



Применение транексамовой кислоты в лечении мелазмы

Н.И. Артёмов^{1,2}

Адрес для переписки: Никита Игоревич Артёмов, nikita.systech@gmail.com

Для цитирования: Артёмов Н.И. Применение транексамовой кислоты в лечении мелазмы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-26-34

Статья носит обзорный характер и содержит анализ клинических данных опыта применения транексамовой кислоты при лечении мелазмы. Подробно обсуждены результаты эффективности применения транексамовой кислоты в зависимости от методики введения: пероральное применение с учетом дозировки препарата, топическое использование, интрадермальное введение, а также введение с помощью современного способа доставки лекарственных средств – микронидлинга. Транексамовая кислота используется off-label для терапии устойчивой мелазмы и выпускается в виде местных, инъекционных и пероральных препаратов. Пероральная терапия является эффективным и безопасным методом лечения мелазмы при надлежащем скрининге. Интрадермальные инъекции и микронидлинг с местной транексамовой кислотой обладают той же эффективностью, что и пероральная терапия, с минимальными системными побочными эффектами.

Ключевые слова: мелазма, транексамовая кислота, пероральное применение, наружное применение, интрадермальное введение.

Введение

Мелазма – это приобретенное пигментное заболевание с повышенным меланогенезом и васкуляризацией, поражающее в основном женщин в возрасте 20–40 лет. Мелазма характеризуется появлением пятен от светло- до темно-коричневого цвета на лице. Этиология и патогенез полностью не ясен, однако факторы включают семейный анамнез, воздействие ультрафиолетового излучения, лекарственные препараты и гормональный дисбаланс [1]. Мелазма бывает эпидермальной, дермальной и смешанной, в зависимости от глубины поражения [2]. Индекс площади и тяжести мелазмы (MASI) и модифицированный индекс площади и тяжести мелазмы (mMASI) являются одобренными и надежными инструментами для оценки тяжести мелазмы и используются в качестве стандартного показателя эффективности ее лечения [3]. Этот инструмент учитывает площадь поражения, цвет и однородность мелазмы в четырех областях лица.

Лечение мелазмы часто бывает затруднено, нередко случаи возникновения рецидивов. Большинство методов лечения направлено на уменьшение меланогенеза и глубины инвазии меланоцитов. Традиционные методы лечения первой линии мелазмы включают местные осветляющие средства, включая гидрохинон (HQ), азелаиновую кислоту, мекинол, койевую кислоту и ретиноиды, крем тройной комбинации, содержащий гидрохинон, третиноин и кортикостероиды [3]. Вторая линия терапии включает химические пилинги и аппаратные методики. Часто дерматологи используют несколько вариантов лечения с разным уровнем эффективности. При лечении мелазмы необходимо использовать средства защиты от солнца. Транексамовая кислота (ТК) является одним из вариантов лечения этого состояния. Транексамовая кислота – это синтетический аналог аминокислоты лизина, которая действует как ингибитор пламина и ранее использовалась для лечения нарушений свертываемости крови.



Плазмин играет ключевую роль при мелазме, поскольку УФ-излучение увеличивает активность плазмينا в кератиноцитах, что может привести к увеличению триггерных факторов, стимулирующих меланоциты, таких как арахидоновая кислота и α -меланоцитстимулирующий гормон. ТК может ингибировать активность плазмينا, вызванную ультрафиолетовым излучением. Кроме того, исследования показали, что ТК может подавлять образование меланина путем ингибирования высвобождения паракринных меланогенных факторов, которые обычно стимулируют меланоциты. Дополнительным эффектом ТК является снижение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибирование индуцируемого эндотелином-1 ангиогенеза, что также способствует уменьшению появления пигментации. ТК можно применять перорально, внутривенно, местно и трансэпидермально для лечения мелазмы [5].

Цель исследования – охарактеризовать использование различных методов доставки ТК и оценить эффективность этих методов по сравнению с традиционными методами лечения.

Пероральное применение транексамовой кислоты

Пероральный прием ТК используется в практике лечения мелазмы в случаях, не поддающихся традиционным методам лечения первой линии терапии. Наиболее распространенная дозировка, используемая в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), составляет 250 мг два раза в день. В клинической практике ТК выпускается в дозах 250 и 500 мг. Как системный препарат, в этом виде терапии ТК следует применять с осторожностью, с учетом его механизма действия в качестве ингибитора плазмينا [6]. Перед назначением системной терапии ТК пациент должен быть проверен на наличие активных тромботических заболеваний [6]. Наиболее распространенными побочными эффектами перорального применения ТК являются желудочно-кишечные. Кроме того, исследования с применением перорального ТК выявили нарушения менструального цикла как побочный эффект. Более серьезные побочные эффекты включают тромбоз глубоких вен, острый кортикальный некроз почек, острый инфаркт миокарда и эмболию легких. Но надо отметить, что такие случаи очень редки, учитывая более низкие дозировки ТК, используемые в лечении пациентов с мелазмой. Кроме того, в контексте пандемии COVID-19, следует учитывать осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, такие как дыхательная недостаточность, нарушение микроциркуляции и повышенная свертываемость крови, которые могут усугубляться при применении этого препарата.

