

Л.Я. Федорич

Українська військово-медична академія, Київ

Молекула, яка змінила погляд на лікування шкіри

Мета роботи — вивчити сучасну класифікацію, механізми дії та клінічні ефекти похідних вітаміну А, виявити ретиноїд для місцевого лікування різних дерматозів з універсальним механізмом дії на рівні епідермісу та дерми.

Матеріали та методи. Представлено огляд літератури та аналіз результатів міжнародних клінічних досліджень засобів на основі природного ретиноїду першого покоління — третиноїну (ретиноєвої кислоти). Проаналізовано роботи десятків авторів, починаючи з 80-х років минулого століття і дотепер. У більшості джерел наведено докладні відомості про результати топічних ретиноїдів у терапії акне, що є основою клінічних настанов. Проведені протягом останніх десятиріч довгострокові (від 6 міс і більше) дослідження препаратів на основі ретиноєвої кислоти, відкрили унікальні клінічні ефекти третиноїну в терапії фотостаріння шкіри, актинічного кератозу тощо. Вони досягаються завдяки впливу третиноїду на ядерні рецептори кератиноцитів та фібробластів.

Результати та обговорення. Систематизовано і згруповано в єдиний огляд молекулярні механізми дії ретиноєвої кислоти, які реалізують клітинні та тканинні ефекти найбільш вивченого ретиноїду. Доведено, що вибірковою відмінністю третиноїну є його унікальна особливість активувати безпосередньо всі підтипи RARs і опосередковано — RXRs-нуклеарні рецептори клітин шкіри. Представлено новий сучасний препарат для зовнішнього застосування — лосьйон «Альтрено»™, який містить мікронізований третиноїн 0,05 % в поєднанні з натрію гіалуронатом, розчинним колагеном та гліцерином. Такий склад виявляє очікувану клінічну ефективність у терапії акне і попереджає побічні ефекти у вигляді сухості, почервоніння та лущення. «Альтрено»™ дозволений для використання у дітей з 9 років.

Висновки. Третиноїн (ретиноєва кислота) — сучасний потужний ретиноїд з універсальним механізмом дії, рекомендований для лікування акне.

Ключові слова

Акне, місцеве лікування, ретиноїди, механізм дії, мікронізований третиноїн 0,05 %, гідрогелевий матрикс, лосьйон «Альтрено»™.

Чи існує серед топічних засобів, які широко використовують у повсякденній дерматологічній практиці, діюча речовина, що могла б одночасно лікувати дерматози різних класифікаційних груп, забезпечувати профілактику новоутворень шкіри та запобігати її старінню? Чи все ми знаємо про механізми дії та фармакокінетику топічних лікарських засобів? Чи можемо покладатися на думку, що контрольована та оптимізована подразнювальна дія засобів для зовнішнього застосування справляє прямий вплив на клітини шкіри через різні види рецепторів та відображає здатність речовин стимулювати відновлювальні процеси?

Ретинол — перший з відкритих вітамінів, завдяки чому історично він отримав у своїй назві літеру А. Цей добре відомий жиророзчинний вітамін утворює цілу низку активних похідних

речовин, об'єднаних у чотири покоління, які застосовують для системного та зовнішнього лікування захворювань шкіри. Ретинол та його похідні (ретиноїди) необхідні для підтримання величезної кількості біологічних процесів. Зокрема, вони беруть участь в ембріогенезі, репродукції, зоровій функції, рості, процесах запалення, диференціювання, проліферації і апоптозу. Ретиналь, наприклад, є невід'ємною частиною пігменту родопсину, необхідного для підтримки зорової функції [98]. При цьому топічні та системні засоби групи ретинолу привернули увагу дерматологічної спільноти завдяки впливу на основні структурні компоненти епідермісу та дерми, що сприяє контрольованому диференціюванню кератиноцитів, оптимальному росту клітин епідермісу, змінам клітинної поверхні, покращенню функціонування фібробластів,

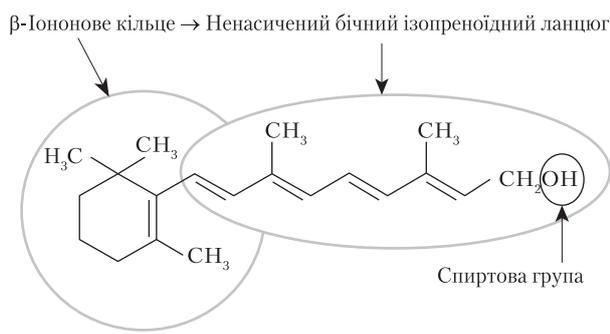


Рис. 1. Хімічна структура ретинолу (вітаміну А₁)

складу екстрацелюлярного матриксу, початку процесів імунomodуляції, необхідних для корекції різних станів шкіри. Ретинол стимулює клітинну активність кератиноцитів, фібробластів, меланоцитів і клітин Лангерганса. Взаємодіючи з рецепторами всередині кератиноцитів, він зумовлює їхню проліферацію, підсилює захисну функцію епідермісу, зменшує трансепідермальну втрату вологи, захищає колаген від деградації та інгібує активність металопротеїназ, відповідальних за деградацію позаклітинного матриксу. Більше того, ретинол підсилює ремодулювання ретикулярних волокон і стимулює ангиогенез у сосочковому шарі дерми.

Виключною особливістю ретиноїдів при щоденному нанесенні на шкіру є первинні візуальні ефекти у вигляді деблокації фолікулів, покращення рельєфу, структури, тону шкіри, зменшення запалення. Віддалені структурні перетворення на рівні дерми виникають при довгостроковому використанні, підтверджуються даними різних діагностичних методів, сприяють профілактиці запалення, оптимізації функціонування структур усіх шарів та поліпшенню всіх характеристик здорової шкіри.

Ретиноїди — клас сполук, похідних вітаміну А, що мають структурну та/або функціональну схожість з вітаміном А. Відповідно до останнього визначення ретиноїди — це молекули, які активують ядерні рецептори та індукують у подальшому транскрипцію відповідних генів безпосередньо або після метаболічної трансформації.

За даними IUPAC (Міжнародний союз фундаментальної та прикладної хімії) і IUBMB (Міжнародний союз біохімії і молекулярної біології), ретиноїди є сполуками, які містять чотири ізопренових блоки зі структурою «голова до хвоста» (рис. 1) [80].

Вітамін А не синтезується організмом, тому має надходити в організм людини з інших джерел. У природі він присутній у вигляді ретинілових ефірів та бета-каротину, які є субстратами

для синтезу вітаміну в організмі людини. Ретинілові ефіри перетворюються на ретинол перед усмоктуванням у кишечнику при потрапленні з їжею, після чого знову перетворюються на ретинілові ефіри для накопичення в печінці. Ретиноїди як сполуки, що погано розчиняються в рідинах організму (ліпофільні сполуки), мають потребу в спеціалізованих білках для їхнього транспортування, а саме в преальбумінах, які транспортують їх до тканин-мішеней [46].

Використання цих речовин на території Стародавнього Єгипту почалось приблизно 3 тис. років тому, коли для лікування ендемічної нічної сліпоти використовували тканини печінки. Сучасна історія ретиноїдів розпочалася в 1909 р. після виявлення істотного фактора життєздатності ембріона в жировому екстракті яєчного жовтка, так званого вітаміну А. Роль ретинолу (вітаміну А) була відкрита під час Першої світової війни, і результати подальших досліджень показали, що його дефіцит призводить до ксерозу та фолікулярного гіперкератозу. Проект розробки ретиноїдних препаратів був запущений у 1968 р. з метою синтезу шляхом хімічних експериментів сполук, подібних до вітаміну А, для підвищення їхньої клінічної ефективності та безпеки застосування [80]. Ретиноїди почали призначати для лікування дерматозів, включаючи корекцію фотостаріння, більше двох десятиліть тому. Найбільш відомий сучасний ретиноїд першого покоління — третиноїн — схвалений FDA в 1971 р. та донедавна був доступним для призначень винятково у формі крему і гелю [4].

Класифікація ретиноїдів

Ретиноїди поділяють на синтетичні та природні аналоги вітаміну А. Наприклад, ретинол, ретиноевий альдегід та ретиноеву кислоту відносять до ретиноїдів з неароматичним фрагментом β-іоном у молекулі, вони мають природне походження.

