

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ АКНЕ

Рябова О.А., Бакуменко М.Г., Качанова О.А., Намитокова Л.П.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Акне представляет собой серьезную проблему современной дерматологии. Известно, что угревая болезнь (акне, вульгарные угри) – хроническое полиморфное мультифакторное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез, может протекать годами и приводить к формированию косметических дефектов и стойких рубцов. В настоящее время акне представляет собой не только косметическую проблему, но и в значительной мере влияет на психосоциальные и профессиональные аспекты жизни больных. По данным литературы у 60-80% молодых людей в возрасте от 12 до 24 лет наблюдаются угри в той или иной форме. По данным литературы акне страдают примерно до 30 % людей старше 25 лет [1,2,3]. Наличие угревой сыпи на видимых участках кожи значительно снижает самооценку, вызывает тревогу, депрессию, дисморфофобию, социальную дезадаптацию, производственные трудности.

Патогенез угревой болезни сложный. Первичные проявления связаны с патологической кератинизацией фолликулярного канала, что приводит к развитию микрокомедонов. Определенную роль в комедонообразовании играет изменение качественного и количественного состава кожного сала. Гиперсекреция кожного сала является важным условием для формирования акне и часто коррелирует с тяжестью заболевания. На секрецию кожного сала влияет много факторов (возраст, пол, биологический ритм, температура), но в большей мере секреция сальных желез зависит от андрогенной активности. Гиперсекреция кожного сала может быть следствием высокого уровня андрогенов, а также высокой чувствительности к ним сальных желез. Доказана роль колонизации микроаэрофильных *Propionibacterium acne* (*P. acne*) в развитии угревой болезни, в то время как *Staphylococcus epidermidis* и другие кокки значительной роли в патогенезе акне не играют. Развитие воспалительной реакции в перифолликулярных зонах обусловлено продуктами жизнедеятельности *P. acne* (липазы, протеазы и другие энзимы стимулируют комедонообразование и вызывают повреждение фолликулярного эпителия). Важную роль в патогенезе акне также играет наследственная предрасположенность с генетически детерминированным типом секреции сальных желез [7,8].

Рациональная фармакотерапия определяется патогенетическими факторами. При назначении терапии необходимо также учитывать длительность процесса, его распространенность, тяжесть заболевания, анамнестические данные, ранее применявшуюся терапию и ее адекватность, а также косметические средства, используемые пациентами. Большое значение имеют оценка психоэмоциональной сферы, социального статуса, общественной адаптации больного [8,10].

Акне легкой степени тяжести: наличие закрытых и открытых комедонов и менее 10 папулопустулезных элементов на коже лица.

Фармакотерапия акне легкой степени тяжести включает назначение наружной терапии [8,10]. В качестве средств наружной терапии рекомендуют противовоспалительные средства.

Противовоспалительный эффект азелаиновой кислоты (20% крем) связан с ингибирующим действием на нейтрофилы. Подавляя биосинтез клеточных белков, азелаиновая кислота дает умеренный цитостатический эффект, проявляющийся нормализацией процессов кератинизации как на поверхности кожи, так и в волосяном фолликуле. Крем наносят на предварительно очищенную кожу 1–2 раза в день, и полный курс лечения составляет 2–4 мес. Среди побочных эффектов часто развиваются раздражение и покраснение кожи [3].

При папулезной форме акне рекомендуют фузидиевую кислоту в комбинации с гидрокортизоном или бетаметазоном, что обеспечивает выраженное противовоспалительное и противозудное действие с антибактериальным эффектом широкого спектра [10].

Также при папулезной форме акне применяют цинка гиалуронат (гель) [10]. Гиалуроновая кислота обладает противомикробным действием путем блокирования бактериальной липазы, т.е. воздействует на один из пусковых моментов развития клинических симптомов угревой болезни; улучшает микроциркуляцию и ускоряет регенерацию тканей, способствует формированию хорошего косметического эффекта за счет равномерного заполнения дефекта новообразованной соединительной тканью, что предотвращает развитие рубцовых изменений. Входящий в состав препарата цинк нормализует процесс ороговения, оказывает противовоспалительное действие, связанное с уменьшением активности медиаторов воспаления. Для лечения акне гель наносится на очищенную кожу тонким слоем 2 раза в сутки до достижения клинического эффекта. Препарат обычно хорошо переносится, возможно, незначительное покраснение кожи, ощущение жжения и стягивания кожи. Как правило, эти явления носят временный характер и не являются показанием для отмены препарата. Гель может применяться длительно в связи с отсутствием фотосенсибилизации и риска развития местного дисбиоза.

