

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

Топічні ретиноїди: роль і місце в терапії акне

Ретиноїдами називають похідні вітаміну А, що надають плейотропний (множинний) ефект на диференціювання, проліферацію та апоптоз клітин. Більше ніж пів століття топічні ретиноїди окремо або в поєднанні з іншими засобами використовують для місцевого лікування пацієнтів з акне. Біологічні ефекти ретиноїдів опосередковані та регулюються цитозольними зв'язувальними білками і ядерними рецепторами ретиноевої кислоти та ретиноїдного X-рецептора. При цьому змінюється експресія клітинних білків, що впливає на численні шляхи, залучені до патогенезу акне — хронічного запального захворювання сально-волосяного фолікула. Ретиноїди еволюціонували від препаратів першого покоління, таких як третиноїн та ізотретиноїн, через хімічні модифікації, що сприяло створенню засобів другого покоління (етретинат і ацитретин для лікування хворих на псоріаз), третього покоління (адапален і тазаротен) і нещодавно — четвертого покоління (трифаротен).

Топічні ретиноїди посідають центральне місце у лікуванні пацієнтів з акне, є препаратами першої лінії за наявності переважно комедональних акне, а в комбінації з антимікробними агентами — здебільшого папулопустульозних акне легкого і помірного ступеня тяжкості. Визначено переваги гелю адапален 0,1 % та його комбінації з антимікробним агентом (кліндаміцин 1 %) у місцевому лікуванні, висвітлено значення сучасних технологій доставки активних речовин у ретиноїдах. Адапален та фіксовані комбінації засобів для лікування пацієнтів з акне відіграють головну роль не тільки в ініціальному (індукційному), а й в підтримувальному лікуванні завдяки їхньому швидкому початку і тривалості дії, а також сприятливому профілю безпеки/переносності.

Відзначено ефективність і гарну переносність препаратів «Дерива» (адапален 0,1 %), «Дерива С» (адапален 0,1 % і кліндаміцину фосфат 1 %), «Дерива С MS» (адапален мікронізований 0,1 % у мікросферах і кліндаміцину фосфат 1 %) у формі гелю, доступних нині для лікування пацієнтів з акне. Швидка дія і краща переносність гелю «Дерива С MS» поліпшують прихильність пацієнтів до терапії.

Ключові слова

Топічні ретиноїди, акне, місцеве лікування, адапален, кліндаміцин, мікросферна технологія, «Дерива» (водний гель), «Дерива С» і «Дерива С MS» (гелі).

Оптимізація лікування та профілактики акне — один з пріоритетних напрямів дерматології з огляду на поширеність і хронічний перебіг захворювання та значне погіршення якості життя пацієнтів незалежно від тяжкості хвороби. Переважне ураження обличчя, часте формування вторинних стійких ушкоджень шкіри (післязапальна пігментація, рубці) супроводжуються розвитком психологічної та соціальної дезадаптації, депресивних станів, тривоги та дисморфофобії [30, 35].

Акне — багатофакторне хронічне запальне захворювання з первинним ураженням сально-волосяного фолікула (СВФ) і поліморфними клінічними проявами (комедони, папули, пустули,

вузли, кісти тощо) [29–31]. Це, безсумнівно, один з найпоширеніших дерматозів у клінічній практиці, на який припадає 20–25 % дерматологічних консультацій. Згідно з результатами дослідження глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease Study) у минулому десятилітті на акне страждали 9,4 % населення планети, за поширеністю серед усіх захворювань дерматоз посідав 8-ме місце [33]. Аналіз захворюваності на акне у 204 країнах світу, проведений з 1990 по 2019 р., встановив його зростання майже в 1,5 разу, рівень захворюваності підвищувався приблизно на 0,55 % щорічно [7]. Більше ніж у 80 % осіб акне виникає у віці 12–24 років. У розвинених країнах світу дерматоз реєструють у 50–85 % підлітків, з

них 2/3 випадків мають легкий та середній ступінь тяжкості. За останні десятиліття зросла захворюваність на акне осіб старше 25 років, із більш високою частотою у жінок [35].

У ХХІ ст. склалися чіткі уявлення про патогенез акне з виділенням чотирьох основних ланок: андроген-зумовлене збільшення продукції шкірного сала; фолікулярний гіперкератоз протоків СВФ унаслідок посилення проліферації кератиноцитів і когезії клітин; розмноження *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*); запалення всередині сальних залоз та оточуючих їх тканинах. Раніше вважали, що кожна ланка формувалася як наслідок попередньої, нині ж встановлено, що запалення бере участь у всіх етапах розвитку акне – від мікрокомедонів і комедонів до запальних елементів і симптомокомплексу постакне [21, 29, 30]. Припускають, що ключову роль у цьому відіграє прозапальний цитокін інтерлейкін (ІЛ)-1 α , експресія якого значно посилюється, особливо в ураженій шкірі. Важливе значення у розвитку запального процесу мають й інші прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та ІЛ-12, а також інтегрини, матриксні металопротеїнази, макрофаги, дендритні клітини та CD4⁺ Т-клітини.