Синтетичні аналоги містять бензолільне кільце замість циклогексану. До них відносять етретинат, ацитретин і тазаротен. Виходячи з розуміння молекулярної структури та властивостей, ретиноїди можна розділити на чотири покоління (рис. 2) [80].

Перше покоління — природні ретиноїди, моноароматичні сполуки, отримані шляхом модифікації полярних груп у кінцевому та бічному полієновому ланцюзі, які не справляють вибіркового впливу та мають здатність активувати більшість клітинних рецепторів, — ретинол (вітамін А) та його метаболіти — ретинал, третиноїн, ізотретиноїн.

Друге покоління — моноароматичні ретиноїди, синтетичні сполуки, в яких циклогексанове

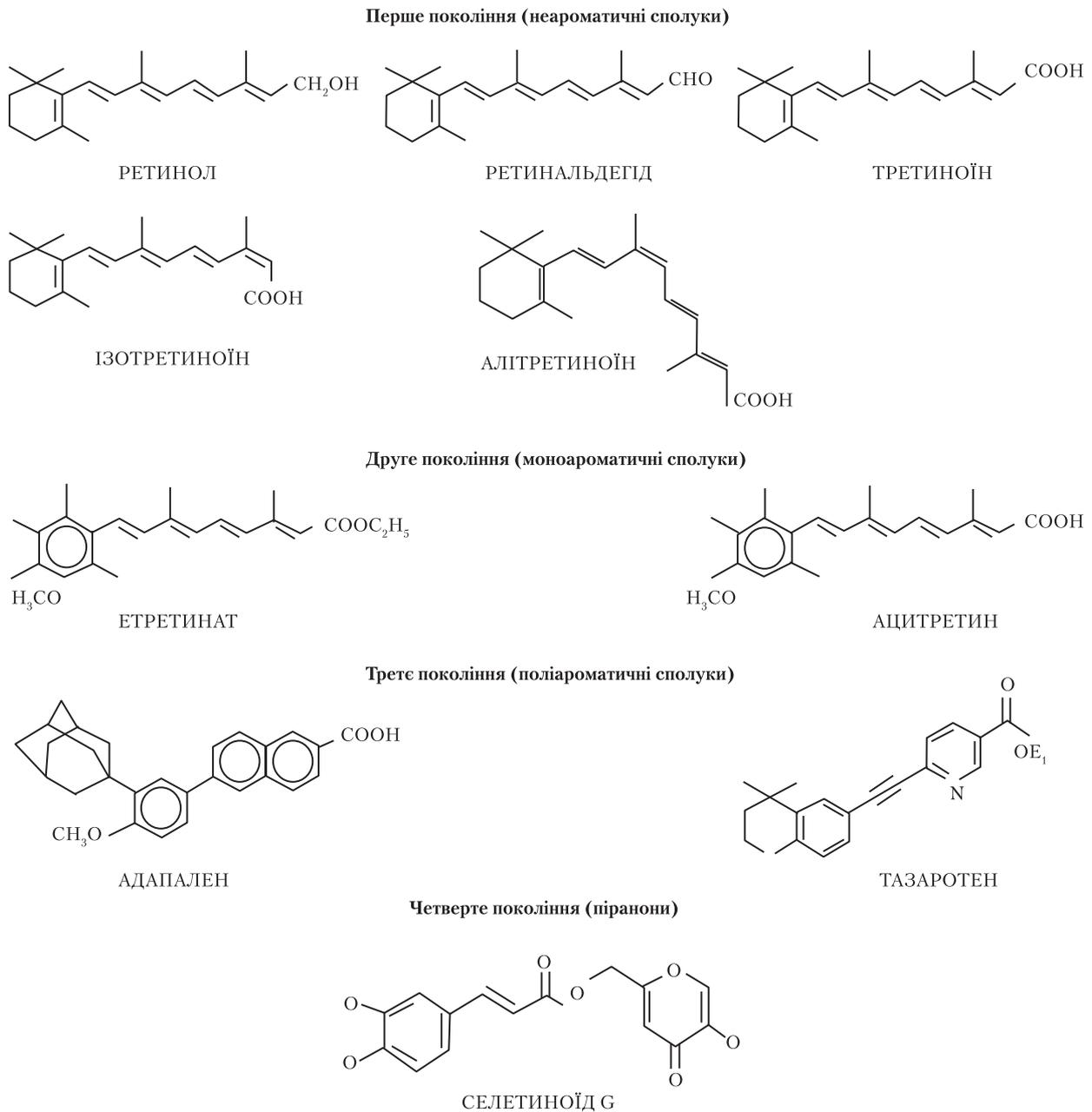


Рис. 2. Хімічна структура і типи ретиноїдів (80)

кільце замінено бензольним: етретинат, ацитретин.

Третє покоління — поліароматичні ретиноїди, що утворюються внаслідок циклізації полієнового бічного ланцюга та характеризуються селективною активністю щодо певних рецепторів: аротиноїд, адапален, тазаротен.

Четверте покоління — синтетичні ретиноїди, які виявляють вибіркочувальність до рецепторів RAR-γ та характеризуються меншим подразнювальним потенціалом.

Ретиноїди першого покоління мають найбільш вивчені ефекти щодо нормалізації процесів проліферації, диференціації та кератинізації в

епідермісі, їх успішно застосовують для лікування захворювань сально-волосяних фолікулів. Ретиноїди другого покоління використовують для лікування псоріазу, хвороби Дар'є, червоного волосяного ліхена, вродженого іхтіозу та інших порушень процесів зроговіння. Тазаротен є ефективним у лікуванні псоріазу та інших папулосквамозних захворювань. Тазаротен — пропрепарат, який швидко метаболізується до свого активного метаболіту — тазаротенової кислоти. Завдяки своїй жорсткій поліароматичній структурі він не піддається ізомеризації або конформаційним змінам у шкірі [93, 57]. Тазаротен пригнічує аномальну активацію кератиноцитів,

експресію рецепторів епідермального фактора росту та гіперпроліферацію кератинів [16, 55].

Селетиноїд G — представник четвертого покоління ретиноїдів, які можуть посісти чинне місце в лікуванні природного старіння та фотостаріння шкіри. Як і інші синтетичні ретиноїди, селетиноїд G виявляє селективність (вибірковість) до рецепторів RAR- γ , які переважно експресуються епідермісі, порівняно з іншими RAR. Оцінювали безпеку та ефективність селетиноїду G порівняно з третиноїном у терапії природного старіння/фотостаріння шкіри після місцевого застосування у 23 пацієнтів різного віку [59]. У шкірі з віковими змінами після місцевого лікування селетиноїдом G виявлено збільшення активного синтезу проколагену I типу, тропоеластину і фібриліну-1. Крім того, дослідники відмітили зниження активності матричних металопротеаз (ММП-1), аналогічне такому при використанні третиноїну, що демонструє потенціал молекули в терапії природних вікових змін шкіри. Крім того, в опроміненій ультрафіолетовими (УФ) променями молодій шкірі місцеве лікування селетиноїдом G інгібувало УФ-індуковане зниження проколагену I типу і УФ-індуковане зростання ММП-1. Аналогічні позитивні зміни спостерігали і при застосуванні третиноїну. Цікаво, що місцеве застосування селетиноїду G під оклюзивну пов'язку не спричиняло подразнення шкіри [58].

Механізм дії ретиноїдів для місцевого застосування

Шляхи проникнення місцевих ретиноїдів без використання спеціальних енхансерів та апаратних методів залишаються класичними. Міжклітинний шлях реалізується за рахунок взаємодії ліпофільної молекули ретиноїду з біліпідним шаром гідроліпідної мантії. Трансфолікулярний шлях при цьому є основним. Після потрапляння в шкіру ретинол зазнає біохімічних трансформацій. Двоступеневе окиснення, яке відбувається в клітинах шкіри, призводить до перетворення ретинолу в його активну форму — ретиноеву кислоту. Після потрапляння в клітину ферменти ретинолдегідрогеназа (РДГ/RDH) або алкогольдегідрогеназа (АДГ/ADH) каталізують окиснення ретинолу до ретиналу. Ця реакція може відбуватися і в зворотному напрямку за допомогою цього самого ферменту, тому окиснення ретинолу до ретиноевого альдегіду є оборотним процесом. Більше того, багато ферментів можуть каталізувати зворотну реакцію, тобто перетворення ретинаміду на ретинол. Це вказує на наявність додаткового механізму, що регулює локальну концентрацію ретинолу в тканинах [4]. Крім

того, ретинол окиснюється до ретиноевої кислоти ретинальдегіддегідрогеназою (RALDH) або деякими ферментами сімейства CYP (сімейства цитохрому P450). Ця реакція необоротна; продукт, що утворюється, є природним лігандом ядерних рецепторів і відображає активність вітаміну А. Подальше окиснення ретиноевої кислоти ферментом CYP26 спричиняє отримання неактивних метаболітів вітаміну А.

