

## О МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ АКНЕ

Ю.А. БЕЛЬКОВА, Д.Д. ПЕТРУНИН

### About local administration of antibacterial drugs for acne therapy

YU.A. BELKOVA, D.D. PETRUNIN

Об авторах:

Ю.А. Белькова — ассистент кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», к.м.н  
Д.Д. Петрунин — кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

В обзоре обобщены и систематизированы накопленные в мировой научной литературе сведения, касающиеся роли *P. acnes* в патогенезе угрей, его микробиологии и антибактериальной резистентности, рассмотрены антибактериальные средства для наружной терапии угрей и рекомендации по их применению.

**Ключевые слова:** угри, *Propionibacterium acnes*, наружная антибактериальная терапия, резистентность к антибактериальным средствам.

The review summarizes and systematizes data accumulated in the world research literature, which are related to the role of *P. acnes* in the pathogenesis of acne, its microbiology and antibacterial resistance; it also examines antibacterial drugs for the external therapy of acne and recommendations for their use.

**Key words:** acne, *Propionibacterium acnes*, external antibacterial therapy, resistance to antibacterial drugs.

Согласно литературным данным до 80% лиц в возрасте от 12 до 25 лет вне зависимости от пола, расы и этнической принадлежности имеют угревые высыпания [1, 2]. Возникнув в подростковом периоде, в 50% случаев заболевание приобретает хронический рецидивирующий характер [3, 4]. Поскольку колонизация *Propionibacterium acnes* считается одним из факторов, способствующих хронизации процесса [5], вопрос о возможности использования антибактериальных препаратов в терапии угрей является крайне актуальным.

#### Роль *P. acnes* в патогенезе угревой сыпи

Согласно современным представлениям возникновение угрей происходит в результате взаимодействия нескольких патогенетических механизмов:

- андрогенная гиперстимуляция функции сальных желез и/или повышенная чувствительность сальных желез к андрогенам, сопровождающаяся увеличением продукции и изменением состава кожного сала;
- фолликулярный гиперкератоз, приводящий к закупорке выводных протоков сальных желез,

что нарушает эвакуацию кожного сала и создает условия для колонизации микроорганизмами, преимущественно *P. acnes*;

- рост и размножение в сально-волосяных фолликулах микроорганизмов, вызывающих и поддерживающих воспалительную реакцию, что ведет к повреждению и разрушению стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму и формированием папулопустулезных и узловато-кистозных элементов [6—8].

Хотя участие *P. acnes* в патогенезе угрей в настоящее время не вызывает сомнений, степень значимости обусловленных данным микроорганизмом патологических изменений в сравнении с другими звеньями патогенеза до конца не определена.

*P. acnes* является грамположительной анаэробной бактерией, входящей в состав резидентной микрофлоры кожи. Известно, что увеличение популяции данных бактерий в составе микробиоценоза кожи в пубертатном периоде сопровождается усилением продукции кожного сала и совпадает по времени с дебютом угревой болезни. В то же время взаимосвязь количества колонизирующих кожу штаммов микроорганизма и степени тяжести угревой болезни отсутствует [2, 9, 10, 11], колонизация *P. acnes* отмечается и у здоровых лиц, а увеличение популяции не является предикторным фактором развития заболевания [2, 12]. Более того, *P. acnes*

удается выделить с поверхности кожных покровов далеко не у всех лиц, страдающих акне [13].

Предположение об этиологической роли *P. acnes* в развитии угрей впервые возникло в 1963 г., когда было показано, что введение жизнеспособных штаммов микроорганизма в стерильные кисты сопровождается появлением воспалительной реакции [14]. Мертвые бактерии подобных изменений не вызывали [2]. Полная расшифровка генома *P. acnes* в 2004 г. позволила получить дополнительные сведения о роли данного микроорганизма в этиологии акне [15].

Как известно, в основе появления угревых элементов лежит процесс микрокомедоногенеза. *P. acnes* напрямую не участвует в формировании комедонов, хотя, согласно последним данным, выделяемый ими полимер гликокаликса может усиливать адгезию кератицитов, внося свой вклад в процесс комедоногенеза [16]. Колонизировав измененные фолликулы, пропионобактерии провоцируют возникновение воспалительной реакции. Если стенка вовлеченного фолликула остается интактной, а инфильтративные процессы локализованы в дерме, формируется папула. При инфильтрации нейтрофилами происходит разрыв стенок фолликула, содержимое которого проникает в дерму, формируется пустула или узел, воспалительная реакция нарастает [17, 18]. Следовательно, этиологическая роль *P. acnes* наиболее значима в развитии воспалительных форм акне, таких как папулопустулезные и конглобатные угри.

Воспалительная реакция при угревой сыпи возникает как проявление иммунного ответа организма на колонизацию пропионобактериями и имеет многофакторный характер. *P. acnes* выделяет ряд ферментов, в частности триглицериллипазу, которая расщепляет липиды кожного сала до свободных жирных кислот. Последние оказывают раздражающее воздействие на стенки фолликула и дерму [14], вызывают сдвиг pH кожи в щелочную сторону, что ведет к уменьшению бактериостатических свойств кожного сала и в сочетании с усилением адгезии бактерий, в том числе патогенных, способствуют колонизации ими сально-волосяных фолликулов [19].

