

Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне

© Катханова О.А.^{1*}, Бурцева Г.Н.², Соловьева А.В.³

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Научно-исследовательский центр «Клиника дерматологии», Москва, Россия

³Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Актуальность. Акне представляет собой распространенное, сложное и многофакторное воспалительное заболевание, возникающее в результате множества причин. Вопросы терапии акне являются актуальной проблемой дерматокосметологии. Клинические проявления дерматоза возможно нивелировать или облегчить, а его долгосрочные последствия — предотвратить путем ранней диагностики и своевременного, раннего начала лечения, воздействующего многогранно на все звенья патогенеза.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и профиль безопасности применения монотерапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) и комбинированной наружной терапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) с кремом 20% азелаиновой кислотой (Азикс-Дерм) в лечении акне легкой и средней степени тяжести.

Методы. Под нашим наблюдением на кафедре пластической реконструктивной хирургии косметологии и регенеративной медицины ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, клиник «Екатерининская» и «МИР-О-МЕД» находилось 50 пациентов возрасте от 12 до 50 лет (18 (36%) мужчин и 32 (64%) женщины) с легкой и средней степенью тяжести акне. Пациентам с комедональной формой акне при отсутствии множественных воспалительных элементов, которые составили первую группу наблюдения ($n = 16$), был назначен крем Адаклин 1 раз/день на фоне ухода за кожей. В группе с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести и поствоспалительными изменениями (вторая группа, $n = 34$) пациентам назначали комбинацию 0,1% крема с адапаленом и крема с 20% азелаиновой кислотой (АК) (Адаклин (вечер) и Азикс-Дерм (утро)). Сроки наблюдения — 6 месяцев.

Результаты. Общая клиническая ремиссия после 6 месяцев терапии достигнута в 70% случаев, значительное улучшение — у 28%, улучшение — у 2%. У пациентов с комедональной формой акне на фоне проведенной монотерапии кремом Адаклин клиническое выздоровление получено у 44% больных, значительное улучшение — у 50%, улучшение — у 6%. У пациентов из группы папуло-пустулезных акне легкой и средней

степени тяжести уже через 3 месяца применения комплексной терапии Адаклин и Азикс-Дерм отмечено практически полное купирование воспалительного процесса; после 6 месяцев терапии клиническое выздоровление зафиксировано у 58%, значительное улучшение — у 36%; частичное улучшение отмечено у 6%, что связано с нерегулярным использованием препаратов и средств по уходу за кожей. Через 6 месяцев комбинированного лечения удалось добиться регресса дисхромий у 18 (46%) пациентов, атрофических рубцов — у 5 (22%), что значительно улучшило результаты терапии и позволило добиться хорошего косметического эффекта.

Заключение. Сочетанное использование препаратов для наружного применения адапалена (Адаклин) и АК (Азикс-Дерм) в комплексной терапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести позволяет существенно повысить результативность лечения, добиться стойкого клинического эффекта и ремиссии заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: акне; лечение; ретиноиды; адапален; азелаиновая кислота

Источник финансирования: исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Для цитирования: Катханова О.А., Бурцева Г.Н., Соловьева А.В. Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11661>

Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid in acne therapy

© Olga A. Katkhanova^{1*}, Galina N. Burtseva², Anastasia V. Solovyova³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Research Center “Dermatology Clinic”, Moscow, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Background. Acne is a common, complex and multifactorial inflammatory disease that results from a variety of causes. Acne therapy is an urgent problem of dermatocosmetology. The clinical manifestations of dermatosis can be alleviated, and its long-term consequences can be prevented by early diagnosis and timely initiation of treatment, affecting multifaceted all parts of the pathogenesis.

Aims. To evaluate the clinical efficacy and safety of the use of monotherapy of 0.1% adapalene cream (Adaklin) with combined external therapy of 0.1% adapalene cream (Adaklin) with 20% azelaic acid cream (Azix-Derm) in the treatment of mild to moderate acne.

Methods. Under our supervision at the Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Rost of the State Medical University of the Ministry of Health of Russia, the clinics “Ekaterininskaya” and “MIR-O-MED” there were 50 patients aged 12 to 50 years (18 (36%) men and 32 (64%) women) with mild and moderate acne. Patients with comedonal acne, in the absence of multiple inflammatory elements, which made up group 1 of observation ($n = 16$), were prescribed Adaklin cream, 1 time per day (evening) against the background of skin care. In the group with mild to moderate papulo-pustular acne and post-inflammatory changes (group 2, $n = 34$), patients were prescribed a combination of 0.1% adapalene cream and 20% azelaic acid cream (Adaklin (evening) and Azix-Derm (morning)). The follow-up period was 6 months.

Results. Total clinical remission after 6 months therapy was achieved in 70% of cases, a significant improvement — in 28%, improvement — in 2%. In patients with a comedonal form of acne against the background of monotherapy with Adaklin cream, clinical recovery was obtained in 44% of patients, a significant improvement — in 50%, and an improvement — in 6%. In patients from the group of papulo-pustular acne of mild to moderate severity, after 3 months the use of complex therapy Adaklin and Azix-Derm noted almost complete relief of the inflammatory process; after 6 months therapy clinical recovery was recorded in 58%, significant improvement — in 36%; 6%

showed partial improvement, which is associated with irregular use of drugs and skin care products. After 6 months combined treatment was able to achieve regression of dyschromia in 18–46% of patients, atrophic scars — in 5–22%, which significantly improved the results of therapy and made it possible to achieve a good cosmetic effect.

