

Топические антибиотики в терапии акне

Л.В. Силина¹, Е.В. Письменная², М.С. Колбина³

¹ ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
305000, г. Курск, ул. Димитрова, д. 62

³ Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения города Москвы
105005, г. Москва, ул. Казакова, д. 17

Актуальность. Акне — распространенное полиморфное мультифакториальное воспалительное заболевание, имеющее разнообразные клинические формы: от самых легких — комедональных до крайне тяжелых форм, таких как флегмонозные, индуративные, кистозные акне. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что заболеваемость акне в популяции оценивается в диапазоне от 85 до 93% и, кроме того, наблюдается тенденция к росту частоты постпубертатной и персистирующей во взрослом возрасте угревой сыпи. Выбор методов лечения акне основывается на адекватной клинической оценке степени тяжести заболевания, характера высыпаний, типа кожи, наличия сопутствующей патологии, возраста пациента. Топическая терапия назначается всем больным независимо от степени тяжести заболевания и является обязательным компонентом терапевтического комплекса пациента с акне. Несмотря на данный арсенал лекарственных средств и методов лечения, до сих пор ведутся поиски новых препаратов и методов терапии акне. Для достижения стабильных результатов и повышения приверженности пациента терапии большой интерес в мире вызывает использование комбинаций препаратов в лечении акне. Особенно важно применение комбинированной терапии с использованием препаратов с комплементарным механизмом действия. Комбинации препаратов оказывают действие на большее число патогенетических факторов развития акне (избыточный фолликулярный гиперкератоз, размножение *P. acnes*, воспаление).

Целью данной работы является обзор литературы по современным аспектам наружной терапии акне, изучение исследований по комбинированной терапии, азелаиновой кислоте и клиндамицину.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на базе ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные результаты. Отечественными и зарубежными авторами широко используются комбинированные схемы с топическим использованием азелаиновой кислоты и клиндамицина. По данным отечественного исследования, азелаиновая кислота отлично комбинируется и с топическим антибиотиком (причем антибиотик наносится 1 раз в сутки точно на пустулы), и с адапаленом. Результаты проведенного клинического исследования показали, что включение 15% геля азелаиновой кислоты (Азелик) в состав комбинированной топической терапии приводит к снижению побочных эффектов, наблюдаемых при монотерапии топическими ретиноидами, и к повышению терапевтической эффективности при сочетании с антибактериальными препаратами.

Заключение. Представленный практический опыт и варианты комбинированной терапии с включением 15% геля азелаиновой кислоты (Азелик) и 1% геля клиндамицина (Клиндовит) позволят дерматологу в ежедневной практике проводить терапию акне у различных групп пациентов и повышать эффективность терапии, достигая более длительной ремиссии воспалительного процесса.

Ключевые слова: акне, угри, азелаиновая кислота, клиндамицин, Клиндовит, Азелик, топическая терапия.

Topical antibiotics for acne treatment

L.V. Silina¹, E.V. Pismennaya², M.S. Kolbina³

¹ Kursk State Medical University
Karl Marx str., 3, Kursk, 305041, Russia

² Kursk regional clinical dermatovenerologic dispensary
Dimitrova str., 62, Kursk, 305004, Russia

³ Moscow Health Department clinic № 46
Kazakova str., 17, Moscow, 105005, Russia

Urgency. Acne is a prevalent polymorphous multifactorial inflammatory disease with various clinical forms ranging from the mildest ones (comedonal) to the most severe forms such as phlegmonous, indurative and cystic acne. According to epidemiology studies, the acne incidence rate in general population varies from 85% to 93%; moreover, there is a trend towards the growth in the incidence rate of postpubertal and persistent acne in adults. Acne treatment methods depend on the adequate clinical assessment of the disease severity, character of eruptions, skin type, any concomitant pathologies and patient's age. Topical therapy is administered to all patients regardless of the disease severity and forms a mandatory part of the therapeutic complex treatment of acne patients. Despite the range of available drugs and treatment methods, researchers keep searching for new drugs and treatment methods for treating acne. Combination acne therapies enjoy keen interest in the world for reasons such as stable treatment results and improved compliance. It is essential that the administration of a combination therapy came along with drugs having a complimentary mechanism of action. Drug combinations have an effect on a large number of pathogenetic factors resulting in acne (excessive follicular hyperkeratosis, propagation of *P. acnes*, inflammation).