Змінилося уявлення про роль коменсальних ліпофільних факультативних мікроорганізмів *C. acnes*, що є одним з основних тригерів розвитку запальної реакції шляхом активації вродженої та набутої імунної відповіді [17, 29]. Посиленню проліферації *C. acnes* сприяють збільшення продукції шкірного сала і зміни його складу, що створюють сприятливе анаеробне середовище для розмноження мікроорганізмів у СВФ. У результаті гіперколонізації шкіри *C. acnes* за допомогою «почуття кворуму» утворюють стійку біоплівку, яка збільшує їхню агресивність через виділення факторів вірулентності. Адгезійна властивість матриці біоплівки *C. acnes* призводить до зчеплення корнеоцитів у вусті фолікула і відіграє значну роль в утворенні сально-рогової пробки та формуванні комедонів. Доведено, що під дією *C. acnes* відбувається активація toll-подібних рецепторів (TLR)-2 і TLR-4, синтезу антимікробних пептидів, матриксних металопротеїназ і прозапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами шкіри. Асоційовані з акне штами *C. acnes* мають підвищену здатність стимулювати прозапальний каскад, зокрема за участю Th17-клітин – інтерферону γ (ІФН- γ) та ІЛ-17. За результатами нещодавно проведених досліджень у прогресуванні хвороби доведено роль *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *S. epidermidis* [12]. Отже, розвиток дерматозу пов'язують з патологічною взаємодією між основними лан-

ками патогенезу і формуванням мікрокомедону, що є попередником видимих незапальних і запальних елементів акне.

На поширеність, ризик виникнення і перебіг акне впливає безліч різноманітних факторів (генетична схильність, гормональні порушення, зміни мікробіоти шкіри, лікарські засоби, шкідливі харчові звички, куріння та ін.) [21, 30]. Вироблення шкірного сала регулюється андрогенною активністю та збільшується не тільки через надлишок андрогенних гормонів, зокрема 5 α -дигідротестостерону, підвищення чутливості до них ядерних андрогенних рецепторів сальних залоз, а також інсуліноподібного фактора росту-1 [29].

Важливим є раннє призначення належних лікарських засобів, що дає змогу не тільки підвищити ефективність терапії, а й запобігти розвитку постакне і прогресуванню дерматозу. Найбільш оптимальною терапевтичною тактикою в лікуванні пацієнтів з акне є вплив на більшість патогенетичних механізмів за допомогою застосування ефективних препаратів місцевої та/або системної дії, що мають сприятливий профіль безпеки.

Топічні ретиноїди

За останні десятиліття розроблено низку консенсусних рекомендацій і клінічних настанов, заснованих на доказах і орієнтованих на пацієнта, щоб допомогти лікарю у визначенні критеріїв діагностики, ведення і лікування пацієнтів з акне [3, 17, 26, 31, 35]. Рекомендації ґрунтуються на даних клінічних випробувань із залученням десятків тисяч пацієнтів, аналізі лабораторних показників, що визначають групи (класи) препаратів, які відрізняються чи доповнюють один одного за механізмом дії і спрямовані на численні складові патофізіології акне. У настановах з менеджменту акне Американської академії дерматології (AAD) та S3 Європейського дерматологічного форуму (EDF) визначено важливу роль ретиноїдів у лікуванні, а також зазначено, що засоби є основою місцевої терапії пацієнтів з акне [26, 35].

Результатами дії ретиноїдів є нормалізація проліферації і термінального диференціювання епітелію вивідних протоків сальних залоз, послаблення когезії кератиноцитів, що пригнічує утворення мікрокомедонів і сприяє регресу комедонів, запальних папул, пустул та інших видів висипу. Завдяки гальмуванню гіперпроліферації епітелію фолікулів полегшується виділення шкірного сала, нормалізується його склад, послаблюється запальна реакція навколо залоз. Крім того, ці агенти мають протизапальну, імуномодулювальну, депігментуючу дію, знижують ризик

утворення рубців і резистентності бактерій до антибіотиків [23, 35]. Основними побічними ефектами є місцева сухість шкіри, лущення, еритема, стоншення рогового шару, відчуття печіння і свербіж. У систематичному огляді 54 клінічних випробувань і досліджень топічних ретиноїдів (2019 р.) встановлено високу ефективність та безпеку засобів у лікуванні пацієнтів з акне [22].

Топічні ретиноїди є терапією першої лінії акне, їх призначають як монотерапію чи у комбінації з іншими лікарськими засобами (кліндаміцин, бензоїлу пероксид, азелаїнова кислота) [23, 24, 35]. Зазвичай за акне легкого і помірного ступеня тяжкості показана тільки місцева терапія з використанням ретиноїдів чи їхніх комбінацій з антимікробними засобами. Найефективніші методи лікування акне середнього і важкого ступеня містять пероральний ізотретиноїн, пероральні тетрацикліни або комбіновані пероральні контрацептиви з антиандрогенною активністю у поєднанні з місцевим лікуванням (ретиноїд або комбінований ретиноїд з кліндаміцином чи бензоїлу пероксидом) [25]. Використання сучасних місцевих ретиноїдів у різних концентраціях (адапален 0,1 і 0,3 %; тазаротен 0,1 %; третиноїн 0,01, 0,025, 0,05, 0,1 %; ізотретиноїн 0,05 і 0,1 %) дає змогу надавати якісну допомогу хворим на акне.

