Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога

А.С. ДУХАНИН[1]

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

The current criteria for rational pharmacotherapy of acne in women. The viewpoint of a clinical pharmacologist

A.S. DUKHANIN

Federal budgetary educational institution of higher professional education «N.I. Pirogov National Research Medical University», Russian Ministry of Health and Social Development, Moscow

Представлены сведения по рациональной фармакотерапии угревой болезни (акне) в соответствии с критериями, характеризующими препарат выбора. По мнению автора, препаратом выбора для наружного лечения акне является *Скинорен*.

Ключевые слова: акне, рациональная фармакотерапия, препарат выбора, Скинорен.

The author presents information on the rational pharmacotherapy of acne in women in accordance with the criteria for the choice of adequate pharmaceutical products. It is maintained that *Skinoren* is the product of choice for the topical treatment of acne.

Key words: acne, rational pharmacotherapy, product of choice, Skinoren.

Лечение угревой болезни (акне) у женщин остается одной из актуальных проблем современной дерматологии, так как акне поражает до 54% женщин старше 18 лет [1]. У 82% пациенток наблюдается персистирующая угревая сыпь, которая существенно уменьшается лишь после 44 лет [1]. Для акне у женщин в большей степени характерно воспаление при меньшем числе комедонов по сравнению с акне в подростковом периоде [2, 3]. Локализация угревой сыпи зависит от возраста: у женщин акне часто поражает нижнюю треть лица, линию подбородка и шею [4]. Влияние акне на качество жизни более выражено у женщин 18—35 лет [5, 6].

Диагностика акне, как правило, не вызывает затруднений у врача-дерматолога. Однако огромное количество современных медикаментозных средств порой создает дополнительные сложности для выбора наиболее подходящей тактики лечения. Рациональная фармакотерапия акне основана на адекватном подборе препаратов с учетом тяжести течения заболевания и индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Препарат выбора должен соответствовать ряду критериев, среди которых:

1) наличие нескольких мишеней действия, что позволяет эффективно воздействовать одновременно на основные звенья патогенеза акне;

2) минимизация эффектов толерантности/резистентности фармакотерапии и отмены препарата;

3) отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий — важный аргумент в пользу выбора препарата в случае необходимости использовать комбинированную терапию акне, в том числе лекарственные средства системного действия (тяжелые формы течения болезни);

4) благоприятный профиль безопасности препарата, в частности отсутствие фототоксических осложнений на фоне проводимой терапии.

Критерий эффективности

В основе каждого специфического фармакологического эффекта (противовоспалительного, антибактериального, кератолитического и др.) лежит взаимодействие лекарственного вещества с молеку-

© А.С. Духанин, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;2:108

[1]e-mail: das03@rambler.ru

лярной мишенью. При химическом связывании с мишенью развивается цепь биохимических событий, которая приводит к фармакологическому и терапевтическому эффектам. Наиболее распространенные мишени действия лекарственных препаратов — белковые молекулы, расположенные на поверхности или внутри клеток. К ним относятся рецепторные молекулы, молекулы ферментов, переносчиков/ионных каналов. Все разнообразие фармакологического спектра действия лекарственного препарата определяется наличием таких молекулярных мишеней.

Второй важный аспект реализации фармакологического и терапевтического потенциала препарата – создание необходимой концентрации в области его действия, т.е. в непосредственной близости от молекулы-мишени. Поддержание заданного количества лекарственного препарата в терапевтическом диапазоне концентраций зависит от его фармакокинетических свойств — биодоступности, последующих этапов распределения, метаболизма и выведения из организма. Решающими факторами в определении фармакокинетических параметров являются химическая природа соединения (липофильность, молекулярная масса), способ применения и особенности лекарственной формы.

Клинический опыт свидетельствует о том, что современные средства для лечения акне должны обладать кератолитическим, комедонолитическим, противовоспалительным, антибактериальным и антиандрогенным действием [7]. В основе множественных фармакологических эффектов лекарственных препаратов лежит их способность одновременно связываться с несколькими молекулярными мишенями действия, что приводит к снижению выраженности воспаления, бактериостатическому/бактерицидному действию, торможению пролиферации кератиноцитов, секреции сальных желез и др.

Препаратом выбора, отвечающим современным требованиям и воздействующим на все основные звенья патогенеза акне, является *Скинорен*, производимый немецкой фармацевтической компанией «Байер».

Скинорен относится к высокотехнологичным лекарственным препаратам: входящая в его состав азелаиновая кислота имеет микронизированную форму. Микронизация частиц в лекарственном препарате позволяет увеличить площадь всасывания, обеспечивает немедленное высвобождение активного вещества, повышает степень трансдермального проникновения, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации азелаиновой кислоты в непосредственной близости от ее молекулярных мишеней. Таким образом, при использовании микронизированных форм не только возрастают концентрации препаратов в месте действия, но и существенно приближается время наступления эффекта [8]. Производство высокотехнологичных продуктов, к числу которых относятся микронизированные формы, соответствует требованиям GMP.

