Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 5, с. 589-594
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051589

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 5, pp. 589-594
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051589

Современные возможности топической терапии акне

© Е.В. МАТУШЕВСКАЯ[1], Е.В. ВЛАДИМИРОВА[1], Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ[2]

[1]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия;
[2]ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Люберцы, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены данные зарубежных и отечественных исследований по изучению патогенеза и лечения акне различной тяжести. В патогенезе акне одним из важных факторов является микробиологическая колонизация сальных желез *C. acnes* с последующим синтезом воспалительных и хемотаксических медиаторов, которые запускают воспалительные процессы в дерме. Выделены основные направления в лечении акне, основанные на международных и российских клинических рекомендациях. Для воздействия на различные звенья патогенеза акне и стадии процесса в настоящее время рекомендована комбинированная терапия с сочетанием различных препаратов (топические антибиотики, ретиноиды, бензоила пероксид). Определено место топических комбинированных препаратов с фиксированной комбинацией препаратов в терапии легкой и среднетяжелой форм акне. На основании проанализированных данных зарубежных и отечественных исследований показано, что применение комбинированных препаратов в терапии акне является эффективным, безопасным и соответствует требованиям современных принципов и стандартов лечения. Показан ряд преимуществ комбинированного препарата клиндамицин / бензоила пероксид перед другими наружными средствами для терапии акне. Высокая эффективность, безопасность и приверженность пациентов лечению позволяют рекомендовать комбинацию клиндамицин / бензоила пероксид к использованию в широкой практике врача-дерматовенеролога для лечения акне.

Ключевые слова: *акне, наружная терапия, клиндамицин, бензоила пероксид, комбинированные препараты, клиндамицин 1% / бензоила пероксид 5%.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Матушевская Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-4583-0617
Владимирова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-4123-4204
Матушевская Ю.И. — https://orcid.org/0000-0001-5995-6689
Автор, ответственный за переписку: Матушевская Е.В. — e-mail: matushevskaya@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Матушевская Е.В., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И. Современные возможности топической терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):589–594. https://doi.org/10.17116/klinderma202221051589

Current topical treatments for acne

© E.V. MATUSHEVSKAYA[1], E.V. VLADIMIROVA[1], YU.I. MATUSHEVSKAYA[2]

[1]Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;
[2]Lyubertsy Dermatovenerologic Dispansary, Lyubertsy, Moscow region, Russia

ABSTRACT

Results of foreign and domestic studies on acne pathogenesis and treatment are presented. In the pathogenesis of acne, one of important factors is the microbiological colonization of the sebaceous glands by C. acnes with subsequent production of inflammatory and chemotactic mediators that trigger dermis inflammation. The main directions in acne treatment based on international and Russian clinical guidelines are addressed. Combination therapy with different drugs (topical antibiotics, retinoids, benzoyl peroxide) is currently recommended to cover the different parts of acne pathogenesis and stages. The role of topical fixed-dose combination therapies for mild to moderately severe acne was described. Based on the analyzed results of the foreign and domestic studies, it is shown that acne treatment with combined medications is effective, safe, and complies with current treatment principles and standards. Several advantages of the clindamycin/benzoyl peroxide combination over other topical acne therapies were shown. The high efficacy, safety, and patient compliance to treatment allow the clindamycin/benzoyl peroxide combination to be recommended for acne treatment in the general practice of the dermatovenerologist.

