

# Клинический опыт применения комбинации адапалена 0,1% и метронидазола 1% в наружной терапии акне

Ю. А. Новиков, Е. Ю. Зубарева, Н. Н. Семенова,  
Т. Н. Поляева, Е. В. Радул,  
О. В. Правдина, Л. Р. Кунгурова



## Клинический опыт применения комбинации адапалена 0,1% и метронидазола 1% в наружной терапии акне

Ю.А. Новиков<sup>1</sup>, Е.Ю. Зубарева<sup>1</sup>, Н.Н. Семенова<sup>2</sup>, Т.Н. Поляева<sup>2</sup>, Е.В. Радул<sup>1</sup>,  
О.В. Правдина<sup>1</sup>, Л.Р. Кунгурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

<sup>2</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Омск, Россия

## Clinical experience with the combination of adapalene 0.1% and metronidazole 1% in topical acne therapy

Yu.A. Novikov<sup>1</sup>, E.Yu. Zubareva<sup>1</sup>, N.N. Semenova<sup>2</sup>, T.N. Polyayeva<sup>2</sup>, E.V. Radul<sup>1</sup>,  
O.V. Pravdina<sup>1</sup>, L.R. Kungurova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Omsk, Russia

**Обоснование.** Акне – распространенное хроническое заболевание со значительным ухудшением качества жизни. Антибиотики играют в лечении ключевую роль. Однако появление новых устойчивых штаммов возбудителей или перекрестной резистентности, развитие различных побочных эффектов и плохая переносимость терапии служат фактором, иногда ограничивающим ее применение. Для успешного лечения акне необходим тщательный подбор средств в соответствии с клинической картиной и индивидуальными потребностями пациента. Многие исследователи утверждают, что микробиота кишечника может быть вовлечена в патогенный процесс акне и актуальны новые методы лечения на основе микробиома. Существует весьма ограниченное число исследований по применению метронидазола в наружной терапии акне.

**Цель исследования:** изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил А (комбинация адапалена 0,1% и метронидазола 1%) в терапии больных акне средней степени тяжести.

**Методы.** Проведено прямое открытое неконтролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил А. В исследовании продолжительностью 8 недель приняли участие 30 больных акне средней степени тяжести. Наносили гель Метрогил А на пораженные угревой сыпью участки лица 1 раз в сутки перед сном. По окончании лечения пациенты проходили опрос об их удовлетворенности назначенной терапией.

**Результаты.** К 8-й неделе наблюдения 8 (27%) пациентами достигнуто значительное клиническое улучшение, 22 (73%) – клиническое улучшение. Выявленные побочные эффекты терапии в виде легкого жжения у 12 (40%) пациентов и умеренной сухости кожи у 22 (73%) купировались применением дерматокосметики.

**Выводы.** Полученные клинические результаты свидетельствуют, что комбинация адапалена 0,1% и метронидазола 1% эффективна в терапии больных акне средней степени тяжести, имеет высокий профиль безопасности и переносимости.

**Ключевые слова:** акне, микробиом, кожа, кишечник, метронидазол

**Для цитирования:** Новиков Ю.А., Зубарева Е.Ю., Семенова Н.Н., Поляева Т.Н., Радул Е.В., Правдина О.В., Кунгурова Л.Р. Клинический опыт применения комбинации адапалена 0,1% и метронидазола 1% в наружной терапии акне. Фарматека. 2022;29(8): . doi: 10.18565/pharmateca.2022.8.00-00

**Background.** Acne is a common chronic disease with a significant deterioration in the quality of life. Antibiotics play a key role in treatment. However, the emergence of new resistant or strains of pathogens cross-resistance, the development of various side effects and poor tolerability of therapy are factors that sometimes limit its use. Successful acne treatment requires careful selection of medicines in accordance with the clinical picture and the individual needs of the patient. Many researchers argue that the gut microbiota may be involved in the pathogenic process of acne and new microbiome-based therapies are relevant. There are a very limited number of studies on the use of metronidazole in the topical treatment of acne.

**Objective.** Evaluation of the clinical efficacy, safety and tolerability of Metrogyl A gel (a combination of adapalene 0.1% and metronidazole 1%) for topical use in the treatment of patients with moderate acne.

