

В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Л.О. Наумова, О.М. Шупенько  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Удосконалення сучасних методів лікування вугрової хвороби

Проаналізовано досвід медичного застосування дериватів системних ретиноїдів, зокрема удосконаленої форми ізотретиноїну – препарату «Акнетін», у лікуванні пацієнтів із середньотяжкими та тяжкими формами перебігу *acne vulgaris*.

Наведено дані щодо складу та механізму дії, детально висвітлено фармакологічні властивості інноваційного препарату «Акнетін» для системної терапії акне.

Доведено високий рівень ефективності, безпечності цього препарату та добру переносність його пацієнтами.

### Ключові слова

Вугрова хвороба, системне лікування, ізотретиноїн, «Акнетін», LIDOSE.

Вугрова хвороба (*acne vulgaris*) — це хронічне мультифакторіальне захворювання пілосебацейного комплексу шкіри, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням.

Акне — одне з найбільш поширених захворювань людства. Близько 80 % представників людської популяції хоча б раз у житті мали епізод акне. Такі епізоди реєструють у 70–80 % підлітків та молоді, майже в 11 % дорослого населення після 25 років. У середньому захворювання триває 4–5 років, в окремих випадках — до 10–12, а іноді й до 50 років. Акне переходить з підліткового і юнацького віку в зрілий, супроводжуючись вираженим запаленням, утворенням кіст, вузлів та рубців [31, 32].

Точної статистики щодо захворюваності населення України на акне не існує. Акне входить до великої категорії інфекцій шкіри та підшкірної жирової клітковини. На сьогодні ця група хвороб посідає перше місце у структурі дерматологічної патології.

Діагноз *acne vulgaris* визначається наявністю комедонів (мікрокомедони; білі, закриті комедони та чорні, відкриті комедони) і/або запальних елементів (папули, пустули і вузли).

Комедони при вугровій хворобі (ВХ) свідчать про гіперкератинізацію проток, що призво-

дить до obturaції сальних залоз [19, 36]. Однак механізм гіперпродукції кератиноцитів невідомий. Важливим фактором гіперкератозу можуть бути зміни складу шкірного сала. Визначено, що ліпіди найчастіше асоційовані з виникненням вугрів. Це лінолева кислота, вільні жирні кислоти, сквален, сфінгозин. Однак є точка зору, що проліферацію та диференціювання кератиноцитів також регулюють ліпіди. Так, ацетильовані форми сфінголіпідів (кераміди) є промоторами диференціювання кератиноцитів, а сфінгозин і сфінгозилфосфорилхолін активізують їхню проліферацію [18, 33].

Цитокіни також є важливим фактором, що може стимулювати проліферацію кератиноцитів. В експерименті продемонстровано, що утворення комедонів індукується ІЛ-1 $\alpha$  та блокується ІЛ-1 рецептором-антагоністом. Значно зменшує утворення комедонів *in vitro* епідермальний фактор росту. Але самої лише підвищеної продукції шкірного сала недостатньо для виникнення акне. У дослідженнях продемонстровано, що пацієнти мають значну індивідуальну гетерогенність секреції сальних виділень, що припускає існування «схильних до акне» залоз [22, 24].

Один з патогенних факторів акне — проліферація нормальної флори, особливо *Propionibacterium acnes*. Спостерігається високий ступінь кореляції гіперпродукції шкірного сала з чисель-



Схема 1. Діагностичний алгоритм

ністю *P. acnes*, що визначається створенням оптимального анаеробного середовища для їхнього росту. Проте чіткого зв'язку між кількістю *P. acnes* і ступенем тяжкості захворювання не встановлено, а також не визначено порогу кількості *P. acnes*, що розмежовує здорову і проблемну шкіру, уражену акне. Однак важливість ролі цих бактерій підтверджується успіхом антибіотикотерапії при ВХ, а також даними спостережень про те, що стійкі штами *P. acnes* погіршують результати лікування. Відкритими лишаються питання вірулентності та специфічності цього збудника, а також характеру запалення, спричиненого *P. acnes*. У низці досліджень продемонстровано, що життєздатні *P. acnes* значно підвищують виділення цитокінів ІФН- $\gamma$ , ІЛ-12р40 і ІЛ-8 на відміну від знижених нагріванням *P. acnes*, причому ІФН- $\gamma$  є одним з незамінних цитокінів, що індукуює ефективну імунну відповідь проти бактерій та інших інфекційних агентів. Можливо, в зонах ураження акне наявна локальна гіперпродукція ІФН- $\gamma$ . Дослідники показали, що *P. acnes* здорових і хворих на акне однаково викликали вироблення прозапальних цитокінів. Це дає підстави припустити, що вирішальною у продукції цитокінів є не гетерогенність *P. acnes*, а особливості реакції місцевого імунітету [ 23, 29 ].

Зазвичай встановлення діагнозу акне не є складним і обмежується дерматологічним оглядом. Дуже важливим є встановлення етіопатогенетичного варіанта захворювання у конкретного пацієнта, в чому допомагає ретельно зібраний анамнез. Лише у випадках атипичного перебігу захворювання (наприклад, фульмінантне акне), коли патологічний процес складно піддається терапії, а також у разі труднощів проведення диференційної діагностики з іншими ураженнями шкіри та підшкірної клітковини використовуються патогістологічне дослідження (біопсія), бактеріологічний посів з елементів акне та визначення чутливості мікроорганізмів (*Propionibacterium acnes*, стрепто-, стафілококів тощо) до антибіотиків.

