

Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне

А.В. Стаценко, Ю.Г. Горбунов, В.Р. Хайрутдинов, Н.Е. Шестопалов, О.В. Антонова

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

Лечение акне является одной из актуальных проблем современной дерматологии.

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата Азелик (15% гель азелаиновой кислоты) в терапии больных папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы. Открытое сравнительное исследование продолжительностью 8 недель, в котором приняли участие 75 пациентов. Для оценки безопасности и эффективности проводимой терапии выполняли клинические и биохимические исследования крови и мочи, оценку дерматологического статуса, измерение pH, сальности и влажности кожи лица и анализ ДИКЖ.

Результаты. У 82% больных, получающих гель Азелик, отмечено клиническое выздоровление или значительное улучшение.

Выводы. Результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость геля Азелик, а полученные клинические результаты показали его терапевтическую эффективность в лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и среднетяжелой степени.

Ключевые слова: **папуло-пустулезные акне, топическая терапия, азелаиновая кислота, гель Азелик.**

Контактная информация: statsenco-a@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 100—105.

Experience use of azelaic acid in patients with acne

A.V. Statsenco, U.G. Gorbunov, V.R. Khairutdinov, N.E. Shestopalov, O.V. Antonova

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

Treatment of acne is one of the important problems of modern dermatology.

The goal of the research. The study of clinical efficacy and safety of the 15% azelaic acid in the form of Azelik-gel in the treatment of patients with papulo-pustular acne, mild to moderate in severity.

Material and methods. Open comparative study of 8 weeks, which was attended by 75 patients. To assess the safety and efficacy of the therapy was performed clinical and biochemical blood and urine tests, evaluation of dermatological status, measurement of pH, moisture and oiliness of skin and analysis of DLQI.

Results. 82% of patients receiving the Azelik-gel, marked clinical improvement or significant improvement.

Conclusions. The results of the study indicate a high level of safety and tolerability of the Azelik-gel and obtained clinical results have shown its therapeutic efficacy in the treatment of papulo-pustular acne mild to moderate in severity.

Key words: **papules, pustular acne, topical therapy, azelaic acid, gel Azelik.**

Corresponding author: statsenco-a@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 100—105.

■ Акне (*acne vulgaris*) — один из наиболее распространенных дерматозов, встречающийся у 80—90% подростков. В связи с тем что при акне поражаются преимущественно открытые участки кожи, это заболевание, являясь постоянным стрессовым фактором, приносит пациентам эстетический дискомфорт и ограничивает их во многих сферах жизнедеятельности [1]. Известно, что в сложном механизме развития акне главная роль принадлежит увеличению продукции кожного сала, дисбалансу липидов секрета сальных желез, фолликулярному гиперкератозу, обтурации протоков сальных желез, колонизации бактерий *P. acnes* и формированию воспалительных изменений в области сально-волосяного фолликула [2]. Лечение акне является одной из актуальных проблем современной дерматологии. При выборе тактики терапии учитывают степень тяжести заболевания. При легкой и среднетяжелой формах акне используется преимущественно наружное лечение, включающее препараты с противомикробным действием (антибиотики, бензоилпероксид) и ретиноиды, при тяжелой форме — сочетание наружной и системной терапии (изотретиноин, антибиотики, гормональные препараты) [3, 4]. Следует отметить, что существующие методы лечения акне имеют ряд недостатков. Для достижения клинического эффекта антибактериальной терапии требуются продолжительные (до нескольких месяцев) курсы лечения, часто формируется резистентность микрофлоры. Применение топических и системных ретиноидов может сопровождаться развитием ряда побочных эффектов (раздражение и сухость кожи, фотосенсибилизация).