Особенности химического строения азелаиновой кислоты, определяющие ее фармакологические свойства

Азелаиновая кислота представляет собой 1,7-гептан-дикарбоновую кислоту (рис. 1). Это насыщенная С9-дикарбоновая кислота натурального происхождения. Как компонент пищи она присутствует в злаковых, некоторых мясных продуктах. В небольших количествах синтезируется эндогенно как промежуточный продукт омега-окисления жирных кислот (физиологический диапазон концентрации в плазме крови 24,0—90,5 нг/мл). Обнаруживается в моче при кетозе, когда снижается способность к β-окислению монокарбоновых кислот. Все это подтверждает натуральность происхождения азелаиновой кислоты.

Наличие второй карбоксильной группы придает молекуле азелаиновой кислоты, следующие уникальные химические свойства:

— склонность к образованию хелатов — комплексов с двухвалентными катионами кальция и магния — распространенных кофакторов ферментативных реакций;

— тропность к трансмембранным системам переноса органических анионов, в частности механизмам транспорта нутриентов в бактериальные клетки;

— способность образовывать полимеры в реакции с другими полифункциональными соединениями, в том числе связывать свободные радикалы.

Фармакокинетика азелаиновой кислоты

Всасывание. После нанесения на кожу препарата *Скинорен* азелаиновая кислота проникает в эпидермис и дерму. После нанесения на кожу 1 г азелаиновой кислоты (соответствует 5 г крема/геля) 3,6% абсорбируется в системный кровоток. После нанесения крема и геля скорости абсорбции азелаиновой кислоты сходны.

В ходе изучения трансдермального распределения меченой азелаиновой кислоты было установлено, что она проникает во все слои эпидермиса и собственно кожи. Сопоставив полученные экспериментальные данные с морфологическим строением кожи, можно заключить, что в роговом слое эпидермиса содержание азелаиновой кислоты достигает

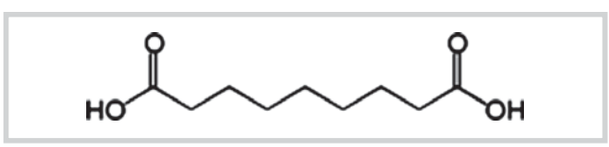

Рис. 1. **Химическая структура азелаиновой кислоты.**

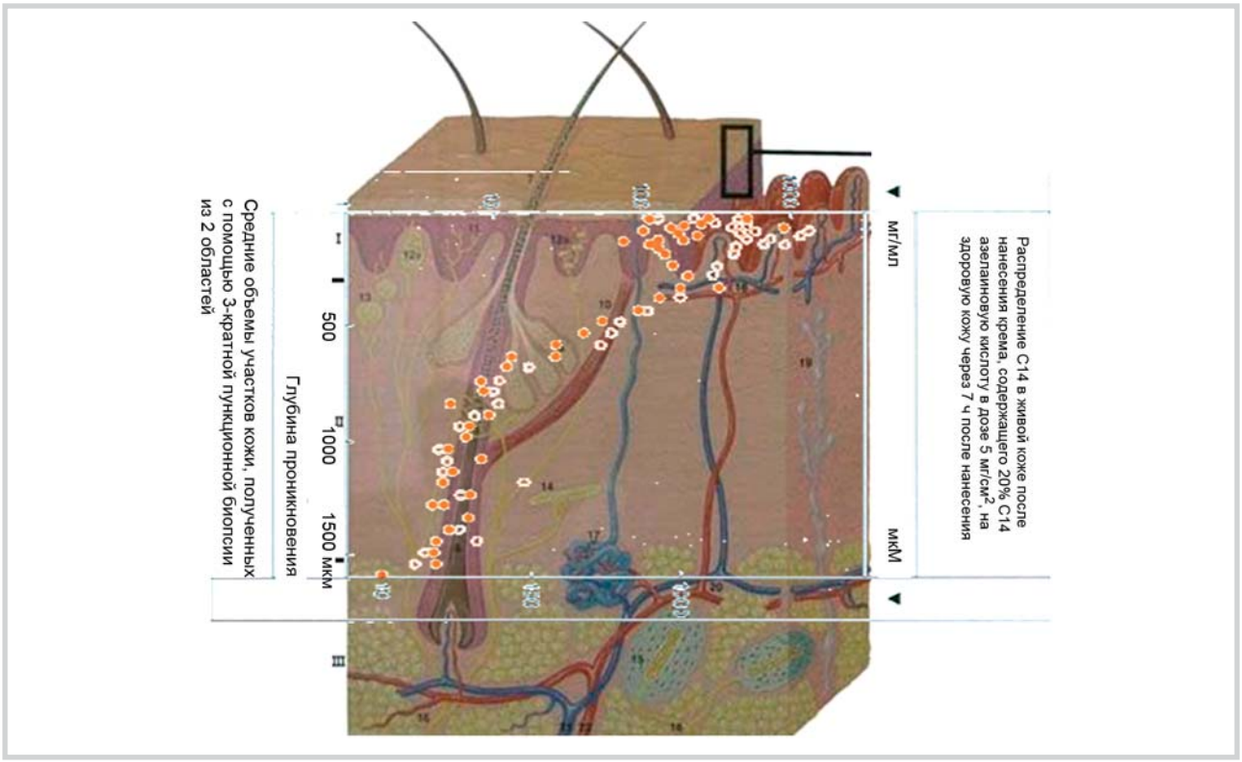

Рис. 2. **Трансдермальное распределение ^{14}С-азелаиновой кислоты через 7 ч после нанесения *крема Скинорен* на кожу.**

10 мкг/мл (1 мМ), в области живого эпидермиса создается концентрация 100—500 мкМ, в области дермы среднее значение составляет 30—50 мкМ (рис. 2). Следовательно, азелаиновая кислота проникает во все слои кожи, которые могут быть задействованы в акне, создавая высокие эффективные концентрации в месте своего действия. Это определяет возможность максимальной эффективности *Скинорена* вне зависимости от стадии, локализации, распространенности заболевания.

