



Т.В. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Местная терапия *acne vulgaris* с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств (обзор литературы)

Ключевые слова

Фиксированные комбинации, клиндамицин, бензоил пероксид, акне, топические ретиноиды, комедоны, гель.

А *acne vulgaris* (далее акне) представляет собой наиболее распространенное заболевание аппарата сальных желез. Около 80 % представителей человеческой популяции хотя бы раз в жизни имели эпизод акне. Как правило, заболевание характерно для подросткового возраста, и один эпизод длится в среднем 4–5 лет. Выделяют понятие физиологического акне подросткового возраста, которое характеризуется относительно легким течением. Вопреки опубликованным данным у большинства пациентов нет гормональных нарушений [1]. В качестве современных концепций рассматривают изменение реактивности и гиперреакцию сально-волосяных фолликулов на нормальный уровень гормонов. В отдельных случаях эпизоды акне достигают 10–12 лет, а иногда и 40–50 лет, переходя из подросткового и юношеского в зрелый возраст, сопровождаются выраженным воспалением, образованием кист и узлов и последствиями в виде рубцевания. До данным разных авторов, до 50 % взрослого населения страдает акне [8, 22–24, 43, 44, 50].

Кроме собственно *acne vulgaris*, выделяют отдельные этиопатогенетические варианты акне, которые представлены акне новорожденных (до 6 мес), акне раннего детского возраста (дети от 6 до 16 мес), акне при эндокринной патологии (например, вирильный синдром и синдром поликистозных яичников), тропическое акне (наблюдаемое у людей, которые меняют климатический пояс с холодного или умеренного на тропичес-

кий, более жаркий и влажный), акне, связанное с профессиональными вредностями (воздействием неблагоприятных физических, химических и биологических факторов), косметическое и ятрогенное акне (применение комедоногенных компонентов косметики, окклюзивных основ, а также лекарственных средств: гонадотропинов, глюкокортикостероидов, препаратов лития, йодидов, бромидов, антиконвульсантов, изониазида), механическое акне (хроническое трение и давление на определенный участок кожи, механическая окклюзия кожи, например, «акне скрипачей») [1, 7].

Согласно последнему отчету Глобального альянса по лечению акне (2009), это заболевание следует рассматривать как хроническое, о чем свидетельствуют: рецидивы, манифестация обострений с длительным регрессом симптоматики, а также выраженное влияние на социальные и психологические аспекты качества жизни пациентов [21, 51]. Степень негативного влияния акне на качество жизни не коррелирует с объективным состоянием пациентов; даже легкое акне может обуславливать выраженную дисморфофобию, депрессию, а в некоторых случаях быть причиной более тяжелых расстройств и даже суицидальных попыток. При сравнении с другими хроническими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и эпилепсия, акне характеризуется более выраженным влиянием на социальную и психологическую компоненты ка-

чества жизни [11, 21, 35, 51]. В связи с этим для оценки степени тяжести акне используют не только объективный анализ количества воспалительных и невоспалительных элементов на коже, но и опросники для пациентов, отражающие уровень их социального и психологического дискомфорта [30, 36, 39].

В патогенезе акне выделяют четыре принципиальных механизма [20, 51]:

- 1) гиперпродукция кожного сала;
- 2) нарушения процесса фолликулярной кератинизации (ороговения фолликулярного эпителия);
- 3) колонизация фолликулов *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*);
- 4) воспаление.

Все механизмы тесно взаимосвязаны и могут тяготять друг друга [27, 28]. Комедоногенез представляет собой очень сложный процесс, который включает воздействие продуктов жизнедеятельности и токсинов *P. acnes*, цитокинов и гормонов на кератиноциты протоков сальных желез. Среди гормональных соединений особое место занимает активный метаболит дигидротестостерон, который образуется из тестостерона под воздействием энзима 5- α -редуктазы. Дигидротестостерон способен значительным образом увеличивать активность сальных желез, тем самым обуславливать гиперпродукцию кожного сала.

На основании объективной оценки количества невоспалительных и воспалительных элементов выделяют три степени тяжести акне:

- легкая — до 20 комедонов или до 15 воспалительных элементов, или всего до 30 элементов на коже;
- средняя — от 20 до 100 комедонов или от 15 до 50 воспалительных элементов, или всего от 30 до 125 элементов на коже;
- тяжелая — от 5 узлов или кист или от 100 комедонов, или от 50 воспалительных элементов, или всего от 125 элементов на коже.

Следует отметить, что такой подход к классификации акне не может в полной мере характеризовать степени тяжести заболевания. По мнению экспертов Глобального альянса по улучшению последствий акне (далее — Глобальный альянс), степень психологического дискомфорта не коррелирует со степенью тяжести акне [20, 28]. Психологический статус пациента может выступать отдельным критерием для оценки тяжести акне и служить показанием к системной терапии (при выраженном психологическом дискомфорте, дисморфофобии и депрессивных расстройствах) [1, 10, 36].

