

Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные

Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

Combined pharmaceuticals in the external treatment of acne: modern data

E.R. ARAVYISKAYA, E.V. SOKOLOVSKY

об авторах: ►

Е.Р. Аравийская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

В статье приводятся сведения об эффективности готовых комбинированных препаратов для лечения акне, обсуждается синергетический эффект готовой комбинации адапален/бензоилпероксид.

Ключевые слова: **адапален, бензоилпероксид, антибиотикорезистентность, синергетический эффект.**

The article contains data on the efficiency of ready combined pharmaceuticals in acne treatment and discusses the synergic effect of the new adapalene / benzoyl peroxide combination.

Key words: **adapalene, benzoyl peroxide, antibiotic resistance, synergic effect.**

■ Лечение акне невозможно представить без наружной терапии с использованием препаратов, действующих на основные патогенетические звенья заболевания. Вместе с тем многофакторный патогенез данного дерматоза и определенные лимитации в терапевтическом арсенале диктуют необходимость применения комбинации препаратов с комплементарным механизмом действия [1—5]. Современные исследования показывают, что механизмами развития акне являются нарушения процессов кератинизации в области сально-волосяного аппарата и избыточная способность кератиноцитов к сцеплению, повышенная продукция кожного сала, гиперколонизация *P. acnes* и воспаление [2—6].

До недавнего времени для наружного лечения акне использовали монопрепараты либо их сочетание. Исходя из рекомендаций Международного Комитета «Global Alliance Acne Treatment» (GA), при легком течении акне с преобладанием комедонов (т. н. комедональная форма) показаны топические ретиноиды, а при наличии папулопустулезных высыпаний — топические ретиноиды в сочетании с топическими антибиотиками и/или бензоилпероксидом (БПО). При среднетяжелом течении к наружным препаратам первого выбора относят топические ретиноиды в сочетании с БПО [6]. Рекомендации GA были сформулированы на основании большого количества доказательных исследований. В частности, в

публикации J. Leyden (1988) было показано, что комбинация БПО или третиноина с топическими антибиотиками достоверно более эффективна, чем БПО, третиноин или антибиотики по отдельности: зарегистрировано достоверно более быстрое начало эффекта, уменьшение количества высыпаний, численности *P. acnes*, а также свободных жирных кислот в кожном сале [7]. Комбинация третиноина (0,1%) с БПО (6% в моющем средстве) приводила к быстрому уменьшению численности *P. acnes* без усиления раздражающего действия [8, 9]. Аналогичные результаты получены при использовании комбинации ретиноевой кислоты и антибиотиков, при этом авторами отмечено отсутствие характерного для ретиноидов обострения [10]. Комбинация тазаротена или третиноина с клиндамицином или БПО vs монотерапии тазаротеном или третиноином была более эффективной [11]. J. Wolf и соавт. (2003) в рандомизированном исследовании у 249 пациентов с легким и среднетяжелым течением акне продемонстрировали высокую эффективность комбинации адапалена с клиндамицином [12]. D. Thiboutot и соавт. (2005) также показали, что комбинация адапалена с топическим клиндомицином оказалась высокоэффективной: к 12-й неделе лечения достоверно снижалось общее количество, количество воспалительных и невоспалительных акне, было характерно быстрое начало эффекта без побочных действий [13]. Таким образом, большинство

авторов пришло к выводу, что комбинация топических ретиноидов с топическими антибиотиками охватывает как минимум три патогенетических фактора: комедогенез, размножение микроорганизмов и воспаление [5, 10, 12, 14, 15]. При этом все монопрепараты рекомендовали пациентам наносить на кожу последовательно.

В последние годы в мировой дерматологии широкое распространение получили готовые комбинированные наружные препараты, включающие два действующих средства, введенных в одну основу. Именно это способствует, по мнению многих исследователей, эффективному воздействию на максимальное количество звеньев патогенеза акне [2—6, 15].

