

Системная антибиотикотерапия акне: некоторые дискуссионные вопросы

Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

Приводятся сведения о системной антибактериальной терапии акне. Обсуждаются вопросы показаний для назначения антибиотиков, выбора препарата и сочетания с наружными средствами.

Ключевые слова: **тетрациклины, доксициклин, миноциклин, антибиотикорезистентность, комбинированная терапия.**

Контактная информация: arelenar@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (6): 117—121.

Systemic antibiotics therapy of acne: certain controversies

Ye.R. Araviyskaya, Ye.V. Sokolovsky

Pavlov State Medical University of St. Peterburg
L. Tolstogo str., 6—8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

The article presents information about systemic antibiotics treatment of acne. The authors discuss issues such as indications for the administration of antibiotics, drug selection and combination with external drugs.

Key words: **tetracyclines, doxycycline, minocycline, antibiotic resistance, combination therapy.**

Corresponding author: arelenar@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 6: 117—121.

■ Лечение акне невозможно представить без наружной и системной терапии с использованием препаратов, действующих на основные патогенетические звенья заболевания. Современные исследования показывают, что механизмами развития акне являются воспаление, повышенная продукция измененного по составу кожного сала, нарушения процессов кератинизации в области сально-волосяного аппарата и избыточная способность кератиноцитов к сцеплению, а также гиперколонизация *P. acnes* [1—3].

Большинство исследователей подчеркивают, что акне по сути не является инфекционным заболеванием, и в настоящее время ключевую роль отводят воспалительной реакции, которая предшествует фолликулярной кератинизации. А. Јегету и соавт. (2003) показали, что такая реакция индуцируется провоспалительным цитокином интерлейкином-1 α в ответ на дефицит линолевой кислоты и нарушение барьерных свойств кожи [4]. Вместе с тем на протяжении многих десятилетий роль *P. acnes* в развитии воспаления счи-

тали неоспоримой. Известно, что эти микроорганизмы являются грамположительными липофильными палочками и факультативными анаэробами, колонизирующими сально-волосяной аппарат [2, 3, 5]. При формировании фолликулярного гиперкератоза создаются анаэробные условия для их существования, а кожное сало является важным субстратом для их размножения. Бактериальные липазы *P. acnes* гидролизуют компоненты кожного сала до свободных жирных кислот, которые способствуют воспалению, с одной стороны, и формированию комедонов — с другой [3]. Показано, что активность *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, активной миграции моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов непосредственно в сальную железу и окружающую дерму [5—7]. Накапливаются новые сведения о механизмах развития воспалительной реакции в сально-волосяном аппарате в ответ на колонизацию этих микроорганизмов. В частности, показано, что компоненты клеточной стенки связываются с toll-подобными рецепторами (toll-like receptors, TLR) на мембране тканевых макрофагов, это приводит к стимуляции выработки таких цитокинов, как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и фактор хемотаксиса моноцитов (MCP-1) [8]. Результатом привлечения моноцитов в очаг поражения является каскадное нарастание концентрации IL-1 β и TNF- α . Продолжающаяся стимуляция TLR в конечном итоге приводит к активному хемотаксису нейтрофильных гранулоцитов, а также к трансформации Th0-лимфоцитов в Th1-форму и к активации T- и B-клеточного звеньев иммунитета [3, 8].

В связи с изложенным активное воздействие на *P. acnes* остается одной из важных стратегических составляющих лечения пациентов. С этой целью в настоящее время применяют антибактериальные средства, а ранее использовали препараты серы, а также сульфаниламиды [2, 3, 6]. Механизм, благодаря которому антибиотики дают клинический эффект при акне, зависит от конкретной химической группы. В основном их действие направлено на подавление пропионокислых бактерий, а также уменьшение выраженности воспалительной реакции. Безусловно, привлекательными для специалистов являются препараты, обладающие активностью в отношении *P. acnes*. В связи с этим важно подчеркнуть, что пенициллины и аминогликозиды не являются препаратами выбора при акне.

Системные антибиотики использовали на протяжении многих десятилетий для лечения пациентов с акне. Специалисты во всем мире накопили довольно большое количество сведений как о позитивных, так и о негативных эффектах этих препаратов. Именно поэтому все аспекты показаний для назначения антибиотиков, выбора препарата, сочетания с наружными средствами вызывают большой про-

фессиональный интерес. С этой точки зрения оптимальными являются тетрациклины и макролиды [9]. В настоящее время системные антибактериальные препараты рекомендуют для лечения среднетяжелых/тяжелых акне в тех случаях, если наружная терапия была неэффективна, или при большой распространенности высыпаний [1, 10].