Топічні ретиноїди відіграють важливу роль не тільки в ініціальному (індукційному), а й підтримувальному лікуванні пацієнтів з акне. Підтримувальна терапія необхідна для пролонгації ремісії акне, досягнутої за умови первинного успішного лікування, і мінімізації ризику рецидиву [17, 24, 35]. Відомо, що припинення застосування ретиноїдів супроводжується збільшенням кількості мікрокомедонів — попередників інших видів висипу. Рецидиви акне після зовнішнього і системного лікування справляють негативний психологічний вплив, пацієнти відчують себе нездатними контролювати хворобу, досягти повного і стійкого одужання. У сучасних рекомендаціях відсутня чітка вказівка, коли слід починати проведення підтримувальної терапії — після повного очищення шкіри від висипу чи за досягнення певного рівня поліпшення, яке можна вважати прийнятним для початку проведення підтримувальної терапії [5, 13, 17]. Важливими є вибір препарату, режим і тривалість його застосування.

З метою посилення сольобілізації, подовження циркуляції, зниження токсичності, уповільнення вивільнення та поліпшення ефективності дії ретиноїдів розроблено кілька стратегій систем їхньої доставки: комплексоутворення з білками (транстретин) або катіонними полімерами, наприклад, полі(етиленіміном), інкапсуляція в

полімерні або неорганічні наночастинки, мікрочастинки, міцели, ліпосоми або плівки з ковалентним шляхом прикріплення до основи чи іммобілізації на поверхні наночастинок. Найпоширенішою стратегією є розроблення систем на основі ліпосомальних або полімерних наночастинок, утворених поліефірами, поліімінами, полісахаридами та білками [14].

Еволюція місцевих ретиноїдів

Сучасна історія ретиноїдів починається в 1916 р. з відкриття вітаміну А в ліпідному екстракті яєчного жовтка. Ретиноїди є класом природних сполук, біологічно активних форм вітаміну А (ретинол, ретиналь і ретиноева кислота) чи похідних зі структурною та/або функціональною подібністю до вітаміну А (етретинат, ацитретин, адапален, третиноїн, ізотретиноїн і тазаротен) [20].

Згідно із сучасним визначенням ретиноїди є молекулами, які можуть зв'язуватися та активувати відповідні ядерні рецептори (рецептори ретиноевої кислоти — RARs і ретиноїдні X-рецептори — RXRs) у кератиноцитах та індукувати транскрипцію генів безпосередньо під час або після метаболічної трансформації [20, 36]. RAR є місцем зв'язування природних і синтетичних місцевих ретиноїдів. RXR належать до сімейства рецепторів стероїдних/тиреоїдних гормонів і зв'язуються лише з природним похідним вітаміну А, 9-цис-ретиноевою кислотою. RXR і RAR класифікують як ядерні рецептори класу 1 і 2, кожен із рецепторів має α -, β - і γ -підтипи. Експресію рецепторів, в основному RXR- γ і RAR- α , виявлено в деяких тканинах і органах, зокрема в епідермісі, дермі, сальних залозах і волосяних фолікулах або в клітинах імунної системи.

Загалом ретиноїди на основі їхньої молекулярної структури та селективності рецепторів поділяють на чотири покоління. Перше покоління — це природні ретиноїди, моноароматичні сполуки, отримані через модифікацію полярних груп у полієновому бічному ланцюгу структури вітаміну: ретинол (вітамін А) та його метаболіти (ретиналь, третиноїн, ізотретиноїн, алітретиноїн), що діють невибірково.

Ретинол і його більш потужний метаболіт ретинальдегід стимулюють клітинну активність кератиноцитів, меланоцитів, фібробластів і клітин Лангерганса. Ретинол посилює захисну функцію епідермісу, зменшує трансепідермальну втрату води, захищає колаген від деградації та пригнічує активність металопротеїнази, яка відповідає за розпад позаклітинного матриксу. Крім того, ретинол прискорює модернізацію ретикулярних волокон і стимулює ангіогенез в папілярному шарі дерми [36]. Ретинол і його похідні

найчастіше використовують в космецевтичних засобах.

Перший синтетичний місцевий ретиноїд третиноїн 0,05 % розчин (all-trans retinoic acid, вітамін А у формі карбонової кислоти) для лікування пацієнтів з акне схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA) у 1971 р. На початку 80-х років минулого століття синтезовано ізомер третиноїну — ізотретиноїн (13-цис-ретиноєва кислота). Третиноїн та ізотретиноїн для місцевого застосування практично неможливо диференціювати, оскільки після нанесення на шкіру ізотретиноїн у процесі реакції ізомеризації швидко перетворюється на третиноїн і навпаки. Застосування ретиноїдів першого покоління в лікуванні пацієнтів з акне обмежувалося токсичністю та високою частотою побічних ефектів. Стандартні препарати третиноїну є нестабільними до дії світла.

Друге покоління — моноароматичні ретиноїди, синтетичні сполуки, в яких циклогексанове кільце заміщене бензольним (синтетичні аналоги вітаміну А — етретинат, ацитретин). Препаратів на основі ретиноїдів другого покоління для місцевого застосування не існує.

Після відкриття специфічних ретиноїдних ядерних рецепторів створено третє покоління засобів із різними хімічними структурами речовин, які оптимізували селективне зв'язування з рецепторами. Третє покоління — поліароматичні ретиноїди, утворені в результаті циклізації полієнового бічного ланцюга, характеризуються вибірковою дією по відношенню до рецепторів (адапален, тазаротен, бексаротен) [4, 20]. Тазаротен є синтетичним ретиноїдом (пролікамі), який застосовують для лікування хворих на бляшковий псоріаз та акне. Активним метаболітом препарату є тазаротенова кислота, що вибірково зв'язується з RAR-β і RAR-γ. У незначній кількості проникає крізь шкіру і через 10 год після застосування приблизно 2 % дози залишається в епідермісі та дермі.