Клінічні вияви після впливу ретиноїдів реалізуються за рахунок взаємодії зі специфічними клітинними та нуклеарними рецепторами.

Клітинні або цитоплазматичні рецептори містять клітинний білок, що зв'язує ретиноеву кислоту (CRABP) типу I і II та клітинний ретинолзв'язувальний білок (CRBP) [6].

Уперше рецептори нуклеїнових кислот були відкриті в 1987 р. Відкриття фактора транскрипції гена, специфічного для третиноїну, призвело до усвідомлення, що третиноїн є гормоноподібною речовиною. Ретиноїдні ядерні (нуклеарні) рецептори (RNRs, які є рецепторами стероїдних/тиреїдних гормонів), включають:

- рецептори ретиноїдної кислоти (PPK/RAR), природним лігандом яких є ретиноева кислота (PK/RA);
- ретиноїдні X-рецептори (RXR). Їхнім природним лігандом є 9-цис-ретиноева кислота (алілтретиноїн, ізомер ретиноевої кислоти).

Нуклеарні рецептори складаються з двох сімейств, кожне з яких кодується трьома генами. Сімейство ядерних рецепторів ретиноевої кислоти, що має назву RARs, було описано першим і складається з трьох ізоформ (RAR- α , RAR- β , RAR- γ), які активуються специфічною для RAR повністю транс-ретиноевою кислотою (третиноїном). Таким чином, RARs мають різні ДНК- та ретиноїдзв'язувальні домени і функціонують парами: або парами ідентичних рецепторів, які називають гомодимерами, або парами різних рецепторів, які мають назву «гетеродимери». У шкірі людини RARs взаємодіють з ретиноїдними X-рецепторами (RXRs), утворюючи гетеродимери [14, 31, 36, 92].

Ретиноїдні X-рецептори, або RXRs, це друге сімейство ядерних рецепторів, які взаємодіють з 9-цис-ретиноевою кислотою (алілтретиноїном) [31]. Як RARs, так і RXRs наявні в нормальній шкірі людини, забезпечуючи необхідний механізм відновлення шкіри за участі ретиноїдів. На підтип RAR- γ припадає майже 90 % усіх рецепторів ретиноевої кислоти в епідермісі людини, тоді як підтип RXR- α становить майже 90 % усіх ретиноїд-X-рецепторів.

Регуляторні механізми в нормальній шкірі людини переважно контролюють гетеродимери,

що складаються з RAR- γ та RXR- α . Гетеродимерний комплекс зв'язується зі специфічними елементами в ДНК, відомими як РКРЕ (ретиноевої кислоти розпізнавальні елементи — RAREs) у промоторній ділянці генів, які регулюються цим специфічним ретиноїдом, впливаючи таким чином на транскрипційну активність ретиноїдчутливого гена. Гетеродимер потребує лише RAR-специфічного ретиноїду (третиноїну) для зв'язування з RARE і ініціювання транскрипційної активності; наявність RXR-зв'язувального ретиноїду (9-цис-ретиноевої кислоти) не дає додаткової трансактивації, індукованої RAR-ретиноїдом. Однак для функціонування гетеродимеру білок RXR має бути фізично наявним, щоб асоціюватися з білком RAR. Ймовірно, саме так ретиноїди для місцевого застосування покращують наслідки фотостаріння, а також модифікують програми клітинного диференціювання: 1) ініціюють збільшення епідермальної проліферації, що призводить до потовщення епідермісу; 2) індукують ущільнення рогового шару; 3) стимулюють біосинтез та накопичення глікозаміногліканів [40, 41]. Найсучасніші ретиноїди є антагоністами, які виявляють потужну протизапальну активність та мають перспективи застосування як ефективних засобів у топічній терапії хворих на псоріаз [42, 43].

Нові ретиноїди є селективними для різних RARs. Наприклад, ретиноїд третього покоління адапален є селективним до RAR- β [56]. При цьому тазаротенова кислота вибірково зв'язується з RAR- β та RAR- γ , а не з RXRs.

Вибірковою відмінністю третиноїну є його унікальна особливість — активувати безпосередньо всі підтипи RARs і опосередковано — RXRs [80].

Відомо, що ефективність лікарського засобу визначається результатами тривалих клінічних досліджень. Лідером у цьому питанні залишається транс-ретиноева кислота (третиноїн).

Третиноїн

Третиноїн — це найбільш досліджений ретиноїд, який застосовують для лікування хворих з акне легкого та середнього ступеня тяжкості, наслідків природного та фотостаріння шкіри, а також з метою профілактики актинічного кератозу. Хоча третиноїн використовують у дерматології з 60-х років минулого століття, його потенціал у лікуванні старіння шкіри був реалізований не раніше 80-х років. Ефективність третиноїну в боротьбі з фотостарінням шкіри вперше продемонстрували L.H. Kligman та співавт. у 1984 р. на тваринній моделі фотостаріння. Автори відзначили, що нанесення третиноїну на шкіру мишей з ознаками фотостаріння протягом 10 тиж стимулювало

значне відновлення пошкоджених зон і утворення нового колагену в папілярному шарі дерми, що корелювало з візуальним розгладженням зморщок [61]. Набагато пізніше результати дослідження *ex vivo* допомогли зрозуміти молекулярне підґрунтя описаних вище спостережень [31, 32]. З'ясовано, що попередня обробка УФ-опроміненої (з ознаками фотостаріння) шкіри 0,1 % кремом третиноїну призводить до повної блокади синтезу інтерстиціальної колагенази і желатинази, запобігаючи тим самим деградації колагену. Крім того, застосування 0,1 % третиноїну також блокувало УФ-індуковану активацію транскрипційних ядерних протеїнів AP-1 та NF- κ B [33].

Після спостережень *ex vivo* L.H. Kligman та співавт. провели відкрите плацебо-контрольоване дослідження для оцінки клінічної ефективності топічного 0,05 % третиноїну, який протягом 3–12 міс наносили на шкіру обличчя та передпліч з ознаками фотостаріння. Цікаво, що третиноїн сприяв клінічному поліпшенню стану шкіри з фотопошкодженнями. Крім того, результати гістологічного дослідження показали накопичення ретикулярних волокон і утворення нового дермального колагену I та III типів, що супроводжувалось ангіогенезом у папілярному шарі дерми [62].

Обнадійливі результати, отримані в результаті цього дослідження, спонукали дослідників провести додаткові клінічні випробування для підтвердження клінічної ефективності третиноїну.

Короткострокові дослідження третиноїну були проведені відразу після оприлюднення L.H. Kligman та співавт. даних свого дослідження в 1986 р.

За результатами двох незалежних подвійних сліпих досліджень відзначено статистично значуще клінічне поліпшення різних параметрів здорової шкіри. Цікаво, що група, яка отримувала третиноїн, мала «рожеве світіння», якого не було в контрольній групі. Крім того, під час подальшої оцінки, що проводили після припинення лікування, було відзначено, що стан шкіри продовжував поліпшуватися: зменшувались за grubлість і гіперкератоз, дисхромії, тонкі та мімічні зморшки стали менш помітними, зникли ознаки атипії та дисплазії клітин. Усі спостереження були статистично значущими порівняно з такими в контрольній групі.

За даними *довгострокових* досліджень 0,05 % третиноїну, які проводили протягом 6 міс і довше, вивчали дію третиноїну у формі зволожувального крему, який був розроблений для лікування шкіри з ознаками фотостаріння. Всі 6-місячні дослідження виявили значне поліпшення клінічних ознак фотостаріння, яке про-

довжувалось і після завершення лікування, протягом наступних 6 міс.