В проведенном рандомизированном контролируемом исследовании участвовали 37 пациентов. Они были разделены на две группы: 20 получали ТК в дозе 250 мг два раза в день, а 17 – плацебо в течение 12 недель. Состояние при мелазме улучшилось

у 50% пациентов, принимавших ТК, по сравнению с 5,9% в группе плацебо (результат оценивали с использованием MASI, показателя качества жизни при мелазме и колориметрии в качестве оценки). О серьезных побочных эффектах не сообщалось [8].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты терапии 18 участников, принимавших перорально ТК по 250 мг два раза в день, и 21 участника, принимавших плацебо в течение 12 недель, после чего 12 недель они пользовались только солнцезащитным кремом. Показатели MASI в обеих группах со временем снижались, но только в группе ТК наблюдалось значительное улучшение, особенно у пациентов с тяжелой степенью мелазмы. В обеих группах наблюдалось увеличение показателей MASI после прекращения лечения между 12-й и 24-й неделями, но показатели не вернулись к исходному уровню. Та же тенденция наблюдалась и с показателями индекса меланина (MI). Различий в показателях качества жизни не было между двумя группами. Две трети пациентов, принимавших перорально ТК, получили побочные эффекты: чаще всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменения в менструальном цикле, головные боли. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. Отмечено, что эффект от лечения сохранялся после трех месяцев терапии у пациентов с умеренной мелазмой, однако у пациентов с тяжелой формой мелазмы наблюдались рецидивы. Были выдвинуты предположения, что пациентам с более тяжелой формой мелазмы может потребоваться более длительный курс лечения [9].

В еще одном клиническом исследовании сравнивали результаты назначения перорального ТК в дозировке 500, 1000, 750 и 1500 мг в течение начальной 8-недельной стадии с последующей двухлетней фазой у 72 пациентов с тяжелой формой мелазмы. Несмотря на то, что в группах с более высокими дозами наблюдалась тенденция к более высокому снижению показателей MASI и меланинового индекса, они все же не достигли статистической значимости. Также не было никакой разницы в удовлетворенности пациентов. Побочные эффекты включали бессонницу, расстройство желудка и нарушения менструального цикла, однако никто из пациентов не прекращал прием препарата из-за этих симптомов [10].

Исследование, сравнивающее результаты терапии 132 пациентов, которым было назначено перорально 250 мг ТК один раз в день и 500 мг ТК два раза в день, показало значительное снижение среднего показателя MASI в группе, принимавшей 500 мг два раза в день, по сравнению с группой, принимавшей 250 мг, через 16 недель. Также была отмечена более высокая удовлетворенность в группе, получавшей 500 мг два раза в день, поскольку клиническое улучшение состояния пациентов было отмечено раньше, чем в другой группе. Ни в одной из групп не было значительных по-

бочных явлений, но незначительные преходящие побочные эффекты были отмечены в обеих группах. Авторы рекомендуют начинать прием ТК по 500 мг два раза в день, чтобы быстро устранить мелазму, а затем поддерживать результаты при приеме 250 мг один раз в день [11].

В исследовании, где 74 пациента принимали по 250 мг ТК дважды в день в течение шести месяцев, после одного-двух месяцев лечения 94,6% участников отметили значительное улучшение состояния при мелазме. У 95,9% пациентов наблюдалось значительное улучшение к концу шестого месяца терапии. При шестимесячном наблюдении только у семи пациентов наблюдался рецидив мелазмы. Наиболее частыми побочными эффектами были расстройство желудочно-кишечного тракта и гипоменорея. Коагулограмма контролировалась на протяжении всего лечения, изменений не наблюдалось [12].

При лечении 30 пациентов с устойчивой формой мелазмы, которые получали ТК в дозе 500 мг два раза в день в течение 12 недель (с двухмесячным последующим наблюдением), у каждого пациента наблюдалось клиническое улучшение, однако только один пациент получил «отлично» по шкале mMASI, в то время как результаты 14 были признаны «умеренно хорошими». Оценка качества жизни при мелазме была умеренно хорошей у 26 пациентов и легкой у четырех пациентов. Из 14 пациентов, у которых была проведена биопсия, у 13 наблюдалось снижение пигментации эпидермиса, а у семи – снижение количества меланоцитов. У некоторых пациентов также наблюдалось уменьшение воспаления и отека. Эффект от лечения сохранялся у всех пациентов в течение двухмесячного периода наблюдения [13]. По результатам исследования можно заключить, что пероральная ТК является эффективным и быстродействующим средством для лечения мелазмы, особенно в тяжелых или устойчивых случаях. Эффективность пероральной ТК зависит от продолжительности терапии, которая более важна, чем используемая доза. Рекомендуется проводить пробную терапию продолжительностью не менее трех месяцев, прежде чем фиксировать результаты лечения, хотя улучшения, в частности осветление кожи, могут быть замечены и раньше этого срока. Несмотря на то, что стандартная терапевтическая доза при мелазме составляет не менее 500 мг два раза в день, некоторые исследования обнаружили, что более низкие дозы в 250 мг один раз в день и даже 125 мг один раз в день также являются эффективными, и предлагается использовать эти более низкие дозы в качестве поддерживающего лечения для предотвращения рецидивов. Хотя у многих пациентов наблюдались преходящие нарушения менструального цикла, работы желудочно-кишечного тракта и сна, ни в одном из исследований не сообщалось о каких-либо серьезных побочных явлениях. Результаты этих исследований показывают также, что эффект тера-

пии пероральным ТК после прекращения лечения может быть непродолжительным, и необходимо проводить исследования с более длительными периодами наблюдения.