Нещодавно було схвалено препарат четвертого покоління трифаротен, який є гетероциклічною сполукою, спрямованою на RAR-γ, і має низьку спорідненість до RAR-α та RAR-β.

Деякі ретиноїди — алітретиноїн (панагоніст обох рецепторів) і бексаротен (перший «рексиніоїд», ліганд RXR) використовують у хворих на саркому Капоші і шкірну Т-клітинну лімфому. Доступність цих засобів для місцевого лікування акне обмежена.

Нині розроблено фіксовані комбінації ретиноїдів з іншими засобами для підвищення ефективності, безпеки і переносності препаратів у пацієнтів з акне. Важливо відзначити, що місце-

ві ретиноїди не рекомендовано використовувати в період вагітності.

Монотерапія адапаленом

Адапален є представником нового покоління синтетичних ретиноїдів (ретиноїдоподібних речовин) і похідним нафтоїної кислоти, що відрізняється за хімічним складом [20]. Адапален синтезований у 1989 р. В. Shroot і схвалений FDA у 1996 р. для лікування акне у пацієнтів віком від 12 років. Менше 0,01 % загальної застосованої дози адапалену всмоктується крізь шкіру та майже повністю виводиться з плазми протягом 72 год після місцевого застосування [4]. Подібно до дії інших ретиноїдів нормалізує диференціювання фолікулярних епітеліальних клітин та кератинізацію, запобігаючи утворенню мікрокомедонів [4, 17]. Завдяки нормалізації диференціації та десквамації місцеві ретиноїди також полегшують проникнення інших засобів для місцевого застосування (наприклад, антибіотиків) у більш глибокі відділи СВФ.

Адапален зв'язується зі специфічними ядерними RARs і не взаємодіє з так званими цитозольними білками, що зв'язують ретиноєву кислоту. Селективно зв'язуючись з RAR-γ (найпоширеніша ізоформа в шкірі) на ядерній мембрані кератиноцитів, адапален змінює метаболізм клітин, пригнічує синтез тонофіламентів, стимулює відділення десмосом, зменшує когезію («зчепленість») в усті СВФ, прискорює десквамацію, тобто справляє комедолітичну та антикомедогенну дію. Крім того, адапален має спорідненість до RAR-β, які розташовуються здебільшого на дермальних фібробластах. Адапален виявляє протизапальну дію *in vivo* та *in vitro*, впливаючи на фактори запалення через інгібування міграції лейкоцитів в осередок запалення, що пригнічує хемотаксичну та хемокінетичну відповідь поліморфноядерних лейкоцитів і метаболізм арахідонової кислоти. Важливо, що цей агент впливає на імунну відповідь. Виявлено дозозалежне пригнічення TLR-2 у кератиноцитах, зниження продукції різноманітних прозапальних цитокинів і активності матриксних металопротеїназ [4, 20]. В експериментальному дослідженні себоцитів хом'яка встановлено супресивну дію адапалену щодо накопичення шкірного сала, пов'язаного з пригніченням транскрипції діацилгліцерол-ацилтрансферази-1 і периліпіну-1 [27]. Крім того, адапален діє як інгібітор накопичення шкірного сала в себоцитах під впливом інсуліну, 5α-дигідротестостерону і рецепторів γ, активованих проліфератором пероксисом.

Після місцевого застосування препарат легко проникає у волосяні фолікули завдяки своїй

ліпофільній природі. Через унікальну дію на мікрокомедони пацієнтів слід попередити про необхідність нанесення ретиноїду для місцевого застосування на всю уражену ділянку, а не лише на висип. Терапевтичний ефект розвивається вже через 4–8 тиж від початку лікування. Адапален 0,1 % гель має більш швидкий початок дії, ніж ізотретиноїн 0,05 % гель (регрес 25 % незапальних акне відбувся через 2,1 проти 3 тиж) [19]. Адапален виявився більш ефективним, ніж третиноїн, у пацієнтів з незапальними акне і на відміну від останнього залишався хімічно та фітохімічно стабільним за звичайних умов і під впливом видимого світла [3].

Деякі кератолітичні та комедолітичні препарати за курсового використання, крім основної патогенетичної дії, справляють вплив на епідермальний бар'єр. Так, порівняльний аналіз впливу 0,025 % третиноїну та 0,1 % адапалену на склад високоспеціалізованих ліпідів рогового шару продемонстрував суттєві відмінності між ними. Адапален на відміну від третиноїну зумовлює суттєве зниження вмісту вільних жирних кислот, ефірів стеролу та сквалену, а також підвищення рівня низки керамідів. Отримані результати вказують на позитивний вплив адапалену на бар'єрний стан шкіри та опосередковано — на ліпофільні пропіонобактерії, що ферментують жирні кислоти [32].