Здатність тривалого (понад 6 міс) лікування третиноїном підтримувати поліпшення виявів фотостаріння була вперше оцінена в 22-місячному дослідженні, проведеному із залученням 16 пацієнтів. Усі учасники дослідження використовували 0,1 % третиноїн протягом перших 4 міс. Після цього 3 пацієнти продовжили щоденний початковий режим лікування, для 8 досліджуваних лікування було замінено на поперединне застосування 0,1 % третиноїну з вільними від нанесення днями протягом наступних 12 міс.

Для решти пацієнтів знизили вміст третиноїну до 0,05 % та використовували його протягом 5 міс, а далі перейшли до чергування нанесення крему через день до кінця терапії. Було відзначено, що зменшення зморщок тривало до 10-го місяця лікування і зберігалось після припинення лікування. Товщина рогового шару і епідермісу також повернулася до норми [29].

Вивчали ефект третиноїну 0,05 % у формі зволожувального крему, що наносили щодня протягом 12 міс. Лікування третиноїном продемонструвало значне поліпшення клінічних ознак фотостаріння. Однак основні зміни відбувалися через 6 міс і зазвичай залишалися стабільними надалі, як це спостерігали в попередньому дослідженні. Продовження дослідження ще на 6 міс із застосуванням третиноїну один або три рази на тиждень продемонструвало подальше поліпшення наслідків лікування фотостаріння [39].

Дослідники оцінили зміни, що відбуваються на дермальному рівні в шкірі у представників білої європеїдної раси після щоденного застосування третиноїну 0,05 % у формі крему протягом 12 міс [11]. Цікаво, що через 6 міс у папілярному шарі дерми в групі, яка отримувала третиноїн, не спостерігали жодних істотних змін, що підтверджувало спостереження, зроблене в початкових короткострокових дослідженнях. Однак через 12 міс спостережень у групі, яка отримувала третиноїн, спостерігали утворення нових колагенових волокон, а також зменшення вузлової дегенерації мікрофібрилярного матеріалу. Це дослідження показало, що для помітного поліпшення на дермальному рівні необхідно, щоб тривалість терапії третиноїном становила більше 6 міс. Це також дало пояснення, чому помітні зміни спостерігали лише після 6 міс лікування третиноїном [39].

Оцінювали гістологічні та клінічні зміни, що відбулися у 298 пацієнтів після одноразового щоденного застосування зволожувального крему з третиноїном 0,05 % або 0,01 % протягом 1 року. Значне поліпшення гістологічних і клі-

нічних маркерів спостерігали як у групі третиноїну 0,05 %, так і в групі 0,01 % порівняно з показником у контрольній групі. Припинення терапії призвело до зменшення позитивного ефекту [87, 88].

Вивчено ефект тривалого застосування (протягом 4 років) зволожувального крему з третиноїном у 27 пацієнтів, які отримували 0,05 % або 0,01 % засіб протягом перших 18 міс, потім 0,01 % — упродовж 15 міс і, нарешті, щоденне застосування 0,025 % або 0,05 % третиноїну протягом 19 міс. Дані гістологічного дослідження показали, що роговий шар шкіри став щільнішим у перших 36 міс, тоді як до структури «кошикового плетіння» він повернувся через 12—24 міс і залишався в нормі до кінця терапії. Товщина зернистого шару і товщина епідермісу загалом також збільшувалися в перших 3—6 міс, але повністю прийшли до норми через 12—24 міс і залишалися такими до припинення терапії. Вміст епідермального муцину продовжував зростати, а меланіну — знижуватись протягом усього періоду терапії третиноїном. Зміни вмісту муцину та меланіну мали пряму кореляцію з клінічними показниками [12].

Ретиноїдні реакції

Під час місцевого застосування ретиноїдів розвиваються так звані ретиноїдні реакції, що характеризуються печінням у місцях нанесення, еритемою та лущенням шкіри. Частіше ретиноїдні реакції виникали на тлі застосування третиноїну та тазаротену. Третиноїн має високу ліпофільність, що, з одного боку, сприяє його швидкому проникненню та ефективній реалізації клінічних ефектів, а з другого — появі побічних реакцій у вигляді еритеми, лущення та подразнення, які погіршують дотримання пацієнтом режиму лікування. Було досліджено, що ретиноїдна реакція виникає внаслідок подразнювальної дії вільної карбонової кислоти на полярному кінці ретиноїду. Це було виявлено за даними експериментів з визначення активності і токсичності, проведених на клітинах-моделях [85]. Ретиноїдна реакція виявляється та утримується зазвичай протягом перших кількох тижнів лікування і, як вважають, її ініціює вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IL-1, TNF- α , IL-6 і IL-8 [89]. Щоб підтвердити цю гіпотезу, оцінили зміни експресії мРНК цитокінів, пов'язаних із запаленням, таких як моноцитарний хемоаттрактантний білок-1 людини (MCP-1), IL-8, TNF- α , інтерферон- γ (IFN- γ), IL-6, IL-10, після обробки клітин епідермісу ретиноевою кислотою та ретинолом. Було виявлено як мінімум 3-кратне підвищення рівнів мРНК і білка, голов-

ним чином МСР-1 та ІІ-8, що деякою мірою підтверджує гіпотезу [58]. Багато пацієнтів не переносять високих доз місцевих ретиноїдів на шкірі обличчя, а залучення до лікування ділянки грудей та спини значно здорожчує вартість лікування. В такому випадку адапален 0,1 % лосьйон є кращим варіантом. Однак коли цей ретиноїд виявляється неефективним, необхідно розглянути інші, більш потужні та альтернативні варіанти лікування.

Іншим побічним ефектом, пов'язаним з ретиноїдною терапією, є фотосенсибілізація, яка зазвичай виникає на початку терапії. Пацієнтам, які отримують ретиноїдну терапію, рекомендовано уникати надмірного перебування на сонці та вживати заходи профілактики (наприклад, використовувати сонцезахисні креми) для захисту від сонця. Слід пам'ятати, що після кількох місяців терапії реакція шкіри на УФ-випромінювання повертається до норми. В деяких випадках повідомлялося про подразнювальний кон'юнктивіт, коли ретиноїд наносили надто близько до очей.

Особливості використання ретиноїдів

За останніх 30 років застосування не спостерігали системних побічних ефектів при тривалому лікуванні топічними ретиноїдами. Більше того, виявили, що третиніон для місцевого застосування не чинить помітного впливу на ендогенні рівні третиніону чи його метаболітів у плазмі крові [69]. Це відбувається головним чином через його обмежене трансдермальне поглинання [67].

Період вагітності та годування груддю. За весь період місцевого застосування третиніону для терапії акне не було повідомлено про жоден випадок, пов'язаний з тератогенністю [63]. Крім того, існує дослідження «випадок-контроль» за участю 215 вагітних жінок, які в І триместрі вагітності використовували третиніон місцево. Поширеність основних вад розвитку плода в групі, яка застосовувала третиніон, становила 1,9 проти 2,6 % у контрольній групі, яка не використовувала третиніон, що свідчить про його безпеку [95]. Але, незважаючи на отримані вченими дані, доцільно рекомендувати жінкам репродуктивного віку уникати вагітності під час лікування або, якщо вагітність настала, обов'язково припинити застосування топічних ретиноїдів.

Ретинол у комбінації з іншими засобами — сучасний напрям удосконалення потужної молекули третиніону, який був продиктований практикою. Комбінована терапія набуває все більшого значення в лікуванні таких захворювань шкіри, як акне і псоріаз. Звичайно, застосу-

ючи комбінований засіб, ми очікуємо на ліпший терапевтичний ефект порівняно з таким при монотерапії. Дослідники й надалі намагаються поєднати ретиноїди з компонентами, які мають позитивний зволожувальний, антиоксидантний та омолоджуючий ефект. Було проведено два подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідження у жінок у період постменопаузи для вивчення впливу комбінації ретинолу та вітаміну С, яку застосовували місцево, на шкіру з віковими змінами та виявами фотостаріння. Автори дійшли висновку, що регулярне місцеве застосування засобу, який містить як ретинол, так і вітамін С, може сповільнити дегенеративні зміни в шкірі, принаймні частково зумовлені як віковим старінням, так і фотостарінням.