Размножение *P. acnes* в условиях микрокомедоногенеза сопровождается продукцией цитокинов и других провоспалительных веществ. Так, пептидогликан — полисахарид клеточной стенки микроорганизма, взаимодействуя с мембранным гликозилфосфатидилинозитолсвязанным белком, экспрессированным на поверхности клеток миелоидного ряда, стимулирует продукцию и высвобождение макрофагами интерлейкинов-1, -8, -12 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Воспалительные цитокины в свою очередь запускают сигнальный каскад активации нуклеарного фактора каппа В (NF $\kappa$ B) путем взаимодействия с TOLL-подобными рецепторами 2-го типа [20, 21], что в корне отличается от механизмов воз-

никновения воспалительной реакции при классическом инфекционном процессе. Кроме того, цитокины способны индуцировать синтез металлопротеиназ, разрушающих матрикс дермы [22]. *P. acnes* высвобождают и активируют хемоаттрактанты, в том числе C5a, которые в сочетании с интерлейкином-8 и фактором некроза опухоли- $\alpha$  привлекают нейтрофилы, лимфоциты и моноциты в область фолликула с формированием перифолликулярного инфильтрата. Необходимо также отметить, что фагоцитоз пропионобактерий клетками иммунной системы является неполным и не препятствует реализации их патогенных свойств [23].

Учитывая процессы, лежащие в основе воспалительной реакции, ее выраженность при угрях связана не столько с особым штаммом микроорганизма или степенью бактериальной обсемененности, сколько с характером ответа иммунной системы пациента, что объясняет вариации в течение заболевания и склонность к его хронизации у отдельных лиц [13, 23]. Хотя *P. acnes* не является облигатным патогеном, а угри — классическим инфекционным процессом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии снижения количества колонизирующих кожу штаммов микроорганизма на течение заболевания [2, 12].

### **Место *P. acnes* в микробиоценозе кожных покровов больных, имеющих угревую сыпь**

Кожные покровы и просвет фолликулов пациентов, имеющих угревую сыпь, колонизированы широким спектром микроорганизмов, количественный и качественный состав которых отличается от такового у здоровых лиц [24]. В то время как этиологическая роль *P. acnes* в развитии заболевания не вызывает сомнений, участие в патологическом процессе других бактерий остается неподтвержденным [13] или является следствием вторичного инфицирования (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*).

Оценка степени значимости отдельных представителей микрофлоры кожи в развитии угрей осложняется отсутствием единой методологии, а также техническими сложностями в работе с клиническими образцами, что ограничивает количество подобных исследований. Изучение микробиоценоза кожи у относительно здоровых лиц, которые могли бы составить группу сравнения, считается нецелесообразным в рутинной практике [25].

Выделение и идентификацию *P. acnes* проводят с помощью стандартных методик работы с анаэробными микроорганизмами. Референтным методом определения чувствительности к антибактериальным препаратам является метод двойных серийных разведений в агаре. Интерпретация результатов осуществляется в соответствии с критериями, приведенными в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов США (The Clinical

and Laboratory Standards Institute, CLSI) [26] и Европейского комитета по определению чувствительности к антибактериальным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [27]. Необходимо отметить, что в связи с выраженной вариабельностью концентрации антибиотиков в просвете фолликулов как при системном, так и при местном применении приведенные критерии являются относительными и не всегда коррелируют с результатами *in vivo*, которые считаются в настоящее время определяющими в вопросах клинической значимости выявленного уровня устойчивости *P. acnes* [12].

Большое значение имеет также техника забора клинического материала, поскольку именно она определяет его качество и репрезентативность. Наиболее простой метод забора — мазок с поверхности кожных покровов, обладает рядом существенных недостатков, таких как контаминация микрофлорой кожи и невозможность получить образцы из просвета фолликулов. Данный метод не позволяет также изолировать микроорганизмы, колонизирующие различные отделы фолликула, что крайне важно, учитывая вариации как их спектра, так и устойчивости представителей одних и тех же видов к антибактериальным препаратам [28].

Более информативным представляется забор клинического материала с использованием методики цианоакрилатной биопсии кожи, позволяющий изолированно выделять микроорганизмы из различных локусов, в том числе из просвета фолликулов, и оценивать степень их микробной обсемененности. Данный метод позволяет также оценить морфологическое и функциональное состояние фолликула. Методика заключается в нанесении на необработанную поверхность кожных покровов капли цианоакрилатного геля с последующим прижатием ее к поверхности кожи стерильным стеклянным цилиндром с фиксированной площадью основания

в течение 20 с. При первом выполнении процедуры полученный слепок содержит преимущественно микрофлору устья фолликула, ее повторение позволяет получить микроорганизмы из нижних отделов фолликула [29, 30].

Хотя отсутствие единообразия в методологии не позволяет провести прямых сравнений между результатами клинико-микробиологических исследований, доминирующая роль *P. acnes* в составе как нормальной микрофлоры кожи и сально-волосяных фолликулов, так и в микробиоценозе при угревой сыпи является очевидной [31]. Наибольший уровень колонизации *P. acnes* характерен для папулопустулезной формы акне, тогда как при абсцедирующих и конглобатных угрях качественный состав микрофлоры в элементах характеризуется выраженным разнообразием, что объясняется присоединением других представителей резидентной и транзитной микрофлоры кожных покровов (табл. 1).

Схожие результаты были получены в другом исследовании микрофлоры кожи пациентов с угревой сыпью. Среди выделенных бактерий преобладали *P. acnes* (32,4%), доля других была значительно ниже: *S. aureus* (16,5%), *S. epidermidis* (10,1%), *Escherichia coli* (5,8%), *S. intermedius* (5%), *Streptococcus haemolyticus* (4,3%), *S. hominis* и *S. hyicus* (по 3,6%). При этом частота выделения одного микроорганизма не превышала 8,7%, в 32,5% случаев отмечались ассоциации двух, в 47,2% — трех и более микроорганизмов. Стерильными оказались 11,6% биопроб [33].

