

О.І. Саріан

Харківська медична академія післядипломної освіти

Сучасні аспекти фармакотерапії акне і розацеа — фокус на ізотретиноїн

На сьогодні акне і розацеа є одними з найчастіших дерматозів у практиці дерматовенеролога. Дерматози мають низку схожих етіопатогенетичних і клінічних виявів. Однією з ланок патогенезу акне і розацеа є запальна імунна відповідь. Посилення експресії мембранних Toll-подібних рецепторів (TLR) на периферичних моноцитах і клітинах сальних залоз при акне передбачає порушення регуляції вроджених імунних сигналів у відповідь на *P. acnes* і набутої імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами 17-го типу. У запальному процесі при розацеа ключову роль відіграють TLR2, активація яких спричиняє синтез молекул антимікробних пептидів кателіцидину (LL-37). Встановлено, що дисфункція кателіцидинів може бути однією з центральних ланок патогенезу дерматозу, оскільки деякі його типи мають вазоактивні і прозапальні властивості. Складний патогенез, клінічний поліморфізм, почастищення тяжких, резистентних до традиційної терапії форм дерматозів визначають необхідність удосконалення лікування.

В огляді описано механізм дії системного ізотретиноїну (ІТ), а також представлено дані зарубіжних клінічних досліджень з вивчення ефективності і безпеки його застосування для лікування акне і розацеа. У рандомізованих клінічних дослідженнях визначено ефективність ІТ і місце «Роаккутану®» в системній терапії дерматозів.

На підставі міжнародного консенсусу Глобального альянсу з покращення результатів ведення акне (2018), Європейських рекомендацій (S3) з лікування акне (2016), рекомендацій Американської академії дерматології з лікування акне (2016), Швейцарських рекомендацій з лікування розацеа (2017), Глобального консенсусу з діагностики та лікування розацеа (ROSCO, 2017) дано рекомендації з ведення хворих на акне і розацеа залежно від форми та тяжкості патологічного процесу із застосуванням ІТ у стандартних і низьких дозах. Широкий спектр активності (імуномодулювальний, протизапальний, себостатичний, антипроліферативний) дає змогу вважати ІТ препаратом першої лінії для лікування тяжких, середньотяжких і резистентних форм акне і розацеа.

Ключові слова

Акне, розацеа, патогенез, лікування, системний ізотретиноїн, ефективність.

Акне і розацеа є однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасної дерматології, що зумовлено високою поширеністю і хронічним рецидивним перебігом захворювань, локалізацією висипань переважно на обличчі, вираженими психоемоційними розладами, а також недостатньою ефективністю терапії [6, 7, 35]. Дерматози мають такі схожі етіопатогенетичні та клінічні вияви, як генетична схильність, тригерні чинники (гормональна дисфункція, стрес, куріння, УФО та ін.), дисфункція епідермального бар'єра, порушення мікробіома шкіри, імунні розлади, запальні зміни в сально-волосяних фолікулах, папуло-пустульозні висипи [13, 20, 31, 33, 57]. Згідно із сучасними даними, багато запальних захворювань шкіри, зокрема акне і розацеа, зумовлені порушеннями вродженого імунітету, а саме вродженою органоспецифічною імунною гіперактивністю [38, 49, 58]. Гіпер-

активність вродженого імунітету високоспецифічна по відношенню до додатків шкіри внаслідок унікальних патомеханізмів, що беруть участь у формуванні специфічної вродженої гіперактивності до пілосебаційної одиниці [60]. Відомо, що сально-волосяні фолікули мають імунний привілей, що запобігає алергійній реакції і робить малоймовірною автоімунну атаку на автоантигени, які експресовані внутрішньофолікулярно. Складний патогенез, клінічний поліморфізм, почастищення тяжких, резистентних до традиційного лікування форм дерматозів визначає необхідність удосконалення терапії.

Акне

Акне є одним з найпоширеніших захворювань пілосебаційного комплексу, що уражає більшість підлітків і нерідко людей зрілого віку. За останні десятиліття відзначено збільшення кіль-

кості хворих з пізніми акне серед жінок середнього віку (12–51,4%), а також пацієнтів із середнім і тяжким ступенем захворювання (20–35%) [2, 6, 31]. Прогресуючий перебіг акне, незадоволеність результатами терапії, косметичні недоліки (дисхромічні і рубцеві зміни шкіри) погіршують якість життя пацієнтів, спричиняють значний дискомфорт навіть при нетяжких формах дерматозу [1, 6]. Тяжкі форми акне пов'язані з високим ризиком завершених суїцидальних спроб.

Останнім часом досягнуто певних успіхів у вивченні патогенезу акне. Розвиток дерматозу зумовлений кількома взаємопов'язаними чинниками: 1) збільшенням продукції шкірного сала, що зумовлено стимуляцією сальних залоз шляхом активації рецепторів андрогенами, нейропептидами, інсуліноподібним фактором росту I, і рецепторів, які активують проліферацію пероксисом; 2) аномальною кератинізацією епітеліальних клітин проток сальних залоз і утворенням комедонів; 3) запальною імунною відповіддю, в якій важливу роль відіграють *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) та вроджений імунітет [3, 14, 49, 60].