Keywords: *acne, topical therapy, clindamycin, benzoyl peroxide, combination therapies, clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5%.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Matushevskaya E.V. — https://orcid.org/0000-0003-4583-0617
Vladimirova E.V. — https://orcid.org/0000-0002-4123-4204
Matushevskaya Yu.I. — https://orcid.org/0000-0001-5995-6689
Corresponding author: Matushevskaya E.V. — e-mail: matushevskaya@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Matushevskaya EV, Vladimirova EV, Matushevskaya YuI. Current topical treatments for acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(5):589–594. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051589

Введение

Акне (AV) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи, поражающее людей всех полов и этнических групп. По распространенности среди всех заболеваний акне занимает 8-е место в мире, по распространенности среди заболеваний кожи — 2-е место после экземы [1]. Чаще всего акне наблюдают у подростков в пубертатном периоде (85%), причем чаще страдают мальчики, особенно более тяжелыми формами акне [2]. Во многих случаях акне приобретает хроническое течение. Во взрослом возрасте акне сохраняется у 50% пациентов. Семейный анамнез связан с более высоким риском развития тяжелой формы акне. На тяжесть акне также могут влиять факторы окружающей среды, диета, а тяжелая форма заболевания связана с рядом коморбидных состояний [3].

Акне и клинические проявления постакне (рубцы, поствоспалительная гиперпигментация) негативно влияют на самовосприятие, социальные взаимодействия и показатели качества жизни (КЖ) [4, 5]. КЖ пациентов с акне значительно снижено, а влияние акне на социальные, эмоциональные и психологические функции более негативное по сравнению с астмой и эпилепсией [6]. Этот эффект может усиливаться у пациентов-лесбиянок, геев, бисексуалов, трансгендеров и других (LGBTQ+), которые уже подвержены повышенному риску развития психологического стресса, депрессии, риску самоубийства [7, 8].

Раннее, эффективное и безопасное лечение — основной фактор в решении проблемы акне [9]. Одной из причин, негативно влияющих на результаты лечения, является низкая приверженность лечению [10]. Росту приверженности способствуют такие факторы, как повышение эффективности и упрощение схемы лечения, снижение риска развития побочных эффектов и экономического бремени. С учетом негативных последствий акне и низких показателей приверженности остается актуальным поиск методов терапии, которые приводят к более высокой эффективности и улучшению комплаентности.

Терапия акне

Акне — это хроническое воспалительное и иммуноопосредованное заболевание пилосебационного комплекса. В патогенезе акне участвует множество факторов. Повышенный уровень андрогенов в период полового созревания, повышенная секреция кожного сала и аномальная гиперпролиферация кератиноцитов приводят к развитию микрокомедонов. Микробиологическая колонизация сальных желез была идентифицирована как основной фактор разрушения фолликулярного эпителия, в котором *C. acnes* инициируют выработку воспалительных и хемотаксических медиаторов, запускающих воспалительные процессы в дерме [11—13]. В работах A.H. Jeremy и соавт., E.A. Tanghetti [14, 15] приведены данные, которые свидетельствуют о том, что воспаление присутствует на всех стадиях развития акне. Остаются неясными точная последовательность событий и взаимодействие между этими процессами и другими возможными факторами (гены, диета, курение, УФО и т.д.) [16].

В связи с высоким уровнем заболеваемости и нарастающей антибиотикорезистентностью по прежнему актуальны вопросы выбора оптимального лечения акне. В настоящее время доступен широкий спектр топических и системных методов лечения акне [17—19]. Местные методы лечения, включая бензоила пероксид (BPO), ретиноиды, антибиотики и салициловую кислоту, могут быть использованы как препараты первой линии для лечения невоспалительных (ретиноиды и салициловая кислота) или воспалительных (антибактериальные препараты и антибиотики) высыпаний акне легкой и средней степени тяжести.

Для лечения акне разрабатывается все более широкий спектр немедикаментозных подходов. Для лечения комедонального акне рекомендуется применение химического пилинга с гликолевой, салициловой или трихлоруксусной кислотой низкой концентрации [20, 21]. Удаление комедонов, электрокоагуляция и криотерапия представляют собой другие варианты лечения комедонального акне. Кроме того, акне можно лечить с помощью фотодинамической терапии, используя местную 5-аминолевулиновую кислоту вместе с различными источниками света (синий, красный, интенсивный импульсный) или лазерами (импульсный краситель, красный диод с длиной волны 635 нм), а также метиламинолевулинат плюс красный свет. Синий или интенсивный импульсный свет и лазеры, такие как импульсный краситель, 1320-нм неодим-иттрий-алюминиевый гранат (Nd:YAG) и особенно 1450-нм лазерный диод, могут быть терапевтически полезными при воспалительных акне [22].