Учитывая доминирование *P. acnes* в микробиоценозе кожи пациентов с угрями, роль данного микроорганизма в этиологии заболевания, а также положительный клинический эффект при снижении степени колонизации им кожных покровов, применение антибактериальных препаратов при отдельных формах угревой сыпи считается этиологически и патогенетически обоснованным [2, 12]. В то же

Таблица 1

Качественный состав микрофлоры в элементах при различных формах угревой сыпи (% больных) [32]

Микрофлора	Клиническая форма				всего
	папулопустулезная	индуративная	абсцедирующая	конглобатная	
<i>P. acnes</i>	91,7	83,3	75	64,3	77,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	33,3	75	71,4	52,5
<i>S. aureus</i>	8,3	16,6	37,5	50	30
Дрожжеподобные грибы	8,3	0	25	21,4	15
<i>Corinebacterium</i> spp.	0	0	12,5	21,4	10
Неферментирующие грам-отрицательные палочки	0	0	12,5	14,4	7,5
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0	12,5	7,1	5
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0	12,5	7,1	5

время, являясь представителем нормальной микрофлоры, *P. acnes* обладает рядом физиологических функций и заполняет биологическую нишу, освоение которой может привести к повышению риска колонизации кожи патогенными бактериями. В связи с этим тотальная эрадикация *P. acnes* с поверхности кожных покровов в настоящее время рассматривается как нецелесообразная.

### Антибиотикорезистентность *P. acnes* и ее клиническая значимость

Целью антибактериальной терапии при угрях считается достижение положительного клинического эффекта, проявляющегося снижением степени выраженности потенцируемого *P. acnes* воспалительного процесса, что во многом связывают с уменьшением популяции колонизирующих кожные покровы штаммов микроорганизма [12]. Одной из потенциальных причин неэффективности антибактериальной терапии угревой сыпи является развитие у пропионобактерий антибиотикорезистентности.

Первое сообщение об устойчивых штаммах *P. acnes* появилось в 1979 г. в США, однако данный факт сочли клинически незначимым [34]. Внедрение в широкую практику местных форм эритромицина и клиндамицина в 80-е годы прошлого века сопровождалось увеличением частоты выявления резистентных штаммов микроорганизма. К концу 1980-х — началу 1990-х гг. как в США, так и в других странах мира были отмечены полирезистентные штаммы *P. acnes* [35]. За период 1991—1997 гг. количество пациентов с угревой болезнью, колонизированных резистентными штаммами *P. acnes*, в Великобритании увеличилось в 2 раза, достигнув 60% [36]. К 2003 г. частота выявления устойчивых штаммов микроорганизма на территории Европы достигла 50% для клиндамицина и эритромицина и 20% для тетрациклина [37].

По мнению специалистов, основными причинами роста резистентности являются как размножение циркулирующих устойчивых штаммов микроорганизма, так и селекция новых на фоне терапии, что подтверждается корреляцией устойчивости в регионе с частотой использования в нем антимикробных препаратов [37]. Необходимо также учитывать, что применение антибиотиков в терапии угрей может приводить к селекции устойчивости не только *P. acnes*, но и других представителей микрофлоры кожи [38].

Данные об антибиотикорезистентности *P. acnes* характеризуются выраженной вариабельностью как для разных стран, так и в пределах одной страны, что, по мнению экспертов, связано с региональными различиями в практике антибиотикотерапии, а также в методологии получения и тестирования изолятов. Так, в ходе одного из исследований наиболее высокий (83%) уровень устойчивости *P. acnes*

отмечался в Хорватии, в Италии данный показатель был несколько ниже (60%), в Великобритании — значительно ниже (7%), в то время как на территории Нидерландов штаммов микроорганизма, устойчивых к протестированным антибиотикам, выявлено не было [39]. По результатам другой работы, наиболее низкая частота носительства устойчивых хотя бы к одному антибактериальному препарату штаммов *P. acnes* отмечалась в Венгрии (51%), наиболее высокая — в Италии (94%). Ассоциированная устойчивость к клиндамицину и эритромицину наиболее часто встречалась в Испании (91%), к тетрациклину — в Великобритании (26,4%), тогда как в Италии и Венгрии не было отмечено устойчивых к тетрациклину штаммов. Необходимо подчеркнуть, что в 41—86% случаев резистентные штаммы пропионобактерий выделялись с кожных покровов лиц, ранее не получивших антибактериальную терапию по поводу угревой болезни, но находившихся в контакте с пациентами, получавшими ее [37].

Анализ данных об антибиотикорезистентности позволил выявить четкую закономерность в виде более высокого уровня устойчивости *P. acnes*, выделенных у пациентов с угрями, к препаратам, длительно и широко применявшимся в лечении данного заболевания. Так, по результатам исследования, охватывавшего 13 стран Европы и включавшего 304 штамма *P. acnes*, выделенных из различных локусов, в том числе с поверхности кожных покровов (77 изолятов), уровень устойчивости к эритромицину составлял 17,1%, клиндамицину — 15,1%, тетрациклину — 2,6% при 100% чувствительности к бензилпенициллину, ванкомицину и линезолиду [39]. Фенотипы резистентности тестируемых штаммов представлены в табл. 2. Ассоциированная устойчивость пропионобактерий широко распространена, в отдельных случаях отмечается полирезистентность [36, 40]. Так, из 171 штамма, выделенного у пациентов с угревой сыпью, 71% обладал устойчивостью к двум препаратам, 8% — к трем антибиотикам и более [40].

В ходе исследования, выполненного в Японии и включавшего 32 изолята *P. acnes*, 8 обладали устойчивостью к эритромицину и клиндамицину (минимальная подавляющая концентрация 8—16 и 32—64 мг/мл соответственно), но сохраняли чувствительность к  $\beta$ -лактамам, цефалоспорином и хлорамфениколу [41], тогда как в другом проекте из 48 изолятов 5 (10,4%) проявляли устойчивость к эритромицину и кларитромицину, причем 4 (8,3%) из них были также устойчивы к клиндамицину и джозамицину [42].