Следует подчеркнуть, что идея применения таких средств существовала давно. Еще в 80-е годы было показано, что комбинация эритромицина с цинком (раствор 4% эритромицина + 1,2% ацетат цинка — Zinerit) являлась достоверно более эффективной в отношении количества акне и уменьшения тяжести заболевания, чем монопрепарат, содержащий только топический антибиотик (2% эритромицин — Eryderm) [16]. Тогда же было показано, что готовые комбинированные средства (раствор 4% эритромицин + 1,2% ацетат цинка или гель 4% эритромицин + 1,2% октоат цинка) оказались более эффективными в отношении клинических проявлений акне, чем плацебо, и их действие сопоставимо с системным тетрациклином [17]. Подчеркивалась активность такой комбинации в отношении *P. acnes*, в том числе — эритромицин-резистентных [8, 18]. Отмечали также комплексное воздействие на другие звенья патогенеза. Включение соединений цинка, по мнению исследователей, способствовало не только противовоспалительному и дезинфицирующему эффектам, но и снижению продукции кожного сала [19]. Имеются указания на существенное уменьшение содержания свободных жирных кислот в липидах кожи и увеличение количества триглицеридов кожного сала [20]. Вместе с тем отсутствовало влияние на процессы кератинизации в сально-волосяном аппарате.

В дальнейшем было показано, что монотерапия антибиотиками приводит к риску развития широкой резистентности *P. acnes*, а также *Staph. aureus* [4—6, 15]. Это привело к рекомендации отказа от монотерапии акне топическими антибиотиками [6, 15]. Исследователи подчеркивали, что эта потенциальная резистентность может быть лимитирована комбинированными препаратами, действующими на различные звенья патогенеза акне [4, 13]. Тогда стали появляться различные наружные комбинации топических ретиноидов (третинина, тазаротена, ретиноевой кислоты, адапалена) или БПО с топическими антибиотиками (эритромицином, клиндамицином и др.). Показана высокая эффективность таких комбинаций как в отношении воспалительных и невоспалительных акне, так и в отношении резистентных бактерий. Например, готовый комбинированный препарат, включающий БПО (5%) и

клиндомицин (1%) (Diac) продемонстрировал достоверное снижение количества высыпаний, численности *P. acnes* без раздражающего действия, характерного для БПО [7, 9, 21]. Подчеркивалось, что нанесение 1 раз в день существенно повышает приверженность пациентов к лечению [21].

К настоящему моменту российские дерматологи имели в распоряжении следующие готовые комбинации ретиноидов и антибиотиков: Изотрксин (GSK), включающий изотретиноин и эритромицин и Клензит С (Гленмарк), включающий адапален и клиндомицин. Со всем недавно появился новый готовый комбинированный препарат Эффезел (Галдерма), в состав которого входит адапален (0,1%) и БПО (2,5%). Этот новый препарат хорошо исследован нашими зарубежными коллегами на большом количестве пациентов и в настоящее время является самым востребованным наружным средством для лечения акне [5]. Примечательно, что средство следует наносить 1 раз в день, что, безусловно, способствует приверженности к лечению.

Идея того, что сочетание адапалена и БПО является наиболее оптимальным для лечения акне vulgaris, подтверждается, прежде всего, накопленными сведениями о механизмах действия указанных средств.

К настоящему моменту известно, что ретиноид адапален обладает антикомедогенным, комедолитическим и противовоспалительным эффектами [3, 4, 6, 14, 22]. Важно, что этот агент оказывает влияние на состояние адаптивного иммунного ответа, задействованного в патогенезе акне. Так, выявлено дозозависимое подавление толл-подобных рецепторов (toll-like receptors 2, TLR2) на кератиноцитах, снижение продукции разнообразных провоспалительных цитокинов, активности матриксных металлопротеиназ [7, 14, 23]. Адапален оказался более эффективным в клиническом отношении по сравнению с другими ретиноидами (третинин, тазаротен), а также — стабильным в отношении воздействия видимого света и ультрафиолетового воздействия, чем третинин, что важно при производстве топических препаратов [6, 22].

БПО известен как наиболее мощный противомикробный агент, причем более эффективный, чем топические антибиотики [1—3]. Следует подчеркнуть, что БПО — средство, хорошо знакомое специалистам, уже используется в дерматологии более полувека. Благодаря мощному дезинфицирующему действию его применяли в дерматологии для лечения трофических язв, возможный кератолитический эффект этого препарата широко использовался при наружной терапии ихтиозов, а отбеливающие свойства — при различных пигментациях кожи [1, 2]. По мнению W. Cunliffe (1988), это был первый препарат для наружного лечения акне, который дал реальные клинические результаты [3]. БПО оказывает выраженное антибактериальное действие на *P. acnes* и *Staph. epidermidis* за счет мощного окислительного эффекта. Именно этим может быть

объяснен выраженный позитивный эффект в отношении воспалительных акне, в особенности пустулезных, выявленный в многочисленных исследованиях [1, 24]. Сравнительные исследования антибактериальной активности бензоил пероксида и эритромицина, а также бензоил пероксида и клиндамицина фосфата показали существенные преимущества бензоил пероксида [24, 25]. Было доказано, что это средство активно воздействует на штаммы, резистентные к антибиотикам, в частности к эритромицину [25]. Считают, что данный препарат не вызывает появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [3, 24, 25].