Conclusion. The combined use of drugs for external use of adapalene (Adaklin) and AK (Azix-Derm) in the treatment of papulo-pustular acne of mild and AK (Azix-Derm) in the treatment of papulo-pustular acne of mild and moderate severity can significantly increase the effectiveness of treatment, achieve a stable clinical effect and remission of the disease, as well as improve the quality of life of patients.

Keywords: acne; treatment; retinoids; adapalene; azelaic acid

Conflict of interest: the authors declare that they have no competing interests.

Funding source: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Katkhanova OA, Burtseva GN, Solovyova AV. Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid in acne therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11661>

Обоснование

Акне представляет собой распространенное, сложное, многофакторное воспалительное заболевание, возникающее в результате увеличения выработки кожного сала, аномалии дифференцировки и пролиферации кератиноцитов сально-волосяного фолликула, воспалительных реакций, активации врожденного иммунного ответа и нарушения микробиома с формированием дисбактериоза с выделением вирулентных подтипов *Cutibacterium acnes* и/или других бактериальных агентов. Данные ключевые процессы взаимосвязаны и могут находиться под влиянием целого ряда гормональных, нейроэндокринных и генетических воздействий [1–3]. В статье, опубликованной в 2018 г., В. Dréno и соавт. предложили концепцию экспозом — сумму всех факторов окружающей среды, влияющих на возникновение, продолжительность и тяжесть акне [4, 5]. Было выделено шесть основных категорий, которые могут быть как триггерами, так и причинами возникновения и/или обострения акне: 1) питание; 2) лекарства; 3) профессиональные факторы; 4) загрязняющие вещества; 5) климатические факторы; 6) психологические факторы и факторы образа жизни [5].

Несколько сходящихся линий доказательств (провоспалительная роль сальных липидов, активация провоспалительных медиаторов, раннее вовлечение TLR и PPAR и потенциальный нейрогенный компонент, вызванный активацией нейропептидов) указывает на то, что воспаление может присутствовать на протяжении всего развития акне, как на поздних, так и ранних стадиях развития поражения [2, 6]. Клинические проявления заболевания принимают различные формы, включая микрокомедоны и комедоны, папулы, пустулы, узелки, кисты и т.д., которые возникают в основном в подростковом возрасте, но могут сохраняться и во взрослом. Изменения внешности из-за угрей часто приводят к депрессии и социальной изоляции у подростков, а отсроченное или неправильное лечение может нанести серьезный и необратимый ущерб физическому и психическому здоровью пациентов [7]. Оценка тяжести дерматоза напрямую связана со стратегией его лечения [8]. В настоящее время лучшими инструментами для оценки динамики терапии акне была признана Глобальная шкала оценки акне [9], которая оценивает тяжесть акне на лице по шкале от 0 (нет акне) до 5 (тяжелая форма акне со многими воспалительными поражениями на лице и множеством узелков) (табл. 1).

Акне можно облегчить, а его долгосрочные последствия — предотвратить путем ранней диагностики и своевременного начала соответствующей терапии. Рассматривая акне как хронический воспалительный дерматоз, при котором воспаление имеет многофакторное, решающее значение для всех типов поражений, можно предположить, что средства с

противовоспалительным действием будут приоритетны и оказывать эффекты на все стадии поражения, хотя и через различные механизмы [1]. На основании убедительных данных, полученных в ходе контролируемых исследований, ретиноиды обоснованно занимают лидирующие позиции в схемах терапии акне. Данные средства рекомендованы Американской и Европейской академиями, Российскими сообществами дерматологии для лечения акне [1, 2, 6]. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило следующие ретиноиды для лечения акне [1, 3, 10], указанные на **рис. 1**.

Ретиноиды проявляют свое биологическое действие, связываясь с внутриядерными рецепторами ретиноевой кислоты (RAR) или ретиноидными X-рецепторами (RXR). Существует три типа рецепторов RAR (α , β и γ), и каждый ретиноидный препарат имеет свои отличительные свойства связывания. Адапален связывает преимущественно RAR- β , γ [10–12]. Противоугревой эффект ретиноидов обусловлен их способностью нормализовывать фолликулярную дифференцировку кератиноцитов и сцепление корнеоцитов для стимуляции комедолизиса и ингибирования комедогенеза, что восстанавливает нормальное шелушение и способствует очищению пор [10, 11]. Местные ретиноиды также обладают противовоспалительным действием, которое включает ингибирование индуцируемых бактериями провоспалительных путей, подавление Toll-подобных рецепторов и снижение высвобождения цитокинов и оксида азота. Кроме того, адапален также ингибирует 5-липоксигеназу, продукцию лейкотриенов и AP-1 фактор транскрипции (таким образом ингибируя MMP-опосредованное разрушение тканей и рубцевание) [12–15]. В то время как большинство клиницистов рассматривают рубцевание как последствие акне средней и тяжелой степени, недавние исследования показали, что рубцы также связаны с легкой формой акне. Факторы риска рубцевания включают длительность существования клинических проявлений акне и их тяжесть, семейный анамнез эксфолиаций, неадекватно проведенное лечение или его отсутствие, гормональный дисбаланс [1, 6, 13, 15, 16]. Новые данные показывают, что раннее и эффективное лечение акне может уменьшить образование новых рубцов, что подтверждает широкое распространение этого подхода в профилактике [14–16]. Также становится ясно, что воспалительный процесс способствует развитию как угревых высыпаний, так и атрофических рубцов. Это означает, что раннее ингибирование активации воспалительных путей является ключом к предотвращению образования рубцов. Ретиноиды также воздействуют на пигментацию, ингибируя перенос меланосом в кератиноциты и увеличивая скорость обновления эпидермиса [13, 14].