Для повышения терапевтической эффективности, безопасности, приверженности пациента, уменьшения риска резистентности к антимикробным средствам рекомендован мультимодальный подход в терапии акне. Для воздействия на различные звенья патогенеза акне и стадии процесса в настоящее время рекомендована комбинированная терапия с сочетанием различных препаратов [17, 18]. Глобальный альянс рекомендует для повышения эффективности топических ретиноидов комбинировать их с противомикробными препаратами, топические антибиотики использовать в сочетании с BPO, чтобы свести к минимуму развитие резистентности к *C. acnes* [18]. Продолжительность использования топических антибиотиков должна быть ограничена 3—4 мес.

Топические антибиотики, включая клиндамицин, обладают бактерицидным и противовоспалительным свойством и рекомендованы как терапия первой линии при акне, особенно у пациентов с воспалительным компонентом. Клиндамицин — это линкозамидный антибиотик, который ингибирует синтез бактериального белка, препятствуя транслокации рибосом. Кроме того, клиндамицин снижает выработку свободных жирных кислот (путем ингибирования липазы) и ингибирует хемотаксис лейкоцитов и провоспалительных цитокинов [23]. Применение топических антибиотиков в сочетании с BPO минимизирует возможность развития резистентности к *C. acnes* и приводит к аддитивным эффектам [24]. C.N. Burkhartet и соавт. ранее сообщали о синергической активности BPO и некоторых антибиотиков, таких как клиндамицин [25].

BPO оказывает первичное бактерицидное действие при акне, обладает умеренной противовоспалительной и комедолитической активностью. BPO имеет липофильные свойства, концентрируется в сальных железах с образованием бензойной кислоты и активных форм кислорода [26, 27]. BPO воздействует на *C. acnes* (путем ингибирования синтеза бактериальных белков и нуклеотидов), метаболические пути и митохондриальную активность [25]. Этот механизм позволяет использовать BPO в качестве долгосрочного лечения акне либо в виде монотерапии, либо в комбинации с местными антибиотиками без риска развития бактериальной резистентности. О резистентности BPO к *C. acnes*, которая обычно развивается во время монотерапии местными антибиотиками, не сообщалось. Эффективность BPO в качестве монотерапии или комбинированного лечения практически не отличается от эффективности адапалена или клиндамицина [28]. При беременности BPO может быть рекомендован в качестве базовой терапии, при воспалительных акне применяется комбинация топических антибиотиков (эритромицин или клиндамицин) с BPO [29].

Комбинированная терапия может быть назначена в виде отдельных препаратов или в виде фиксированных комбинаций в одном продукте [30]. Для лечения акне доступны ряд комбинированных препаратов с фиксированными дозами для местного применения, включая комбинации клиндамицина с BPO (C/BPO) и адапалена с BPO (A/BPO) [31].

Метаанализ эффективности и безопасности комбинированных препаратов в лечении акне

В 2021 г. B. Stuart и соавт. провели сетевой метаанализ более 40 исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности и переносимости топических препаратов различных групп и плацебо, а также между собой при лечении акне [32]. В исследование были включены данные CENTRAL, MEDLINE, Embase and World Health Organization Trials Registry. Исследования с малыми выборками исключены из метаанализа. Конечные критерии сравнения включали изменение количества высыпаний, глобальную оценку исследователя (IGA), изменение качества жизни (Skindex-16, Skindex-29, Cardiff Acne Disability Index) и общее количество нежелательных явлений. Риск отклонения оценивали с помощью инструмента Cochrane Risk of Bias, а уверенность в доказательной силе — с помощью CINeMA. В результате проанализированы данные 81 статьи, в которых сообщалось о 40 клинических исследованиях с участием в общей сложности 18 089 пациентов. Показано, что комбинации C/BPO и A/BPO признаны более эффективными, чем только BPO или адапален. Число пациентов, отказавшихся от лечения из-за нежелательных явлений, было малым для всех видов лечения. Показатели отмены несколько выше для A/BPO или C/BPO, чем для BPO или только для адапалена. Все данные по обоим параметрам удовлетворяли статистически значимым различиям. Авторы сделали вывод, что для лечения акне можно применять топические препараты разных групп, однако комбинированные препараты C/BPO и A/BPO более эффективны.