В повседневной практике клиницисты используют также классификацию акне, основанную на

преобладании тех или иных элементов: акне комедоное, акне папулезное, акне пустуллезное (или акне папуло-пустуллезное), акне узловое, акне конглобатное. Более условное деление акне на невоспалительное, воспалительное и так называемые последствия акне в виде рубцов (постакне). Это удобный подход, однако и он несет в себе определенную степень субъективности [7, 10].

С целью унификации всех терапевтических подходов, их сопоставления и оценки уровней доказательности в отношении эффективности, безопасности и комплаентности при лечении акне Американская ассоциация дерматологов (AAD) стала инициатором создания Глобального альянса экспертов, который разработал рекомендации по лечению акне и опубликовал в журнале Американской академии дерматологии в 2003 году [20]. Этот важный документ с изменениями и дополнениями, особенно в части патогенетических механизмов развития акне и применения местных комбинированных средств, был переиздан в 2007 году [21]. Последняя публикация рекомендаций Глобального альянса вышла в мае 2009 года [51]. В ней существенным образом пересмотрены подходы к назначению антибиотикотерапии при акне, место световой и лазеротерапии в комплексном лечении и предотвращении рубцовых изменений на коже, утверждена концепция акне как хронического заболевания. Следует отметить, что на сегодняшний день эти рекомендации можно рассматривать как ведущий международный документ, регулирующий подходы к профилактике, основному и поддерживающему лечению акне. Кроме этого, заслуживают внимания Рекомендации по лечению акне Комитета экспертов Американской академии педиатрии (2006) и Рекомендации по лечению легкого и среднетяжелого акне для врачей общей практики, опубликованные в Великобритании в 2008 году [5, 36].

Комитет экспертов Глобального альянса пришел к выводу, что акне как хроническое заболевание требует агрессивной терапии с целью предотвращения тяжелых последствий в виде рубцовых изменений, особенно на лице, а также улучшения психологического статуса больных [7, 20–22, 35, 40, 43, 51]. Терапия акне должна основываться на доказательных принципах и одновременно влиять на разные патогенетические звенья. Также очень важно дифференцировать показания к местной и системной терапии. Кроме рутинной оценки количества элементов акне, позволяющих верифицировать степень тяжести заболевания и показания к системной терапии, критериями для ее назначения должно быть фульминантное акне и акне, имеющее тенденцию к быстрому рубцева-

нию, отсутствие эффекта от проводимого ранее лечения (местного или системного), а также выраженный психологический дискомфорт у пациента, депрессия/дисморфофобия независимо от объективной оценки [1, 51].

Для оценки существующих местных комбинаций для лечения акне прежде всего следует рассмотреть лекарственные средства, используемые в качестве монокомпонентов. К ним относятся:

- 1) топические ретиноиды — естественные и синтетические аналоги витамина А;
- 2) топические антибиотики;
- 3) топические антисептики — бензоил пероксид (ВРО) и азелаиновая кислота
- 4) салициловая кислота.

Топические ретиноиды

Топические ретиноиды рассматривают как терапию «первой линии» при легком и среднетяжелом акне. Это группа структурных аналогов природного витамина А (ретинол, ретиналь, полностью ретиноевая кислота — третиноин, 13-цис-ретиноевая кислота — изотретиноин и 9-цис-ретиноевая кислота — алитретиноин), а также синтетические его производные (адапален, тазаротен), обладающие сходным фармакологическим действием. Ретиноиды играют фундаментальную роль в эмбриогенезе, репродукции, зрении, контроле клеточного роста и дифференцировке клеток и тканей. Действие ретиноидов на клеточном уровне осуществляется через два принципиальных класса рецепторов, относящихся к суперсемейству стероидных-тиреоидных-кальциферол рецепторов: рецепторы ретиноевой кислоты и семейство ретиноидного рецептора X [1, 6]. Полностью ретиноевая кислота — единственный лиганд рецепторов первого класса, а все прочие природные ретиноиды являются биологическими прекурсорами ретиноевой кислоты, которые могут в нее трансформироваться в ходе ферментативно опосредованных реакций транс-/цис-изомеризации, гидроксирования, этерификации. Семейство ретиноидного рецептора X представлено разными изоформами (α -, β -, γ -), лигандом которых является 9-цис-ретиноевая кислота. Эти рецепторы широко представлены в эпидермисе, дерме, сальных железах и некоторых других органах [1].