Goal. The goal of this article is a review of literature sources on current aspects of acne topical therapy and examining results of studies of a combination therapy, azelaic acid and clindamycin.

Study materials and methods. The project was carried out at the GBOU VPO Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Major results. Both Russian and foreign authors use combination therapies with topical administration of azelaic acid and clindamycin on a broad scale. According to a study conducted in Russia, azelaic acid is a good combination substance for administration with both topical antibiotics (the antibiotic is to be applied to pustules once a day) and adapalene. According to the clinical study results, 15% azelaic acid (Azelic gel) as a part of a combination topical therapy reduces adverse effects observed in the course of a monotherapy with topical retinoids and improves the therapeutic efficacy when combined with antibacterial drugs.

Conclusion. The practical experience and different variants of a combination therapy with 15% azelaic acid (Azelic gel) and 1% clindamycin gel (Clindovit) provide dermatologists with an opportunity to treat acne in different groups of patients on an everyday basis with increased efficacy achieving a longer remission of the inflammatory process.

Key words: **acne, azelaic acid, clindamycin, Clindovit, Azelic, topical therapy.**

Corresponding author: evpismennaya@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 2: 115—120.

■ Акне (*acne vulgaris*) — хронический воспалительный дерматоз, который проявляется открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1]. Акне являются одним из самых распространенных дерматозов. По данным J. Leyden, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% — в возрасте от 25 до 34 лет и 3% — в возрасте от 35 до 44 лет. В подростковом возрасте мальчики и девочки болеют акне практически в равных соотношениях, в то время как при поздних акне заболеваемость у женщин существенно выше, чем у мужчин [2]. В патогенезе акне большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Выделяют четыре основных звена патогенеза акне:

- увеличение продукции кожного сала;
- избыточный фолликулярный гиперкератоз;
- размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*);
- воспаление.

Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а *P. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов [2].

Изменение гормонального фона приводит к гипертрофии и повышению синтетической активности сальных желез, а следовательно, к увеличению объема кожного сала. Андрогенные рецепторы локализованы во внутреннем влагалище инфундибулярной части фолликула, где под влиянием ферментов 5- α -редуктазы (изоэнзим, тип I) и 17- β -дегидроксистероиддегидрогеназы тестостерон превращается в дегидротестостерон. Изменяется соотношение между эпидермальными липидами и липидами сальных желез. Снижается содержание эпидермальных липидов, количество линоленовой кислоты — основного регулятора дифференцировки кератиноцитов через подавление экспрессии фермента трансглутаминтрансферазы. Преобладание пролиферации дискератоза над десквамацией эпителия приводит к фолликулярному ретенционному гиперкератозу и, как следствие, к закупорке протока сально-волосяного фолликула [3]. Обтурация комедоном протока сально-волосяного фолликула создает благоприятные условия для размножения микробной флоры. *P. acnes* является ключевым бактериальным агентом, определяющим инициацию воспалительного процесса в сально-волосяном фолликуле при акне.

P. acnes — грамположительная липофильная палочка, факультативный анаэроб [3]. Посредством фермента бактериальной липазы триглицериды кожного сала расщепляются с образованием свободных жирных кислот и глицерина. Образующиеся свободные жирные кислоты являются короткоцепочечными, что определяет их раздражительный эффект на коже. Кроме того, *P. acnes* синтезирует лейкоцитарный хемотакси-