Тетрациклины были первой группой системных препаратов, используемых для лечения акне еще с начала 50-х годов прошлого столетия [11]. Механизм действия тетрациклинов состоит в блокировании 30S рибосомальной субъединицы бактерий, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов синтеза белка [9]. Опубликовано множество результатов исследований эффективности тетрациклиновых антибиотиков [9—11]. В ряде работ подчеркнуто, что системный тетрациклин оказался достоверно более эффективным по сравнению с плацебо [11]. В дальнейшем появились публикации, указывающие на эффективность тетрациклинов 2-го поколения: доксициклина, миноциклина, лимециклина [11, 12]. Помимо выраженного подавления *P. acnes* именно у этих препаратов зарегистрирован противовоспалительный эффект, что весьма значимо в отношении современных представлений о роли воспаления при акне. Считают, что активная ингибция *P. acnes* приводит к уменьшению содержания свободных жирных кислот в кожном сале и экстрацеллюлярных липаз, что обеспечивает противовоспалительный эффект [3, 6]. Выявлено также снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, синтеза провоспалительных цитокинов и уменьшение активности матриксных металлопротеиназ, играющих важную роль в последующем формировании рубцов [7, 10].

В отношении побочных эффектов в настоящее время наиболее существенные лимитации касаются миноциклина, при приеме которого описана потенциально не разрешающаяся голубовато-серая пигментация зубной эмали, а также сероватое окрашивание ногтевых пластин. Лечение миноциклином, кроме того, ассоциировано с люпусподобным синдромом и лекарственным гепатитом [10—13]. В связи с этим авторы серьезного аналитического исследования, проведенного в 2008 г. во Франции, считают, что миноциклин не следует рассматривать как средство первого выбора при лечении акне vulgaris [14]. Прием доксициклина ассоциирован с фототоксичностью, желудочно-кишечными явлениями, в частности с эзофагитом, кандидозом, токсидермией, с потемнением эмали зубов и нарушениями развития костного скелета в случае приема детьми [2, 3, 10, 12, 13]. При приеме относительно нового лимециклина отмечены в основном желудочно-кишечные явления и токсидермия [9, 10, 13].

Следует подчеркнуть, что детальный анализ мировых публикаций по использованию антибиотиков у больных акне позволил группе авторов под руковод-

ством A. Nast (2012) рекомендовать отдавать предпочтение доксициклину или лимециклину [27].

С точки зрения системной безопасности заслуживают внимания современные доксициклины с контролируемым высвобождением (так называемым *extended release formulation*), а также кишечнорастворимые формы, характеризующиеся хорошей переносимостью [10, 12, 13]. Именно контролируемое высвобождение обеспечивает безопасность препарата и уменьшение числа побочных эффектов. С другой стороны, контролируемое высвобождение позволяет добиться стабильности концентрации препарата в тканях. Представляет большой интерес также доксициклин в форме моногидрата, который в отличие от доксициклина гидрохлорида не ассоциирован с развитием эзофагита и имеет меньшее количество побочных эффектов при длительном приеме [10]. В настоящее время на отечественном рынке представлено 9 вариантов доксициклина гидрохлорида, а также препарат в форме моногидрата (Юнидокс Солютаб®, Астеллас). Имеются сведения о большом разбросе цен на доксициклин (от 5 до 290 рублей за упаковку, данные на конец 2012 г., Фармэксперт, Аудит розничных аптечных продаж, Россия). Возникает естественный вопрос о соотношении цена/качество у препаратов разной стоимости. Принимая во внимание значимость экономической составляющей лечения, хотелось бы еще раз подчеркнуть важность при выборе того или иного варианта препарата именно медицинских аспектов качества, безопасности и контролируемости происхождения препарата. Именно это позволяет дополнительно обратить внимание специалистов на доксициклин в форме моногидрата.

