

Поддерживающая терапия акне: профилактическая эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

Maintenance acne therapy: prophylactic efficacy of fixed combination of adapalene and benzoyl peroxide

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Акне является хроническим заболеванием, и даже надежные методы терапии полностью не обеспечивают отсутствие рецидивов. Рецидивы акне оказывают негативное психологическое воздействие на пациентов, так как они чувствуют себя неспособными контролировать болезнь и добиться полного и стойкого выздоровления. Поддерживающая терапия необходима для пролонгации ремиссии акне, достигнутой при первоначальном успешном лечении, и минимизации риска рецидива. Наиболее обоснованным в качестве поддерживающей терапии, по данным литературы, является использование топических ретиноидов, которые показали эффективность в отношении профилактики обострений акне. В настоящем исследовании участвовали 54 пациента, которые после активной терапии в качестве поддерживающего лечения использовали фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и БПО 2,5%. Только у 1 (2,9%) пациента с акне средней степени тяжести и у 2 (5,8%) пациентов с акне тяжелой степени наблюдался рецидив в течение 6 месяцев поддерживающей терапии. Зафиксировано отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения, а также высокая приверженность пациентов к лечению. В период активного наблюдения (6 месяцев после поддерживающей терапии) из числа пациентов без обострения в период поддерживающей терапии рецидив наступил у 2 (7,1%) пациентов первой группы (n = 28) и 2 (8,7%) пациентов – второй (n = 23). Полученные данные свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия гелем Эффезел® может продлить достигнутую эффективность лечения и предупредить развитие рецидива.

Ключевые слова: акне, поддерживающая терапия, фиксированная комбинация адапалена 0,1% и БПО 2,5%.

Summary

Acne is a chronic disease and even reliable therapies do not completely ensure absence of relapses. Acne relapses have a negative psychological impact on patients, as they feel unable to control the disease and achieve complete and long-lasting recovery. Supportive therapy is necessary to prolong the remission of acne achieved with initial successful treatment and to minimize the risk of relapse. According to the literature sources, the most justified as a maintenance therapy is the use of topical retinoids, which have been shown to be effective in the prevention of exacerbations of acne. In the present study 54 patients were involved who after the active therapy used a fixed combination of adapalene 0.1% / BPO 2.5% as maintenance treatment. Only 1 patient (2.9%) with moderate acne and 2 patients (5.8%) with severe acne had a relapse within 6 months of maintenance therapy. The absence of adverse events during the course of treatment was recorded, as well as high adherence of patients to the treatment. During the period of post-treatment observation (6 months after maintenance therapy), among the patients without exacerbations during maintenance therapy, a relapse occurred in 2 (7.1%) patients of group 1 (n = 28) and 2 (8.7%) patients of group 2 (n = 23). The obtained data indicates that maintenance therapy with Effeze® gel can extend the achieved effectiveness of the treatment and prevent the development of relapses.

Key words: acne, maintenance therapy, fixed combination adapalene 0.1% and BPO 2.5%.

Актуальность исследования

Акне (*acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание пилосебацеального комплекса, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами, воспалительными элементами в виде папул, пустул, узлов. В патогенезе акне выделяют четыре основных звена: увеличение продукции кожного сала; фолликулярный гиперкератоз; избыточное размножение *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*); воспаление. В патогенезе акне задействовано множество разных медиаторов воспаления, часть которых активируется при пролиферации бактерий *C. acnes* в закупоренном протоке сальной железы.

Международные и российские клинические рекомендации по лечению больных акне при выборе метода терапии учитывают прежде всего степень тяжести патологического процесса, в том числе локализацию высыпаний и наличие симптомов постакне. При этом особое внимание специалистов должно быть привлечено к таким составляющим эффективности терапии, как качество жизни, что, по сути, является конечной целью лечебных мероприятий.

Рецидивы акне оказывают негативное психологическое воздействие на пациентов, так как они чувствуют себя неспособными контролировать болезнь и добиться полного и стойкого выздо-

рвления. Поддерживающая терапия необходима для пролонгации ремиссии акне, достигнутой при первоначальном успешном лечении, и минимизации риска рецидива [1]. Общепринятое определение поддерживающей терапии по ряду клинических параметров не до конца проработано. Так, современные рекомендации не указывают, следует ли начинать поддерживающую терапию только после полного очищения кожи от акне или же при достижении определенного уровня улучшения, которое может считаться приемлемым для начала поддерживающей терапии. Важным является выбор препарата для поддерживающей терапии, режим и продолжительность его применения.

В настоящее время топические ретиноиды являются наиболее рациональным выбором для поддерживающей терапии акне и рекомендуются для постоянного, в том числе ежедневного, применения в течение до 12 месяцев [1, 2, 3, 4]. Было показано, что топические ретиноиды, оказывая комедолитическое и антикомедогенное действия, устраняют открытые и закрытые комедоны и предотвращают развитие микрокомедонов [3]. Кроме того, ретиноиды (в частности, адапален) оказывают противовоспалительное действие, обеспечивая эффективность при воспалительных поражениях [4, 5]. На сегодняшний день адапален в качестве монотерапии является наиболее широко изученным топическим ретиноидом для поддерживающей терапии при акне. Поскольку в патогенезе акне играют роль несколько факторов, комбинированная терапия с использованием препаратов с комплементарными механизмами действия является стандартной в рамках терапии акне [6]. Можно предположить, что комбинированные препараты будут эффективны и в качестве поддерживающей терапии, в том числе при ежедневном или в интермиттирующем режимах применения, чтобы одновременно воздействовать на два или более патогенетических фактора данного заболевания. Бензоила пероксид (БПО) в комбинации с ретиноидом может быть перспективным при поддерживающем лечении с учетом антимикробного действия БПО для подавления избыточной колонизации *Cutibacterium acnes*. Поскольку ни ретиноиды, ни БПО не приводят к антибиотикорезистентности, эта комбинация подходит для длительного использования.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было проведено с целью изучения эффективности 6-месячного поддерживающего лечения с применением фиксированной комбинации адапалена 0,1 % и БПО 2,5 % в интермиттирующем режиме. Результаты исследования были сопоставлены с данными литературы. Данное исследование являлось монотипным, открытым и проводилось в два этапа. На первом этапе пациенты с акне получали активное лечение (в со-

ответствие с клиническими рекомендациями в зависимости от степени тяжести), на втором – поддерживающую терапию в течение 6 месяцев с последующим активным наблюдением на протяжении еще 6 месяцев. В исследовании приняли участие 54 пациента с диагнозом «акне» (среднетяжелой и тяжелой степени) – 32 женского пола и 22 мужского пола в возрасте от 12 до 24 лет (средний возраст $17,1 \pm 2,4$ года).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести акне. В первую вошли 29 пациентов с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести. Во вторую – 25 пациентов с тяжелыми формами акне (тяжелое папуло-пустулезное акне, узловатое и конглобатное акне).

На первом этапе пациенты получали активное лечение. Пациенты первой группы использовали наружно гель Эффезел® (фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и БПО 2,5 %) 1 раз в день (вечером) ежедневно на протяжении 4–6 месяцев. Пациенты второй группы получали системный изотретиноин в дозе 0,5–0,8 мг/кг до достижения полной ремиссии (не менее 6 месяцев) и кумулятивной дозе не менее 120 мг/кг. Пациенты обеих групп использовали Cetaphil® PRO кожа с акне Матирующая пенка для умывания (утром и вечером) и Cetaphil® PRO кожа с акне Себорегулирующий увлажняющий крем с SPF30 (1 раз в день после умывания утром). Cetaphil® PRO кожа с акне – гамму косметических средств, специально созданную для комплексного сопровождения терапии акне и ухода за кожей лица, склонной к акне.

На втором этапе пациенты обеих групп использовали гель Эффезел® с фиксированной комбинацией адапалена 0,1 % и БПО 2,5 % 1 раз в день (вечером) по интермиттирующей схеме три раза в неделю в течение 6 месяцев для поддержания ремиссии акне и предотвращения появления новых высыпаний. Также было рекомендовано продолжать использовать средства Cetaphil® PRO кожа с акне по схеме, описанной выше.

Период наблюдения после курса поддерживающей терапии составил 6 месяцев. Во время поддерживающей

терапии и последующего периода наблюдений (6 + 6 месяцев) ежемесячно оценивались следующие данные: оценка воспалительных и ретенционных элементов с использованием шкалы IGA (Investigator Global Assessment) – Глобальной оценки тяжести, клинические нежелательные эффекты и индекс качества жизни с помощью специальной шкалы APSEA (Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne) – оценки психо-социального влияния акне.

Рецидив определялся как появление элементов акне с тяжестью, соответствующей по меньшей мере 10 комедонам и (или) 10 папулам и пустулам, любому узловому или кистозному элементу [7]. Основной оценкой эффективности поддерживающей терапии была частота рецидивов. Данный показатель сравнивался с литературными данными. Безопасность и переносимость терапии изучали путем оценки местной толерантности кожи и побочных эффектов.

Результаты исследования

На протяжении периода наблюдений ни один из пациентов не прервал лечение по причине нежелательных эффектов.

С целью проведения анализа эффективности лечения было проведено исследование изменения индекса IGA (Investigator Global Assessment) у пациентов 1-й и 2-й групп. Минимальное значение IGA – 0 баллов («чистая кожа»), максимальное значение – 4 балла (тяжелая степень акне). В работе оценивалась динамика показателей IGA (% снижения абсолютного показателя) в сравнении между исходными значениями и после активной терапии, после поддерживающего лечения (6 месяцев) и последующего периода наблюдения без лечения (6 месяцев).

Ориентируясь на значения IGA до лечения и после, терапевтическая эффективность оценивалась по следующим критериям:

- клиническая ремиссия – уменьшение IGA на 95–100 %.
- значительное улучшение – уменьшение IGA на 80–94 %.
- улучшение – уменьшение IGA на 50–79 %.

- незначительное улучшение – уменьшение IGA на 30–49%.
- без эффекта – снижение индекса менее чем на 30%.
- ухудшение – увеличение индекса IGA не менее, чем на 10% от исходных значений.

При оценке терапевтической эффективности на первом этапе лечения (активное лечение) с помощью индекса IGA у всех пациентов первой группы с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести была выявлена положительная динамика. Так, из 29 пациентов первой группы у 22 (77%) была констатирована клиническая ремиссия, значительное улучшение – у 7 (23%). Из 25 пациентов второй группы у 20 (81%) была отмечена клиническая ремиссия, значительное улучшение – у 5 (19%) (рис. 1).

При анализе результатов второго этапа лечения (поддерживающая терапия, гель Эффезел® 1 раз в день (вечером) три раза в неделю в течение 6 месяцев) о рецидивах сообщили 1 (3,4%) пациент первой группы и 2 (8,0%) пациента второй. Следует отметить, что данные пациенты были с достижением значительного улучшения (но все-таки не достигли состояния «чистой кожи») после курса терапии, что свидетельствует о необходимости проведения активного лечения до достижения состояния «чистой кожи» с последующим переходом на поддерживающую терапию. Этим пациентам был рекомендован переход на ежедневное применение геля Эффезел®. Отдаленные результаты наблюдения показали, что из числа пациентов без обострения в период поддерживающей терапии рецидив наступил у 2 (7,1%) пациентов первой группы ($n = 28$) и у 2 (8,7%) пациентов второй ($n = 23$).

Для оценки влияния акне на качество жизни пациентов был использован опросник Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA), состоящий из 15 пунктов и включающий шесть вопросов и восемь аналоговых шкал. Опросник APSEA был специально разработан для оценки качества жизни пациентов с акне с учетом специфики заболевания и использованием адаптированных для

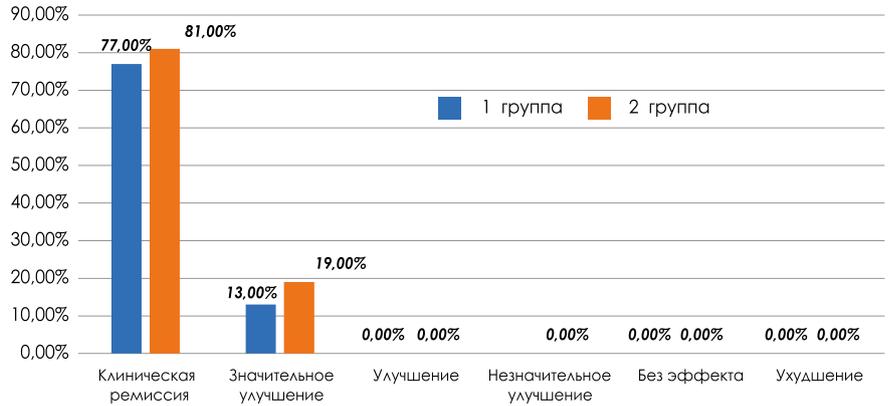


Рисунок 1. Сравнительные данные эффективности терапии акне по шкале IGA у пациентов первой и второй групп.

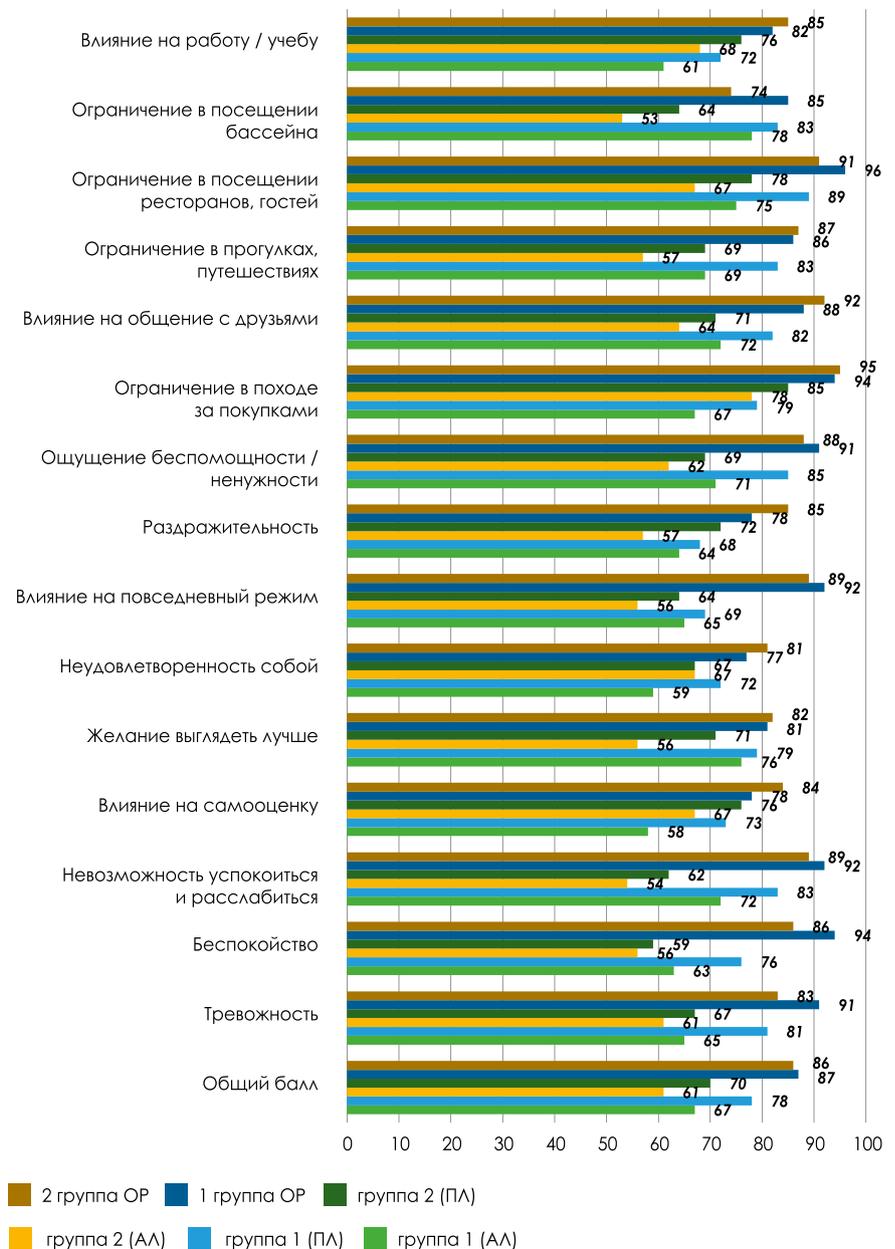


Рисунок 2. Динамика показателей шкалы APSEA (процент снижения в сравнении с показателем до терапии). Примечание: AL – активное лечение, PL – поддерживающее лечение, OP – отдаленные результаты.



Фото 1. Пациентка К. (первая группа, папуло-пустулезное акне средней степени тяжести), Эффезел® 1 раз в сутки (вечером) ежедневно 6 месяцев, затем поддерживающая терапия Эффезелом® по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки (вечером) три раза в неделю 6 месяцев; очищение и увлажнение кожи на протяжении всего периода активного лечения и поддерживающей терапии – средства линейки Cetaphil® PRO (кожа с акне); фото до терапии, через 6 месяцев (активное лечение) и еще через 6 месяцев (поддерживающая терапия).

данного заболевания инструментов и параметров. Минимальное значение APSEA – 0 баллов (отсутствие влияния заболевания), максимальное – 138 баллов (очень сильное влияние на качество жизни). В работе оценивалась динамика показателей APSEA (процент снижения абсолютного показателя) в сравнении между исходными значениями и после активной терапии, после поддерживающего лечения (6 месяцев) и последующего периода наблюдения без лечения (6 месяцев).

Динамика общего показателя APSEA в первой группе составила 67% после завершения первого этапа (активное лечение) и 78% – после

второго (поддерживающее лечение). Динамика общего показателя APSEA во второй группе составила 61% после завершения первого этапа (активное лечение) и 70% – после второго (поддерживающее лечение). Динамика общего показателя APSEA в период без лечения (наблюдение 6 месяцев) достоверно значительно изменилась по сравнению с периодом поддерживающего лечения: 87% в первой группе и 86% – во второй (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о целесообразности поддерживающей терапии, в том числе и в отношении повышения качества жизни, которое обеспечивается уверенностью в достижении стойкого эффекта.

Таким образом, при оценке показателей шкалы APSEA отмечена более выраженная динамика значений после завершения курса поддерживающей терапии и последующего активного наблюдения, что свидетельствует о целесообразности применения фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5% 1 раз в день (вечером) по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки (вечером) три раза в неделю в течение 6 месяцев после основного курса топической терапии (при папуло-пустулезном акне средней степени тяжести, фото 1, 2) или применения системного изотретиноина (при тяжелом акне, фото 3).



Фото 2. Пациентка В. (первая группа, папуло-пустулезное акне средней степени тяжести), Эффезел® 1 раз в сутки (вечером) ежедневно 6 месяцев, затем поддерживающая терапия Эффезелом® по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки (вечером) три раза в неделю 6 месяцев; очищение и увлажнение кожи на протяжении всего периода активного лечения и поддерживающей терапии – средства линейки Cetaphil® PRO (кожа с акне); фото до терапии, через 6 месяцев (активное лечение) и еще через 6 месяцев (поддерживающая терапия).

Обсуждение результатов исследования

Рецидив акне после прекращения лечения является актуальной проблемой [8]. Частота рецидивов колеблется, по различным данным, от 14,6 до 52,0%, в том числе после применения системного изотретиноина [17]. Имеющиеся в доступной литературе данные по поддерживающей терапии акне в основном касаются применения ретиноидов в течение 12–24 недель. Zhang и соавт. [9] изучали эффективность местного клиндамицина в комбинации с адапаленом по сравнению с монотерапией клиндамицином в течение 12 недель в фазе активного лечения и последующей поддерживающей терапией 0,1%-ным гелем адапалена по сравнению с группой без поддерживающей терапии. Авторы отметили, что у 92% пациентов, не получавших поддерживающую терапию, наступало обострение, в то время как в группе с поддерживающей терапией адапаленом – в 41% случаев.

Thielitz и соавт. [10] после 8-недельного лечения адапаленом 0,1%-ным гелем в комбинации с БПО 2,5%-ным гелем сравнили три различные 12-недельные поддерживающих схемы: (1) адапален 0,1%-ный гель, (2) адапален 0,1%-ный гель чередовали со специализированным средством для ухода за кожей раз в день через день и (3) только средство для ухода. Авторы показали, что применение 0,1%-го геля адапалена ежедневно или альтернативно через день значительно снижало количество рецидивов и уменьшало количество микрокомедонов.

Thiboutot и соавт. [11] и Alirezai и соавт. [12] оценили поддерживающий эффект геля адапалена 0,1% по сравнению со средством для ухода у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию тетрациклином и адапаленом в течение 12 недель. Значительное снижение как количества поражений, так и значения по шкале Глобальной оценки тяжести (IGA) наблюдалось у пациентов, получавших поддерживающую терапию адапаленом.



Фото 3. Пациентка Д. (вторая группа, тяжелая форма акне), курс системного ретиноида – 6 месяцев, затем Эффезелом® 1 раз в сутки (вечером) по интермиттирующей схеме три раза в неделю 6 месяцев; очищение и увлажнение кожи на протяжении всего периода активного лечения, поддерживающей терапии и наблюдения – средства линейки Cetaphil® PRO (кожа с акне); фото до терапии, через 6 месяцев (активное лечение), еще через 6 месяцев (поддерживающая терапия) и еще через 6 месяцев (наблюдение).

В открытом проспективном исследовании, включавшем 242 пациента, часть из которых использовала гель адапалена 0,1% на протяжении 8 недель после активного лечения системным антибиотиком и адапаленом, Cassano и соавт. [13] сообщили о меньшей частоте рецидивов в группе поддерживающей терапии.

Leyden и соавт. [14] сравнили эффективность трех схем поддерживающей терапии (тазаротен, пероральный миноциклина гидрохлорид и их комбинация) после активной терапии в виде 12-недельного кур-

са комбинированного применения 0,1%-го геля тазаротена и миноциклина гидрохлорида. Поскольку поддерживающая терапия комбинацией тазаротена и миноциклина показала тенденцию к большей эффективности, но не имела статистической значимости по сравнению с одним тазаротеном, авторы сделали вывод, что местная поддерживающая монотерапия ретиноидами более целесообразна.

Vender и соавт. [15] опубликовали исследование использования геля третиноина 0,04% после основного курса лечения системным изотрети-

ноинном. В конце 24 недель поддерживающего лечения в группе, применявшей третиноин (7 пациентов), среднее количество поражений акне составило 1,2. В группе, использовавшей средство для ухода за кожей (8 пациентов), среднее количество поражений составило 3,1. По данным авторов, разница в количестве рецидивов составила 38%.

Данные о применении азелаиновой кислоты в качестве поддерживающего лечения были рассмотрено в одном исследовании. Ежедневное применение 20%-го крема азелаиновой кислоты в качестве поддерживающего средства в течение 3 месяцев после 6-месячного активного лечения системным миноциклином 100 мг в сутки и 20%-ным кремом азелаиновой кислоты [16]. Пациенты, ранее получившие системный изотретиноин, были контрольной группой. Около 50% пациентов, получавших азелаиновую кислоту, сохраняли достигнутые результаты. Аналогичная частота была обнаружена у пациентов после приема изотретиноина, которые не получали дальнейшего поддерживающего лечения акне.

Roulin и соавт. [17] оценили влияние фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5%-го геля на предотвращение возникновения рецидива у пациентов с тяжелыми акне после успешного комбинированного лечения обострения акне. Авторы показали, что фиксированная комбинация адапалена и БПО обеспечивает значительное преимущество по сравнению с базовыми средствами для ухода в предотвращении рецидива заболевания в течение 6 месяцев.

В исследовании 74 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми акне получали 0,1%-ный крем адапалена в течение 12 месяцев в качестве поддерживающей терапии, а затем наблюдались еще 6 месяцев без лечения [18]. Во втором исследовании 139 пациентов с акне средней степени тяжести лечились изотретиноином до полного выздоровления и в течение 12 месяцев получали поддержи-

вающую терапию 0,1%-ным кремом адапалена [19]. Частота рецидивов акне составила 6,70 и 9,35% соответственно. Авторами был сделан вывод, что поддерживающее лечение 0,1%-ным кремом адапалена эффективно для достижения стабильной ремиссии и предотвращения рецидивов акне.

Выводы

В настоящем исследовании 54 пациентов с акне, которые в качестве поддерживающего лечения использовали фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и БПО 2,5%-го (геля Эффзел®) 1 раз в день (вечером) по интермиттирующей схеме три раза в неделю 6 месяцев, только у 1 (2,9%) пациента с акне средней степени тяжести и у 2 (5,8%) пациентов с акне тяжелой степени наблюдался рецидив в течение 6 месяцев поддерживающей терапии. Зафиксированы отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения, а также высокая приверженность пациентов к лечению. В период активного наблюдения (6 месяцев после поддерживающей терапии) из числа пациентов без обострения в период поддерживающей терапии рецидив наступил у 2 (7,1%) пациентов первой группы ($n = 28$) и у 2 (8,7%) пациентов – второй ($n = 23$). Полученные данные свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия гелем Эффзел® может существенно продлить достигнутую эффективность лечения акне и предупредить развитие рецидива.

Список литературы

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, Shalita AR, Lozada VT, Berson D, Finlay A, Goh CL, Herane M, Kaminsky A, Kubba R, Layton A, Miyachi Y, Perez M, Martin JP, Ramos-E-Silva M, See JA, Shear N, Wolf J Jr. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (5 suppl): S1–S50.
2. Zane L. Acne maintenance therapy: expanding the role of topical retinoids? *Arch Dermatol* 2006; 142: 638–640.
3. Thielitz A, Helmdach M, Röpke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001; 145: 19–27.

4. Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 22–29.
5. Kang S. The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis* 2005; 75: 10–13.
6. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, Dreño B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (1 suppl): S1–S37.
7. Cunliffe W, Gollnick H. Acne – Diagnosis and Management. London, Martin Dunitz, 2001. *Journal of the Royal Society of Medicine* 94 (12): 652–652.
8. Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy – recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99–100.
9. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng JJ. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 372–378.
10. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 747–753.
11. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, Kang S. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 597–602.
12. Alirezai M, George SA, Coultts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Kerrouche N, Sidou F, Soto P. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 45–51.
13. Cassano N, Amoruso A, Alessandrini G, Biuso A, Carrieri G, Fai D, Gabellone M, Ligori P, Malvindi C, Mancino A. Treatment of inflammatory acne with a combination therapy with lymecycline and adapalene followed by maintenance treatment with adapalene. *Eur J Inflamm*. 2004; 2: 45–52.
14. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, Webster G, Washenik K, Strober BE, Shupack J. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel group study. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 605–612.
15. Vender R, Vender R. Double-blinded, vehicle-controlled proof of concept study to investigate the recurrence of inflammatory and noninflammatory acne lesions using tretinoin gel (microsphere) 0.04% in male patients after oral isotretinoin use. *Dermatol Res Pract*. Volume 2012 Article ID 736532.
16. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538–544.
17. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, Fowler J, Jarratt M, Kempers S, Kerrouche N, Dhuiin JC, Kunyetz R. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1376–1382.
18. Bettoli V, Mantovani L, Borghi A. Adapalene 0.1% cream after oral isotretinoin: evaluation of acne recurrence incidence. Rhodes: Medimond Monduzzi Editore International Proceedings, Division 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2006; 212: 206–715.
19. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giarì S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1094–1098.

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В. Поддерживающая терапия акне: профилактическая эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензониа пероксида. *Медицинский алфавит*. 2020; (24): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-57-62>.

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Maintenance acne therapy: prophylactic efficacy of fixed combination of adapalene and benzoyl peroxide. *Medical alphabet*. 2020; (24): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-57-62>.