Ретиноиды нашли очень широкое применение в дерматологической практике, начиная с 1963 года, когда была доказана эффективность ретиноевой кислоты при акне. Способность этого класса соединений регулировать рост и дифференцировку клеток эпидермиса и дермы объясняет эффективность применения ретиноидов для лечения фотостарения кожи, акне, псориа-

за, саркомы Капоши [1, 9]. Природные топические ретиноиды третиноин и изотретиноин при местном применении практически невозможно дифференцировать, поскольку при нанесении на кожу изотретиноин в ходе реакции изомеризации быстро превращается в третиноин и наоборот. Следует отметить, что при акне легкой степени эти два ретиноида демонстрируют приблизительно одинаковую клиническую эффективность, но изотретиноин переносится лучше: он реже вызывает раздражение кожи [1, 5, 13, 18]. На разных рынках третиноин и изотретиноин представлены неодинаково, последнего, например, нет в США, а первый отсутствует в ряде стран Европы. Кроме этих природных ретиноидов, для лечения легкого акне широкое распространение получил синтетический ретиноид адапален.

Механизм действия топических ретиноидов заключается в регулировании и нормализации процесса ороговения фолликулярного эпителия (фолликулярной кератинизации), а также в уменьшении воспалительного процесса. При этом топические ретиноиды не обладают супрессивным эффектом в отличие от системного изотретиноина, который применяют для терапии тяжелого акне [9, 58].

Монотерапию топическими ретиноидами рассматривают как терапию «первой линии» только при легком комедоновом акне, а также в качестве поддерживающего лечения при легком акне и альтернативной терапии при среднетяжелом/тяжелом акне [1, 51].

Представляют интерес данные относительно влияния 12-недельной монотерапии топическими ретиноидами на вероятность рецидива акне и повторное появление элементов сыпи. После окончания курса лечения уже через несколько недель количество микрокомедонов увеличивается до 80 % от исходного (до начала терапии ретиноидами). При этом общее количество элементов акне, и прежде всего воспалительных, продолжает уменьшаться [54]. Таким образом, оправдана монотерапия топическими ретиноидами для контроля рецидивов акне. Однако наибольшее клиническое распространение получили комбинации топических ретиноидов с антимикробными средствами.

Следует учитывать, что при назначении ретиноидов существует тератогенный риск, поэтому перед назначением курса топических ретиноидов необходимо убедиться, что нет ли беременности, а после его окончания следует как минимум 4 нед (один оварияльно-менструальный цикл) использовать контрацепцию; при назначении системных ретиноидов сроки контрацепции могут увеличиваться до нескольких лет [1].

Топические антибиотики

Эту группу лекарственных средств традиционно применяли для лечения акне. Действие топических антибиотиков направлено против *P. acnes* и неспецифической патогенной флоры (стрептостафилококк, кишечная палочка, *Pseudomonas*). Кроме этого, антибиотики способны значительным образом уменьшать воспалительный процесс при акне. Среди топических антибиотиков наибольшее распространение получили группа макролидов (эритромицин), группа линкозамидов (клиндамицин), группа тетрациклина (тетрациклин, доксициклин, миноциклин и морфоциклин) и группа фторхинолонов (офлоксацин, норфлоксацин и надифлоксацин).

Основной проблемой применения топических антибиотиков при акне является развитие стойкой микробной резистентности. С каждым годом количество сообщений о резистентных штаммах *P. acnes* увеличивается [12, 30]. Результаты многолетнего мониторинга резистентности *P. acnes* к антибиотикам, проводимого в нескольких центрах США и Великобритании, свидетельствуют о неуклонном росте резистентности *P. acnes* к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, доксициклину и триметоприму. В 2001 году 67 % пациентов специализированной клиники по лечению акне в Лидсе (Великобритания) имели *P. acnes*, устойчивые к антибиотикам [1]. По разным сообщениям, наибольшая резистентность развивается в случае применения эритромицина и клиндамицина, реже — тетрациклина и доксициклина, резистентность к нескольким антибиотикам наблюдается в 18 % случаев [47]. По меткому выражению А.Е. Eady et al. [15], «...связь между резистентностью микроорганизмов и результатами лечения в случае акне более существенная и многогранная, нежели при любом другом вызываемом микроорганизмами заболевании, когда используют антибиотики...»

Такая картина потребовала фундаментального пересмотра существующих ранее рекомендаций по лечению акне с применением топических антибиотиков. В рекомендациях экспертов Глобального альянса (2009) монотерапия топическими антибиотиками не допускается, пересмотрены подходы к назначению системных и топических антибиотиков на длительный период [51].

Для снижения резистентности *P. acnes* и других микроорганизмов к антибиотикам эксперты Глобального альянса рекомендуют следующие стратегии:

- 1) комбинировать топические антибиотики с топическими ретиноидами;
- 2) комбинировать топические антибиотики с ВРО и проводить комплексную терапию с ин-

термиттирующим назначением топических антибиотиков и ВРО;

- 3) избегать назначения системной и/или местной антибиотикотерапии на короткий период;
- 4) не прерывать терапию;
- 5) не использовать антибиотики в качестве монотерапии акне;
- 6) не использовать разные антибиотики местно и системно;
- 7) не менять антибиотики в ходе курса терапии акне;
- 8) стараться не использовать антибиотики для длительной поддерживающей терапии акне.