По результатам отечественного исследования, выполненного в 2009 г. и включавшего 45 штаммов *P. acnes*, выделенных у пациентов с угревой болезнью, более 45% изолятов обладали устойчивостью к антибактериальным препаратам. Наибольшую активность в отношении тестируемых изолятов

Таблица 2

Фенотипы резистентности *P. acnes* к антибактериальным препаратам различных классов

Фенотипы резистентности	E. Eady и соавт., 1993 [40]		C. Oprica, C.F. Nord, 2005 [39]	
	Абс.	%	Абс.	%
Клиндамицин	0	0	32	35,9
Тетрациклины	40	23,4	5	5,6
Триметоприм	21	12,3	0	0
Эритромицин	28	16,4	37	41,5
Клиндамицин + эритромицин	64	37,4	12	13,4
Тетрациклины + эритромицин	4	2,3	1	1,1
Триметоприм + эритромицин	5	2,9	0	0
Клиндамицин + тетрациклины + эритромицин	7	4,1	2	2,2
Клиндамицин + триметоприм + эритромицин	2	1,2	0	0

сохраняли эритромицин, к которому были чувствительны 53,3% штаммов, и клиндамицин — 51,1%, тогда как для тетрациклинов этот показатель был значительно ниже: тетрациклин — 31,1%, доксициклин — 28,8% [33].

Несмотря на вариабельность устойчивости *P. acnes* в различных географических регионах, общей тенденцией является ее постоянный рост, поддерживаемый селективным давлением антибиотиков. Так, обследование 4274 пациентов за период 1991—2000 гг. показало увеличение частоты выявления резистентных штаммов микроорганизма с 34,5 до 55,5% [43]. У отдельных пациентов с угревой болезнью выявлена колонизация штаммами, минимальная подавляющая концентрация которых к эритромицину достигает 2048 мкг/мл, что в 32 000 раз превышает данный показатель для чувствительных изолятов [44]. Одной из причин столь выраженного увеличения уровня устойчивости может являться способность *P. acnes* к формированию биопленок [14], защищающих входящие в их состав микроорганизмы от агрессивных воздействий.

В то же время с клинической точки зрения понятие об устойчивости *P. acnes* является относительным в связи с выраженной вариабельностью концентрации антибиотика в просвете волосяного фолликула, что не позволяет оценить влияние, оказываемое препаратом на микроорганизм. Единственным доступным методом оценки значимости уровня устойчивости *P. acnes* является сопоставление результатов лабораторных исследований с клиническими исходами терапии [12, 35]. Однако помимо резистентности неэффективности антибактериальной терапии угревой сыпи может быть связана с неадекватным режимом дозирования, недостаточной длительностью терапии, низкой комплаентностью, высокой секрецией кожного сала (более 2,5 мкг/см<sup>2</sup>

в 1 мин.) и наличием в локусе поражения других микроорганизмов, устойчивых к применяемому препарату [45]. При классической инфекции резистентность является облигатным предиктором клинической неэффективности. В случае с акне эта зависимость не столь очевидна. Так, в отдельных случаях использование высоких доз эритромицина и клиндамицина местно позволяло преодолеть подтвержденную устойчивость *P. acnes* к указанным препаратам и добиться положительного клинического эффекта [46].

Выраженная субъективность оценки степени клинической значимости колонизации устойчивыми штаммами *P. acnes* при угрях приводит к большому количеству неясностей в данном вопросе, которые не могут быть разрешены с использованием доступных в настоящее время результатов клинических исследований в связи с большим количеством сопровождающих их ограничений [46]:

- отсутствие в ряде исследований полного терапевтического анамнеза и, нередко, данных о текущем лечении пациентов не позволяет выявить связь между использованием антибиотиков и результатами бактериологического исследования;
- сопутствующая неантибактериальная терапия не позволяет провести изолированную оценку клинической эффективности антибиотикотерапии и степени влияния терапии на развитие антибиотикорезистентности;
- забор изолятов с одного участка кожных покровов, из одного фолликула и/или тестирование только одного из выделенных изолятов может быть нерепрезентативным в отношении видового состава микрофлоры и уровня ее резистентности;
- отсутствие объективных данных о концентрации антибактериальных препаратов в просвете

фолликула не позволяет определить дозу препарата, воздействующую на *P. acnes*;

- вариации в методологии забора образцов и их исследования не позволяют в полной мере сравнивать и обобщать результаты различных исследований.

### Предпосылки к использованию антибактериальных препаратов в терапии угрей

Положительный клинический эффект антибактериальных препаратов в терапии угрей складывается из двух компонентов: антимикробного и противовоспалительного действия. Подтвержденная в клинических исследованиях потеря контроля над течением заболевания при развитии у *P. acnes* устойчивости к применявшейся антибактериальной терапии и восстановление контроля при смене препарата на активный доказывают значимую роль антимикробного эффекта в лечении угревой сыпи [47]. В настоящее время в терапии угрей наиболее широко применяются антибактериальные препараты группы макролидов, линкозамидов и тетрациклинов, оказывающие бактериостатическое, а также бензоилпероксид, оказывающий бактерицидное действие. Хотя уменьшение количества колонизирующих кожные покровы пропионобактерий сопровождается снижением степени вызванной ими воспалительной реакции, выраженность клинического улучшения не всегда коррелирует с антимикробным эффектом [2, 12].