Другим вариантом терапии служит использование средств на основе азелаиновой кислоты (АК). Оригинальный механизм действия АК включает: противовоспалительное действие (влияние на образование свободных радикалов, синтез про- и противовоспалительных цитокинов); антиоксидантное (реализуемое путем захвата и снижения выработки активных форм кислорода); противомикробное (основанное на ее возможности переноситься в бактерии, воздействовать бактерицидно и бактериостатически, в том числе и на *C. acnes*); антикератинизирующее (за счет влияния на кератогиалиновые гранулы) и, безусловно, антиитрозинозное (посредством конкурентного ингибирования тирозиназы) [10, 16, 17].

Наружные препараты с АК, которые наносят 2 раза/сут, имеют доказанную эффективность при акне легкой и средней степени тяжести, уменьшают количество угревых высыпаний более чем на 50,0% от исходного у 65,0–85,0% больных [18–20]. В дополнение к противовоспалительному эффекту за счет элиминации бактерий АК также подавляет данный процесс напрямую, препятствуя образованию активных форм кислорода, которые, будучи высвобожденными в ткани, усиливают воспаление.

С учетом изложенного выше можно говорить о том, что АК является одним из высокоэффективных лекарственных агентов в лечении акне, так как может применяться при терапии различных форм заболевания, не накапливаясь в организме, не оказывая системного, тератогенного или мутагенного воздействия, не усиливая чувствительность кожи к ультрафиолету и не вызывая лекарственной устойчивости у микроорганизмов.

АК демонстрирует эффективность, аналогичную другим местным средствам лечения акне легкой и средней степени тяжести, и связана с благоприятным профилем переносимости и высокой степенью удовлетворенности [17–19, 21]. Необходимо подчеркнуть, что препараты на основе АК обладают наибольшим профилем безопасности и являются препаратами выбора во время беременности, кормления грудью и в педиатрической практике [18, 19, 21].

Это дает основание для совершенствования методов лечения с использованием препаратов АК как в виде монотерапии при легких формах акне или у пациентов, имеющих противопоказания к другим лекарственным препаратам и формам терапии, так и в качестве одного из компонентов системной терапии папуло-пустулезных форм акне. Также АК применяется в схемах поддерживающей терапии после завершения курса системного изотретиноина [1, 17, 21].

Терапия акне сложна и постоянно совершенствуется. Эффективное лечение предусматривает учет индивидуальных особенностей пациента: тяжесть и продолжительность заболевания, ответ на предыдущую терапию, предрасположенность к

рубцеванию и поствоспалительной пигментации, реактивность кожи и склонность к побочным реакциям, предпочтения самих пациентов и их финансовые возможности [7, 10, 13, 16].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и профиль безопасности применения монотерапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) и комбинированной наружной терапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) с кремом 20% АК (Азикс-Дерм) в лечении акне легкой и средней степени тяжести.

Методы

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое, нерандомизированное, открытое клинко-экспериментальное исследование, в которое вошло 50 пациентов в возрасте от 12 до 50 лет. Все включенные пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести: первая группа — с легкой, вторая группа — со средней степенью тяжести акне.

Критерии соответствия

Критерии включения больных в исследование:

- возраст больных от 12 до 50 лет;
- установленный диагноз акне легкой и средней степени тяжести;
- письменное согласие пациентов на участие в исследовании (обследование, регистрация результатов, нанесением препарата), одобренное на заседании локального независимого этического комитета.

Критерии исключения больных из исследования:

- возраст менее 12 лет;
- наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации;
- осложненный аллергологический анамнез, сведения о непереносимости или гиперчувствительности хотя бы к одному из компонентов предполагаемой терапии;
- психические заболевания;
- системная терапия антибиотиками в течение года до начала исследования.

Условия проведения

Настоящее исследование проведено на кафедре пластической реконструктивной хирургии косметологии и регенеративной медицины ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, клиниках «Екатерининская» и «МИР-О-МЕД».

Описание исследования

Комплексное обследование включало заполнение индивидуальной анкеты, общеклинические тесты, дерматоскопию, ультразвуковое исследование, консультации гастроэнтеролога, гинеколога, эндокринолога по показаниям.

Для расчета дерматологического индекса акне (ДИА) регистрировалось количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные — < 5 ; умеренное количество — 6–15; большое количество — > 15 . Интерпретация результатов ДИА проводилась по следующим критериям: ДИА < 5 баллов — легкая степень тяжести; от 6–10 баллов — средняя степень тяжести; ДИА = 10–15 баллов — тяжелая степень тяжести акне.

Пациентам с легкой степенью тяжести (преимущественно комедональной формой акне и с единичными воспалительными элементами), которые составили первую группу наблюдения ($n = 16$), назначали 0,1% крем адапалена (Адаклин) 1 раз/день на фоне ухода за кожей. В связи с географическими особенностями региона, высокой инсоляцией, Адаклин назначали в вечернее время, сочетая с фотопротекцией. Пациентам из второй группы (папуло-пустулезные акне средней степени тяжести и с поствоспалительными изменениями) ($n = 34$) назначали комбинацию 0,1% крема адапалена (Адаклин) вечером с кремом 20% АК (Азикс-Дерм) утром. Во избежание побочных эффектов, к которым относят явления жжения в местах воздействия препарата, более выраженные при нанесении на влажную кожу, и сухость кожи, существенно снижающие комплаентность больных акне к терапии, особо обращали внимание на правильность использования средств пациентом и необходимости использования специализированного ухода. Лицам с повышенной чувствительностью на первых неделях терапии рекомендовали щадящие режимы применения (короткая экспозиция или уменьшение кратности использования). Срок исследования составил 6 месяцев.

