

# Как избежать реакций на топическую терапию ретиноидами

Д. Р. Мильдзихова, А. Л. Пирузян, И. М. Корсунская

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», Москва

## РЕЗЮМЕ

Топические ретиноиды являются первой линией терапии при акне легкой и средней степени тяжести. Хотя препараты данной группы весьма эффективны в лечении данного заболевания, их применение нередко вызывает ирритантный дерматит – сухость кожи, шелушение и другие неприятные симптомы. Данные нежелательные явления снижают приверженность терапии, а следовательно, и эффективность лечения. Однако, как показывают зарубежный клинический опыт и собственные наблюдения, применение увлажняющих средств в сочетании с топической ретиноидной терапией позволяет снизить риск возникновения ирритантного дерматита. Предпочтения стоит отдавать увлажняющим средствам, чьи компоненты не только поддерживают высокий уровень гидратации кожи, но и способны усилить эффект основного препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акне, ретиноиды, увлажняющее средства, ирритантный дерматит.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## How to avoid reactions to topical retinoid therapy

D. R. Mildzikhova, A. L. Piruzyan, I. M. Korsunskaya

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

## SUMMARY

Topical retinoids are the first line treatment for mild to moderate acne. Although the drugs of this group are very effective in the treatment of acne, their use often causes irritant dermatitis – xerosis, peeling and other unpleasant symptoms. These adverse events reduce adherence to the therapy and, consequently, the effectiveness of the treatment. However, as shown by foreign clinical experience and our own observations, the use of moisturizers in combination with topical retinoid therapy can reduce the risk of irritant dermatitis. Preference should be given to moisturizers, whose components not only maintain a high level of skin hydration, but also can enhance the effect of the main drug.

**KEYWORDS:** acne, retinoids, moisturizers, irritant dermatitis.

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

У многих пациентов, подвергающихся местной терапии ретиноидами, возникает ретиноидный дерматит – ирритантный контактный дерматит (ИКД), характеризующийся эритемой, шелушением, сухостью, жжением и зудом, что, в свою очередь, приводит к прекращению местного лечения ретиноидами.

ИКД – кожное воспаление в результате прямого цитотоксического действия химического или физического агента. Патолофизиологический путь ИКД начинается с нарушения барьера кожи, повреждения кератиноцитов с последующим высвобождением медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  [1, 2].

Считается, что ретиноидный дерматит вызывается механизмом, отличным от других контактных раздражителей [3, 4]. Несмотря на то что реакция, вызванная ретиноевой кислотой (РК), обычно считается неспецифическим и нежелательным побочным эффектом [3], раздражение ретиноевой кислотой может быть частично связано с рецептор-опосредованным механизмом [5, 6].

Показано, что цитокины и циклооксигеназы (ЦОГ) участвуют в индукции раздражения. ЦОГ катализирует превращение арахидоновой кислоты (АК) в простагландин (ПГ) и существует в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 конститутивно экспрессируется в боль-

шинстве тканей и участвует главным образом в клеточном гомеостазе, тогда как ЦОГ-2 обладает высокой степенью индукции и играет важную роль в воспалении [7, 8].

Акне – хроническое заболевание, требующее длительной терапии ретиноидами для достижения удовлетворительного результата. Соблюдение режима лечения у пациентов является серьезной проблемой, особенно при местном лечении, из-за побочных эффектов и продолжительного времени лечения. Недостаточная приверженность лечению приводит к рецидивам акне, неудовлетворенности пациентов и увеличению медицинских расходов. Многочисленные исследования сообщают о низком уровне комплаентности терапии акне, причем самый низкий показатель – в Соединенных Штатах (11,74%) [9].

В исследовании приверженности и факторов, связанных с комплаентностью у пациентов с акне, Dréno и соавт. сообщили о низком уровне приверженности во всем мире (50%) [10], со значительно более низкими показателями в Европе, чем в Азии и Америке. Авторы сообщили, что плохая приверженность была независимо коррелирована с молодым возрастом (наибольшая корреляция – у лиц моложе 15 лет, но также и у лиц



Рисунок 1. Динамика увлажненности кожи на фоне комплексной терапии акне.

в возрасте 15–25 лет), возникновением побочных эффектов, отсутствием улучшения по оценке дерматолога, предыдущим системным лечением, отсутствием знаний об акне и неудовлетворенностью пациентов лечением. Они также сообщали о факторах, положительно влияющих на приверженность, включая более тяжелые формы акне, использование косметических средств (увлажняющих, очищающих средств), использование либо только местной терапии, либо изотретиноина, хорошее клиническое улучшение по оценке дерматолога, удовлетворенность пациентов терапией и осведомленность об акне. Jones-Caballero и соавт. сообщили [11], что несоблюдение режима лечения у старших пациентов было связано с побочными эффектами, а у более молодых пациентов – с забывчивостью. De Lucas и соавт. предположили [12], что приверженность лечению повышается с заметным снижением тяжести и более высокими показателями ( $\geq 50\%$ ) улучшения. Приверженность является самой высокой, когда результат является быстрым и существенным.