Транексамовая кислота для наружного применения

Местное наружное применение ТК обеспечивает прямую доставку ТК в кожу и является хорошим альтернативным вариантом для людей, которые не переносят пероральную ТК, или для тех, кто не желает ее принимать этим способом. Чаще всего назначают 5%-ную и 2%-ную ТК. Было проведено несколько исследований, сравнивающих действие местной ТК с результатами традиционного местного лечения.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали результаты применения местной 5%-ной ТК и 2%-ого гидрохинона в течение 12 недель у 60 женщин. Участницы обеих групп наносили раствор для местного применения два раза в день на пораженные участки в дополнение к ежедневному использованию средств с SPF 30. Хотя показатели MASI значительно снизились в обеих группах, существенной разницы между ними не было. Однако группа ТК показала более высокую удовлетворенность пациентов и меньшее количество побочных эффектов [14].

В аналогичном исследовании сравнивали действие местного 5%-го раствора ТК и 3%-го крема с гидрохиноном у 100 участников с нормальной кожей. Участники применяли одно из средств один раз в день (при обязательном использовании защитных средств с SPF 30) в течение 12 недель. Результаты согласуются с показанными в первом исследовании, при этом в обеих группах отмечено значительное улучшение показателей MASI, но не было существенной разницы между ними. Также в группе с гидрохиноном наблюдалась более высокая частота раздражения и эритемы, что привело к значительно более высокой удовлетворенности пациентов в группе ТК. Эти исследования подчеркивают удовлетворенность пациентов препаратом ТК для местного применения из-за его эффективности и меньшего количества побочных эффектов, чем при традиционном местном лечении [15]. Исследование, в котором в течение 12 недель сравнивали результаты применения местно 5%-го крема с ТК два раза в день на одной стороне лица и 4%-го крема с гидрохиноном один раз в день на другой стороне лица (в дополнение к SPF 50), показало аналогичные результаты у 100 пациентов. Баллы mMASI и Melasma Quality of Life значительно улучшились на обеих сторонах лица, но тоже без существенной разницы между ними. Однако при биопсии наблюдалось значительное уменьшение площади поражения мелазмы на стороне, где использовали крем с ТК. На обеих сторонах через месяц после лечения был отмечен незначительный рецидив. Как и в других исследо-

ваниях, на стороне с ТК зафиксировано отсутствие побочных эффектов, в то время как на стороне с гидрохиноном замечены жжение, раздражение и поствоспалительная гиперпигментация [16].

В исследовании, где использовалась 2%-ная ТК в виде эмульсии и в виде маски, участники наносили эмульсию два раза в день и маску три раза в неделю в течение 12 недель. 23 пациента завершили исследование, и 10 из них согласились на биопсию до и после лечения. Наблюдалось значительное снижение показателя mMASI по сравнению с исходным уровнем на четвертой и восьмой неделях, при этом результаты становились менее значимыми с восьмой по 12-ю неделю. Из 23 пациентов у 22 наблюдалось клиническое улучшение пигментации и эритемы к концу 12-й недели. Биопсия с окрашиванием Фонтана – Массона продемонстрировала значительное уменьшение пигментации эпидермиса. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению уровня VEGF и эндотелина-1, что указывает на эффективность применения местной ТК для уменьшения количества сосудов в дерме и ингибирования меланогенеза [17].

Космецевтика, обладающая осветляющими свойствами, часто используется пациентами с нарушениями пигментации кожи. В некоторых исследованиях изучались преимущества сочетания этих продуктов с местной ТК. В результате была разработана сыворотка, содержащая 3% ТК, 1% койевой кислоты, 5% ниацинамида и 5% гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновой кислоты. Применение ее дважды в день в течение 12 недель у 55 женщин с мелазмой легкой и умеренной степени дало значительное снижение показателя MASI уже через две недели после начала лечения. 90% пациентов остались довольны этим лечением. Авторы исследования предполагают, что эффективность сыворотки обусловлена различными механизмами действия каждого компонента. Хотя исследование не было контролируемым, оно доказывает, что сочетание местного ТК с космецевтикой безопасно и может дать результаты раньше, чем при использовании только ТК [18].

В целом местная ТК является эффективным и безопасным методом лечения мелазмы с меньшим количеством побочных эффектов, чем традиционное местное лечение гидрохиноном, являющимся причиной раздражения и эритемы, способном при длительном применении вызвать охроноз или парадоксальную гиперпигментацию. Исследования, приведенные выше, подчеркивают переносимость и удовлетворенность пациентов результатами применения наружной ТК. Ее также можно использовать в сочетании с другими местными лекарственными средствами или космецевтикой.

Интрадермальное применение транексамовой кислоты

Мезотерапия, или интрадермальные инъекции ТК – введение ТК в дерму с помощью тонких игл, чаще всего в концентрации 4 мг/мл с интервалом

инъекций в 1 см. Среди преимуществ интрадермальных инъекций ТК – прямое введение целевого препарата и доступность оборудования, среди недостатков – ограниченная площадь поверхности, увеличенное время для инъекции и требование к квалификации специалиста.

Но следует учитывать побочные эффекты инъекционной ТК, среди которых боль и жжение в местах введения, эритема и гипопигментация [19]. Отмечено также два случая гипопигментации: в одном случае сообщалось о появлении на верхней губе пятен, похожих на витилиго, а в другом – о гипопигментированных бессимптомных пятнах на руках и предплечьях после трех ежемесячных инъекций. Введение ТК было прекращено, после чего произошла некоторая репигментация [20].