Нині топічні ретиноїди (адапален 0,1 % або тазаротен 0,1 %) є найбільш раціональним вибором для проведення підтримувальної терапії пацієнтів з акне і рекомендовані до застосування протягом від 3 до 12 міс [5, 13]. Призначення впродовж 12 тиж адапалену 0,1 % гелю сприяло регресу загальної кількості уражень у 41 % хворих, індиферентного гелю — навпаки, збільшенню кількості висипів у 91 % у пацієнтів, в іншому дослідженні — відповідно рецидивам у 25 і 46 % хворих [13]. У разі використання топічного ретиноїду в режимі підтримувальної терапії протягом 12 міс рецидиви виникали у 5, 6,7 і 15,4 % пацієнтів з акне помірного ступеня тяжкості [5]. Після застосування впродовж 12 тиж у пацієнок з пізніми акне легкого та помірного ступеня тяжкості гелю адапален 0,1 % тричі на тиждень у поєднанні з кремом, що містить альфа- та бета-гідроксикислоти в низьких дозах, відзначено кращі результати, ніж після проведення монотерапії адапаленом (зменшення кількості незапальних і запальних висипів відповідно у 31,3 і 12,25 % і тяжкості себореї — у 9,0 і 57 % хворих) [8]. Адапален є найбільш вивченим і доказово ефективним засобом для проведення підтримувальної терапії пацієнтам з акне протягом 6–12 міс, що запобігає рецидивам захворювання [13, 24].

У більшості хворих топічні ретиноїди мають подразливу дію, протягом перших 1–2 тиж спричиняють сухість шкіри, печіння, почервоніння, лущення (так званий ретиноїдний дерматит), що значною мірою обмежує їхнє застосування, враховуючи наявність порушень епідермального бар'єра при акне [9, 17]. Подразнення, що виникає на початку лікування, зумовлено неімунологічними змінами (втрата зчеплення корнеоцитів і зміна їхнього розташування) і зазвичай обмежується епідермісом. У відповідь на мінімальне зовнішнє (поверхнєве) подразнення можливе вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8) кератиноцитами.

Серед місцевих ретиноїдів адапален має найкращий профіль переносності та найменший подразливий ефект [15, 22]. Він майже не спричиняє вираженого подразнення, оскільки не взаємодіє з RAR- α , стимуляція яких призводить до появи лущення та сухості шкіри. Так, побічні ефекти зафіксовано при лікуванні третиноїном 0,05 % чи тазаротеном відповідно у 62 і 55,4 % пацієнтів, адапаленом 0,1 % — у 19 і 24,4 % [11]. Для поліпшення переносності рекомендовано наносити ретиноїди через добу або кожну 3-тю добу, потім частоту застосування можна поступово протягом кількох тижнів підвищувати. Використання зволожувальних некомедогенних кремів не тільки не знижує ефективності лікування адапаленом, а й підвищує вміст води в шкірі та зменшує відчуття сухості [17].

Алергійний контактний дерматит, що виникає після нанесення препаратів для зовнішнього застосування, є досить рідким явищем. Топічні ретиноїди дуже рідко спричиняють сенсibiлізацію. Описано кілька випадків сенсibiлізації до ретиноевої кислоти та контактної алергії у пацієнта з позитивним результатом шкірної проби на третиноїн та ізотретиноїн [4]. Випадки алергії до адапалену в літературі не описано, за винятком дерматиту, спричиненого гелем, що містить адапален і бензоїлу пероксид [6]. Призначаючи адапален, варто враховувати, що у пацієнтів з акне часто підвищена чутливість шкіри, особливо в осіб, які застосовують зовнішні кератолітичні, комедолітичні засоби та системні ретиноїди. З огляду на це слід наголосити, що комбінація топічних ретиноїдів з антимікробними агентами покращує переносність лікування.

Комбінована терапія адапаленом

На сьогодні найбільш доцільним визнано призначення зовнішніх комбінованих препаратів з фіксованими дозами активних речовин, що дає змогу не лише уникнути розвитку небажаних явищ (ксероз, простий контактний дерматит,

чутливість до сонячного опромінення, формування стійкості мікроорганізмів до антибіотиків), а й посилює ефективність лікування через досягнення синергічних ефектів активних речовин та вплив одночасно на кілька механізмів патогенезу. Призначення комбінованих препаратів також поліпшує прихильність пацієнта до лікування завдяки можливості застосування одного препарату на день.

Топічні антибіотики (еритроміцин, кліндаміцин та ін.) накопичуються у фолікулі і виявляють протизапальну та антибактеріальну дію, причому їхньою основною мішенню є *S. acnes* і неспецифічна патогенна флора [17, 26]. Попри те, що акне не є інфекцією, застосування антибіотиків зменшує кількість *S. acnes* на шкірі та у СВФ, сприяючи клінічному поліпшенню. Кліндаміцин 1 % розчин або гель нині є кращим місцевим антибіотиком для лікування пацієнтів з акне. Місцевий еритроміцин 2 % менш ефективний порівняно з кліндаміцином через стійкість стафілококів і *S. acnes*. Після нанесення на шкіру кліндаміцину фосфат гідролізується фосфатазами у протоках сальних залоз з утворенням кліндаміцину. Це бактеріостатичний антибіотик групи лінкозамінів, який має широкий спектр дії, справляє бактерицидну дію щодо деяких грампозитивних коків, має певну антикомедогенну активність, а також виявляє прямі і непрямі протизапальні ефекти — сприяє зниженню рівня цитотоксичних і хемотаксичних прозапальних речовин через безпосереднє пригнічення росту *S. acnes*. Антибіотик також пригнічує вироблення прозапальних цитокінів (ІЛ-1b, ІЛ-6, ІФН- γ , ФНП- α) в кератиноцитах, моноцитах і макрофагах [10, 17]. Протизапальні механізми дії кліндаміцину припускають зниження рівня фолікулярних вільних жирних кислот, хемотаксису лейкоцитів і посилення фагоцитозу. Застосування топічного кліндаміцину сприяє значному зниженню вмісту вільних жирних кислот на поверхні шкіри, що супроводжується зменшенням вираженості комедогенного ефекту шкірного сала, нормалізацією рН шкіри, зниженням проникності епідермісу для мікроорганізмів.

