

Клинический опыт применения наружного метронидазола в терапии акне

А.В. Стаценко, А.А. Божченко, Ю.Г. Горбунов, В.Р. Хайрутдинов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2

Гель для наружного применения Метрогил (1% метронидазол) обладает антиоксидантной активностью и значительно снижает в коже продукцию нейтрофильными лейкоцитами активных соединений кислорода. Комбинированное лечение акне легкой и средней степени тяжести с применением наружных ретиноидов и метронидазола может быть более эффективным, чем монотерапия этими препаратами.

Цель. Изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил в комбинации с гелем Клензит (0,1% адапален) в терапии больных вульгарными акне.

Материал и методы. Проведено открытое контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил в комбинации с гелем для наружного применения Клензит. В исследовании продолжительностью 8 нед. приняли участие 50 больных вульгарными акне, которые были разделены на две группы для проведения комбинированной терапии (1-я группа, $n = 35$) и монотерапии наружными ретиноидами (2-я группа, $n = 15$).

Результаты. Побочный эффект в виде сухости кожи и шелушения у пациентов 1-й группы наблюдался в 3,3 раза реже — 5 (14,3%) из 35, чем во 2-й группе — 7 (46,7%) из 15 ($p = 0,036$). Суммарная доля больных акне, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения в 1-й группе (94,3%), была на 41,4% выше, чем во 2-й группе (66,7%) ($p = 0,033$).

Выводы. Комбинация наружных средств — геля Метрогил и наружных ретиноидов более эффективна, чем монотерапия наружными ретиноидами, и демонстрирует лучшую переносимость.

Ключевые слова: **акне, acne vulgaris, метронидазол, Метрогил.**

Контактная информация: statsenko-a@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (3): 128—133.

Clinical experience of using metronidazole as an external therapy of acne

A.V. Statsenko, A.A. Bozhchenko, Yu.G. Gorbunov, V.R. Khairutdinov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

Metrogyl gel for external use (metronidazole 1%) has an antioxidant activity and substantially reduces the production of active oxygen compounds by neutrophilic leukocytes in the skin. A combination therapy of light to moderate acne with the use of external retinoids and metronidazole can be more efficient than a monotherapy with the use of these drugs alone.

Goal. To assess the clinical efficacy, safety and tolerability of Metrogyl gel for external use in a combination with Klenzit gel (adapalene 0.1%) for treatment of patients with acne vulgaris.

Materials and methods. The authors conducted an open-label controlled study of the efficacy, safety and tolerability of Metrogyl gel for external use in a combination with Klenzit gel for external use. As many as 50 patients suffering from acne vulgaris took part in the study, which lasted for eight weeks. The subjects were subdivided into two groups: combination therapy (Group 1, $n = 15$) and monotherapy with the use of external retinoids (Group 2, $n = 15$).

Results. Adverse effects such as dry skin and peeling were observed among the patients from Group 1 less often (by 3.3 times — 5/35 (14.3%) of cases) than in Group 2 (7/15 (46.7%) of cases) ($p = 0.036$). The total share of acne patients with clinical recovery and substantial improvement in Group 1 was 33/35 (94.3%), which is 41.4% as much as in Group 2 (10/15 (66.7%)) ($p = 0.033$).

Conclusions. A combination of Metrogyl gel and external retinoids is more efficient than a monotherapy with the use of topical retinoid alone, and such a therapy demonstrates higher tolerability.

Key words: **acne, acne vulgaris, metronidazole, Metrogyl.**

■ Вульгарные акне (*acne vulgaris*) — хроническое воспалительное заболевание сально-волосяного комплекса. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что заболеваемость акне в популяции занимает лидирующие позиции среди известных дерматозов, составляя более 90% у мужчин и 80% — у женщин [1]. Хорошо известно, что поражение открытых участков кожи оказывает существенное влияние на эмоциональное состояние и психологический статус больных акне, вызывая развитие вегетоневротических и психосоциальных нарушений — повышенную тревожность, заниженную самооценку, социальную изоляцию, депрессию [2].

Клинические проявления акне могут варьировать от легкой комедональной формы до тяжелых воспалительных узловатых и конглобатных высыпаний в области лица, груди и спины. Одной из актуальных проблем современной дерматологии является терапия вульгарных акне. Игнорирование своевременного и полноценного лечения может приводить к формированию стойких вторичных изменений — рубцов и гиперпигментных пятен [3]. Подавляющему большинству больных акне требуется только местная терапия. Топические лекарственные препараты, рекомендованные для лечения акне, включают антибактериальные средства (клиндамицин, эритромицин), ретиноиды (адапален), бензоила пероксид и азелаиновую кислоту [4].

Важную роль в патогенезе акне кроме увеличения продукции секрета сальных желез, фолликулярного гиперкератоза и колонизации микроорганизмов играет развитие воспалительного процесса в области сально-волосяного фолликула. Триггерами воспаления могут быть бактерии *P. acnes*, которые посредством активации Toll-like рецепторов, рецепторов протеаз (PAR-2), индукции дефензинов (антимикробных пептидов) стимулируют секрецию цитокинов IL-1, IL-8, IL-12 и TNF- α и приводят к аккумуляции в коже воспалительных клеток и нарушению десквамации кератиноцитов в области протоков сальных желез. В биоптатах кожи *P. acnes* обнаруживаются в воспалительных элементах акне уже в 1-е сутки в 68%, а через 72 часа — в 79% случаев [5, 6]. В то же время образование комедонов и развитие воспаления могут происходить и в стерильных условиях. Формирование акне в асептических условиях является результатом активации пероксидаз липидами кожного сала или развития воспаления по рефлекторному механизму при выделении нейропептидов нервными окончаниями на фоне стресса [5].

Метронидазол представляет собой синтетическое противомикробное средство широкого спектра действия из группы имидазолов. Препарат активен в отношении анаэробных бактерий. Механизм лечебного действия топического метронидазола полностью не изучен. При местном применении этот препарат эф-

фективен в лечении вульгарных акне [7]. Гель для наружного применения Метрогил (1% метронидазол) обладает антиоксидантной активностью. Установлено, что он значительно снижает продукцию нейтрофильными лейкоцитами активных соединений кислорода, гидроксильных радикалов и пероксида водорода, которые являются потенциальными оксидантами, способными вызывать повреждение тканей в месте воспаления. Комбинированное лечение вульгарных акне легкой и средней степени тяжести с применением топических ретиноидов, обладающих комедонолитическим и противовоспалительным действием, и метронидазола для наружного применения может быть более эффективным, чем монотерапия этими препаратами [8].

Целью данного исследования было изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил (1% метронидазол) в комбинации с гелем Клензит (0,1% адапален) в терапии больных вульгарными акне.

Материал и методы

На базе кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова было проведено открытое контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил в комбинации с гелем для наружного применения Клензит. В исследовании продолжительностью 8 недель приняли участие 50 больных вульгарными акне — 31 мужчина (средний возраст $21,4 \pm 3,8$ лет), из них с папуло-пустулезной формой легкой степени тяжести — у 12 (39%), папуло-пустулезной формой средне-тяжелой степени — у 19 (61%); 19 женщин (средний возраст $22,7 \pm 5,2$ лет), из них с папуло-пустулезной формой легкой степени тяжести — у 9 (47%), папуло-пустулезной формой средне-тяжелой степени — у 10 (53%). Все пациенты в случайном порядке были разделены на две группы — опытную и контрольную — 35 и 15 человек соответственно, рандомизированные по степени тяжести заболевания, полу и возрасту.

Критерии включения:

- желание больного участвовать в исследовании;
- возраст пациентов от 14 лет и старше;
- наличие вульгарных акне папуло-пустулезной формы легкой и средней степени тяжести;
- отсутствие беременности и периода лактации при скрининге;
- возможность следовать требованиям протокола.

Критерии исключения:

- наличие повышенной чувствительности к любому из компонентов препаратов;
- возраст участников менее 14 лет;
- беременность;
- печеночная и тяжелая почечная недостаточность;

- наличие данных о злоупотреблении алкоголем, наркотическими веществами;
- другие кожные заболевания, которые могут помешать оценке акне;
- участие в других клинических исследованиях.

Всем пациентам в обеих группах была назначена топическая терапия препаратом Клензит 1 раз в сутки (вечером). Больные 1-й группы дополнительно получали гель Метрогил 2 раза в сутки (утром и в обед).

Для оценки клинической эффективности терапии на завершающем этапе (через 8 недель) использовали следующие критерии:

- клиническое выздоровление — полное исчезновение первичных элементов сыпи на коже;
- значительное улучшение — уменьшение количества воспалительных и невоспалительных элементов сыпи на коже не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными;
- улучшение — снижение количества воспалительных и невоспалительных элементов сыпи на коже не менее чем на 25% и не более чем на 75% по сравнению с исходным состоянием;
- отсутствие эффекта — уменьшение количества воспалительных и невоспалительных элементов сыпи на коже менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение — отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

Результаты

Лечение завершили все 50 пациентов. Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за отчетный период выявлено не было. У больных в обеих группах наблюдались побочные эффекты, которые развились на фоне проводимой терапии (табл. 1). Наиболее часто больные в обеих группах предъявляли жалобы на зуд кожи: в 1-й группе — 10 (28,6%) из 35 и во 2-й группе — 7 (46,7%) из 15 ($p = 0,36$) (рис. 1). Побочный эффект в виде сухости кожи и шелушения среди пациентов 1-й группы наблюдался в 3,3 раза реже — у 5 (14,3%), чем во 2-й группе — у 7 (46,7%) ($p = 0,036$). У единичных больных в 1-й и 2-й группах развилась незначительная гиперемия лица — у 3 (8,6%) и 2 (13,3%) соответственно ($p = 1,0$) (рис. 2).

В результате проведенной терапии у всех больных к концу 8-й недели отмечалась положительная динамика кожного процесса (табл. 2). Клиническое выздоровление было достигнуто в 1-й группе — у 11 (31,4%) пациентов, во 2-й группе — у 3 (20,0%); значительное улучшение — у 22 (62,9%) и 7 (46,7%) соответственно; улучшение — у 2 (5,7%) и 5 (33,3%) соответственно. Суммарная доля больных акне, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения в 1-й группе, — 33 (94,3%), что на 41,4% выше, чем во 2-й группе, — 10 (66,7%) ($p = 0,033$) (рис. 3).

Анализ результатов общеклинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови больных в обеих группах на фоне терапии (через



Таблица 1 Частота развития побочных эффектов на фоне проводимой терапии

Побочный эффект	Группа (количество больных)	
	1-я группа (35 чел.), абс. (отн.)	2-я группа (15 чел.), абс. (отн.)
Зуд	10 (28,6%)	7 (46,7%)
Сухость кожи, шелушение	5 (14,3%)	7 (46,7%)
Гиперемия кожи лица	3 (8,6%)	2 (13,3%)

Таблица 2 Результаты лечения больных акне

Достигнутый результат	Группа (количество больных)	
	1-я группа (35 чел.), абс. (отн.)	2-я группа (15 чел.), абс. (отн.)
Клиническое выздоровление	11 (31,4%)	3 (20,0%)
Значительное улучшение	22 (62,9%)	7 (46,7%)
Улучшение	2 (5,7%)	5 (33,3%)
Отсутствие улучшения	0 (0%)	0 (0%)
Ухудшение	0 (0%)	0 (0%)

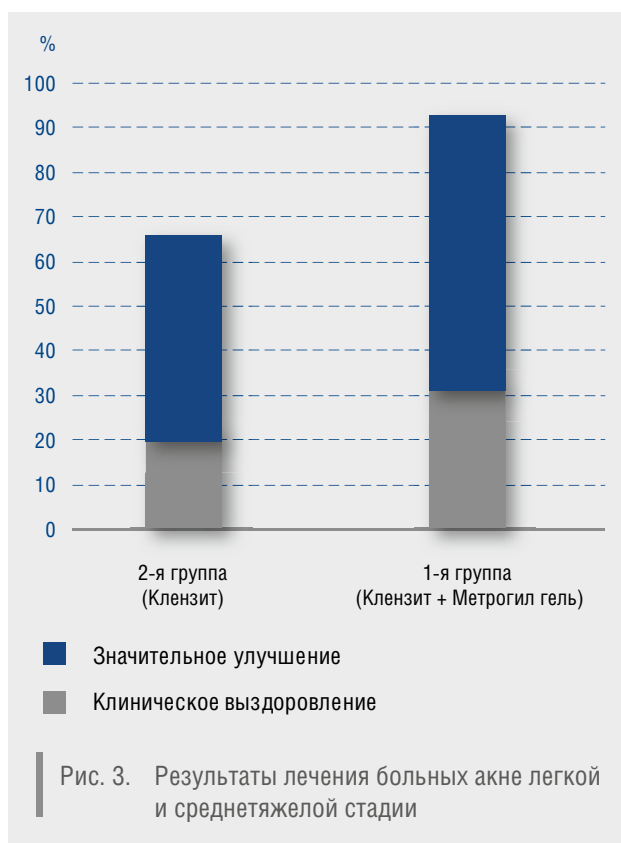
4 и 8 недель от начала лечения) не выявил значимых отклонений от нормальных величин.

Обсуждение

Наше исследование было направлено на изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил (1% метронидазол) в комбинации с гелем для наружного применения Клензит (0,1% адапален) в терапии больных вульгарными акне.

Комбинация наружных препаратов геля Метрогил и геля Клензит привела к снижению частоты развития побочных эффектов, наблюдаемых при использовании монотерапии топическими ретиноидами. У больных акне при использовании Метрогила реже развивались сухость кожи и шелушение. Такой эффект, вероятно, был связан с тем, что после нанесения Метрогила на коже образуется полимерная пленка, снижающая трансэпидермальную потерю влаги. Пленку при высыхании геля формирует входящий в состав лекарственного средства полимер карбомер-940. Увлажняющий эффект усиливается гигроскопическими свойствами пропиленгликоля, который удерживается полимерной пленкой на поверхности кожи.

Целью наружной терапии акне является достижение клинического выздоровления или значительного улучшения процесса на коже. Результаты нашего



исследования показали, что комбинация наружных средств — геля Метрогил и геля Клензит более эффективна, чем монотерапия топическими ретиноидами, — 94,3 и 66,7% соответственно.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень безопасности и переносимости геля Метрогил.

2. Применение геля Метрогил у больных акне, получающих наружную терапию топическими ретиноидами, приводит к снижению частоты развития побочных эффектов — сухости кожи и шелушения.

3. Полученные клинические результаты свидетельствуют, что при лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и средней степени тяжести комбинация геля Метрогил и геля Клензит более эффективна, чем монотерапия наружными ретиноидами. ■

Литература

1. Saitta P., Keehan P., Yousif J. et al. An update on the presence of psychiatric comorbidities in acne patients. Part 1: overview of prevalence. *Cutis* 2011; 88: (1): 33—40.
2. Smithard A., Glazebrook C., Williams H.C. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 2001; 145: (2): 274—279.
3. Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. *Nurse Pract* 2013; 38 (10): 22—31.
4. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (1): 1—29.
5. Tanghetti E.A. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013 Sep; 6 (9): 27—35.
6. Leeming J.P., Holland K.T., Cuncliffe W.J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 203—208.
7. Khodaeiani E., Fouladi R.F., Yousefi N. et al. Efficacy of 2% metronidazole gel in moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2012 Jul; 57 (4): 279—81.
8. Nishimuta K., Ito Y. Effects of metronidazole and tinidazole ointments on models for inflammatory dermatitis in mice. *Arch Dermatol Res* 2003; 294: 544—51.

об авторах:

А.В. Стаценко — д.м.н., заместитель по клинической работе заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

А.А. Божченко — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Ю.Г. Горбунов — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В.Р. Хайрутдинов — д.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

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