Методы регистрации исходов

Динамика эволюции клинических проявлений оценивалась по Глобальной шкале оценки акне (IGA) (см. табл. 1), а также с помощью ДИА. Индексы ДИА рассчитывали на 1-, 3- и 6-м месяцах терапии. Снижение оценки по шкале IGA на 95–100% расценивалось как клиническая ремиссия; на 90–94% — как значительное улучшение; на 80–89% — как улучшение; на 50–79% — как незначительное улучшение; менее 50% — как отсутствие

эффекта. Увеличение на 10% по сравнению с исходным значением расценивалось как ухудшение [8, 9, 11].

Клиническую эффективность терапии в целом оценивали по принятым в дерматологии критериям (клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, клиническое улучшение и без эффекта) [9, 11]. Общий срок наблюдения составил 6 месяцев.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 9/23 от 27 апреля 2023 г.).

Статистический анализ

Полученные результаты обработаны статистическими методами с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Поскольку это было открытое исследование, для резюмирования всех данных использовали описательную статистику. Для непрерывных переменных представляли количество пациентов (N), среднее, стандартное отклонение (SD), среднее значение, минимум и максимум для данных, полученных при каждом визите, и изменение / процент изменения от исходного при каждом визите после исходного исследования. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости), достоверность различий для параметрических величин определялась с помощью критерия Стьюдента.

Результаты

Участники исследования

Средний возраст респондентов составил $23 \pm 4,1$ года. Длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 12 лет. Юношеские акне наблюдались у 4 (8%) больных; персистирующие формы — у 28 (56%); «позднее акне» — 18 (36%).

Основные жалобы пациентов сводились к появлению высыпаний на коже и повышенной ее жирности.

Преимущественной локализацией проявлений болезни в 98% случаев была кожа лица. В возрастной группе 18–20 лет превалировало центрофациальное (Т-зона) расположение элементов, преимущественно в верхней трети лица, отличающееся выраженным полиморфизмом, включающим широкий спектр проявлений — от комедонов,

как открытых, так и закрытых, до множественных пустул. У взрослых женщин очаги обычно располагались повсеместно на щеках, в нижней трети лица подбородке и периорально в виде единичных папуло-пустулезных элементов, сопровождающихся выраженной воспалительной реакцией, и вторичных поствоспалительных изменений (дисхромий, рубцов).

При анализе триггерных факторов и сопутствующей патологии чаще всего обострения были связаны с патологией желудочно-кишечного тракта — у 18 (36%) пациентов, ассоциацией с *Helicobacter pilory* — у 8 (16%); лактозная недостаточность была выявлена у 11 (22%) больных. Эндокринные дисфункции имели место у 20 (40%) пациентов. Особо отметим нарушение толерантности к глюкозе у 9 (18%) больных. Изменения гормонального фона регистрировались у 19 (38%); воспалительные заболеваниями органов малого таза — у 8 (16%); нарушениями менструальной функции — у 14 (28%) пациентов. Четких гендерных особенностей, связи обострений со временем года проследить не удалось.

Анализируя состояние кожного покрова, необходимо отметить, что у 16 (32%) больных ДИА был равен менее 5 (легкая степень тяжести), у 34 (68%) пациентов — диапазон индекса ДИА варьировал в пределах от 6 до 10 (средняя степень тяжести). Средние значения ДИА у пациентов первой группы (легкой степени тяжести акне) составили $4,2 \pm 1,4$ балла, во второй группе (со средней степенью тяжести) — $8,6 \pm 2,5$ балла.

У больных первой группы на фоне проведенной терапии кремом Адаклин среднее количество комедонов уменьшилось спустя 1 месяц с $15,5 \pm 1,4$ до $11,2 \pm 0,3$; спустя 3 месяца — до $6,2 \pm 0,2$ и спустя 6 месяцев — до $2,3 \pm 0,6$. Клиническое выздоровление получено 7 (44%) больных, значительное улучшение — у 8 (50%), у 1 (6%) результаты были удовлетворительными, что связано с нерегулярным использованием препарата и средств по уходу за кожей.

У больных второй группы (с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести) на фоне комбинированного лечения кремами Адаклин и Азикс-Дерм среднее количество папул уменьшилось через 1 месяц с $16,2 \pm 0,6$ до $6,9 \pm 0,2$; через 3 месяца — до $2,7 \pm 0,4$ и через 6 месяцев — до $0,9 \pm 0,6$; пустул — соответственно с $13,8 \pm 0,5$ до $7,2 \pm 0,2$, до $2,4 \pm 0,4$ и до $1,2 \pm 0,5$ ($p \leq 0,05$) (рис. 3). Практически полное купирование воспалительного процесса отмечено через 3 месяца после применения комплексной терапии у пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести. Клиническая ремиссия отмечена у 58%, значительное улучшение — у 36%; у 6% пациентов зафиксировано частичное улучшение, что связано с нерегулярным использованием препаратов и средств по уходу за кожей (рис. 4).

