

Терапия акне средней степени тяжести с использованием низких доз доксициклина (Юнидокса Солютаб®)

Акне - мультифакторное воспалительное заболевание кожи, возникающее преимущественно у лиц молодого возраста, локализуется на коже лица и верхней части туловища, характеризуется наличием полиморфных элементов (комедонов, папул, пустул, узлов) [1].

Общепринятыми факторами патогенеза при акне являются гиперфункция

сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, вторичная колонизация бактериями *Propionibacterium acnes* и вызываемое ими воспаление. В последнее время изучены некоторые новые аспекты патогенеза акне. А.Н. Jeremy и соавт. (2003) выявили, что повышение провоспалительных цитокинов в коже у больных акне может отмечаться до возникновения микрокомедона [10]. Изучено и действие

Propionibacterium acnes, которые действуют через активацию Toll-рецепторов [3,8]. Эти мембранные рецепторы сходны по своему строению с IL2 рецепторами, поэтому их активация запускает аналогичный каскад воспалительных реакций [3, 8]. Детализируется роль металлопротеиназ, изменения которых при акне ведут к повреждению тканей дермы и образованию рубцов [9].

Таким образом, современные данные о патогенезе акне свидетельствуют о воспалительной природе заболевания и объясняют механизм действия некоторых препаратов, применяемых для их терапии [1].

Схема терапии акне, учитывающая тяжесть заболевания и наличие тех или иных воспалительных элементов, разработана в 2003 г. на заседании глобального альянса по оптимизации терапии акне [13]. По рекомендациям альянса препаратами выбора для терапии легких форм акне при наличии только комедонов являются местные ретиноиды, а при наличии папул и пустул местные ретиноиды необходимо комбинировать с местными антибиотиками. Для терапии среднетяжелых форм акне рекомендована комбинация системных антибиотиков или ретиноидов и бензоилпероксида. Системное применение изотретиноина остается единственной альтернативой для терапии тяжелых форм акне [13].

Антибиотики длительное время были единственным средством терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Для предотвращения развития резистентности микробной флоры при длительной антибиотикотерапии акне необходимо соблюдать следующие рекомендации:

1. При терапии антибиотиками необходимо использовать максимально короткий курс терапии.

2. Необходимо комбинировать системные антибиотики с местными средствами (бензоилпероксидом либо местными ретиноидами).

3. При достижении положительного эффекта продолжается терапия именно этим антибиотиком.

4. Комбинация системного и местного антибиотика нерациональна [7].

Несмотря на рекомендации использования максимально коротких курсов, 10-дневная длительность терапии системными антибиотиками, рекомендованная клиническими протоколами диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки в Беларуси, малоэффективна при терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне [2]. Результатом такого лечения в большинстве случаев является лишь клиническое улучшение. Пациенты, у которых удалось добиться ремиссии, обычно испытывают повторные вспышки акне в течение первого же полугодия. В таких случаях дерматологи и сами

больные расценивают данную ситуацию как неэффективность антибиотика и проводят смену препарата на более «новый» или «эффективный». Такая тактика приводит к развитию множественной устойчивости бактерий к различным препаратам. Данные зарубежных коллег основанные на результатах контролируемых рандомизированных исследований, показывают, что оценка эффективности терапии акне должна проводиться не ранее 6-8 недель, а длительность терапии обычно достигает 3-6 мес. [16]. Исследование устойчивости *Propionibacterium acnes* при акне в Беларуси не проводится, а выбор антибиотика в большинстве случаев основывается на данных устойчивости или чувствительности второстепенной стафилококковой или стрептококковой флоры,

Комбинация системных антибиотиков со средствами, обладающими неспецифическим противомикробным действием (бензоилпероксид) обеспечивает потенцирующее действие этих двух средств, чего не происходит при использовании местного и системного антибиотика одновременно. Такая комбинация, особенно при применении антибиотиков разных групп, напротив, увеличивает вероятность развития устойчивости [7].

На сегодняшний день основными группами антибиотиков, применяемых для терапии акне, являются тетрациклины и макролиды [4]. Последние исследования показали, что тетрациклины обладают некоторым преимуществом в терапии акне, поскольку наряду с противомикробным действием, обладают мощной противовоспалительной активностью [11,12,15,17,18, 20]. Препараты способны подавлять воспалительный процесс за счет Ингибирования пролиферации лимфоцитов, подавления синтеза фосфолипазы А₂ и синтазы оксида азота [11, 17]. Тетрациклины ингибируют металлопротеиназы тканей. Металлопротеиназы способны вызывать распад коллагена как в тканях, так и в базальной мембране и играют роль в эмбриогенезе, заживлении ран, ревматоидном артрите, опухолевых процессах. Препараты также обладают антиангиопролиферативным действием и способны подавлять рост сосудов, вызванный опухолями и воспалительными процессами [12]. Это свойство тетрациклинов объясняет их главную роль в терапии розацеа, сопровождающегося выраженными телеангиоэктазиями. Позд-

ние химические производные тетрациклина (миноциклин и доксициклин) обладают аналогичными свойствами, однако имеют более длительный период полувыведения, что обеспечивает их меньшую кратность приема.