В нерандомизированном исследовании с отдельным контролем 60 пациентам с мелазмой средней степени тяжести каждые две недели в течение 12 недель вводили на одну сторону лица 4 мг/мл ТК, а на другую – физиологический раствор. При 12-недельном наблюдении показатель mMASI был значительно ниже для стороны лица с ТК по сравнению со стороной с физраствором. Этот результат сохранялся при 24-недельном наблюдении. 90% пациентов показали хороший или отличный результат на стороне ТК [19].

Также изучался рецидив мелазмы после интрадермальных инъекций. Пяти участникам проводили инъекции ТК в дозе 4 мг/мл каждые две недели в течение семи сеансов. Период наблюдения – 48 недель. Значительное снижение показателя mMASI было отмечено на 16-й неделе. Тем не менее не было никаких статистически значимых улучшений в mMASI на 48-й неделе с 60% рецидивов. Показатели удовлетворенности пациентов также снизились с 16-й по 48-ю неделю. Хотя это небольшое исследование, оно показывает, что мелазма имеет высокую вероятность рецидивов, а также краткосрочный эффект препаратов ТК в виде инъекций [21].

В ходе РКИ на разных сторонах лица сравнивались результаты введения различных концентраций интрадермальной ТК (4 мг/мл и 10 мг/мл) со стандартным местным гидрохиноном у 41 пациента. Правую сторону лица обрабатывали инъекциями каждые две недели в течение 12 недель, а левую – кремом с гидрохиноном дважды в день. Результаты показали, что инъекции 4 мг/мл ТК значительно снизили показатели mMASI по сравнению с применением гидрохинона на 8-й и 12-й неделях. Не было замечено существенной разницы между группами, где применялись 10 мг/мл ТК и гидрохинон, а также между показателями mMASI 4 мг/мл и 10 мг/мл. Удовлетворенность пациентов была значительно выше в группе, получавшей 4 мг/мл, чем в группе, получавшей 10 мг/мл [22]. Это исследование демонстрирует эффективность использования интрадермального введения 4 мг/мл ТК в качестве средства лечения

мелазмы по сравнению с гидрохиноном, стандартным методом лечения.

В слепом клиническом исследовании на разных сторонах лица сравнивали действие комбинированных интрадермальной ТК в дозе 100 мг/мл с 4%-ным кремом с гидрохиноном и 4%-го крема с гидрохиноном у 55 пациентов. Было проведено четыре курса инъекций ТК с интервалом в четыре недели на одной стороне лица, в то время как участники наносили крем с гидрохиноном каждый вечер на все лицо в течение 12 недель. Через 16 недель показатель MASI в обеих группах значительно снизился, при этом терапевтические результаты были значительно лучше в комбинированной группе. Удовлетворенность пациентов также была значительно выше в группе с ТК + 4%-ный крем с гидрохиноном [23].

У 54 пациентов в слепом РКИ сравнивали результаты действия 5%-го крема с цистеамином, антиоксидантной и депигментирующей молекулами с инъекциями ТК в дозе 4 мг/мл. Цистеамин применялся по ночам в течение четырех месяцев, а инъекции ТК выполнялись каждые четыре недели в течение двух месяцев. В обеих группах наблюдалось значительное улучшение показателей mMASI по сравнению с исходным уровнем без существенных различий между группами. Однако группа, наносившая цистеамин, сообщила о меньшем количестве побочных эффектов. Результаты исследования демонстрируют, что интрадермальная ТК является эффективным методом лечения, но она более инвазивна и имеет больший риск побочных эффектов.

В нерандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты интрадермальных инъекций ТК с плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP), и инъекций 4 мг/мл ТК каждые четыре недели в течение 12 недель. Они были оценены через 24 недели и показали значительную разницу между группами в пользу группы PRP, хотя обе группы имели более низкий показатель mMASI через 24 недели [25]. Таким образом, PRP может быть более эффективным методом лечения, но для дальнейшей оценки его эффективности необходимо провести РКИ.

В исследовании на разных сторонах лица сравнивались результаты действия интрадермальных инъекций ТК в дозе 4 мг/мл и Er:YAG-лазера при ежемесячных сеансах лечения, которых было проведено четыре. Результаты не показали существенной дерматоскопической разницы, но была отмечена более высокая удовлетворенность пациентов лечением ТК [26].

Указанные высококачественные исследования и РКИ демонстрируют, что инъекции ТК в дозе 4 мг/мл являются эффективным методом лечения мелазмы. Отмечено, что интрадермальные инъекции более инвазивны, чем традиционные местные препараты, такие как средства с гидрохиноном и цистеамином, и могут быть более длительными и болезненными для пациента.

Рекомендовано использовать интрадермальную ТК в качестве вспомогательного средства к местным препаратам при устойчивой мелазме. Однако имеются данные о снижении показателей mMASI после прекращения инъекций, и для сохранения результатов может потребоваться поддерживающая терапия.

Транексамовая кислота и микронидлинг

Микроиглы создают каналы на коже на различной глубине, в зависимости от используемого оборудования, что позволяет составам для местного применения проникать в кожу глубже, одновременно стимулируя выработку коллагена и высвобождение факторов роста, в случае достаточной длины иглы. Микронидлинг можно выполнять с помощью различных устройств. Дермапены позволяют иглам прокалывать кожу только в месте воздействия, в то время как дермароллеры позволяют дискам кататься по коже, увеличивая площадь обработки. Микронидлинг с ТК часто проводят с использованием ТК в дозе 4 мг/мл, процедура обеспечивает более глубокое и равномерное проникновение ТК в дерму. Преимущества этого метода включают относительно быстрый, дешевый и малоинвазивный метод введения ТК в кожу.