Роль противовоспалительного действия антибиотиков в лечении угревой сыпи до конца не изучена, однако есть данные об эффективном использовании ряда препаратов при указанной нозологии в дозах, недостаточных для развития антимикробного эффекта [2]. Кроме того, применение антибиотиков, не обладающих противовоспалительным свойством, таких как пенициллины и цефалоспорины, в терапии акне не сопровождается положительной клинической динамикой [12].

Согласно имеющимся данным, противовоспалительный эффект той или иной степени выраженности отмечается у препаратов класса макролидов, линкозамидов и тетрациклинов, причем механизмы его развития могут быть различными (табл. 3). Тетрациклины подавляют хемотаксис лейкоцитов, снижают активность коллагеназы и металлопротеиназы [46], препятствуют формированию хронических гранулем [28] и развитию вторичной гиперпигментации [2, 46]. Эритромицин, клиндамицин и тетрациклин, даже в малых концентрациях, способны ингибировать продукцию липаз *P. acnes*, предотвращая образование свободных жирных кислот. Макролиды и тетрациклины дают иммуномодулирующий эффект, включающий прямое дозозависимое подавление митоза лимфоцитов и фагоцитоза, снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины-1 и -6, и увеличение секреции противовоспалительного цитокина интерлейкин-10 [2, 46].

Хотя до настоящего момента не известно, какой из компонентов действия антибактериальных препаратов является определяющим, очевидно, что наибольший эффект от их применения следует ожидать при воспалительных формах угревых высыпаний. Поскольку у большинства пациентов течение угревой болезни носит хронический характер с чередованием периодов обострения и ремиссии, современная концепция фармакотерапии заболевания предусматривает комплексный и стадийный подход к использованию лекарственных средств (табл. 4).

Как системные, так и местные антибактериальные препараты назначаются курсами при воспалительных формах угревой сыпи в период обострения. По достижении желаемого клинического эффекта терапию прекращают с возобновлением только в случае повторного обострения. Хотя длительность периодов между курсами не регламентирована, следует придерживаться политики минимизации частоты назначения антибактериальных препаратов,

Таблица 3

Потенциальные неантибактериальные эффекты антибиотиков при лечении угрей [46]

Механизм действия	Препараты
Подавление продукции <i>P. acnes</i> провоспалительных медиаторов	Макролиды, линкозамиды, тетрациклины
Ингибирование ферментов, разрушающих ткани организма (коллагеназы и металлопротеиназы)	Тетрациклины
Антиоксидантная активность	Тетрациклины (данные противоречивы)
Антипролиферативная активность	Эритромицин, для других антибиотиков данные противоречивы
Неспецифический иммуномодулирующий эффект	Макролиды, линкозамиды, тетрациклины
Модуляция клеточного иммунитета (снижение продукции цитокинов и др.)	Макролиды, линкозамиды, тетрациклины

Таблица 4

Алгоритм лечения угревой болезни в зависимости от степени тяжести [2, 12, с дополнениями]

Степень тяжести	Легкая		Средняя		Тяжелая
Форма	комедональная	папуло-пустулезная	папуло-пустулезная	нодулярная	нодулярная / конглобатная
Препараты выбора	Топический ретиноид	Топический антибактериальный препарат + Топический ретиноид	Пероральный антибактериальный препарат + Топический ретиноид ± Бензоилпероксид	Пероральный антибактериальный препарат + Топический ретиноид + Бензоилпероксид	Изотретиноин внутрь
Альтернативная терапия	Топический ретиноид/Азелаиновая кислота/Салициловая кислота	Альт. топический антибактериальный препарат + Альт. топический ретиноид/Азелаиновая кислота	Топический антибактериальный препарат + Топический ретиноид ± Бензоилпероксид	Изотретиноин внутрь/Пероральный антибактериальный препарат + Топический ретиноид + Бензоилпероксид/Азелаиновая кислота	Высокие дозы перорального антибактериального препарата + Топический ретиноид + Бензоилпероксид
Альтернативная терапия для небеременных женщин	Топический ретиноид	Топический антибактериальный препарат + Топический ретиноид	Гормональный препарат с антиандрогенной активностью + Топический ретиноид/Азелаиновая кислота ± Топический антибактериальный препарат	Гормональный препарат с антиандрогенной активностью + Топический ретиноид ± Пероральный антибактериальный препарат	Высокие дозы перорального антибактериального препарата + Топический ретиноид ± Топический антибактериальный препарат
Поддерживающая терапия	Топический ретиноид		Топический ретиноид ± Бензоилпероксид		

способствующей ограничению селекции антибиотикорезистентности. В периоды ремиссии следует продолжать неантибактериальную терапию в соответствии с формой и степенью тяжести патологического процесса. Для поддерживающей терапии применяются местные препараты ретиноидов третьего поколения (адапален, тазаротен), азелаиновой кислоты, средства лечебной косметики для проблемной кожи, а также системный прием витаминов Е и А, препаратов цинка, полиненасыщенных жирных кислот, фитотерапия и т. д. Подобная тактика позволяет эффективно контролировать течение заболевания и значительно снижает риск развития обострений у 60% пациентов [2, 12].

**Местные антибактериальные препараты в терапии угревой сыпи**

При нетяжелых формах угревых высыпаний использование антибактериальных препаратов

в виде местных форм считается предпочтительным, поскольку позволяет создать эффективные концентрации препаратов непосредственно в локусе поражения (табл. 5). Местное применение позволяет также снизить риск развития системных нежелательных лекарственных реакций и избежать селекции резистентности нормальной микрофлоры в других локусах.

Поскольку наружная монотерапия антибиотиками приводит к выраженной селекции резистентности пропионобактерий и иных микроорганизмов, колонизирующих эпидермис, целесообразно использование антибиотиков совместно с одним или несколькими средствами, способствующими преодолению резистентности *P. acnes*, параллельно либо в виде комбинированных лекарственных форм, что предпочтительно в силу более высокой комплаентности.

