

Минолексин и его место в стандартах лечения вульгарных угрей

Е.С. Снарская¹, доктор мед. наук, профессор, кафедра кожных и венерических болезней ФПППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

Е.В. Кузнецова¹, аспирант, кафедра кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России;

М.Э. Минакова², главный врач КВД г. Раменское, Московская область.

¹ Кафедра кожных и венерических болезней (зав., проф. В.А. Молочков) ГБОУ ВПО ФППОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Кожно-венерологический диспансер (главный врач М.Э. Минакова), г. Раменское, Московская область

Установлено, что *Propionibacteria acne* способны взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как Толл-подобные (TLR) и протеазактивируемые рецепторы (PAR). В эпидермисе TLR экспрессируются на эпителиоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, макрофагах, моноцитах, гранулоцитах принимая непосредственное участие в формировании антимикробного ответа. Роль PAR в патогенезе угревой болезни состоит в индукции и усилении имеющегося воспалительного процесса посредством усиления экспрессии ИЛ-1 α , фактора некроза опухоли α , человеческого β -дефензина 2 (hBD2), матричных металлопротеиназ ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13. Таким образом, *Racne* принимают участие во многих процессах в патогенезе вульгарных угрей, включая воспаление, гиперкератоз и избыточную продукцию себума, что обуславливает необходимость его эрадикации и является важным компонентом комплексной терапии. Миноциклин Минолексин[®] (миноциклин) является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелых и тяжелых форм вульгарных угрей и включен в Европейские рекомендации по лечению. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах.

Ключевые слова: вульгарные угри; патогенез; Толл-подобные (TLR) и протеазактивируемые рецепторы (PAR); лечение; Миноциклин.

Основными факторами в патогенезе развития вульгарных угрей являются гиперпродукция кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, воспаление внутри и в окружности сальной железы и размножение бактерий *Propionibacteria acne* (*P. acne*) [1]. Механизм действия последних остается предметом детального изучения ученых (рис. 1).

Установлено, что *Racne* способны взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как Толл-подобные (TLR) и протеазактивируемые рецепторы (PAR) [2].

TLR (Toll-like receptor) – трансмембранные клеточные рецепторы, являются частью иммунной системы, а именно врожденного иммунитета, и располагаются в барьерных тканях (кожа и слизистые оболочки, пищеварительный тракт, легкие). В эпидермисе TLR экспрессируются на эпителиоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, макрофагах, моноцитах, гранулоцитах принимая непосредственное участие в формировании антимикробного ответа [3]. TLR распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) микроорганизмов (бактерий, дрожжеподобных грибов или вирусов) и нарушения в процессах рецепции приводят к дискоординации ответных реакции организма. Мутации в генах этих рецепторов повышают риск развития инфекционных заболеваний, а также хронических воспалительных заболеваний кожи [4].

При гистологическом исследовании биоптатов из очагов пораженной кожи больных вульгарными угрями, обнаружено повышение экспрессии TLR2 на макрофагах, локализованных вокруг волосяных фолликулов,

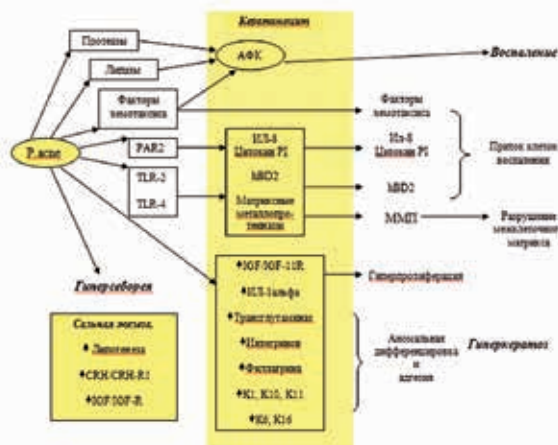


Рис. 1. Роль *P. acne* в патогенезе вульгарных угрей [3]

а также TLR4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения, причем установлено, что лигандом для TLR2 является основной компонент клеточной стенки *P. acnes* – пептидогикан, а для TLR4 – предположительно, липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* [5]. Поскольку пропионобактерии акне практически неуязвимы для нейтрофилов и моноцитов человека, то первичной реакцией является способность врожденного иммунитета подавлять агрессию возбудителя. Активность *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающую сальную железу. Устойчивость этих бактерий и дефект В-клеточного ответа, приводит к персистенции возбудителя и выработке еще большего количества цитокинов, возникает порочный круг и интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания. Посредством TLR2 происходит активация макрофагов в сальных фолликулах и моноцитов крови, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина 8 – ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), а также ферментов, расщепляющих триглицериды кожного сала на свободные жирные кислоты, раздражающие фолликулярные клетки, повышается экспрессия антимикробных пептидов себоцитов и кератиноцитов. *P. acnes* секретируют липазы, факторы хемотаксиса, порфирины, которые посредством генерации активных форм кислорода вызывают повреждение кератиноцитов и воспаление [4, 6].