В двойном слепом РКИ у 20 пациентов на разных сторонах лица сравнили результаты местного введения 5%-ной ТК с помощью микронидлинга и плацебо в течение трех ежемесячных сеансов в качестве дополнения к схеме местного лечения 0,5%-ной ретиноевой кислотой, 4%-ным гидрохиноном и 0,01%-ным флуоцинолона ацетонидом. Результаты показали улучшение в обеих сторонах с незначительным перевесом на стороне с ТК по шкале MASI [28]. Для сравнения, в другом исследовании проводился микронидлинг на все лицо с нанесением 10%-го раствора ТК с одной стороны и дистиллированной воды с другой у 40 пациентов. Было проведено четыре сессии, каждые две недели с последним посещением на 8-й неделе. На стороне, получавшей ТК, наблюдалось значительное улучшение mMASI по сравнению с контрольной стороной [29].

В исследовании с участием 42 пациентов сравнивали действие местной 10%-ной ТХА + микронидлинг с микронидлингом. Каждая группа получила шесть сеансов с интервалом в две недели. На 12-й неделе показатель MASI был значительно снижен в обеих группах со значительно большим снижением в группе комбинированной терапии. Кроме того, были взяты биопсии областей до и после лечения, по результатам которых обнаружено снижение эпидермальной гиперпигментации и дермальных меланофагов в обеих группах. Эти исследования показывают, что, хотя микроиглы сами по себе эффективны для лечения мелазмы, добавление местной ТК увеличивает эффект [30].

В другом исследовании сравнивалось добавление раз в две недели процедуры микронидлинга с 4%-ной ТК к вечернему применению 4%-го крема с гидро-

хиноном по сравнению с ночным использованием 4%-го кремом с гидрохиноном у 50 участников в течение восьми недель. Они обнаружили, что, хотя в обеих группах наблюдалось значительное улучшение, между двумя схемами лечения не было статистически значимой разницы [31].

В аналогичном исследовании сравнивали результаты процедуры микроидлинг с 4%-ной ТК и действие 4%-го крема с гидрохиноном и получили те же показатели. В этом исследовании удовлетворенность пациентов была выше, чем удовлетворенность врача в обеих группах [32].

В третьем исследовании сравнивали результаты действия 1,8%-ную липосомальной ТК, применяемой местно, и 5%-ный ТК + микроидлинг, имея при этом контрольную группу, использующую на ночь 2%-ный гидрохинон. Они обнаружили, что проведение микроидлинга с 5%-ной ТК дает аналогичное улучшение с контрольной группой, тогда как группа с 1,8%-ной липосомальной ТК показала меньшее улучшение индекса меланина. Учитывая, что микроидлинг сопряжен с дополнительными затратами и требует более частых посещений врача, можно предположить, что пациенты могут быть более склонны к лечению с помощью крема с гидрохиноном [33].

Витамин С – еще одно вещество, которое препятствует образованию меланина и используется для уменьшения гиперпигментации. В нескольких исследованиях сравнивалось действие комбинации микроидлинг + ТК и микроидлинг + витамин С. В исследовании на разных сторонах лица сравнивали результат применения ТК и витамина С после микроидлинга каждые две недели в течение 12 недель. Обе стороны показали значительное улучшение, хотя существенной разницы между сторонами не было. Интересно, что только сторона ТК показала значительное уменьшение сосудистости компонента при дерматоскопии [34]. Эти результаты были отражены и в другом исследовании, где сравнивались результаты микроидлинга + 100 мг/мл ТК и микроидлинга + 20%-ный витамин С в течение пяти сеансов длительностью 10 недель. Они обнаружили, что оба вещества, витамин С и ТК, значительно уменьшали пигментацию, темные мелкие гранулы и псевдоретикулярные коричневые сети, в то время как только ТК значительно уменьшал васкуляризацию [35]. Другое исследование на разных сторонах лица, где сравнивалось применение микроидлинга с 4 мг/мл ТК и 20%-го витамина С у 30 пациентов, показало в обеих группах значительное улучшение, при этом на стороне ТК результат было немного лучше, а удовлетворенность пациентов была выше [36]. В целом, хотя микроидлинг с ТК или витамином С значительно улучшают течение лечения мелазмы, применение ТК было более удовлетворительным для пациентов, что, как предполагают авторы исследований, может быть связано с ее способностью уменьшать васкуляризацию и, следовательно, эритему в этой области.

В исследовании, где сравнивались результаты микроидлинга + PRP и микроидлинга + 4 мг/мл ТК у 26 пациентов, обе группы показали статистически значимое улучшение показателя MASI, хотя у участников группы PRP оно было немного больше. К концу четвертого сеанса наблюдалась статистически значимая разница в баллах MASI между группами. Не было существенной разницы в удовлетворенности пациентов или побочных эффектах между группами [37].

В РКИ, где сравнивалось действие местной 3%-ной ТК + q-switched Nd:YAG-лазер и местной 3%-ной ТК + микроидлинг у 60 пациентов, каждая группа получила пять ежемесячных процедур лазера или микроидлинга с местной ТК с ежедневным применением ТК в виде монотерапии. Результаты обеих групп показали значительное снижение показателя mMASI без существенной разницы между группами [38].

