

Эффективность субантимикробной дозы доксициклина в терапии акне средней степени тяжести: обзор зарубежных исследований

А.А. Хрянин¹, О.В. Решетников²

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Проанализированы данные последних исследований, касающихся новой тенденции в лечении акне средней степени тяжести с использованием тетрациклинов. Низкодозовый режим назначения доксициклина характеризуется высокой эффективностью в отношении воспалительных и невоспалительных поражений у пациентов с умеренными проявлениями акне на лице при минимальном количестве побочных эффектов.

Ключевые слова: **акне, доксициклин.**

Контактная информация: khryanin@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (3): 134—139.

Efficacy of subantimicrobial dose of doxycycline in the treatment of acne of moderate severity: a review of international studies

A.A. Khryanin¹, O.V. Reshetnikov²

¹ Novosibirsk State Medical University
Krasny prospekt, bldg 52, Novosibirsk, 630091, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Internal and Preventive Medicine Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences
Boris Bogatkov str, 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia

The article analyzes the recent data concerning the new trends in the treatment of acne vulgaris of moderate severity using tetracyclines. Low-dose regimen of doxycycline is highly effective against inflammatory and noninflammatory lesions in patients with moderate acne on the face with a minority of side effects.

Key words: **acne vulgaris, doxycycline.**

Corresponding author: khryanin@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 3: 134—139.

■ Вульгарные угри, или акне, — хроническое рецидивирующее заболевание кожи преимущественно лиц молодого возраста, являющееся результатом гиперпродукции кожного сала и закупорки гиперплазированных сальных желез вследствие фолликулярного гиперкератоза с последующим их воспалением. Заболевание чаще проявляется в период полового созревания располагающимися на коже лица и верхней части туловища полиформными высыпаниями (комедонами, папулами, пустулами) с последующим изменением структуры кожи лица (дисхромии, рубцы, кисты). Вульгарные угри по распространенности занимают одно из ведущих мест среди дерматозов человека и поражают до 85% людей в возрасте от 14 до 24 лет, представляя собой важную медико-социальную проблему. По мнению ряда авторов, акне причиняет душевные страдания больным, вызывает беспокойство, депрессию, межличностные проблемы [1—6]. Несмотря на значительные успехи в терапии акне, проблема совершенствования методов лечения, а также дальнейшее изучение причин развития заболевания остаются весьма актуальными.

Уточнение патогенетических механизмов вульгарных угрей представляет, с одной стороны, большой теоретический интерес, с другой — имеет бесспорную практическую значимость, определяя новые направления патогенетической терапии данного дерматоза.

Общеизвестными факторами патогенеза акне являются гиперфункция сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, вторичная колонизация бактериями *Propionibacterium acnes* и вызываемое ими воспаление. В последнее время изучены некоторые новые аспекты патогенеза акне. Выявлено, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в коже больных акне может отмечаться еще до возникновения микрокомедона; изучено действие *Propionibacterium acnes*, которые действуют через активацию Toll-рецепторов, которые сходны с рецепторами интерлейкина-2, поэтому их активация запускает аналогичный каскад воспалительных реакций. Наконец детализирована роль металлопротеиназ, действие которых при акне ведет к повреждению дермы и образованию рубцов [3, 4]. Таким образом, современные данные о патогене-

незе акне свидетельствуют о воспалительной природе заболевания и объясняют механизм действия некоторых препаратов, применяемых для их терапии.

Антибактериальные препараты являются основой системного воздействия на *Propionibacterium acnes* при средней и тяжелой степени акне (таблица).

Их рекомендуют и при легкой степени акне, не поддающейся лечению топическими препаратами, при тенденции к рубцеванию, а также по психологическим и социальным показаниям [1, 2]. Эра антибиотикотерапии акне началась в 1946 году, когда С. Hopkins и М. Awrgens впервые сообщили об успешном лечении заболевания пенициллином, однако в дальнейшем появились сообщения о низкой эффективности препарата, увеличении частоты микробных штаммов, резистентных к нему [6]. Другие исследователи показали отсутствие активности пенициллина и его производных в отношении *Propionibacterium acnes* [7, 8]. Постоянно предпринимались попытки использования новых антибактериальных препаратов. Однако оказалось, что хороший клинический эффект оказывают лишь немногие из них. Так, отчетливый терапевтический эффект был отмечен лишь у тетрациклинов и макролидов [9, 10]. Тетрациклин и его производные на протяжении 40 лет считаются препаратами первого выбора для системного антимикробного лечения акне.