**Methods.** A direct, open, single-arm study of the efficacy, safety and tolerability of Metrogyl A gel for topical use was carried out. Thirty patients with moderate acne were included in the 8-week study. Metrogyl A gel was applied to acne-affected areas of the face 1 time a day at bedtime. At the end of treatment, patients were surveyed about their satisfaction with the prescribed therapy.

**Results.** By the 8th week of follow-up, 8 (27%) patients achieved significant clinical improvement, 22 (73%) – clinical improvement. The identified side effects of therapy in the form of a slight burning sensation in 12 (40%) patients and moderate dryness of the skin in 22 (73%) were stopped by the use of dermatocosmetics.

**Conclusion.** The clinical results obtained indicate that the combination of adapalene 0.1% and metronidazole 1% is effective in the treatment of patients with moderate acne and has a high safety and tolerability profile.

**Keywords:** *acne, microbiome, skin, intestines, metronidazole*

**For citations:** Novikov Yu.A., Zubareva E.Yu., Semenova N.N., Polyeva T.N., Radul E.V., Pravdina O.V., Kungurova L.R. Clinical experience with the combination of adapalene 0.1% and metronidazole 1% in topical acne therapy. *Farmateka*. 2022;29(8): . (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.8.00-00

## Введение

Акне — это распространенное воспалительное заболевание кожи. Важную роль в развитии дерматоза играет взаимодействие между микробами кожи и иммунитетом хозяина, при этом у пациентов с акне обнаруживаются возмущенный микробный состав и активность. Расширенный метагеномный анализ показал, что кожная микробиота у пациентов с и без акне различается на уровне вирулентно-специфической линии [1]. В патогенезе акне кроме увеличения продукции секрета сальных желез, фолликулярного гиперкератоза и колонизации микроорганизмов развивается воспалительный процесс в области сально-волосяного фолликула. Триггером воспаления могут быть бактерии *Cutibacterium acnes*, которые посредством активации Toll-like-рецепторов, рецепторов протеаз (PAR-2), индукции дефензинов (антимикробных пептидов) стимулируют секрецию следующих цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), -8, -12 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , приводят к аккумуляции в коже воспалительных клеток и нарушению десквамации кератиноцитов в области протоков сальных желез [2]. В то же время образование комедонов и развитие воспаления могут происходить и в стерильных условиях. Формирование акне в асептической среде является результатом активации пероксидаз липидами кожного сала или развития воспаления по рефлекторному механизму при выделении нейропептидов нервными окончаниями на фоне стресса [3].

Акне также имеет тесные связи с желудочно-кишечным трактом, и многие утверждают, что микробиота кишечника может быть вовлечена в патогенный процесс. Например, было выдвинуто предположение, согласно которому эмоции стресса (депрессия и тревога) усугубляют акне, изменяя микробиоту кишечника и увеличивая

его проницаемость, потенциально способствуя воспалению кожи [1].

Только несколько исследователей изучали кишечную флору пациентов с акне. Первое такое исследование проведено в 1955 г., в котором сравнивали присутствие потенциально патогенных бактерий у 10 пациентов с акне с таковым у лиц без акне [4]. Примечательно, что виды *Bacteroides*, которые увеличиваются в условиях стресса, часто выделялись у пациентов с акне. В российском исследовании сообщалось, что пациенты с акне демонстрируют заметно отличающуюся кишечную флору по сравнению с контролем без акне [5]. В исследовании Y. Den et al. [6] пациенты с акне демонстрировали более низкое разнообразие кишечной микробиоты и более высокое соотношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes*, что является энтеротипом западной диеты. Много доказательств указывают на то, что западная диета с низким содержанием клетчатки и высоким содержанием жиров вызывает фундаментальные изменения в кишечной микробиоте, способствуя метаболическим и воспалительным заболеваниям кожи [7]. Считается, что это стимулирует повышенную цитоплазматическую экспрессию метаболического фактора транскрипции фокхел-бокса (FoxO1) — датчика состояния питания клеток. FoxO1 запускает в конечном счете млекопитающую мишень рапамицинового комплекса-1 (mTORC1), управляющего метаболизмом и пролиферацией клеток для опосредованной гиперпролиферации сальных желез, липогенеза и гиперплазии акроинфундибулярных кератиноцитов, тем самым способствуя развитию акне [2, 8].

