

УДК 615.01

ПОТЕНЦИАЛ РАЗРАБОТКИ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АКНЕ

Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Полищук А.И.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург, e-mail: antokoff@yandex.ru

В статье рассмотрены преимущества и недостатки основных групп топических лекарственных средств для лечения больных акне; показаны преимущества топических препаратов на основе азелаиновой кислоты в сравнении с наружными средствами других лекарственных групп как для монотерапии легких и средних форм акне, так и в качестве компонента комплексной терапии больных с тяжелыми формами акне. В работе обоснована необходимость и целесообразность разработки отечественных импортзамещающих препаратов азелаиновой кислоты, нивелирующих возможные побочные эффекты наружной терапии.

Ключевые слова: акне, азелаиновая кислота, топическая терапия

POTENTIAL OF AZELAIC ACID IN TOPICAL MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF ACNE PATIENTS

Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Kokhan M.M., Polishchuk A.I.

Ural Research Institute for Dermatology, Venereology and Immunopathology, Ministry of Health of the
Russian Federation, Ekaterinburg, e-mail: antokoff@yandex.ru

The article analyzes the advantages and disadvantages of the main groups of topical medications used for acne treatment; it also highlights the benefits of topical azelaic acid in comparison with other topical medications when used both for monotherapy of mild and moderate forms of acne and as a part of complex therapy for severe forms of acne. The research also establishes the necessity of and the rationale for the development of domestic import-substituting azelaic acid topical medications reducing the side effects of topical therapy.

Keywords: acne, azelaic acid, topical therapy

Акне – крайне распространенное заболевание кожи, страдают им – по данным различных отечественных и зарубежных исследователей – от 65,0 до 95,0% подростков и лиц молодого возраста [1, 2]. Данное состояние часто является причиной заметного снижения качества жизни пациентов, влечет за собой формирование депрессивных состояний; в случае тяжелых форм может даже идти речь об ограничении социальной адаптации и жизненных перспектив больных, особенно молодежи [1, 2].

С проявлениями акне и постакне сталкиваются специалисты разных направлений – дерматовенерологи, косметологи, педиатры, терапевты. Терапевтический спектр лекарственных средств, используемых данными специалистами, крайне широк и разнообразен – от топических антисептических и антибактериальных средств до системных ретиноидов и аппаратных методик лечения [15].

В то же время, далеко не все лекарственные средства являются подходящими для большинства пациентов с точки зрения комплаентности, эффективными в течение длительного времени или возможными для исключительного самостоятельного использования пациентами в амбулаторных условиях. С точки зрения повышения комплаентности терапии, наиболее перспективным видится топическое лечение акне,

применяемое как в виде монотерапии при легких и средних формах акне, так и как компонент комплексной терапии тяжелых форм, а также в качестве поддерживающего лечения.

Трансдермальный путь доставки лекарств имеет ряд преимуществ перед введением препаратов перорально и парентерально; главными его достоинствами являются: доставка лекарственного вещества непосредственно к пораженным клеточным структурам, расположенным в первую очередь в глубоких слоях эпидермиса, дермы и субдермальных тканях при сравнимой эффективности с системными препаратами [14]. Так, рандомизированные исследования показали, что эффективность применения топических препаратов эритромицина, клиндамицина и тетрациклина в лечении кожных заболеваний не уступает действию пероральных препаратов тетрациклина и миноциклина. Также стоит отметить, что, как указывают Wogret W.I. с соавт. (2006), топические препараты эритромицина, клиндамицина и тетрациклина флуоресцируют в ультрафиолетовом свете, что также способно снизить комплаентность у больных акне, часто находящихся в помещениях с искусственными источниками УФ-излучения [5].

В настоящее время в составе топических лекарственных средств для лечения

акне используются различные группы препаратов: антибактериальные препараты (эритромицин, клиндамицин и др.), бензоилпероксид, азелаиновая кислота; топические ретиноиды, а также комбинированные препараты вышеперечисленных групп [15].