Хорошо зарекомендовали себя и показали высокую эффективность в терапии акне препараты, содержащие азелаиновую кислоту [5]. Азелаиновая кислота представляет собой насыщенную C_9 -дикарбоновую кислоту природного происхождения (содержится в злаковых, мясе, может в незначительных количествах синтезироваться эндогенно). Гель для наружного применения Азелик® (15% азелаиновая кислота) — препарат безрецептурного отпуска для лечения акне и розацеа. Особенности азелаиновой кислоты в том, что она воздействует на основные звенья развития акне, оказывая следующие терапевтические эффекты [6, 7]:

- противовоспалительное действие — уменьшает метаболизм нейтрофилов и снижает выработку ими свободнорадикальных форм кислорода, подавляет высвобождение воспалительных цитокинов;
- устраняет гиперкератоз в области устья протоков сальных желез;
- уменьшает избыточную толщину эпидермиса, приводит к нормализации процесса дифференцировки клеток эпидермиса;
- обладает бактериостатическим действием в отношении *P. acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Азелаиновая кислота эффективна при длительном при-

менении, не отмечено формирования резистентности микроорганизмов к этому препарату;

- антитирозиновая активность — ингибирует тирозиназу — ключевой фермент меланогенеза, угнетает активность меланоцитов, в связи с чем может использоваться для лечения поствоспалительной гиперпигментации.

Кроме того, в литературе последних лет приводятся данные о противогрибковом действии азелаиновой кислоты в концентрации 1%. Показано, что *in vitro* азелаиновая кислота подавляет рост грибов *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*, штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных к антибиотикам. Ввиду того что данная кислота тропна к коже, нетоксична, не обладает мутагенными свойствами, беременность и период лактации не являются противопоказаниями для ее наружного применения. Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Сквалан является высококачественным эмоментом, не обладающим комедогенными свойствами. Микрокапли сквалана заполняют пространства между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют чувство стянутости, смягчают и глубоко увлажняют кожу [8, 9].

Таким образом, азелаиновая кислота (Азелик) может быть эффективна в лечении больных вульгарными акне.

Целью данного исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата Азелик (15% гель азелаиновой кислоты) в терапии больных папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы

Дизайн исследования — открытое сравнительное исследование продолжительностью 8 недель, в котором приняли участие 75 больных папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести. Все пациенты были разделены на две группы — 50 и 25 человек, соответствующие друг другу по показателям степени тяжести заболевания, полу и возрасту. Пациенты в I группе применяли гель Азелик в качестве основного наружного средства 2 раза в сутки, больные II группы использовали и спиртовой раствор 4% эритромицина и 1,2% цинка ацетата дигидрата 2 раза в сутки. Исследовательский центр — клиника кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Алгоритм обследования пациентов до начала терапии включал следующие мероприятия:

- оценка соответствия пациента критериям включения/исключения;
- подписание информированного согласия;
- сбор медицинского анамнеза (длительность основного заболевания, перенесенные и сопутствующие болезни, предшествующая терапия, аллергологический анамнез);

- проведение клинического исследования крови, мочи, биохимического анализа крови (показатели общего белка, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, глюкозы, мочевины, креатинина);
- оценка дерматологического статуса;
- измерение pH, сальности и влажности кожи лица в 5 точках (аппаратом SKIN-O-MAT, Cosmomed, Германия);
- фотографирование;
- исследование качества жизни (использовался дерматологический индекс качества жизни — ДИКЖ).

Для оценки безопасности и эффективности проводимой терапии через 4 и 8 недель от начала лечения выполняли повторные лабораторные исследования (в том же объеме), оценку дерматологического статуса, измерение pH, сальности и влажности кожи лица и анализ ДИКЖ. Оценку эффективности терапии осуществляли путем подсчета количества воспалительных и невоспалительных элементов на одной половине лица:

- клиническое выздоровление — полное исчезновение первичных элементов сыпи на коже;
- значительное улучшение — разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- улучшение — снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- отсутствие эффекта — снижение выраженности патологического процесса 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 75 пациентов. Основные сведения о результатах исследования представлены в табл. 1—4.

На фоне лечения несколько пациентов отмечали появление сухости кожи, покраснение и чувство жжения после нанесения лекарственного средства (табл. 1). Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за период исследования выявлено не было. Анализ результатов общеклинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови больных в обеих группах на фоне терапии не выявил отклонений от нормальных величин.