Ініціальною ланкою частіше є відносна гіперандрогенія за нормального вмісту різних андрогенів у крові внаслідок посилення активності ферментів 3- і 17-гідроксистероїддегідрогенази, 5- α -редуктази I (рецепторна) або зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (транспортна) [9, 14, 35, 49]. У кератиноцитах волосяних фолікулів (порівняно з епідермісом) вище активність цих ферментів, що призводить до збільшення продукції дигідротестостерону, який підсилює продукцію шкірного сала і стимулює проліферацію кератиноцитів. У недавніх дослідженнях виявлено, що *P. acnes* може активувати систему інсуліноподібного фактора росту 1 і рецептора цього фактора в епідермісі, діючи як інсулін, і сприяє проліферації кератиноцитів [49].

Низький рівень лінолевої кислоти в себумі також може індукувати синтез прозапальних цитокінів (IL-1 α) та фолікулярний гіперкератоз [60]. Останній своєю чергою створює сприятливі умови для розвитку факультативних анаеробів *P. acnes*, а також інших представників сапрофітної й умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pityrosporum ovale*) і формування комедонів. Можливо, розвиток акне пов'язаний з дестабілізацією мікробіоти шкіри (дисбаланс між конкуруючими родинами *Propionibacteriaceae* і стафілококами), що призводить до зміни вроджених імунних реакцій і розвитку неінфекційного шкірного запалення [20, 57].

Грампозитивні *P. acnes* можуть стимулювати синтез і вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1 α , IL-8, IL-12 і TNF- α) шляхом зв'язування з мембранними Toll-подібними рецепторами (TLR) на моноцитах і поліморфноядерних клітинах, які оточують сально-волосяні фолікули [3, 23]. *P. acnes* також пов'язують рецептори TLR2 і TLR4 на сальних залозах і стимулюють продукцію себоцитами антимікробних пептидів (АМП) — людського β -дефензину 1 і β -дефензину 2 (H β D1 і H β D2) [37]. Посилення експресії TLR на периферичних моноцитах і клітинах сальних залоз передбачає, що акне є одним з розладів, що характеризуються порушенням регуляції вроджених імунних сигналів у відповідь на *P. acnes*.

TLR-опосередковані цитокіни індукують матричні металопротеїнази (ММП), які беруть участь в реакції запалення при акне, руйнуванні дермальної матриці і формуванні рубця [6, 58]. Встановлено, що уповільнене розрешення запальних висипань при вугровій хворобі зумовлено широкими можливостями *P. acnes*, які стимулюють продукцію антитіл, гістаміноподібних вазоактивних пептидів, а також їхньою резистентністю до нейтрофільного і моноцитарного фагоцитозу [3].

Отримані дані про надмірну секрецію компонентів прозапальної цитокінової системи (IL-1 α , IL-2 і судинний ендотеліальний фактор росту) на тлі знижених показників протизапальних медіаторів (IL-4, IL-10) свідчать про активацію запальної реакції і недостатню функціональну протизапальну активність імунної системи у хворих на акне [3]. Вугрова хвороба є моделлю імунодефіцитарного хронічного запального дерматозу з активацією вродженого імунітету і подальшим розвитком набутої імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами (Th1 і Th17) [3, 5, 16]. У патогенез акне, як і розацеа, залучено нервові закінчення судин шкіри. Доведено роль підвищеної продукції нейропептиду кортикотропін-релізінг-гормона і підвищення експресії рецептора меланокортину 1 [35].

Незважаючи на активне вивчення причин і механізмів розвитку акне, лікування захворювання, як і раніше, викликає певні складнощі [5, 35, 57]. Вибір методу лікування залежить від клінічної форми і ступеня тяжкості дерматозу: при легкому перебігу захворювання використовують тільки зовнішні засоби, для терапії середніх і тяжких форм показано призначення препаратів системної дії — антибіотиків, гормональних препаратів, синтетичних ретиноїдів. При цьому, згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями, ізотретиноїн (ІТ) визнано найбільш ефективним засобом у терапії тяжких форм акне.

Розацеа

Розацеа — хронічне запальне рецидивне захворювання шкіри, яке уражає переважно центральну зону обличчя, характеризується стадійністю клінічних виявів і прогресивним перебігом. В країнах Європи на розацеа страждають від 1,5 до 10% населення [7, 13, 33, 38].

Ключову роль у шкірному запальному процесі відіграють трансмембранні структури TLR2, активація яких зумовлює синтез молекул АМП кателіцидину (LL-37) і його активатора калікреїну 5, стимулюючи клітини ендотелію і імункомпетентні клітини через рецептор формілових пептидів 1 типу [19, 58]. TLR можуть активуватися фізичними чинниками (УФО, високі і низькі температури), низкою антигенів (хітинова оболонка *Demodex folliculorum*, глікопротеїди *Bacillus oleronius*), нейропептидами стресу (нейроімунні механізми) або формуванням вісцерокутанних рефлексів. Подальший розвиток запалення зумовлений секрецією кератиноцитами запальних протеаз (MMP, калікреїнінази) і АМП (H β D1, H β D2 і LL-37) [38, 44].

Нині саме кателіцидину LL-37 відводиться значна роль у розвитку розацеа, його рівень в ураженій шкірі значно підвищений при всіх субтипах розацеа. Встановлено, що дисфункція кателіцидинів може бути однією з центральних ланок патогенезу дерматозу, оскільки деякі типи кателіцидину мають вазоактивні і прозапальні властивості [58]. Патолофізіологічні ефекти кателіцидину LL-37 зводяться до підвищення продукції хемокінів клітинами дерми (лейкоцитами, гістіоцитами, опасистими клітинами), хемотаксису імунних клітин в осередках запалення, посилення проліферації ендотелію судин та ангіогенезу за рахунок збільшення секреції судинного ендотеліального фактора росту [7, 48]. В результаті порушуються архітектура міжклітинного матриксу, неоангіогенез і регуляція нейросудинних зв'язків в шкірі, формуються стійка еритема і телеангіектазії — основні ознаки розацеа.

Істотна роль у патогенезі розацеа відводиться порушенням регуляції кровотоку по лицьовій вені, змінам тонусу поверхневих артеріальних судин шкіри в зоні іннервації трійчастого нерва, що є наслідком впливу низки екзогенних та ендогенних чинників (патологія ендокринної системи, системи гемостазу, травного тракту та ін.) [13, 23]. Широко обговорюється роль вазоактивних пептидів) і медіаторів (пентагастрин, вазоактивний кишковий пептид, ендорфіни, брадікінін, серотонін, гістамін і субстанція Р) у механізмі виникнення розацеа [48].

Результати сучасних досліджень припускають участь кератиноцитів, гладком'язових і ен-

дотеліальних клітин, макрофагів, мастоцитів, фібробластів, Th1/Th17-клітин, що продукують антитіла В-клітин і нейронів у патобіології розацеа [27].

Терапія розацеа викликає труднощі у фахівців, може спричиняти незадоволеність пацієнтів унаслідок гострого запалення та рецидивного перебігу. Антибіотикотерапія, ангіостабілізуювальні засоби, корекція гормонального фону у жінок дають позитивний, але здебільшого тимчасовий ефект, а нераціональна і недостатня терапія може зумовлювати хронізацію дерматозу та психосоціальну дезадаптацію хворих [13, 33, 38]. Одним з методів подолання такої терапевтичної резистентності, на думку різних авторів, є застосування ІТ [39].

Ізотретиноїн у лікуванні акне і розацеа

Понад 30 років тому в світовій науковій літературі з'явилися перші повідомлення про можливість перорального застосування ІТ (13-цисретиноева кислота — «Роаккутан®», «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцарія) при тяжких формах акне, а сьогодні препарат вважають золотим стандартом їхнього лікування. Терапевтичний тріумф методу при запальних дерматозах, зокрема акне і розацеа, підтверджується численними публікаціями, кількість яких збільшується з року в рік, що з позицій доказової медицини дало змогу не тільки достовірно оцінити клінічну ефективність препарату, а й об'єктивізувати його переносність, а також визначити чіткий спектр показань і протипоказань [5, 8, 9, 22, 38, 49].

ІТ впливає на ядерні рецептори ретиноевої кислоти, що призводить до відновлення термінального диференціювання кератиноцитів і проліферації епітелію проток сальних залоз [2]. Зазвичай через 2–3 тиж після початку терапії зменшується продукція себума і, як наслідок, знижується колонізація *P. acnes*. ІТ справляє виражену протизапальну дію шляхом пригнічення медіаторів запалення (лейкотрієн В4), імуномодулювальний ефект за рахунок зниження експресії патоген-асоційованих рецепторів (TLRs) і пригнічення запальної Т-клітинної реакції, опосередкованої Th17, активації регуляторної Т-клітинної (Treg) відповіді [56].

Лікування пацієнтів системним ІТ сприяє значному зниженню експресії моноцитами TLR2 і подальшої продукції цитокінів (IL-1b, IL-6, IL-10, IL-12p70) на *P. acnes* вже через 1 тиж від початку використання препарату. Пригнічення експресії TLR2 і зменшення секреції прозапальних цитокінів до нормального рівня зберігаються принаймні 6 міс після завершення терапії.

Можливо, це відіграє роль у довгостроковій ремісії акне після лікування [22].

Згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу Глобального альянсу з покращення результатів ведення акне (2018) ІТ у дозі 0,5–1,0 мг/кг на добу протягом 4–6 міс при кумулятивній дозі 120–150 мг/кг є препаратом першої лінії в лікуванні тяжких акне (вузлувато-кістозних і конглобатних), завдяки чому знижує частоту рецидивів і подовжує період ремісії [50]. Застосування ІТ у високій добовій дозі (1–2 мг/кг) призводить до низки дозозалежних побічних ефектів, порушення біохімічних показників, що потребують регулярного моніторингу і зумовлюють низький комплаєнс.

Європейські рекомендації (S3) з лікування акне (2016) розширили показання до використання ІТ: тяжкі папуло-пустульозні акне, помірні і тяжкі нодулярні акне, конглобатні акне [32]. Дані про найоптимальнішу дозу, включаючи кумулятивну, суперечливі. У більшості клінічних досліджень показано, що більш високі дози сприяють досягненню кращих результатів, але в той же час мають менш сприятливі профілі безпеки/переносності. Спроби визначити кумулятивну дозу, необхідну для отримання оптимальної відповіді на лікування і низьку частоту рецидивів, поки не мають достатніх доказів для сильної рекомендації. Тому, на думку експертів, для лікування тяжких папуло-пустульозних і помірних нодулярних акне рекомендовано застосовувати ІТ у добовій дозі 0,3–0,5 мг/кг, конглобатних $\geq 0,5$ мг/кг. Тривалість терапії має становити не менше 6 міс. У разі недостатньої відповіді лікування може бути продовжено.

Порівняльний огляд і аналіз результатів 11 клінічних рандомізованих досліджень ефективності і безпеки ІТ у 760 пацієнтів віком 18–47 років з помірними і тяжкими акне показав, що ІТ є основним препаратом у лікуванні тяжких акне, що відповідає міжнародним клінічним рекомендаціям [53]. Кількість несприятливих подій виникала вдвічі частіше, ніж у разі застосування плацебо, що може бути зумовлено дозою ІТ. Більше половини побічних явищ були дерматологічними і пов'язаними із сухістю. Тяжкі побічні явища, що потребують припинення лікування, виявлені тільки в 3,2% випадків. Слід пам'ятати, що ІТ виявляє абсолютну тератогенну дію, в зв'язку з чим кожна жінка репродуктивного віку, що одержує препарат, має застосовувати ефективні засоби контрацепції за 1 міс до лікування, протягом усього періоду лікування, а також як мінімум 4 тиж після його закінчення.

У рекомендаціях американських дерматологів з лікування вульгарних акне (2016) показан-

нями до призначення системного ІТ є тяжкі нодулярні акне, лікування яких зазвичай розпочинають з початкової добової дози 0,5 мг/кг протягом першого місяця, за необхідності можливе її підвищення до 1,0 мг/кг і досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг, а також помірні акне, стійкі до лікування, або акне, які спричиняють психосоціальні розлади чи утворення рубців. Застосування ІТ у низьких добових дозах (0,25–0,4 мг/кг) при помірних акне виявило ефективність, подібну такій при звичайному режимі дозування, але нижчу частоту побічних ефектів і кращу прихильність до терапії. Переривчасте дозування ІТ не рекомендоване [59].

Повідомляється, що частота рецидивів акне після застосування ІТ варіює від 5 до 65% [39]. Передчасна відміна ІТ без досягнення курсової дози нерідко може стати причиною рецидиву. Протирецидивна ефективність ІТ великою мірою пов'язана з його здатністю істотно зменшувати розмір сальних залоз за рахунок індукованого апоптозу не тільки самих себоцитів, а й їхніх стовбурових клітин. Враховуючи, що акне має хронічний перебіг, це стає можливим тільки за умови досягнення пацієнтом кумулятивної (курсної) дози препарату. Фаза підтримувальної терапії зовнішніми ретиноїдами або їхньою комбінацією з бензоїлпероксидом може зменшити відсоток рецидивів [18, 52]. Деякі дослідники [40] вважають, що частота рецидивів не залежить від добової і кумулятивної дози, при тяжких формах необхідно продовжувати терапію ІТ до повного регресу акне-елементів та ще 2 міс, при помірних акне – до повного регресу і ще 1 міс. Чинниками високого ризику рецидивів дерматозу є себорея, молодий вік, сімейний анамнез, препубертатні акне, акне тулуба.

Крім того, незважаючи на те що стандартна добова доза становить 0,5–1 мг/кг до сумарної 120–150 мг/кг, сучасна тенденція в різних країнах, зокрема в Україні, полягає у використанні ІТ у нижчих дозах протягом більш тривалого часу (8–11 міс). Сьогодні не існує єдиної думки, яку дозу ІТ вважати низькою [47]. За даними європейських та американських дослідників, вона нижче 0,5 мг/кг на добу, але може значно варіювати.

Останнім часом у зв'язку з розширенням показань до застосування «Роаккутану®» в науково-практичній літературі дискутується питання про так звану методику низькодозованого і ультранизкодозованого застосування препарату. Слід зазначити, що при стандартному режимі дозування низькі дози ІТ (0,1–0,3 мг/кг або 10 мг на добу) використовували на завершальних етапах лікування, при цьому фармако-

кінетичні властивості препарату (період напів-виведення основного метаболіту становить в середньому 30 год) давали можливість призначати його як щодня, так і за інтермітуючою схемою, тобто через день. Цей метод доцільний при цілій низці станів, таких як виражена себорея та акне легкого ступеня, резистентні до стандартної терапії. Крім того, він дозволяє мінімізувати небажані ефекти терапії ІТ та одночасно є економічно більш вигідним.

Емпірично дерматологи застосовують на практиці «Роаккутан®» у низьких дозах, проте клінічні дослідження, побудовані на принципах доказової медицини, практично не проводилися. Принципово у призначенні ІТ у низьких дозах при легкому ступені акне за кордоном виділяли чотири підходи [4]: 1) призначення «Роаккутану®» в дозі 10 мг на добу незалежно від маси тіла протягом приблизно 4 тиж; потім 10 мг кожних 5 днів на тиждень; потім 10 мг кожних 3 дні на тиждень; потім 10 мг кожних 2 дні на тиждень; потім 10 мг один раз на тиждень, при цьому ступінчасту корекцію дози здійснюють щомісячно; 2) 5 мг на добу незалежно від маси тіла на тривалий час; 3) 2,5 мг на добу незалежно від маси тіла на тривалий час; 4) 2,5 мг на добу двічі на тиждень на тривалий час. У Росії для лікування акне середнього та легкого ступеня тяжкості частіше дотримуються доз 0,1–0,3 мг/кг на добу або 10 мг на добу незалежно від маси тіла. Надалі можливий прийом ІТ у таких самих дозах не щодня, а через день [4].

У літературі останніх років представлені результати використання «Роаккутану®» в низьких дозах при акне помірного ступеня. У проспективному когортному дослідженні у 638 пацієнтів з акне помірного ступеня, які отримували ІТ в дозі 20 мг/добу (0,3–0,4 мг/кг на добу) протягом 6 міс, відзначена висока ефективність терапії і низька частота побічних ефектів [15]. Аналогічна схема лікування використана К. Sardana та співавт. [44]: 320 пацієнтів отримували ІТ в дозі 20 мг/добу (0,15–0,28 мг/кг на добу) через день в поєднанні з місцевим застосуванням 1% гелю кліндаміцину. Висока ефективність препарату виявлена в 87% випадків.

Результати рандомізованих контрольованих досліджень з метою порівняння традиційної терапії ІТ (0,5–0,7 мг/кг на добу) з терапією препаратом у низьких дозах (0,25–0,4 мг/кг на добу) протягом 24 тиж і переривчастою терапією (0,5–0,7 мг/кг на добу протягом 7 днів з подальшим 3-тижневим інтервалом) упродовж 1,5 міс показали, що застосування ІТ у низьких дозах більшою мірою рекомендоване пацієнтам з помірним ступенем акне [30]. Регрес висипань

відзначено у 96,4% пацієнтів з помірними акне при використанні ІТ в дозі 20 мг/добу до кумулятивної дози 120 мг/кг [42]. Ефективність низьких доз показана при інтермітуючій терапії: пацієнти отримували ІТ по 20 мг/добу протягом 7 днів з подальшою 2-тижневою перервою [51]. У деяких випадках за наявності спадкової обтяженості відзначено невисоку ефективність лікування хворих з вульгарними папуло-пустульозними і пізніми акне помірного ступеня ІТ у низьких дозах, що виявлялося більш високою частотою рецидивів і подовженням курсу терапії [12].

Важливим у лікуванні акне є можливість комбінації терапії ІТ у низьких дозах з іншими системними засобами (антибіотиками, пероральними контрацептивами) або препаратами для зовнішнього застосування (кліндаміцину, еритроміцину) [2, 5, 47].

Хоча ІТ у високих дозах визнаний як стандартне лікування, з іншого боку, результати низьких клінічних досліджень свідчать, що у більшості пацієнтів з помірними акне нижча доза препарату достатня для досягнення поліпшення, і що найважливіше, це безпечніше завдяки значно меншій кількості побічних ефектів. Низька доза ІТ асоціюється з високою частотою повного лікування, тривалою ремісією і є економічно ефективною в довгостроковій перспективі.

Публікації з ефективності ІТ при розацеа з'явилися в літературі у 1986 р. Для лікування розацеа раніше використовували препарат у стандартних дозах (0,5–1,0 мг/кг на добу), проте побічні ефекти призвели надалі до дослідження ефективності альтернативних схем лікування зі зниженням дози препарату [8, 10, 11, 55]. Міжнародна експертна група з розацеа (ROSIE, 2011) міні-دوزи ІТ (0,1–0,3 мг/кг на добу) рекомендує як альтернативний метод лікування розацеа з великою кількістю папул і пустул, а також за наявності вузлів і бляшок [24]. Пероральний ІТ показаний для лікування стійкої дифузної центральної еритеми обличчя з папуло-пустульозними висипаннями з переходом до переривчастої терапії після початкового контролю процесу [21].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні на підставі порівняння ефективності різних добових доз ІТ (0,1, 0,3 і 0,5 мг/кг) з доксицикліном і плацебо у 573 хворих з папуло-пустульозною розацеа встановлено, що ефективною добовою дозою, яка зменшує запальні явища на 90%, є 0,3 мг/кг протягом мінімум 3 міс. Таке дозування можна вважати безпечною і ефективною альтернативою доксицикліну, який знижує запальні явища в 83% випадків [25, 54].

Дані Швейцарських рекомендацій з розацеа (2017) підтверджують ефективність лікування папуло-пустульозної розацеа ІТ у низьких дозах (0,3 мг/кг на добу) [17]. При цьому автори обговорюють можливість застосування ІТ у добовій дозі 0,15 мг/кг.

Пероральний ІТ виявився ефективним у терапії інших форм розацеа, включаючи еритематозно-телеангіектатичну і фіматозну, особливо на початковому етапі, до формування вираженого фіброзу [24, 34, 36]. Найбільш ефективною є добова доза 20 мг або 0,3 мг/кг на період від 6 до 10 міс, яку можна змінити через 4 міс. Вплив препарату на клінічні вияви дерматозу пояснюється здатністю знижувати кровотік у судинах шкіри і зменшувати об'єм ринофіми, гіпертрофію і кількість сальних залоз [24].

Результати багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участі 156 пацієнтів виявили перевагу ІТ (у добовій дозі 0,25 мг/кг) порівняно з плацебо у лікуванні стійкої до терапії папуло-пустульозної розацеа (цикліни-рефрактерної і рецидивної) через 4 міс від початку лікування. При цьому у 57,4% пацієнтів, які отримували ІТ, у 90% випадків було досягнуто зменшення кількості запальних елементів порівняно з 10,4% в групі осіб, які використовували плацебо [45, 54]. Після відміни ІТ можливі рецидиви папуло-пустульозної розацеа, тоді як при гранулематоз-

ній розацеа лікування ІТ (0,7 мг/кг на добу протягом 6 міс) зумовлює поліпшення без рецидиву [41].

У Глобальному консенсусі з діагностики та лікування розацеа (ROSCO 2017) зазначено, що ІТ для прийому всередину ефективний при тяжкій папуло-пустульозній і фіматозній розацеа, що погано піддається лікуванню [46]. Для досягнення ремісії при лікуванні розацеа, на відміну від акне, потрібно тривале застосування ІТ. У кількох дослідженнях пропонують безперервний прийом ІТ в мінімальній дозі. Тривалий прийом ІТ у мікродозах (0,04–0,11 мг/кг на добу) можна розглядати як профілактику рецидиву захворювання [26].

Документальне підтвердження ефективності ІТ в лікуванні тяжких і стійких до терапії папуло-пустульозної і фіматозної розацеа, а також більш рідкісних варіантів дерматозу (фульмінантна, гранулематозна, екстрафасціальна) роблять його важливим і значущим варіантом терапії дерматозу [29, 41].

Діагностика і вибір оптимальних варіантів лікування необхідно здійснювати відповідно до міжнародних рекомендацій щодо ведення хворих з акне і розацеа, заснованих на принципах доказової медицини [24, 28, 32, 46], згідно з якими ІТ (Роаккутан®) є одним з патогенетично обґрунтованих і найбільш ефективних засобів лікування акне і розацеа.

Список літератури

1. Бочаров В.А., Куц Л.В., Бочарова В.В. Генетические аспекты развития дисморфофобии и депрессии при хронических дерматозах // Естественнo-гуманитар. исл.— 2016.— № 2 (12).— С. 109–114.
2. Губина-Вакулик Г., Бронова И.М. Патогенетическая терапия акне и патоморфологические аспекты изменений кожи в процессе саногенеза // Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».— 2017.— № 17 (58).— С. 98–107.
3. Демина О.М., Потехаев Н.Н., Картелишев А.В. Иммуноцитокинетические аспекты патогенеза угревой болезни // Клин. дерматол. и венерол.— 2015.— № 6.— С. 98–102.
4. Корчева Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А. и др. Об использовании малых доз Роаккутана при лечении акне // Пластич. хирург. косметол.— 2012.— № 1.— С. 132–140.
5. Кривоногова П.Л., Биткина О.А., Мартусевич А.К. Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные // Мед. альманах.— 2017.— № 2 (47).— С. 122–126.
6. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии // Кремл. мед. клин. вестн.— 2018.— № 1.— С. 21–26.
7. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений // Вестн. дерматол. и венерол.— 2015.— № 3.— С. 36–45.
8. Кутасевич Я.Ф. Место системных ретиноидов в лечении розацеа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 1 (48).— С. 113–117.
9. Кутасевич Я.Ф., Бронова И.М. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2015.— № 2.— С. 74–79.
10. Перламутров Ю.Н., Сайдалиева В.Ш., Ольховская К.Б. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 3.— С. 73–79.
11. Самцов А.В., Горбунов Ю.Г. Изотретиноин в лечении розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 2012.— № 4.— С. 102–104.
12. Санакоева Э.Г., Масюкова С.А., Ильина И.В. и др. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов // Рос. журн. кожн. и вен. болзн.— 2013.— № 6.— С. 37–42.
13. Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении // Эффект. фармакотерап.— 2014.— № 3.— С. 32–37.
14. Цой Н.О., Цой О.Г. Иммунорегуляторная функция патогенетически значимых при угревой болезни гормонов // J. Clin. Med. Kazakhstan.— 2014.— № 2 (32).— С. 26–32.
15. Amichai B., Shemer A., Grunwald M.H. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54.— P. 644–646. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1061.
16. Antiga E., Verdelli A., Bonciani D. et al. Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2015.— Vol. 150, N2.— P. 247–254.

17. Anzengruber F, Czernielewski J.C., Conrad C. et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2017.— Vol. 31.— P. 1775–1791. doi: 10.1111/jdv.14349.
18. Bettoli V., Borghi A., Zauli S. et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature // *Dermatol.*— 2013.— Vol. 227.— P. 97–102. doi: 10.1159/000350820.
19. Coda A.B., Hata T., Miller J. et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2013.— Vol. 69, N4.— P. 570–577. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.019.
20. Dagnelie M.A., Montassier E., Khammari A. et al. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients // *Exp. Dermatol.*— 2019. doi: 10.1111/exd.13988.
21. Del Rosso J.Q., Tanghetti E., Webster G. et al. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS) // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*— 2019.— Vol. 12, N6.— P. 17–24.
22. Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L. et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132.— P. 2198–2205. doi: 10.1038/jid.2012.111.
23. Egeberg A., Weinstock L.B., Thyssen E.P. et al. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study // *Br. J. Dermatol.*— 2017.— Vol. 176, N1.— P. 100–106. doi: 10.1111/bjd.14930.
24. Elewski B.E., Draeos Z., Dreño B. et al. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2011.— Vol. 25.— P. 188–200. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x.
25. Gollnick H., Blume-Peytavi U., Szabo E.L. et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea – doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*— 2010.— Vol. 8, N7.— P. 505–515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x.
26. Hofer T. Continuous «microdose» isotretinoin in adult recalcitrant rosacea // *Clin. Exp Dermatol.*— 2004.— Vol. 29, N2.— P. 204–205.
27. Holmes A.D., Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics // *Exp. Dermatol.*— 2017.— Vol. 26, N8.— P. 659–667. doi: 10.1111/exd.13143.
28. Juliandri J., Wang X., Liu Z. et al. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences // *J. Cosmet. Dermatol.*— 2019.— Vol. 4, N6.— P. 1–6. doi: 10.1111/jocd.12903.
29. Kok W.L., Oon H.H., Giam Y.C. A case of granulomatous rosacea of the face // *Singapore Med. J.*— 2018.— Vol. 59, N4.— P. 228–229.
30. Lee J.W., Yoo K.H., Park K.Y. et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study // *Br. J. Dermatol.*— 2011.— Vol. 164.— P. 1369–1375. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x.
31. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolesc. Health. Med. Ther.*— 2016.— Vol. 7.— P. 13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832.
32. Nast A., Dreño B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2016.— Vol. 30.— P. 1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776.
33. Oge L.K., Munchie H.L., Phillips-Savoy A.R. Rosacea: Diagnosis and treatment // *Am. Fam. Physician.*— 2015.— Vol. 92, N3.— P. 187–196.
34. Park H., Del Rosso J.Q. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*— 2011.— Vol. 4, N9.— P. 54–61.
35. Picardo M., Eichenfield L.F., Tan J. Acne and Rosacea // *Dermatol. Ther. (Heidelb).*— 2017.— Vol. 7 (Suppl. 1).— S43–S52 doi: 10.1007/s 13555-016-0168-8.
36. Pohl L., Karsai S., Raulin C. Rhinophyma: Successful treatment with low-dose oral isotretinoin // *Hautarzt.*— 2018.— Vol. 69, N10.— P. 853–856. doi: 10.1007/s00105-018-4162-1.
37. Prakash C., Bhargava P., Tiwari S. et al. Skin surface pH in acne vulgaris: insights from an observational study and review of the literature // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*— 2017.— Vol. 10, N7.— P. 33–39.
38. Rainer B.M., Kang S., Chien A.L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment // *Dermato-Endocrinol.*— 2017.— Vol. 9, N1.— e1361574 (10 pages).
39. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // *Australas J. Dermatol.*— 2013.— Vol. 54.— P. 157–162.
40. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris // *Int. J. Dermatol.*— 2016.— Vol. 55.— P. 518–523. doi: 10.1111/ijd.12942.
41. Rallis E., Kortis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: case report and review of the literature // *J. Cutan. Med. Surg.*— 2012.— Vol. 16, N6.— P. 438–441. doi: 10.1177/120347541201600615.
42. Rasi A., Behrangi E., Rohaninasab M., Nahad Z.M. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne // *Adv. Biomed. Res.*— 2014.— Vol. 3.— P. 103–106. doi: 10.4103/2277-9175.129693.
43. Salzer S., Kresse S., Hirai Y. et al. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea // *J. Dermatol. Sci.*— 2014.— Vol. 76.— P. 173–179. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.09.002.
44. Sardana K., Garg V.K., Sehgal V.N. et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2009.— Vol. 23.— P. 556–560. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03022.x
45. Sbidian E., Vicaut E., Chidiack H. et al. A Randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea // *J. Invest. Dermatol.*— 2016.— Vol. 136.— P. 1124–1129. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.015.
46. Schaller M., Almeida L.M., Bewley A. et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea CConsensus (ROSCO) panel // *Brit. J. Dermatol.*— 2017.— Vol. 176.— P. 456–471. doi: 10.1111/bjd.15173.
47. Sinclair W. The rational use of systemic isotretinoin in acne: A call for moderation // *S. Afr. Med. J.*— 2012.— Vol. 102, N5.— P. 282–284.
48. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2013.— Vol. 69.— P. 15–26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
49. Tan J.K., Stein Gold L.F., Alexis A.F., Harper J.C. Seminars current concepts in acne pathogenesis: pathways to inflammation // *Sem. Cut. Med. Surg.*— 2018.— Vol. 37, N3.— S60–S62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024.
50. Thiboutot D., Dreño B., Abanmi A. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to improve outcomes in acne // *Am. Acad. Dermatol.*— 2018.— Vol. 78.— P. 1–23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
51. Torzecka J.D., Dzionkowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Wozniacka A. The use of isotretinoin in low doses and unconventional treatment regimens in different types of acne: a literature review // *Postepy Dermatol. Alergol.*— 2017.— Vol. 34, N1.— P. 1–5. doi: 10.5114/ada.2017.65614.
52. Truchuelo M.T., Vitale M.A., Bettoli V., Estebarez J.L. Acne relapses and maintenance therapy: an update on definition and prevention // *Sci. J. Clin. Res. Dermatol.*— 2017.— Vol. 2, N1.— P. 19–27.
53. Vallerand I.A., Lewinson R.T., Farris M.S. et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review // *Dermatol.*— 2018.— Vol. 178.— P. 76–85 doi: 10.1111/bjd.17590.

54. Van Zuuren E.V., Fedorowicz Z., Tan J. et al. Evidence-based treatments for rosacea based on phenotype approach // *Brit. J. Dermatol.*— 2019.— Vol. 181.— P. 65–79. doi: 10.1111/bjd.17590.
55. Weinkle A.P., Doktor V., Emer J. Update on the management of rosacea // *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.*— 2015.— Vol. 8.— P. 159–177.
56. Xiao S., Jin H., Korn T. et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression // *J. Immunol.*— 2008.— Vol. 181.— P. 2277–2284. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2277.
57. Xu H., Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2019.— Vol. 20, N3.— P. 335–344. doi: 10.1007/s40257-018-00417-3.
58. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*— 2011.— Vol. 15.— P. 12–15. doi: 10.1038/jidsymp.2011.4.
59. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2016.— Vol. 74.— P. 945–973. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
60. Zouboulis C.C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*— 2014.— Vol. 28, N5.— P. 527–532. doi: 10.1111/jdv.12298.

Е.И. Сарян

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Современные аспекты фармакотерапии акне и розацеа — фокус на изотретиноин

В настоящее время акне и розацеа являются одними из частых дерматозов в практике дерматовенеролога. Дерматозы имеют ряд сходных этиопатогенетических и клинических проявлений. Одним из звеньев патогенеза акне и розацеа является воспалительный иммунный ответ. Усиление экспрессии мембранных Toll-подобных рецепторов (TLR) на периферических моноцитах и клетках сальных желез при акне предполагает нарушение регуляции врожденных иммунных сигналов в ответ на *P. acnes* и приобретенного иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 17-го типа. В воспалительном процессе при розацеа ключевую роль играют TLR2, активация которых вызывает синтез молекул антимикробных пептидов кателицидина (LL-37). Установлено, что дисфункция кателицидинов может быть одним из центральных звеньев патогенеза дерматоза, так как некоторые его типы имеют vasoактивные и провоспалительные свойства. Сложный патогенез, клинический полиморфизм, учащение тяжелых, резистентных к традиционной терапии форм дерматозов определяют необходимость совершенствования лечения.

В обзоре описан механизм действия системного изотретиноина (ИТ), а также представлены данные зарубежных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности его применения для лечения акне и розацеа. В рандомизированных клинических исследованиях показана эффективность ИТ и место «Роаккутана®» в системной терапии дерматозов.

На основании международного консенсуса Глобального альянса по улучшению результатов ведения акне (2018), Европейской рекомендаций (S3) по лечению акне (2016), рекомендаций Американской академии дерматологии по лечению акне (2016), Швейцарских рекомендаций по лечению розацеа (2017), Глобального консенсуса по диагностике и лечению розацеа (ROSCO, 2017) даны рекомендации по ведению больных с акне и розацеа в зависимости от формы и тяжести патологического процесса с применением ИТ в стандартных и низких дозах. Широкий спектр активности (иммуномодулирующий, противовоспалительный, себостатический, антипролиферативный) позволяет считать ИТ препаратом первой линии в лечении тяжелых, среднетяжелых и резистентных форм акне и розацеа.

Ключевые слова: акне, розацеа, патогенез, лечение, системный изотретиноин, эффективность.

О.І. Сарян

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Current aspects of acne and rosacea pharmacotherapy — focus on isotretinoin

Acne and rosacea are currently one of the most common dermatoses in the practice of a dermatovenerologist. Dermatoses have a number of similar etiopathogenetic and clinical manifestations. One of the links in the pathogenesis of acne and rosacea is the inflammatory immune response. Enhanced expression of TLR on peripheral monocytes and sebaceous gland cells in acne suggests impaired regulation of innate immune signals in response to *P. acnes* and an acquired immune response mediated by type 17 T-helpers. TLR2 plays a key role in the inflammatory process in rosacea, their activation induces the synthesis of AMP cathelicidin molecules (LL 37). It was found that cathelicidin dysfunction may be one of the central links in the pathogenesis of dermatosis, since some types of cathelicidin have vasoactive and pro-inflammatory properties. Complex pathogenesis, clinical polymorphism, and the growth of severe forms of dermatoses that are resistant to traditional therapy determine the need for better treatment.

The review presents the mechanism of action of systemic isotretinoin (IT), data from foreign clinical studies on the effectiveness and safety of its use for the treatment of acne and rosacea. In clinical randomized trials, the effectiveness of IT was shown, the place of *Roaccutane*® in the systemic treatment of dermatoses was determined.

Recommendations are given for the management of acne and rosacea patients depending on the form and severity of the pathological process using standard and low doses of IT based on the recommendations of the Global Alliance to improve outcomes in acne (2018), European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne (2016), Guidelines of care for the management of acne vulgaris of the American Academy of Dermatology (2016), Swiss S 1 guideline for the treatment of rosacea (2017), Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel (ROSCO, 2017). A wide spectrum of action (immunomodulatory, antiinflammatory, sebostatic, antiproliferative) allows us to consider it a first-line drug for the treatment of severe, moderate and resistant forms of acne and rosacea.

Key words: acne, rosacea, pathogenesis, treatment, systemic isotretinoin, effectiveness. □

Дані про автора:

Саріан Олена Ігорівна, доц. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти
61176, м. Харків, вул. Амосова, 58
E-mail: elensarian@gmail.com