Топические антисептики

Топические антисептики также можно отнести к антимикробным средствам, которые действуют неспецифически по отношению к *P. acnes* и неспецифической патогенной флоре. Наиболее ярким представителем этой группы является ВРО — benzoyl peroxid (бензоил пероксид), относящийся к химическому классу пероксидов. ВРО представлен в концентрациях 1; 2,5; 5 и 10 %. Вот уже пятое десятилетие ВРО назначают при акне, отмечена минимальная резистентность микроорганизмов к этому соединению. Кроме антисептического действия, ВРО обладает себосупрессивным и кератолитическим действием, но применение этого средства в качестве монотерапии акне часто сопровождается сухостью и раздражением кожи [16]. Наиболее целесообразно применение ВРО в комбинациях с топическими антибиотиками, когда потенцируется антимикробное действие и снижается резистентность микроорганизмов. Есть также сообщения об успешном применении комбинаций ВРО с серой, производными имидазола, гидроксихинолином, лактатом цинка, топическими ретиноидами и гликолевыми кислотами [1].

Азелаиновая кислота является дикарбоксильной насыщенной прямоцепочечной кислотой, которая также обладает неспецифическим антимикробным действием. Азелаиновая кислота угнетает процессы фолликулярной кератинизации и воспаления. В Рекомендациях Глобального альянса это лекарственное средство представлено в качестве альтернативного в составе комплексной терапии легкого и среднетяжелого акне [51]. Кроме терапии акне, крем азелаиновой кислоты показан для лечения мелазмы (ингибирование тирозиназы в аномальных меланоцитах) [2].

Салициловая кислота

Салициловая кислота — универсальное соединение, которое уже много лет применяют в дер-

матологии и косметологии. Салициловая кислота обладает кератолитическим, слабым противовоспалительным и антисептическим действием. При акне назначение салициловой кислоты оправдано с позиций угнетения процесса фолликулярной кератинизации и разрыхления комедонового детрита. В Рекомендациях Глобального альянса салициловая кислота представлена только как альтернативное средство при легком комедоновом акне [51].

На рисунке систематизированы основные фармакологические эффекты местных лекарственных средств для лечения акне и «точки приложения» в отношении механизмов патогенеза акне.

Рекомендации последних лет подчеркивают важность местной комбинированной терапии акне. Накоплено достаточное количество доказательных данных с уровнем доказательности не ниже В в отношении применения фиксированных комбинаций местных лекарственных средств, главным образом, при среднетяжелом акне [51]. Без детализации отдельных лекарственных средств в целом можно отметить, что применение фиксированных комбинаций в терапии акне:

- усиливает терапевтический эффект (принцип $1+1 > 2$);
- обеспечивает влияние на максимальное количество патогенетических механизмов развития акне;
- уменьшает резистентность микроорганизмов к antimicrobial средствам;
- улучшает переносимость одного или нескольких компонентов фиксированной комбинации;
- уменьшает сроки лечения акне;

- обеспечивает лучший комплаенс (лекарственная форма).

Для удобства все фиксированные комбинации местных лекарственных средств для лечения акне могут быть систематизированы следующим образом:

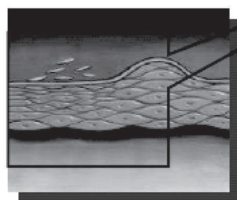
1. Комбинации топических ретиноидов и топических антибиотиков.
2. Комбинации топических ретиноидов и ВРО.
3. Комбинации топических антибиотиков с ВРО.
4. Комбинации топических антибиотиков с прочими лекарственными средствами.

Комбинации топических ретиноидов с топическими антибиотиками и ВРО (I и II)

Эти комбинации были впервые обоснованы в середине 70-х годов прошлого века. Первые сообщения об их применении свидетельствовали о значительном преимуществе комбинированной терапии над монотерапией топическими антибиотиками [26, 37, 39]. О.Н. Mills et al. (1972) указывали на хорошие и отличные результаты лечения у 67 % пациентов после применения местного третиноина с тетрациклином по сравнению с 48 % в случаях назначения монотерапии местным третиноином и 41 % пациентов, получавших монотерапию местным тетрациклином [26]. Более поздние исследования также подтверждают приоритет фиксированных топических комбинаций над монотерапией. Фиксированная комбинация изотретиноина (0,05 %) и эритромицина (2 %) показала более значимый эффект (особенно на 4-й и 8-й неделе) в отношении обратного развития комедонов и воспалительных элементов акне в сравнении с плацебо и монотерапией изотретиноином [19]. Восьмине-

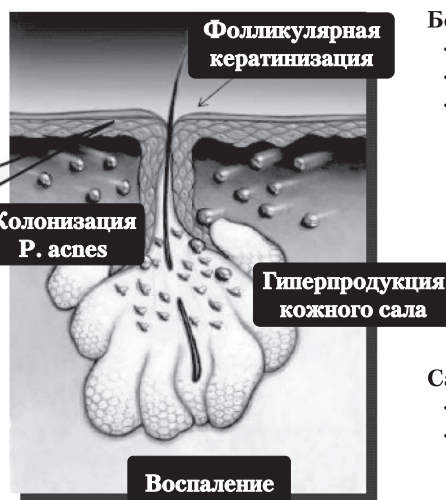
Местные ретиноиды

- Нормализуют процесс фолликулярной кератинизации
- Уменьшают воспаление



Антибиотики

- Оказывают бактерицидное/бактериостатическое действие
- Уменьшают воспаление



Бензоил пероксид

- Антисептическое действие
- Кератолитическое действие
- Себосупрессивное действие

Салициловая кислота

- Антисептическое действие
- Слабое противовоспалительное действие

Рисунок. Основные фармакологические эффекты местных лекарственных средств для лечения акне и «точки приложения» в отношении механизмов патогенеза акне (адаптировано из [3])

дельная комбинированная терапия с применением третиноина (0,025 % гель) и клиндамицина (1 % гель) у 64 пациентов со среднетяжелым акне показала более существенное влияние на редукцию элементов акне, чем монотерапия третиноином и монотерапия клиндамицином [41]. Сходные результаты получены и в других исследованиях [42–45]. В исследовании, проведенном P. Amblard et al. с применением комбинации 0,025 % третиноина и 4 % эритромицина, у 347 пациентов была отмечена редукция всех элементов акне у 85 % человек, все они хорошо переносили лечение [4]. Подобные результаты показало более раннее исследование, проведенное Korting and Braun-Falko [29]. Позднее указанная комбинация была сопоставлена с комбинацией 3 % эритромицина и 5 % ВРО, в результате чего исследователи отметили сходную эффективность в отношении редукции всех элементов акне, но лучшую переносимость комбинации антибиотика и ВРО [25].

Относительно эффективности комбинаций топических ретиноидов с ВРО, то в исследовании, опубликованном A.R. Shalita et al., при сравнении эффективности режима с применением 0,1 % третиноина (в виде микросфер) в комбинации с 6 % ВРО и режима с применением только третиноина был установлен более выраженный эффект в отношении редукции только воспалительных элементов акне [48]. Из фиксированных комбинаций топических ретиноидов с ВРО на данный момент представлена и изучена только комбинация с адапаленом (0,1 % + 2,5 % ВРО). Было проведено несколько масштабных исследований по применению этой комбинации при легком, среднетяжелом и тяжелом акне [42, 49, 53]. Во всех случаях применение фиксированной комбинации адапален/ВРО позволило значительным образом уменьшить количество элементов акне на коже и уменьшить воспаление, в сравнении с монотерапией адапаленом, ВРО или плацебо.

Следует отметить, что за период с 1975 по 2008 год опубликовано 36 масштабных исследований по применению фиксированных комбинаций топических ретиноидов и топических антимикробных средств при лечении легкого и среднетяжелого акне (21 — с третиноином, 11 — с адапаленом и 4 — с тазаротеном) с общим количеством пациентов более чем 16 000. Это позволило экспертам Глобального альянса представить в 2009 году консенсус на основе масштабной доказательной базы (уровень А1). Ниже приведены положения консенсуса:

- Комбинация топических ретиноидов и антимикробных агентов остается приоритетным

подходом в лечении большинства пациентов, страдающих акне.

- Эта комбинация влияет на три из четырех патогенетических механизмов развития акне: нарушение фолликулярной кератинизации, колонизацию *P. acnes* и воспаление.
- Ретиноиды оказывают антикомедоногенный и комедонолитический эффекты, в определенной степени — противовоспалительный эффект, в то время как ВРО проявляет антимикробный и кератолитический эффекты, а антибиотики — антимикробный и противовоспалительный эффекты.

- Высокая эффективность указанной комбинации была доказана в клинических исследованиях с привлечением более 16 000 пациентов.

Меньше доказательной информации накоплено в отношении того, насколько комбинации топических ретиноидов с топическими антибиотиками способны снизить уровень резистентности микроорганизмов. При решении этого вопроса следует отдавать предпочтение фиксированным комбинациям топических ретиноидов и ВРО [14, 16, 38]. Тем не менее даже при назначении комбинации топических ретиноидов с антимикробными лекарственными средствами не исключается развитие резистентности микроорганизмов.

Существует также химико-фармацевтический аспект применения комбинаций топических ретиноидов и ВРО. Как уже было отмечено, ВРО относится к классу пероксидов, а, значит, этому соединению присущ выраженный окислительный потенциал. В то же время известно, что ретиноиды могут вступать в окислительно-восстановительные реакции, тем самым их активность может снижаться вплоть до полной инактивации. В связи с этим остаются актуальными вопросы разработки новых лекарственных форм, путей доставки активных веществ в структуры кожи, использования принципиально новых технологий в производстве фиксированных комбинаций (наносистемы, микро- и липосомы). При использовании фиксированных комбинаций с ВРО следует строго соблюдать правила хранения и рекомендации для медицинского применения.

Фиксированные комбинации топических антибиотиков с ВРО

Такие комбинации сегодня широко распространены в мировой практике терапии акне. Они обеспечивают контроль воспалительного процесса, выраженный антимикробный эффект с наименьшим потенциалом развития резистентности. Наличие в комбинации ВРО обуславливает себосупрессивный и кератолитический

эффекты. Таким образом, обеспечивается разностороннее влияние на механизмы развития акне. Применение фиксированных комбинаций топических антибиотиков и ВРО с топическими ретиноидами составляет терапию «первой линии» легкого и среднетяжелого акне.

В отличие от схем с топическими ретиноидами, когда клинический эффект развивается постепенно (4–8–12–16 нед), схемы с фиксированными комбинациями топических антибиотиков и ВРО способны обеспечить быстрое наступление (уже за 1–2 нед) клинического эффекта при легком и среднетяжелом акне, который характеризуется уменьшением количества комедонов и воспалительных элементов акне, улучшением субъективного самочувствия пациентов. Это подтверждено в сравнительном 12-недельном исследовании с применением фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО — у одной группы пациентов со среднетяжелым акне и 0,1 % адапалена — у другой. В группе с фиксированной комбинацией наступила более ранняя редукция всех элементов акне, и прежде всего — воспалительных. Авторы отметили лучшую переносимость комбинации клиндамицина и ВРО в сравнении с адапаленом [31].

К настоящему времени накоплено достаточное количество доказательств о выраженном преимуществе фиксированных комбинаций топических антибиотиков и ВРО над курсами монотерапии этими лекарственными средствами при легком и среднетяжелом акне [11, 17, 34, 51, 56]. В 16-недельном рандомизированном исследовании сравнили эффективность курса лечения фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО с монотерапией клиндамицином. Фиксированная комбинация показала более выраженный клинический результат, который высоко оценили как пациенты (шкала-опросник), так и специалисты. Кроме того, при монотерапии клиндамицином увеличение количества резистентных *P. acnes* было более 1600 %, а в группе, применяющей фиксированную комбинацию, этого не наблюдалось [11]. В другом 11-недельном исследовании у 334 пациентов сравнивали эффективность фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата с 5 % ВРО и монотерапии этими лекарственными средствами, а также индифферентным основообразующим гелем. Фиксированная комбинация показала наивысшую клиническую эффективность в отношении редукции элементов акне [34].

Другие фиксированные комбинации

Заслуживают внимания сравнительные исследования эффективности фиксированных комбинаций топических антибиотиков и ВРО с другими фиксированными комбинациями. В 12-недельном исследовании были проанализированы режимы применения фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО с фиксированной комбинацией 4 % эритромицина и 1,2 % цинка ацетата. Эффект оценивали на 1, 2, 4, 8 и 12-й неделях. Уже на второй неделе лечения отмечена достоверно более быстрая редукция как воспалительных, так и невоспалительных элементов акне, улучшение субъективного самочувствия пациентов в группе, использовавшей фиксированную комбинацию 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО. Кроме этого, оценивали количество КОЕ (колониеобразующих единиц) *P. acnes*, резистентных к эритромицину и клиндамицину в начале и в конце лечения. В группе, использовавшей фиксированную комбинацию 4 % эритромицина и 1,2 % цинка ацетата, количество КОЕ *P. acnes* с эритромицином увеличилось на 233 %, с клиндамицином — на 181 %, в то время как в группе, применявшей фиксированную комбинацию 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО, уменьшилось количество КОЕ *P. acnes* с эритромицином на 46 %, с клиндамицином — на 54 %. Более 80 % пациентов оценили быстроту наступления эффекта в конце второй недели лечения фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО [32].

Выводы

Таким образом, фиксированные комбинации лекарственных средств для топического применения можно рассматривать как терапию «первой линии» при легком и среднетяжелом акне. Среди этих лекарственных средств прежде всего фигурируют топические ретиноиды, ВРО и топические антибиотики, за счет чего можно эффективно влиять на все патогенетические звенья акне. Применение этих комбинаций имеет серьезную доказательную базу во всем мире.

Сегодня фиксированные комбинации доступны и в Украине. Речь идет о комбинации изотретиноина (0,05 %) и эритромицина (2 %) («Изотрессин»), а также клиндамицина фосфата (1 %) и ВРО (5 %) («Дуак»). Эти препараты призваны улучшить физическое и психологическое состояние многих украинских пациентов, страдающих акне, и помочь врачам в выборе терапии.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

DUAC/10/UA/04.03.2010/3258

Список літератури

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под. ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Логти.— 2-е издание.— М. 2009.— 732 с.
2. Скінорен. Інструкція для медичного застосування: Довідник лікарських засобів України 2009 (електронна версія).
3. Acne pathology. Training kit. Stiefel.
4. Amblard P., Bazex A., Beylot C. et al. The association tretinoin-erythromycin base: a new topical treatment for acne; results of a multicentric trial on 347 cases (authors transl) [French] // *Sem. Hop.*— 1980.— Vol. 56.— P. 911–915.
5. Chalker D.K., Leshner J.L., Smith J.G. et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05 % gel in acne vulgaris. Results of a multicenter, double-blind investigation // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1987.— Vol. 17.— P. 251–254.
6. Chambon P. The retinoid signaling pathway: molecular and genetic analysis; *Semin // Cell. Biol.*— 1994.— Vol. 5.— P. 115–125.
7. *Clinical Dermatology* / Ed. by R. Weller, J. Hunter, J. Savin, M. Dahl.— 2008.— P. 163–170.
8. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2008.— Vol. 58.— P. 56–59.
9. Craven N.M., Griffiths CEM. Topical retinoids and cutaneous biology // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1996.— Vol. 21.— P. 1–10.
10. Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M. Acne: diagnosis and management.— London: Taylor and Francis, 2001.
11. Cunliffe W.J., Keith T.H., Bojar R., Sharon F.L. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris // *Clin. Ther.*— 2002.— Vol. 24, N 7.
12. Del Rosso J.Q., Leyden J.J. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist // *Dermatol. Clin.*— 2007.— Vol. 25.— P. 127–132.
13. Domingues J., Hoyjo M.T., Celayo J.L. et al. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris // *Int. J. Dermatol.*— 1998.— Vol. 37.— P. 51–55.
14. Dreno B., Bettoli V., Ochsendorf F. et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne // *Eur. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 391–399.
15. Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2003.— Vol. 4.— P. 813–831.
16. Eady E.A., Bojar R.A., Jones C.E. et al. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria // *Br. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 134.— P. 107–113.
17. 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.— P. 331–336.
18. Elbaum D.J. Comparison of the stability of topical isotretinoin and topical tretinoin and their efficacy in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1988.— Vol. 19.— P. 486–491.
19. Glass D., G.C. Boorman, G.I. Stables et al. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05 %) and erythromycin (2 %) with gels containing isotretinoin (0.05 %) or erythromycin (2 %) alone in the topical treatment of acne vulgaris // *Dermatology.*— 1999.— Vol. 199.— P. 242–247.
20. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49 (suppl).— P. S1–S7.
21. Gollnick H., Finlay A.Y., Shear N., Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we describe acne as a chronic disease? If so, how and when? // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2008.— Vol. 9.— P. 279–284.
22. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 141.— P. 297–300.
23. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 141.— P. 297–300.
24. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne in adults // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1999.— Vol. 41.— P. 577–580.
25. Gupta A.K., Lynde C.W., Kunyetz R.A. et al. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3 % erythromycin / 5 % benzoyl peroxide and 0.025 % tretinoin/erythromycin 4 % in the treatment of moderate acne vulgaris of the face // *J. Cutan. Med. Surg.*— 2003.— Vol. 7.— P. 31–37.
26. Handoyo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris // *Int. J. Dermatol.*— 1979.— Vol. 18.— P. 489–496.
27. James W.D. Clinical practice: acne // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 1463–472.
28. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121.— P. 20–27.
29. Korting H.C., Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice // *Drugs. Exp. Clin. Res.*— 1989.— Vol. 15.— P. 447–451.
30. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener // *Med. Care.*— 2003.— Vol. 41.— P. 1284–1292.
31. Langner A., Chu A., Goulden V., Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // *Br. J. Derm.*— 2008.— Vol. 158.— P. 122–129.
32. Langner A., Sheehan-Dare R., Laytons A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // *J. EADV.*— 2007.— Vol. 21.— P. 311–319.
33. Leyden J.J., Krochmal L., Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 54.— P. 73–81.
34. Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S. et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997.— Vol. 37, N 4.— P. 590–595.
35. Mallon E. et al. The quality of life in acne // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 672–676.
36. Management of mild and moderate acne vulgaris // *GP review.*— Jan.— 2008.— P. 3–8.
37. Mills O.H. Jr., Kligman A.M. Treatment of acne vulgaris with opically applied erythromycin and tretinoin // *Acta Derm. Venereol.*— 1978.— Vol. 58.— P. 555–557.
38. Mills O.H. Jr., Marples R.R., Kligman A.M. Acne vulgaris: oral therapy with tetracycline and topical therapy with vitamin A // *Arch. Dermatol.*— 1972.— Vol. 106.— P. 200–203.
39. Motley R.J., Finlay A.Y. Practical use of a disability index in the routine management of acne // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1992.— Vol. 17.— P. 1–3.
40. Niemeier V., Kupfer J., Demmelbauer-Ebner M. et al. Coping with acne vulgaris: evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne // *Dermatology.*— 1998.— Vol. 196.— P. 108–115.
41. Nord C.E., Oprica C. Antibiotic resistance in Propionibacterium acnes: microbiological and clinical aspects // *Anaerobe.*— 2006.— Vol. 12.— P. 207–210.
42. Pariser D.M., Westmoreland P., Morris A. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed dose combination gel of

- adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5 % for the treatment of acne vulgaris // *J. Drugs. Dermatol.*— 2007.— Vol. 6.— P. 899–905.
43. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France // *J. EADV.*— 2001.— Vol. 15.— P. 541–545.
 44. Poli F, Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne [abstract] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 56.— AB13.
 45. Richter J.R., Forstrom L.R., Kiistala U.O., Jung E.G. Efficacy of the fixed 1.2 % clindamycin phosphate, 0.025 % tretinoin gel formulation (Velac) and a proprietary 0.025 % tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne // *J. EADV.*— 1998.— Vol. 11.— P. 227–233.
 46. Rietschel R.L., Duncan S.H. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne // *Int. J. Dermatol.*— 1983.— Vol. 22.— P. 41–43.
 47. Ross J.L., Carnegie E., Snelling A.M. et al. Prevalence of antibiotic resistant propionibacteria on the skin of acne patients from six European countries // *J. EADV.*— 2001.— Vol. 15 (suppl. 2).— P. 135.
 48. Shalita A.R., Rafal E.S., Anderson D.N. et al. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1 % microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6 % cleanser for the treatment of acne vulgaris // *Cutis.*— 2003.— Vol. 72.— P. 167–172.
 49. Stein-Gold L., Tan J., Werschler W. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination gel for the treatment of acne: a North American, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial in 1,668 patients. *Arch Dermatol.* In press.
 50. Tan J. The Canadian acne epidemiological survey: baseline demographics and interim analysis [abstract] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 15.
 51. Thiboutot D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2009.— N 60 (suppl. 5).— S1–27.
 52. Thiboutot D.M., Lookingbill D.P. Acne: acute or chronic disease? // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— Vol. 32 (suppl.).— P. S2-5.
 53. Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 57.— P. 791–799.
 54. Thielitz A., Helmdach M., Ropke E.M., Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 145.— P. 19–27.
 55. Yaroshinsky A., Leyden J. The safety and efficacy of clindamycin (1 %), as clindamycin phosphate and tretinoin (0.025 %) for the treatment of acne vulgaris: a combined analysis of results from six controlled safety and efficacy trials conducted in Europe [abstract] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 23.
 56. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management // *Pediatrics.*— 2006.— Vol. 118.— P. 1188–1199.
 57. Zouboulis C.C., Derumeaux L., Decroix J. et al. A multicenter, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/- tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris // *Br. J. Dermatol.*— 2000.— Vol. 143.— P. 498–505.
 58. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells // *J. Invest. Dermatol.*— 2006.— Vol. 126.— P. 2154–2156.

T.V. Проценко

Місцева терапія acne vulgaris із застосуванням фіксованих комбінацій лікарських засобів (огляд літератури)

Фіксовані комбінації лікарських засобів для топічного застосування можна розглядати як терапію «першої лінії» при акне легкому і середньої тяжкості. Серед цих лікарських засобів передусім фігурують топічні ретиноїди, ВРО й топічні антибіотики, завдяки яким можна ефективно впливати на всі патогенетичні ланки акне. Застосування цих комбінацій має вагомий доказовий базис у всьому світі. Сьогодні фіксовані комбінації доступні і в Україні, зокрема комбінації ізотретиноїну (0,05 %) та еритроміцину (2 %) («Ізотрексин»), а також кліндаміцину фосфату (1 %) і ВРО (5 %) («Дуак»).

T.V. Protsenko

Topical therapy of acne vulgaris using fixed combinations of medicines (literature review)

Fixed combination of medicines for the topical therapy could be considered as the «first line» therapy in the slight and moderate acne. Topical retinoids, BPO and topical antibiotics used more often in this case. Thanks to these medicines we can have effective influence on all pathogenic components of acne.

Using these combinations today has a demonstrative base all over the world. Today fixed combinations are available in Ukraine, for example isotretinoin (0.05 %) and Erythromycin (2 %) – Izotrecsin and clindamycin phosphate (1 %) and BPO (5 %) – Dyak.