Ряд исследований посвящены изучению сравнительной эффективности и переносимости комбинированных препаратов, а также комбинированной терапии и монотерапии. M. Schaller и соавт. в многоцентровом рандомизированном исследовании определяли в параллельных группах эффективность и переносимость комбинированного препарата с фиксированной комбинацией клиндамицин фосфат 1% / бензоилпероксид 3% и монотерапии с применением азелаиновой кислоты 20% (AzA) в лечении акне легкой и средней степени тяжести [33]. В результате исследования, авторы констатировали, что препарат C/BPO продемонстрировал более выраженную эффективность, лучший профиль переносимости и качества жизни по сравнению с AzA.

В двух исследованиях проводили прямое сравнение комбинированных препаратов с фиксированным составом. Так, в рандомизированном слепом split-face-исследовании P. Gonzalez и соавт. изучали сравнительную переносимость и эффективность комбинаций клиндамицин 1% / BPO 5% гель и адапален 0,1% / BPO 2,5% гель для лечения акне [34]. В исследовании приняли участие 48 пациентов с акне на лице, препараты назначали 1 раз в день в течение первых 2 нед лечения. Проанализированы эффективность, переносимость, безопасность лечения, а также удовлетворенность пациентов с применением глобальной оценки исследователя (IGA) и оценки качества жизни Skindex-29. Исследователи установили, что оба препарата, C/BPO и A/BPO, показали одинаковую эффективность лечения. Однако на 1-й не-

деле лечения эффективность С/ВРО была статистически выше, чем А/ВРО. Оба препарата хорошо переносились, серьезных неблагоприятных явлений (AEs) не отмечено, но последующий анализ показал, что связанные с лечением AEs, включая раздражение, сухость и эритему, значительно реже встречались при применении С/ВРО. Авторы сделали вывод, что у С/ВРО лучший профиль переносимости, чем у А/ВРО. Удовлетворенность лечением у пациентов была самой высокой при применении С/ВРО.

Во втором исследовании C.C. Zouboulis и соавт. изучали эффективность, переносимость и безопасность двух комбинированных гелей с фиксированными дозами для лечения акне на лице: клиндамицин 1% / ВРО 5% гель с увлажняющими наполнителями и адапален 0,1% / ВПО 2,5% гель [35]. После 12 нед лечения отмечено, что оба препарата обладают одинаковой эффективностью при лечении воспалительных и невоспалительных поражений акне. Несмотря на общий схожий профиль эффективности, С/ВРО переносился лучше и был безопаснее, чем А/ВРО. Нежелательные явления, связанные с лечением, отмечены у 48,4% (92/190) пациентов в группе С/ВРО и у 78,6% пациентов (151/192) в группе А/ВРО. Исследователи сделали вывод, что С/ВРО обеспечивает лучший общий успех лечения за меньшее время в сочетании со значительно лучшим профилем переносимости и заметно лучшим профилем безопасности.

Зарубежные исследователи рассматривают вопрос сравнительной эффективности комбинированной терапии в виде отдельных препаратов и фиксированной комбинации в терапии акне. Анализ данных литературы (поиск по Ovid MEDLINE, EMBASE и базе данных Cochrane Library), представленных в обзоре R. Gamble и соавт., показал: нет доказательств того, что комбинированная терапия в виде отдельных препаратов превосходит фиксированную комбинацию или уступает ей по эффективности [30]. Первый вариант лечения — с применением комбинированной терапии — является менее дорогостоящим, а второй вариант лечения — с применением комбинированных препаратов с фиксированной комбинацией — потенциально повышает комплаентность и приверженность пациента.