В исследовании на разных сторонах лица сравнивали результаты доставки 4 мг/мл ТК с помощью процедуры микроидлинга и действие фракционного CO₂-лазера у 30 пациентов, которые получали шесть процедур раз в две недели. В обеих группах наблюдалось значительное снижение показателя mMASI по сравнению с исходным уровнем без различий между сторонами [39]. Эти исследования показывают, что микроидлинг может быть сопоставимой альтернативой лазерному лечению.

Приведенные результаты исследований показывают, что микроидлинг с местной ТК уменьшает проявления мелазмы. Эта процедура менее болезненна, чем интрадермальные инъекции, и имеет дополнительные преимущества для кожи, такие как уменьшение проявлений постакне, рубцов и морщин. Предлагается использовать этот метод для пациентов, у которых есть другие косметологические проблемы, помимо мелазмы.

Сравнение способов доставки транексамовой кислоты

Несколько исследователей напрямую сравнили методы доставки ТК у пациентов с мелазмой.

В одном РКИ сравнивали итоги ежемесячной интрадермальной терапии (4 мг/мл) и пероральной терапии (250 мг два раза в день) в течение трех месяцев. Исследование с участием 64 человек показало, что обе группы значительно снизили показатель MASI, однако в группе пероральной терапии наблюдалось более значительное снижение, чем в группе интрадермальной терапии [40].

В дополнительном РКИ сравнивали результаты пероральной терапии (250 мг два раза в день) и интрадермальных инъекций в концентрациях 100 и 4 мг/мл каждые две недели в течение восьми недель со значительным снижением mMASI во всех группах. Не было обнаружено существенных различий между группами [41].

В РКИ с участием 60 человек сравнивали результаты интрадермальных инъекций ТК 4 мг/мл раз в два месяца и интрадермальных инъекций ТК 10 мг/мл раз в два месяца с применением наружно 10%-ого крема

с ТК дважды в день в течение 12 недель. Показатели MASI снизились на 39,1% в группе 4 мг/мл и на 62,7% в группе 10 мг/мл без существенной разницы между ними ($p = 0,070$). В группе местного нанесения снижение MASI составило 4,2%, что значительно отличалось от обеих интрадермальных групп [42].

В другом РКИ сравнивали итоги пероральной терапии (250 мг два раза в день) в течение 12 недель и ежемесячных интрадермальных инъекций (4 мг/мл) в течение трех месяцев. Во всех группах наблюдалось значительное снижение MASI через 12 недель, при этом существенной разницы между группами не было [43].

В аналогичном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали действие пероральной терапии (250 мг два раза в день) и местной терапии (концентрация не указана) с дополнительной группой модифицированного крема Клигмана (гидрохинон 2%, третиноин 0,05% и флуоцинолон 0,01%) в течение восьми недель. Во всех трех группах наблюдалось значительное снижение показателя MASI через восемь недель, при этом у модифицированного крема Клигмана было наибольшее снижение (30%), за которым следовала пероральная ТК (25%), а затем местная ТК (5%). Следует отметить, что в описании исследования модифицированная группа Клигмана отмечена как имеющая наиболее неблагоприятные эффекты [44].

При местном применении ТК можно вносить с помощью микроинъекций для достижения такого же результата, как при интрадермальных инъекциях. Были проведены два исследования, в которых сравнивалась эффективность обоих методов.

В исследовании с участием 56 пациентов применялся интрадермальное введение 4 мг/мл ТК на одну половину лица и микроинъекции с 4 мг/мл ТК с на другую половину. Участники получали лечение каждые две недели в течение шести сеансов. На обеих сторонах лица показатель mMASI был значительно снижен по сравнению с исходным уровнем без существенной разницы между группами. Хотя побочные эффекты в виде боли и эритемы были отмечены у 44,6% пациентов в обеих группах, все участники завершили все шесть сеансов. Боль в месте инъекций отмечалась у 42,9% на стороне инъекций, а легкое раздражение наблюдалось у 19,6% на стороне микроинъекций. Однако удовлетворенность пациентов была выше при использовании микроинъекций [45].

В другом исследовании 30 пациентам были сделаны микроинъекции в дозе 4 мг/мл ТК, а 30 другим микроинъекции с ТК в дозе 4 мг/мл один раз в месяц в течение трех месяцев. Через 20 недель у обеих групп были статистически значимые конечные точки снижения показателя MASI [27]. Ни у одной из групп не наблюдалось серьезных побочных эффектов, но меньшее количество нежелательных явлений, таких как зуд и жжение, наблюдалось в группе с интрадермальным введением. Приведенные исследования доказывают эффективность обоих методов введения ТК при ме-

лазме и демонстрируют, что нет значимой разницы в результатах между двумя методами.

Вышеперечисленные исследования показывают, что, хотя все методы введения ТК уменьшают проявления мелазмы, пероральная и интрадермальная ТК являются наиболее эффективными, а местная ТК – наименее эффективной. Когда местная ТК сочетается с техникой микроинъекций, ее эффективность повышается. Врачам важно обсудить преимущества, недостатки и эффективность каждого метода со своими пациентами, чтобы определить, какой из них будет работать лучше в каждом конкретном случае.