Анализ динамики ДИА в результате проведенного лечения у больных первой и второй групп представлен на **рис. 5**. Спустя месяц с начала лечения уже наметилась положительная динамика регресса элементов, среднее значение ДИА в исследуемых группах уменьшилось почти в 2 раза. В дальнейшем показатели индекса уменьшаются прямо пропорционально срокам терапии, через 6 месяцев составив в первой группе $0,5 \pm 0,3$; во второй — $1,3 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Отдельно отметим влияние комплексной наружной терапии кремами Адаклин и Азикс-Дерм на поствоспалительные изменения кожи: дисхромии и атрофические рубцы, выраженность которых коррелировала как с тяжестью, так и продолжительностью заболевания. До начала лечения дисхромии наблюдались у 39 (78%) пациентов, атрофические изменения кожи — у 21 (43%). После комбинированного лечения удалось добиться регресса дисхромий у 18 (46%) пациентов, атрофических рубцов — у 5 (22%) ($p \leq 0,05$), что значительно улучшило результаты терапии и позволило добиться хорошего косметического эффекта.

Общая эффективность лечения в обеих группах представлена на **рис. 6**. Клиническая ремиссия после 6 месяцев терапии достигнута у 35 (70%) пациентов, значительное улучшение — в 14–28% случаев.

Нежелательные явления

За время лечения у пациентов обеих групп осложнений не отмечалось, побочные эффекты в виде эритемы, сухости, шелушения были зарегистрированы у 12 (24%) пациентов. Нежелательные явления (сухость, эритема, саднение) корректировались назначением деликатных очищающих средств, эмолентов, восстанавливающих барьерные свойства кожи, улучшающих переносимость лечения и способствующих профилактике обострений.

Обсуждение

Поиск рациональных и эффективных методов терапии акне остается актуальной задачей. В современных руководствах по лечению акне ретиноиды обоснованно рекомендуются при всех формах заболевания, а также для профилактики рецидивов и в схемах коррекции поствоспалительных изменений. Данные препараты можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с другими средствами [15–17]. Эффективность топических ретиноидов возрастает прямо пропорционально увеличению их концентрации, но одновременно возрастает риск развития побочных эффектов [10].

По данным многочисленных исследований, эффективность препаратов убывает в ряду тазаротен > адапален > третиноин [10]. Переносимость адапалена лучше, чем различных концентраций третиноина [16]. Однако сравнительный анализ эффективности и безопасности топических ретиноидов затрудняется тем, что во всех исследованиях применяются различные формы и дозировки действующего вещества.

Применение топических ретиноидов в лечении акне имеет неоспоримые плюсы, вместе с тем их использование может быть ограничено побочными эффектами, такими как:

- сухость кожи, обуславливающая необходимость дополнительного активного применения дерматокосметики. Для снижения выраженности ретиноевого дерматита, сухости важно правильно подобрать форму наружного препарата и уход за кожей. Пациентам с нормальной, комбинированной кожей с признаками раздражения или с повышенной чувствительностью, а также со светлой кожей для терапии акне показана наружная терапия 0,1% адапаленом в лекарственной форме крема [16];
- противопоказания к использованию во время беременности и периода лактации. Топические ретиноиды, как и многие антибактериальные препараты, не рекомендованы или противопоказаны во время беременности и в период лактации. В таких случаях препараты на основе АК являются препаратами выбора [20, 21];
- фототоксический эффект, ограничивающий применение данных препаратов только в вечернее время. Фоточувствительность, развивающаяся в ходе терапии ретиноидами, требует назначения фотозащитных средств в дневное время [10, 22].

Немаловажным критерием при выборе лекарственного средства для наружной терапии акне является его светопоглощающие свойства [22, 23]. Под воздействием УФЛ-В бензоила пероксид распадается на бензоилокси-радикалы, которые могут отсоединять атом водорода с образованием фенильных радикалов. Оба радикала обладают высокой химической активностью. О возможности развития фототоксических реакций, имеющих клиническое значение, при наружном использовании препарата с бензоила пероксидом сообщили М. Jeanmougin и соавт. [24]. Из-за сильного поглощения УФ-света тетрациклины очень часто вызывают развитие фототоксических реакций. Высокая активность свободных радикалов выявлена при фотодеградации тетрациклинов [25]. Определены субклеточные мишени синглетного кислорода, образующегося под действием тетрациклина: рибосомы, клеточные мембраны, ДНК, митохондрии [25].

В отличие от других препаратов для лечения акне, спектр абсорбции АК значительно ниже пиковой интенсивности (500 нм) солнечного света. Кроме того, спектр

абсорбции значительно ниже длины волны УФЛ-В и УФЛ-А (рис. 1). Данные характеристики убедительно свидетельствуют о том, что наружные препараты АК не обладают фотосенсибилизирующими свойствами, что подтверждается результатами исследования J. Ortonne [26]. Кроме того, АК обладает дополнительными антиоксидантными свойствами. Результаты наблюдения в пострегистрационном периоде за профилем безопасности применения крема с 20% АК свидетельствуют об отсутствии риска реакций фоточувствительности при применении, что делает возможным его круглогодичное использования [20, 27–29].

В то же время в период лечения следует обязательно применять солнцезащитные средства с широким спектром защиты от ультрафиолетового излучения.

Также крайне важно, что возбудители акне не развивают лекарственную устойчивость к АК. По данным М. Ozkan и соавт. (2000), курсовое применение АК не повышало резистентность коагулаза-отрицательных стафилококков, тогда как бактериальная устойчивость к топическому клиндамицину отмечалась более чем у половины обследованных, а после 8-недельного курса клиндамицина устойчивость наблюдалась у 9 из 10 обследованных [20]. Поэтому АК может использоваться длительно, в том числе при поддерживающей терапии. Необходимо подчеркнуть, что АК является одним из препаратов выбора при поствоспалительной пигментации, хорошо сочетается с уходовыми и косметологическими процедурами [3, 13, 27, 29].

Таким образом, анализируя данные литературы, можно говорить о том, что топические ретиноиды, АК обладают высокой эффективностью, широко используются в лечении акне различной степени тяжести, в том числе и поствоспалительных изменений кожи [10, 14, 17, 18]. Комбинированное применение топических средств более эффективно, чем монотерапия, что также подтверждается проведенным нами исследованием

Ограничения исследования

Наблюдение за пациентами было ограничено сроками исследования. Полученные данные дают представление о положительной тенденции регресса патологических изменений и стойкости клинического эффекта, однако необходимо проведение дополнительных исследований, оценивающих динамику терапевтического эффекта спустя более продолжительный отрезок времени.

Заключение

Местное лечение является наиболее широко используемым и эффективным вариантом терапии акне легкой и средней степени тяжести, а также поддерживающей

терапии. Терапевтические схемы, воздействующие одновременно на несколько звеньев патогенеза, наиболее перспективны и оптимальны.

Сочетанное использование препаратов для наружного применения адапалена (Адаклин) и АК (Азикс-Дерм) в комплексной терапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести позволяет существенно повысить результативность лечения, добиться стойкого клинического эффекта и ремиссии заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов.

Литература/References

1. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. JAMA. 2021;326(20):2055–2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633
2. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. Semin Cutan Med Surg. 2018;37(3S):60–62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024
3. Harper JC. Acne vulgaris: What's new in our 40th year. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):526–527. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.092
4. Катханова О.А., Катханов А.М. Акне с позиции дерматолога и косметолога. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(4):75–82. [Katkhanova OA, Katkhanov AM. Acne from the point of view of dermatologists and cosmetologists. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2014;90(4):75–82. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-75-82
5. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018;32(5):812–819. doi: 10.1111/jdv.14820
6. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. J Endocr Soc. 2022;6(3):bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003
7. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):532–541. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.040
8. Алиев А.Ш., Мухамедов Б.И., Колдарова Э.В., Ташкенбаева У.А. Сравнение методов оценки степени тяжести акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):61–69. [Aliyev AS, Mukhamedov BI, Koldarova EV, Tashkenbaeva UA. Comparison of methods for assessing acne severity. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):61–69. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1311
9. Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of acne vulgaris:

comparison of two assessment methods. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:711–716. doi: 10.2147/ccid.s266320

10. Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021;22(3):315–327. doi: 10.1007/s40257-021-00594-8

11. Катханова О.А., Григорянц С.А., Глазко И.И. Тандем изотретиноина и геля Контрактубекс Анти-Ред в терапии акне. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021;24(3):285–296. [Katkhanova OA, Grigoryants SA, Glazko II. Combination of isotretinoin and Contractubex Anti-Red in acne therapy. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2021;24(3):285–296. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv64197

12. Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога. Клиническая дерматология и венерология. 2012;10(2):108–117. [Dukhanin AS. The current criteria for rational pharmacotherapy of acne in women. The viewpoint of a clinical pharmacologist. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2012;10(2):108–117. (In Russ.)]

13. Callender DV, Baldwin H, Cook-Bolden FE, Alexis AF, Stein Gold L, Guenin E. Effects of Topical Retinoids on Acne and Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color: A Clinical Review and Implications for Practice. Am J Clin Dermatol. 2022;23(1):69–81. doi: 10.1007/s40257-021-00643-2

14. Катханова О.А., Катханов А.М. Опыт использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(6):120–125. [Katkhanova OA, Katkhanov AM. The experience in the use of topical retinoids and azelaic acid in therapy of acne. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2015;14(6):120–125. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma2015146120-125

15. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory hyperpigmentation: epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2018;19(4):489–503. doi: 10.1007/s40257-017-0333-6

16. Tan J, Alexis A, Baldwin H, Beissert S, Bettoli V, Del Rosso J, Dréno B, et al. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. JAAD Int. 2021;5:101–111. doi: 10.1016/j.jdin.2021.09.006

17. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости терапии двумя лекарственными формами адапалена (0,1% крем и 0,1% гель) с применением косметических средств и без них при акне

легкой и средней степени. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):74–82. [Kruglova LS, Ikonnikova EV. The results of the open comparative study of the efficacy and tolerability of therapy with two dosage forms of adapalene (0.1% cream and 0.1% gel) as a monotherapy and in combination with cosmetic products in treatment of mild to moderate acne. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018;17(5):74–82. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705174

18. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. A Am Acad Dermatol. 2000;43(2Pt3):S47–50. doi: 10.1067/mjd.2000.108318

19. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic acid: evidence-based update on mechanism of action and clinical application. J Drugs Dermatol. 2015;14(9):964–968.

20. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Полищук А.И. Потенциал разработки топических препаратов азелаиновой кислоты для терапии больных акне. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;2(1):50–53. [Kungurov NV, Zilberberg NV, Kokhan MM, Polishchuk AI. Potential of azelaic acid in topical medications for the treatment of acne patients. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy. 2015;2(1):50–53. (In Russ.)]

21. Снарская Е.С. Роль и место азелаиновой кислоты в маршрутах пациентов с вульгарным акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(5):65–70. [Snarskaya ES. The role and place of azelaic acid in the routes of patients with acne vulgaris. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(5):65–70. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1175-2020-96-5-65-70

22. Moore D.E. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. Drug Saf. 2002;25(5):345–372. doi: 10.2165/00002018-200225050-00004

23. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol. 1995;33(4):551–573. doi: 10.1016/0190-9622(95)91271-1

24. Jeanmougin M, Pedreiro J, Bouchet J, Civatte J. Phototoxic activity of 5% benzoyl peroxide in man. Use of a new methodology. Dermatologica. 1983;167(1):19–23.

25. Белякова М.М., Бессонов С.И., Сергеев Б.М., Смирнова Е.Н., Добров Е.Н., Копылов А.М. Скорость фотолиза тетрациклина при облучении светом с длиной волны 365 нм. Биохимия. 2003;68(2):182–187. [Beliakova MM, Bessonov SI, Sergeyev BM, Smirnova EN, Dobrov EN, Kopylov AM. Rate of tetracycline photolysis under irradiation with 365 nm light. Biochemistry (Mosc). 2003;68(2):182–187. (In Russ.)] doi: 10.1023/a:1022697312042

26. Ortonne JP. Depigmenting chemical agents. Ann Dermatol Venereol.

1986;113(8):733–736.

27. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis*. 1996;57(1 Suppl):20–35.

28. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(1):13–16.

29. Kircik LH. Efficacy and safety of azelaic acid (AzA) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: a 16-week, baseline-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(6):586–590.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция, сбор данных, написание, одобрение окончательной версии, направление статьи — О.А. Катханова; поисково-аналитическая работа, редактирование статьи — Г.Н. Бурцева; обзор литературы, статистическая обработка, оформление текста статьи — А.В. Соловьева.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept, data collection, writing, approval of the final version, direction of the article — Olga A. Katkhanova; search and analytical work, editing of article — Galina N. Burtseva; literature review, statistical processing, formatting of the text of the article — Anastasia V. Solovyova.

Информация об авторах

***Катханова Ольга Алиевна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 350020, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 132; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>; e-library SPIN: 8935-3537; e-mail: okathanova@mail.ru

Бурцева Галина Николаевна — к.м.н.; e-library SPIN: 8441-7964; e-mail: dermclinic@mail.ru

Соловьева Анастасия Вадимовна — студентка; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6443-1473>; e-mail: ssolovav@mail.ru

Information about the authors

***Olga A. Katkhanova** — Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 132 Rashpilevskaya street, 350020 Krasnodar, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>; e-library SPIN: 8935-3537; e-mail: okathanova@mail.ru

Galina N. Burtseva — Cand. Sci. (Med.); e-library SPIN: 8441-7964; e-mail: dermclinic@mail.ru

Anastasia V. Solovyova — Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6443-1473>; e-mail: ssolovav@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 29.05.2023

Submitted: 29.05.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Accepted: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 15.02.2024

Published online: 15.02.2024

Таблица 1. Критерии оценки акне (глобальная шкала оценки степени тяжести акне, IGA)

Table 1. Acne Rating Criteria (Global Acne Rating Scale, IGA)

0	Нет повреждений	Могут присутствовать остаточная пигментация и эритема
1	Почти нет высыпаний	Редкие открытые или закрытые комедоны и папулы
2	Незначительная степень (легкая форма)	Поражено менее половины лица, несколько открытых или закрытых комедонов и папуло-пустул
3	Умеренная степень (форма)	Поражено более половины лица, многочисленные папуло-пустулы, многочисленные открытые или закрытые комедоны, может присутствовать один узелок
4	Тяжелая степень (форма)	Поражено все лицо, многочисленные папуло-пустулы, открытые или закрытые комедоны и небольшое количество узлов и кист
5	Очень тяжелая степень (форма)	Сильно воспаленные угри, покрывающие все лицо, с узлами и кистами

третиноин	адапален	тазаротен	трифаротен
в виде геля [от 0,01% до 0,1%]	0,1% раствор	гель 0,1%	0,005% крем
крема [от 0,025% до 0,1%]	0,1% и 0,3% гель	крем 0,1%	
лосьон 0,05%	0,1% крем	пена 0,1%	
	0,1% лосьон	лосьон 0,045%	

Рис. 1. Формы топических ретиноидов для лечения акне

Fig. 1. Forms of topical retinoids for acne treatment

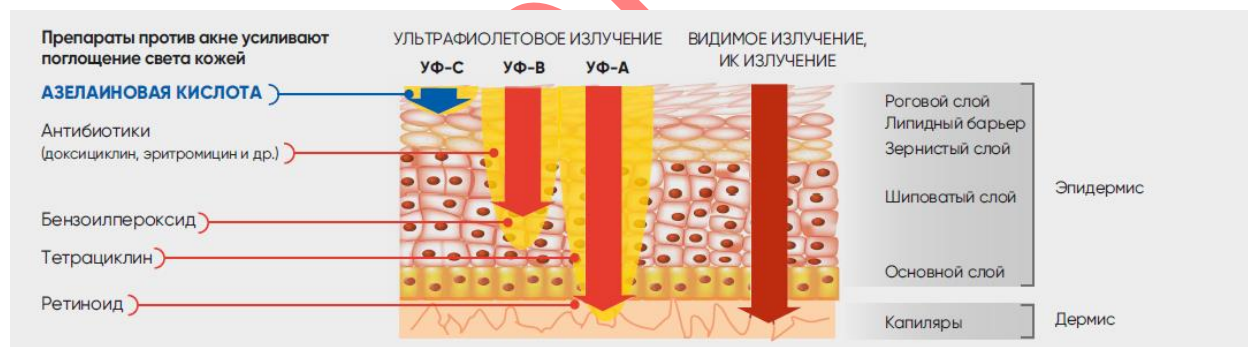


Рис. 2. Сравнение спектра абсорбции различных средств, применяемых для наружной терапии акне