Противовоспалительное действие наружного препарата связано не только с действующим веществом, но также и с составом основы, который влияет на показатели трансэпидермальной потери воды (TEWL) и влажности кожи [36]. В многоцентровом рандомизированном слепом исследовании определяли в параллельных группах эффективность, переносимость и приверженность лечению акне с применением комбинированного препарата с фиксированной комбинацией клиндамицин фосфат 1,2% / ВРО 3% в форме комбинированного геля и комбинированную терапию 0,1% гелем адапалена и 1,2% гелем клиндамицина фосфата (А+С) [37]. По данным N. Hayashi и соавт., полученным при лечении 351 пациента с акне, фиксированная комбинация С/ВРО показала бóльшую эффективность с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с комбинированной терапией А+С. Оба метода лечения имели сопоставимую переносимость, но применение С/ВРО связано с меньшим общим уровнем побочных реакций (ADR), чем А+С (соответственно 17% и 37%). Исследователи предположили, что наличие в основе смягчающих (диметилполисилоксан) и увлажняющих (глицерин) наполнителей в комбинированном геле С/ВРО оказывает увлажняющий эффект и способствует сохранению целостности кожного барьера [38, 39]. Статистически значимо бóльшая доля пациентов, получавших терапию С/ВРО, по сравнению с пациентами, получавшими терапию А+С, сообщили о благоприятных показателях с точки зрения простоты применения, комфорта, удовлетворенности, сравнения с предыдущей терапией и о готовности продолжать использовать препарат С/ВРО. Оценка качества жизни (Skindex-16) также продемонстрировала, что лечение С/ВРО улучшило качество жизни пациентов в большей степени, чем комбинированная терапия А+С.

Заключение

В соответствии с российскими и международными рекомендациями наружная терапия является первой линией терапии легкой и среднетяжелой форм акне [17—19]. Анализ данных российских и зарубежных исследований, посвященных терапии акне, позволяет сделать вывод, что комбинированный препарат С/ВРО имеет ряд преимуществ перед другими наружными средствами для терапии акне. Высокая эффективность, быстрый эффект терапии в первые недели лечения, удобная схема применения, лучший профиль переносимости фиксированной комбинации С/ВРО повышает удовлетворенность пациентов выбранным препаратом и приверженность пациентов назначенному лечению и повышает эффективность терапии акне.

В РФ многие годы успешно применяется препарат *Зеркалин* в качестве противовоспалительного компонента топической терапии акне. Форма раствора данного препарата удобна в комплексной терапии акне с преимущественным поражением кожи в зонах роста волос, на обширных участках туловища, а также при единичных воспалительных элементах акне на лице. Быстрый терапевтический эффект при включении препаратов топического клиндамицина в схему терапии акне повышает комплаентность терапии [40].

В 2022 г. в РФ зарегистрирован новый комбинированный препарат для местной терапии акне — *Зеркалин Интенсив* («ЯДРАН», Хорватия). Препарат выпускается в форме геля и содержит два активных

ингредиента: клиндамицин 1% + бензоила пероксид 5%. Клиндамицин обеспечивает противовоспалительное, антибактериальное действие, BPO усиливает антибактериальное действие клиндамицина и дает дополнительный кератолитический эффект. Помимо этого, BPO снижает вероятность развития бактериальной резистентности к клиндамицину, что позволяет использовать *Зеркалин Интенсив* в качестве препарата первой линии при терапии акне легкой и средней степени тяжести. Вспомогательные компоненты геля *Зеркалин Интенсив* — глицерол (хумектант) и диметикон (силиконовый полимер) — увеличивают степень увлажнения кожи, способствуют защите кожи от сухости и раздражения, что повышает приверженность пациентов терапии. *Зеркалин Интенсив* также рекомендован для терапии тяжелых воспалительных акне у женщин, планирующих беременность, в соответствии с текущими профессиональными рекомендациями.