Все перечисленные группы препаратов обладают своими сильными и слабыми сторонами: так, антибактериальные средства оказывают наиболее прямое действие на *P. acnes* и сопутствующую бактериальную флору, однако, зачастую имеют серьезные противопоказания к применению; многие препараты вызывают те или иные побочные эффекты, в том числе и довольно серьезные; отличаются ограниченным временем терапевтического действия, что обусловлено возникновением лекарственной устойчивости к тому или иному лекарственному агенту у различных видов и штаммов микроорганизмов, особенно в виде монотерапии и в условиях самостоятельного амбулаторного применения [6].

Одним из препаратов, используемых в терапии акне является бензоилпероксид, обладающий антисептическим, кератолитическим и себостатическим действием. При применении пероксидов не формируется бактериальная устойчивость к препарату, что связано с особенностью их действия за счет высвобождения активных форм кислорода. Вместе с тем, бензоилпероксид обладает ограничениями в применении по возрасту (не рекомендован к применению детям до 12 лет), по срокам назначения (курс лечения не более 3-х месяцев). Также ограничивают применение препаратов бензоилпероксида частые побочные эффекты: сухость кожи, контактные дерматиты и аллергические реакции; высокий окислительный потенциал бензоилпероксида обеспечивает отбеливающий эффект в отношении темных предметов одежды, постельного белья и даже волос, что также может снизить комплаентность к терапии больных акне [5].

Применение топических ретиноидов в лечении акне имеет неоспоримые плюсы: так, адапален обладает антикомедогенным, комедолитическим и противовоспалительным эффектами, а также оказывает влияние на состояние адаптивного иммунного ответа, задействованного в патогенезе акне [6]. Вместе с тем, применение топических ретиноидов ограничено несколькими выраженными побочными эффектами, такими как: фототоксический эффект, ограничивающий применение данных препаратов только в вечернее время, требующий – особенно у пациентов с кожей I и II фототипов – сопутствующего применения фотопротекторов как в летнее, так и в зимне-весеннее время,

ввиду повышенного отражения солнечного света от снежного покрова, что особенно актуально для средней полосы России; а также формирование повышенной сухости кожи, обуславливающей необходимость дополнительного активного применения увлажняющих препаратов, ряд которых обладает комедогенным действием. Топические ретиноиды, равно как и многие антибактериальные препараты, не рекомендованы или вообще противопоказаны во время беременности и периода лактации.

В данных условиях наиболее перспективным видится применение азелаиновой кислоты (АК), которая впервые была применена для лечения гиперпигментации, так как она подавляет тирозиназу и другие оксидоредуктазы в митохондриях активированных меланоцитов. Во время применения препаратов АК было обнаружено положительное воздействие и на элементы акне, неоднократно подтвержденные у пациентов с разными видами акне. При применении в течение 3-6 месяцев достигались важные терапевтические эффекты, такие как комедолитический, антибактериальный и противовоспалительный [3].

Препараты, содержащие АК (крем 20,0% АК и гель 15,0%), наносимые 2 раза в сутки, имеют доказанную эффективность при акне легкой и средней степени тяжести, уменьшают количество угревых высыпаний более чем на 50,0% от исходного у 65,0-85,0% больных [11,12]. По данным Н.В. Кунгурова и соавт. (2005), при лечении кремом 20,0% АК регресс общей тяжести угревых высыпаний на 50,0-75,0% от исходного наблюдался у 40,63% больных акне [1].

По данным Cunliffe W.J. и Holland K.T. (1989), пациенты с акне, применяющие крем с АК в течение 4-8 недель в форме 20,0% крема, демонстрировали снижение содержания *P. acnes* в фолликулах в десятки раз [7].

Использование 20,0% крема АК даже в качестве монотерапии является эффективным при комедональных и папуло-пустулезных акне I и II степеней тяжести. При тяжелых формах акне (папуло-пустулезные акне III и IV степеней тяжести и конглобатные акне) АК является важной составляющей комплексной терапии наравне с системными антибактериальными, антиандрогенными препаратами и системным изотретиноином [3].