ческий фактор, который притягивает в очаг воспаления нейтрофильные лейкоциты и таким образом способствует формированию папул, пустул. *P. acnes* продуцирует вазоактивные амины, участвующие в развитии воспаления. Антитела, вырабатываемые в ответ на антигены *P. acnes* в присутствии комплемента, также поддерживают очаг воспаления [4]. Антигены микроорганизмов привлекают к комедону из периферической крови мононуклеарные фагоциты и нейтрофилы, которые продуцируют провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1- α/β , фактор некроза опухоли) и способствуют развитию асептического воспаления. Эти цитокины активируют циклооксигеназу, что способствует образованию из арахидоновой кислоты одного из главных медиаторов воспаления — лейкотриена В₄. Он стимулирует нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота. Стенка сальной железы разрушается, ее содержимое попадает в дерму. Как следствие, развивается воспалительная реакция. В случае прогрессирования заболевания, а также механического удаления комедонов возможен разрыв фолликула с выходом содержимого в дерму, развитие внутридермального воспаления и формирование папул, пустул, узлов и т. д. В последнее время изучается роль воспаления в патогенезе акне через активизацию Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor — TLR), посредством которых осуществляется провоспалительный ответ на микробную флору [5].

TLR играют главную роль в иммунной защите кожи. Различают более десяти видов TLR, которые идентифицированы в корнеоцитах, клетках Лангерганса, моноцитах, дендритных клетках, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, фибробластах и себоцитах. При акне особую роль играет TLR-2. Активируя мембранный рецептор TLR-2 на кератиноцитах, себоцитах, макрофагах сально-волосяных фолликулов, *P. acnes* индуцирует продукцию ИЛ-1- α/β , фактора некроза опухоли. Хемоаттрактивные субстанции стимулируют направленную миграцию лимфоцитов, что приводит к формированию спонгиоза воронки и развитию воспаления [6].

Провоспалительный потенциал *P. acnes* значительно выше, чем провоспалительный потенциал других бактерий. За два-три года до наступления пубертата на коже резко увеличивается количество *P. acnes*. При гистологическом исследовании биоптатов из очагов пораженной кожи больных акне обнаружено повышение экспрессии TLR-2 на макрофагах, локализованных вокруг волосяных фолликулов [7]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между степенью тяжести клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR-2. Помимо увеличения экспрессии TLR-2 у больных акне в условиях *in vitro* и *in vivo* показано увеличение экспрессии

TLR-4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения. Значит, агентом, активирующим TLR-4 у больных акне, могут быть липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* [8].

В этой связи одним из методов таргетного воздействия в терапии акне издавна является антибиотикотерапия. Антибиотики при акне демонстрируют антимикробный и противовоспалительный эффекты и действуют в двух направлениях: уменьшают колонизацию *P. acnes* [8] и ингибируют ассоциированную с *P. acnes* продукцию медиаторов воспаления [10].

Однако со временем отмечено увеличение числа штаммов *P. acnes*, резистентных к антибиотикам. Так, в исследованиях J. Leyden в 1976 г. не было зарегистрировано ни одного случая антибиотикорезистентных штаммов *P. acnes* при обследовании 1000 пациентов с акне. Через 35 лет, в 2011 г., в исследовании этого же ученого показана 100% устойчивость *P. acnes* к эритромицину [10].

Современные научные изыскания наглядно демонстрируют, что при использовании топического эритромицина увеличивается контаминация резистентным коагулазанегативным стафилококком как кожи, так и всего организма [11—14].