Антибіотики призначають для лікування акне завдяки їхній невисокій вартості і відсутності місцевих побічних ефектів, однак вони не рекомендовані як монотерапія за консенсусом Глобального альянсу щодо поліпшення результатів та настанов ААД і EDF з огляду на їхню антибіотикорезистентність [26, 31]. Існує кореляція між появою резистентних *S. acnes* та використанням антибіотиків. Стійкість *S. acnes* до антибіотиків може проявлятися зниженою відповіддю чи її відсутністю або рецидивом. Глобальний

альянс розробив низку рекомендацій щодо застосування антибіотиків для лікування акне [31]. Через 12 тиж від початку проведення місцевої монотерапії кліндаміцином відзначають розвиток резистентності мікрофлори шкіри до антибіотиків, тому препарат доцільно призначати в комбінації з протимікробним засобом (ретиноїд, бензоїлу пероксид, азелаїнова кислота) [10, 35]. Результати досліджень довели, що поєднання кліндаміцину з бензоїлу пероксидом або ретиноїдом для місцевого застосування не тільки значно зменшувало загальну кількість *S. acnes* на шкірі, але й знижувало резистентність *S. acnes* до еритроміцину та кліндаміцину [18].

Спільна дія різних компонентів дає можливість досягти клінічної ефективності у коротші терміни, ніж за використання їх ізольовано. Доведено, що адапален сприяє більш глибокому проникненню антибіотика у фолікулярний апарат [4]. У рандомізованих клінічних випробуваннях та дослідженнях продемонстровано кращу ефективність комбінації адапалену з кліндаміцином порівняно з монотерапією чи комбінацією кліндаміцину з бензоїлу пероксидом у пацієнтів з акне легкого і середньотяжкого ступеня тяжкості: до 12-го тижня лікування достовірно зменшувалася загальна кількість, кількість запальних та незапальних акне, знижувалася частота побічних ефектів [28, 34].

Більшість авторів вважають, що комбінація топічних ретиноїдів з топічними антибіотиками охоплює як мінімум три патогенетичних фактори: комедогенез, посилену колонізацію мікроорганізмів та запалення [17, 35].

Терапія засобами

«Дерива», «Дерива С» і «Дерива С MS»

Однією з ефективних синергічних комбінацій фіксованих доз зі сприятливим профілем безпеки є поєднання топічного ретиноїду (адапален) та антимікробного агента (кліндаміцин) у стабільній та зручній для застосування формі. Існування протягом майже 15 років на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратів у формі гелю «Дерива» (адапален 0,1 %), «Дерива С» (адапален 0,1 % та кліндаміцину фосфат 10 мг) і «Дерива С MS» (адапален мікронізований 0,1 % у мікросферах та кліндаміцину фосфат 10 мг) виробництва компанії Glenmark Pharmaceuticals Ltd. (Індія) відкрило нові можливості у лікуванні пацієнтів з акне.

Доведено високу терапевтичну ефективність поетапного застосування препаратів «Дерива» 0,1 % і «Дерива С» у пацієнтів з акне легкого та середнього ступеня тяжкості [1, 2]. Максимальне зменшення кількості запальних елементів від-

значено через 2–4 тиж від початку лікування, зниження інтенсивності себореї – через 4–8 тиж. При цьому регресу запальних елементів висипу досягнуто у 90–95 % хворих, незапальних – 65–70 % наприкінці застосування гелю «Дерива С» (12 тиж). Надалі рекомендовано наносити водний гель «Дерива» 1 раз на добу щоденно протягом 4–8 тиж (до досягнення терапевтичного ефекту) з продовженням лікування у підтримувальному режимі. Частота побічних ефектів (короткочасне відчуття печіння, поява незначної еритеми та лущення), що не вимагали відміни препаратів, становила 8,3 %.

Порівняння ефективності та переносності препаратів «Дерива С» і «Дерива С MS» встановило їхню подібну клінічну ефективність за терміном регресу запальних елементів, але більш швидку динаміку (на 2–3 тиж), суттєво меншу інтенсивність і частоту подразнення шкіри у 2–3 % хворих. Пацієнти відзначили зменшення блиску і жирності шкіри обличчя через 3–5 тиж від початку лікування, що поліпшило їхню прихильність до проведення зовнішнього лікування. Препарати зручні в застосуванні та гарантують повноцінну терапію завдяки одноразовому нанесенню на добу.

Краща терапевтична ефективність препарату «Дерива С MS» зумовлена застосуванням технології мікросфер – універсального засобу доставки лікарських речовин. Адапален укладено в мікросфери – крихітні полімерні губчасті сферичні частинки з великою пористою поверхнею. Одна частка розміром 25 мкм може мати до 250 000 пор і є величезним резервуаром для лікарського засобу. Мікросфери, виготовлені з біологічно інертних полімерів, не спричиняють простого та алергійного дерматиту, посилюють термічну, фізичну та хімічну стабільність препарату, не зазнають біологічного розпаду. Використання мікросфер для трансдермальної доставки зумовлювало підвищення ефективності та безпеки багатьох лікарських засобів. Контрольоване, повільне вивільнення і точне дозування активного компонента лікарського засобу кризь епідерміс сприяють тому, що препарат залишається локалізованим, проникає в СВФ, майже не надходить до системного кровотоку, що перешкоджає розвитку небажаного системного впливу [16]. Отже, перевагами гелю «Дерива С MS» є підвищення ефективності лікарського засобу, зменшення подразнення шкіри і завдяки цьому збільшення прихильності пацієнтів до лікування.