Эритромицин, клиндамицин и азитромицин являются наиболее используемыми представителями семейства макролидов для лечения акне. Их антибактериальный эффект осуществляется благодаря прочному связыванию с 50 S рибосомальной субъединицей бактерий, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов синтеза белка в них [10]. Пероральный эритромицин использовался для лечения акне многие десятилетия, в том числе у беременных и детей моложе 12 лет. Препарат в настоящее время не рекомендуют из-за большого числа антибиотикорезистентных штаммов [10, 12]. Появились указания также на риск развития холестатической желтухи у беременных, что должно существенно ограничивать его применение у этой группы, в частности [12]. Системный клиндамицин, будучи эффективным в отношении подавления *P. acnes*, имеет серьезные ограничения из-за риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, у 20—30% пациентов, принимавших этот препарат, развивалась диарея. Клиндамицин может также вызывать усиленный рост *Clostridium difficile* в желудочно-кишечном тракте, что, в свою очередь, является фактором риска развития псевдомембранозного ко-

лита [11, 13]. Отдельные работы посвящены эффективности азитромицина, а также джозамицина при акне, при этом подчеркивается противовоспалительный эффект указанных препаратов [15, 16]. В сравнительных исследованиях было показано, что азитромицин так же эффективен, как и доксициклин [17]. Вместе с тем хотелось бы подчеркнуть, что именно джозамицин является единственным современным макролидом, включенным в официальные рекомендации по лечению пациентов с акне [18].

Безусловно, профессионалам следует помнить о риске развития иных побочных эффектов системных антибиотиков. Этот риск ассоциирован с большой дозировкой и большой продолжительностью терапии. Недавние исследования показали взаимосвязь приема антибактериальных препаратов для лечения акне и риска развития фарингита, а также воспалительных заболеваний кишечника. Вместе с тем подчеркивают, что клиническая релевантность и значимость указанных находок должны подтверждаться более серьезными дополнительными исследованиями [10].

Крайне важной проблемой является возрастающая резистентность *P. acnes* к антибактериальным препаратам. Ее связывают с продолжительными курсами, с одной стороны, и применением топических антибиотиков (эритромицина и клиндамицина) — с другой [3, 13, 19, 20]. Безусловно, спектр и масштабы антибиотикорезистентности имеют свои особенности в разных странах [9]. Подчеркивают, что резистентность более вероятна у лиц со среднетяжелыми/тяжелыми акне, а также в странах, где имеется безрецептурный отпуск антибиотиков [21]. Многие авторы солидарны в том, что нарастающая резистентность касается макролидов, прежде всего эритромицина. В частности, исследование, проведенное в Японии в середине 90-х годов прошлого столетия, продемонстрировало наличие макролид-резистентных штаммов *P. acnes* лишь у 4% пациентов с *acne vulgaris*. Однако в 2007 г. этот процент возрос уже до 10 [22, 23]. Считают, что резистентность к эритромицину связана с мутацией пептидилтрансферазного участка в домене V на 23 S рибосомальной РНК бактерий [9]. Именно нарастающая резистентность *P. acnes* к эритромицину создала предпосылки для использования позднее синтезированных макролидов — азитромицина и джозамицина. Резистентность к тетрациклинам является сравнительно меньшей проблемой, и ее также связывают с мутацией определенного участка рРНК [9, 24]. Иллюстрацией данного факта может служить исследование A. Соорег и соавт., которые в 1998 г. отмечали, что 72,5% пациентов были резистентны к макролидам (эритромицину и клиндамицину), 35,6 — к тетрациклину и доксициклину, 17,5 — к триметоприму/сульфометоксазолу и 15% продемонстрировали полирезистентность [25]. В настоящее время, по данным J. Ross и соавт. (2003), около 68% пациентов в Европе имеют антибиотикоре-

зистентные штаммы к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину [26].

Учитывая высокий потенциальный риск антибиотикорезистентности, особо подчеркивают, что следует ограничивать использование антибиотиков для лечения акне. Это прежде всего касается строгих показаний для назначения и правильного подбора пациентов. Так, системные антибиотики не рекомендуют при комедональных и при легких и среднетяжелых папулопустулезных акне [27]. Отмечают также, что в случае неэффективности системных антибиотиков при тяжелых папулопустулезных/умеренных узловатых и при тяжелых узловатых акне препаратом с высокой рекомендательной силой является только изотретиноин [27]. С другой стороны, представляют интерес современные рекомендации по продолжительности терапии, которая теперь составляет 12 нед. по зарубежным рекомендациям и 6—8 нед. — по отечественным [18, 27]. Наконец, так называемая поддерживающая терапия, необходимая после окончания лечения, не должна включать наружные и/или системные антибиотики [1, 10].

Врачам следует помнить о том, что сочетание наружных и системных антибиотиков ассоциировано с высоким риском формирования резистентных штаммов. В международных рекомендациях формулируют, что врачам важно избегать такого сочетания [27]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению акне отмечено также, что не показано «одновременное применение топических и системных антибактериальных препаратов, особенно относящихся к разным классам» [18].

Учитывая, что монотерапия антибиотиками приводит к риску развития широкой резистентности *P. acnes*, а также *Staphylococcus aureus*, рекомендуют отказаться от монотерапии как системными, так и топическими антибиотиками [1, 10, 27]. В связи с этим системные антибиотики советуют сочетать с мощным противомикробным агентом бензоилпероксидом (БПО) [1, 9, 10]. Он оказывает выраженное антибактериальное действие на *P. acnes* и *Staphylococcus spp.* за счет мощного окислительного эффекта. Именно этим может быть объяснен выраженный позитивный эффект в отношении воспалительных акне, в особенности пустулезных, выявленный в многочисленных исследованиях [28]. Сравнительные исследования антибактериальной активности БПО и эритромицина, а также БПО и клиндамицина фосфата показали существенные преимущества БПО [29, 30]. Доказано, что это средство активно воздействует на штаммы, резистентные к антибиотикам, в частности к эритромицину [30]. Считают, что данный препарат не вызывает появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [1, 28].

Отмечена также важность сочетания системных антибиотиков с ретиноидами, азелаиновой кислотой, БПО или комбинацией ретиноида и БПО при ведении больных со среднетяжелыми или тяжелыми акне [26]. Именно это обеспечивает одновременное воздействие на различные звенья патогенеза акне [1, 10, 26]. Имеются даже высокодостоверные исследования, доказывающие высокую эффективность комбинации доксициклина с азелаиновой кислотой при тяжелых акне [26, 30].

В последние годы исследователи подчеркивают, что потенциальную резистентность к антибиотикам могут лимитировать также комбинированные препараты с фиксированной дозировкой [31—36]. На мировом рынке появились различные наружные комбинации топических ретиноидов (третиноина, тазаротена, ретиноевой кислоты, адапалена) или БПО с топическими антибиотиками (эритромицином, клиндамицином и др.). Важно также еще раз подчеркнуть, что многолетними исследованиями было доказано, что ни топические ретиноиды, ни БПО не вызывают появления резистентных штаммов *P. acnes* [1, 26]. Этот факт подтверждает значимость назначения указанной комбинации при потенциальной и реальной резистентности к антибактериальным препаратам. J. Leyden и соавт. (2011) изучали воздействие адапален/БПО геля на чувствительные и резистентные к антибиотикам штаммы пропионобактерий у 30 добровольцев. Показано, что четырехнедельное использование препарата привело к существенному уменьшению плотности популяции *P. acnes* на коже в целом, а также к достоверному снижению количества штаммов, резистентных к эритромицину, тетрациклину, клиндамицину, доксициклину и миноциклину. А у ряда пациентов, как подчеркивают авторы, удалось добиться полной эрадикации антибиотикорезистентных бактерий [36]. С этой точки зрения оптимальной для сочетания с системными антибиотиками при лечении акне vulgaris в настоящее время считают комбинацию адапалена и БПО, что подтверждается накопленными сведениями о механизмах действия указанных средств и результатами клинических испытаний. Обнаружено, что адапален/БПО гель (Epiduo, Эффезел) оказался эффективным при лечении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми акне в случае сочетания с системным доксициклином [37].

В заключение следует подчеркнуть, что антибактериальные препараты необходимо назначать строго по показаниям с соблюдением правил дозирования и продолжительности терапии. При назначении лечения пациентам важно ориентироваться не только на цену препарата, но и на его качество. Также следует еще раз отметить важность комплексного и аналитического подхода к пациентам с акне. ■