Связывание с белками. Около 40% азелаиновой кислоты связывается белками плазмы, что исключает нежелательные эффекты кумуляции при повторном нанесении препаратов на основе азелаиновой кислоты.

Метаболизм. Метаболизируется 40% азелаиновой кислоты (клиренс 200 мл/мин) путем митохондриального β-окисления до пимелиновой (С7), глутаровой (С5) и малоновой (С3) кислот, превращающихся в конечном счете в ацетилкоэнзим А и малонилкоэнзим А, которые включаются в цикл Кребса, где метаболизируются до CO_2, либо служат субстратом для синтезе *de novo* жирных кислот или холестерина. Таким образом, азелаиновая кислота, является промежуточным продуктом обмена липидов и не превращается в метаболиты с видимой токсичностью.

Выведение. Часть азелаиновой кислоты выводится почками в неизмененном виде, а часть в виде дикарбоновых кислот (С5, С7), образующихся из азелаиновой кислоты в результате β-окисления. С мочой в неизмененном виде выводится 60% экзогенной азелаиновой кислоты. В клинической практике ежедневная доза аппликации обычно не превышает 6 г *Скинорена*, что соответствует системной абсорбции 44 мг азелаиновой кислоты.

Молекулярные мишени и механизмы действия азелаиновой кислоты

Наличие нескольких молекулярных мишеней позволяет азелаиновой кислоте одновременно оказывать ингибирующее действие на основные звенья патогенеза акне: избыточное образование секрета сальных желез, патологический фолликулярный гиперкератоз, размножение *Propinibacterium acne* и воспаление. Механизмы действия азелаиновой кислоты влючают:

— противовоспалительное действие;
— антиоксидантное действие;
— антиандрогенный эффект;
— противомикробное действие;
— антикератинизирующее действие;
— антитирозиназное действие.

Противовоспалительное действие азелаиновой кислоты заключается в преимущественном влиянии на ранние триггерные реакции воспалительного процесса — образование свободных радикалов, синтез про- и антивоспалительных цитокинов (рис. 3).

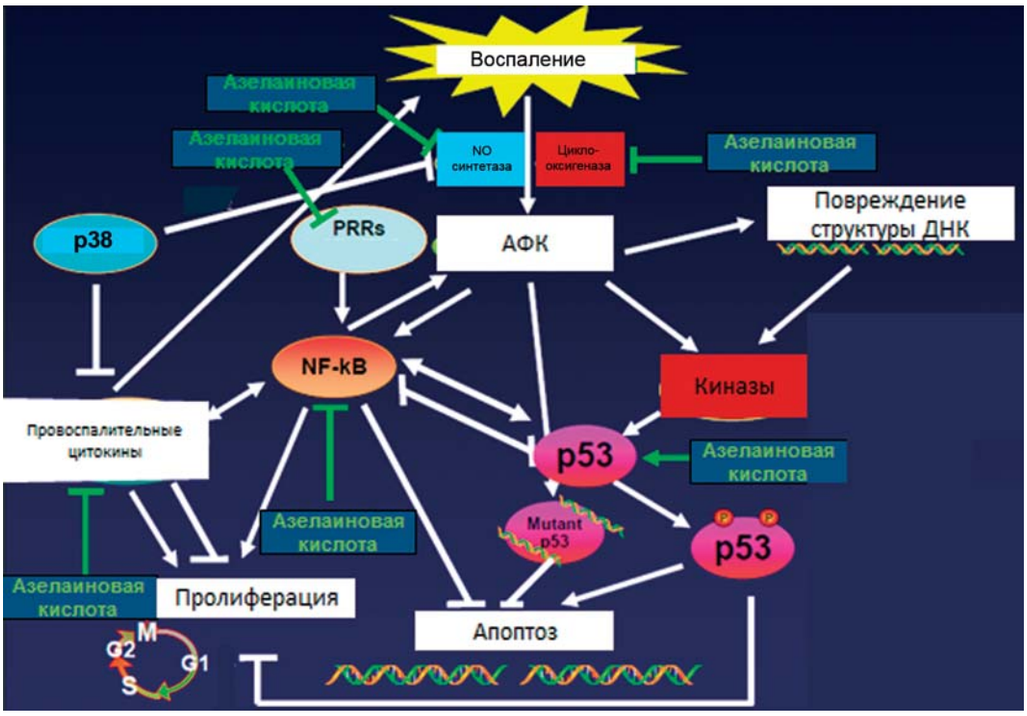

Рис. 3. **Патогенетические механизмы воспалительного процесса: ранние и геномные клеточные ответы.**

Провоспалительные цитокины инициируют миграцию клеток (лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов) в очаг воспаления. Сигнальное действие провопалительных цитокинов опосредовано несколькими путями: митоген-активированной протеинкиназой (MAPK) и ядерным фактором каппа-B (NF-ϰB). Высвобожденный NF-ϰB может проникать в клеточное ядро, стимулируя в нем экспрессию генов (геномный ответ) провоспалительных цитокинов.