По мнению Callender, первым шагом в оптимизации использования ретиноидов у пациентов является оценка режима ухода за кожей пациента и рекомендации мягкого очищающего и увлажняющего средства [13]. Рекомендуется избегать раздражающих продуктов, особенно людям с сухой и чувствительной кожей в анамнезе, другими дерматологическими заболеваниями (экзема, атопический дерматит, розацеа, ксероз) или реакциями на предыдущую терапию [13].



Фото 1. Пациентка П. до начала терапии.



Фото 2. Пациентка П. через 4 недели терапии.

Необходимость раннего и эффективного вмешательства для сведения к минимуму риска развития постакне и других осложнений означает, что топические ретиноиды остаются лучшим выбором для терапии первой линии, а также для поддерживающей терапии. Раздражение, связанное с применением местных ретиноидов, заставляет некоторых клиницистов сомневаться в том, чтобы рекомендовать эти средства [13]. Однако возможность раздражения может быть сведена к минимуму с помощью нескольких простых шагов, а терапевтический эффект от ретиноидов может быть большим.

При назначении ретиноидов для местного применения целесообразно начинать с низкой концентрации и выбирать переносимую форму препаратов. Данные клинических исследований показывают, что большинство побочных эффектов, включая раздражение, возникают на ранней стадии лечения [14]. Таким образом, стратегии минимизации раздражения, такие как использование увлажняющего крема перед терапией, следует использовать с самого начала терапии [15].

Kwon и соавт. предположили [16], что приверженность лечению можно улучшить с помощью дерматологического руководства, инструктирующего пациентов по технике нанесения (использование ограниченного количества продукта) и нанесению увлажняющего крема за 10 минут до терапии акне. В популяции из 85 пациентов с акне использование руководства значительно улучшило переносимость комбинации фиксированных доз адапалена и бензоила пероксида по сравнению с группой пациентов, не получивших обучения по применяемой терапии. Кроме того, частота и интенсивность местного раздражения были значительно ниже в обученной группе: 34,4% против 80,7% [16].

Наш опыт также подтверждает, что использование увлажняющих средств может заметно улучшить состояние кожи и переносимость местных ретиноидов. В частности, увлажняющий мусс LE SANTI® де-

# LE SANTI<sup>®</sup>

MICROBIOME SKINCARE

## ИННОВАЦИОННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В УХОДЕ ЗА СУХОЙ КОЖЕЙ

Активная система ухода с биотическим комплексом нормализует микробиом сухой и атопичной кожи и восстанавливает её естественные барьерные свойства.



LE-SANTI.COM

**КЛИНИЧЕСКИ  
ДОКАЗАННАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ\***

01/ Видимый  
результат  
на 21 день

02/ В 2,5 раза  
кожа более  
увлажнённая

03/ Нормализует  
pH кожи ~5,6

\*По результатам исследования ЦТП ФХФ РАН, Москва, 2022. Реклама.

0+

монстрирует хорошие результаты в комплексной терапии акне. В состав средства входят пантенол, комплекс пребиотиков и пробиотиков, масло жожоба, молочная кислота, натрия гиалуронат и увлажняющий комплекс из глюкозы и ксилита. Действия компонентов способствуют поддержанию водно-липидного баланса, глубоко увлажняют кожу и оказывают успокаивающий эффект. Однако мусс LE SANTI® способен не только минимизировать побочные явления (сухость, эритему и шелушение) от применения топической ретиноидной терапии при акне, но и поддержать эффект основного лекарственного средства. Известно, что при акне увеличивается численность *S. acne* и *S. aureus*, а также повышается pH кожи [17, 18]. Молочная кислота в составе мусса нормализует pH кожи [19], а комплекс пребиотиков и пробиотиков, в котором присутствуют *Lactobacillus plantarum*, способствует уменьшению количества *S. acne* и за счет влияния на уровень провоспалительных цитокинов и ингибирует количество *S. aureus* [20, 21].

Мы наблюдали 15 пациентов с легкой степенью акне, получавших топическую ретиноидную терапию, и 9 пациентов с акне средней тяжести, которые принимали системные ретиноиды. Всем пациентам в качестве увлажняющего средства ухода был рекомендован мусс LE SANTI®: группа пациентов с легкой степенью акне наносила средство за 10–15 минут до использования ретиноидов, а пациенты, получавшие системную терапию, использовали мусс 2 раза в сутки. Как показано на рисунке 1, показатели увлажненности кожи значительно улучшились уже ко 2-й неделе терапии и продолжали повышаться при дальнейшем применении мусса LE SANTI®.

Также в качестве примера приводим историю болезни пациентки П. 25 лет с акне легкой степени (фото 1). Пациентке назначены топическая терапия адапаленом и средство сопровождения – мусс LE SANTI®. Через 4 недели на коже наблюдается значительное улучшение – отсутствие свежих высыпаний, ксероза (фото 2). Адапален использовался раз в сутки на ночь через 10 минут после нанесения увлажняющего мусса LE SANTI®. Утром также применялся мусс LE SANTI®. Подобная схема сочетания препаратов позволяет избежать ирритантного дерматита, вызванного топическими ретиноидами, и повышает уровень приверженности терапии.