Fig. 2. Comparison of the absorption spectrum of various agents used for external acne therapy

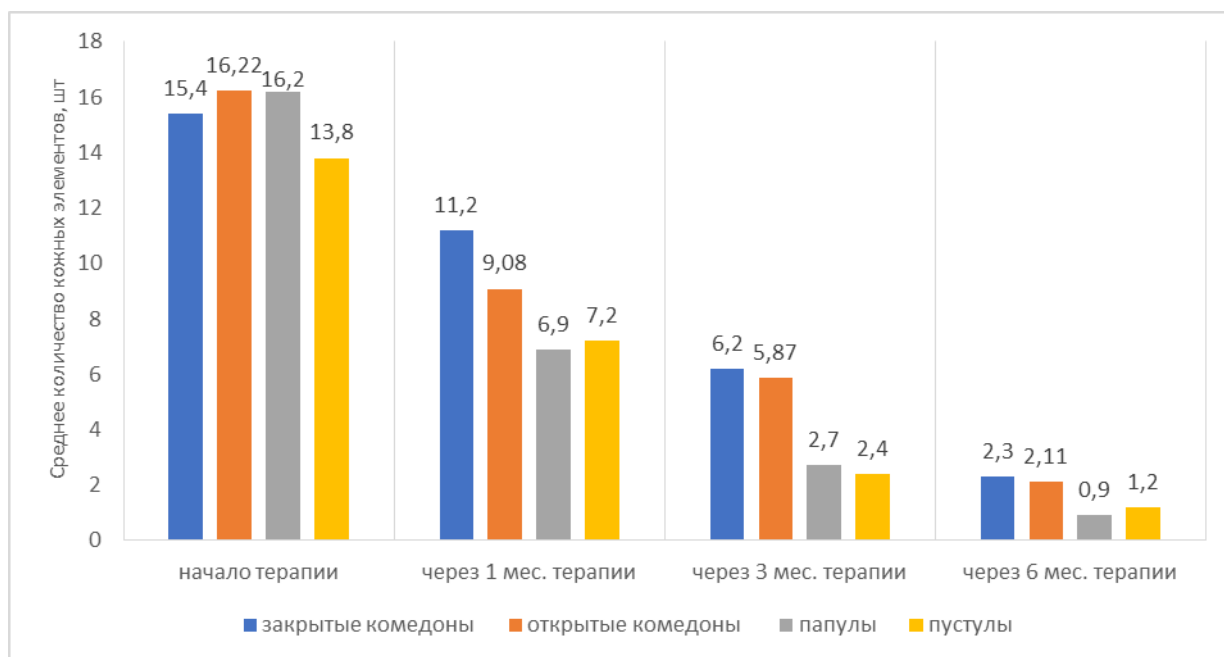


Рис. 3. Динамика клинической картины в группе комбинированной терапии Адалин и Азикс-Дерм

Fig. 3. Dynamics of the clinical picture in the combination therapy group of Adaline and Azix-Derm



Рис. 4. Оценка клинической эффективности лечения по шкале IGA

Fig. 4. Evaluation of the clinical efficacy of treatment according to the IGA scale

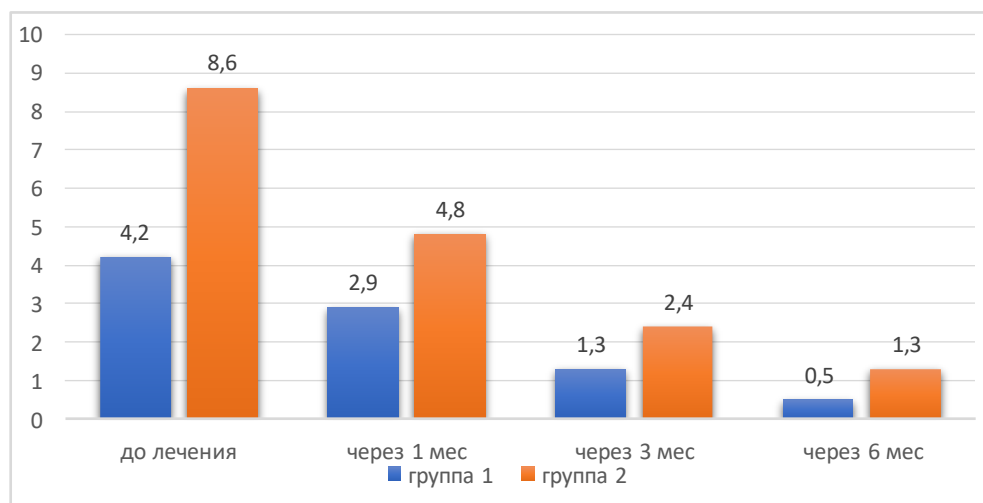


Рис. 5. Динамика индекса ДИА в группах сравнения до и после лечения

Fig. 5. Dynamics of the DIA index in the comparison groups before and after treatment



Рис. 6. Общая эффективность терапии в двух группах

Fig. 6. The overall effectiveness of therapy in two groups