В настоящее время отечественными и зарубежными руководствами по лечению больных акне рекомендован мультимодальный подход с применением топических препаратов с сочетанием активных веществ (топические антибиотики и ретиноиды, бензоила пероксид, кератолитики) для воздействия на различные патогенные факторы акне. Комбинированная терапия акне характеризуется более высокой эффективностью, безопасностью и улучшением комплаентности по сравнению с монотерапией. Местная комбинированная терапия препаратами с фиксированной комбинацией компонентов является рекомендуемым подходом первой линии для лечения акне легкой и средней степени тяжести. Высокая эффективность, безопасность, отсутствие резистентности, высокая приверженность пациентов терапии позволяют рассматривать *Зеркалин Интенсив* гель как оптимальное топическое средство для лечения легкой и среднетяжелой форм акне.

Участие авторов:
Концепция и дизайн статьи: Е.В. Матушевская
Сбор и обработка материала: Е.В. Матушевская, Е.В. Владимирова, Ю.И. Матушевская
Написание текста: Е.В. Владимирова, Ю.И. Матушевская
Редактирование: Е.В. Матушевская

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study: E.V. Matushevskaya
Collecting and interpreting the data: E.V. Matushevskaya, E.V. Vladimirova, Yu.I. Matushevskaya
Drafting the manuscript: E.V. Vladimirova, Yu.I. Matushevskaya
Revising the manuscript: E.V. Matushevskaya

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-2223. MEDLINE: 2324560.
2. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013; 168(3):474-485. PMID: 23210645. https://doi.org/10.1111/bjd.12149
3. Stein Gold L, Baldwin HE, Lin T. Management of Severe Acne Vulgaris With Topical Therapy. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(11):1134-1138. PMID: 29141062.
4. Singam V, Rastogi S, Patel KR, Lee HH, Silverberg JI. The mental health burden in acne vulgaris and rosacea: An analysis of the US National Inpatient Sample. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(7):766-772.
5. Darji K, Varade R, West D, Armbrecht ES, Guo MA. Psychosocial impact of postinflammatory hyperpigmentation in patients with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(5):18-23.
6. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-S37. PMID: 12833004.
7. Gao Y, Wei EK, Arron ST, et al. Acne, sexual orientation, and mental health among young adults in the United States: A population based, cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):971-973.
8. Di Giacomo E, Krausz M, Colmegna F, et al. Estimating the risk of attempted suicide among sexual minority youths: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(12):1145-1152.
9. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne — an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):885-897. Epub 2020 Aug 01. PMID: 32744074. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637
10. Moradi Tuchayi S, Alexander TM, Nadkarni A, Feldman SR. Interventions to increase adherence to acne treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10: 2091-2096. PMID: 27784999; PMCID: PMC5067002. https://doi.org/10.2147/PPA.S117437
11. Pretsch A, Nagl M, Schwendinger K, Kreiseder B, Wiederstein M, Pretsch D, Genov M, Hollaus R, Zinssmeister D, Debbab A, Hundsberger H, Eger A, Proksch P, Wiesner C. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of endophytic fungi Talaromyces wortmannii extracts against acne-inducing bacteria. *PLoS One*. 2014;9(6):e97929. PMID: 24887557; PMCID: PMC4041568. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097929
12. Brown_SK, Shalita_AR. Acne vulgaris. *Lancet*. 1998;351(9119):1871-1876. MEDLINE: 9652685.
13. CunliEe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *British Journal of Dermatology*. 2000;142(6):1084-1091. MEDLINE:10848729.
14. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(1):20-27. MEDLINE: 12839559.
15. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology*. 2013;6(9):27-35. MEDLINE: 24062871.
16. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28; 379(9813):361-372. Epub 2011 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2012 Jan 28; 379(9813):314. PMID: 21880356. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8
17. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.e33.
18. Thiboutot DM, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1. Epub 2017 Nov 08. PMID: 29127053. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078

19. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016.
Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoj ekspress; 2016. (In Russ.).
20. Kempiak SJ, Uebelhoer N. Superficial chemical peels and microdermabrasion for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(3):212-220. PMID: 18786500.
https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.06.003
21. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(7):32-43. PMID: 20725555; PMCID: PMC2921757.
22. Rai R, Natarajan K. Laser and light based treatments of acne. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, & Leprology*. 2013;79(3):300-309. MEDLINE: 23619435.
23. Reddy NB, Nandimath MK. Comparison of clinical efficacy of topical clindamycin with adapalene and adapalene alone in treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Int J Pharm Bio Sci*. 2013;4:1079-1088.
24. Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(10):5-7. PMID: 21076800.
25. Burkhart CN, Specht K, Neckers D. Synergistic activity of benzoyl peroxide and erythromycin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2000;13(5):292-296. PMID: 10940820.
https://doi.org/10.1159/000029936
26. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(6):655-664. PMID: 20645527.
27. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;56(4):651-663. MEDLINE: 17276540.
28. Yang Z, Zhang Y, Lazic Mosler E, Hu J, Li H, Zhang Y, Liu J, Zhang Q. Topical benzoyl peroxide for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD011154. CD011154.pub2. PMID: 32175593; PMCID: PMC7077870.
https://doi.org/10.1002/14651858
29. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):254-262. PMID: 26957383.
https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.02.150165
30. Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A, Kindle S, Dellavalle RP. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):141-152. PMID: 22268388.
https://doi.org/10.2165/11597880-000000000-00000
31. Ghali F, Kang S, Leyden J, Shalita AR, Thiboutot DM. Changing the face of acne therapy. *Cutis*. 2009;83(2):4-15. PMID: 19363873.
32. Stuart B, Maund E, Wilcox C, Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Regas C, Newell D, Soulsby I, Tang KF, Finlay AY, Bucher HC, Little P, Layton AM, Santer M. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):512-525. Epub 2021 Jun 16. PMID: 33825196.
https://doi.org/10.1111/bjd.20080
33. Schaller M, Sebastian M, Ress C, Seidel D, Hennig M. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):966-973. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26915831.
https://doi.org/10.1111/jdv.13541
34. Gonzalez P, Vila R, Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of a randomized, single-blind, split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2012;11(4):251-260. PMID: 23174047.
https://doi.org/10.1111/jocd.12013
35. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alió AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2009;84(4):223-229. PMID: 19911678.
36. Aschoff R, Möller S, Haase R, Kuske M. Tolerability and Efficacy of Clindamycin/Tretinoin versus Adapalene/Benzoyl Peroxide in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(3):295-301. PMID: 33683070.
37. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol*. 2018;45(8):951-962. Epub 2018 June 15. PMID: 29905384; PMCID: PMC6099304.
https://doi.org/10.1111/1346-8138.14497
38. Draelos ZD, Callender V, Young C, Dhawan SS. The effect of vehicle formulation on acne medication tolerability. *Cutis*. 2008;82(4):281-284. PMID: 19055172.
39. Jones TM, Jasper S, Alió Sáenz AB. Bioavailability of Clindamycin From a New Clindamycin Phosphate 1.2%-Benzoyl Peroxide 3% Combination Gel. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(1):33-47. Epub 2013 Mar 04. PMID: 27121558.
https://doi.org/10.1002/cpdd.7
40. Сакания Л.Р., Плиева К.Т., Корсунская И.М. Комплаентность терапии заболеваний, сопровождающихся папуло-пустулезными высыпаниями. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;4:100-102.
Sakaniya LR, Plieva KT, Korsunskaya IM. Therapeutic compliance of the diseases associated with papulopustular rash. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;4:100-102. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma2016154108-110

Поступила в редакцию 03.08.2022
Received 03.08.2022
Принята к печати 10.09.2022
Accepted 10.09.2022