Другим компонентом системы врожденного иммунитета являются PAR, чья экспрессия кератиноцитами также выявлена под влиянием экзогенных протеаз *P. acnes* [4]. PAR участвуют в регуляции барьерной функции эпидермиса, процессах воспаления, пигментации, зуда и заживления ран. Роль PAR в патогенезе угревой болезни состоит в индукции и усилении имеющегося воспалительного процесса посредством усиления экспрессии ИЛ-1 α , фактора некроза опухоли α , человеческого β -дефензина 2 (hBD2), матриксных металлопротеиназ ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13 [7]. hBD2 оказывает хемотаксический эффект в отношении нейтрофилов, а ММП участвуют в разрушении межклеточного матрикса, усиливая повреждение сально-волосяного фолликула и способствуя таким образом распространению воспалительного процесса в дерме [4].

Помимо воздействия на функцию кератиноцитов, *P. acnes* играет важную роль в продукции себума сальной железой, усиливая ее за счет активации липогенеза через кортикотропин-релизинг гормон (CRH/CRH-R1) и инсулинподобный фактор роста 1 (IGF/IGF-R) и их рецепторы. IGF, кроме того, усиливает пролиферацию кератиноцитов и участвует в регуляции их дифференцировки [4, 8].

CRH напрямую индуцирует синтез липидов и увеличивает экспрессию мРНК 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы – фермента, конвертирующего превращение дегидроэпиандростерона в тестостерон в себоцитах человека. Кроме того, CRH принимают участие в регуляции процесса воспаления путем прямого паракринного эффекта, реализующегося через

дегрануляцию тучных клеток, являющимися главными иммунными мишенями CRH [8].

Таким образом, *P. acnes* принимают участие во многих процессах патогенеза вульгарных угрей, включая воспаление, гиперкератоз и избыточную продукцию себума, что обуславливает необходимость его эрадикации и является важным компонентом комплексной терапии. Успешный выбор противоугревых препаратов и линий лечебного ухода за кожей основан прежде всего на квалифицированной оценке стадии заболевания с обязательным учетом индивидуальных особенностей каждого больного. При длительном течении заболевания с частыми обострениями процесса даже легкая и средняя степени тяжести акне могут привести к формированию симптомокомплекса постакне, при этом особую сложность в терапии представляет сочетание первичных островоспалительных элементов акне, возникающих на фоне вторичных изменений кожи. В таких случаях добиться выраженного косметического эффекта достаточно сложно и воздействовать на кожу следует последовательно и длительно, в течение нескольких сроков обновления эпителия. В лечении множественных диссеминированных папуло-пустулезных или инфильтративных, узловато-кистозных форм заболевания целесообразно проведение курса антибактериальной терапии [9]. Длительность применения системных антибиотиков обычно составляет 6–8 нед, (максимально 18 нед), при неэффективности которой целесообразно применение системных ретиноидов. Согласно Европейским рекомендациям (рис. 2) в лечении легких и средних форм

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АКНЕ, 2012				
Степень рекомендации	Системные антибиотики	Антибиотики в средней степени тяжести	Топические антибиотические препараты/уход за кожей	Топические ретиноиды/антибиотические препараты
Высокая степень рекомендаций	-	Адримин + БПО (Ф+) БТО + ацетилсалицилат (Ф+)	Изоотретиноин	Изоотретиноин
Средняя степень рекомендаций	Топический ретиноид (адапален)	Ацетилсалицилат или БТО Топический ретиноид (адапален) или Системный антибиотик + адримин	Системный антибиотик + адримин или Системный антибиотик + ацетилсалицилат или Системный антибиотик + БПО (Ф+)	Системный антибиотик + адримин или Системный антибиотик + ацетилсалицилат
Низкая степень рекомендаций	Ацетилсалицилат или БТО	Свой ретиноид или Дифгидрокортизон или Топический ретиноид + адримин (Ф+) Топический ретиноид + адримин (Ф+) Системный антибиотик + БТО или Системный антибиотик + ацетилсалицилат или Системный антибиотик + адримин + БПО (Ф+)	Системный антибиотик + БТО	Системный антибиотик + БПО или Системный антибиотик + адримин или Системный антибиотик + БПО (Ф+)
Альтернативное лечение для женщин	-	-	Третиноинев терапия + топический ретиноид или Третиноинев терапия + системный антибиотик	Прогестогенев терапия + системный антибиотик