Тетрациклины способны подавлять воспалительный процесс за счет ингибирования пролиферации лимфоцитов, подавления синтеза фосфолипазы A₂ и оксида азота и, кроме того, ингибируют металлопротеиназы, которые вызывают распад коллагена как в тканях, так и в базальной мембране и играют роль в эмбриогенезе, заживлении ран, ревматоидном артрите, опухолевых процессах [4]. Тетрациклин и его производные широко применяются в практике лечения акне. Доксициклин по праву считается более эффективным за счет большей липофильности и удобным для применения [2, 10].

При этом системные антибиотики не рекомендуют при комедональных и при легких и среднетяжелых папуло-пустулезных акне. Отмечают также, что в случае неэффективности системных антибиотиков при тяжелых папуло-пустулезных/умеренных узловатых и при

Таблица Оценка степени тяжести акне [5]

Степень акне	Характеристика и количество первичных элементов
Легкая	0—5 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица
Средняя	6—20 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица
Тяжелая	21—50 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица или же наличие единичных пролиферативных элементов (узлов)
Очень тяжелая	Более 50 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица или же наличие множества пролиферативных элементов (узлов, конглобатов, кист)

тяжелых узловатых акне препаратом с высокой рекомендательной силой является только изотретиноин. С другой стороны, представляют интерес современные рекомендации по продолжительности терапии, которая теперь составляет 12 нед. по зарубежным рекомендациям и 6—8 нед. — по отечественным. Наконец, так называемая поддерживающая терапия, необходимая после окончания лечения, не должна включать наружные и/или системные антибиотики [11].

В 2012 году международный комитет врачей и исследователей в области акне, работая как Глобальный альянс по улучшению результатов лечения акне, принял консенсус для лечения этого заболевания. В его основу были положены не только исследования, базировавшиеся на принципах доказательной медицины, но и включали обширный клинический опыт этой группы врачей-дерматологов. В настоящее время ведущие эксперты рекомендуют придерживаться следующих базовых принципов по пероральному использованию антибиотиков [12—14]:

а) применять при умеренной степени тяжести и тяжелых воспалительных акне;

б) проводить терапию по крайней мере 6—8 нед. для минимального улучшения;

в) пересмотреть необходимость назначения антибиотика через 12—18 нед. терапии;

г) использовать тот же антибиотик, если требуются дополнительные курсы;

д) если лечение неэффективно, пробовать другой антибиотик;

е) убедить пациента в необходимости соблюдения режима приема;

ж) добавить гормональную терапию для некоторых групп женщин.

Важно отметить, что в отечественных рекомендациях РОДВК 2010 года по ведению больных акне обозначены следующие схемы лечения доксициклином: по 100—200 мг в сутки в течение 6—8 недель. После завершения основного курса возможно назначение поддерживающего курса в дозе 50 мг в сутки [15].

В последнее десятилетие в мировой дерматологии обсуждается концепция субантимикробного действия (САД) тетрациклинов и прежде всего доксициклина. Считается, что субантимикробная доза доксициклина составляет 20 мг дважды в день в течение 3 мес., а антимикробная доза — 100 мг в день в течение 14 дней [16].

Дело в том, что препараты в минимальных дозах не оказывают побочного влияния, но обладают мощной противовоспалительной активностью. Недавнее двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что САД доксициклина снижает содержание биомаркеров системного воспаления, в том числе тканево-деструктивной протеиназы — металлопротеиназы-9, провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и острофазового С-реактивного белка. Ме-

таллопротеиназы, особенно MMP-8, MMP-13 и MMP-9, способны вызывать распад коллагена как в тканях, так и в базальной мембране и играют роль в эмбриогенезе, заживлении ран, при ревматоидном артрите, опухолевых процессах.

Кроме того, эта дозировка доксициклина (САД) также увеличивала уровень кардиопротективного холестерина липопротеинов высокой плотности у больных с анамнезом или с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [17]. Тетрациклины в низкой дозе (САД) были эффективны в снижении заболеваемости острым инфарктом миокарда в отличие от других антибиотиков, потому что только тетрациклины представляют уникальные неантимикробные механизмы воздействия (особенно ингибирование металлопротеиназ, а также способность подавлять воспалительные медиаторы, в том числе цитокины, простаноиды, оксид азота и активные формы кислорода), которые защищают уязвимые атероматозные бляшки, предотвращая коронарные и другие артерии от разрыва и последующих кардиоваскулярных осложнений [18].

Препараты также обладают антиангиопролиферативным действием и способны подавлять рост сосудов, вызванный опухолями и воспалительными процессами.

Основной клинический успех такого подхода достигнут при применении доксициклина в дозе 40 мг в день при средней степени акне.

Так, проспективное, рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование было проведено у 100 пациентов с умеренной степенью акне на лице. Больные акне были случайным образом распределены на 2 группы, в которых проводили лечение доксициклином. Пациенты первой группы получали одну таблетку, содержащую 20 мг доксициклина, два раза в день ежедневно. Другая группа принимала таблетки, содержащие 100 мг доксициклина. Результаты терапии доксициклином сравнивали с результатами, полученными при приеме таблеток, содержащих плацебо. Применение доксициклина в субантимикробной дозе дважды в день в течение 3 мес. у пациентов с умеренными воспалительными проявлениями акне привело к значительному снижению общего количества воспалительных элементов. Количество папул уменьшилось на 84%, а пустул — на 90% [19].

Доксициклина гемиметанолат гемигидрат (гиклат)* в дозе 20 мг два раза в день являлся эффективной поддерживающей дозой у больных с воспалительными акне в США. Двенадцать пациентов в возрасте от

* *Примечание.* Доксициклина гиклат — это кристаллизованный доксициклина гидрохлорид в растворе воды и этанола. Гиклат — это аббревиатура hydrochloride hemimethanolate hemihydrate, которая означает, что каждая молекула доксициклина связана с 1 · HCl, 0,5 CH₃CH₂OH и 0,5 H₂O. Это позволяет изменять количество препарата в лекарственной форме отдельной фармацевтической компании.

14 до 36 лет обоих полов завершили 16-недельное исследование, которое продемонстрировало эффективность субантимикробного дозирования доксициклина. У одиннадцати обследованных через 8 нед. лечения доксициклином в суточной дозе 100 мг отмечен регресс высыпаний на 50%, что послужило основанием для включения этих пациентов во второй 8-недельный этап исследования, на котором 11 пациентов разделили на 2 группы. Одна группа получала доксициклин в дозе 20 мг, другая — плацебо. Все пациенты, которым назначали доксициклин в дозе 20 мг два раза в день, отметили улучшение, в то время как в группе плацебо эффекта не было выявлено [20].

В недавнем польском исследовании эффективность и безопасность азитромицина и доксициклина для лечения угревой болезни умеренной степени тяжести были оценены у 240 пациентов, разделенных на 2 группы. Оценка клинической эффективности была основана на изменении количества папуло-пустулезных высыпаний на лице к концу лечения. Сокращение числа высыпаний было сходным в обеих группах. Частота побочных эффектов не отличалась между двумя группами при лечении акне умеренной степени тяжести, подтверждая равную эффективность доксициклина по сравнению с азитромицином [21].

В Иране было проведено рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование эффективности двух антибиотиков — азитромицина и доксициклина в терапии больных акне умеренной степени тяжести, которых наблюдали в течение 15 месяцев. 100 больных акне случайным образом были распределены на две равные группы. Пациенты в группе 1 ежедневно получали перорально азитромицин (500 мг, 4 дня подряд в месяц в течение 3 мес. подряд), а пациентам в группе 2 назначали доксициклин (100 мг в день в течение 3 мес. подряд). Тип и количество поражений кожи определяли в начале исследования и в конце каждого месяца терапии. Оба антибиотика были близкими по своей эффективности в лечении акне умеренной степени тяжести. Не было отмечено существенных побочных эффектов в группе 1, и осложнения были минимальными во 2-й группе. Доксициклин был значительно более эффективен у пациентов старше 18 лет [22].

Многоцентровое двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности САД доксициклина в лечении больных акне с умеренно выраженным поражением кожи лица было проведено в параллельных группах в двух университетских клиниках в США. В исследование был включен 51 пациент, которых распределили на 2 группы: больные, получавшие лечение доксициклином в дозе 20 мг 2 раза в сутки, и пациенты, получавшие плацебо [23]. Изучали влияние назначавшегося препарата на клинический исход терапии, степень колонизации кожи условно-патогенными микроорганизмами или

устойчивость к антибиотикам поверхностной микрофлоры кожи.

Через 6 мес. в группе больных, получавших доксициклин, отмечалось значительно большее снижение процентного отношения в числе комедонов ($p < 0,01$), воспалительные и невоспалительные поражения в целом ($p < 0,01$) и общий объем воспалительных поражений ($p < 0,05$), чем в группе плацебо. Эта группа также показала значительно большее улучшение в соответствии с глобальной оценкой клинициста ($p = 0,03$). Не было никаких существенных различий в микробном числе колонизации кожи условно-патогенными микроорганизмами между группами. Не обнаружено признаков изменения чувствительности к антибиотикам или колонизации потенциальными патогенами. Побочные эффекты выявлены в 46% в группе доксициклина и в 32% в группе плацебо. Наиболее частыми были жалобы на субфебрилитет (3), головную боль (3) и аллергическую сыпь (2). Все эти проявления были незначительными и преходящими. Биохимические показатели крови существенно не изменились в процессе терапии. Не были отмечены случаи фоточувствительности при САД доксициклина (20 мг дважды в день).

Таким образом, частота побочных эффектов на фоне использования САД значительно ниже, чем при стандартных антибактериальных дозах применения доксициклина.

Применение САД доксициклина дважды в день значительно снижает количество воспалительных и невоспалительных поражений у пациентов с умеренными проявлениями акне на лице, хорошо переносится, не нарушает эпидермальный микробиоценоз и не приводит к увеличению числа резистентных микроорганизмов [19—23].

Представляется важным подчеркнуть, что согласно современным Европейским рекомендациям по лечению акне монотерапия системными антибиотиками рекомендована в комбинации с топическими ретиноидами, бензоилпероксидом или азелаиновой кислотой. Отмечена тенденция к более высокой эффективности тетрациклинов по сравнению с клиндамицином и эритромицином. Среди тетрациклинов доксициклин по сравнению с лимециклином и миноциклином характеризуется большей эффективностью и меньшим количеством серьезных побочных эффектов. Наиболее частый побочный эффект доксициклина (фоточувствительность) легко корректируется [24].

Собственный положительный опыт применения доксициклина моногидрата в ежедневной дозировке 100 мг в терапии средней и тяжелой степени акне также свидетельствует в пользу длительного курса назначения препарата [24]. В качестве патогенетической терапии в тяжелых случаях могут использоваться системные энзимные препараты, которые блокируют воспалительный процесс, предотвращая при этом его патологическое развитие. Системные энзимные препа-



а



б

Рис. Пациентка Л.: а — до лечения; б — после лечения

раты обладают способностью повышать концентрацию антибиотиков в тканях в области поражения, улучшать микроциркуляцию и ускорять лизис токсических продуктов обмена веществ их поврежденных тканей [26].

Таким образом, подтверждаются данные отечественных и зарубежных ученых о том, что низкие дозы доксициклина эффективны для терапии акне средней степени тяжести. Препарат Юнидокс Солютаб является единственным препаратом доксициклина моногидрата в РФ, который выпускается в форме таблеток и доступен для низкодозированного режима.

Наибольший эффект от терапии акне средней степени тяжести отмечается через 60—90 дней лечения (рисунок). Такой режим позволяет добиться значительной продолжительности ремиссий, а низкая дозировка антибиотика позволяет снизить риск развития побочных эффектов.

Диспергируемые таблетки — форма выпуска Юнидокса Солютаба® — легко растворяются в воде, их прием не зависит от приема пищи. При использовании данного препарата снижается риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. К тому же форма доксициклина моногидрата, в которой выпускается Юнидокс Солютаб®, обладает доказано большей биодоступностью и безопасностью по сравнению с доксициклина гидрохлоридом.

Применение САД доксициклина (20 мг дважды в сутки) значительно снижает количество воспалительных и невоспалительных поражений у пациентов с акне умеренной степени тяжести на лице. Доксициклин, назначаемый в субантимикробных дозах, хорошо переносится, не нарушает эпидермальный микробиоценоз и не приводит к увеличению числа резистентных микроорганизмов. ■

Литература

1. Sykes L.S., Webster G.F. Acne. A review of optimum treatment. *Drugs* 1994; 48: 59—70.
2. Meynadier J., Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998; 336 (16): 1156—1162.
3. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1105—1113.
4. Kozlovskaya V.V., Khaykova E.A. Terapiya akne sredney stepeni tyazhesti s ispol'zovaniem nizkikh doz doksitsiklina (Yunidoksa Solyutab). *Meditsinskie novosti* 2011; 2: 72—75. [Козловская В.В., Хайкова Е.А. Терапия акне средней степени тяжести с использованием низких доз доксициклина (Юнидокса Солютаб). *Медицинские новости* 2011; 2: 72—75.]
5. Hayashi N., Akamatsu H., Kawashima M. Acne Study Group. establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol* 2008; 35 (5): 255—260.
6. Kotova N.V., Suvorova K.N. Yunosheskie akne. Moskva: NPF «Nov'» 2002; 54. [Котова Н.В., Суворова К.Н. Юношеские акне. Москва: НПФ «Новь» 2002; 54.]
7. Estery N.B., Koransky J.S., Furey N.I., Trevisan M. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1308—1313.
8. Cunliffe W.J. Evolution of strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 591—599.
9. Greenfood R., Burke B., Cunliffe W.J. Evolution of a therapeutic strategy for the treatment of acne vulgaris with conventional therapy. *Br J Dermatol* 1986; 114: 353—358.
10. Lever L., Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs* 1990; 39 (5): 681—692.
11. Araviyskaya Ye.R., Sokolovsky Ye.V. Systemic antibiotics therapy of acne: certain controversies. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2013; 6: 117—121. [Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Системная антибиотикотерапия акне: некоторые дискуссионные вопросы. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013; 6: 117—121.]
12. Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. Expert Committee Recommendations for Acne Management. *Pediatrics* 2006; 118: 1188—1199.
13. Thiboutot D., Gollnick H.P., Bettoli V. 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; 60 (5 Suppl): S1—S50.
14. 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 (Suppl 1): 1—29.
15. Акне / Под ред. Кубановой А. Москва: DEKS-Press 2010; 28. [Акне / Под ред. А.А. Кубановой. Москва: ДЭКС-Пресс 2010; 28.]
16. Engebretson S.P., Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res* 2011; 64 (6): 624—629.
17. Gu Y., Walker C., Ryan M.E. et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 10.3402/jom.v4i0.19227.
18. Golub L.M., Greenwald R.A., Thompson R.W. Tetracycline use and risk of acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 282: 1997—1998.
19. Toossi P., Farshchian M., Malekzad F. et al. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol* 2008; 7 (12): 1149—1152.
20. Parish L.C., Parish J.L., Routh H.B., Witkowski J.A. The treatment of acne vulgaris with low dosage doxycycline. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13 (3): 156—159.
21. Maleszka R., Turek-Urasinska K., Oremus M. et al. Pulsed azithromycin treatment is as effective and safe as 2-week-longer daily doxycycline treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, noninferiority study. *Skinmed* 2011; 9 (2): 86—94.
22. Babaeinejad S., Khodaeiani E., Fouladi R.F. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: what is the role of age? *J Dermatolog Treat* 2011; 22 (4): 206—210.
23. Skidmore R., Kovach R., Walker C. et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139 (4): 459—464.
24. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV* 2012, 26 (Suppl 1): 1—29.
25. Хрянин А.А. Комплексная патогенетическая терапия акне. Клинический случай. *Consilium Medicum* 2014; 1: 18—19.
26. Kleine M.W. Introduction to oral enzyme therapy. *Int J Immunotherapy* 1997; 13: 59—65.

об авторах:

А.А. Хрянин — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России; вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

О.В. Решетников — д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск

Конфликт интересов

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