Поэтому на сегодняшний день клиндамицин 1% раствор или гель является более предпочтительным для топической терапии акне [1]. Тонкий слой геля или раствора наносят на пораженную область кожи, предварительно очищенную и сухую, 2 раза в день. Курс лечения составляет не более 6—8 нед. [2]. При лечении клиндамицином количество воспалительных элементов уменьшается на 50% у 2/3 больных. Биодоступность клиндамицина при наружном использовании низкая, поэтому системные побочные эффекты не выражены. Наружная терапия клиндамицином не вызывает гиперчувствительности кожи [15]. Монотерапия топическими антибиотиками нерациональна, так как эти препараты не оказывают влияния на все звенья патогенеза акне. Кроме того, при длительном лечении антибиотиками есть риск развития резистентности флоры [16]. Для достижения стабильных результатов, снижения риска антибиотикорезистентности и повышения приверженности пациента терапии большой интерес в мире вызывает именно использование комбинаций препаратов в лечении акне [17, 18]. Особенно важно применение комбинированной терапии с использованием препаратов с комплементарным механизмом действия. Комбинации препаратов оказывают действие на большее число патогенетических факторов развития акне (избыточный фолликулярный гиперкератоз, размножение *P. acnes*, воспаление) [19]. Комбинация препаратов, влияющих как минимум на два звена патогенеза, как правило, значительно повышает эффективность терапии [20]. Так, зарубежными авторами широко используются комбинированные схемы с топическим использованием азелаиновой

кислоты и клиндамицина [21]. Рекомендованы также комбинации клиндамицина с топическими ретиноидами [2] или бензоила пероксидом [1].

При двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности применения клиндамицина и его комбинации с бензоила пероксидом у 334 больных акне во всех случаях были получены положительные результаты, достоверно не различавшиеся в группах пациентов [22]. В результате мультицентрового рандомизированного сравнительного исследования эффективности комбинированной терапии клиндамицином/бензоила пероксидом и эритромицином/бензоила пероксидом более высокие результаты были достигнуты при использовании комбинации клиндамицина/бензоила пероксида. Кроме того, был сделан вывод о том, что такое комбинированное лечение является альтернативой пероральной антибиотикотерапии [23].

В соответствии с Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016 [1] при легкой и средней степени тяжести акне первой линией терапии могут быть следующие схемы с топическими антибиотиками:

- при легкой степени тяжести:
 - бензоила пероксид + топический антибиотик или
 - топический ретиноид + бензоила пероксид + топический антибиотик;
- при средней степени тяжести:
 - бензоила пероксид + топический антибиотик или
 - топический ретиноид + бензоила пероксид + топический антибиотик или
 - системный антибиотик + топический ретиноид + бензоила пероксид + топический антибиотик.

В настоящее время в России появился топический антибиотик — клиндамицина фосфат (Клиндовит), который выпускается в форме 1% геля. Клиндамицина фосфат после нанесения на кожу быстро гидролизуетсся фосфатазами в протоках сальных желез с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью. Показана чувствительность всех исследованных штаммов *P. acne* к клиндамицину *in vitro* (МПК 0,4 мкг/мл), что объясняет эффективность применения препарата при лечении акне. После нанесения на кожу препарата количество свободных жирных кислот на ее поверхности уменьшается примерно с 14 до 2% [24].

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании эффективности применения 1% клиндамицина фосфата и плацебо, проведенном в течение 12 нед. у 46 больных акне умеренной степени тяжести, установлена высокая эффективность лечения акне клиндамицином [25]. А. Katsambas и соавт. показали, что клиндамицин эффективен и безопасен

при лечении акне средней тяжести и является альтернативой перорального применения тетрациклина [26].

У препарата Клиндовит помимо активного компонента в составе присутствует обладающий противовоспалительным и успокаивающим свойствами аллантоин, а также эмомент vital ET, обеспечивающий смягчение кожи и улучшение переносимости терапии [27]. Это свойство особенно важно при проведении комбинированной терапии с топическими ретиноида-

ми или бензоила пероксидом, когда возможно покраснение и раздражение кожи.

Таким образом, изучив научные работы по акне с практическими исследованиями последних лет, можно рекомендовать комбинированную терапию с включением 1% геля клиндамицина (Клиндовит) пациентам для лечения акне легкой и средней степеней тяжести для повышения эффективности терапии и достижения более длительной ремиссии воспалительного процесса. ■