Рис. 2. Европейские рекомендации по лечению вульгарных угрей

вульгарных угрей целесообразно сочетать пероральный прием антибиотиков с наружными средствами, содержащими ретиноиды или бензоил пероксид, у женщин возможно их сочетание с гормональной терапией. Кроме того, не следует назначать относящиеся к разным группам антибактериальные препараты для перорального и системного применения [10, 11].

Антибиотики группы тетрациклина, включающие доксициклин, тетрациклин, миноциклин, являются основными в схемах лечения акне [11]. Миноциклин является полусинтетическим антибиотиком 2-го поколения группы тетрациклинов. Антимикробный спектр миноциклина похож на доксициклин, однако Миноциклин проявляет большую ингибирующую активность по отношению к стафилококкам.

Миноциклин отличается целым рядом преимуществ и является препаратом первой линии в лечении вульгарных угрей.

Преимущества Минолексина (миноциклина):

Менее выраженные фотосенсибилизирующие свойства.

Фоточувствительность пациентов при применении препарата Минолексин миноциклин проявляется в меньшей степени, в отличие от других препаратов группы тетрациклинов, что позволяет проводить курс терапии данным препаратом в независимости от времени года [12, 13].

Комплаентность.

Миноциклин имеет удобный режим дозирования – суточная доза применяется в 1 или 2 приема, по сравнению с более частой схемой приема других представителей тетрациклинов.

При применении Минолексина (миноциклин) достигаются высокие концентрации действующего вещества в органах и тканях организма.

Концентрация в крови и тканях, как правило, от 2 до 4 раз выше, по сравнению с концентрацией при лечении другими препаратами группы тетрациклинов [14]. Эквивалентный уровень в крови и тканях достигается как при пероральном, так и при внутривенном способе введения. Миноциклин имеет длительный период полураспада (11–23 ч).

Минолексин (Миноциклин) имеет более широкий спектр антимикробной активности.

По отношению к ряду патогенов миноциклин проявляет гораздо большую противомикробную активность, чем другие тетрациклины. *In vitro* Миноциклин ингибирует рост золотистого и коагулазонегативного стафилококка, в частности метициллинрезистентного золотистого стафилококка и метициллинрезистентного штамма *S.epidermis* [15].

Низкая частота развития резистентности бактерий

Применение Минолексина (Миноциклин) практически не несет риска возникновения антибиотико-резистентных штаммов, в отличие от других представителей группы тетрациклинов, применение которых может

привести к развитию толерантности к проводимому лечению [16]. Одним из механизмов развития устойчивости к антибактериальным препаратам является увеличение липидного слоя клеточной стенки бактерии, что в свою очередь приводит к затруднению проникновения молекул антибиотика в клетку патогенов. Особенности химической структуры молекулы миноциклина делает его самым жирорастворимым антибиотиком среди всех тетрациклиновых антибиотиков и следовательно способным проникать через липидный слой бактерий.

F. Ochsendorf [17] показал, что резистентность антимикробной флоры к препаратам группы тетрациклина составляет 20%, а эритромицина – 50%, при чем доксициклин и миноциклин, вызывают меньше побочных эффектов, так как обладают большим периодом полураспада по сравнению с тетрациклином.

Высокая растворимость и всасываемость минимизируют эффект абсорбции пищи, что позволяет принимать препарат во время еды [10, 18].

В сравнении с тетрациклином и доксициклином, концентрация миноциклина в коже на 47% выше, чем в сыворотке крови, так как он отличается способностью к кумуляции в дерме, кроме того высокая липофильность препарата усиливает способность миноциклина проникать непосредственно в сальные железы, что обеспечивает быстрое наступление клинического улучшения [18].

Интерес представляет исследование *Torok H.* [19], включающее 233 пациента с различными степенями тяжести акне, получающих Минолексин (1,2 или 3 мг/кг миноциклина) или плацебо ежедневно в течение 12 нед. По итогам исследования оказалось, что число воспалительных элементов в группе, получающей лечение Минолексином, уменьшилось на 46,6–56,8%, причем не отмечено дозозависимого эффекта. Данное исследование подтверждает возможность дозирования препарата из расчета 1 мг на 1 кг массы тела больного ежедневно, одобренные *FDA (Food and Drug Administration)* в США в 2006 г. [10, 19]. Альтернативный режим дозирования препарата – 50–100 мг 1–2 раза в день.