Азелаиновая кислота ингибирует сигнальные каскады несколькими путями:

— модулирует процесс фосфорилирования p38, подавляя, таким образом, активацию MAPK-опосредованного NF-ϰB;

— индуцирует экспрессию внутриклеточного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-γ (PPARγ), который дополнительно препятствует активации пути NF-ϰB.

Таким образом, противовоспалительное действие азелаиновой кислоты основано на блокировании важных провоспалительных путей, таких как MAPK и, как следствие, NF-ϰB; активации противовоспалительных белков PPARγ, что дополнительно препятствует активации пути NF-ϰB; подавлении активности провоспалительных медиаторов, таких как калликрейн-5. В результате азелаиновая кислота снижает выработку и функциональную активность провоспалительных цитокинов.

Антиоксидантное действие азелаиновой кислоты. Основным источником окислительного стресса являются активные формы кислорода — АФК (рис. 4). Азелаиновая кислота снижает количество АФК в тканях путем их захвата, снижения выработки АФК (супероксидных и гидроксильных радикалов) нейтрофильными гранулоцитами. *In vitro* азелаиновая кислота нейтрализует активность реакционноспособных радикалов кислорода (гидроксильный радикал, супероксидный анионный радикал), ингибирует образование этих радикалов нейтрофилами и может рассматриваться в качестве антиоксиданта.

Данные последних лет позволили установить уникальное свойство азелаиновой кислоты — оказывать местное *антиандрогенное действие*. Азелаиновая кислота селективно ингибирует активность фермента 5α-редуктазы I типа, который отвечает за превращение в себоцитах андрогена тестостерона в его активный метаболит — дигидротестостерон (ДГТ) (рис. 5). ДГТ является непосредственным стимулятором роста и созревания клеток сальных желез (себоцитов) и образования кожного сала.

Под воздействием ДГТ при акне существенно изменяется не только количество, но и состав кожного сала: нарушается соотношение между липопротеидами низкой и высокой плотности с преобладанием последних; уменьшается концентрация линолевой кислоты, что приводит к увеличению pH