Так, была показана более высокая клиническая эффективность комбинации бензоилпероксида

Таблица 5

**Факторы, оказывающие влияние на концентрацию антибактериального препарата в просвете фолликула при местном применении [46]**

Фактор	Эффект
Путь введения	При местном применении создаются концентрации, в 100 раз и более превышающие таковые при системном введении
Путь проникновения в просвет фолликула	При местном применении антибиотик проникает в фолликул через устье против тока кожного сала и/или из дермы через стенку фолликула. Степень выраженности проникновения варьирует в зависимости от состояния фолликула, дермы и вида лекарственной формы
Размеры устья фолликула	Влияют на проникновение антибиотика в просвет фолликула
Степень выраженности гиперкератоза	Гиперкератоз может препятствовать проникновению антибиотика в просвет фолликула, а также его распределению
Уровень экскреции кожного сала	Повышение экскреции кожного сала приводит к снижению концентрации антибиотика
pH в полости фолликула	Влияет на стабильность и активность антибиотика
Содержание в полости фолликула воды и жиров	Влияет на распределение антибиотика в просвете фолликула
Стабильность антибиотика во внутренней среде фолликула (наличие ферментов и других агрессивных факторов)	Влияет на длительность эффекта антибиотика
Количество интактных кератиноцитов и клеток иммунной системы в просвете фолликула	Могут поглощать антибиотик, снижая его концентрацию в просвете фолликула
Воспалительный инфильтрат в дерме	Снижение концентрации антибиотика в связи со способностью препаратов, применяющихся в терапии угревой болезни, к накоплению в лейкоцитах
Лекарственная форма	Состав и свойства лекарственной формы для местного применения влияют на всасывание, проникновение и распределение препарата в просвете фолликула
Использование в комплексе с комедолитиками	Может увеличить проникновение и способствовать более равномерному распределению в просвете фолликула
Комплаентность	Низкая комплаентность приводит к непредсказуемому снижению концентрации антибиотика

с эритромицином и клиндамицином по сравнению с монотерапией указанными препаратами [9]. В частности, в ходе сравнительного исследования эффективности использования пяти режимов антибиотикотерапии, включавшего 649 пациентов с угрями, наибольшую эффективность продемонстрировала комбинация эритромицина с бензоилпероксидом [48]. Причем как одновременное, так и последовательное использование данных препаратов являлось одинаково эффективным [49, 50]. Кроме того, применение эритромицина и клиндамицина в комбинации с бензоилпероксидом сопровождалось значительным снижением частоты селекции резистентных штаммов *P. acnes* [50, 51].

Весьма перспективным представляется применение цинка в комбинированной терапии угрей в связи с широким спектром биологических эффектов, обуславливающих многофакторность его действия при угревой сыпи. Так, комбинация эритромицина с цинком обладает более высокой эффективностью при указанном заболевании [52], за счет бактери-

цидного воздействия на *P. acnes* [44], присущего цинку противовоспалительного эффекта и снижения частоты селекции устойчивых штаммов микроорганизма в процессе терапии [50].

Противовоспалительное действие цинка было продемонстрировано в ряде исследований. Известно, что одним из ключевых путей развития воспалительной реакции при угрях является стимуляция TLR-2 и -4 рецепторов кератиноцитов высококонсервативными молекулярными структурами (PAMPs — Pathogen-Associated Molecular Patterns) *P. acnes*, что приводит к активации фактора транскрипции NFκB и продукции провоспалительных цитокинов [21]. В исследовании, проведенном V. Jargousse и соавт., при помощи иммуногистохимического исследования культур клеток человеческих кератиноцитов и образцов кожи человека, подвергавшихся после обработки экстрактом *P. acnes* трехчасовой инкубации с солями цинка (1 мкг/мл), было продемонстрировано достоверное уменьшение экспрессии TLR-2 рецепторов, отсутствовавшее в контрольной

группе [53]. По-видимому, данный эффект является одним из механизмов, обуславливающих противовоспалительное действие цинка. Другой механизм противовоспалительного действия связан с ингибированием индуцибельной NO-синтазы кератиноцитов (iNOS) — фермента, ответственного за продукцию кератиноцитами оксида азота. Активность iNOS при акне повышена, что приводит к выработке больших количеств NO. Последний в свою очередь взаимодействует с супероксид анионом ( $O_2^-$ ), что приводит к образованию пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) — цитотоксического агента, вызывающего повреждение тканей и воспаление [54]. J. Yamaoka и соавт. было продемонстрировано, что ионы цинка *in vitro* ингибируют стимулированную фактором некроза опухоли  $\alpha$  и интерфероном  $\gamma$  экспрессию iNOS кератиноцитами [55], что детерминирует противовоспалительный эффект. Наконец, продемонстрирована способность цинка подавлять дегрануляцию тучных клеток и базофилов и, таким образом, секрецию гистамина, являющегося важнейшим медиатором воспалительного ответа [56—58].

Очень важным свойством цинка в лечении угрей является прямой антибактериальный эффект и способность преодолевать резистентность *P. acnes* к антибиотикам, что обуславливает синергизм действия при совместном применении цинка с антибактериальными средствами. Так, в исследованиях B. Dreno и соавт. [59] и K.T. Holland и соавт. [60] было продемонстрировано, что совместное применение цинка с эритромицином приводит к успешной элиминации эритромицинрезистентных *P. acnes*. При этом было показано, что добавление 300 мкг/мл цинка к 1000 мкг/мл эритромицина способно эффективно подавлять рост резистентных к данному антибиотику штаммов *P. acnes* [60].

В ряде исследований был также показан эпителизирующий эффект цинка при местном применении. В частности, его использование приводило к ускорению заживления язв голени [61, 62, 63]. Положительный эффект применения цинка при акне обусловлен также ингибированием фермента  $5\alpha$ -редуктазы, которая конвертирует тестостерон в биологически активный метаболит дигидротестостерон, оказывающий выраженное стимулирующее действие на продукцию кожного сала сальными железами [64—66].

В этом контексте интересной представляется комбинация эритромицина (4%) и цинка ацетата 1,2%, реализованная в лосьоне Зинерит. Данный препарат предназначен для местного применения при папулопустулезной форме угревых высыпаний, снабжен удобным аппликатором, что облегчает его нанесение пациентам, отличается косметической приемлемостью. С целью уменьшения потенциального раздражения и сухости в состав лосьона введен диизопропил себакат, оказывающий смягчающее действие.

В ряде клинических исследований доказана высокая клиническая эффективность препарата. Так, было продемонстрировано, что Зинерит по эффективности значительно превосходит местные формы эритромицина и клиндамицина [52, 67, 68] и системный прием миноциклина в дозе 50 мг 2 раза в день [69]. Помимо этого, в двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном C. Piérard-Franchimont и соавт. [70], продемонстрирована себосупрессивная активность Зинерита: уменьшение продукции кожного сала составило в среднем 20%.

Основной эффект местной антибактериальной терапии отмечается на фоне ее применения, что обусловлено локальным характером противовоспалительного действия, а также восстановлением популяции *P. acnes* при исчезновении ограничивающего их размножение противомикробного воздействия. Кратковременность остаточного эффекта после отмены местной антибиотикотерапии диктует ее применение исключительно как средства купирования обострений акне [12]. При этом местная терапия не уступает по эффективности системной [48], что позволяет считать ее предпочтительной при легкой и средней степени тяжести заболевания [2, 12].

В то же время местная терапия является значимым фактором селекции антибиотикорезистентности в зоне нанесения препарата, в связи с чем рекомендуется придерживаться следующих правил при ее проведении:

1) применение антибиотиков должно быть ограничено воспалительными формами угревых высыпаний [49];

2) средняя длительность терапии составляет 6—8 нед., максимальная не должна превышать 12 нед. [2, 12, 50];

3) по достижении желаемого эффекта, а также при отсутствии или недостаточной эффективности антибактериальной терапии в течение 6—8 нед. ее следует прекратить [2, 50];

4) антибиотики не должны применяться в качестве поддерживающей терапии [12];

5) при повторном курсе предпочтительно назначать ранее использовавшийся препарат, если не зафиксирована его неэффективность [49];

6) следует избегать ротации антибиотиков в терапии угрей [49];

7) при угревых высыпаниях легкой и средней степени тяжести предпочтительно использовать местные антибиотики [2];

8) при среднетяжелой и тяжелой формах угрей, неэффективности предшествующей местной антибактериальной терапии, а также при большой распространенности поражений предпочтительно использовать системную антибактериальную терапию [12];

9) не рекомендуется одновременное применение местных и системных антибактериальных препаратов, особенно относящихся к разным классам [49];

10) местные антибиотики следует использовать только в комбинации с бензоилпероксидом или цинком для снижения риска селекции резистентности [49].

### Заключение

Местные антибактериальные препараты являются важным компонентом терапии воспалительных форм угрей в период обострения. Высокая эффективность данных средств позволяет считать их препаратами выбора при легкой и средней степени тяжести заболевания. Комбинация антибиотиков с цинком или бензоилпероксидом значительно снижает риск селекции резистентных штаммов бактерий, колонизирующих кожные покровы, и повышает эффективность терапии, в связи с чем является предпочтительной.