Что касается мнения специалистов о новом готовом комбинированном препарате, содержащем адапален и БПО, то D. Thiboutot и соавт. (2007) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали профиль эффективности и безопасности готового геля адапален/БПО у 517 пациентов. 12-недельное использование указанного препарата привело к достоверному более быстрому уменьшению количества акне по сравнению с монотерапией адапаленом или бензоил пероксидом. Профиль безопасности и переносимости при этом были сопоставимы с таковыми при лечении адапаленом [26].

В мировой дерматологии накоплены сведения о продолжительном применении препарата. D. Pariser и соавт. (2007) продемонстрировали, что 12-месячное использование адапален/БПО геля было безопасно и эффективно у пациентов с акне vulgaris. Авторы подчеркивают, что раздражающее действие препарата было слабовыраженным и имело место лишь на ранних этапах лечения. Примечательно, что достоверное уменьшение количества воспалительных и невоспалительных акне отмечалось уже через 1 нед. после начала терапии и сохранялось до конца исследования (70 и 76% соответственно) [27].

В 2009 г. H. Golnick и соавт. опубликовали результаты сравнительного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования эффективности и безопасности комбинированного геля 0,1% адапален/2,5% БПО по сравнению с 0,1% адапален-гелем, 2,5% БПО-гелем и плацебо. В это трансатлантическое исследование было вовлечено 1670 пациентов из Европы и Северной Америки. Авторами выявлено, что комбинированное средство оказалось существенно более эффективным, чем монопрепараты и плацебо, в отношении общего количества высыпаний, воспалительных и невоспалительных акне. Наибольшая удовлетворенность пациентов результатами лечения отмечена при лечении гелем, содержащим адапален/БПО. Подчеркивается синергетический эффект комбинированного препарата. Примечательно, что достоверное клиническое улучшение было зарегистрировано через 1 нед. только у пациентов, применявших адапален/БПО гель, что соответствует данным других исследователей. Наибольшая частота побочных эффек-

тов в виде сухости кожи легкой/средней степени выраженности наблюдалась чаще у лиц, получавших комбинированный препарат и на начальных этапах лечения. В дальнейшем переносимость была сопоставима с таковой при терапии адапаленом. Авторы документируют, что указанный побочный эффект был транзитным [4].

Обнаружено также, что гель адапален/БПО оказался эффективен при лечении пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми акне в случае сочетания с системным доксициклином [27, 28]. Подчеркивается значимость этого препарата в поддерживающей терапии после достижения клинического улучшения [29].

Важно также еще раз подчеркнуть, что многолетними исследованиями было доказано, что ни топические ретиноиды, ни БПО не вызывают появления резистентных штаммов *P. acnes* [2, 3]. 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. Было показано, что 4-недельное 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 [30].

В публикациях, посвященных обсуждаемому препарату, все чаще упоминается феномен «синергетического эффекта». Действительно, уровень успешных результатов комбинации адапален/БПО был выше, чем аналогичные показатели при монотерапии каждым из ингредиентов или плацебо [27, 25]. Синергетический эффект показан также в работе J. Tan и соавт. (2010), у которых под наблюдением было 3855 пациентов [31]. Более того, отмечен уникальный факт: чем больше количество воспалительных акне до начала лечения, тем более высока результативность комбинации адапален/БПО [32]. В другом исследовании в биоптатах воспалительных акне выявлено более значимое снижение экспрессии ряда маркеров пролиферации/дифференцировки и факторов врожденного иммунитета при экспозиции комбинированного препарата адапален/БПО по сравнению с адапаленом и БПО по отдельности: Ki67, $\alpha 2$ и $\alpha 6$ -интегринов, TLR-2, β -дефенсина и ИЛ-8 [33]. Скорее всего, синергизм в отношении противовоспалительного действия обусловлен элиминацией *P. acnes* бензоил пероксидом, с одной стороны, и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов за счет подавления активности толл-подобных рецепторов (TLR-2) на кератиноцитах адапаленом — с другой. В результате указанные два ингредиента уменьшают вклад пропио-

нибактерий в развитие акне. Кроме того, пенетрация БПО в кожу усиливается в присутствии ретиноида. Все это приводит к изменению «микроклимата» в области сально-волосяного аппарата [4]. Большинство авторов ассоциируют синергетический эффект с комбинированными механизмами адапалена и БПО в отношении акне [4, 33, 34].