Литература

1. Thiboutot D., Gollnick H.P., Bettoli V., Dreno B. et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliacne to improve outcomes in acne group. *JAAD* 2009; 60: 5: 1—50.
2. Araviyskaya Ye.V., Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky Ye.V. et al. Acne. Skin itch. Acne. Urogenital chlamydia infection ed. of Ye.V. Sokolovsky. SPb.: Sotis, 1998; 68—110. [Аравийская Е.В., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Акне. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб: Сотис, 1998; 68—110.]
3. Samitsov A.V. Acne and akneformny dermatosis. M: YuTKOM; 2009. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография. М: ООО «ЮТКОМ» 2009; 208.]
4. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003 Jul; 121(1): 20—7.
5. Brown S.K., Shalita A.R. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351: 1871—1876.
6. Cunliffe W.J. Acne. London: Martin Dunitz 1988; 392.
7. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2): 258—65.
8. Kim J., Ochoa M.T., Krutzyk S.R., Takeuchi O. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169(3): 1535—1541.
9. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 183—187.
10. Thielitz A., Gollnick H. Overview of new therapeutic developments for acne. *Exp Rev Dermatol* 2009; 4: 1: 55—65.
11. Juhlin L., Lidén S. A quantitative evaluation of the effect of oxytetracycline and doxycycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1969; 81(2): 154—158.
12. Maibach H. Lebrun-Vignes Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis* 1991; 48(5): 411—417.
13. Kircik L.H. Doxycycline and minocycline for the management of acne: a review of efficacy and safety with emphasis on clinical implications. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(11): 1407—1411.
14. Lebrun-Vignes B., Kreft-Jais C., Castot A., Chosidow O. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *BJD* 2012; 166: 1333—1341.
15. Amin K., Riddle C.C., Aires D.J., Schweiger E.S. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(9): 873—880.
16. Bundino S., Salomone R., Zina A.M. Clinical evaluation of josamycin in the treatment of acne. *G Ital Dermatol Venereol* 1989; Nov—Dec: 11—12.
17. Kus S., Yucelten D., Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(3): 215—220.
18. Kubanova A.A. Acne. Clinical Guidelines.M: DEKSPRESS 2010 [Клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭСК-ПРЕСС 2010.]
19. Inuma K., Noguchi N., Nakaminami H., Sasatsu M., Nishijima S., Tsuboi I. Susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne vulgaris to zinc ascorbate and antibiotics. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011; 4: 161—165.
20. Krautheim A., Gollnick H.P. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 398—407.
21. Oprica C., Nord C.E. Bacteria ESGoARIA. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 204—213.
22. Nishijima S., Kurokawa I., Kawabata S. Sensitivity of Propionibacterium acnes isolated from acne patients: comparative study of antimicrobial agents. *J Int Med Res* 1996; 24: 473—477.
23. Ishida N., Nakaminami H., Noguchi N., Kurokawa I. et al. Antimicrobial susceptibilities of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol* 2008; 52: 621—624.
24. Schafer F., Fich F., Lam M., Gárate C., Wozniak A., Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne. *Int J Dermatol* 2013; 52(4): 418—425.
25. Cooper A. Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. *Med J Aus* 1998; 169: 259—261.
26. Ross J., Snelling A., Carnegie E. et al. Clinical and laboratory investigations antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467—478.
27. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J EADV* 2012; 26: 1: 1—29.
28. Burke B., Eady E.A., Cunliffe W.J. Benzoyl peroxide versus topical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. *Brit J Dermatol* 1983; 108: 199—204.
29. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I., Cove J.H., Cunliffe W.J. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Brit J Dermatol* 1994; 131: 331—336.
30. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538—544.
31. Feldman S.R., Tan J., Poulin Y., Dirschka T. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. *JAAD*, article in press: 10.1016/j.jaad.2010.03.036 (published online March 23, 2011).
32. Feucht C.L., Allen B.S., Chalker D.K., Smith J.G.Jr. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. *JAAD* 1980; 3: 5: 483—491.
33. Gollnick H.P., Draelos Z., Glenn M.J., Rosoph L.A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009; 161: 5: 1180—1189.
34. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boule K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 1989; 121: 4: 497—502.
35. Leyden J. et al. The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of Propionibacterium acnes. An in vivo comparative study. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 263—266.
36. Leyden J., Preston N., Osborn C., Gottschalk R.W. In-vivo effectiveness of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel on antibiotic-sensitive and resistant propionibacterium acnes. *Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 5: 22—26.
37. Stein Gold L., Cruz A., Eichenfield L., Tan J. et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%—benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis* 2010; 85: 94—104.

об авторах:

Е.Р. Аравийская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой с клиникой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург