

Оценка эффективности сочетанного использования КОК и наружного препарата, содержащего азелаиновую кислоту, в терапии акне

А. С. Круглова, Н. В. Грязева

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты оценки эффективности сочетанного использования КОК и крема Скинорен при тяжелом папуло-пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне.

Материал и методы. Пациенты первой группы ($n = 11$) использовали для лечения акне КОК и наружный антибактериальный препарат два раза в сутки. Пациенты второй группы ($n = 12$) использовали для лечения акне КОК и наружный препарат, содержащий азелаиновую кислоту (Скинорен) два раза в сутки. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Оценка эффективности проводилась с учетом динамики показателей шкалы IGA (Investigator's Global Assessment). Для оценки эффективности коррекции постакне использовалась Манчестерская шкала оценки рубцовых деформаций (Manchester Scar Scale, MSS). Кроме того, оценка эффективности проводилась по результатам мексаметрии.

Результаты. При оценке IGA в группах сравнения у больных с тяжелым папулопустулезным акне и умеренным узловато-кистозным акне отмечалась сопоставимая эффективность, однако лучшие результаты зафиксированы в группе «КОК + Скинорен» ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта и ухудшение состояния ни в одной группе не наблюдалось. При оценке MSS наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов группы 2, где использовалась комбинация КОК + Скинорен. Так, в группе 1 выраженность рубцов уменьшилась на 42,3%, во 2-й – на 48,2% ($p < 0,05$). Оценка результатов мексаметрии показала более выраженное снижение количества пигмента у пациентов из группы 2. При изучении результатов выраженности эритемы получена динамика, сходная с выраженностью пигмента. Наилучший результат зарегистрирован в группе 2 («КОК + Скинорен») ($p < 0,05$).

Выводы. Комбинированное использование КОК и крема Скинорен при тяжелом папуло-пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне рекомендовало себя как эффективный метод и в отношении количества воспалительных и ретенционных элементов, и в отношении гиперпигментации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, гиперпигментация, комбинированные оральные контрацептивы, азелаиновая кислота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of effectiveness of combined use of COC and topical preparation containing azelaic acid for acne

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva

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

SUMMARY

The article presents the results of evaluating the effectiveness of the combined use of combined oral contraceptives (COC) and Skinoren cream in severe papular-pustular and moderate nodular-cystic acne.

Material and methods. Patients of the first group ($n = 11$) used COC and an external antibacterial drug two times a day for the treatment of acne. Patients of the second group ($n = 12$) used COC and an external drug containing azelaic acid (Skinoren) for the treatment of acne two times a day. The duration of follow-up was 6 months. The efficiency assessment was carried out taking into account the dynamics of the indicators of the IGA (Investigator's Global Assessment) scale. The Manchester Scar Scale (MSS) was used to assess the effectiveness of post-acne correction. In addition, the effectiveness was evaluated based on the results of the mexametry.

Results. When evaluating IGA in the comparison groups in patients with severe papulopustular acne and moderate nodular cystic acne, comparable efficacy was noted, but the best results were recorded in the COC + Skinoren group ($p < 0.05$). No effect and deterioration of the condition were observed in any group. When assessing MSS, the most pronounced changes were observed in patients of group 2, where the combination of COC + Skinoren was used. So, in group 1, the severity of scars decreased by 42.3%, in group 2 by 48.2% ($p < 0.05$). The evaluation of the results of the mexametry showed a more pronounced decrease in the amount of pigment in patients from group 2. When studying the results of the severity of erythema, the dynamics similar to the severity of the pigment was obtained. The best result was registered in group 2 (COC + Skinoren) ($p < 0.05$).

Conclusions. The combined use of COC and Skinoren cream for severe papular-pustular and moderate nodular-cystic acne has proven to be an effective method both in relation to the number of inflammatory and retention elements, and in relation to hyperpigmentation.

KEYWORDS: acne, hyperpigmentation, combined oral contraceptives, azelaic acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Акне, представленное кистами, узлами, с внезапным возникновением, распространением по всему лицу, как правило, указывает на избыток андрогенов. Поскольку гормональный дисбаланс может быть и при нормальном менструальном цикле, гормональную терапию назначают не только пациенткам с биохимическими маркерами гиперандрогении, но и в тяжелых, резистентных случаях терапии, а также пациенткам без гиперандрогении, но у которых наблюдаются непредсказуемое течение и высокая частота обострений с устойчивостью к традиционным методам лечения [1].

Показания к гормональному лечению при акне:

- сильные обострения перед менструацией;
- наличие других показаний к оральной контрацепции;
- акне, не поддающееся традиционному лечению;
- синдром поликистозных яичников;
- акне с поздним началом;
- гиперандрогения яичников или надпочечников.

Гормональное лечение не показано в качестве монотерапии [2]. Цели гормональной терапии при акне: подавление выработки андрогенов яичниками, надпо-

чечниками и гипофизом; ингибирование рецепторов к андрогенам на сальных железах [3].

В европейских рекомендации показано назначение гормональной терапии вместе с местными или системными антибиотиками при тяжелом пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне в качестве альтернативы изотретиноину. При узловатом или конглобатном акне рекомендуется применять системные антибиотики вместе с гормонами (рассматривается как терапия третьей линии). При легком типе акне (комедональном) применение гормонов противопоказано [4].

Гормональная терапия является эффективной при акне, даже несмотря на то, повышен ли уровень андрогенов в крови или нет.

Для достижения эффекта обычно необходим 3-месячный курс [5]. Гормональные препараты, используемые в лечении акне, подразделяются на четыре основные группы:

- блокаторы рецепторов к андрогенам;
- оральные контрацептивы, подавляющие выработку андрогенов яичниками;
- глюкокортикоиды, подавляющие выработку андрогенов надпочечниками;
- ингибиторы выработки ферментов (ингибиторы 5 α -редуктазы) [6].

Наиболее часто в клинической практике назначают комбинированные оральные контрацептивы. Комбинация эстрогена и прогестина оказывает эффект через отрицательную обратную связь гонадной оси гипофиза, ингибируя высвобождение ЛГ/ФСГ, последующую овуляцию и выработку андрогенов, связанных с ЛГ. Прогестины включены с целью профилактики развития рака эндометрия, вызванного действием эстрогена. Терапию начинают с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня, далее 7 дней перерыв. Так в течение 5–6 циклов [7].

В качестве эстрогена в КОК почти всегда используется этинилэстрадиол и редко местранол. Существует большое количество прогестинов: ципротерона ацетат, хлормадинон, дроспиренон и производные 19-нортестостерона, которые также вступают в перекрестную реакцию с рецепторами тестостерона. Прогестины, которые являются производными тестостерона, обладают андрогеноподобными эффектами и могут вызвать обострение акне, болезненность в груди, раздражительность и усталость [8].

В КОК используются только прогестины с низкими андрогенными свойствами (норгестимат и дезогестрел) или без них (ципротерона ацетат, хлормадинон и дроспиренон). Дроспиренон – прогестин, одобренный Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA), который блокирует рецепторы к андрогену и обладает антиандрогенным действием, даже без добавления эстрогена [9].

Эстрогены оказывают прямое себосупрессивное действие только в высоких дозах, которые способны вызвать побочные эффекты. Большинство КОК, представленных сегодня на рынке, содержат низкие дозы эстрогенов (20–50 мкг), которые не являются себосупрессивными, но могут ингибировать андрогены [10], подавляя секрецию гонадо-

тропинов гипофиза, подавляя овуляцию и, таким образом, ингибируя выработку андрогенов яичниками, блокируя рецепторы к андрогенам, увеличивая выработку в печени ГСПГ и уменьшая уровень циркулирующего тестостерона. Прогестины, содержащиеся в КОК, подавляют активность 5 α -редуктазы и, таким образом, подавляют образование мощных андрогенов.

КОК являются первой линией терапии для женщин, страдающих СПКЯ. Важно выбрать нужную комбинацию, так как некоторые препараты содержат прогестины с более сильным андрогенным эффектом (левоноргестрел и норгестрел), другие содержат прогестины третьего поколения с меньшим андрогенным эффектом (норгестимат, гестоден и дезогестрел) [11].

Важно понимать, что у тех, кто принимает КОК, в три раза повышается риск тромбозов. Частота венозной тромбозов наиболее высока в течение первого года использования [12].

Согласно рекомендациям ВОЗ, применение КОК абсолютно противопоказано при беременности, тромбозов в анамнезе, заболеваниях печени и у курильщиков в возрасте от 35 лет. Относительные противопоказания включают грудное вскармливание, гипертонию, мигрень и злокачественные новообразования. Кроме того, при использовании контрацептивов может усугубляться резистентность к инсулину. КОК противопоказаны пациентам с диабетом, нарушениями свертываемости крови и повышенным риском развития рака молочной железы [13].

Кроме того, доказана связь между приемом КОК и развитием гиперпигментации [14].

Как было сказано выше, гормональную терапию рекомендовано использовать в качестве комбинированной, а не самостоятельной терапии. В дополнение к применению КОК имеет смысл назначать топический препарат, имеющий собственный антиандрогенный эффект, а также способный корректировать гиперпигментацию. Таким препаратом является Скинорен в форме крема – оригинальный микро-низированный препарат азелаиновой кислоты. Известно, что микро-низирование активного вещества имеет преимущества: позволяет увеличить скорость наступления эффекта, снизить частоту возникновения нежелательных эффектов, улучшить стабильность препаратов. По данным инструкций препаратов азелаиновой кислоты (ГРЛС), Скинорен крем – единственный микро-низированный препарат азелаиновой кислоты в форме крема в Российской Федерации.

Кроме основного действия против акне и пигментации, Скинорен обладает дополнительными косметическими свойствами, высоко оцениваемыми пациентками: оказывает легкий эффект пилинга; матирует кожу, снижая ее жирность. Комбинированное применение КОК и Скинорена в терапии акне у женщин приводит к выраженному терапевтическому эффекту в лечении акне и значительно уменьшает проявления гиперпигментации.

Материал и методы исследования

В работе проводилась оценка эффективности наружного применения крема Скинорен при комбинированном использовании с комбинированными оральными контрацептивами



Рисунок 1. Сравнительные данные терапевтической эффективности (процент пациентов) различных методов терапии акне по шкале IGA (воспалительные и ретенционные элементы).

в терапии акне, а также влияния на гиперпигментацию. Контрольные точки изучения эффективности терапии – через 3, 6 месяцев после начала терапии.

В группу наблюдения были включены 23 женщины с тяжелым папуло-пустулезным и умеренным узловато-кистозным акне в возрасте от 19 до 49 лет: $Q_{24,6}$ [$Q_1 = 19,1$; $Q_2 = 49,5$].

В зависимости от схемы терапии пациентки были разделены на две группы. Пациенты первой группы ($n = 11$) использовали для лечения акне КОК и наружный антибактериальный препарат два раза в сутки. Пациенты второй ($n = 12$) использовали для лечения акне КОК и наружный препарат, содержащий азелаиновую кислоту (крем Скинорен) два раза в сутки.

Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев.

Критерием включения в группу наблюдения было отсутствие предшествующей и настоящей терапии акне другими медикаментозными и аппаратными методами.

Оценка эффективности проводилась с учетом динамики показателей шкалы IGA (Investigators Global Assessment). IGA оценивалась по 5-балльной шкале (учитывались ретенционные и воспалительные элементы): 0 – чистая кожа (возможно наличие симптомов постакне), 5 – большое количество элементов акне, в том числе узлы и кисты. Для оценки эффективности коррекции постакне использовалась Манчестерская шкала оценки рубцовых деформаций (Manchester Scar Scale, MSS). Ее особенностью является то, что оценка рубцовых изменений производится по пяти показателям (цвет, текстура, рельеф, смещение окружающих тканей, плотность), чем более выражены изменения, тем выше балл.

Кроме того, оценка эффективности проводилась по результатам мексаметрии (прибор Multi Skin Test MC 750).

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, липидный профиль, триглицериды), коагулограмму, клиническую оценку нежелательных явлений (ксероз и другие симптомы).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 13.5. Для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения, стандартные отклонения ($M \pm SD$), медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Так как для ряда количественных переменных не выполнялось условие однородности дисперсий, сравнение параметров проводили с апостериорными попарными сравнениями критерием Данна с поправкой Бонферрони с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение наблюдений до и после лечения проводили с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки первого рода менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Динамика показателей IGA оценивалась для выявления терапевтического эффекта. Так, снижение индекса IGA на 95–100 % расценивалось как клиническая ремиссия, снижение индекса IGA на 90–94 % – как значительное улучшение, снижение индекса IGA на 80–89 % – как улучшение, на 50–79 % – как

незначительное улучшение, снижение индекса менее чем на 50 % – без эффекта, увеличение индекса IGA не менее чем на 10 % от исходных значений – ухудшение.

При оценке терапевтической эффективности с учетом индекса IGA у всех пациентов была выявлена положительная динамика. В первой группе («КОК + наружный АБ») ($n = 11$), у 5 (45 %) больных отмечалась клиническая ремиссия, значительное улучшение наблюдалось у 3 (27 %) больных, у 2 (18 %) пациентов – улучшение, у 1 (9 %) пациента – незначительное улучшение. Во второй группе («КОК + Скинорен») ($n = 12$) у 7 (58 %) больных зафиксирована клиническая ремиссия, значительное улучшение – у 4 (33 %) пациентов, улучшение – у 1 (8 %) пациента. Таким образом, в группах сравнения у больных с тяжелым папуло-пустулезным акне и умеренным узловато-кистозным акне отмечалась сопоставимая эффективность, однако лучшие результаты зафиксированы в группе «КОК + Скинорен» ($p < 0,05$). Отсутствия эффекта и ухудшения состояния ни в одной группе не наблюдалось (рис. 1).

При оценке динамики Манчестерской шкалы (MSS) у пациентов получены следующие результаты: снижение выраженности рубцовых деформаций по всем признакам (цвет, текстура, рельеф, смещение окружающих тканей, плотность). Однако наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов второй группы, где использовалась комбинация КОК + Скинорен. Так, в первой группе выраженность рубцов уменьшилась на 42,3 %, а во второй – на 48,2 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

Мексаметрия – метод, оценивающий количество пигмента (меланина и гемоглобина) в коже и степень эритемы. Принцип действия прибора основан на поглощении кожей света разной длины волны в красной, зеленой и инфракрасной областях спектра. Длина волны подбирается таким образом, чтобы она соответствовала максимуму поглощения меланина и гемоглобина. Третья компонента используется для поправки на другие пигменты, в том числе билирубин. Источники и приемники света распо-

ложены так, чтобы обеспечить измерения именно отраженного от кожи света, исключая помехи от фонового освещения. Степень пигментации и эритемы кожи выражается в условных единицах от 0 до 100.

При анализе результатов мексаметрии получены следующие данные по динамике содержания пигмента: в первой группе через 3 месяца произошло снижение в среднем на 6% – с $Q = 69,2$ [$Q1 = 61$; $Q2 = 75$] до $Q = 65,1$ [$Q1 = 61,4$; $Q2 = 69,8$], во второй группе – на 14% – с $Q = 65,3$ [$Q1 = 59,7$; $Q2 = 74,9$] до $Q = 55,1$ [$Q1 = 49,8$; $Q2 = 63,7$]; $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными. Через 6 месяцев в первой группе произошло снижение на 9% – с $Q = 69,2$ [$Q1 = 61,3$; $Q2 = 75,4$] до $Q = 62,4$ [$Q1 = 58,4$; $Q2 = 67,7$], во второй группе – на 34% – с $Q = 65,3$ [$Q1 = 59,7$; $Q2 = 74,9$] до $Q = 42,5$ [$Q1 = 37,8$; $Q2 = 53,6$]; $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными.

Динамика выраженности эритемы выглядела следующим образом: в первой группе через 3 месяца произошло снижение в среднем на 8% – с $Q = 59,2$ [$Q1 = 51$; $Q2 = 66$] до $Q = 54,1$ [$Q1 = 46,4$; $Q2 = 63,8$], во второй группе – на 13% – с $Q = 63,3$ [$Q1 = 58,7$; $Q2 = 73,9$] до $Q = 54,1$ [$Q1 = 49,7$; $Q2 = 62,7$]; $p < 0,05$, сравнение с исходными данными. Через 6 месяцев в первой группе произошло снижение на 12% – $Q = 59,2$ [$Q1 = 51$; $Q2 = 66$], после $Q = 51,1$ [$Q1 = 47,4$; $Q2 = 62,8$], во второй группе – на 31% – с $Q = 63,3$ [$Q1 = 58,7$; $Q2 = 73,9$] до $Q = 44,1$ [$Q1 = 39,4$; $Q2 = 48,7$]; $p < 0,05$, сравнение с исходными данными.

Анализ безопасности применения КОК в комплексе с наружными препаратами не выявил значимых изменений исследуемых биохимических показателей, влекущих за собой отмену препарата, при этом показатели коагулограммы у части пациентов (6%) через 3 месяца имели тенденцию к увеличению, но не превышали 10% от исходных значений. Среди нежелательных явлений наиболее часто отмечали небольшое чувство жжения сразу после нанесения крема Скинорен в течение первых 2 недель применения. У одной пациентки из первой группы диагностирована мелазма во время терапии.

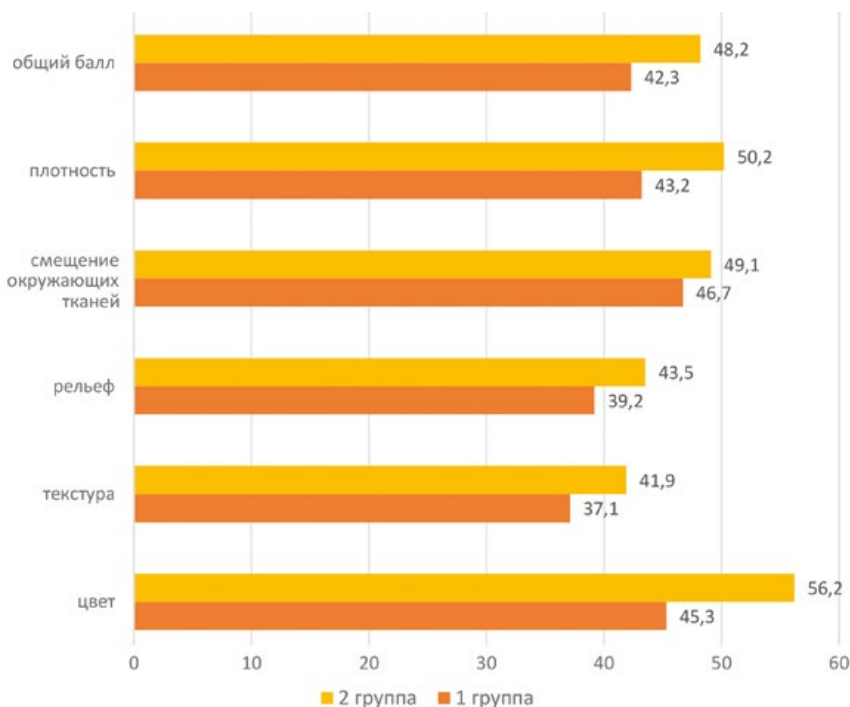


Рисунок 2. Динамика изменения (в процентах) выраженности клинических признаков рубцовых деформаций у пациентов первой и второй групп, по данным шкалы MSS.

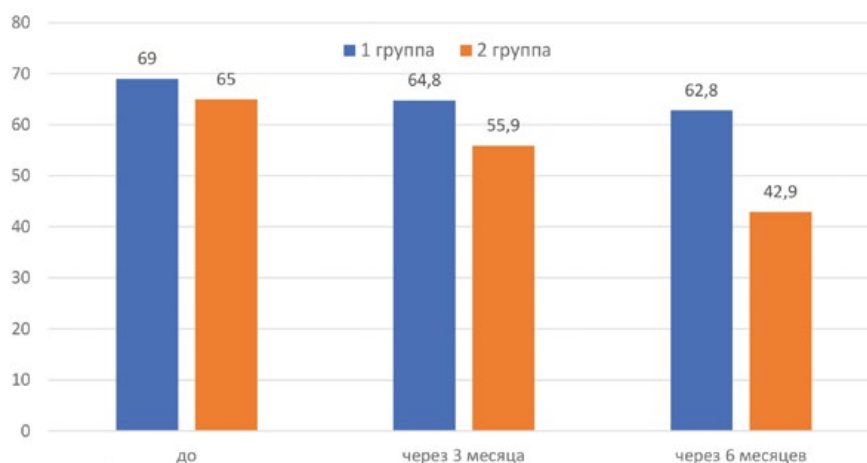


Рисунок 3. Динамика показателей мексаметрии на фоне лечения (показатель пигментации).

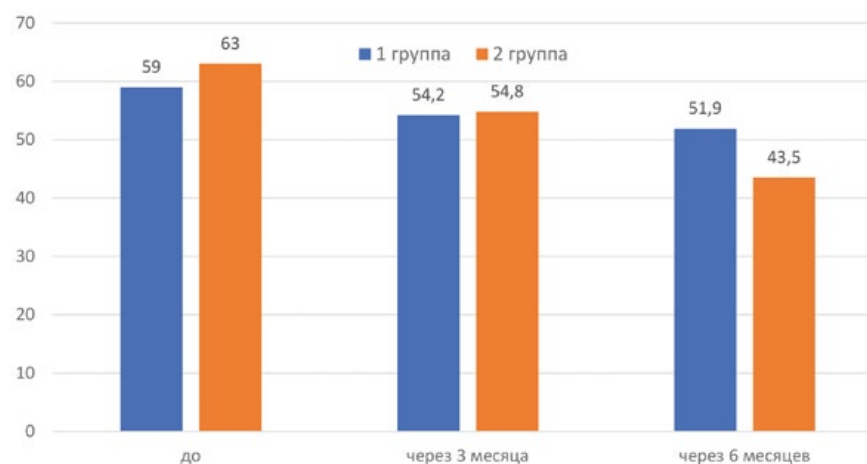


Рисунок 4. Динамика показателей мексаметрии на фоне лечения (показатель эритемы).

Обсуждение

Комбинированное использование КОК и крема Скинорен при тяжелом папуло-пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне зарекомендовало себя как эффективный метод и в отношении количества воспалительных и ретенционных элементов, и в отношении гиперпигментации.

При оценке IGA в группах сравнения у больных с тяжелым папулопустулезным акне и умеренным узловато-кистозным акне отмечалась сопоставимая эффективность, однако лучшие результаты зафиксированы в группе «КОК + Скинорен» ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта и ухудшение состояния ни в одной группе не наблюдалось.

При оценке MSS наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов второй группы, где использовалась комбинация КОК + Скинорен. Так, в первой группе выраженность рубцов уменьшилась на 42,3 %, во второй – на 48,2 % ($p < 0,05$). Таким образом, данная комбинация позволяет уменьшить выраженность проявлений постакне.

Оценка результатов мексаметрии показала более выраженное снижение количества пигмента у пациентов из второй группы. При изучении результатов выраженности эритемы получена динамика, сходная с выраженностью пигмента. Наилучший результат зарегистрирован во второй группе («КОК + Скинорен») ($p < 0,05$).

Выводы

1. Комбинированное использование КОК и крема Скинорен при тяжелом папуло-пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне оказывает положительный эффект на выраженность воспалительных и ретенционных элементов.

2. Комбинированное использование КОК и крема Скинорен при акне положительно влияет на выраженность гиперпигментации, нивелируя меланогенный эффект контрацептивов и уменьшая выраженность поствоспалительной гиперпигментации в симптомокомплексе постакне.

Список литературы / References

1. Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 322–337.
2. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004; 22 (5): 419–428.
3. Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (4): 663–671.
4. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 1–29.
5. Harper JC. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris: practical considerations in real world practice. *Dermatol Clin*. 2016; 34 (2): 159–165.
6. Gollnick HP, Dreno B. Pathophysiology and management of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (suppl 4): 1–2.
7. Arrington EA, Patel NS, Geranker K, Feldman SR. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. *Cutis*. 2012; 90 (2): 83–90.
8. Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 322–337.
9. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27 (3): 188–196.
10. Husein-ElAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatol Ther*. 2015; 28 (3): 166–172.
11. Harper JC. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris: practical considerations in real world practice. *Dermatol Clin*. 2016; 34 (2): 159–165.
12. Arrington EA, Patel NS, Geranker K, Feldman SR. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. *Cutis*. 2012; 90 (2): 83–90.
13. Chan CS, Harting M, Rosen T. Systemic and barrier contraceptives for the dermatologist: a review. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 795–814.
14. Filoni A., Mariano M., Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Apr; 18 (2): 458–463.

Статья поступила / Received 29.08.21
Получена после рецензирования / Revised 10.09.21
Принята в печать / Accepted 05.10.21

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: krugloval@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107–4372. ORCID: 0000–0002–5044–5265

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: tynrik@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1309–4668. ORCID: 0000–0003–3437–5233

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

Автор для переписки: Грязева Наталья Владимировна. E-mail: tynrik@yandex.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DMSci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: krugloval@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107–4372. ORCID: 0000–0002–5044–5265

Gryazeva Natalia V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: tynrik@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1309–4668. ORCID: 0000–0003–3437–5233

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

Corresponding author: Gryazeva Natalia V. E-mail: tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В. Оценка эффективности сочетанного использования КОК и наружного препарата, содержащего азелаиновую кислоту, в терапии акне. *Медицинский алфавит*. 2021; (34): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-24-28>

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Evaluation of effectiveness of combined use of COC and topical preparation containing azelaic acid for acne. *Medical alphabet*. 2021; (34): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-24-28>