Заключение

Мелазма – распространенное, трудно поддающееся лечению заболевание кожи с высокой частотой рецидивов. ТК – препарат, который используется off-label для борьбы с устойчивой мелазмой, выпускается в виде местных, инъекционных и пероральных препаратов. Пероральная терапия является эффективным и относительно безопасным методом лечения мелазмы при надлежащем скрининге. Когда пациенты не решаются начинать пероральную терапию, возможно применение интрадермальных инъекций и микроинъекций с местной ТК, которые обладают той же эффективностью, что и пероральная терапия, при минимизации системных побочных эффектов. Оба метода одинаково эффективны в уменьшении проявления мелазмы и имеют ограниченные побочные эффекты. Микроинъекции минимально инвазивны и относительно безболезненны, но могут вызвать усиление зуда и раздражения, также требует приобретения специального инструмента. Интрадермальные инъекции используют доступное оборудование, но требуют квалифицированного врача и могут причинять больше боли, чем процедура микроинъекций, а также возможны реакции гипопигментации. Местная ТК была наименее эффективным методом лечения мелазмы. Однако этот метод лечения имеет минимальные побочные эффекты и может сочетаться с другими косметическими препаратами. Врачам следует рассмотреть возможность назначения местного ТК пациентам, которые могут не переносить гидрохинон. Интрадермальные инъекции ТК или пероральная ТК могут быть использованы в качестве лечения второй линии устойчивой или тяжелой мелазмы или как альтернатива лазерной/IRL-терапии.

Важно отметить, что многие исследования не включали дальнейшее наблюдение, поэтому трудно оценить долговременную эффективность и безопасность методов лечения. Кроме того, не существует стандартной дозировки ТК, в каждом исследовании использовались разные дозы и концентрации, что затрудняет их сравнение. Необходимы дальнейшие рандомизированные и плацебо-контролируемые исследования для определения долгосрочной эффективности и безопасности каждого метода. ●

Литература

1. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20 (3): 178–183.
2. Круглова Л.С., Безбородова А.В., Грязева Н.В. и др. Современные представления о неопухоловых меланиновых гиперпигментациях. *Фарматека*. 2023; 30 (13): 6–14.
3. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 6: 65–70.
4. McKesey J., Tovar-Garza A., Pandya A.G. Melasma treatment: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21 (2): 173–225.
5. Tawfic S.O., Abdel Hay R.M., Abouelazm D.I., Said E.R. Tranexamic acid microinjection alone versus its combination with fractional carbon dioxide laser in melasma treatment: a dermoscopic evaluation. *Dermatol. Surg.* 2022; 48 (5): 556–561.
6. Chauncey J.M., Wieters J.S. Tranexamic acid – statpearls – NCBI bookshelf.
7. Kim K.M., Lim H.W. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review [published online ahead of print, 2022 Mar 24]. *Int. J. Dermatol.* 2022.
8. Colferai M.M.T., Miquelin G.M., Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. [published online ahead of print, 2018 Dec 9]. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 18: 1495–1501.
9. Del Rosario E., Florez-Pollack S., Zapata L. Jr. et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate to severe melasma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 363–369.
10. Zhu C.Y., Li Y., Sun Q.N. et al. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur. J. Dermatol.* 2019; 29 (1): 55–58.
11. Chowdhary B., Mahajan V.K., Mehta K.S. et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. *Arch. Dermatol. Res.* 2021; 313 (2): 109–117.
12. Wu S., Shi H., Wu H. et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2012; 36 (4): 964–970.
13. Nagaraju D., Bhattacharjee R., Vinay K. et al. Efficacy of oral tranexamic acid in refractory melasma: a clinico-immuno-histopathological study. *Dermatol. Ther.* 2018; 31 (5): e12704.
14. Atefi N., Dalvand B., Ghassemi M. et al. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2017; 7 (3): 417–424.
15. Janney M.S., Subramaniyan R., Dabas R. et al. A randomized controlled study comparing the efficacy of topical 5% tranexamic acid solution versus 3% hydroquinone cream in melasma. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2019; 12 (1): 63–67.
16. El-Husseiny R., Rakha N., Sallam M. Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: a split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e14240.
17. Kim S.J., Park J.Y., Shibata T. et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; 41 (5): 480–485.
18. Desai S., Ayres E., Bak H. et al. Effect of a tranexamic acid, kojic acid, and niacinamide containing serum on facial dyschromia: a clinical evaluation. *J. Drugs. Dermatol.* 2019; 18 (5): 454–459.
19. Kaleem S., Ghafoor R., Khan S. Comparison of efficacy of tranexamic acid mesotherapy versus 0.9% normal saline for melasma; a split face study in a tertiary care hospital of Karachi. *Pak. J. Med. Sci.* 2020; 36 (5): 930–934.
20. Litaïem N., Daadaa N., Karray M. et al. Hypopigmentation as a side effect of melasma treatment with tranexamic acid intradermal microinjections. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (4): e13503.
21. Lueangarun S., Sirithanabadeekul P., Wongwicharn P. et al. Intradermal tranexamic acid injection for the treatment of melasma: a pilot study with 48-week follow-up. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020; 13 (8): 36–39.
22. Pazyar N., Yaghoobi R., Zeynalie M., Vala S. Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019; 12: 115–122.
23. Tehranchinia Z., Saghi B., Rahimi H. Evaluation of therapeutic efficacy and safety of tranexamic acid local infiltration in combination with topical 4% hydroquinone cream compared to topical 4% hydroquinone cream alone in patients with melasma: a split-face study. *Dermatol. Res. Pract.* 2018; 2018: 8350317.
24. Karrabi M., Mansournia M.A., Sharestanaki E. et al. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. *Arch. Dermatol. Res.* 2021; 313 (7): 539–547.
25. Mumtaz M., Chandio T.H., Shahzad M.K. et al. Comparing the efficacy of Platelet-rich plasma (PRP) versus tranexamic acid (4 mg/ml) as intradermal treatments of melasma. *J. Coll. Physicians Surg Pak.* 2021; 30 (5): 502–505.
26. Otb S., Shaarawy E., Sadek A. et al. A split face comparative study between intradermal tranexamic acid and erbium-YAG laser in treatment of melasma. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (1): 555–559.
27. Budamakuntla L., Loganathan E., Suresh D.H. et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2013; 6 (3): 139–143.
28. Kuster Kaminski Arida D., Orso Rebellato P.R., Marioto de Campos G.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled split-face trial of the efficacy of tranexamic acid by drug delivery through microneedling in the treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (12): 4005–4010.

