.ru

Provided the literature review on the use of azelaic acid and topical antibacterial drugs for the treatment of acne. Discussed the different schemes of such therapy. Their effectiveness and safety. Presented the own clinical experience.

Key words: acne, topical therapy, azelaic acid, clindamycin, efficacy, safety

ЧЕРНЫЕ ТОЧКИ
ПРЫЩИ
АКНЕ
УГРЕВАЯ
СЫТЬ
БАКТЕРИИ
ПРОБЛЕМНАЯ
КОЖА*
РАЗДРАЖЕНИЕ*
ЖИРНОСТЬ*
АКНЕ
НЕСОВЕРШЕНСТВА*
КОМЕДОНЫ
ВОСПАЛЕНИЕ
РАЗДРАЖЕНИЕ



АЛЛАНТОИН

УМЕНЬШАЕТ
ВОСПАЛЕНИЕ¹



ЭМОЛЕНТ

УВЛАЖНЯЕТ
КОЖУ²



АЛЛАНТОИН

ОБЛАДАЕТ
РЕГЕНЕРИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ¹

КЛИНДОВИТ® —
ГЕЛЬ ПРОТИВ ПРЫЩЕЙ
С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ^{3, 4}



**ПРОБЛЕМАМ
НЕ МЕСТО
НА ТВОЕЙ КОЖЕ**

clindovit.ru

*Возникающие при угревой сыпи.

¹Согласно инструкции по медицинскому применению Клиндовит® содержит аллантоин, который уменьшает воспаление и обладает регенерирующим действием в соответствии с источником: Свирищевская Е. В., Матушевская Е. В. Патогенез и терапия акне. — М.: ИБХ РАН, 1 ФДОО ДПО ИПК ФМБА, 2012. ²Согласно инструкции по медицинскому применению Клиндовит® содержит динатрия лауримнодипропионата токоферила фосфат, который обладает свойствами эмоленга (название в инструкции по медицинскому применению и спецификации компонента — динатрия лауримнодипропионата токоферила фосфат). ³Инструкция по медицинскому применению препарата Клиндовит®. 4 А. В. Самцов. Топические антибиотики в лечении акне. Фармакотерапия в дерматовенерологии № 6, 2010.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