Хорошая переносимость топических препаратов АК позволяет длительно применять данные лекарственные средства без токсического эффекта или накопления лекарства в организме, а отсутствие тератогенного эффекта за счет низкого всасывания

и опасных с точки зрения тератогенности и мутагенности метаболитов обеспечивает – возможность топического применения препаратов АК для лечения акне при беременности и лактации [3,5].

Механизм действия АК (1,7-гептандикарбоновая кислота (HOOC-(CH₂)₇-COOH)) состоит в том, что конкурентно ингибируются некоторые кислород-восстанавливающие ферменты, в том числе тирозиназы, тиоредоксиредуктазы, цитохром P450-с-оксидоредуктазы, оксидоредуктаз дыхательной цепи митохондрий. Также происходит ингибирование активности фермента анаэробного гликолиза гексокиназы, микросомальной 5-редуктазы и активатора плазминогена. В условиях «in vitro» АК нейтрализует активность реакционно-способных радикалов кислорода (гидроксильный радикал, супероксидный анионный радикал), ингибирует образование этих радикалов нейтрофилами и может рассматриваться в качестве антиоксиданта [8].

Для оказания отмеченного действия необходимо проникновение АК внутрь клетки. Транспорт азелаиновой кислоты через плазматическую мембрану клеток зависит от температуры, pH и ингибируется в присутствии ионофоров и разобщителей окислительного фосфорилирования в митохондриях; у клеток, потерявших жизнеспособность, транспорт АК через плазматическую мембрану отсутствует. Транспорт дикарбоновых кислот характеризуется насыщенностью и сильной зависимостью от pH (в отсутствие трансмембранного градиента pH он исчезает). Вне клетки коэффициент pH составляет около 5,6, а внутри бактериальной клетки pH > 7,0. Перенос азелаиновой кислоты осуществляется в протонированном виде; поэтому, чем более кислая среда будет вне клеток (закисление имеет место при воспалении), тем сильнее азелаиновая кислота будет проникать через плазматическую мембрану. Попадая внутрь бактерий в большом количестве, АК закисляет внутриклеточную среду, что играет определенную роль в ее антибактериальном действии. Так, было установлено, что даже однократное нанесение 20,0% препарата приводит к накоплению АК в фолликулах в количествах, достаточных для подавления роста *P. acnes* и *S. epidermidis* «in vitro» [10].

При низких (около 100 мМ) концентрациях АК почти полностью ингибирует синтез белка в клетках *P. acnes*, обеспечивая бактериостатический эффект, а при повышении ее концентрации до 500 мМ дополнительно происходит ингибирование синтеза ДНК и РНК и развивается бактерицидный эффект [9].

Микроскопическое и электроннооптическое исследования в ходе лечения акне выявили уменьшение числа и размера кератогиалиновых гранул и пучков тонофиламентов в роговом слое и уменьшение рогового слоя в области акроинфундибулума [3]. АК, благодаря селективному воздействию на синтез белка кератиноцитами, снижает синтез филагина и, тем самым, противодействует процессу нарушения ороговения. Ингибирование роста аэробной и анаэробной флоры связано с подавлением синтеза бактериальных белков, что обуславливает антибактериальное действие АК, преимущественно бактерицидное. После двух месяцев применения 20,0% крема АК, внутрифолликулярный рост *P. acnes* был снижен на 97,7%, а *S. epidermidis* – на 99,0% [3].

Также крайне важно то, что данные микроорганизмы не развивают лекарственную устойчивость к АК. В дополнение к противовоспалительному эффекту за счет элиминации бактерий, АК также подавляет воспаление напрямую, препятствуя образованию активных форм кислорода, которые, будучи высвобожденными в ткани, усиливают воспаление.

По данным Ozkan M. и соавт. (2000), курсовое применение азелаиновой кислоты не повышало резистентность коагулаза-отрицательных стафилококков, тогда как бактериальная устойчивость к топическому клиндамицину отмечалась более чем у половины обследованных, а после 8-недельного курса клиндамицина устойчивость наблюдалась у 9 из 10 обследованных [4].

Несмотря на перечисленные положительные свойства, клиницистами отмечены и побочные эффекты применения препаратов АК, к которым относят явления жжения в местах воздействия препарата, более выраженные при нанесении на влажную кожу, существенно снижающие compliance больных акне к терапии, вплоть до необходимости отмены препарата [5]. Как и в случае с другими себостатическими средствами для лечения акне, одним из существенных побочных эффектов является выраженная сухость кожи. По данным Юцковской Я.А. и соавт. (2011), у 21,5% больных акне, получавших наружно препараты АК, отмечались побочные эффекты в виде жжения, зуда, покалывания, купировавшиеся после одной недели щадящего применения препарата (1 раз в сутки) [13].

С учетом вышеизложенного можно говорить о том, что АК является одним из перспективных лекарственных агентов в лечении акне, так как может применяться при терапии различных форм заболевания, не накапливаясь в организме и не оказывая

системного, тератогенного или мутагенного воздействия; не усиливая чувствительность кожи к ультрафиолету и не вызывая лекарственной устойчивости у микроорганизмов. Это дает основание для совершенствования методов лечения с использованием препаратов АК как в виде монотерапии при легких формах акне или у пациентов, имеющих противопоказания к другим лекарственным препаратам и формам терапии, так и в качестве одного из компонентов системной терапии папуло-пустулезных форм акне, а также при поддерживающей терапии.

Таким образом, на сегодняшний день актуальна разработка отечественных импортозамещающих препаратов АК с оптимизацией состава основных действующих ингредиентов и модернизации основы в целях повышения эффективности терапии больных акне с различной степенью тяжести акне, уменьшения длительности курса лечения до сроков достижения клинической ремиссии заболевания, снижения частоты и выраженности побочных эффектов, повышения комплаентности лечения, в том числе за счет улучшения фармако-экономических показателей, особенно в течение первого месяца лечения и, следовательно, обеспечить соблюдение правильного режима использования препарата в течение всего курса терапии.

Список литературы

1. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Терапия воспалительных форм акне // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 5. – С. 88-95.
2. Кунгуров Н.В., Толстая А.И., Зильберберг Н.В., Голиков М.Ю. Современные методы коррекции рубцов постакне // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №8. – С. 97-104.
3. Rulcova J. Azelaic acid in the treatment of acne vulgaris // Cesko-Slovenska Dermatologie. – 2001. – № 76. – P. 21-24.
4. Ozkan M., Durmaz G., Sabuncu I., Saracoglu N., Akgun Y., Urer S. Clinical efficacy of topical clindamycin phosphate and azelaic acid on acne vulgaris and emergence of resistant coagulase-negative staphylococci // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2000. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 483-487.
5. Worret W.I., Fluhr J.W. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid // J Dtsch Dermatol Ges. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 293-300.
6. Аравийская Е.П., Соколовский Е.В. Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 111-114.
7. Cunliffe W.J., Holland K.T. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne // Acta Derm Venereol. – 1989. – Vol. 143(1). – P.31-34.
8. Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., Breathnach A., Clayton R. и соавт. Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris // Br J Dermatol. – 1983. – Vol. 109. – P.45-48.
9. Breathnach A.S. Pharmacological properties of azelaic acid. A rationale for clinical use // Clin Drug Invest. – 1995. – Vol. 10 (2). – P.27 – 33.
10. Bojar R.A., Cunliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Follicular concentrations of azelaic acid after a single topical application // Br J Dermatol. – 1993. – Vol. 129(4). – P. 399-402.
11. Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H.P., Zaumseil R.P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports // Cutis. – 1996. – Vol. 57 (1). – P. 20-35.
12. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт использования нового препарата азелаиновой кислоты – геля скинорен – в терапии угревой сыпи // Клиническая дерматология и венерология. – 2005. – № 1. – С. 31-36.
13. Юцковская Я.А., Маркелова Е.В., Таран М.Г., Ковальчук Е.В., Рахманова С.Н. Азелаиновая кислота в наружном лечении угревой болезни легкой и средней степеней тяжести // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 60-69.
14. Колпаков Ф.И. Проницаемость кожи. – М.: Медицина, 1973. – С. 208.
15. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М., 2013.