Нещодавно було проведено контрольоване клінічне дослідження для оцінки ефективності ретинолу (0,3 %) та гідрохінону (4 %) у боротьбі з фотостарінням шкіри порівняно зі зволожувальним кремом із вмістом третиніону 0,05 %. Цікаво, що протягом 16 тиж лікування комбінація ретинол + гідрохінон зменшувала поєднані і окремі ознаки фотопошкодження ефективніше, ніж зволожувальний крем із вмістом третиніону 0,05 % з точки зору дисхромії, дрібних зморщок та гладкості шкіри [27].

Комбінація ретинолу та гліколевої кислоти значно поліпшує зовнішній вигляд шкіри, пошкодженої внаслідок фотостаріння, якщо порівнювати із застосуванням лише гліколевої кислоти або лише ретинолу [30].

Проведено рандомізоване, плацебо-контрольоване подвійне сліпе клінічне дослідження у жінок у період постменопаузи для оцінки ефективності комбінації ретинолу та диметиленоламіну в боротьбі з природними віковими змінами. Дослідження продемонструвало швидке й значне поліпшення зовнішнього вигляду старіючої шкіри при щоденному застосуванні комбінації ретинол + диметиленоламін [7].

Потенціал систем доставки в терапії топічними ретиноїдами переоцінити неможливо. Систему доставки слід вважати ефективною, якщо з її допомогою можливо мінімізувати небажані реакції ретиноїдів для місцевого застосування; покращити фотохімічну стабільність і підсилити омолоджувальний ефект ретиноїдів, модулюючи їхній дермальний транспорт або розподіл.

«Альтрено»™ — еволюція в лікуванні акне

Гарною новиною для українських дерматологів є поява на вітчизняному фармацевтичному ринку першого та єдиного засобу з третиніоном (0,05 %) у формі зволожувального лосьйону — «Альтрено»™.

«Альтрено»™ був схвалений FDA у 2018 р. і за короткий період став одним з бестселерів у США серед засобів для лікування акне.

Секрет успіху «Альтрено»™ криється в його формулі та є результатом новаторської розробки експертів наукового підрозділу компанії Ortho Dermatologics. Формула «Альтрено»™ поєднує в собі гідрогелевий матрикс з мікронізованим третиноїном та зволожувальними компонентами [35].

Перші дослідження нової формули розробники розпочали у другому десятиріччі нашого століття з експериментів з гелевими носіями. Попередні дослідження з гелевими формами показали, що частинки основної діючої речовини розміром до 10 мкм мають кращий терапевтичний профіль та вищий ступінь проникнення до пілосебаційних структур [94].

До складу «Альтрено»™ входить мікронізований третиноїн (не менше 85 % < 10 мкм) суспензованих разом зі зволожувачами та пом'якшувачами (розчинний колаген, натрію гіалуронат, гліцерин) у водному структурованому гідрогелі, утвореному зшитими карбомер-полімерами [60]. Третиноїн має обмежену розчинність у носії і повільно вивільняється з частинок, оптимізуючи тим самим термодинамічну активність лікарського засобу і забезпечуючи повільне вивільнення в тканинах шкіри. Поєднання третиноїну з модифікованим вивільненням та зволожувальних засобів зменшує подразнення та підсушувальні ефекти третиноїну. Невеликий розмір часток полегшує доступ до отворів фолікулів [60]. Відкладення мікронізованого третиноїну в епідермісі та дермі з 0,05 % лосьйону в 3 рази більше, ніж з 0,1 % гелевої форми у вигляді мікросфер третиноїду (21 і 3 % порівняно з 7 і 1 % відповідно) [95]. Фотодеградація третиноїну була значно нижчою порівняно зі звичайним гелем третиноїну (9 і 72 % деградації після 8 год впливу УФ-світла). При застосуванні лосьйону «Альтрено»™ відмічено підвищену гідратацію шкіри, зниження трансепідермальної втрати води (TEWL) у 30 здорових добровольців, зміцнення шкірного бар'єра [60]. Гіалуронова кислота, один зі складників лосьйону, є найбільш відомим полісахаридом групи глікозаміногліканів, що володіє значущими властивостями. Крім зволожувального ефекту, гіалуронова кислота бере участь у процесах росту, диференціювання та адгезії клітин, а також у функціонуванні клітинних рецепторів.

Ефективність і переносність лосьйону «Альтрено»™ порівняно з наповнювачем вивчені в низці клінічних випробувань за участі різних груп пацієнтів [60, 97]. У цих дослідженнях

його не порівнювали з іншими препаратами третиноїну для місцевого застосування. Проте частота сухості, болю і еритеми (4, 3 і 1 % відповідно) [60] була нижчою порівняно з опублікованим досвідом застосування інших препаратів третиноїну для місцевого застосування (16, 8 і 7 % для гелю третиноїну 0,05 і 12 %, 10 і 6 % для 0,1 % гелю з мікросферами третиноїну). Беззаперечно, формула лосьйону «Альтрено»™ демонструє, як можна використовувати розмір частинок активної речовини третиноїну та раціонально підібраних зволожувальних складників для покращення клінічного ефекту при лікуванні акне [95].

Фармакокінетичні показники застосування лосьйону «Альтрено»™

Концентрації третиноїну та його основних метаболітів (ізотретиноїну та 4-оксоізотретиноїну) в плазмі крові оцінювали у 20 учасників у відкритому рандомізованому фармакокінетичному дослідженні. Учасники віком від 10 до 17 років з вугровою хворобою наносили приблизно 3,5 г третиноїну на шкіру всього обличчя (за винятком ділянки навколо очей та губ), шиї, верхньої частини грудної клітки, верхньої частини спини та плечей один раз на добу протягом 14 днів. Середні концентрації третиноїну та його метаболітів (ізотретиноїну та 4-оксо-ізотретиноїну) на 14-й день виявилися в стабільному або близькому до стабільного стані. Середні коефіцієнти накопичення, скориговані відносно вихідного рівня між 14-м та 1-м днем, становили 1,5; 4,5 і 7,3 для третиноїну, ізотретиноїну та 4-оксо-ізотретиноїну відповідно. Це вказувало на безпечне, клінічно незначуще підвищення рівня метаболітів третиноїну в розвитку системних побічних ефектів [99].

Внаслідок удосконалення хімічної формули, активної діючої речовини — транс-ретиноевої кислоти та допоміжних складників з додаванням зволожувальних компонентів природного походження було створено нову формулу лікарського засобу на основі 0,05 % третиноїну, який має підтверджену термо- та фотостабільність. Крім того, було переконливо доказано, що поєднання третиноїну з модифікованим вивільненням у присутності натрію гіалуронату, рідкого колагену та гліцерину зменшує вияви подразнення і так звані ретиноїдні реакції. Протизапальні, себостатичні та імуномодулювальні ефекти третиноїну в складі лосьйону «Альтрено»™ надають засобу переконливі переваги в лікуванні акне та зберігають комфортність застосування завдяки зволожувальним компонентам у пацієнтів старше 9 років [95, 96, 99].

Висновки

Топічні ретиноїди мають високий рівень рекомендацій згідно з даними Європейського дерматологічного форуму 2016 р. та Американської академії дерматології для терапії пацієнтів з акне легкого та середнього ступеня тяжкості. Молекула з найбільшою кількістю досліджень серед топічних ретиноїдів — третиноїн — характеризується високою афінністю до специфічних рецепторів ретиноевої кислоти, розташованих як у цитоплазмі, так і в ядрі клітин шкіри.

Третиноїн активує три ядерних рецептори ретиноевої кислоти (RAR- α , RAR- β і RAR- γ), які регулюють експресію специфічних генів, подальший синтез білків, ріст та диференціацію епітеліальних клітин сально-волосяних фолікулів. Така взаємодія може спричинити сухість шкіри та еритему і навіть призводити до розвитку дерматиту.