В заключение следует подчеркнуть, что новый комбинированный препарат Эффезел (Галдерма), содержащий 0,1% адапалена и 2,5% БПО, является высокоэффективным и безопасным. Позитивные качества этого средства продемонстрированы в большом количестве исследований. Потенциальный раздражающий эффект может быть минимизирован адекватным базовым уходом. ■

Литература

1. Аравийская Е.П., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Акне. В: Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция / Под ред. Е.В.Соколовского. СПб.: «Сотис» 1998; 68—100.
2. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография. М.: ЮТКОМ 2009.
3. Cunliffe W.J. Acne. London: Martin Dunitz; 1988.
4. Gollnick H.P., Draelos Z., Glenn M.J. 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. *BJD* 2009; 161(5): 1180—1189.
5. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV* 2012; 26(suppl. 1): 1—29.
6. 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. *JAAD* 2009; 60(5): suppl. 1: 1—50.
7. Leyden J., Kaidbey K., Levy S.F. 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.
8. Brown S.K., Shalita A.R. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351: 1871—1876.
9. Shalita A.R., Rafal E.S., Anderson D.N. et al. Compared efficacy and tolerability of tretinoin 0,1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003; 72: 167—172.
10. Verschoore M. et al. Topical retinoids. Their uses in dermatology. *Dermatol Clin* 1993; 11: 107—115.
11. Weiss J.S., Ellis C.N., Goldfarb M.T. et al. Tretinoin therapy: practical aspects of evaluation and treatment. *J Int Med Res* 1990; 18(Suppl. 3): 41—48.
12. Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.I. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multi-center randomized, investigator-blind study. *JAAD* 2003; 49(suppl.): 211—217.
13. Thiboutot D., Shalita A., Yamauchi P.S. et al. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005; 4: 138—146.
14. Bikowsky J.B. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drug Dermatol* 2005; 4: 41—47.
15. Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006; 118: 1188—1199.
16. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E. et al. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *BJD* 1989; 121(4): 497—502.
17. Feucht C.L., Allen B.S., Chalker D.K. et al. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. *JAAD* 1980; 3(5): 483—491.
18. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I. et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *BJD* 1994; 131: 331—336.
19. Piérard G.E., Piérard-Franchimont C. Effect of a topical erythromycin-zinc formulation on sebum delivery. Evaluation by combined photometric-multi-step samplings with Sebutape. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5): 410—413.
20. Strauss J.S., Stranieri A.M. Acne treatment with topical erythromycin and zinc: effect of *Propionibacterium acnes* and free fatty acid composition. *JAAD* 1984; 11(1): 86—89.
21. Taylor G.A., Shalita A.R. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 261—265.
22. Michel S., Jomard A., Démarchez M. Pharmacology of adapalene. *BJD* 1998; 139(suppl. 52): 3—7.
23. Tenaud I., Khammari A., Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* 2007; 16(6): 500—506.
24. Burke B., Eady E.A., Cunliffe W.J. Benzoyl peroxide versus topical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. *BJD* 1983; 108: 199—204.
25. Swinyer L.J., Baker M.D., Swinyer T.A., Mills O.H. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *BJD* 1988; 199: 615—622.
26. Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *JAAD* 2007; 57: 791—799.
27. Pariser D.M., Westmoreland P., Morris A. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 899—905.
28. 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.
29. Poulin Y., Sanchez N.P., Bucko A., Fower J. et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *BJD* 2011; 164(6): 1376—1382.
30. 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.
31. Tan J., Gollnick H.P.M., Loesche C. et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%—benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatol Treatment* 2010; Early Online: 1—9.
32. Feldman S.R., Tan J., Poulin Y. et al. 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).
33. Zuliani T., Khammari A., Chaussy H. et al. Ex vivo demonstration of a synergistic effect of adapalene and benzoyl peroxide on inflammatory acne lesions. *Exp Dermatol* 2011; 20(10): 850—853.
34. Tan J., Stein Gold L., Schlessinger J. et al. Short-term combination therapy and long-term relapse prevention in the treatment of severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(2): 174—180.