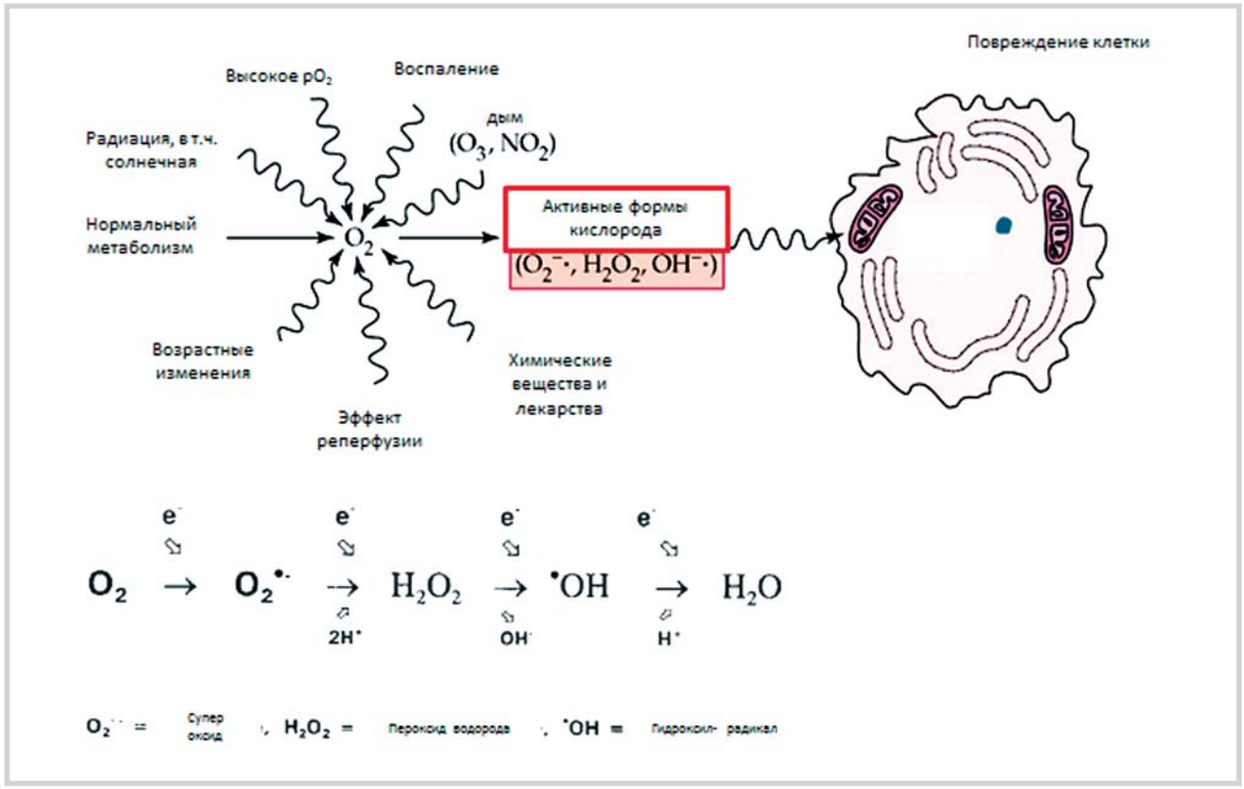

Рис. 4. **Внутриклеточные механизмы образование АФК.**

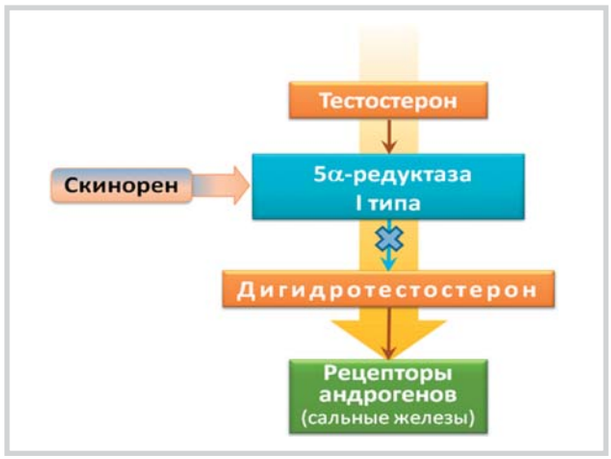

Рис. 5. **Механизм местного антиандрогенного действия *Скинорена*.**

кожи, изменению проницаемости эпителия, росту микроорганизмов на поверхности кожи. Кератоз волосяных фолликулов также контролируется гормональными факторами. Под влиянием ДГТ на канальцевые клетки (где присутствует 5α-редуктаза I типа) происходит подъем активности трансглутаминазы, что вызывает ретенционный гиперкератоз в пилосебоцейном фолликуле. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над деквамацией эпителия в итоге приводит к закрытию протока.

Таким образом, в настоящее время азелаиновая кислота является единственным негормональным антиандрогеном для наружного применения. Местное антиандрогенное действие *Скинорена* позволяет рекомендовать его применение для проведения противорецидивных мероприятий у женщин с акне [9].

Противомикробное действие азелаиновой кислоты основано на ее способности активно и неселективно переноситься в бактерии транспортными ионами [10]. В результате снижается внутриклеточный уровень pH, бактерии не могут поддерживать градиент pH; происходит потеря энергии клетками бактерий; снижается синтез белков, а также синтез РНК и ДНК; подавляется рост бактерий и снижается их выживаемость.

При низких концентрациях (около 100 мкМ) азелаиновая кислота почти полностью ингибирует синтез белка в клетках *P. acnes*, оказывая бактериостатический эффект, а при повышении ее концентрации до 500 мкМ дополнительно происходит ингибирование синтеза ДНК и РНК и развивается бактерицидный эффект.

Следует отметить, что бактерицидная концентрация азелаиновой кислоты сравнима с концентраций, которая регистрируется при трансдермальном всасывании [11].

Проникновение азелаиновой кислоты в микробную клетку усиливается при понижении pH,

т.е. в условиях тканевого воспаления. Наличие питательных веществ в окружающей среде уменьшает поступление азелаиновой кислоты в клетки бактерий (конкуренция за транспортные системы).

Антикератинизирующее действие азелаиновой кислоты обусловлено ее антипролиферативным эффектом на процессы кератинизации фолликула. Лечение азелаиновой кислотой нормализует толщину рогового слоя эпидермиса, значительно снижая число и размер кератогиалиновых гранул.

Значение а*нтитирозиназного действия* азелаиновой кислоты определяется тем, что тирозиназа является ключевым ферментом, участвующим в биосинтезе меланина. Азелаиновая кислота подавляет активность тирозиназы посредством конкурентного ингибирования.

Таким образом, наличие нескольких молекулярных мишеней действия — рецепторов провоспалительных цитокинов, ферментов тирозиназы, оксидоредуктазы, 5α-редуктазы, белка-транспортера для органических кислот на мембране бактериальных клеток позволяет азелаиновой кислоте воздействовать одновременно на основные звенья патогенеза акне, что отвечает современным представлениям о критерии эффективности фармакологических препаратов.

Критерий удержания фармакологического действия

Продолжительный курс применения лекарственных препаратов при лечении акне определяет актуальность проблемы сохранения длительного фармакологического эффекта, минимизации условий для «ускользания» фармакологического действия. С этим вопросом тесно связан феномен резистентности к проводимой фармакотерапии. Фактически резистентность к лекарственным средствам (ЛС) развивается как механизм эволюционной защиты клетки-мишени (эукариотической или прокариотической) от ЛС и часто является лекарственно-специфической.

Выделяют две основные причины развития резистентности к ЛС. Одна из них — модификация, по крайней мере, одной из его молекулярных мишеней. В результате ЛС утрачивает способность связываться с белком-мишенью. При прочих равных условиях у ЛС с несколькими молекулярными мишенями действия риск развития резистентности ниже, чем у ЛС с одной мишенью действия. Вторая причина — снижение концентрации препарата в области его действия, в непосредственной близости от молекулы-мишени. Нерациональное назначение ЛС, непонимание больным правил приема препарата, измененный метаболизм средства *in vivo*, сопутствующее назначение других ЛС — только некоторые из факторов, потенциально способствующих межиндивидуальной вариабельности в ответ на одно и то же ЛС.

Из всех фармакологических групп, используемых для лечения акне, проблема резистентности наиболее актуальна для антибактериальных препаратов. Основные положения, касающиеся антибиотикорезистентности в терапии акне [12]:

— высокие показатели резистентности связаны с частым самостоятельным использованием пациентами антибиотиков;

— следует избегать приема антибиотиков, как пероральных, так и топических, в качестве моно- и поддерживающей терапии акне.

Использование антимикробных препаратов в терапии акне определяется важной ролью в механизме угревой болезни бактерии *P. acnes* и продуктов ее жизнедеятельности.

P. acnes — анаэробная грамположительная палочка. Бактерия чувствительна к тетрациклинам (тетрациклин и доксициклин). В последнее время наблюдаются тетрациклинрезистентные штаммы [13], поэтому в практику вошли макролиды эритромицин (зинерит, изотрексин) и азитромицин, препарат из группы линкозамидов — клиндамицин (далацин, клиндовит, клензит С). Отмечается перекрестная резистентность ко всем макролидам и линкозамидам. В практическом руководстве по антиинфекционной химиотерапии указывается на опасность развития антибиотикорезистентности при лечении акне и рекомендуется отдавать предпочтение местным неантибактериальным препаратам при легком течении заболевания [14]. Длительная антибиотикотерапия может привести к суперинфекции грамотрицательными бактериями в виде пустулезного фолликулита с локализацией вокруг носа и в центральной части лица.

Итак, существенными недостатками антибиотиков являются снижение их эффективности при длительном применении из-за формирования к ним резистентности микроорганизмов. У пациентов со сформировавшейся резистентностью к местным формам антибиотиков отмечается невосприимчивость и к системной антибиотикотерапии.

В научной медицинской литературе отсутствуют сведения о возможной резистентности основных возбудителей акне к азелаиновой кислоте, которая по своей природе не относится к группе антибиотиков. Препараты азелаиновой кислоты обладают бактериостатической активностью в отношении *P. acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, снижают выработку жирных кислот, способствующих возникновению акне, уменьшают образование комедонов. Даже при длительном применении к ней не развивается резистентность со стороны микроорганизмов, участвующих в воспалительном процессе при угревой болезни. По этой причине препарат *Скиноren* можно использовать длительно, не опасаясь снижения чувствительности патогенной микрофлоры.

Таким образом, наличие уникального противомикробного действия — разобщение трансмембранного градиента pH, подавление транспорта необходимых нутриентов в бактерии *P.acnes* и *S. epidermidis*, а также отсутствие природных механизмов формирования устойчивости к действию азелаиновой кислоты исключают феномен толерантности/резистентности к терапии, что соответствует современному критерию удержания фармакологического действия.

Критерий совместимости с другими ЛС

Проблема взаимодействия ЛС является одной из наиболее актуальных в практической медицине. Нерациональное сочетание ЛС может приводить к тяжелым неблагоприятным последствиям и, как следствие, снижать не только эффективность, но и безопасность лечения. Лекарственные взаимодействия — фактор, который необходимо учитывать при выборе тактики лечения каждого больного.

Для азелаиновой кислоты отсутствуют практически значимые предпосылки для возможного лекарственного взаимодействия:

— система цитохрома P-450 не участвует в метаболизме азелаиновой кислоты;

— фракция связанного белками плазмы крови препарата не превышает 40%, что исключает вероятность конкуренции с другими соединениями за одни центры связывания белков-переносчиков;

— для выведения азелаиновой кислоты и ее метаболитов не используются транспортные/секреторные механизмы эпителия проксимальных канальцев почек.

Указанные особенности путей метаболизма и экскреции азелаиновой кислоты нашли отражение в инструкции по применению препарата *Скинорен*, в которой указано, что специфичные лекарственные взаимодействия не отмечены.

Таким образом, азелаиновая кислота полностью соответствует современному критерию совместимости с другими ЛС.

Критерий безопасности

По данным клинических исследований, переносимость *Скинорена* была заметно лучше, чем у препаратов сравнения [15, 16]. *Скинорен* не вызывал видимых системных эффектов. Местные нежелательные явления в виде небольшого раздражения кожи и эритемы в основном наблюдались в начале лечения и через несколько дней полностью исчезали. Они, по-видимому, связаны с кислотным характером азелаиновой кислоты и по своему характеру аналогичны эффектам молочной кислоты, которая способна раздражать нервные окончания кожи. Данные побочные эффекты азелаиновой кислоты встречаются у 5—10% пациентов (примерно в таком же количестве наблюдаются аналогичные реакции при воздействии только веществ, формообразующих кремовую основу).

При сравнении побочных эффектов азелаиновой кислоты (20%) при ее местном применении с другими противоугревыми средствами выявлено, что она вызывает местную эритему и шелушение примерно в 2 раза реже, чем крем третиноина (0,05%) и гель перекиси бензоила (5%).