В результате проведенной терапии у всех больных в обеих группах к концу 4-й недели отмечалась сходная положительная динамика кожного процесса (табл. 2). Так, клиническое выздоровление было достигнуто в I группе (Азелик) у 10/50 (20,0%) пациентов, во II группе (Зинерит) у 5/25 (20%) ($p > 0,05$); значительное улучшение — у 13/50 (26,0%) и 6/25 (24,0%) соответственно ($p > 0,05$); улучшение — у 19/50 (38,0%) и 10/25 (40,0%) соответственно ($p > 0,05$), улучшение отсутствовало у 8/50 (16,0%) и 4/25 (16,0%) соответственно ($p > 0,05$); ухудшение состояния процесса не отмечалось ни в одной группе. Таким образом, статистически значимых отличий через 4 недели лечения в группах не отмечалось.

Через 8 недель лечения результаты лечения в группах значительно изменились: клиническое выздоровление было достигнуто в I группе (Азелик) у 20/50 (40,0%) пациентов, во II группе (Зинерит) у 4/25 (16%) ($p < 0,05$); значительное улучшение — у 21/50 (42,0%) и 5/25 (20,0%) соответственно ($p > 0,05$); улучшение — у 4/50 (8,0%) и 5/25 (20,0%) соответственно ($p > 0,05$), улучшение отсутствовало у 5/50 (10,0%) и 9/25 (36,0%) соответственно ($p < 0,05$); ухудшение состояния процесса не отмечалось в I группе — 0/50 (0%), во II группе было у 2/25 (8,0%) ($p > 0,05$).

Суммарная доля больных акне, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения в I группе, — 42/50 (82,0%) пациента, была больше, чем во II группе, — 9/25 (36,0%) ($p < 0,05$).

Таблица 1 Характеристика групп исследования и сведения о побочных и нежелательных эффектах

	Всего	Из них абс. (отн., %)		Средний возраст	Отклонение от нормы значений общеклинических анализов крови и мочи и биохимического исследования крови	Побочные и нежелательные эффекты, абс. (отн., %)			
		женщин	мужчин			сухость кожи	покраснение	жжение	другие
I группа	50	24 (48%)	26 (52%)	23,2 ± 6,5	нет	2 (4%)	4 (8%)	6 (12%)	нет
II группа	25	11 (44%)	14 (56%)	21,8 ± 7,6	нет	7 (28%)	2 (8%)	5 (20%)	нет
Всего	75	35 (46,7%)	40 (53,3%)	22,7 ± 6,9	нет	9 (12%)	6 (8%)	11 (14,7%)	нет

Таблица 2 Результаты лечения больных акне

Результат лечения	Исследуемые группы			
	I группа (Азелик), абс. (отн., %)		II группа (Зинерит), абс. (отн., %)	
	4 нед.	8 нед.	4 нед.	8 нед.
Клиническое выздоровление	10 (20,0%)	20* (40,0%)	6 (24,0%)	4* (16,0%)
Значительное улучшение	13 (26,0%)	21 (42,0%)	6 (24,0%)	5 (20,0%)
Улучшение	19 (38,0%)	4 (8,0%)	9 (36,0%)	6 (24,0%)
Отсутствие улучшения	8 (16,0%)	5* (10,0%)	4 (16,0%)	8* (32,0%)
Ухудшение	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8,0%)
Всего	50 (100%)		25 (100%)	

Примечание. * — статистически значимые различия между I и II группами.

У пациентов I группы, получающих гель Азелик, через 8 недель наблюдалось снижение уровня pH кожи с 6,1 (5,0—6,7) до 4,9 (4,1—6,2) ($p < 0,05$), в то время как во II группе (табл. 3) отмечалось незначительное уменьшение показателя pH, не достигшее уровня статистической значимости, — 6,0 (4,9—6,8) и 5,8 (4,7—6,9) соответственно ($p > 0,05$). При этом показатели pH кожи в I и II группах после 8 недель лечения — 4,9 (4,1—6,2) и 5,8 (4,7—6,9) соответственно имели статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Выявлена тенденция к уменьшению уровня салоотделения кожи на фоне лечения гелем Азелик — в I группе показатель через 8 недель снизился с 162,3 (112,0—216,4) мкг/см² до 144,3 (84,2—166,7) мкг/см² ($p = 0,11$), во II группе этот показатель вырос с 160,6 (110,2—217,1) мкг/см² до 174,0 (119,2—242,8) мкг/см² ($p > 0,05$).