Хотя еще не полностью известен механизм, с помощью которого микробиота кишечника влияет на гомеостаз кожи, по-видимому, происходит модулирующее влияние на системный иммунитет [9]. Кроме того,

данные свидетельствуют о том, что кишечная флора может влиять на кожу более непосредственно, транспортируя кишечную микробиоту [1, 9, 10]. При нарушении барьера кишечная микробиота и ее метаболиты быстро попадают в кровоток, накапливаются в коже и нарушают микробный баланс [9].

Адапален — метаболит ретиноида, действующего на патологический механизм развития акне. В результате действия адапалена 0,1% происходит снижение «сцепленности» эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение образования микрокомедонов. Адапален оказывает противовоспалительное действие *in vivo* и *in vitro*, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления, угнетает хемотактический и хемокинетический ответы полиморфноядерных лейкоцитов человека и подавляет метаболизм арахидоновой кислоты до медиаторов воспаления и экспрессию Toll-подобных рецепторов [11].

Метронидазол представляет собой синтетическое противомикробное средство широкого спектра действия из группы имидазолов. Препарат активен в отношении анаэробных бактерий. Механизм лечебного действия топического метронидазола полностью не изучен. При местном применении этот препарат эффективен в лечении вульгарных акне [7]. Метронидазол 1% обладает антиоксидантной активностью. Установлено, что он значительно снижает продукцию нейтрофильными лейкоцитами активных соединений кислорода, гидроксильных радикалов и пероксида водорода, которые являются потенциальным оксидантом, способным вызывать повреждение тканей в месте воспаления. Кроме того, спектр действия метронидазола включает *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*,

Рис. 1. Больная С., 29 лет. Акне средней степени тяжести (до лечения)



Рис. 2. Больная С., 29 лет. Акне средней степени тяжести (до лечения).  
Диагностическая дерматоскопия



Рис. 3. Больная С., 29 лет. Акне средней степени тяжести, значительное клиническое улучшение (8 недель лечения).  
Выражена поствоспалительная пигментация



Рис. 4. Больная С., 29 лет. Акне средней степени тяжести, значительное клиническое улучшение (8 недель лечения).  
Диагностическая дерматоскопия



*Bacteroides vulgatus*), которые нарушают микробный баланс кожи пациентов с акне в условиях стресса [12].

Комбинация топических ретиноидов, обладающих комедонолитическим и противовоспалительным действиями, и метронидазола для наружного применения может быть эффективной в терапии акне легкой и средней степени тяжести [2, 12, 13].

**Цель исследования:** изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Метрогил А (комбинация адапалена 0,1% и метронидазола 1%) в терапии больных акне средней степени тяжести.

## Методы

На кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ, на клинической базе БУЗОО ККВД проведено прямое открытое неконтролируемое исследование. Под наблюдением находились 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 18 до 42 лет с клинически установленным диагнозом «акне средней степени тяжести». Средний возраст больных составил  $22,6 \pm 4,28$  года, средняя продолжительность заболевания акне в исследуемой популяции –  $3,03 \pm 1,54$  года (диапазон – 2–5 лет). Пациенты ( $n=30$ ) наносили гель Метрогил А тонким слоем на пора-

женные угревой сыпью участки лица 1 раз в сутки перед сном на чистую сухую кожу. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания, другие заболевания дерматологического профиля, наличие системных аутоиммунных заболеваний, лечение акне другими системными и топическими препаратами, индивидуальная гиперчувствительность к адапалену и метронидазолу.

Общая продолжительность наблюдения составила 8 недель, включила первичный клинический и контрольный осмотры на 4-й и 8-й неделях лечения. Число воспалительных и невоспалительных поражений, наличие эритемы и любых возможных осложнений/побочных эффектов оценивалось и документировалось при каждом посещении квалифицированным дерматологом. При последнем посещении пациенты проходили опрос об их удовлетворенности лечением.

У всех ( $n=30$ ) пациентов диагностирована средняя степень тяжести акне: расширенные поры, сальный блеск, наличие комедонов открытого и закрытого типов, более 20 папуло-пустулезных элементов (классификация акне по степени тяжести G. Plewig, A.M. Kligman, 2004), явления стойкой эритемы и поствоспалительной пигментации (рис. 1, 2, 5, 7). При клиническом осмотре патологического процесса оценивались критерии клинической эффективности: уменьшение признаков воспаления, регресс элементов, уменьшение явлений фолликулярного гиперкератоза.

Для оценки клинической эффективности терапии на завершающем этапе (через 8 недель) использовали следующие критерии:

- клиническое выздоровление – полный регресс первичных элементов сыпи на коже;
- значительное клиническое улучшение – уменьшение числа воспалительных и невоспалительных элементов сыпи на коже не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными;
- клиническое улучшение – снижение числа воспалительных и невоспали-

тельных элементов сыпи на коже не менее чем на 25% и не более чем на 75% по сравнению с исходным состоянием;

- отсутствие эффекта – уменьшение числа воспалительных и невоспалительных элементов сыпи на коже менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение – отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

## Результаты

В результате проведенной терапии у всех (n=30) больных на 8-й неделе отмечена положительная динамика кожного процесса (рис. 1). У 8 (27%) пациентов достигнуто значительное клиническое улучшение (рис. 2, 4), у 22 (73%) – клиническое улучшение (рис. 6, 8). Побочных эффектов, требующих отмены препарата, за отчетный период выявлено не было. Побочными эффектами терапии были легкое жжение у 12 (40%) пациентов и умеренная сухость кожи у 22 (73%). Данные проявления легко купировались применением профессиональной дерматокосметики, что позволило всем пациентам завершить период исследования. По окончании терапии у большинства (n=28) пациентов наблюдались остаточные явления в виде поствоспалительной пигментации (рис. 3), что потребовало дополнительной терапии препаратами, блокирующими активность тирозиназы, например, на основе азелаиновой кислоты. При последнем посещении 96% пациентов заявили, что они удовлетворены результатами лечения.

## Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что комбинация метронидазола с адапаленом является эффективным и безопасным топическим средством для лечения акне. Существует лишь ограниченное число исследований, в которых изучалось влияние местного применения метронидазола пациентами с акне и результаты были переменными [12].

*C. acnes* традиционно считается устойчивым к метронидазолу микро-

Рис. 5. Больная М., 32 года. Акне средней степени тяжести (до лечения)



Рис. 6. Больная М., 32 года. Акне средней степени тяжести, клиническое улучшение (8 недель лечения)



Рис. 7. Больной К., 19 лет. Акне средней степени тяжести (до лечения)



Рис. 8. Больной К., 19 лет. Акне средней степени тяжести, клиническое улучшение (8 недель лечения)



организмом [12, 14]. В основе терапевтического эффекта метронидазола могут лежать механизмы, отличные от микробицидного действия, такие как противовоспалительное, иммуносупрессивное и противозудное, а также ингибирование генерации свободных радикалов нейтрофилами человека [15].

Тем не менее развитие устойчивых штаммов всегда вызывает беспокойство и использование терапевтических схем, которые включают препараты с дополнительными, но различными механизмами действия, служит возможной стратегией в этом отношении [12, 16].

## Выводы

Данные проведенного исследования указывают на высокий профиль

безопасности и переносимости геля Метрогил А.

Полученные клинические результаты свидетельствуют, что комбинация адапалена 0,1% и метронидазола 1% эффективна в терапии больных акне средней степени тяжести.