При папулопустулезных высыпаниях показаны антибактериальные препараты для наружного применения [8,10].

Бензоилпероксид (гель 2,5%, 5%, 10%) оказывает противомикробное бактериостатическое действие на *P. acnes* за счет выраженного окислительного эффекта. Важным достоинством является то, что микроорганизмы не способны вырабатывать устойчивые к бензоилпероксиду штаммы, а также снижение риска развития резистентности к антибиотикам при комбинированном применении. Бензоилпероксид также обладает кератолитическим и противовоспалительным действием, улучшает оксигенацию в тканях, подавляет продукцию кожного сала. Препарат наносят на очищенную кожу 2–3 раза в день, курс лечения 1–3 мес. Основными побочными эффектами являются раздражение и сухость кожи, фотосенсибилизация [3,7].

Эритромицин-цинковый комплекс содержит 4 % эритромицин и 1,2% ацетата цинка и обладает противовоспалительным и противомикробным действием [7]. Комбинация эритромицина с цинком значительно увеличивает эффек-

тивность антибиотика против *P. acnes* и уменьшает риск возникновения резистентных штаммов. Присутствие цинка в таком хелатном комплексе снижает выработку секрета сальных желез, уменьшает сцепление фолликулярных эпителиальных клеток, улучшает регенерацию тканей, увеличивает абсорбцию эритромицина и потенцирует его действие. Однако, возможно развитие перекрестной резистентности к другим макролидам, линкомицину, клиндамицину.

При наличии папулопустулезных элементов также рекомендуют фузидиевую кислоту (крем, мазь), левомецетин-гель, клиндамицин (гель). на очаги поражения до клинического разрешения воспалительных элементов [10].

При легкой степени тяжести показаны средства, нормализующие процессы кератинизации. С этой целью назначают топические ретиноиды (третиноин, изотретиноин, адапален и др.) [11,12].

Третиноин при местном применении усиливает пролиферацию клеток в сосочковом слое кожи, снижает адгезию клеток, участвующих в образовании акне, способствует выравниванию поверхности кожи без признаков воспаления. Антикератотическое действие ретиноидов обусловлено уменьшением сцепления роговых клеток, что объясняется изменением состава межклеточного вещества. Третиноин используется в виде 0,05–0,1% крема, 0,05% лосьона или 0,1% раствора для лечения акне, в клинике которых преобладает образование папул, пустул, комедонов. Широкое применение третиноина ограничивают побочные эффекты: сухость, фоточувствительность, шелушение, эритема, зуд кожи, обострение акне [6].

Изотретиноин в большей мере, чем другие ретиноиды, влияет на процессы дифференцировки клеток сальных желез, что приводит к выраженному уменьшению их размеров, подавлению активности и резкому снижению показателей экскреции кожного сала. В зависимости от длительности применения препарата развивается его себостатическое действие. Дополнительно изотретиноин оказывает умеренное иммуномодулирующее действие и обладает противовоспалительными свойствами [4,12]. Изотретиноин является единственным средством, обладающим почти 100% клинической эффективностью при любых формах акне, оказывает выраженное себостатическое и противовоспалительное действие, нормализует процессы кератинизации корнеоцитов протока сально-волосяного фолликула [4]. Мазь (гель) наносится тонким слоем 1–2 раза в сутки в течение 4–12 нед.

Адапален (0,1% гель) – производное нафтоевой кислоты с ретиноидоподобным действием является эффективным средством в местной терапии акне [7]. Терапевтическая эффективность препарата объясняется тем, что молекула адапалена селективно связывается с ядерными γ -рецепторами ретиноевой кислоты сально-волосяного фолликула, что в конечном итоге приводит к уменьшению сцепленности кератиноцитов и ускоряет их десквамацию. Отсутствие взаимодействия с ядерными α -рецепторами ретиноевой кислоты, стимуляция которых вызывает шелушение и резкую сухость кожи, позволяет свести к минимуму побочные реакции, наблюдаемые при использовании препаратов группы третиноина. Противовоспалительная активность адапалена обусловлена снижением образования интерлейкина-1 α , -8, фактора некроза опухоли- α , лей-

котриена В4 [4]. Адапален необходимо наносить 1 раз в день на очищенную и сухую кожу пораженных участков в течение 6–12 нед. В начальный период лечения (6 нед) наиболее выраженное регрессирующее влияние препарат оказывает на открытые и закрытые комедоны, пустулы. Папулы регрессируют в течение всего периода лечения, при этом обратное развитие невоспалительных элементов происходит быстрее, чем воспалительных [4].

При наружном применении ретиноидов практически всегда наблюдаются гиперемия и шелушение кожи в местах нанесения препарата, а также чувство жжения и обострение дерматоза на 1-й и 2-й неделе лечения. Нельзя назначать ретиноиды одновременно внутрь и наружно, сочетать с ультрафиолетовым облучением, препаратами с кератолитическим действием, проводить отшелушивающие косметические процедуры (пилинг). Необходимо с осторожностью наносить препарат на чувствительные участки кожи. В целях безопасности следует избегать применения топических ретиноидов у беременных, особенно в I триместре, препарат не назначается детям до наступления половой зрелости.

Альфа-гидроксильные кислоты (70% гликолиева кислота) способны контролировать процессы кератинизации и оказывают комедонолитическое и противовоспалительное действие. Свойства этой группы препаратов: направленное действие в отношении фолликулярного гиперкератоза, выраженный комедонолитический эффект, положительные результаты при лечении постакне, отсутствие системного действия и выраженных побочных эффектов позволяют их широко применять в комплексной терапии любой степени тяжести [11].

При легкой степени тяжести акне, когда количество комедонов более 25, показаны системные ретиноиды [10].

Акне средней степени тяжести: комедоны, множественные папуло-пустулезные элементы, единичные (до 5) инфильтративные акне элементы.

Фармакотерапия акне средней степени тяжести включает назначение системной и наружной терапии. В качестве системной терапии показаны антибактериальные препараты и системные ретиноиды [10].

Антибиотикотерапию рекомендуют при многочисленных (более 20), диссеминированных папуло-пустулезных акне. Среди антибактериальных средств препаратами выбора для лечения угревой болезни являются антибиотики группы тетрациклина [2,3]. Предпочтительнее прием доксициклина или миноциклина, поскольку они хорошо всасываются, лучше переносятся и интенсивно кумулируют в сальных железах. Их антимикробная активность выше, чем у других препаратов данной группы. Гораздо реже для системной терапии среднетяжелых случаев акне используются эритромицин, клиндамицин и сульфаниламидные препараты. Следует подчеркнуть, что эффективность антибактериальных средств обусловлена не только их непосредственным бактериостатическим действием на *P. acnes*. Тетрациклин и эритромицин обладают прямым противовоспалительным действием. Они способны уменьшать продукцию *P. acnes* хемотаксического фактора и миграцию нейтрофилов, а также снижают уровень активированного кислорода. Тетрациклины уменьшают уровень коллагеназы и влияют на механизмы хронического воспаления. Возможно, антибиотики воздействуют также на иммунные реакции в коже, в частности влияя на

уровень цитокинов. Положительный эффект от антибиотикотерапии при среднетяжелых вариантах угревой болезни отмечается лишь при длительном лечении (не менее 1 месяца). В связи с этим необходимо учитывать целый ряд побочных эффектов, возникающих при продолжительном приеме данных препаратов: дисбактериоз, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея – у 5% пациентов), кандидоз влагалища (у 6% пациенток), развитие резистентности нормальной микрофлоры кишечника и кожи (при использовании доксициклина риск развития резистентности считается наиболее низким, эритромицина – наиболее высоким), фототоксические реакции описаны у тетрациклинов, в большей степени – у доксициклина. Не рекомендуют одновременный прием тетрациклинов и гормональных контрацептивов, предполагают, что при эффективности последних снижается в 6-7 раз. На фоне приема тетрациклина могут возникать онихолизис, язвенный эзофагит, доброкачественное повышение внутричерепного давления (головные боли, нарушения внимания, застойные диски зрительных нервов); миноциклина – серовато-синеватая пигментация кожи и ногтей пластинок, обусловленная образованием комплексов «меланин-препарат» и существующая до 8-15 мес. после окончания терапии [2,3].

После курса антибиотикотерапии рекомендуют бактериологическое исследование кишечной флоры с назначением при необходимости корректирующей терапии (бактериофаги, эубиотики, ферменты и др.) [10].

Низкий эффект от проводимой антибиотикотерапии возможен при развитии резистентности флоры, при появлении грам-отрицательных фолликулитов. В таких случаях показано бактериологическое исследование. В дальнейшем решается вопрос о смене антибактериального препарата или назначении синтетических ретиноидов (сложных производных витамина А), при этом, разработана стратегия с использованием режима «малых доз», в частности изотретиноина [13].

Женщинам при клинических признаках гиперандрогенемии после консультации эндокринолога и гинеколога назначают комбинированные оральные контрацептивы (КОК). С учетом противоугревого действия в дерматологической практике предпочтение среди КОК отдается монофазным низкодозированным препаратам, содержащим гестаген с антиандрогенной активностью. Этим требованиям отвечают препараты содержащие 0,035 мг этинилэстрадиола и 2 мг ципротеронацетата; 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста; 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона [9,15,16,20].

Совместно с этинилэстрадиолом ципротеронацетат, блокируя выброс лютеинизирующего гормона гипофизом, подавляет продукцию андрогенов в яичниках. Самым важным свойством ципротеронацетата является прямое антиандрогенное действие за счет блокады периферических андроген-рецепторов и препятствие связыванию с ними дигидротестостерона. В органах-мишенях ципротеронацетат подавляет активность фермента 5 α -редуктазы I типа (блокада образования дигидротестостерона из тестостерона). Благодаря периферическому действию ципротеронацетат подавляет активность не только андрогенов, синтезированных в яичниках, но и образующихся в надпочечниках, жировой

ткани и коже. Показаниями к назначению этинилэстрадиола в комбинации с ципротеронацетатом при акне являются состояния как относительной, так и абсолютной гиперандрогении (синдром поликистозных яичников, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром и болезнь Кушинга) [9].

Фармакологические свойства диеногеста во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Гестагенная активность диеногеста проявляется преимущественно периферическим действием (сильное влияние на эндометрий и яичники при умеренной антигонадотропной активности). Основное антиандрогенное действие состоит в подавлении синтеза андрогенов в яичниках и инактивации фермента 5 α -редуктазы I типа в коже. Кроме того, диеногест потенцирует действие этинилэстрадиола, направленное на снижение уровня свободного тестостерона в плазме. Вместе с тем диеногест практически не оказывает влияния на секрецию гонадотропинов [19].

Гестаген дроспиренон является производным спиронолактона. Спиринолактон – препарат с антиминералокортикоидным действием, оказывает антиандрогенное действие за счет блокады периферических андроген-рецепторов (способность дроспиренона блокировать андроген-рецепторы несколько ниже, чем у ципротеронацетата). Однако спиронолактон вызывает нарушения менструального цикла, что диктует необходимость его назначения при акне в комбинации с КОК [17,21]. Комбинация этинилэстрадиола и дроспиренона позволила достичь контрацептивного и противоиугревого эффекта и избежать развития побочных явлений, которые наблюдаются при использовании препаратов на основе спиронолактона. Противоиугревая активность данной комбинации обусловлена прямым (блокада дроспиреноном андроген-рецепторов) и непрямым антиандрогенным действием, а также подавляющим действием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – блокада дроспиреноном альдостероновых рецепторов, что является очень важным, особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла (обострение акне за счет перифолликулярного отека) и увеличение массы тела за счет задержки жидкости [18].

В качестве наружной терапии при средней степени тяжести применяют антибактериальные препараты (эритромицин-цинковый комплекс, клиндамицин, метронидазол, левомецетин гель). Продолжительность использования – до полного клинического разрешения воспалительных элементов акне. Более длительное использование одного антибиотика приводит к развитию резистентности микрофлоры [10]. Препараты с противовоспалительным действием и средства, нормализующие процессы кератинизации, используют вместо наружных антибактериальных препаратов или комплексно [15].

Комбинированные средства наружной терапии занимают важное место в лечении акне средней степени тяжести. Это обусловлено тем, что применение наружной комбинированной терапии усиливает терапевтический эффект, обеспечивает влияние на максимально возможное количество механизмов патогенеза акне, снижает резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам,

улучшает переносимость компонентов фиксированной комбинации, уменьшает сроки лечения акне [4]. Одним из комбинированных топических препаратов является гель, содержащий синтетический ретиноид – изотретиноин 0,05%, демонстрирующий значимый профиль комедолитических и себостатических свойств, и антибиотик из группы макролидов – эритромицин 2%, характеризующийся низким процентом резистентности бактериальной фолликулярной микрофлоры. Гель наносят 1–2 раза в сутки на пораженные участки предварительно очищенной кожи (при особо чувствительной коже крем используют через день). Длительность терапии определяется индивидуально, но составляет не менее 2–3 мес, в поддерживающем режиме рекомендуется применять препарат реже – от 1 до 3 раз в неделю на протяжении нескольких месяцев.

Тяжелая форма акне: инфильтративные, кистозные акне элементы, папуло-пустулезные формы акне со склонностью к рубцам.

Фармакотерапия тяжелых форм акне включает применения системной терапии ретиноидами, до назначения которых целесообразно использование антибактериальных препаратов [10].

Системные ретиноиды являются одной из эффективных групп препаратов, которые существенно повлияли на течение тяжелых форм акне. Ретиноиды способствуют нормализации терминальной дифференцировки клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию. За счет этого снижается выработка и нормализуется состав кожного сала, облегчается его выделение [4, 14]. Кроме того, эти препараты оказывают противовоспалительное и иммуностропное действие в гнойном очаге путем ингибирования медиатора воспаления лейкотриена В₄. Перед назначением системных ретиноидов и в течение всего лечения обязателен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (билирубин, АСТ, АЛТ, триглицериды, холестерин). Женщин репродуктивного возраста предупреждают о тератогенном действии ретиноидов течение всего времени приема и первый месяц после окончания лечения [10].

Среди системных ретиноидов хорошо зарекомендовал себя в клинической практике изотретиноин (13-цис-изомер ретиноевой кислоты). Изучению уникальных свойств препарата было посвящено значительное количество работ во всем мире [4, 12, 14]. Изотретиноин назначают внутрь при конглобатной, флегмонозной и кистозной формах акне, тяжелой форме акне, акне, резистентных к традиционной терапии, акне, сопровождающихся выраженными психоэмоциональными нарушениями, социальной дезадаптацией, атипичных акне по типу пиодермии лица, а также при наличии склонности к образованию рубцов. Начальная суточная доза изотретиноина составляет 0,05 мг/кг, но эффективность и побочные действия препарата у разных больных отличаются, поэтому через 4 нед терапии необходимо индивидуально подобрать поддерживающую дозу – от 0,1 до 1 мг/кг. Максимальную суточную дозу 1 мг/кг назначают в течение ограниченного периода. Низкая биодоступность (25%) при приеме препарата внутрь натощак повышается после приема пищи (до 40%). Эффект лечения отмечается через 2–4 нед приема препарата, терапия продолжается 12–20 нед.

Примерно у 80% пациентов наблюдается полное излечение или длительная ремиссия [4].

В начале XXI века с целью повышения биодоступности изотретиноина была разработана уникальная форма препарата «твердый раствор», сочетающая свойства твердой оболочки препарата с характеристиками усвояемости жидкой формы. Это позволило увеличить биодоступность изотретиноина на 20%, сохранить высокую эффективность препарата, сократить количество принимаемого внутрь изотретиноина на 20% и, следовательно, снизить суточную и курсовую его дозировку [5].

При лечении системными ретиноидами нужно учитывать, что часто встречаются нежелательные кожные реакции (фациальный дерматит, хейлит, алопеция, ломкость ногтей, фотосенсибилизация и др.). Возможны побочные реакции со стороны пищеварительной системы (сухость во рту, тошнота, рвота, нестойкое повышение активности печеночных трансаминаз), центральной нервной системы (головокружение, головная боль, повышение внутричерепного давления и пр.), возможно повышение концентрации триглицеридов плазмы крови, изменение массы тела. Другие побочные эффекты изотретиноина, как правило, слабо выражены, являются дозозависимыми и полностью регрессируют по окончании лечения.

По показаниям в комплексной терапии акне используют гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, тиотриазолин (при повышении уровня трансаминаз, триглицеридов и холестерина); препараты, нормализующие работу сальных желез (цинка окись, цинка сульфат); при тяжелых формах акне показана физиотерапия (электрофорез с раствором ихтиола, криомассаж, Дарсонваль-терапия) [10].

Лечение вторичных поствоспалительных изменений кожи (гиперпигментаций, атрофии и рубцов) включает микрокристаллическую дермабразию (обязательные условия: полное купирование воспалительных процессов в коже, защита кожи от инсоляции во время проведения лечения и месяц после); поверхностные химические пилинги α -гидроксильными кислотами (гликолевой кислотой), при этом наличие воспалительных элементов акне не является противопоказанием к проведению лечения. Пациентами с вторичными поствоспалительными изменениями не рекомендуют проводить глубокие шлифовки кожи (CO_2 -лазер, дермабразия), поскольку они нередко приводят к рецидиву акне [10].

Таким образом, современная фармакотерапия акне представлена комбинацией наружных и системных препаратов, при назначении которых учитываются этиопатогенетические данные, клинические формы акне, тяжесть течения заболевания, психосоматический статус пациента. Наличие современных высокоэффективных средств позволяет успешно проводить терапию при любых формах акне, что приводит к стойкой клинической ремиссии и существенно улучшает качество жизни больных с угревой болезнью.

Литература

1. Адашкевич В. П. Акне и розацеа. – Изд-во «Ольга», 2000. – 132 с.
2. Аравийская Е. Р., Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Акне // Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция / Под ред. Е. В. Соколовского. – СПб.: «Сотис», 1998. – С. 68-100.
3. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Третьякова Н. Н., Соколов Г. Н., Кузнецов А. В. Тактика ведения пациентов с себореей и акне // Сб. ст. научно-практического общества врачей-косметологов Санкт-Петербурга, 2000. – Вып. 1. – С. 26-29.
4. Болотная Л.А., Сидельник В.М., Осипенко Т.С. Ретиноиды в практике дерматовенеролога // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, 2012. – № 1. – С.10-13.
5. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А, Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью // Клини. дерм. и венер. – 2010. – № 1. – С. 74–78.
6. Гущина Н., Корчевая Т. Эффективная наружная терапия пациентов с угревой болезнью // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 23–26.
7. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей, интернов и студентов. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
8. Масюкова С. А., Ахтямов С.Н. Акне: Проблема и решение // Consilium medicum, 2002. – Т. 4. – №5. – С. 217-223.
9. Монахов С.А., Иванов О.Л. Современная терапия акне антиандрогенными препаратами у женщин: эффективность и переносимость // Гинекология, 2006. – Том 08, № 3.
10. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.09 «Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі»
11. Проценко Т.В., Каплан А.В. Инновационные подходы к наружной терапии обыкновенного акне // Український журнал дерматології, венерології, косметології, 2007. – № 2. – С.12-14.
12. Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И. Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях // Рос. журн. кожн. и венер. болезней, 2004. – № 2. – С. 63-69.
13. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 644–646.
14. Berbis P. Systemic retinoids (acitretin, isotretinoin) // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134, № 12. – P. 935–941.
15. Frangos JE, Alavian CN, Kimball AB. Acne and oral contraceptives: update on women's health screening guidelines // J Am Acad Dermatol, 2008.– Vol. 58. – P. 781–786.
16. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne // Semin Cutan Med Surg., 2008. – Vol. 27.- P.188–196.
17. Kronic A., Ciurea A. Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone // Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. – Vol. 58(1). – P. 60-62.
18. Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, et al. A combined oral contraceptive containing 3mg drospirenone/20µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment // *Cutis*, 2008. – Vol.82. – P. 143–150.
19. Rich P. Hormonal contraceptives for acne management // *Cutis*, 2008. – Vol. 81(1). – P:13–18.
 20. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy // *American Journal of Clinical Dermatology*, 2006. – № 7. – P. 281-90.
 21. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side effects of spironolactone therapy in women with acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2005. – Vol. 19. – P.163–166.