Результаты корнеометрии кожи показали, что в I группе (Азелик) через 8 недель лечения отмечалось повышение влажности с 38,6 (24,7—53,2) усл. ед. до нормальных показателей — 61,5 (47,4—71,3) усл. ед. ($p < 0,05$), во II группе, напротив, показатель увлажнения кожи снизился с 37,9 (23,1—54,9) усл. ед. до

24,2 (10,1—21,0) усл. ед. ($p < 0,05$). Различия в показателях корнеометрии в I и II группах после 8 недель терапии были значительны — 61,5 (47,4—71,3) усл. ед. и 14,2 (10,1—21,0) усл. ед. соответственно ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателя дерматологического индекса качества жизни (табл. 4) показал, что до начала лечения в I и II группах заболевание акне оказывало сильное и чрезвычайно сильное (11—30 баллов) влияние на качество жизни 14/50 (28,0%) и 8/25 (32,0%) пациентов соответственно; умеренное влияние (6—10 баллов) — 31/50 (62,0%) и 14/50 (56,0%) соответственно; незначительное влияние или его отсутствие (0—5 баллов) — 5/50 (10,0%) и 3/24 (12,0%) соответственно. На фоне терапии гелем Азелик отмечена тенденция к уменьшению доли больных, на которых акне оказывает сильное и чрезвычайно сильное влияние — с 14/50 (28,0%) до 6/50 (12,0%) ($p = 0,09$); уменьшилась доля пациентов с умеренным влиянием заболевания на качество жизни — с 31/50 (62,0%) до 13/50 (26,0%) ($p < 0,05$), более чем в 6 раз увеличилась доля больных, на которых болезнь не оказывает или оказывает незначительное влияние, — с 5/50 (10,0%) до 31/50 (62,0%) ($p < 0,05$). Динамика пока-

Таблица 3 Показатели pH-метрии, себуметрии и корнеометрии в группах исследования

	Кол-во обслед., чел.	pH-метрия, X ($x_{0,25}$ — $x_{0,75}$)		Себуметрия, мкг/см ² , X ($x_{0,25}$ — $x_{0,75}$)		Корнеометрия, усл. ед., X ($x_{0,25}$ — $x_{0,75}$)	
		до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель
		I группа (Азелик)	50	6,1 [§] (5,0—6,7)	4,9 [§] (4,1—6,2)	162,3 (112,0—216,4)	124,3 [*] (84,2—166,7)
II группа (Зинерит)	25	6,0 (4,9—6,8)	5,8 (4,7—6,9)	160,6 (110,2—217,1)	174,0 [*] (119,2—242,8)	37,9 [§] (23,1—54,9)	24,2 [§] (10,1—21,0)

Примечание. X — медиана, $x_{0,25}$ — нижний квартиль, $x_{0,75}$ — верхний квартиль; * — статистически значимые различия между I и II группами; § — статистически значимые отличия в группе до начала лечения и через 8 недель терапии.

Таблица 4 Динамика показателя ДИКЖ в группах исследования во время лечения

Значение показателя ДИКЖ	Исследуемые группы					
	I группа (Азелик), абс. (отн., %)			II группа (Зинерит), абс. (отн., %)		
	до лечения	через 4 недели	через 8 недель	до лечения	через 4 недели	через 8 недель
0—5 баллов	5 [§] (10,0%)	19 (38,0%)	31 [§] (62,0%)	3 [§] (12,0%)	10 (40,0%)	8 [§] (36,0%)
6—10 баллов	31 [§] (62,0%)	20 (40,0%)	13 [§] (26,0%)	14 [§] (56,0%)	7 (28,0%)	6 [§] (24,0%)
11—30 баллов	14 (28,0%)	9 (18,0%)	6 [*] (12,0%)	8 (32,0%)	8 (32,0%)	10 [*] (40,0%)
Всего		50 (100%)			25 (100%)	

Примечание. 0—5 баллов — заболевание не оказывает или оказывает незначительное влияние на качество жизни, 11—30 баллов — умеренное влияние, 11—30 — сильное или чрезвычайно сильное влияние; * — статистически значимые различия между I и II группами; § — статистически значимые отличия в группе до начала лечения и через 8 недель терапии.

зателя ДИКЖ среди пациентов II группы имела подобную направленность: доля больных с сильным и чрезвычайно сильным влиянием мало изменилась — 8/25 (32,0%) и 10/25 (40,0%) соответственно ($p > 0,05$); уменьшилась доля пациентов с умеренным влиянием заболевания на качество жизни — с 14/25 (56,0%) до 6/25 (24,0%) ($p < 0,05$), в 3 раза увеличилась доля больных, на которых болезнь не оказывает или оказывает незначительное влияние, — с 3/25 (12,0%) до 8/25 (36,0%) ($p < 0,05$). Сравнение показателей ДИКЖ в I и II группах после 8 недель лечения показало, что количество больных с сильным и чрезвычайно сильным влиянием акне на качество жизни меньше среди пациентов I группы — 6/50 (12,0%), чем среди больных II группы — 10/25 (40,0%) ($p < 0,05$); доля пациентов, на которых заболевание не оказывает или оказывает незначительное влияние, больше в I группе — 31/50 (62,0%), чем во II группе — 8/25 (36,0%) ($p < 0,05$).

Обсуждение

Наше исследование было направлено на изучение клинической эффективности и безопасности геля Азелик в терапии больных вульгарными акне. Отсутствие серьезных побочных эффектов, нормальные лабораторные показатели в общеклинических и биохимических анализах крови по окончании лечения, субъективная оценка препарата больными убедительно показали на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость геля Азелик.

Согласно дизайну исследования группа сравнения получала спиртовой раствор 4% эритромицина и 1,2% цинка ацетата дигидрата. В этой группе по окончании курса лечения наблюдалось отсутствие изменений показателей pH и уровня салоотделения, а также статистически значимое уменьшение влажности кожи. По видимому, такой эффект был обусловлен этанолом, который входит в состав применяемого лосьона (явля-

ется растворителем для эритромицина). Длительное применение этого препарата приводит к значительной дегидратации кожи и, следовательно, снижает барьерные свойства кожи. В группе, получающей гель Азелик, отмечалось уменьшение значения pH до нормальных величин и повышение влажности кожи. Восстановление показателя корнеометрии после терапии гелем Азелик свидетельствует о наличии увлажняющего свойства его основы, обусловленного наличием эомолента сквалана. Применение геля приводит к снижению трансэпидермальной потери влаги.

ДИКЖ является одним из критериев оценки эффективности лечения дерматологического заболевания. Анализ динамики данного индекса показал, что использование геля Азелик в качестве монотерапии акне приводит к значительному улучшению качества жизни больных.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость геля Азелик.
2. Полученные клинические результаты показали высокую терапевтическую эффективность геля Азелик в лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и среднетяжелой степени.
3. Гель Азелик обладает увлажняющим свойством, его длительное применение приводит к восстановлению влажности кожи.
4. Использование геля Азелик у больных акне уменьшает смещение показателя pH кожи в щелочную сторону и способствует его нормализации.
5. На фоне терапии акне препаратом Азелик улучшается индекс качества жизни пациентов.
6. Гель Азелик может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения папуло-пустулезной формы акне легкой и среднетяжелой степени. ■

Литература

1. Dawson A., Dellavalle R. Acne vulgaris. *BMJ* 2013; 8: 346.
2. Knutsen-Larson S., Dawson A.L., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin* 2012; 30: 99—106.
3. 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.
4. Thiboutot D., Gollnick H., 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: S1—50.
5. 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.
6. 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—30.
7. Kakita L.S., Lowe N.J. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther*. 1998; 20 (5): 960—70.
8. 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—20.
9. Dukhanin A.S. Modern criteria of rational pharmacotherapy of acne at women. Point of view of the clinical pharmacologist. *Westnik dermatologii i venerologii*. 2012; 2: 108—17. [Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога. *Клин дерматол и венерол*. 2012; 2: 108—17.]

об авторах: ▶

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

Ю.Г. Горбунов — к.м.н., доцент, 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

Н.Е. Шестопалов — врач-дерматовенеролог клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

О.В. Антонова — клинический ординатор 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