На підставі комплексу ознак слід визначити ступінь тяжкості акне, від чого залежатиме подальша лікувальна тактика (схема 1).

На сьогодні не визначено єдиного підходу до оцінки тяжкості перебігу акне.

Для оцінки тяжкості перебігу акне найбільш прийнятним визнано поєднаний підхід, відповідно до якого визначається характер елементів акне, їхня поширеність та кількість. Цей підхід лежить у основі сучасної класифікації акне і визначає подальшу терапевтичну тактику (схема 2).

Легкої тяжкості акне		Середньої тяжкості акне		Тяжке акне	
<i>Acne comedonica</i>	<i>Acne papulosa</i>	<i>Acne papulo-pustulosa</i>	<i>Acne nodosa</i>	<i>Acne conglobata</i>	
До 20 комедонів, або до 15 запальних елементів, або загалом до 30 елементів на шкірі		Від 20 до 100 комедонів, або від 15 до 50 запальних елементів, або загалом від 30 до 125 елементів на шкірі		Від 5 вузлів або кист, або від 100 комедонів, або від 50 запальних елементів, або від 125 елементів на шкірі	

Схема 2. Визначення тяжкості перебігу акне

### Оцінка гормональних факторів

Незважаючи на те, що андрогени та їхні активні похідні відіграють важливу роль у патогенезі акне, в більшості пацієнтів рівень цих гормонів залишається у межах норми. Тому акне в підлітковому віці пов'язують не з підвищеним рівнем тестостерону та його активного похідного дигідротестостерону, а з підвищеною експресією відповідних рецепторів та їх чутливістю.

Існують дуже слабкі докази того, що рутинні дослідження гормонального гомеостазу мають діагностичну цінність у пацієнтів з акне [21]. Лише пацієнти з соматичними ознаками раннього статевого дозрівання (окрім акне, ранне оволошіння пахвинних ділянок та лобка, великий зріст, випереджаючий кістковий вік, зрілість статевих органів), гіперандрогенії різного генезу (окрім акне, гірсутизм, аменорея, олігоменорея/дисменорея, *acanthosis nigricans*, ожиріння, алопеція) мають бути проконсультовані ендокринологом, гінекологом, андрологом, дитячим гінекологом або гінекологом-ендокринологом. Для верифікації діагнозу найбільшу цінність мають рівні вільного тестостерону, дигідроепіандростерону сульфату, фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів [13].

### Бактеріологічне дослідження та визначення чутливості мікроорганізмів (*Propionibacterium acnes*, стрепто-, стафілококів тощо) до антибіотиків

Основний мікроорганізм, колонізація яким лежить в основі захворювання, є *Propionibacterium acnes* — грампозитивний анаероб, який можна знайти в мікрофлорі здорової шкіри. Резистентність *Propionibacterium acnes* до антибіотиків лежить в основі неефективності терапії акне. При тяжкому акне в запальному детриті спостерігається патогенна активність інших мікроорганізмів, переважно стрепто- та стафілококів.

Бактеріологічне дослідження та визначення чутливості зазначених мікроорганізмів до антибіотиків виправдане при фульмінантному акне,

в разі неефективності терапії антибактеріальними засобами та труднощами проведення диференційної діагностики з грамнегативним фолікулітом.

Бактеріологічне дослідження та визначення чутливості мікроорганізмів (*Propionibacterium acnes*, стрепто-, стафілококів тощо) до антибіотиків можуть бути показані лише в окремих клінічних випадках, але не для рутинної діагностики акне [17].

В останньому звіті експертів Глобального альянсу з покращення наслідків акне (ГАПНА) наголошується на важливості розгляду акне як хронічного захворювання, що дуже впливає на якість життя пацієнтів та потребує активних терапевтичних підходів. На думку експертів, не існує жодного випадку акне, коли можна виправдати виникнення постакне-рубців, що можуть бути зумовлені пізнім звертанням пацієнтів, неналежним доглядом за шкірою або неналежним лікуванням акне на різних етапах. У кожному конкретному випадку мають бути застосовані методи/засоби з доведеною ефективністю, а лікування повинен контролювати кваліфікований спеціаліст [12, 28].

В Україні тривалий час перелік лікарських засобів та методів лікування акне був невеликим. Водночас широко застосовувались засоби косметевтики, роль та місце яких у лікуванні акне нерідко перебільшувалася. Поняття «лікування акне» та «догляд за шкірою при акне» часто змішуються, причому це роблять не тільки пацієнти, а й фахівці. Найбільшої поширеності набули засоби лише з гіпотетичним впливом на перебіг акне або зі слабковираженим впливом на окремі патогенетичні ланки. До сьогодні спостерігається надмірне захоплення окремими методами немедикаментозної терапії та апаратної косметології, які не мають взагалі доказової бази або ж вона слабка. З іншого боку, пацієнти мало обізнані щодо такого частого захворювання, яким є акне, і не звертаються до лікаря навіть у разі тяжкого та поширеного процесу на шкірі.