## Список литературы / References

- Berardesca E, Distanti F. Mechanisms of skin irritations. *Curr Probl Dermatol*. 1995; 23: 1–8.
- Corsini E, Galli CL. Cytokines and irritant contact dermatitis. *Toxicol Lett*. 1998; 102–103: 277–282.
- Ale SI, Laugier JP, Maibach HI. Differential irritant skin responses to tandem application of topical retinoic acid and sodium lauryl sulphate: II. Effect of time between first and second exposure. *Br J Dermatol*. 1997; 137: 226–233.
- Kligman LH, Sapadin AN, Schwartz E. Peeling agents and irritants, unlike tretinoin, do not stimulate collagen synthesis in the photoaged hairless mouse. *Arch Dermatol Res*. 1996; 288: 615–620.
- Marks R, Hill S, Barton SP. The effects of an abrasive agent on normal skin and on photoaged skin in comparison with topical tretinoin. *Br J Dermatol*. 1990; 123: 457–466.
- Chen S, Ostrowski J, Whiting G, Roalsvig T, Hammer L, Currier SJ, et al. Retinoic acid receptor gamma mediates topical retinoic acid efficacy and irritation in animal models. *J Invest Dermatol*. 1995; 104: 779–783.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem*. 1996; 271: 33157–33160.
- Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta*. 1996; 1299: 125–140.
- Tan X, Al-Dabagh A, Davis SA, et al. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 243–251.
- Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Global alliance to improve outcomes in acne: Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010; 49: 448–456.
- Jones-Caballero M, Pedrosa E, Peñas PF. Self-reported adherence to treatment and quality of life in mild to moderate acne. *Dermatol* 2008; 217: 309–314. *Epub* 2008 Aug 20.
- De Lucas R, Moreno-Arias G, Perez-López M, et al. Adherence to drug treatments and adjuvant barrier repair therapies are key factors for clinical improvement in mild to moderate acne: the ACTUO observational prospective multicenter cohort trial in 643 patients. *BMC Dermatol* 2015; 15: 17.
- Callender VD. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. *Dermatol Ther* 2004; 17: 184–195.
- Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 899–905.
- Tan J. The safety and efficacy of four different fixed combination regimens of adapalene 0.1% benzoyl peroxide 2.5% gel in the treatment of acne vulgaris: Results from a randomized controlled trial.
- Kwon HH, Park SY, Yoon JY, Min S, Suh DH. Do tutorials on application method enhance adapalene-benzoyl peroxide combination gel tolerability in the treatment of acne? *J Dermatol* 2015; 42: 1058–1065.
- Prakash C, Bhargava P, Tiwari S, Majumdar B, Bhargava RK. Skin surface pH in acne vulgaris: Insights from an observational study and review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10 (7): 33–39.
- Korting HC, Hubner K, Greiner K, Hamm G, Braun-Falco O. Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70 (5): 429–31.
- Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules*. 2018 Apr 10; 23 (4): 863. DOI: 10.3390/molecules23040863.
- Di Lodovico S, Gaspari F, Di Campil E, et al. Prebiotic Combinations Effects on the Colonization of Staphylococcal Skin Strains. *Microorganisms*. 2020; 9 (1): 37. Published 2020 Dec 24. DOI: 10.3390/microorganisms9010037.
- Tsai WH, Chou CH, Chiang YJ, Lin CG, Lee CH. Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum* – GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1; 18 (5): 1114–1120. DOI: 10.7150/ijms.51545.

Статья поступила / Received 09.03.23  
Получена после рецензирования / Revised 14.03.23  
Принята в печать / Accepted 20.03.23

## Сведения об авторах

Мильдзихова Дзерасса Руслановна, м.н.с. ORCID: 000-0002-5896-7455

Пирузян Анастас Левонович, д.м.н., проф., г.н.с.

ORCID: 0000-0001-8039-8474

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., проф., зав. лабораторией.

ORCID: 0000-0002-6583-0318

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», Москва

Автор для переписки: Корсунская Ирина Марковна. E-mail: marykor@bk.ru

Для цитирования: Мильдзихова Д.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Как избежать реакций на топическую терапию ретиноидами. *Медицинский алфавит*. 2023; (5): 67–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-5-67-70>.

## About authors

Mildzikhova Dzerassa R., junior researcher. ORCID: 000-0002-5896-7455

Piruzyan Anastas L., DM Sci (habil.), professor, senior researcher

ORCID: 0000-0001-8039-8474

Korsunskaya Irina M., DM Sci (habil.), professor, head of laboratory.

ORCID: 0000-0002-6583-0318

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

Corresponding author: Korsunskaya Irina M. E-mail: marykor@bk.ru

For citation: Mildzikhova D.R., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. How to avoid reactions to topical retinoid therapy. *Medical alphabet*. 2023; (5): 67–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-5-67-70>.