Дані літератури і власний клінічний досвід дали змогу розробити алгоритм терапії хворих з комедональними, папулопустульозними акне легкого і помірного ступеня тяжкості. За наявності переважно комедональних елементів висипу раціональним є призначення гелю «Дерива» 0,1 % як монотерапії протягом 8–12 тиж. У разі формування запальних (папульозних чи папулопустульозних) акне доцільно призначати гель «Дерива С»/«Дерива С MS». Якщо застосування протягом кількох тижнів сприяє регресу висипань, можливо подальше використання гелю «Дерива» у звичайному режимі. Якщо у пацієнта зберігаються запальні елементи висипу, терапію слід продовжувати гелем «Дерива С»/ «Дерива С MS» (не довше 12 тиж). Хворим переважно з чутливою шкірою, пізніми акне, наявністю в анамнезі алергійних реакцій на зовнішні засоби доцільно призначати гель «Дерива С MS». За досягнення вираженого клінічного ефекту та відсутності свіжих елементів висипу рекомендоване проведення підтримувальної терапії препаратом «Дерива» (водний гель 0,1 %) тривалістю 6–12 міс.

Висновки

1. Топічні ретиноїди окремо чи в комбінації з антимікробними агентами є патогенетично обґрунтованими і найбільш затребуваними ефективними засобами лікування пацієнтів з незапальними і запальними формами акне. Пріоритетним серед топічних ретиноїдів є адапален, що має доказову ефективність, найкращу шкірну переносність, забезпечує найвищий потенціал прихильності пацієнта до терапії.

2. Наявність інноваційних технологій доставки активних речовин сприяє розширенню арсеналу топічних засобів для лікування пацієнтів з акне. Фіксована комбінація мікросферного адапалену та кліндаміцину має більш сприятливий профіль безпеки/переносності, поліпшує оптимальне дотримання режиму призначення, може бути кращим терапевтичним варіантом у лікуванні пацієнтів з акне.

3. Місцеві засоби «Дерива» (водний гель) і «Дерива С»/«Дерива С MS» (гель) є препаратами вибору в практиці дерматолога при складанні програми лікування пацієнтів з акне.

4. Важливим аспектом лікування є дотримання контролю над акне. Найбільш вивченим топічним ретиноїдом для проведення підтримувальної терапії пацієнтів з акне на сьогодні визнано адапален.