Побочные эффекты терапии в виде жжения и сухости кожи купировались сочетанным применением профессиональной дерматокосметики, а с целью коррекции поствоспалительной пигментации к лечению необходимо добавлять препараты, ингибирующие активность тирозиназы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee Y.B., Bon E.J., Kim H.S. The potential role of the microbiome in the window: a comprehensive overview. *J Clin Med.* 2019;8(7):987. doi: 10.3390/jcm8070987.
2. Стаценко А.В., Божченко А.А., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р. Клинический опыт применения наружного метронидазола в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;3:125–29. [Stacenko A.V., Bozhchenko A.A., Gorbunov Yu.G., Hajrutdinov V.R. Clinical experience with topical metronidazole in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014;3:125–29 (In Russ.).]
3. Tanghe E.A. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27–35.
4. Loveman D.E., Noojin R.O., Winkler C.H. Comparative studies of intestinal bacterial flora in vulgar acne. *J Invest Dermatol.* 1955;25:135–37. doi: 10.1038/jid.1955.110.
5. Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н. Влияние нарушенной микрофлоры кишечника на течение вульгарных угрей. *Клиническая медицина.* 2001;79:39–41. [Volkova L.A., Halif I.L., Kabanova I.N. Influence of disturbed intestinal microflora on the course of acne vulgaris. *Clinicheskaya Meditsina.* 2001;79:39–41. (In Russ.).]
6. Den Y., Wang H., Zhou J., Mou Y., et al. Patients with vulgar acne have an excellent intestinal microbiota compared to healthy people. *Acta Derm Venereol.* 2018;9:783–90. doi: 10.2340/00015555-2968.
7. Bow V., Pastel N.B., Logan A.S. Vulgar acne, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Germs.* 2014;5:185–99. Doi: 10.3920/BM2012.0060.
8. Khodayani E., Fuladi R.F., Yousefi N., et al. The effectiveness of 2% metronidazole gel in vulgar acne of moderate severity. *Indian J Dermatol.* 2012;57(4):279–81. doi: 10.4103/0019-5154.97666.
9. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis is normal and diseases: a paradigm with therapeutic consequences. *Bioessays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2016;38:1167–76. doi: 10.1002/bies.201600008.
10. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host protection by intestinal microbiota. *Front. Microbiol.* 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
11. Konov P.E., Arsenyeva A.A. The effectiveness of local drugs with an individual approach to the treatment of chronic dermatoses. *Effect Pharmacother.* 2021;17(3):33–7. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-35-6-10.
12. Khodaiani E., Fuladi R.F., Yusifi N., et al. The effectiveness of 2% metronidazole gel in vulgar acne of moderate severity. *Indian J Dermatol.* 2012;57(4):279–81. doi: 10.4103/0019-5154.97666.
13. Nishimura K., Ito Yu. The effect of metronidazole and tinidazole ointment on models of inflammatory dermatitis in mice. *Arch Dermatol Res.* 2003;294:544–51. doi: 10.1007/s00403.
14. Smith M.A., Halperstein P., Frans K., et al. Sensitivity testing of *Propionibacterium acnes* comparing agar dilution with E-test. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1024–26. doi: 10.1128/jcm.34.4.1024-1026.1.
15. Akamatsu H., Ouchi M., Nishijima S., et al. Inhibition of free radical formation by human neutrophils due to the synergistic action of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:449–54. doi: 10.1007/BF00402621.
16. Gamborg Nielsen P. Metronidazole gel for topical use. Application for vulgar acne. *Int J Dermatol.* 1991;30. doi: 10.1111/j.1365-4362.1991.tb03499.x.

Поступила / Received: 07.07.2022

Принята в печать / Accepted: 01.08.2022

**Автор для связи:** Елена Юрьевна Зубарева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия; elenazubareva@mail.ru

**Corresponding author:** Elena Yu. Zubareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; elenazubareva@mail.ru

### ORCID:

Ю.А. Новиков (Y.A. Novikov), <https://orcid.org/0000-0003-0391-5372>

Е.Ю. Зубарева (E.Y. Zubareva), <https://orcid.org/0000-0003-1156-682X>

Н.Н. Семенова (N.N. Semenova), <https://orcid.org/0000-0003-4110-6242>

Т.Н. Поляева (T.N. Polyayeva), <https://orcid.org/0000-0002-3512-0411>

Е.В. Радул (E.V. Radul), <https://orcid.org/0000-0002-9395-9792>

О.В. Правдина (O.V. Pravdina), <https://orcid.org/0000-0002-1804-6248>

Л.Р. Кунгурова (L.R. Kungurova), <https://orcid.org/0000-0002-9925-7425>

Рег. уд.: ЛП-006281



## Новый препарат от угревой сыпи

Отпускается без рецепта

*Ну вот, допустим, у тебя внезапно прыщ...*

Черные и белые точки на коже (комедоны), редкие прыщи — признаки акне легкой и средней степени тяжести.



Реклама

*А если не просто прыщ, а прыщи и черные точки. А если воспаление...*

*Адапален + Метронидазол вместе справятся с любой «а если».*

Вся информация на [метрогил.рф](http://метрогил.рф)



*Метрогил® А, новинка.  
Применять 1 раз в день  
наружно перед сном.*

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ТРЕБУЕТСЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА