

# РОЛЯ НА МУЛТИВЕЗИКУЛАРНИТЕ ЕМУЛСИИ, СЪДЪРЖАЩИ СЕРАМИДИ И ОВЛАЖНЯВАЩИ СРЕДСТВА, ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА КОЖНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Венета Шивачева<sup>1</sup>, Момчил Ламбев<sup>2</sup>, Пламен Бекяров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студент, УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

<sup>2</sup>УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

## ROLE OF MULTIVESICULAR EMULSIONS CONTAINING CERAMIDES AND MOISTURIZERS IN THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

Veneta Shivacheva<sup>1</sup>, Momchil Lambev<sup>2</sup>, Plamen Bekyarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, TRS Assistant Pharmacist, Medical college, Medical University of Varna

<sup>2</sup>TRS Assistant Pharmacist, Medical college, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Човешката кожа е сложен многослоен орган. Тя е най-големият орган на тялото. Като саморегулираща се бариера кожата поддържа живота, предотвратявайки навлизането на микроорганизми и химични вещества в организма и същевременно регулира загубата на топлина и вода от тялото. Изградена е от два основни слоя - епидермис и дерма.

Епидермисът е покрит от хидролипидна обвивка, която се поддържа чрез секрецията на потните и себумните жлези. Тя спомага поддържането на обема на кожата и изпълнява ролята на допълнителна бариера срещу бактерии и гъбички.

Роговият слой е най-външният слой на кожата, изграден от рогови плоски клетки, чиято цитоплазма е заместена с кератин. Правилната му функция играе ключова роля в поддържането на здравето на кожата, а неправилната функция води до кожни заболявания. Роговият слой се състои от корнеоцити, заобиколени от междуклетъчни липиди, включително серамиди, свободни мастни киселини и холестерол.

Нарушаването на епидермалната бариера участва в патогенезата на atopичния дерматит. Скоростни данни показват неговото значение и при други кожни състояния като акне вулгарис и розацея.

### ABSTRACT

Human skin is a complex multilayered organ. It is the largest organ of the body. As a self-regulating barrier, the skin maintains life, preventing the entry of microorganisms and chemicals into the body and at the same time regulates the loss of heat and water from the body. It is composed of two main layers - epidermis and dermis.

The epidermis is covered by a hydrolipid shell, which is maintained by the secretion of sweat and sebum glands. It helps maintain skin volume and acts as an additional barrier against bacteria and fungi.

The stratum corneum is the outermost layer of the skin, made up of cells whose cytoplasm has been replaced by keratin. Its proper function plays a key role in maintaining skin health, and improper function leads to skin diseases. The stratum corneum consists of corneocytes surrounded by intercellular lipids, including ceramides, free fatty acids, and cholesterol.

Disruption of the epidermal barrier is involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. Recent data show its importance in other skin conditions, such as acne vulgaris and rosacea.

Medicinal products should be properly selected in the treatment of these diseases, dispensed with or without a prescription - therapeutic moisturizers and cleansers that help maintain the functional and structural integrity of the skin.

The predominant ceramide moisturizers have become the basis for the treatment of skin diseases. New

При лечението на тези заболявания трябва да бъдат правилно подбрани лекарствени продукти, отпуснати по или без лекарско предписание, терапевтични овлажнители и почистващи препарати, които подпомагат поддържането на функционалната и структурната цялост на кожата.

Преобладаващите серамидни овлажнители се превърнаха в основа при лечението на кожни заболявания. Новите технологии за доставяне на серамиди с мултивезикуларни емулсии, отлагат серамидите по време на освобождаване непрекъснато и не се стига до ефект на спукване.

Мултивезикуларните емулсионни системи са нова патентована технология за локално доставяне на лекарствени продукти. Тя включва създаването на двуфазна емулсионна система масло-във-вода, която произвежда концентрични многослойни сфери от масло и вода. Активните съставки могат да се освободят от съответните им слоеве при нанасяне върху кожата. В допълнение към контролираното освобождаване на активни вещества мултивезикуларната емулсионна основа подобрява биофизичните свойства на кожата, като намалява трансепидермалната загуба на вода и подобрява хидратацията на кожата.

**Ключови думи:** серамиди, мултивезикуларна емулсия, atopичен дерматит, акне vulgaris, розацея

technologies for the delivery of ceramides with multivesicular emulsions precipitate the ceramides during release continuously and no rupture effect occurs.

Multivesicular emulsion systems are a new patented technology for local delivery of medicinal products. It involves the creation of a two-phase oil-in-water emulsion system that produces concentric multilayer spheres of oil and water. The active ingredients can be released from their respective layers when applied to the skin. In addition to the controlled release of active substances, the multivesicular emulsion base improves the biophysical properties of the skin by reducing transepidermal water loss and improving skin hydration.

**Keywords:** ceramides, multivesicular emulsion, rosacea, acne vulgaris, atopic dermatitis

## ВЪВЕДЕНИЕ

Човешката кожа е сложен многослоен орган. Тя е най-големият орган на тялото. Като саморегулираща се бариера кожата поддържа живота, предотвратявайки навлизането на микроорганизми и химични вещества в организма и същевременно регулира загубата на топлина и вода от тялото. Изградена е от два основни слоя - епидермис и дерма. Под дермата е разположен още един вътрешен слой - подкожие (хиподерма), изграден главно от мастни клетки, които в различните части от тялото е с различна дебелина. Епидермисът е изграден от 2 слоя — герминативен (в него клетките непрекъснато се делят) и рогов (съставен от мъртви клетки), представляващ многослоен, плосък вроговяващ епител. Кератиноцити в базалния слой (stratum basale) се подлагат на делене и след това се диференци-

рат, като мигрират навън, образувайки последователно stratum spinosum (бодлив слой), stratum granulosum (гранулозен слой), stratum lucidum (блестящ слой) и stratum corneum (рогов слой) (4).

### ФУНКЦИЯ НА РОГОВИЯ СЛОЙ (STRATUM CORNEUM)

**Роговият слой** е най-външният слой на кожата, изграден от рогови плоски клетки, чиято цитоплазма е заместена с кератин. Правилната му функция има важна роля за здравето на кожата, а неправилната води до кожни заболявания. Клетките в роговия слой са разположени в липидна матрица. Тези липиди са изключително важни за здравата кожа и заемат от 10% до 30% от stratum corneum. Създават защитна бариера и задържат влагата. Главни негови компоненти са **серамиди**, мастни киселини, холестерол, естери на холестерола.

Структурата на роговия слой традиционно се нарича модел «тухла и хоросан». Докато корнецитите представляват тухлите, междуклетъчните липиди представляват хоросана. Вътрекле-тъчните липидни прекурсори се секвестират в ламеларни тела в гранулирания слой кератиноцити и се преработват в липидите, които след това се вграждат в двуслойния липиден слой (18). Тази организирана ламеларна липидна мембрана е съставена от физиологично съотношение на серамиди (40–50%), холестерол (25%) и свободни мастни киселини (10–15%) (13).

Серамидите са естествени липиди на кожата, съдържащи мастна киселина и основа на сфингозин. Те са важни за бариерната функция и хидратацията на кожата. Без тях тя може да стане суха, сърбяща и раздразнена. Съществуват повече от 10 различни фракции на серамид, но сред тях серамид-1 (CER-1) играе съществена роля за правилното опаковане и подреждане на ламеларната организация на липидите на роговия слой (6). Преобладаващите серамидни овлажнители са основни продукти при лечението на кожни заболявания.

Напредъкът в козметичната наука води до разработването на биоидентични синтетични серамиди, които се включват в продукти за грижа за кожата. Към тази група спадат Серамиди 1, 3 и 6 (CER-1, CER-3 и CER-6). Те възстановяват защитната бариера на дермата и я успокояват. В клинични проучвания е доказано е, че функционират подобно на естествените серамиди (11). Новите технологии за доставяне на серамиди с мултивезикуларни емулсии отлагат серамидите непрекъснато и не се стига до ефект на спукване.

### **КОЖНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Епидермисът е покрит от хидролипидна обвивка, която се поддържа чрез секрецията на потните и себумните жлези. Тя спомага поддържането на обема на кожата и изпълнява ролята на допълнителна бариера срещу бактерии и гъбички.

Нарушаването на епидермалната бариера участва в патогенезата на атопичния дерматит. Скоросни данни показват неговото значение и при други кожни състояния като акне вулгарис и розацея.

#### **1. Atopic dermatitis, s. eczema endogenes, sneurodermitis diffusa**

Атопичният дерматит (АД) представлява генетично обусловена, хронично-рецидивираща екземна болест (1). Заболяването се характеризира с нарушен синтез на липиди в роговия слой, намалени количества физиологични липиди и

преобладаващ дефицит на серамиди. Промени-те се наблюдават не само в лезионната кожа, но и в клинично незасегнатата кожа, което води до вродена диспермална дисфункция на бариерата при атопична кожа. Ненормалният «хоросан» в рамките на роговия слой води до «разрушен епидермис» с повишена трансепидермална загуба на вода и нарушена функция на епидермалната бариера. Тази дисфункция на роговия слой индуцира реактивно възпаление като самостоятелно възстановяващ механизъм, с излагане на дразнителите от околната среда, алергени и микроби, което води до по-нататъшно кожно възпаление (18).

#### **2. Acne vulgaris**

Акне вулгарис (АВ) е полиетиологично заболяване, характерно за пубертета. Причините за неговото развитие са ендогенни и екзогенни. Заболяването има хронично прогресивен ход със сезонни подобрения през лятото. Продължителното излагане на силно слънце стимулира есенното влошаване на заболяването и преминаването на възпалителните промени в по-дълбоките слоеве на дермата (2).

Кожата на пациентите с акне вулгарис е доказано свързана с дефицит на серамиди, което корелира директно с по-голяма тежест на акне вулгарис. Проницаемостта на кожната бариера допринася за фоликуларна хиперкератоза и образуването на комедони (21). Освен това е известно, че много лекарствени продукти за локално лечение на акне причиняват дразнене на кожата, като допълнително компрометират бариерната функция на роговия слой по време на лечението (19).

#### **3. Rosacea**

Заболяване на зрялата възраст с акнеiformен характер, но без комедони, а с преобладаване на застоен еритем и телеангиектазии. Засяга лицето и деколтето. Не причинява кожна атрофия (3).

Дефектите на роговия слой играят ключова роля при пациенти с розацея. Всъщност пациентите с еритемо-телеангиектатична розацея (ЕТР) проявяват повишени нива на трансепидермална загуба на вода, както в клинично засегнатата, така и в клинично нормалната кожа на лицето (10). Освен това епидермалната бариерна дисфункция при розацея е придружена от непоносимост към много продукти за лична хигиена (20).

Проведено е проучване, според което 100 процента от пациентите с еритроделангектатична розацея и 68 процента от пациентите с папуло-пустулозна розацея (ППР) съобщават за положителен тест за реакция на 5% млечна кисе-

лина. За сравнение само при 19% от контролните пациенти се наблюдава същата реакция. Тези резултати са в подкрепа на твърдението, че кожата на пациенти с розацея е по-чувствителна в сравнение с пациентите с нормална кожа (15).

#### **ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ**

В допълнение към лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, трябва да бъдат правилно подбрани и продукти отпускани без рецепта (ОТС), терапевтични овлажнители и почистващи препарати, които подпомагат поддържането на функционалната и структурната цялост на кожата.

Продуктите за грижа за кожата, съдържащи серамиди, използващи мултивезикуларна емулсия (МВЕ), представляват набор от продукти за грижа за кожата, които са изследвани за лечение на различни често срещани кожни заболявания.

Правилният подбор на овлажнител и препарат за почистване на кожата може да помогне за подобряване и поддържане на бариерната функция на кожата и намаляване на чувствителността към дразнителни, алергени и микроби.

Традиционните овлажняващи продукти са кремове или лосиони. Те подобряват хидратацията на кожата, като използват комбинация от оклузивни (запушващи), овлажняващи (хюмектанти) и емолиентни (хидратанти) съставки. Общите оклузивни включват вазелин, диметикон и етерично масло. По същество те образуват уплътняващ слой върху кожата и предотвратяват загубата на вода. Хюмектантите действат отвътре-навън, като привличат вода от дермата и поддържат съдържанието на вода в роговия слой. Във влажна среда те също могат да действат отвън навътре, привличайки влага от околната среда. Примери за често използвани овлажнители са глицеринът и хиалуроновата киселина. В някои случаи емолиентите проявяват и оклузивни свойства. Освен това придават гладкост на кожата, като действат като уплътнител при фини фисури и микрофисури, които се проявяват при ксеротична кожа. Към тази група се включват ланолин и етерични масла. В повечето случаи овлажнителите съдържат комбинация от трите типа съставки, като при някои състави се получава припокриване на характеристиките (17).

Най-новото поколение овлажнители съдържат вещества, които подпомагат за поправянето на бариерата на роговия слой, в допълнение към традиционните компоненти за овлажняване. Най-често срещаните такива съставки са серамидите, които помагат да се заменят дефицитните липиди при някои кожни заболявания, ха-

рактеризиращи се с увреждане на бариерата на роговия слой.

#### **МУЛТИВЕЗИКУЛАРНИ ЕМУЛСИИ**

Мултивезикуларната емулсионна (МВЕ) технология е разработена за повишаване на ефективността на отделните съставки, използвани върху кожата, чрез освобождаване във времето или последователна доставка след първоначално приложение (12). Този тип емулсии съдържат концентрични слоеве масло във вода емулсии, като един везикул се съдържа в друг (5). След като продуктът се нанесе върху кожата, започва последователно отваряне на всеки везикул и постепенно освобождаване на съставките. Така се предотвратява едновременното освобождаване на всички съставки.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ НА МУЛТИВЕЗИКУЛАРНИ ЕМУЛСИИ ПРИ АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ**

Атопичният дерматит се характеризира с нарушение в бариерната функция на кожата, което благоприятства навлизането на микроорганизми (7,9,13,19). В резултат на това пациентите страдат от вроден риск на тяхната кожна бариера, което се влошава в области, където е наличие екзематозен дерматит (7,9,19). Доказано е, че правилния подбор на почистващи и овлажняващи средства за кожата повишава клирънса на екземата и подобрява свързаните с нея симптоми.

Локалните кортикостероиди са в основата на лечението на атопичен дерматит. Използването на продукти като локални инхибитори на калциневрин, ОТС хидратиращи продукти и др. има за цел свеждане до минимум използването на кортикостероиди. Доказано е, че съдържащите серамид овлажнители и почистващи препарати действат като съхраняващи стероидни средства. Те намаляват продължителността на употребата на кортикостероиди по време на лечението. Освен това намаляват и необходимостта от терапия с тях, чрез намаляване на обривите при атопичния дерматит.

Проведено е проучване, при което са използвани овлажняващ крем и течен почистващ препарат, съдържащ серамидна МВЕ, заедно с 0,05% флуоцинонид крем за лечение на лек до умерен екзематозен дерматит (11). В него вземат участие шестдесет лица, на възраст от 5 до 80 години. Продължителността на изследването е четири седмици. Едната група е използвала почистващ сапун за лице и флуоцинонид крем, а другата група е използвала течен почистващ препарат МВЕ със серамиди заедно с флуоцинонид крем. В проучването са включени и две групи, които не използват овлажняващ крем. Про-

центът на изчистване е по-висок при пациенти, които са използвали течен почистващ препарат МВЕ със серамиди в сравнение с тези, които са използвали почистващият сапун за лице и флуоцинонид крем (76% срещу 15%,  $p=0,0001$ ). Пациентите, които са използвали течния препарат за почистване, съдържащ серамидна МВЕ, са имали по-високи проценти на клирънс в сравнение с тези, които са използвали сапун (37% срещу 15%,  $p=0,155$ ). Нещо повече, пациентите, които са използвали комбинацията от течен почистващ препарат МВЕ, овлажняващ крем и флуоцинонид крем, имат по-високи проценти на клирънс от пациентите в другите две групи.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ НА МУЛТИВЕЗИКУЛАРНИ ЕМУЛСИИ ПРИ АКНЕ ВУЛГАРИС**

Правилните препоръки за грижа за кожата са необходим компонент от лечението на акне вулгарис. Дразненето на кожата, причинено от медикаменти за локално лечение на акне, често води до несъответствие и лоши клинични резултати. Освен това може да се наблюдава и загуба на серамиди.

Проведено е изследване, в което група от 11 канадски дерматолози се обединява около мнението, че овлажнителите намаляват сухотата, причинена от акне вулгарис. В допълнение овлажнителите, съдържащи серамиди, могат да подобрят клиничните резултати и трябва да бъдат взети предвид при изготвяне на препоръки за лечение на пациенти с това заболяване (6).

Доказано е, че мултивезикуларни емулсии, съдържащи серамиди, овлажнителите и почистващи препарати, подобряват терапевтичните резултати при лечение на пациенти с акне вулгарис. Проведено е клинично изпитване с 20 пациенти с леко до умерено акне. Те са използвали серамид МВЕ хидратиращо почистващо средство и серамид МВЕ хидратиращ крем (22). По време на 12-седмичния период на лечение всички пациенти се измиват с посочения препарат, след което нанасят овлажнителя сутрин и вечер. Сутрин пациентите прилагат гел, който съдържа комбинация от 1,2% клиндамицин фосфат и 2,5% бензоил пероксид, а вечер - гел, съдържащ 0,05% микро-низиран третиноин. След края на изпитването става ясно, че комбинираната терапия е била изключително добре поносима, като по-голямата част от пациентите не са проявили нежелани реакции по време на проучването. Заключение е, че почистващият и овлажняващ крем МВЕ значително допринася за благоприятното действие. Освен това има минимални странични ефекти, които не повлияват ефикасността.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ НА МУЛТИВЕЗИКУЛАРНИ ЕМУЛСИИ ПРИ РОЗАЦЕЯ**