29. Kaur A., Bhalla M., Pal Thami G., Sandhu J. Clinical efficacy of topical tranexamic acid with microneedling in melasma. *Dermatol. Surg.* 2020; 46 (11): e96–e101.
30. Abdel-Azim E.S., Saleh F.Y., Ragaie M.H., Guendy M.G. Topical tranexamic acid with microneedling versus microneedling alone in treatment of melasma: clinical, histopathologic, and immunohistochemical study. *J. Egypt Women's Dermatol. Soc.* 2019; 16 (2): 89.
31. Zaky M.S., Obaid Z.M., Khalil E.A., Elsaie M.L. Microneedling-assisted topical tranexamic acid solution versus 4% hydroquinone for treating melasma: a split-face randomized study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (12): 4011–4016.
32. Shamsi Meymandi S., Mozayyeni A., Shamsi Meymandi M., Aflatoonian M. Efficacy of microneedling plus topical 4% tranexamic acid solution vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: a single-blind randomized clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (11): 2906–2911.
33. Xing X., Chen L., Xu Z. et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid (liposomal or lotion with microneedling) versus conventional hydroquinone in the treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (12): 3238–3244.
34. El Attar Y., Doghaim N., El Far N. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid versus vitamin C after microneedling in treatment of melasma: clinical and dermoscopic study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (7): 2817–2825.
35. Tahoun A.I., Mostafa W.Z., Amer M.A. Dermoscopic evaluation of tranexamic acid versus vitamin C, with microneedling in the treatment of melasma: a comparative, split-face, single-blinded study. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (3): 1623–1629.
36. Menon A., Eram H., Kamath P.R. et al. A split face comparative study of safety and efficacy of microneedling with tranexamic acid versus microneedling with vitamin C in the treatment of melasma. *Ind. Dermatol. Online J.* 2019; 11 (1): 41–45.
37. Gharib K., Mostafa F.F., Ghonemy S. Therapeutic effect of microneedling with platelet-rich plasma versus microneedling with tranexamic acid for melasma. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021; 14 (8): 44–48.
38. Debasmitha B., Raj C., Ishan A., Ipsita D. A prospective randomized controlled trial of Q-switched Nd: YAG laser with topical 3% tranexamic acid (TA) versus microneedling with topical 3% tranexamic acid (TA) in treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (7): 2801–2807.
39. Mekawy K.M.M., Sadek A., Seddeik Abdel-Hameed A.K. Microneedling versus fractional carbon dioxide laser for delivery of tranexamic acid in the treatment of melasma: a split-face study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (2): 460–465.
40. Khurana V.K., Misri R.R., Agarwal S. et al. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2019; 85 (1): 39–43.
41. El Hadidi H., Mosaad R., Ragab N. The efficacy of oral vs different dilutions of intradermal tranexamic acid microinjections in melasma – a randomized clinical trial. *Dermatol. Ther.* 2021; 34 (3): e14924.
42. Badran A.Y., Ali A.U., Gomaa A.S. Efficacy of topical versus intradermal injection of tranexamic acid In Egyptian melasma patients: a randomised clinical trial. *Australas. J. Dermatol.* 2021; 62 (3): e373–e379.
43. Sharma R., Mahajan V.K., Mehta K.S. et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017; 42 (7): 728–734.
44. Sahu P.J., Singh A.L., Kulkarni S. et al. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (6): 1456–1462.
45. Ebrahim H.M., Said Abdelshafy A., Khattab F., Gharib K. Tranexamic acid for melasma treatment: a split-face study. *Dermatol. Surg.* 2020; 46 (11): e102–e107.

Use of Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma

N.I. Artemov^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Bella-systech Clinic, Moscow

Contact person: Nikita I. Artemov, nikita.systech@gmail.com

This article is a review article and contains an analysis of clinical data on the use of tranexamic acid for melasma. The review discusses in detail the results of the effectiveness of tranexamic acid depending on the method of administration: oral administration taking into account the dosage of the drug, topical use, intradermal administration, as well as administration using a modern method of drug delivery – microneedling. Tranexamic acid is a drug that is used off-label for the treatment of resistant melasma and is available as topical, injectable, and oral preparations. Oral therapy is an effective and safe method for the treatment of melasma with proper screening. Intradermal injections and microneedling with topical tranexamic acid have the same efficacy as oral therapy with minimal systemic limited side effects.

Key words: melasma, tranexamic acid, oral administration, topical administration, intradermal administration