Литература

1. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Feb 15. pii: S0190-9622(15)02614-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
2. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnyih akne. Rossiyskoe obschestvo dermatovenerologov i kosmetologov 2015. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов 2015.]
3. Samtsov A.V. Akne i akneformnyie dermatozy. *M*, 2009: 287. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. *M*, 2009: 287.]
4. Isard O., Knol A.C., Aries M.F. et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation // *J Invest Dermatol* 2011; 131 (1): 59—66.
5. Nagy I., Pivarcsi A., Kis K. et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8 (8): 2195—2205.
6. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169 (3): 1535—1541.
7. Arancibia S.A., Beltran C.J., Aguirre I.M. et al. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. *Biol. Res* 2007; 40 (2): 97—112.
8. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2008; 8 (3): 144—155.
9. Webster G.F. Acne vulgaris. *BMJ* 2002; 325 (7362): 475—479.
10. 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; 79 (6Suppl): 9—25.
11. Harkaway K.S., McGinley K.J., Foglia A.N. et al. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 1992; 126 (6): 586—590.
12. Vowels B.R., Feingold D.S., Sloughfy C. et al. Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous bacterial flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (11): 2598—2604.
13. Vowels B.R., Feingold D.S., Sloughfy C. et al. Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous bacterial flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (11): 2598—2604.
14. Mills O.Jr., Thornsberry C., Cardin C.W. et al. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *ActaDermVenereol* 2002; 82 (4): 260—265
15. Akne i rozatsea. Pod red. prof. N. N. Potekaeva. *M: Binom* 2007; 216, il. [Акне и розацеа. Под ред. проф. Н.Н. Потекаева. *M: Бином* 2007; 216, ил.]
16. Rukovodstvo po dermatokosmetologii. Pod red. E.R. Araviyskoy, E.V. Sokolovskogo. SPb: Foliant 2008; 632: il. [Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб: Фолиант 2008; 632: ил.]
17. Perlmutrov Yu.N., Chizhova S.K., Korchevaya T.A., Olhovskaya K.B. Sravnitel'naya effektivnost i perenosimost razlichnyih metodov terapii akne u zhenschin. *Klin dermatol venerol* 2012; 3: 72—77. [Перламутров Ю.Н., Чижова С.К., Корчевая Т.А., Ольховская К.Б. Сравнительная эффективность и переносимость различных методов терапии акне у женщин. *Клин дерматол венерол* 2012; 3: 72—77.]
18. Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. *Cutis* 2008 Jan; 81 (1 Suppl): 3—7.
19. Araviyskaya E.R., Sokolovskiy E.V. Kombinirovannyye preparaty v naruzhnom lechenii akne: sovremennyye dannyye. *Vestn dermatol venerol* 2012; 3: 111—114. [Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные. *Вестн дерматол венерол* 2012; 3: 111—114.]
20. Пашина А.Г. Фармакотерапия акне. Лечащий врач 2006; 9: 18—20.
21. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M., Jaffary F., Aboutaleb N., Nassiri-Kashani M., Firooz A. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2011; Dec; 30 (4): 286—91.
22. Lookingbill D., Chalker D., Lindholm et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 590—595.
23. Leyden J.J., Hickman J.G., Jarratt M.T., Stewart D.M., Levy S.F. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg* 2001 Jan-Feb; 5 (1): 37—42.

24. Camtsov A.V. Topicheskie antibiotiki v lechenii akne. Vestn dermatol venerol 2011; 1: 84—85. [Самцов А.В. Топические антибиотики в лечении акне. Вестн дерматол венерол 2011; 1: 84—85.]
25. Kuhlman D.S., Callen J.P. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. Cutis 1986; 38: 203—206.
26. Katsambas A., Towarky A.A., Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 1987; 116: 387—391.
27. Monahov K.N., Dombrovskaya D.K. Kompleksnaya naruzhnaya terapiya vulgarnyih ugrey. Vestn dermatol venerol 2012; 3: 104—107. [Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Комплексная наружная терапия вульгарных угрей. Вестн дерматол венерол 2012; 3: 104—107.]

об авторах: ▶

Л.В. Силина — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Курск
Е.В. Письменная — к.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
М.С. Колбина — к.м.н., дерматовенеролог Городской поликлиники № 46 Департамента здравоохранения города Москвы

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье