

Опыт использования в дерматологии азелаиновой кислоты

Ю.С. Кондратьева, О.А. Кокина

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

Приведены современные данные литературы о 30-летнем опыте использования азелаиновой кислоты в дерматологии. Приведены данные по фармакокинетике, эффективности и безопасности из мировой практики, представлены результаты исследования терапевтической эффективности различных лекарственных форм.

Ключевые слова: **азелаиновая кислота, фармакокинетика, эффективность, акне, безопасность, Азелик.**

Контактная информация: julia_jsk@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 139—144.

Experience of applying azelaic acid in dermatology

Y.S. Kondratyeva, O.A. Kokina

Altai State Medical University, Russian Ministry of Health
Prospekt Lenina, 40, Barnaul, 656038, Russia

The article presents current published data on 30 years of experience in applying of azelaic acid in dermatology. Data on pharmacokinetics, efficacy and safety in the international practice; results of study and therapeutic efficacy of different dosage forms are presented.

Key words: **azelaic acid, pharmacokinetics, efficacy, acne, safety, Azelik.**

Corresponding author: julia_jsk@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 139—144.

■ Азелаиновая кислота (АК) — насыщенная дикарбоновая кислота природного происхождения, имеющая в своем составе 9 атомов углерода и две карбоксильные группы: $\text{COOH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$. Данное вещество содержится в злаковых, мясных продуктах и в незначительном количестве (4—90 нг в 1 мл крови) синтезируется эндогенно [1, 2]. АК в норме образуется в организме человека в ходе липидного обмена, на коже в результате жизнедеятельности резидентных микроорганизмов, а также присутствует в небольшом количестве в моче [1—6].

Механизм действия АК состоит в том, что конкурентно ингибируются некоторые кислородвосстанавливающие ферменты, в том числе тирозиназа, тиоредоксиредуктаза, цитохром Р450-с-оксидоредуктаза, оксидоредуктаза дыхательной цепи митохондрий. Также происходит ингибирование активности фермента анаэробного гликолиза гексокиназы, микросомальной 5-редуктазы и активатора плазминогена. В условиях *in vitro* АК нейтрализует активность реакционноспособных радикалов кислорода (гидроксильный радикал, супероксидный анионный радикал), ингибирует образование этих радикалов нейтрофилами и может рассматриваться в качестве антиоксиданта [7].

АК первоначально использовалась для лечения гиперпигментации кожи. Основанием для этого служило то, что при гипопигментации, вызванной *Pityrosporum*, происходит повышение продукции $\text{C}_6\text{—C}_{12}$ дикарбоновых кислот. В 1970-х годах исследования АК показали, что она эффективна для терапии гиперпигментации и злокачественной меланомы без развития депигментации нормальной кожи. В дальнейшем выявлено, что АК дает терапевтический эффект не только при гиперпигментации, но и при лечении акне [7—9].

Как у любого топического средства, способность АК к пенетрации в эпидермис в значительной мере зависит от свойств основы. Изначально был создан крем АК с концентрацией действующего вещества 20%. Впоследствии технологический прогресс позволил создать специальный гель, являющийся гораздо более эффективной системой доставки действующего вещества, что позволило снизить концентрацию АК до 15% [10]. На модели с использованием мышиной кожи было продемонстрировано, что при нанесении 15% геля пенетрация АК составляет 25,3%, а при нанесении 20% крема — всего 3,4% [10]. В другом исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что пенетрация АК из геля в 2,5 раза выше в сравнении с кремом (8 и 3% соответственно) [11].

Системная абсорбция АК при наружном применении у человека невелика [12]. После нанесения препарата на кожную поверхность всасывание АК в системный кровоток составляет около 3,6% из 5 г геля.

В отдельном исследовании после наружного нанесения 1 г 20% крема АК системная абсорбция действующего вещества составила около 3%, а до-

стигнутая вследствие этого концентрация в плазме — 0,038 мкг/мл ($2,1 \cdot 10^{-7}$ М) [13]. При этом при использовании кремовой или гелевой основы системная абсорбция АК, в отличие от пенетрации, не различается [14]. При нанесении на кожу в сально-волосяном фолликуле достигается концентрация 55 мкмоль, из которых 3—5% проникает в роговой слой эпидермиса и 9,5% — в прочие слои эпидермиса и дерму [15]. В исследовании R. Vojar, A. Cunliffe и соавт. (1993) достигнутая фолликулярная концентрация АК оказалась еще выше — 2—250 ммоль [16]. После нанесения на кожу 20% крема АК 2% от суммарного апплицированного действующего вещества выводится с мочой в неизменном виде в течение 72 ч. Оставшаяся часть подвергшейся системной абсорбции АК метаболизируется посредством митохондриального β -окисления до двухосновных кислот с меньшей длиной цепи (C_7 , C_5), которые также частично выводятся с мочой [12]. Дальнейший метаболизм в организме приводит к образованию малонил-СоА и ацетил-СоА. Последний полностью утилизируется в цикле Кребса, окисляясь до углекислого газа и воды, тогда как малонил-СоА дальнейшему окислению не подвергается и используется при синтезе других жирных кислот [17, 18].

В исследовании, в рамках которого изучалось влияние на кожу различных увлажняющих лосьонов, было продемонстрировано, что их использование как до, так и после нанесения 15% геля АК не влияет на параметры фармакокинетики последнего [19].

После нанесения на кожу препарата АК проникает во все слои эпидермиса и собственно кожи, создавая высокие эффективные концентрации в месте своего действия. Это определяет возможность максимальной эффективности АК вне зависимости от стадии, локализации, распространенности заболевания. В отличие от антибиотиков АК не индуцирует развитие устойчивости и эффективна против уже антибиотикоустойчивых штаммов.

АК активно и неселективно переносится в клетки бактерий транспортными ионами и нарушает внутриклеточный рН-баланс, синтез белка, РНК и ДНК [20].

Транспорт АК через плазматическую мембрану клеток зависит от температуры, рН и ингибируется в присутствии ионофоров и разобщителей окислительного фосфорилирования в митохондриях; у клеток, потерявших жизнеспособность, транспорт АК через плазматическую мембрану отсутствует. Транспорт дикарбоновых кислот характеризуется насыщенностью и сильной зависимостью от рН (в отсутствие трансмембранного градиента рН он исчезает). Вне клетки коэффициент рН составляет около 5,6, а внутри бактериальной клетки рН > 7,0. Перенос АК осуществляется в протонированном виде; поэтому чем более кислая среда будет вне клеток (закисление имеет место при воспалении), тем сильнее АК будет проникать через плазматическую мембрану [16].

Доказано, что АК подавляет активность провоспалительных медиаторов, таких как калликреин-5, снижает синтез и секрецию основных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 8, фактора некроза опухоли альфа) и антимикробных пептидов, блокируя активность ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B, NF-κB). Подавление воспалительного процесса в коже происходит посредством угнетения образования свободных радикалов нейтрофильными лейкоцитами и связывания активных форм кислорода. АК стимулирует экспрессию противовоспалительной сигнальной молекулы PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptors — рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом), которая уменьшает высвобождение цитокинов и подавляет воспаление [21].

Антиоксидантные эффекты АК опосредуются за счет снижения выработки активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами. Это является несомненным плюсом в лечении постпубертатного акне, на фоне первых признаков старения и уменьшения с возрастом активности репаративных процессов.

В литературе приводятся данные о противогрибковом действии АК в концентрации 1%. Исследования *in vitro* показали, что АК обладает умеренной бактериостатической активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. capitis*, *S. hominis*, *Propionibacterium acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, при этом минимальная ингибирующая концентрация варьирует в диапазоне от 30 до 250 ммоль/л; в концентрации более 250 ммоль/л возможен бактерицидный эффект [22—24]. Грибы рода *Malassezia*, сами являющиеся продуцентами АК, устойчивы к ее действию. Показано, что *in vitro* АК подавляет рост *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*, штаммов *S. aureus*, резистентных к антибиотикам. В то же время к самой АК резистентность у микроорганизмов не формируется даже при длительном воздействии [20]. Более того, АК сохраняет активность в отношении штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам, например метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) [25].

В исследованиях *in vivo* применение 20% крема АК приводило к снижению колонизационной плотности *Propionibacterium* spp. и *Staphylococcus* spp. соответственно на 96,7 и 99,6% (при изучении соскобов) и на 97,7 и 99,9% (при изучении образцов, полученных из фолликулов) [26]. В другом исследовании продемонстрировано, что концентрация АК в сально-волосяном фолликуле через 2—4 ч после однократной аппликации превышает уровень, необходимый для ингибирования роста *P. acnes* и *S. epidermidis* у всех пациентов [16].

По данным W. Cunliffe и K. Holland (1989), пациенты с акне, применяющие 20% крем АК в течение

4—8 нед., демонстрировали снижение содержания *P. acnes* в фолликулах в десятки раз [26].

Нанесение препаратов АК в виде 20% крема и 15% геля два раза в сутки, даже в качестве монотерапии, имеет доказанную эффективность при акне легкой и средней степени тяжести, уменьшая количество угревых высыпаний более чем на 50% от исходного у 65—85% больных [27, 28].

Установлено, что даже однократное нанесение 20% препарата приводит к накоплению АК в фолликулах в количествах, достаточных для подавления роста *P. acnes* и *S. epidermidis in vitro* [16]. При тяжелых формах акне (папуло-пустулезные акне III и IV степени тяжести и конглобатные акне) АК является важной составляющей комплексной терапии [29].

АК также оказывает антиандрогенное действие, подавляя синтез 5α-редуктазы 1-го типа, что приводит к снижению содержания дегидротестостерона в себацитах [30].

Показано, что АК устраняет гиперкератоз устья фолликула сальных желез, видимо уменьшает толщину эпидермиса, при длительном использовании приводит к нормализации процесса дифференцировки клеток эпидермиса [31]. Микроскопическое и электронно-оптическое исследования в ходе лечения акне выявили уменьшение числа и размера кератогиалиновых гранул и пучков тонофиламентов в роговом слое и уменьшение рогового слоя в области акроинфундибулума [29]. Она модифицирует процессы ороговения, в частности за счет влияния на терминальные фазы дифференцировки эпидермиса, что выражается в уменьшении числа и размеров кератогиалиновых гранул и пучков тонофиламентов [32]. АК благодаря селективному воздействию на синтез белка кератиноцитами снижает образование филаггрина и тем самым противодействует процессу нарушения ороговения [33]. Иммуноцитохимические исследования показали, что АК оказывает влияние на терминальные фазы ороговения и может приводить к нормализации распределения филаггрина в зернистом и роговом слоях подвергшегося обработке эпидермиса [34, 35]. По выраженности уменьшения фолликулярного гиперкератоза действие АК сопоставимо с эффектом ретиноидов [35].

Немаловажно, что АК не обладает тератогенным, мутагенным и эмбриотоксическим свойствами и разрешена к применению для лечения акне у беременных и кормящих, не имеет ограничений по возрасту, что является дополнительным преимуществом при назначении женщинам [4, 36—38].

В отличие от других средств, используемых для лечения акне, АК не обладает фотосенсибилизирующими свойствами и не участвует в развитии фототоксических реакций [36]. Это подтверждается данными постмаркетингового мониторинга безопасности — случаев фотореакций при использовании АК

не отмечено [27, 39]. Это выгодно отличает АК от ряда других средств для лечения акне. Так, у ретиноидов максимум поглощения составляет 300—400 нм (УФ-А), а доксициклин и бензоилпероксид поглощают свет видимой части спектра [40, 41]. Именно поэтому ее препараты могут применяться вне зависимости от активности инсоляции, в том числе в летний период, и сочетаться с косметологическими процедурами (технология IPL — Intense Pulsed Light, фракционный фототермолиз и др.)

Кроме того, фармакологические свойства АК способствуют уменьшению пигментации кожи за счет воздействия на ферментные системы активированных меланоцитов [20]. АК ингибирует тирозиназу — ключевой фермент меланогенеза, нейтрализует активные формы кислорода, секреторируемые нейтрофилами, угнетает активность меланоцитов (ингибирует НАДФ-Д (никотинамидаденин-динуклеотидфосфат-диафораза)). По эффективности депигментации АК не уступает 4% гидрохиноновому крему [42].

Исследование, проведенное О. А. Катхановой и А. М. Катхановым (2014) с целью оценки эффективности наружной терапии больных акне АК, включало 300 пациентов с акне. Препарат в виде 15% геля наносили 2 раза в сутки на проблемные участки кожи. По мере купирования островоспалительных явлений с целью усиления патогенетического действия и профилактики вторичной гиперпигментации предпочтение отдавали АК в большей концентрации (20%) в форме крема, текстура которого способствует проникновению действующего вещества в более глубокие слои кожи. Длительность терапии составила в среднем 4 мес. По результатам исследования было выявлено, что клиническое выздоровление (регресс элементов на 75—100%) и значительное клиническое улучшение (регресс элементов сыпи на 50—100%) были достигнуты у 94% респондентов [42].

При использовании АК-терапии 75 пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне, 38 — с розацеа через 2 мес. клиническое выздоровление или значительное улучшение достигнуто у 80—93 и у 76,9—84,6% пациентов соответственно [43]. В работе Н. Gollnick и соавт. (2004) приведены данные двух клинических исследований по изучению эффективности геля 15% АК по сравнению с гелем 5% бензоилпероксида и гелем 1% клиндамицина у 351 и 229 больных акне. Показано, что при применении препаратов в течение 4 нед. была достигнута эффективность 70% по снижению числа воспалительных элементов во всех группах. Побочные эффекты в виде локального жжения и раздражения больше были выражены в группе пациентов, применявших бензоилпероксид, чем в группе применявших АК. Минимальные побочные эффекты наблюдали в группе больных, использовавших для лечения гель клиндамицина [44].

В исследовании G. Stinco и соавт. (2007) изучалось себостатическое действие АК, адапалена и бензоилпероксида при лечении 65 больных с акне средней степени тяжести. С помощью себуметрии оценивали уровень секреции кожного сала в области лица. Все используемые препараты давали сравнимый терапевтический эффект. Уровень кожного сала на всех участках лица (лоб, подбородок, щеки) больше снижался у пациентов, которые применяли АК (14, 14 и 15% соответственно). В группе больных, применявших бензоилпероксид, также отмечалось снижение секреции кожного сала (10, 10 и 25%), тогда как адапален не оказывал действия на количество кожного сала на лбу (0,2%), на щеках снижал на 7%, а на подбородке увеличивал на 6% [27]. Авторами был сделан вывод, что АК является эффективным топическим средством для лечения акне, обладающим выраженным себостатическим свойством. При изучении безопасности топических лекарственных средств отмечен тренд к лучшей переносимости/безопасности АК по сравнению с местными ретиноидами и бензоилпероксидом [45].

АК составляет альтернативу топическим ретиноидам. Ингибируя синтез клеточных белков, она нормализует процесс кератинизации в стенке волосяного фолликула, уменьшает фолликулярный гиперкератоз, оказывает противомикробное и противовоспалительное действие. При длительном применении АК не формируется резистентности микроорганизмов. В слепом контролируемом исследовании был продемонстрирован сопоставимый клинический эффект крема АК (20%) и крема третиноина (0,05%) у пациентов с комедональной формой акне. Однако у пациентов с папулезной формой акне наблюдался более высокий эффект от применения крема АК по сравнению с лечением кремом третиноина. Также показано, что крем третиноина вызывал эритему значительно чаще, чем крем АК [46, 47].

Хорошо зарекомендовали себя и показали высокую эффективность препараты АК в лечении розацеа [48—51].

Использование препаратов АК даже в качестве монотерапии является эффективным при комедональных и папуло-пустулезных акне I и II степени тяжести [29].