Применение доксициклина при акне обусловлено его противомикробной активностью, направленной на *Propionibacterium acnes*, а также противовоспалительным действием. Выяснено, что доксициклин способен угнетать хемотаксис нейтрофилов у больных акне, что вызывает снижение уровня провоспалительных цитокинов [15].

Рекомендации по режиму дозирования доксициклина различны. Дерматологи Беларуси рекомендуют применение 100 мг доксициклина 2 раза в день в течение 10 дней [2]. Некоторые авторы рекомендуют использование дозы 200 мг доксициклина в сутки до достижения клинического эффекта, а затем ее снижение до минимальной [14].

Подтверждением противовоспалительной активности доксициклина при акне является двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование R. Skidmore и соавт. (2003), который изучил эффективность доксициклина в дозе 20 мг 2 раза в день в терапии акне средней степени тяжести. Препарат в такой дозировке не обладает противомикробными свойствами, однако его эффективность доказывает его противовоспалительное действие [5]. В 2008 г. R. Toossi и соавт. провели аналогичное исследование, в котором приняло участие 100 человек, страдающих акне средней степени тяжести. Пациенты случайным методом были разделены на две группы. Первая группа получала 20 мг доксициклина 2 раза в день, вторая - 100 мг доксициклина и плацебо 2 раза в день. Длительность эксперимента составляла 3 мес. В результате исследования в первой группе было достигнуто снижение количества папул на 84% и пустул на 90% [19].

Исследований по эффективности более низких доз других антибиотиков нет.

Цель нашего исследования -изучение эффективности низких доз доксициклина (Юнидокса Солотаба") в терапии акне средней степени тяжести.

Материалы и методы

В исследовании на базе Гомельского областного кожно-венерологичес-

кого диспансера принимали участие 93 больных папуло-пустулезной формой акне средней степени тяжести. Средний возраст больных составил 24,1 + 10,2 года. Степень тяжести акне оценивалась по количеству элементов на одной половине лица следующим образом (см. таблицу).

Больные случайным методом разделены на две группы. Пациенты первой группы (45 человек - 21 мужчина и 24 женщины) получали в качестве терапии Юнидокс Солотаб® в дозе 100 мг 2 раза в день. Больные второй группы (48 человек - 25 мужчин и 23 женщины) получали 50 мг Юнидокса Солотаба® в день. Терапия пациентов первой группы продолжалась 10 дней. Больные второй группы продолжали принимать Юнидокс Солотаб® в такой же дозировке и осматривались через 30, 60 и 90 дней. При отсутствии эффекта отмена препарата проводилась на 60-й день. При стойкой ремиссии препарат отменялся.

Из исследования исключались пациенты с непереносимостью доксициклина и антибиотиков тетрациклинового ряда. При использовании препарата больных предупреждали о возможности развития побочного фотосенсибилизирующего действия и рекомендовали использование фотозащитных кремов. Женщины были предупреждены о возможности развития тератогенных эффектов и необходимости контрацепции во время приема Юнидокса Солотаба®.

В качестве местной терапии больные обеих групп использовали 5%-ный бензоилпероксид 2 раза в день.

Юнидокс Солотаб® был выбран в качестве основного препарата благодаря его уникальным фармакологическим свойствам. Диспергируемые таблетки-форма выпуска Юнидокса Солотаба® легко растворяются в воде, их прием не зависит от приема пищи. При использовании данного препарата сни-

жается риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. К тому же форма доксициклина моногидрата, в которой выпускается Юнидокс Солотаб®, обладает доказано большей биодоступностью и безопасностью по сравнению с гидрохлоридом.

Оценка клинического эффекта проводилась по динамике уменьшения количества элементов акне. Полное исчезновение элементов или же 1-2 элемента на одной половине лица расценивались как «ремиссия», уменьшение количества элементов на 10-30% - как «улучшение», на 31-90% - как «значительное улучшение». Уменьшение количества высыпаний менее чем на 10% считали незначительным.

Результаты терапии и их обсуждение

По истечении 10 дней терапии ремиссия отмечена у 3 пациентов первой группы (6,7%) и 2 больных второй группы (4,2%). Значительное улучшение отмечено у 7 пациентов первой группы (15,5%) и у 6 больных второй группы (12,5%). Улучшение зафиксировано у 21 пациента первой группы (46,7%) и 22 больных второй группы (48%). В течение приема Юнидокса Солотаба® у двух женщин из первой группы зафиксировано 2 случая острого вульвокандидоза, проявления которого купированы применением 150 мг флуконазола однократно. Среди пациентов второй группы побочных эффектов в течение 10 дней не зафиксировано.

Эти данные подтверждают тот факт что низкие дозы доксициклина одинаково эффективны в терапии акне по сравнению со стандартной дозировкой и свидетельствуют о недостаточности 10-дневного курса антибиотикотерапии для терапии акне средней степени тяжести,

у пациентов второй группы через 30 дней после начала терапии ремиссия

отмечена у 12 человек (25%), значительное улучшение - у 21 больного (43,75%). Две пациентки предъявляли жалобы на кратковременную диспепсию при приеме препарата, у одной женщины отмечен эпизод вульвокандидоза. Отмена препарата не требовалась ни в одном из случаев.

Через 60 дней ремиссия отмечена у 25 больных второй группы (52%). Незначительное улучшение или отсутствие эффекта отмечено у 4 человек (8,3%). У этих пациентов произведена замена препарата на антибиотик другой группы или же изотретиноин. Один больной предъявил жалобы на кандидозный баланопостит.

Через 90 дней терапии ремиссия отмечена у 37 пациентов второй группы (77%), значительное улучшение - у 7 (14,6%). Больным со значительным улучшением в дальнейшем рекомендовано применение местных препаратов (5%-ный бензоилпероксид и азелаиновая кислота).

Таким образом, наше исследование подтверждает данные зарубежных ученых о том, что низкие дозы доксициклина одинаково эффективны для терапии акне средней степени тяжести. Препарат Юнидокс Солотаб® является единственным препаратом доксициклина моногидрата в Беларуси, который выпускается в форме таблеток и доступен для низкодозированного режима.

Наибольший эффект от терапии акне средней степени тяжести отмечается через 60-90 дней. Такой режим позволяет добиться значительного числа ремиссий, а низкая дозировка антибиотика позволяет снизить риск развития побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адашкевич, В.П.* Акне вульгарные и розовые. В.П. Адашкевич. - М., 2005. - 160 с.
2. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки, утвержденные приказом МЗ РБ № 142 от 25.02.2008 г. // Рецепт (спец. вып.). - Минск 2008.
3. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses / J. Kim [et al.] // J Immunol. - 2002. - Vol. 169. - P. 1535-1541.
4. *Al Mishari, M.A.* Clinical and bacteriological evaluation of tetracycline and erythromycin in acne vulgaris / M.A. Al Mishari // Clin. Ther. - 1987. - Vol 9. - P. 273-280
5. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne / R. Skidmore [et al] // Arch. Dermatol. - 2003. - Vol. 139. - P. 459-464.

Таблица	Оценка степени тяжести акне (Nayashi N. et al., 2008) [6]
Степень акне	Характеристика и количество первичных элементов
Легкая	0–5 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица
Средняя	6–20 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица
Тяжелая	21–50 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица или же наличие единичных пролиферативных элементов (узлов)
Очень тяжелая	Более 50 папуло-пустулезных элементов на одной половине лица или же наличие множества пролиферативных элементов (узлов, конглобатов, кист)

Опыт клинического использования фармацевтических препаратов

6. Establishment of grading criteria for acne severity / N. Hayashi [et al.] // *Journal of Dermatology*. - 2008. - Vol. 35. - P. 255-260.
7. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne / B. Dre'no [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* - 2004. - Vol. 14. - P. 391-399.
8. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes* / S. Jugeau [et al.] // *Br. J. Dermatol.* - 2005. - Vol. 153. - P. 1105-1113.
9. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo / S. Kang [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 2005. - Vol. 166. - P. 1691-1699.
10. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation / A.H. Jeremy [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* - 2003. - Vol. 121. - P. 20-27.
11. Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A₂ by minocycline and doxycycline / W. Pruzanski [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 44. - P. 1165-1170.
12. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells / R. Hanemaaijer [et al.] // *Adv. Dent. Res.* - 1998. - Vol. 12. - P. 114-118.
13. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne / H. Gollnick [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2003. - Vol. 49. - P. 1-37.
14. Marks, R. *Facial Skin Disorders* / R. Marks. - Informa. 2007. - 177 p.
15. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy / N.B. Esterly [et al.] // *Arch. Dermatol.* - 1984. - Vol. 120. - P. 1308-1313.
16. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group / D. Thiboutot [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2009. - Vol. 60. - P. 1-50.
17. Post-transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA in murine macrophages by doxycycline and chemically modified tetracyclines / A.R. Amin [et al.] // *FEBS Lett.* - 1997. - Vol. 410. - P. 259-264.
18. *Sapadin, A.N.* Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications / A.N. Sapadin, R. Fleischmajer // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2006. - Vol. 54. - P. 258-265.
19. Subantimicrobial - dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne / P. Toossi [et al.] // *J. Drugs. Derm.* - 2008. - Vol. 7. - P. 1149-1172.
20. *Thong, Y.H.* Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses to tetracycline analogues / Y.H. Thong, A. Ferrante // *Clin. Exp. Immunol.* - 1979. - Vol. 35. - P. 443-446.

Посылуа 27.12.2010 г.