### Литература

- Musumeci M.L., Schlecht K., West D.P., West L.E., Innocenzi D., Micali G. Topical treatment of acne vulgaris. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2005; 140: 713–22.
- Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J., et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1 Suppl): S1–37.
- Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W., et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 56–9.
- Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: AB13.
- Till A.E., Goulden V., Cunliffe W.J., Holland K.T. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol* 2000; 142: 885–92.
- Аласкевич В.Л. Акне вульгарные и розовые. НГМА, 2003.
- Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. М.: Практика, 1999: 3–11.
- Jappe U., Igham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acne and inflammation in acne: P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* 2002; 146: 202–9.
- Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 183–7.
- Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008; 158: 442–55.
- Cove J.H., Cunliffe W.J., Holland K.T. Acne vulgaris: is the bacterial population size significant? *Br J Dermatol* 1980; 102: 277–80.
- Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden J.J., 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): S1–50.
- Bek-Thomsen M., Lomholt H.B., Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol* 2008; 46(10): 3355–60.
- Coenye T., Peeters E., Nelis H.J. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol* 2007; 158(4): 386–92.
- Bruggemann H., Henne A., Hoster F., Liesegang H., Wiezer A., Strittmatter A., et al. The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin. *Science* 2004; 305(5684): 671–3.
- Burkhart C.G., Burkhart C.N. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(4): 722–4.
- Karvonen S.L., Rasanen L., Cunliffe W.J., Holland K.T., Karvonen J., Reunala T. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994; 189: 344–9.
- Puhvel S.M., Amirian D., Weintraub J., Reisner R.M. Lymphocyte transformation in subjects with nodulocystic acne. *Br J Dermatol* 1977; 97: 205–11.
- Nakatsuji T., Kao M.C., Fang J.Y., Zouboulis C.C., Zhang L., Gallo R.L., et al. Antimicrobial property of lauric acid against Propionibacterium acnes: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2009; 129(10): 2480–8.
- Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535–41.
- Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1105–13.
- Kang S., Cho S., Chung J.H., Hammerberg C., Fisher G.J., Voorhees J.J. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005; 166: 1691–9.
- Leyden J.J. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(3): 139–43.
- Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции. Украинский журнал дерматол., венерол., косметол. 2003; 1: 43–7.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004.
- M11-A7 Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. CLSI Approved Standard. Seventh Edition, 2007.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 1.0. December 2009.
- Simpson N. Antibiotics in acne: time for a rethink. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 225–7.
- Holland K.T., Roberts C.D. A technique for sampling microorganisms from the pilo-sebaceous ducts. *J Appl Bacteriol* 1974; 37(3): 289–96.
- Mills O.H. Jr., Kligman A.M. The follicular biopsy. *Dermatologica* 1983; 167(2): 57–63.
- Leening J.P., Holland K.T., Cunliffe W.J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 203–8.
- Потекаев Н.Н., Шугнина Е.А., Анфимова Н.А. Состав микрофлоры в элементах угревой сыпи и эффективность наружной антибактериальной терапии больных акне. Клин. дерматол. и венерол. 2006; 2: 80–2.
- Рахманова С.Н., Юцковский А.Д., Накорякова Л.Ф. Чувствительность микрофлоры кожи к антибиотикам у пациентов с угревой болезнью. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; 1: 92–4.
- Crawford W.W., Crawford I.P., Stoughton R.B., Cornell R.C. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in corynebacterium acnes. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 187–90.
- Eady E.A., Gloorb M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes Resistance: A Worldwide Problem. *Dermatology* 2003; 206: 54–6.
- Eady E.A. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59–66.
- Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V., et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467–78.
- Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F., Layton A., Mobacken H., Degreef H., European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004; 14(6): 391–9.
- Oprica C., Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(3): 204–13.
- Eady E.A., Jones C.E., Tipper J.L., Cove J.H., Cunliffe W.J., Layton A.M. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: need for policies to modify antibiotic usage. *BMJ* 1993; 306(6877): 555–6.

41. Sugita T., Miyamoto M., Tsuboi R., Takatori K., Ikeda R., Nishikawa A. In vitro activities of azole antifungal agents against *Propionibacterium* acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(1): 125–7.
42. Ishida N., Nakaminami H., Noguchi N., Kurokawa I., Nishijima S., Sasatsu M. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium* acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol* 2008; 52(12): 621–4.
43. Coates P., Vyakrnam S., Eady E.A., Jones C.E., Cove J.H., Cunliffe W.J. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146(5): 840–8.
44. Tan H.H. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(2): 79–84.
45. Nord C.E., Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium* acnes. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12(5–6): 207–10.
46. Eady E.A., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 813–31.
47. Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51–7.
48. Ozolins M., Eady E.A., Avery A., Cunliffe W.J., O'Neill C., Simpson N.B., et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005; 9(1): iii–212.
49. Leyden J.J. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2004; 73(6 Suppl): 6–10.
50. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64(21): 2389–97.
51. Cunliffe W.J., Holland K.T., Bojar R., Levy S.F. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002; 24(7): 1117–33.
52. 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.
53. Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A., Charveron M., Dréno B. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17(6): 492–6.
54. Weller R. Nitric oxide—a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 665–72.
55. Yamaoka J., Kume T., Akaike A., Miyachi Y. Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2000; 23(1): 27–35.
56. Marone G., Columo A., De Paulis R., et al. Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human basophils and lung mast cells. *Agents Actions* 1986; 18: 103–6.
57. Marone G., Findlay S.R., Lichtenstein L.M. Modulation of histamine release from human basophils in vitro in physiological concentrations of zinc. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217: 292–8.
58. Mousli M., Gies J.P., Bertrand C., et al. The sensitivity to Zn<sup>2+</sup> discriminates between typical and atypical mast cells. *Agents Actions* 1990; 30: 102–5.
59. Dreno B., Foulc P., Reynaud A., Moysé D., Habert H., Richet H. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol* 2005; 15(3): 152–5.
60. Holland K.T., Bojar R.A., Cunliffe W.J., Cutcliffe A.G., Eady E.A., Farooq L., et al. The effect of zinc and erythromycin on the growth of erythromycin-resistant and erythromycin-sensitive isolates of *Propionibacterium* acnes: an in-vitro study. *Br J Dermatol* 1992; 126(5): 505–9.
61. Strömberg H., Ågren M.S. Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1984; 111: 461–8.
62. Tenegrup I., et al. The effect of zinc and occlusion on the healing of open wounds. In: Mills C.F., Bremner I., Chester J.K., editors. *Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*. Cambridge (UK): Commonwealth Agricultural Bureau; 1985. p. 87–9.
63. Rittenhouse T. The management of lower-extremity ulcers with zincsaline wet dressings versus normal saline wet dressings. *Adv Ther* 1996; 13: 88–94.
64. Sugimoto Y., Lopez-Solache I., Labrie F., et al. Cations inhibit specifically type I 5 $\alpha$ -reductase found in human skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 775–8.
65. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz L. Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988; 119: 627–32.
66. Demetree J.W., Safer L.F., Artis W.M. The effect of zinc on sebum secretion rate. *Arch Derm Venereol* 1980; 60: 166–9.
67. Schachner L., Pestana A., Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22 (3): 489–95.
68. Feucht C.L., Allen B.S., Chalker D.K., et al. Topical erythromycin with zinc in acne: a double-blind controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 483–91.
69. Stainforth J., MacDonald-Hull S.P., Papworth-Smith J.W., et al. A single-blind comparison of topical erythromycin/zinc lotion and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 1993; 4:119–22.
70. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Visser J.N., Jacoby H., Piérard G.E. A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49(1–2): 57–60.