Перспективное рандомизированное исследование, проведенное *G. Jung и соавт.* [20], с участием 45 пациентов с *acne vulgaris*, разделенных на 3 группы (группа А получала пробиотик, группа В – препарат, с действующим веществом миноциклин, группа С – препарат миноциклина в комплексе с пробиотиком) показало целесообразность включения в системную антимикробную терапию препаратов из группы пробиотиков для создания синергического противовоспалительного эффекта, а также профилактики потенциальных негативных последствий системного применения антибиотиков. Другое исследование, посвященное комбинации перорального приема препаратов с миноциклином с местным применением крема, содержащего 20% азелаиновой кислоты, акцентирует внимание на значительно меньшую частоту побочных местных эффектов, включающих жжение и зуд, в группе пациентов, сочетано применяющих данные препа-

раты (36,5% против 65,7%), что позволяет сделать вывод о высокой эффективности подобного режима лечения [21]. Таким образом, Минолексин (Миноцилин) является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелых и тяжелых форм *acne vulgaris* и включен в Европейские рекомендации по лечению угревой болезни. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах. Минолексин® «АВВА РУС» разрешен к применению у детей с 8 лет, обладает различными режимами дозирования (50–100 мг 1–2 раза в день или

1 мг/кг 1 раз в день), что позволяет минимизировать возможные побочные эффекты.

С 2014 г. препарат Минолексин зарегистрирован в РФ и стал доступен к широкому применению. С целью оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата мы начали исследование, включающее 60 пациентов в возрасте от 15 до 30 лет, страдающих вульгарными угрями различной степени тяжести и длительности заболевания. Оценку эффективности лечения будем проводить и с учетом мнения пациентов.

Литература

1. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.; Ютком; 2009: 23–49, 73–8.
2. Снарская Е.С. Роль Толл-подобных рецепторов (TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 2: 47–50.
3. Адаскевич В.П. Акне и розацеа. СПб.: издательство?; 2000: 35–48.
4. Beyot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28(3): 271–8. doi: 10.1111/jdv.12224.
5. Катунина О.Р. Функции Толл-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 2: 18–25.
6. Снарская Е.С. Инновационная программа лечебно-косметического ухода – от ретенционного до воспалительного акне. *Лечащий врач*. 2013; 10: 29–32.
7. Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., Jeon J.E., Yoon H.J., Jeong M.K., Lee S.H. *Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to Propionibacterium acnes*. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302(10): 745–56. doi: 10.1007/s00403-010-1074-z.
8. Ganceviciene R., Böhm M., Fimmel S., Zouboulis C.C. *The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris*. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1(3): 170–6.
9. Кубанова А.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Литера; 2007: 258–64.
10. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 4: 4–10.
11. Кубанова А.А. Клинические рекомендации по ведению больных акне. М.: ДЭКС-Пресс; 2010: 6–26.
12. Glette J., Sandberg S. *Phototoxicity of tetracyclines as related to singlet oxygen production and uptake by polymorphonuclear leukocytes*. *Biochem Pharmacol.* 1986; 35(17): 2883–5.
13. Bjellerup M., Ljunggren B. *Photohemolytic potency of tetracyclines*. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 84(4): 262–4.
14. Saivin S., Houin G. *Minocycline clinical pharmacokinetics*. *Clin. Pharmacokinet.* 1988; 15(6): 355–66.
15. Qadri S.M., Halim M., Ueno Y., Saldin H. *Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to minocycline and other antimicrobials*. *Chemotherapy*. 1994; 40(1): 26–9.
16. Eady E.A., Jones C.E., Gardner K.J., Taylor J.P., Cove J.H., Cunliffe W.J. *Br. J. Dermatol.* 1993; 128(5): 556–60. нет названия статьи
17. Ochsendorf F. *Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris*. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006; 4(10): 828–41.
18. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. *Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives*. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4(2): 40–7.
19. Torok H.M. *Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years*. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6(7): 19–22.
20. Jung G.W., Tse J.E., Guiha I., Rao J. *Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne*. *J. Cutan. Med. Surg.* 2013; 17(2): 114–22.
21. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. *Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne*. *Eur. J. Dermatol.* 2001; 11(6): 538–44.