Зазначене вище потребувало критичної оцінки всіх підходів до діагностики та лікування акне, засобів і методів, що використовувалися і використовуються в Україні. Така оцінка, яку провели українські експерти за уніфікованою методикою, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України, потребувала ретельного аналізу клінічних рекомендацій міжнародного та національного рівнів, а також адаптації останніх за методикою AGREE.

### Місцеве медикаментозне лікування

Місцеве медикаментозне лікування акне полягає в застосуванні таких лікарських засобів у вигляді монотерапії або фіксованих комбінацій (ФК) [7]:

1. Топічні ретиноїди — природні та синтетичні похідні вітаміну А.
2. Топічні антибіотики.
3. Топічні антисептики — бензоїлу пероксид (БПО) та азелаїнова кислота.
4. Саліцилова кислота.
5. Інші топічні засоби (монокомпонентні).
6. ФК топічних антибіотиків з БПО.
7. ФК ретиноїдів з антибіотиками та БПО.
8. ФК антибіотиків з іншими топічними засобами.

Жоден з цих засобів самостійно не забезпечує впливу на всі патогенетичні ланки захворювання.

Тактика лікування при ВХ залежить від віку, статі пацієнта, ступеня вираженості й поширення клінічних виявів захворювання [27].

При легкому ступені тяжкості ВХ застосовують тільки місцеву терапію в поєднанні з базовим лікуванням: топічні ретиноїди, антибіотики, антибактеріальні й протизапальні засоби. При середній тяжкості ВХ — місцеві засоби в поєднанні з системними антибіотиками, антибактеріальними препаратами та гормональною терапією. При середньотяжких і тяжких формах ВХ препаратами першого вибору є ретиноїди — топічні та системні [3].

#### Топічні ретиноїди

Топічні ретиноїди — це група структурних аналогів вітаміну А (ретинол, ретиналь, повністю ретиноева кислота — третиноїн, 13-цис-ретиноева кислота — ізотретиноїн (ІТ) і 9-цис-ретиноева кислота — алітретиноїн), а також його синтетичні похідні (адапален, тазаротен), що володіють схожою фармакологічною дією. Ретиноїди відіграють провідну роль в ембріогенезі, репродукції, зорових функціях, контролі клітинного росту та диференціюванні клітин і тканин.

Для місцевої медикаментозної терапії акне використовують третиноїн, ІТ, адапален і тазаротен, для системної — лише ІТ. На сьогодні

немає достовірних даних щодо активності цих ретиноїдів один до одного. Природні топічні ретиноїди — третиноїн та ІТ — у разі місцевого застосування практично неможливо диференціювати, оскільки після нанесення на шкіру ІТ у процесі реакції ізомеризації швидко перетворюється на третиноїн (повноретиноеву кислоту) і навпаки.

Ізотретиноїн та третиноїн демонструють приблизно однакову клінічну ефективність, але ІТ пацієнти переносять краще: препарат рідше спричинює подразнення шкіри.

Механізм дії топічних ретиноїдів полягає у регулюванні і нормалізації процесу фолікулярної кератинізації, а також у зменшенні запалення. Природні ретиноїди мають менш виражений протизапальний ефект, натомість їхня дія на процеси диференціювання фолікулярного епітелію є сильною. Адапалену і тазаротену притаманна виражена протизапальна активність. Топічні ретиноїди не мають себосупресивного ефекту на відміну від системного ІТ, який показаний при тяжкому ступені акне.

Монотерапію топічними ретиноїдами розглядають як терапію першої лінії лише при легкому комедоновому акне, а також як підтримувальне лікування при легкому акне й альтернативну терапію при середньотяжкому/тяжкому акне. 12-тижнева монотерапія топічними ретиноїдами як підтримувальне лікування, проведене після закінчення основного курсу терапії, достовірно забезпечує надійний контроль рецидивів захворювання [16].

У разі застосування топічних ретиноїдів як альтернативного лікування акне найдоцільнішою є комбінація з антимікробними засобами (антибіотиками і/або антисептиками).

Слід враховувати, що призначення ретиноїдів асоціюється з тератогенним ризиком, тому перед призначенням курсу топічних ретиноїдів (як монотерапії або ФК) жінкам фертильного віку (15–49 років) слід переконатися у відсутності вагітності, а після закінчення курсу слід щонайменше чотири тижні (один оваріально-менструальний цикл) використовувати контрацепцію.

### Системне медикаментозне лікування

- ІТ
- Системні антибіотики
- Гормональна терапія
- Інгібітори 5- $\alpha$ -редуктази та прогестини
- Естроген-прогестинові комбінації (комбіновані пероральні контрацептиви)
- Спіронолактон
- Глюкокортикостероїди

Системні ретиноїди за час використання при ВХ довели необхідність їх призначення. Зокре-

ма, ІТ — надзвичайно ефективна сполука для терапії акне, що дає змогу впливати на всі етапи патогенезу хвороби. Застосування системного ретиноїда ІТ стало революційним кроком у лікуванні пацієнтів з вугровою хворобою. Це єдиний препарат з майже 100 % ефективністю при будь-яких формах акне [34, 35, 37]. Основні показання для призначення ізотретиноїду:

- виражена себорея та тяжкі форми акне;
- акне середньої тяжкості у разі неефективності традиційної терапії;
- нодулокістозне акне в дорослих;
- схильність до утворення рубців;
- атипів акне (за типом піддермі обличчя);
- акне, що супроводжуються вираженими психоемоційними розладами, пов'язаними із захворюванням.

Метаболізм ІТ украй варіабельний, що визначає необхідність індивідуального підбору дози на курс лікування для кожного пацієнта, тобто встановлюється міжсуб'єктивна варіабельність.

Препарат належить до погано розчинних сполук: низька біодоступність у разі прийому всередину натще (до 25 %) підвищується після споживання їжі (до 40 %). В ІТ є певна низка побічних ефектів, ступінь виразності яких має дозозалежний характер. ІТ має абсолютний тератогенний ефект. Інші тимчасові побічні явища, зокрема хейліт (у 90 % пацієнтів), дерматит обличчя (у 65 %), міалгії та артралгії (менше ніж у 15 %), сухість слизової оболонки носа (у 13 %) з вірогідною носовою кровотечею, сухість слизової оболонки очей та кератокон'юнктивіт, сухість генітально-анальної ділянки, стафілококові пароніхії та піодермії (зрідка), пояснюються трьома основними ефектами препарату: селективним гальмуванням продукції сала себоцитами, впливом на диференціювання кератиноцитів та потужною протизапальною дією [2].

Сьогодні на вітчизняному ринку з'явилася нова інноваційна форма ІТ — «Акнетін» (виробництва SMB Technology SA: Бельгія, на замовлення Jadran-Galenski Laboratorij d. d.: Хорватія).

«Акнетін» розроблено з метою підвищення біодоступності ІТ, зменшення міжсуб'єктивної варіабельності під час його застосування, зменшення ймовірності виникнення побічних ефектів.

«Акнетін» — це інноваційна запатентована технологія LIDOSE — «твердий розчин», що поєднує властивості твердої оболонки препарату з характеристиками засвоюваності рідкої форми [1].

LIDOSE — це щільна желатинова капсула, що має напіврідкий або грузлий вміст. Діюча речовина поєднується з амфифільними наповнювачами, що мають як гідро-, так і ліпофільні властивості.

«Акнетін» становить собою суспензію ІТ у жирових наповнювачах, що містить дві фракції: розчинену (частина ІТ, розчинена в суміші наповнювачів) і нерозчинену (зважені частки в суміші наповнювачів). Варто враховувати, що чим більша розчинна фракція ІТ у наповнювачах, тим вища його біодоступність. Саме тому нова лікарська форма містить жирові наповнювачі, здатні частково розчинити ІТ і підвищити його біодоступність.

Відомо, що неможливо змінити етап усмоктування, оскільки він прямо залежить від хімічної будови ІТ. Можлива зміна показників лише на етапі розчинення. Нова лікарська форма дає змогу утримати стабілізацію ІТ: значна частина активної речовини перебуває в розчиненому вигляді. У разі контакту цієї лікарської форми з водним середовищем відбувається швидке розчинення капсули — вивільняється щільний жировий вміст, ІТ виділяється з нього шляхом дифузії.

Після вивільнення розчинена фракція ІТ утворює тонкодисперсну емульсію. Нова форма має вищий показник розчинення діючої речовини і як наслідок — підвищення кількості розчиненого препарату, доступного для всмоктування у травному каналі. Це сприяє збільшенню біодоступності ІТ у разі вживання *per os*, що визначає досягнення еквівалентного рівня діючої речовини у плазмі крові в нижчій дозі. Лікарська форма є твердою при звичайній температурі навколишнього середовища, тому має назву «твердої дисперсії».

Фармакологічні властивості «Акнетіну» вивчено достатньо. Отримані дані не тільки свідчать про біоеквівалентність препарату, а й демонструють, що розчинену фракцію ІТ в «Акнетіні» збільшено на 13,5 % порівняно з іншими препаратами ІТ. Динаміку концентрації у плазмі крові відображено на рис. 1 [20].

#### Розчинена фракція (результати *in vitro*)

Назва препарату	Розчинена фракція, %
Оригінальна форма ІТ	40,2
«Акнетін»	53,7

Цікавими є результати порівняльних досліджень біодоступності «Акнетіну» й оригінальної форми ІТ, проведених у Бельгії (SMB-ISO-SDO11). У подвійному рандомізованому перехресному дослідженні із застосуванням одноразової дози «Акнетіну» використовували дві схеми терапії («Акнетін» — 16 мг, звичайна форма ІТ — 20 мг) за умови прийому препарату з їжею. Було доведено біоеквівалентність «Акнетіну» за критеріями оцінки: AUC, AUCT, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> (табл. 1) [2].