З метою запобігання розвитку побічних реакцій було розроблено сучасний засіб для зовнішнього застосування — лосьйон «Альтрено»TM, що містить мікронізований третиноїн 0,05 % в поєднанні з натрію гіалуронатом, розчинним колагеном та гліцериним. За даними низки досліджень було доведено, що запропонований склад ефек-

тивно зменшує кількість запальних та незапальних елементів акне, меншою мірою зумовлює сухість, покращує комфорт шкіри, а також прискорює процеси загоєння внаслідок запалення тощо. «Альтрено»TM можна рекомендувати для лікування акне пацієнтам старше 9 років.

Хоча точний механізм дії третиноїну при лікуванні акне потребує подальших досліджень, дані свідчать про те, що третиноїн при місцевому застосуванні зменшує когезію фолікулярних епітеліальних клітин, знижує ризик утворення мікрокомедонів, стимулює мітотичну активність і збільшує ексфоціацію, спричиняючи самостійну екструзію комедонів.

Отже, для успішного місцевого лікування акне важливим є баланс ефективної терапії та задовільної переносності топічного засобу.

Зменшення подразнювальної дії третиноїну завдяки комфортному використанню нової унікальної формули лосьйону «Альтрено»TM забезпечує кращі клінічні результати в лікуванні акне легкого та середнього ступеня тяжкості у пацієнтів старше 9 років, створюючи позитивне самосприйняття власної зовнішності кожним пацієнтом та сприяючи його успішній соціалізації.

*Стаття написана за підтримки компанії «БАУШ ХЕЛС УКРАЇНА»
Узгоджено до друку 16.11.2021
RAFALR-UA2111-017-01*

Список літератури

1. Abdulmajed K., Heard C. Topical delivery of retinyl-ascorbate co-drug 1. Synthesis, penetration, into and permeation across human skin // Int. J. Pharm.— 2004.— Vol. 280.— P. 113–124.
2. Alirezai M., Dupuy R., Amblard P. et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses // J. Am. Acad. Dermatol.— 1994.— Vol. 30.— P. 447–451.
3. Antille C., Tran C., Sorg O. et al. Penetration and metabolism of topical retinoids in ex-vivo organ-cultured full-thickness human skin explants // Skin. Pharmacol. Physiol.— 2004.— Vol. 17.— P. 124–128.
4. Armstrong R.B., Lesiewicz J., Harvey G. et al. Clinical panel assessment of photodamaged skin treated with isotretinoin using photographs // Arch. Dermatol.— 1992.— Vol. 128.— P. 352–356.
5. Aslam M.N., Fligiel H., Lateef H. et al. PADMA 28: A multi-component herbal preparation with retinoid like dermal activity but without epidermal effects // J. Invest. Dermatol.— 2005.— Vol. 124.— P. 524–529.
6. Astrom A., Tavakkol A., Pettersson U. et al. Molecular cloning of two human cellular retinoic acid-binding proteins (CRABP) // J. Biol. Chem.— 1991.— Vol. 266.— P. 17662–17666.
7. Barkovic S., Leyden J.J., Wu I.T. et al. Clinical evaluation of topical retinol-dimethylenolamine (DEMA) treatments for aging skin // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 52 (3:S1).— P. 27.
8. Baumann L., Vujevich J., Halem M. et al. Open-label pilot study of 0,1% alitretinoin gel in the treatment of photoaging // Cutis.— 2005.— Vol. 76.— P. 69–73.
9. Bernstein E.F., Uitto J. Connective tissue alterations in photoaged skin and the effects of alpha-hydroxy acids // J. Geriatr. Dermatol.— 1995.— Vol. 3 (Suppl. A).— P. 7–18A.
10. Bhawan J., Gonzalez-Serva A., Nehal K. et al. 1991. Effects of tretinoin on photodamaged skin. A histologic study // Arch. Dermatol.— 1991.— Vol. 27.— P. 666–672.
11. Bhawan J., Palco M.J., Lee J. et al. Reversible histologic effects of tretinoin on photodamaged skin // J. Geriatr. Dermatol.— 1995.— Vol. 3.— P. 62–67.
12. Bhawan J., Olsen E., Lufrano L. et al. Histologic evaluation of the long-term effects of tretinoin on photodamaged skin // J. Dermatol. Sci.— 1996.— Vol. 11.— P. 177–182.
13. Bodsworth N.J., Bloch M., Bower M. et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0,1 % in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma // Am. J. Clin. Dermatol.— 2001.— Vol. 2.— P. 77–87.
14. Brand M.J., Petkovich M., Krust A. et al. Identification of a second human retinoic acid receptor // Nature.— 1988.— Vol. 332.— P. 850–853.
15. Caputo R., Monti M., Motta S. et al. The treatment of visible signs of senescence: the Italian experience // Br. J. Dermatol.— 1990.— Vol. 122 (Suppl. 35).— P. 97–103.
16. Chandraratna R.A. Tazarotene—first of a new generation of receptor-selective retinoids // Br. J. Dermatol.— 1996.— Vol. 135 (Suppl. 49).— P. 18–25.

17. Cheer S.M., Foster R.H. Alitretinoin // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2000.— Vol. 1.— P. 307–316.
18. Cook-Bolden F.E., Weinkle S.H., Guenin E., Bhatt V. Novel Tretinoin 0.05% Lotion for Once-Daily Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris in a Hispanic Population // *J. Drugs Dermatol.*— 2019.— Vol. 18 (1).— P. 32–38.
19. Creidi P., Vienne M.P., Ochonisky S. et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 39.— P. 960–965.
20. Creidi P., Humbert P. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin // *Dermatology.*— 1999.— Vol. 199 (Suppl. 1).— P. 49–52.
21. Cuce L.C., Bertino M.C., Scattone L. et al. Tretinoin peeling // *Dermatol. Surg.*— 2001.— Vol. 27.— P. 12–14.
22. Cunningham W.J. Topical isotretinoin and photodamage // *Dermatologica.*— 1990.— Vol. 181.— P. 350–351.
23. Date A.A., Naik B., Nagarsenker M.S. Novel drug delivery systems: potential in improving topical delivery of antiacne agents // *Skin Pharmacol. Physiol.*— 2006.— Vol. 19.— P. 2–16.
24. Didierjean I., Tran C., Sorg O. et al. Biological activities of topical retinaldehyde // *Dermatology.*— 1999.— Vol. 1 (Suppl. 1).— P. 19–24.
25. Diridollou S., Vienne M.P., Alibert M. et al. Efficacy of topical 0,05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques // *Dermatology.*— 1999.— Vol. 199 (Suppl. 1).— P. 37–41.
26. DiSepio D., Ghosn C., Eckert R.L. et al. Identification and characterization of a retinoid-induced class II tumor suppressor/growth regulatory gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1998.— Vol. 95.— P. 14811–14815.
27. Draelos S. Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4 % hydroquinone/0,3 % retinol versus tretinoin 0,05 % emollient cream // *Dermatol. Surg.*— 2005.— Vol. 31.— P. 799–804.
28. Duell E.A., Derguini F., Kang S. et al. Extraction of human epidermis treated with retinol yields retro-retinoids in addition to free retinol and retinyl esters // *J. Invest. Dermatol.*— 1996.— Vol. 107.— P. 178–182.
29. Ellis C.N., Weiss J.J., Hamilton T.A. et al. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photoaged skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 629–637.
30. Feinberg C., Hawkins S., Battaglia A. et al. Comparison of anti-aging efficacy from cosmetic ingredients on photoaged skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50 (3: S1).— P. 27.
31. Fisher G.J., Talwar H.S., Xiao J.H. et al. Immunological identification and functional quantification of retinoic acid and retinoic X receptor proteins in the human skin // *J. Biol. Chem.*— 1994.— Vol. 269.— P. 20629–20635.
32. Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. The molecular basis of sun induced premature ageing and retinoid antagonism // *Nature.*— 1996.— Vol. 379.— P. 335–338.
33. Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C. et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 1419–1428.
34. Fluhr J.W., Vienne M.P., Lauze C. et al. Tolerance profile of retinol, retinaldehyde and retinoic acid under maximized and long-term clinical conditions // *Dermatology.*— 1999.— Vol. 199 (Suppl. 1).— P. 57–60.
35. Giguère V., Ong E.S., Segui P. et al. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid // *Nature.*— 1987.— Vol. 330.— P. 624–629.
36. Gemma Latter, Jerrey E. Grice, Yousuf Mohammed et al. Targeted Topical Delivery of Retinoids in the Management of Acne Vulgaris: Current Formulations and Novel Delivery Systems // *Pharmaceutics.*— 2019.— Vol. 11 (10).— P. 490. doi: 10.3390/pharmaceutics11100490.
37. Gilchrest B.A. A review of skin aging and its medical therapy // *Br. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 135.— P. 867–875.
38. Green L.J., McCormick A., Weinstein G.D. Photoaging and the skin: the effects of tretinoin // *Dermatol. Clin.*— 1993.— Vol. 11.— P. 97–105.
39. Green C., Orchard G., Cerio R. et al. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photoaging // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1998.— Vol. 23.— P. 162–167.
40. Griffiths C.E.M., Finkel I.J., Tranfaglia M.G. et al. An in-vivo experimental model for topical retinoid effects on human skin // *Br. J. Dermatol.*— 1993.— Vol. 29.— P. 389–399.
41. Griffiths C.E.M., Kang S., Ellis C.N. et al. Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation // *Arch. Dermatol.*— 1995.— Vol. 131.— P. 1037–1044.
42. Griffiths C.E.M. Dowling Oration delivered at the Royal College of Physicians, London, Retinoids: renaissance and reformation // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1998.— Vol. 24.— P. 329–335.
43. Griffiths C.E., Maddin S., Wiedow O. et al. Treatment of photoaged skin with a cream containing 0,05% isotretinoin and sunscreens // *J. Dermatol. Treat.*— 2005.— Vol. 16.— P. 79–86.
44. Han H.S., Kwon Y.J., Park M.S. et al. Efficacy validation of synthesized retinol derivatives in vitro: stability, toxicity, and activity // *Bioorg. Med. Chem.*— 2003.— Vol. 11.— P. 3839–3945.
45. Hernandez-Perez E., Khawaja H., Alvarez T. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging // *Dermatol. Surg.*— 2000.— Vol. 26.— P. 649–652.
46. Hyung S.J., Deroo S., Robinson C.V. Retinol and retinol-binding protein stabilize transthyretin via formation of retinol transport complex // *ACS Chem. Biol.*— 2010.— Vol. 5.— P. 1137–1146.
47. Jenning V., Gysler A., Schäfer-Korting M. et al. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles (SLN) for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*— 2000.— Vol. 49.— P. 211–218.
48. Jenning V., Schäfer-Korting M., Gohla S. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles (SLN) for topical use: drug release properties // *J. Control. Rel.*— 2000b.— Vol. 66.— P. 115–126.
49. Jenning V., Gohla S. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN) // *J. Microencapsul.*— 2001.— Vol. 18.— P. 149–158.
50. Jick S.J., Terris B.Z., Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders // *Lancet.*— 1993.— Vol. 341.— P. 1181–1182.
51. Kambayashi H., Otake Y., Takada K. et al. N-retinoyl-Dglucosamine, a new retinoic acid agonist, mediates topical retinoid efficacy with no irritation on photoaged skin // *Br. J. Dermatol.*— 2005.— Vol. 153.— P. 30–36.
52. Kang S., Duell E.A., Fisher G.J. et al. N-retinoyl-Dglucosamine, a new retinoic acid agonist, mediates topical retinoid efficacy with no irritation on photoaged skin // *Br. J. Dermatol.*— 1995.— Vol. 153.— P. 30–36.
53. Kang S., Duell E.A., Fisher G.J. et al. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation // *J. Invest. Dermatol.*— 1995.— Vol. 105.— P. 549–556.
54. Kang S., Fisher G., Voorhees J.J. Photoaging: Pathogenesis, prevention and treatment // *Clin. Ger. Med.*— 2001.— Vol. 17.— P. 643–659.
55. Kang S., Leyden J.J., Lowe N.J. et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage // *Arch. Dermatol.*— 2001.— Vol. 137.— P. 1597–604.
56. Kang S., Goldfarb M., Weiss J. et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: A randomized trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49.— P. 83–90.
57. Kang S., Krueger G.G., Tangheiti E.A. et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0,1 % cream in the treatment of photodamage // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 52.— P. 268–274.
58. Kim B.H., Lee Y.S., Kang K.S. The mechanism of retinol-induced irritation and its application to anti-irritant development // *Toxicol. Lett.*— 2003.— Vol. 146.— P. 65–73.
59. Kim M.S., Lee S.R., Rho H.S. et al. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellu-

- lar matrix proteins in aged human skin in vivo // *Clin. Chimica Acta.*— 2005.— Vol. 362.— P. 161–169.
60. Kircik L.H., Draelos Z.D., Berson D.S. Polymeric emulsion-technology applied to tretinoin // *J. Drugs Dermatol.*— 2019.— Vol. 18 (4).— P. 148–154.
 61. Kligman L.H., Chen H.D., Kligman A.M. Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue // *Connect Tissue Res.*— 1984.— Vol. 12.— P. 139–150.
 62. Kligman A.M., Grove G.L., Hirose R. et al. Topical tretinoin for photoaged skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1986.— Vol. 15.— P. 836–859.
 63. Kligman A.M. Is topical tretinoin teratogenic? [letter] // *JAMA.*— 1988.— Vol. 259.— P. 2918.
 64. Kligman A.M., Dogadkina D., Lavker R.M. Effects of topical tretinoin on the non-sun exposed protected skin of the elderly // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1993.— Vol. 29.— P. 25–33.
 65. Kligman D.E., Sadiq I., Pagnoni A. et al. High-strength tretinoin: a method for rapid retinization of facial skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 39.— P. 93–97.
 66. Kligman D.E., Draelos Z.D. High-strength tretinoin for rapid retinization of photoaged skin // *Dermatol. Surg.*— 2004.— Vol. 30.— P. 864–866.
 67. Krautheim A., Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne // *Clin. Pharmacokinet.*— 2003.— Vol. 42.— P. 1287–1304.
 68. Kurlandsky S.B., Xiao J.H., Duell E.A. et al. Biological activity of all-trans retinol requires metabolic conversion to all-trans-retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human keratinocytes // *J. Biol. Chem.*— 1994.— Vol. 269.— P. 32821–32827.
 69. Latriano L., Tzimas G., Wong F. et al. The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effect on endogenous plasma tretinoin concentrations following single doses or long-term use // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997.— Vol. 36.— P. 37–46.
 70. Lever I., Kumar P., Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage // *Br. J. Dermatol.*— 1990.— Vol. 122.— P. 91–98.
 71. Leyden J.J., Grove G.L., Grove M.J. et al. Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1989.— Vol. 21.— P. 638–644.
 72. Leyden J. Adapalene in clinical practice // *Cutis.*— 2001.— Vol. 68 (4S).— P. 7–9.
 73. Lowe N., Gifford M., Tanghetti E. et al. Tazarotene 0,1 % cream versus tretinoin 0,05 % emollient cream in the treatment of photodamaged facial skin: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study // *J. Cosmet. Laser. Ther.*— 2004.— Vol. 6.— P. 79–85.
 74. Machtinger L.A., Kaidbey K., Lim J. et al. Histological effects of tazarotene 0,1% cream vs. vehicle on photodamaged skin: a 6-month, multicentre, double-blind, randomized, vehicle-controlled study in patients with photodamaged facial skin // *Br. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 151.— P. 1245–1252.
 75. Maddin S., Lauharanta J., Agache P. et al. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2000.— Vol. 42.— P. 56–63.
 76. Massague J. TGF- β signal transduction // *Ann. Rev. Biochem.*— 1998.— Vol. 67.— P. 753–791.
 77. Massague J. How cells read TGF- β signals // *Nat. Rev.*— 2000.— Vol. 1.— P. 169–178.
 78. Mordon S., Lagarde J.M., Vienne M.P. et al. Ultrasound imaging demonstration of the improvement of non-ablative laser remodeling by concomitant daily topical application of 0,05% retinaldehyde // *J. Cosmet. Laser. Ther.*— 2004.— Vol. 6.— P. 5–9.
 79. Müller R.H., Radtke S., Wissing S.A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 2002.— Vol. 54 (S1).— P. 131–155.
 80. Mukherjee S., Date A., Patravale V. et al. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety // *Clin. Interv. Aging.*— 2006.— Vol. 1 (4).— P. 327–334. doi: 10.2147/cia.2006.1.4.327.
 81. Nagpal S., Athanikar J., Chandraratna R.A. Separation of transactivation and AP1 antagonism functions of retinoic acid receptor alpha // *J. Biol. Chem.*— 1995.— Vol. 270.— P. 923–927.
 82. Nomenclature of retinoids. Recommendations 1981 // *Eur. J. Biochem.*— 1982.— Vol. 129.— P. 1–5.
 83. Nyirady J., Bergfeld W., Ellis C. et al. Tretinoin cream 0,02 % for the treatment of photodamaged facial skin: A review of 2 double-blind clinical trials // *Cutis.*— 2001.— Vol. 68.— P. 135–142.
 84. Ochando N., LaGarde J.M., Couval E. et al. Evaluation clinique et paraclinique des effets du rétinaldéhydétique dans le Photovieillissement cutané // *Nouv. Dermatol.*— 1994.— Vol. 13.— P. 525–535.
 85. Oda R.M., Shimizu R.W., Sabatine S.C. et al. Effects of structural changes on retinoid cytotoxicity in the CHO clonal assay // *In vitro Toxicol.*— 1996.— Vol. 9.— P. 173–181.
 86. Olsen E.A., Katz I., Levine N. et al. Tretinoin emollient cream: a new therapy for photodamaged skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 26.— P. 215–24.
 87. Olsen E.A., Katz H.I., Levine N. et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: Results of 48-week, multicenter, double-blind studies // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997a.— Vol. 37.— P. 217–216.
 88. Olsen E.A., Katz H.I., Levine N. et al. Sustained improvement in photodamaged skin with reduced tretinoin emollient cream treatment regimen: Effect of once-weekly and three-times-weekly applications // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997.— Vol. 37.— P. 227–230.
 89. Opiel T., Korting H.C. Actinic keratosis: the key event in the evolution from photoaged skin to squamous cell carcinoma. Therapy based on pathogenetic and clinical aspects // *Skin Pharmacol. Physiol.*— 2004.— Vol. 17.— P. 67–76.
 90. Orfanos C.E., Zouboulis C.C., Almond-Roesler B. et al. Current use and future potential role of retinoids in dermatology // *Drugs.*— 1997.— Vol. 53.— P. 358–388.
 91. Patravale V.B., Shah K. Solid lipid nanoparticles based tretinoin gels using novel solvent emulsifier cation-diffusion (abstract P-39). Proceedings of the International Symposium on Advances in Technology and Business Potential of Novel Drug Delivery Systems.— 2005.— Vol. 6.— P. 55.
 92. Petkovich M., Brand M.J., Krust A. et al. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors // *Nature.*— 1987.— Vol. 330.— P. 444–450.
 93. Phillips T.J., Gottlieb A.B., Leyden J.J. et al. Efficacy of 0,1 % tazarotene cream for the treatment of photodamage. A 12-month multicenter, randomized trial // *Arch. Dermatol.*— 2002.— P. 1486–1493. doi: 10.1001/archderm.138.11.1486.
 94. Szuts E.Z., Hárosi F.I. Solubility of retinoids in water // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1991.— Vol. 287.— P. 297–304.
 95. Torok H.M., Pillai R. Safety and efficacy of micronized tretinoin gel (0,05%) in the adolescent acne // *J. Drugs Dermatol.*— 2011.— Vol. 10.— P. 647–652.
 96. Tying S.K., Kircik L.H., Pariser D.M. et al. Novel Tretinoin 0,05 % Lotion for the Once-Daily Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris: Assessment of Efficacy and Safety in Patients Aged 9 Years and Older // *J. Dermatol.*— 2018.— Vol. 17.— P. 1084–1091.
 97. Voelker R. Tretinoin in New Lotion Formula // *JAMA.*— 2018.— Vol. 320.— P. 1309.
 98. Zasada M., Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. Department of Cosmetic Raw Materials Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland // *Adv. Dermatol. Allergol.*— 2019.— Vol. XXXVI (4).— P. 392–397.
 99. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Альгрено»™ Р.П. МОЗ України. № UA/18447/01/01.

Л.Я. Федорич

Українська військово-медична академія, Київ

Молекула, которая изменила взгляд на лечение кожи

Цель работы — изучить современную классификацию, механизмы действия и клинические эффекты производных витамина А, проанализировать ретиноид для местного лечения различных дерматозов с универсальным механизмом действия на уровне эпидермиса и дермы.

Материалы и методы. Представлен обзор литературы и анализ результатов международных клинических исследований средств на основе природного ретиноида первого поколения — третиноина (ретиноевой кислоты). Проанализированы работы десятков авторов, начиная с 80-х годов прошлого столетия и по сей день. В большинстве источников приведены подробные сведения о результатах топических ретиноидов в терапии акне, являющихся основой клинических установок. Проведенные в последние десятилетия долгосрочные (от 6 мес и более) исследования препаратов на основе ретиноевой кислоты, открыли уникальные клинические эффекты третиноина в терапии фотостарения кожи, актинического кератоза и т.д. Они достигаются благодаря влиянию третиноида на ядерные рецепторы кератиноцитов и фибробластов.

Результаты и обсуждение. Систематизированы и сгруппированы в единый обзор молекулярные механизмы действия ретиноевой кислоты, реализующие клеточные и тканевые эффекты наиболее изученного ретиноида. Доказано, что выборочным отличием третиноина является его уникальная особенность активировать непосредственно все подтипы RARs и косвенно — RARs-нуклеарные рецепторы клеток кожи. Представлен новый современный препарат для наружного применения — лосьон «Альтрено»™, содержащий микронизированный третиноин 0,05 % в сочетании с натрия гиалуронатом, растворимым коллагеном и глицерином. Такой состав проявляет ожидаемую клиническую эффективность в терапии акне и предупреждает побочные эффекты в виде сухости, покраснения и шелушения. «Альтрено»™ разрешен для использования у детей с 9 лет.

Выводы. Третиноин (ретиноевая кислота) — современный мощный ретиноид с универсальным механизмом действия, рекомендованный для лечения акне.

Ключевые слова: акне, местное лечение, ретиноиды, механизм действия, микронизированный третиноин 0,05 %, гидрогелевый матрикс, лосьон «Альтрено»™.

L.Ya. Fedorich

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Molecule which changed the view on skin treatment

Objective — to study the modern classification, mechanisms of action and clinical effects of vitamin A derivatives, to analyze retinoid for local treatment of various dermatoses with a universal mechanism of action at the epidermis and dermis levels.

Materials and methods. A review of the literature and an analysis of the results of international clinical trials of drugs based on the natural retinoid of the first generation — tretinoin (retinoic acid) is presented. The works of dozens of authors since 1980s to the present day are analyzed. Most sources provide detailed information on the results of topical retinoids in acne therapy, which are the base of clinical guidelines. Long-term (6 months or more) studies of retinoic acid-based preparations carried out in recent decades have discovered the unique clinical effects of tretinoin in the treatment of skin photoaging, actinic keratosis, etc. They are achieved due to the effect of tretinoin on the nuclear receptors of keratinocytes and fibroblasts.

Results and discussion. The molecular mechanisms of action of retinoic acid, realizing the cellular and tissue effects of the most studied retinoid, are systematized and grouped in a single review. It has been proven that a unique feature of tretinoin is its ability to activate directly all subtypes of RARs- and, indirectly, RARs-nuclear receptors of skin cells. A new modern drug for external use is presented — *Altreno*™ lotion containing micronized 0.05 % tretinoin in combination with sodium hyaluronate, soluble collagen and glycerin. This combination exhibits the expected clinical efficacy in acne therapy and prevents side effects such as dryness, redness and exfoliation. *Altreno*™ is approved for use in children of 9 years of age and older.

Conclusions. Tretinoin (retinoic acid) is a modern powerful retinoid with a universal mechanism of action, recommended for the treatment of acne.

Keywords: acne, local treatment, retinoids, mechanism of action, micronized 0.05% tretinoin, hydrogel matrix, *Altreno*™ lotion. □

Дані про автора:

Федорич Людмила Ярославівна, к. мед. н., доц., лікар-дерматовенеролог вищої категорії
01015, м. Київ, вулиця Московська, 45/1, корпус 33
E-mail: drliudmylafedorych@gmail.com