Поскольку лечение акне требует длительных, неоднократных курсов, очень важным критерием выбора препарата служит профиль его безопасности и отсутствие развития резистентности, что отражается на эффективности терапии. Применение АК не имеет ограничений по возрасту, не дает токсический и тератогенный эффект, что является дополнительным преимуществом при назначении беременным женщинам [4, 21, 37]. При этом АК относится к числу средств, которые можно использовать для длительной поддерживающей терапии акне без риска ухудшения профиля безопасности либо развития бактериальной рези-

стентности, которая в силу особенностей механизма действия к АК не формируется. И сочетание таких механизмов действия, как противовоспалительное, антибактериальное, антиандрогенное, депигментирующее и кераторегулирующее, позволяет рассматривать АК как оптимальное топическое средство для лечения акне и устранения эстетических проблем, связанных с этим заболеванием [4, 21, 37, 52].

Для практикующих врачей в рамках импортозамещающих программ будет интересен препарат АК российского производства: 15% гель азелаиновой кислоты — Азелик. В составе основы Азелика содержится сквалан — высококачественный эмоленг, обладающий комедогенными свойствами. Микрокапли

сквалана заполняют пространства между чешуйками рогового слоя эпидермиса, способствуют восстановлению кожного барьера и тем самым снижают трансэпидермальную потерю воды, препятствуя сухости кожи. Показано, что применение геля Азелик оказывает влияние на морфофункциональные параметры кожи, приводя к повышению уровня увлажненности кожных покровов, снижению показателя себуметрии и степени выраженности рельефа кожного покрова [52].

Таким образом, данные российских и зарубежных исследований на протяжении более чем 30 лет демонстрируют высокую эффективность АК в терапии акне, постакне, патологической гиперпигментации, фолликулярного гиперкератоза и розацеа. ■

Литература

- Khondker L., Khan S.I. Acne vulgaris related to androgens: a review. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 1: 181—185.
- Statsenko A.V., Gorbunov Yu.G., Hayrutdinov V.R., Shestopalov N.E., Antonova O.V. Opyit primeneniya azelainovoy kisloty v terapii bolnykh akne. *Vestn dermatol venerol* 2014; (5): 100—105. [Стаценко А.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р., Шестопалов Н.Е., Антонова О.В. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне. *Вестн дерматол венерол* 2014; (5): 100—105.]
- Shperling N.V., Vengerovskiy A.I., Shperling I.A., Romanova E.V. Mestnoe lechenie hloazmy u zhenschin v period beremennosti. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2014; 6: 162—169. [Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Романова Е.В. Местное лечение хлоазмы у женщин в период беременности. *Вестн дерматол венерол* 2014; 6: 162—169.]
- Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 841—847.
- Samtsov A.V. Akne i akneformnyye dermatozy. *Monografiya M.: Yutkom*. 2009; 288. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография М.: Ютком. 2009; 288.]
- Rukovodstvo po dermatokosmetologii. Pod red. E.R. Araviyskoy, E.V. Sokolovskogo. SPb: Foliant. 2008; 632. [Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб: Фолиант. 2008; 632.]
- Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., Breathnach A., Clayton R. и соавт. Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 109: 45—48.
- Averina V.I., Salamova I.V. Sovremennyiy podhod k terapii vozrastnogo akne u zhenschin. *Meditsinskiy sovet* 2014; 7: 62—67. [Аверина В.И., Саламова И.В. Современный подход к терапии возрастного акне у женщин. *Медицинский совет* 2014; 7: 62—67.]
- к терапии возрастного акне у женщин. *Медицинский совет* 2014; 7: 62—67.]
- Samtsov A.V., Shimanovskiy N.A. Skinoren v lechenii vulgarnykh ugrey. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1998; 6: 39—41. [Самцов А.В., Шимановский Н.А. Скинорен в лечении вульгарных угрей. *Вестн дерматол венерол* 1998; 6: 39—41.]
- Draeos Z.D. The rationale for advancing the formulation of azelaic acid vehicles. *Cutis* 2006; 77: 7—11.
- Maru U., Michaud P., Garrigue J., Oustrin J., Rouffiac R. In vitro diffusion and skin penetration of azelaic preparations: study of correlations (in French). *J Pharm Belg* 1982; 37: 207—213
- Tauber U., Weiss C., Matthes H. Percutaneous absorption of azelaic acid in humans. *Exp Dermatol* 1992; 1: 176—179.
- Breathnach A., Nazzaro-Porro M., Passi S., Zina G. Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clinics Dermatol* 1989; 7: 106—119.
- Hlebnikova A.N. Vliyanie azelainovoy kisloty na patogenez akne. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2015; 5: 116—121. [Хлебникова А.Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне. *Вестн дерматол венерол* 2015; 5: 116—121.]
- Gollnick H.P., Krauthaim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206: 29—36.
- Bojar R.A., Cunliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Follicular concentrations of azelaic acid after a single topical application. *Br J Dermatol* 1993; 129: 399—402.
- Passi S., Nazzaro-Porro M., Picardo M. et al. Metabolism of straight saturated medium chain length C9 to C12 dicarboxylic acids. *J Lipid Res* 1983; 24: 1140—1147.
- Novyye lekarstvennyye sredstva Retsept 2008; 2 (58): 4—7. [Новые лекарственные средства. Рецепт 2008; 2 (58): 4—7.]
- Del Rosso J.Q., Lehman P.A., Raney S.G. Impact of order of application of moisturizers on percutaneous absorption kinetics: evaluation of sequential application of moisturizer lotions and azelaic acid gel 15% using a human skin model. *Cutis* 2009; 83: 119—124.
- Bojar R.A., Cunliffe W.J., Holland K.T. Disruption of the transmembrane pH gradient — a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34 (3): 321—330.
- Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspite N. et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol* 2010; 19 (9): 813—820.
- Nguyen Q.H., Bui T.P. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995; 34 (2): 75—84.
- Leeming J., Holland K., Bojar R. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol* 1986; 115: 551—556.
- King K., Leeming J., Holland K., Cunliffe W. The effect of azelaic acid on cutaneous microflora in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 438.
- Maple P.A., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 661—668.
- Cunliffe W.J., Holland K.T. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol* 1989; 143(1): 31—34.
- Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H.P., Zaumseil R.P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57 (1): 20—35.

28. Kungurov N.V., Kohan M.M., Shabardina O.V. Opyit ispolzovaniya novogo preparata azelainovoy kisloty — gelya skinoren — v terapii ugrevoy syipi // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2005; 1: 31—36. [Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт использования нового препарата азелаиновой кислоты — геля скинорен — в терапии угревой сыпи. Клин дерматол венерол 2005; 1: 31—36.]
29. Rulcova J. Azelaic acid in the treatment of acne vulgaris. Cesko-Slovenska Dermatologie 2001; 76: 21—24.
30. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I. Inhibition of 5-alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. Br J Dermatol 1988; 119: 5: 627—632.
31. Passi S., Picardo M., De Luca C., Nazzaro-Porro M. Mechanism of azelaic acid action in acne. G Ital Dermatol Venereol 1989; 124: 10: 455—463.
32. Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Detmar M., Gassmuller J. et al. Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An in vivo and in vitro study. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 143: 20—30.
33. Gollnick H., Mayer-da-Silva A., Orfanos C.E. Effects of azelaic acid on filaggrin, other cytokeratins and on the ultrastructure of human keratinocytes in vivo. J Invest Dermatol 1987; 89: 452.
34. Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Detmar M., Gassmuller J. et al. Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An in vivo and in vitro study. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 143: 20—30.
35. Duhinin A.S. Sovremennyye kriterii ratsionalnoy farmakoterapii akne u zhenschin. Vzgl'yad klinicheskogo farmakologa. Klin dermatol i venerol 2012; 2: 108—117. [Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога. Клин дерматол венерол 2012; 2: 108—117.]
36. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 43:S47—50.
37. Fluhr J.W., Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8 (1): 24—30.
38. Samtsov A.V., Araviyskaya E.R. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh akne. Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Moskva, 2015; 23. [Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М, 2015; 23.]
39. Ferguson J., Johnson B.E. Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. Pharmacol Ther 1989; 40: 123—135.
40. Onoue S., Seto Y., Gandy G., Yamada S. Drug induced phototoxicity; an early in vitro identification of phototoxic potential of new drug entities in drug discovery and development. Curr Drug Saf 2009; 4: 123—136.
41. Kakita L.S., Lowe N.J. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darkerskinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. Clin Ther 1998; 20 (5): 960—970.
42. Kathanova O.A., Kathanov A.M. Akne s pozitsii dermatologa i kosmetologa Vestnik dermatologii i venerologii 2014; (4): 75—82. [Катханова О.А., Катханов А.М. Акне с позиции дерматолога и косметолога. Вестн дерматол венерол 2014; (4): 75—82.]
43. Pankratov V.G., Pankratov O.V., Savkina O.V. Rol naruzhnoy terapii v kompleksnom lechenii bolnykh s vulgarnymi i rozovymi ugrayami. Zdravoohranenie (Minsk) 2010; 7: 66—70. [Панкратов В.Г., Панкратов О.В., Савкина О.В. Роль наружной терапии в комплексном лечении больных с вульгарными и розовыми угрями. Здравоохранение (Минск) 2010; 7: 66—70.]
44. Stinco G., Bragadin G., Trotter D., Pillon B., Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 3: 320—325.
45. Liao D. C. Management of acne. The Journal of Family Practice 2003; 1: 52: 47—50.
46. Butareva M.M., Znamenskaya L.F., Karpusheva I.A., Spiridonova E.V., Egorova Yu.Yu. Printsipy kombinirovannoy terapii akne // Vestnik dermatologii i venerologii 2011; 6: 13—17. [Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Каппушева И.А., Спиридонова Е.В., Егорова Ю.Ю. Принципы комбинированной терапии акне. Вестн дерматол венерол 2011; 6: 13—17.]
47. Tibuto D., Teroff-Ekerdt R., Graupe K. Effektivnost i bezopasnost gelya s azelainovoy kislotoy (15%) v kachestve novogo preparata dlya lecheniya papulezno-pustuleznoy rozatsea: rezultaty dvuh randomizirovannykh kontroliruemykh issledovaniy (III faza) // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2004; 2: 74—78. [Тибутто Д., Тьерофф-Экердт Р., Граупе К. Эффективность и безопасность геля с азелаиновой кислотой (15%) в качестве нового препарата для лечения папулезно-пустулезной розацеа: результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (III фаза). Клин дерматол венерол 2004; 2: 74—78.]
48. Bjerke R., Fyrand O., Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. Acta Derm Venereol 1999; 79. (6): 456—459.
49. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulo-pustular rosacea. J Am Acad Dermatol 1999; 40 (6): 1: 961—965.
50. Hayrutdinov V.R. Rozatsea: sovremennyye predstavleniya o patogeneze, klinicheskoy kartine i lechenii. Effektivnaya farmakoterapiya 2014; 19: 32—37. [Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. Эффективная фармакотерапия 2014; 19: 32—37.]
51. Kondrateva Yu.S., Shepileva T.N., Kokina O.A., Subbotin E.A. Sravnitelnyy analiz effektivnosti kombinirovannoy topicheskoy terapii bolnykh papulo-pustul'Yoznoy formoy akne IYogkoy i sredney stepeni tyazhesti // Vestnik dermatologii i venerologii 2015; 3: 135—140. [Кондратьева Ю.С., Шепилева Т.Н., Кокина О.А., Субботин Е.А. Сравнительный анализ эффективности комбинированной топической терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. Вестн дерматол венерол 2015; 3: 135—140.]
52. Monahov K.N., Dombrovskaya D.K. Terapiya akne: azelainovaya kislota i bazovyy uhod. Vestnik dermatologii i venerologii 2015; 4: 113—118. [Моныхов К.Н., Домбровская Д.К. Терапия акне: азелаиновая кислота и базовый уход. Вестн дерматол венерол 2015; 4: 113—118.]

об авторах:

Ю.С. Кондратьева — д.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО АГМУ, Барнаул
О.А. Кокина — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО АГМУ, Барнаул

Конфликт интересов

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