При всички пациенти с розацея се препоръчват нежни почистващи препарати и овлажнителите. Това се налага поради нарушената бариера на роговия слой както при еритемо-телеангиектатична розацея, така и при папуло-пустулозна розацея. Използването на овлажнител като неразделен компонент при лечението на розацея все повече се доказва при клинични проучвания. Заедно с подходящи почистващи препарати могат да помогнат за намаляване на възпаленията, причинени от заболяването, както и намаляване на сухотата и чувствителността (14). Доказано е, че овлажнителите, включително овлажняващия крем серамид МВЕ, смекчават паренето, което се получава при прилагането на 15% гел от азелаинова киселина при пациенти с папуло-пустулозна розацея (8). Проведено е седмично проучване със 102-ма пациенти с леко до умерена папуло-пустулозна розацея. След измиване на лицето те прилагат гел, който съдържа 15% азелаинова киселина. Освен това те използват и овлажняващ крем МВЕ, който съдържа серамид. В края на проучването се наблюдава намаляване на оплакванията от зачервяване, щипене и усещане за ужилване с помощта на овлажнителя (8). Освен това *in vitro* данните показват, че прилагането на овлажнител преди гела с азелаинова киселина не повлиява неблагоприятно проникването ѝ в човешката кожа.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисфункцията на кожната бариера играе важна роля в патофизиологията на много кожни заболявания. Правилният подбор на продукти за грижа за кожата, които се справят с нея, може да подобри терапевтичните резултати, докато неправилният, може да изостри проблемите или да увеличи дразненето на кожата от локално приложени средства. За правилния избор трябва да се вземат предвид съставките и дозите. Два продукта могат да съдържат почти идентични съставки, но могат да бъдат формулирани много различно, което влияе върху тяхната козметична приемливост, ефикасност и поносимост. Съществуват данни за употребата на козметични препарати, съдържащи МВЕ със серамид за грижа за кожата при екзема, акне и розацея, които могат да бъдат взети предвид при създаването на терапевтични схеми за тези и други кожни заболявания, свързани с бариерно увреждане на проницаемостта на роговия слой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматология и венерология. Учебник за студенти по медицина и стоматология. Под редакцията на проф. Асен Дурмишев. Трето преработено и допълнено издание. Медицина и Физкултура София, 2001. Стр. 94
2. Дерматология и венерология. Учебник за студенти по медицина и стоматология. Под редакцията на проф. Асен Дурмишев. Трето преработено и допълнено издание. Медицина и Физкултура София, 2001. Стр. 167
3. Дерматология и венерология. Учебник за студенти по медицина и стоматология. Под редакцията на проф. Асен Дурмишев. Трето преработено и допълнено издание. Медицина и Физкултура София, 2001. Стр. 170
4. Технология на лекарствата. Под редакцията на: Николай Г. Ламбев, Димитър Р. Рачев. София 2019. Глава 20 Полутвърди лекарствени форми. Структура и функция на кожата. Стр. 337
5. Bikowski J, Shroot B. Multivesicular emulsion: a novel, controlled-release delivery system for topical dermatological agents. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(10):942–946.
6. Bouwstra JA, Gooris GS, Dubbelaar FER, et al. Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids. *J Lipid Res.* 1998;39:186–196.
7. Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(9):22–42.
8. Del Rosso JQ. The use of moisturizers as an integral component of topical therapy for rosacea: clinical results based on the Assessment of Skin Characteristics Study. *Cutis.* 2009;84(2):72–76.
9. Del Rosso JQ, Zeichner J, Alexis A, et al. Understanding the epidermal barrier in healthy and compromised skin: clinically relevant information for the dermatology practitioner. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(4):S1–S8.
10. Dirschka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:1136–1141.
11. Draelos ZD. The effect of ceramide-containing skin care products on eczema resolution duration. *Cutis.* 2008;81(1):87–91.
12. Espinoza R Inventor; HealthPoint, LTD, assignee. Multivesicular emulsion drug delivery systems. US Patent 6,709,663. March 23, 2004
13. Harding CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther.* 2004;17:6–15
14. Levin J, Miller R. A guide to the ingredients and potential benefits of over-the-counter cleansers and moisturizers for rosacea patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(8):31–49.
15. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and Rosacea. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1999;79(6):460–461.
16. Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, et al. Moisturizers and ceramide-containing moisturizers may offer concomitant therapy with benefits. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(3):18–26.
17. Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Derm Ther.* 2004;17:49–56.
18. Sajic D, Asiniwasis R, Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(7):6–9.
19. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne vulgaris and the epidermal barrier: is acne vulgaris associated with inherent epidermal abnormalities that cause impairment of barrier functions? Do any topical acne therapies alter the structural and/or functional integrity of the epidermal barrier? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(2):18–24.
20. Torok HM. Rosacea skin care. *Cutis.* 2000;66(4) Suppl:14–16.
21. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 1995;287(2):214–218.
22. Zeichner JA, Patel RV, Haddican M, Wong V. Efficacy and safety of a ceramide containing moisturizer followed by fixed-dose clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 2.5% gel in the morning in combination with a ceramide containing moisturizer followed by tretinoin 0.05% gel in the evening for the treatment of facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(6):748–752.

### Адрес за кореспонденция:

ас. Момчил Ламбев  
 УС „Помощник-фармацевт“  
 бул. „Цар Освободител“ 84  
 Варна, 9000  
 e-mail: momchil.lambev@mu-varna.bg