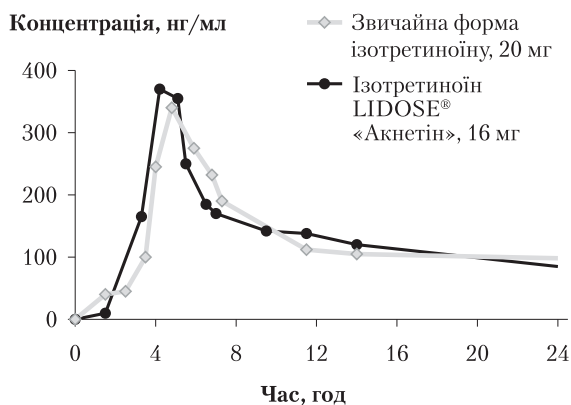


Рис. 1. Концентрація ізотретиноїну в плазмі

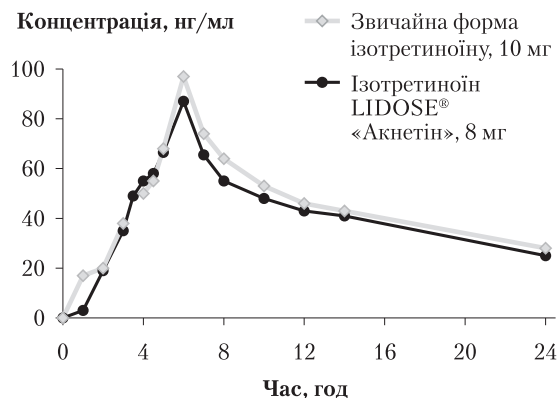


Рис. 2. Дослідження SMB-ISO-SDO12

Таблиця 1. Дослідження SMB-ISO-SDO11

Показник	Звичайна форма ІТ	«Акнетін»
AUC <sub>∞</sub> , нг · год/мл	5502 ± 2639	5540 ± 1900
AUC <sub>216</sub> , нг · год/мл	5484 ± 2626	5526 ± 1902
C <sub>max</sub> , нг/мл	387 ± 218	442 ± 197
T <sub>max</sub> , год	4,9 ± 2	4,5 ± 1
T <sub>1/2</sub> , год	25 ± 5	24 ± 5

Таблиця 2. Дослідження SMB-ISO-SDO12

Показник	Звичайна форма ІТ	«Акнетін»
AUC <sub>∞</sub> , нг · год/мл	1926 ± 994	1740 ± 923
AUC <sub>216</sub> , нг · год/мл	1863 ± 893	1682 ± 784
C <sub>max</sub> , нг/мл	119 ± 61	107 ± 37
T <sub>max</sub> , год	5 ± 3	5 ± 2
T <sub>1/2</sub> , год	37 ± 13	36 ± 10

Методика іншого перехресного дослідження (SMB-ISO-SDO12, Франція), в якому взяли участь 30 пацієнтів віком від 18 до 50 років, передбачала дві схеми терапії («Акнетін» — 8 мг, традиційний ІТ — 10 мг) та разовий режим дозування. Отримані дані також підтверджують біоеквівалентність «Акнетіну» (рис. 2, табл. 2) [3].

Показовими є результати перехресного дослідження (SMB-ISO-SS013) з оцінки фармакокінетичного профілю та біоеквівалентності «Акнетіну», яке проводили з багаторазовим дозуванням із застосуванням 16 мг «Акнетіну» та 20 мг звичайної форми ІТ на тлі прийому їжі (рис. 3, табл. 3) [3]. Вони однозначно свідчать про біоеквівалентність «Акнетіну».

Дані клінічних досліджень дають підстави зробити висновок, що капсула «Акнетіну» 8 мг біоеквівалентна капсулі «Роаккутану» 10 мг, а капсула 16 мг — аналогу в 20 мг. Таким чином, добова і курсова доза ІТ зменшується на 20 % (табл. 4) [20].

Показовими є результати спостережень, що свідчать про меншу залежність біодоступності «Акнетіну» від прийому їжі, ніж у звичайної форми ІТ (рис. 4, табл. 5) [20].

Вивчення клінічної ефективності «Акнетіну» продовжує привертати увагу дослідників. Я.Ф. Кутасевич та співавт. [5] повідомили про ефективність препарату в лікуванні 33 пацієнтів з вугро-

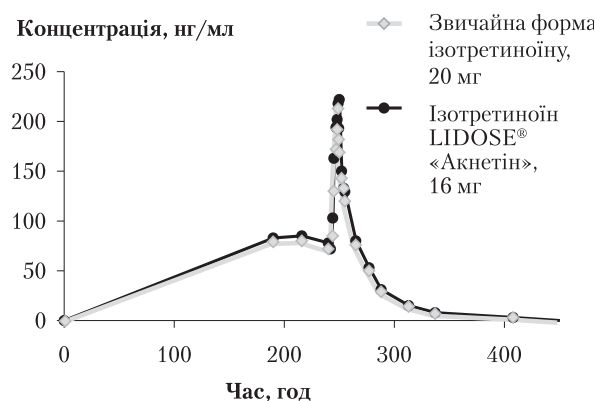


Рис. 3. Дослідження SMB-ISO-SS013

Таблиця 3. Дослідження SMB-ISO-SS013

Показник	Звичайна форма ІТ	«Акнетін»
AUC <sub>∞</sub> , нг · год/мл	15 138 ± 7591	14 978 ± 5548
AUC <sub>216</sub> , нг · год/мл	2190 ± 896	2174 ± 621
C <sub>max</sub> , нг/мл	285 ± 107	293 ± 99
T <sub>max</sub> , год	4 ± 2	5 ± 2
T <sub>1/2</sub> , год	32 ± 8	32 ± 7

вою хворобою віком від 18 до 27 років (чоловіків — 16, жінок — 17). За ступенем тяжкості

Таблиця 4. Переваги «Акнетіну» з 20 % скороченням дози

Показник порівняння	Звичайна форма ІТ, 20 мг	«Акнетін», 16 мг
Біодоступність	12 мг	12 мг
Не абсорбується, але виявляється у травному каналі	8 мг	4 мг

Таблиця 5. Переваги «Акнетіну» — менша залежність ефективності терапії від прийому їжі

Біодоступність	Звичайна форма ІТ, 20 мг	«Акнетін», 16 мг
Вживання з їжею	12 мг	12 мг
Вживання натще	4 мг	8 мг

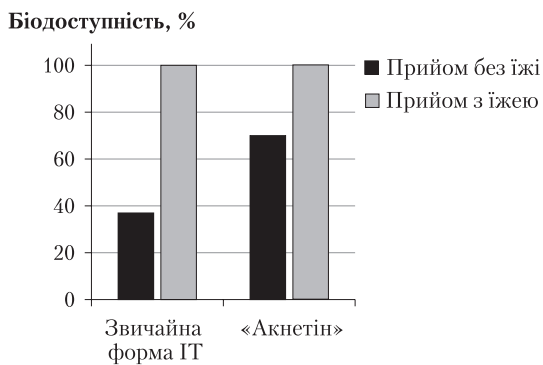


Рис. 4. Біодоступність «Акнетіну»

дерматозу хворих було розподілено таким чином: середньої тяжкості — 18 пацієнтів (чоловіків — 7, жінок — 11), тяжкої форми — 15 (чоловіків — 9, жінок — 6). Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження, що включало клінічний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження крові (зокрема і на вміст глюкози, загального білірубину, АСТ, АЛТ, тригліцеридів,  $\beta$ -ліпопротеїдів, сечовини, сечової кислоти), рівень статевих гормонів, тест на вагітність у жінок перед початком терапії та в подальшому щомісяця протягом лікування та 5 тиж потому.

«Акнетін» призначали пацієнтам із середньотяжким перебігом дерматозу в дозі 0,3–0,4 мг/(кг · добу), при тяжкому акне — 0,4–0,8 мг/(кг · добу). Тривалість терапії визначалася динамікою завершення патологічного процесу і становила в пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби 1,5–2 міс, з подальшим зниженням дози препарату та кратності його прийому, загальна тривалість лікування — 3–4 міс. При тяжких формах акне терапія тривала 2–3 міс, з подальшим зни-

женням дози препарату і кратності його прийому, загальна тривалість лікування — 4–6 міс.

Усі пацієнти з вугровою хворобою вже наприкінці першого місяця застосування «Акнетіну» спостерігали помітне зменшення сальності шкіри і були задоволені результатами терапії. Особливо це було помітно у хворих з тяжким перебігом акне. На другому місяці лікування запальні елементи висипки регресували, шкіра очищувалася від комедонів, нові елементи висипки не з'являлися.

З акне середньої тяжкості закінчили лікування всі пацієнти: повністю патологічний процес завершився у 14 хворих, значного поліпшення стану досягнуто в 4 випадках. З тяжким перебігом дерматозу закінчили терапію 13 пацієнтів: повне купірування клінічних виявів захворювання — в 10 хворих, значне поліпшення — у 2, без позитивної динаміки — в 1 обстеженого.

У всіх пацієнтів переносність лікування була задовільною. Клініко-лабораторні показники реєструвалися в межах норми, однак у 4 хворих дещо підвищився рівень тригліцеридів, що стало причиною зменшення дози.

Автори вважають, що інноваційна форма LIDOSE («Акнетін») має низку переваг: дає змогу знизити разову та курсову дозу ІТ на 20%; підвищує біодоступність препарату; нівелює залежність його засвоєння від прийому їжі; зменшення варіабельності метаболізму сприяє досягненню очікуваного ефекту.

Під спостереженням К.В. Семенуки та співавт. [9] перебували 28 хворих (12 чоловіків та 16 жінок віком від 16 до 27 років) з вугровою хворобою середнього, середньотяжкого та тяжкого ступенів.

Після комплексного клініко-лабораторного обстеження хворі із середньотяжким та тяжким перебігом вугрової хвороби отримували «Акнетін» по 0,4–0,6 мг на 1 кг маси тіла 20–28 тиж. Пацієнти з акне середньої тяжкості вживали меншу добову дозу з поступовим зменшенням у разі необхідності до 16 мг/добу (до 0,3 мг на 1 кг).

У 12 (43 %) пацієнтів на 10–16-й день прийому «Акнетіну» з'явилися нові поодинокі пустули — за рахунок різкого зменшення розмірів сальної залози та викиду секрету на поверхню. Через 2–4 дні ці патологічні елементи регресували в усіх хворих.

У 21 пацієнта (75 %) прийом «Акнетіну» супроводжувався явищами хейліту, а у 16 (57 %) — ксерозом різної виразності. Симптоми ретиноїдного дерматиту мали транзиторний характер з легким перебігом і були своєрідним маркером для контролю обраної дози, а не приводом для її зниження. Під час лікування

«Акнетіном» маніфестні клінічні симптоми дисфункції травного каналу не реєструвалися, лише 3 (11 %) хворих висловили незначні скарги на нудоту протягом першого місяця терапії, а 2 (7 %) — на незначні явища печії у перші тижні. Ці симптоми були короткочасними і не потребували призначення додаткових препаратів або зниження дози ретиноїда.

Ефективність лікування автори оцінюють як дуже високу. Через 2–2,5 міс терапії «Акнетіном» у всіх пацієнтів із середніми та середньотяжкими формами акне, а також у 3 хворих з тяжкими формами реєструвалося клінічне вилікування — 27 пацієнтів (96 %).

Комплексне лабораторне обстеження пацієнтів, які пройшли курс лікування, не виявило суттєвих змін стану основних органів і систем, лише в 4 хворих (14 %) виявлено незначне підвищення рівня трансаміназ, а у 3 (10 %) — підвищення ліпідів сироватки крові. Через два тижні всі показники нормалізувалися. Автори повідомляють про швидкий і тривалий клінічний ефект, високий рівень комплаєнтності та безпечність застосування «Акнетіну».

О.В. Самцов та співавт. [8] лікували 56 пацієнтів віком від 15 до 29 років (у середньому  $17,5 \pm 2,6$ ) року) препаратом «Акнекутан»\* («Акнекутан» — ізотретиноїн LIDOSE у Російській Федерації, «Ядран — Галенська Лабораторія д.д.», Хорватія). Серед хворих було 32 (57,1 %) хлопців та 24 (42,9 %) дівчат. Тяжкий ступінь захворювання виявлено у 18 (32%) хворих, середньотяжкий — у 38 (68 %). Пацієнти з тяжким акне отримували ізотретиноїн LIDOSE у дозі 0,6–0,8 мг/кг на добу, із середньотяжким — 0,4–0,6 мг/кг. Усі хворі приймали препарат до досягнення курсової дози 100–120 мг/кг. Терапія тривала від 5 до 7 міс (у середньому  $6,3 \pm 0,6$ ) місяця). Пацієнти перебували під постійним клініко-лабораторним спостереженням. Реєструвалося кількість як незапальних елементів (відкритих та закритих комедонів), так і запальних елементів висипки (папули, пустули, вузли) — під час п'ятого місяця спостереження регрес клінічної картини відбувся на 79,7 та 100 % відповідно.

Усі обстежені повідомляли про добру переносність препарату. З побічних ефектів найчастіше виявляли хейліт — у 91 % пацієнтів, сухість шкіри обличчя («ретиноїдний дерматит») — у 34 %, сухість слизової оболонки носа та кон'юнктиви — у 21 та 9 % хворих відповідно. Всі побічні ефекти ізотретиноїну LIDOSE залежали від

добової дози препарату, коригувалися її зниженням та успішно нівелювалися симптоматичною терапією. Аналіз біохімічних показників крові у 6 (11 %) пацієнтів продемонстрував підвищення рівня холестерину і тригліцеридів на 12 і 16 % відповідно, у 4 (7 %) пацієнтів реєструвалося транзиторне збільшення рівня трансаміназ. Спеціальна корекція цих змін не проводилася. У загальноклінічних аналізах крові та сечі відхилень не було. Отримані клінічні результати застосування ізотретиноїну LIDOSE, на думку авторів, свідчать про його ефективність, високий рівень безпечності та переносності.

Клінічну ефективність і переваги застосування препарату «Акнетін» вивчали також О.М. Шупенько та співавт. [11], Н.В. Кунгуров та співавт. [4], Л.Я. Федорич [10]. Ці автори повідомляють про високу ефективність і прогнозованість терапії, а також значне і швидке поліпшення психоемоційного стану пацієнтів.

С.А. Масюкова та співавт. [6] провели ретроспективний аналіз лікування низькими і стандартними дозами ізотретиноїну LIDOSE 98 хворих з легким та середньотяжким ступенями акне. Автори стверджують, що лікування було ефективним у 100 % випадків. У пацієнтів з легким ступенем тяжкості акне папули і пустули зникали до кінця 1-го місяця лікування, а в 70 % пацієнтів із середнім ступенем тяжкості дерматозу — до кінця 3–4-го місяця. Клінічне одужання і розршення запальних елементів у пацієнтів з ВХ середнього ступеня тяжкості після лікування ізотретиноїном LIDOSE настало через 3 міс. Згідно з віддаленими результатами лікування (через 6 міс), у пацієнтів, які отримали монотерапію ізотретиноїном, клінічне одужання настало в 92,8 % випадків.

За результатами численних клінічних досліджень можна визначити суттєві переваги «Акнетіну»: зменшення імовірності виникнення побічних ефектів за рахунок можливості зниження дози ізотретиноїну на 20 % (разової — з 10 до 8 мг та з 20 до 16 мг відповідно, курсової — до 100 мг) за збереження ефективності лікування та зменшення на 50 % кількості неактивного ІТ у капсулі. Слід зазначити, що «Акнетін» відповідає світовим стандартам якості GMP, в Україні застосовується вже понад п'ять років.

## Висновки

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить про високу терапевтичну ефективність препарату «Акнетін» та добру його переносність зі швидким, а в більшості випадків і незворотним клінічним ефектом.

Можливість знизити добову та курсову дози ізотретиноїну за технологією LIDOSE, а також

\* У Бельгії препарат зареєстровано під торговою назвою Isosupra Lidose і виробляється компанією Laboratoires SMB S.A. Торгова назва «Акнекутана» в Україні — «Акнетін».



менша залежність засвоєння «Акнетину» від прийому їжі визначають мінімум прогнозованих побічних ефектів та зумовлюють високу комплаєнтність препарату.

Результати досліджень дають підстави рекомендувати «Акнетін» як препарат першого вибору для лікування акне середньотяжкого та тяжкого ступенів.

## Список літератури

1. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 89–94.
2. Дослідження SMB-ISO-SDO11, Бельгія.
3. Дослідження SMB-ISO-SDO12, Франція.
4. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом «Акнекутан» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 3 (50).— С. 171–179.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66–72.
6. Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Кахишвили Н.Н. и др. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53).— С. 127–135.
7. Проценко Т.В. Местная терапия акне vulgaris с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— № 1 (36).— 2010.— С. 50–58.
8. Самцов О.В., Стаценко А.В., Волкова С.В. и др. Вопросы эффективности и безопасности применения «Акнекутана» в терапии акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46).— С. 53–56.
9. Семенуха К.В., Ковальская Е.А., Салей Е.А. и др. Новые подходы в лечении среднетяжелых форм акне с применением «Акнетина» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 94–104.
10. Федорич Л.Я. Терапія хворих на акне з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE та її оптимізація // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 110–123.
11. Шупенько О.М., Степаненко В.І., Короленко В.В. Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних кретиноїдів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 2 (45).— С. 92–97.
12. Andrea L. Zaenglein and Diane M. Thiboutot. Expert Committee Recommendations for Acne Management // Pediatrics.— 2006.— Vol. 118.— P. 1188–1199.
13. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— N 58.— P. 56–59.
14. Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M. Acne: diagnosis and management.— London: Taylor and Francis, 2001.— P. 37–45.
15. Del Rosso J.Q., Leyden J.J. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist // Dermatol. Clin.— 2007.— N 25.— P. 127–132.
16. Domingues J., Hoyjo M.T., Celayo J.L. et al. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris // Int. J. of Dermatology.— 1998.— N 37.— P. 51–55.
17. Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— N 4.— P. 813–831.
18. Goilnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— S. 31–37.
19. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // Dermatol.— 1998.— Vol. 196.— P. 32–37.
20. ISOPK. 03. 04 Version 1. 2003.
21. James W.D. Clinical practice: acne // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1463–1472.
22. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 20–27.
23. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. Propionibacterium Acnes acts as an adjuvant in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // Biosci. Biotechnol. Biochem.— 2007.— Vol. 71.— P. 1963–1969.
24. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // Dermatol.— 2005.— Vol. 211.— P. 193–198.
25. Langner A., Chu A., Goulden V. and Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // Br. J. Derm.— 2008.— Vol. 158.— P. 122–129.
26. Langner A., Sheehan-Dare R., Laytons A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac®) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // JEADV.— 2007.— N 21.— P. 311–319.
27. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 336.— P. 1156–1162.
28. Mallon E. et al. The quality of life in acne // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 672–676.
29. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 1226–1228.
30. Nast A., Drèno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26, N 1.— P. 1–29.
31. Plewig G., Kligman H. Acne & rosacea, 3rd ed.— Berlin: Springer, 2002.— P. 14–17.
32. Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne [abstract] // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— N 56: AB13.
33. Thiboutot D.M., Lookingbill D.P. Acne: acute or chronic disease? // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— N 32 (suppl.).— S. 2–5.
34. Webster G.F. Acne Vulgaris // BMJ.— 2002.— Vol. 325.— P. 475–479.
35. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells // J. Invest. Dermatol.— 2006.— Vol. 126.— P. 2154–2156.
36. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // Exp. Dermatol.— 2005.— Vol. 14.— P. 143–152.
37. Chambon P. The retinoid signaling pathway: molecular and genetic analysis // Semin. Cell. Biology.— 1994.— N 5.— P. 115–125.

В.И. Степаненко, С.В. Иванов, Л.А. Наумова, Е.Н. Шупенько

*Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Усовершенствование современных методов лечения угревой болезни

Проанализирован опыт медицинского применения дериватов системных ретиноидов, в частности усовершенствованной формы изотретиноина — препарата «Акнетин», в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями *acne vulgaris*.

Приведены данные о составе и механизме действия, детально освещены фармакологические свойства нового препарата «Акнетин» для системной терапии акне.

Доказан высокий уровень эффективности, безопасности этого препарата и хорошая переносимость его пациентами.

**Ключевые слова:** угревая болезнь, системное лечение, изотретиноин, «Акнетин», LIDOSE.

V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, L.O. Naumova, O.M. Shupenko

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Improvement of modern methods of acne treatment

The experience of medical use of systemic retinoid derivatives, particularly, the improved form of isotretinoin — «Acnetin», in the treatment of patients with moderate and severe *acne vulgaris* was analyzed.

Information about the composition and mechanism of action is presented; the pharmacological properties of «Acnetin», a new medicine for systemic therapy of acne, are covered in detail.

High level of efficiency, safety of this medicine and its good tolerability are proved.

**Key words:** acne, systemic therapy, isotretinoin, «Acnetin», LIDOSE. □

### Дані про авторів:

**Степаненко Віктор Іванович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

**Іванов Сергій Володимирович**, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Наумова Людмила Олександрівна**, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Шупенько Олена Миколаївна**, к. мед. н., лікар-дерматовенеролог ТМО «Дерматовенерологія», Київ