Проблема фототоксичности противоугревых средств

Большинство препаратов для лечения акне относятся к группе фотосенсибилизирующих веществ (греческое phos, photos — свет, латинское sensibilis — чувствительный), т.е. способны вызывать при резорбтивном или местном действии повышение чувствительности кожи к воздействию солнечных или искусственных ультрафиолетовых (УФ) лучей. Фотосенсибилизирующие свойства лекарственных препаратов обусловлены их способностью поглощать свет (свойство хромофоров) [17].

Спектр электромагнитного излучения, испускаемого солнцем, можно разделить на следующие диапазоны: УФ-излучение (C, B, A), видимый свет (УФ-R), инфракрасное излучение и радиоволны. Наибольшей биологической активностью и повреждающим действием на кожу обладает УФ-излучение.

Существует три типа УФ-излучения: УФ-С — коротковолновое, УФ-В — средневолновое и УФ-А — длинноволновое (рис. 6). УФ-С-лучи задерживаются озоновым слоем стратосферы и не участвуют в развитии фототоксических реакций. УФ-В-лучи

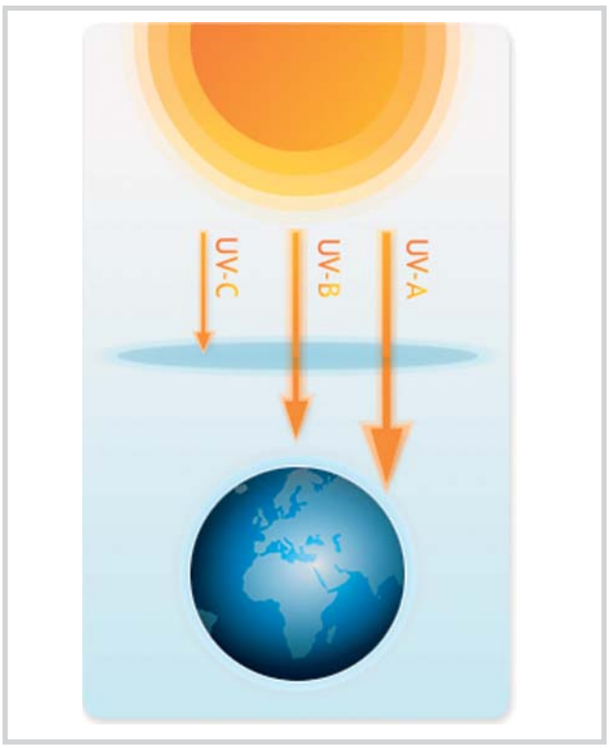

Рис. 6. **Спектр УФ-излучения.**

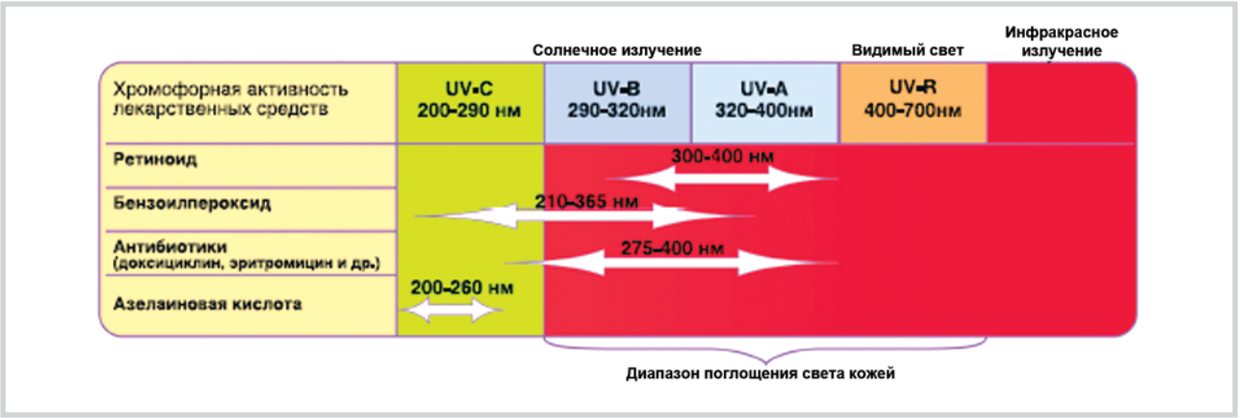

Рис. 7. **Фотосенсибилизирующие свойства ЛС, применяемых при акне.**

лишь частично задерживаются озоновым слоем и достигают поверхности земли, хотя практически не проникают через стекло. Более 70% этих лучей отражаются роговым слоем кожи, небольшая часть проникает в эпидермис, а около 10% — в верхние слои дермы, вызывая солнечные ожоги, злокачественные новообразования кожи, пигментацию. УФ-А-лучи не задерживаются озоновым слоем, проходят через стекло и роговой слой кожи глубоко в дерму, потенцируя действие УФ-В-лучей. В большинстве случаев именно они вызывают фоточувствительные реакции кожи.

Итак, чтобы лекарственный препарат мог иметь фотосенсибилизирующие свойства, он должен действовать в качестве хромофора, т.е. обладать способностью поглощать свет. В развитии данных реакций участвуют УФ-А-, УФ-В- и УФ-R-лучи. Поглощение света кожей находится в волновом диапазоне 290—700 нм. При этом большое значение имеет спектр абсорбции УФ-лучей лекарственным препаратом, наносимым на кожу. Фототоксические реакции возникают у 100% населения при приеме (нанесении на кожу) достаточной концентрации ЛС и воздействии света соответствующей длины волны, обладающей хромоформными свойствами. Таким образом, при назначении препаратов необходимо учитывать наличие или отсутствие у них фотосенсибилизирующих свойств. Как следует из рис. 7, спектр абсорбции всех ретиноидов находится в зоне УФ-А/УФ-В-лучей, что значительно ограничивает применение этих препаратов в период активного солнечного излучения (весна–лето), во время фототерапии, при посещении соляриев, а также у лиц с врожденной повышенной чувствительностью к солнечному свету. В случаях, когда невозможно избежать контакта с солнечным светом (УФ-излучением), следует использовать фотозащитные кремы и максимально закрытую одежду. Применение БПО в период активной инсоляции также не рекомендовано, так как он адсорбирует УФ-А-, УФ-В- и УФ-R-лучи. Клинический случай реакции фоточувствительности после применения ВПО был описан M. Jeanmougin и соавт. в 1983 г. [18]. Известно, что под воздействием УФ-В БПО распадается с образованием бензоильных и фенильных радикалов, обладающих высокой фотохимической активностью.

Из-за частого использования тетрациклины — самая частая причина развития фототоксических реакций, наибольшей фоточувствительностью обладает доксициклин. Все это существенно ограничивает применение препаратов, содержащих данный антибиотик в летний период [19, 20].

В отличие от других препаратов, используемых для лечения акне, азелаиновая кислота (*Скинорен* гель, крем) абсорбирует УФ-С-лучи, которые практически полностью рассеиваются в атмосфере и не участвуют в развитии фототоксических реакций. Именно поэтому ее препараты не обладают фотосенсибилизирующими свойствами и могут применяться вне зависимости от активности инсоляции, в том числе и в летний период.

Таким образом, азелаиновая кислота соответствует всем современным критериям рациональной фармакотерапии акне:

— несколько молекулярных мишеней действия лежат в основе плейотропного эффекта азелаиновой кислоты на основные звенья патогенеза акне;

— применение азелаиновой кислоты не сопровождается феноменами резистентности и отмены;

— для азелаиновой кислоты не отмечены клинически значимые лекарственные взаимодействия;

— препараты на основе азелаиновой кислоты характеризуются благоприятным профилем безопасности, отсутствие фототоксических осложнений позволяет использовать *Скинорен* в качестве препарата выбора в солнечный период.

Препараты азелаиновой кислоты (*Скинорен* гель 15%, *Скинорен* крем 20%) разрешены к применению для лечения акне у беременных и кормящих, что

свидетельствует об их системной безопасности и отсутствии тератогенного и эмбриотоксического действия, не имеют ограничений по возрасту, сочетаются с духами и косметическими средствами, что является дополнительным преимуществом при назначении женщинам 18—35 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Goulden V., Stables G., Cunliffe W.J.* Prelevance of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 577—580.
2. *White G.M.* Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1998; 39: S34—S37.
3. *Choi C., Lee D., Kim H.* The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 454—461.
4. *Goulden V., Clark S.M., Cunliffe W.J.* Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatol 1997; 136: 66—70.
5. *Lasek R.J., Chren M.M.* Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. Arch Dermatol 1998; 134: 454—458.
6. *Tan J.K., Li Y., Fung K.* Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. J Cutan Med Surg 2008; 12: 235—242.
7. *Ingram J.R., Grindlay D.J., Williams H.C.* Management of acne vulgaris: an evidence-based update. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 4: 351—354.
8. *Rasenack N., Müller B.W.* Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques. Pharm Dev Technol 2004; 9: 1: 1—13.
9. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.* Скинорен гель в терапии и профилактике акне. Клин дерматол и венерол 2007; 4: 40—43.
10. *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—330.
11. *Bojar R.A., Holland K.T., Cunliffe W.J.* The in vitro antimicrobial effects of azelaic acid upon Propionibacterium acnes strain P37. J Antimicrob Chemother 1991; 28: 6: 843—853.
12. *Thiboutot D., Gollnick H.* 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—S50.
13. *Simonart T., Dramaix M., De Maertelaer V.* Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. Br J Dermatol 2008; 158: 2: 208—216.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М 2002.
15. *Degitz K., Ochsendorf F.* Pharmacotherapy of acne. Exp Opin Pharmacother 2008; 9: 6: 955—971.
16. *Fluhr J.W., Degitz K.* Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: Suppl 1: S24—S30.
17. *Stein K.R., Scheinfeld N.S.* Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. Exp Opin Drug Saf 2007; 6: 431—443.
18. *Jeanmougin M., Pedreiro J., Bouche, J., Civatte J.* Phototoxic activity of 5% benzoyl peroxide in man. Use of a new methodology. Dermatologica 1983; 167: 19—23.
19. *Lankerani L., Baron E.D.* Photosensitivity to exogenous agents. J Cutan Med Surg 2004; 8: 424—431.
20. *Ortonne J.P.* Depigmenting chemical agents. Ann Dermatol Venereol 1986; 113: 733—736.