*Стаття вийшла за підтримки компанії
«Гленмарк Фармасьютикалз Лтд»*

Список літератури

1. Болотная ЛА. Использование синтетических ретиноидов нового поколения для наружного лечения акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2014;2(53):102-110.
2. Королева ЖВ, Калюжна ЛД, Ліщишина ОМ та ін. Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах. ДЕЦ МОЗ України. Київ, 2017. 101 с.
3. Кутасевич ЯФ, Олейник ИА. Оценка терапевтической эффективности и переносимости препаратов Дерива и Дерива С в лечении угревой болезни. Дерматология та венерология. 2014;4(66):81-91.
4. Ali S, Rawat N, Alam M, et al. A Review on a third generation retinoid agent: adapalene. Int J Pharma Chem Res. 2016;2(1):14-24. <https://www.ijpacr.com/files/19-01-16/033519012016.pdf>.
5. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, et al. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. G Ital Dermatol Venereol. 2017;152(1):13-17. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05201-9.
6. Bulinckx A, Dachelet C, Leroy A, et al. Contact dermatitis to the combination gel of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide (BPO) 2.5 %. Eur J Dermatol. 2012;22:139-140. doi: 10.1684/ejd.2011.1578.
7. Chen H, Zhang TC, Yin XL, et al. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Brit J Dermat. 2022;186(4):673-683. doi: 10.1111/bjd.20882.
8. Chlebus E, Serafin M, Chlebus M. Is maintenance treatment in adult acne important? Benefits from maintenance therapy with adapalene, and low doses of alpha and beta hydroxy acids. J Dermatol Treat. 2018. doi: 10.1080/09546634.2018.148487.
9. Culp L, Tuchayi SM, Alinia H, Feldman SR. Tolerability of topical retinoids: are there clinically meaningful differences among topical retinoids? J Cutan Med Surg. 2015;19:530-8. doi: 10.1177/1203475415591117.
10. Del Rosso JQ, Schmidt NF. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2010;85(1):15-24. PMID: 20184207.
11. Dosik JS, Homer K, Arsonnaud S. Cumulative irritation potential of adapalene 0.1 % cream and gel compared with tretinoin microsphere 0.04 % and 0.1 %. Cutis. 2005;75(4):238-243. PMID: 15916222.
12. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. Am J Clin Dermatol. 2020;21(S1):18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
13. Dressler C, Rosumeck S, Nast A. How much do we know about maintaining treatment response after successful acne therapy? Systematic review on the efficacy and safety of acne maintenance therapy. Dermatol. 2016;232:371-380. doi: 10.1159/000446069.
14. Ferreira R, Napoli J, Enver T, Bernardino L. Advances and challenges in retinoid delivery systems in regenerative and therapeutic medicine. Nat Commun. 2020;11:4265. doi: 10.1038/s41467-020-18042-2.
15. Foti K, Romita P, Borgi A, et al. Contact dermatitis to topical acne drugs: a review of the literature. Dermatol Ther. 2015;28:323-329. doi: 10.1111/dth.12282.
16. Ganesh A, Chandran S, Aparna P, et al. Microsponge – a novel drug delivery system: an overview. Indo Am J P Sci. 2018;05(5):4823-483. doi: 10.5281/zenodo.1283408.
17. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. JEADV. 2016;30:1480-1490. doi: 10.1111/jdv.13675.
18. Jackson JM, Fu JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2010;9:131-6. PMID: 20214175.
19. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. Brit J Dermatol. 2014;170:557-564. doi: 10.1111/bjd.12706.
20. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. J Dermatol Treat. 2017;28:684-96. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.
21. Kircik L. Advances in the understanding of the pathogenesis of inflammatory acne. J Drugs Dermatol. 2016;15(1 Suppl.1):S7-10. PMID: 26741394.
22. Kolli SS, Pecone D, Pona A, et al. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review. Am J Clin Dermatol. 2019;30:345-365. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z.
23. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, et al. Dermatology: how to manage acne vulgaris. Drugs Context. 2021;10:2021-8-6. doi: 10.7573/dic.2021-8-6.
24. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7:293-304. doi: 10.1007/s13555-017-0185-2.
25. Mayranzeouli I, Daly CY, Welton NJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. Br J Dermatol. 2022;187(5):639-649. doi: 10.1111/bjd.21739.
26. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(8):1261-8. doi: 10.1111/jdv.13776.
27. Sato T, Akimoto N, Kitamura K, et al. Adapalene suppresses sebum accumulation via the inhibition of triacylglycerol biosynthesis and perilipin expression in differentiated hamster sebocytes in vitro. J Dermatol Sci. 2013;70:204-10. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.003.
28. Shwetha H, Geetha A, Revathi TN. A Comparative study of efficacy and safety of combination of topical 1% clindamycin and 0.1% adapalene with 1% clindamycin and 2.5% benzoyl peroxide in mild to moderate acne in a tertiary care hospital. J Chem Pharm Res. 2014;6:736-41. <https://www.jocpr.com/articles/a-comparative-study-of-efficacy-and-safety-of-combination-of-topical-1-clindamycin-and-01-adapalene-with-1-clindamycin-a.pdf>.
29. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29083670.
30. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current concepts in acne pathogenesis: pathways to inflammation. Semin Cutan Med Surg. 2018;37(3S):S60-S62. PMID: 30192343.
31. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol. 2018;78 (2 Suppl 1):S1-S23e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
32. Thielitz A, Helmdach M, Röpke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. Br J Dermatol. 2001;145(11):19-27. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04276.x.
33. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2163-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
34. Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3 Suppl):211-217. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01152-6.
35. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945-73.e33 doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
36. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. Adv Dermatol Allergol. 2019;XXXVI(4):392-397. doi: 10.5114/ada.2019.87443.

L.A. Bolotna

Kharkiv National Medical University

Topical retinoids: role and place in acne therapy

Retinoids are derivatives of vitamin A that have a pleiotropic (multiple) effect on cell differentiation, proliferation, and apoptosis. Topical retinoids alone or in combination with other agents have been used in the topical treatment of acne for more than half a century. The biological effects of retinoids are mediated and regulated by cytosolic binding proteins and nuclear receptors of retinoic acid and retinoid X-receptor. At the same time, the expression of cellular proteins changes, which affects numerous pathways involved in the pathogenesis of acne – a chronic inflammatory disease of the sebaceous hair follicle. Retinoids have evolved from first-generation drugs such as tretinoin and isotretinoin through chemical modifications, which led to the creation of second-generation (etretinate and acitretin for the treatment of psoriasis), third-generation (adapalene and tazarotene) and recently fourth-generation (triphartene) products.

Topical retinoids are central to the treatment of patients with acne, being the first-line treatment for mostly comedonal acne, and in combination with antimicrobial agents – for mostly mild to moderate papulopustular acne. The advantages of adapalene 0.1 % gel and its combination with an antimicrobial agent (clindamycin 1 %) in topical treatment, the importance of modern technologies for the delivery of active substances in retinoids are presented. Adapalene and fixed combinations of anti-acne agents have gained leading role not only in initial (induction) but also in maintenance treatment due to rapid onset and long duration of action, favorable safety/tolerability profile.

Attention was paid to the effectiveness and good tolerability of the drugs *Deriva* (adapalene 0.1 % gel), *Deriva C* (adapalene 0.1 % and clindamycin phosphate 1 %), *Deriva CMS* (adapalene micronized 0.1 % in microspheres and clindamycin phosphate 1 %), available today for the treatment of acne. Quick action and better tolerability of *Deriva CMS* gel improves patient adherence to therapy.

Keywords: topical retinoids, acne, topical treatment, adapalene, clindamycin, microsphere technology, *Deriva* (water gel), *Deriva C* and *Deriva CMS* (gels). □

Стаття надійшла до редакції / Received 08.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 11.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:34-42. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-34.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:34-42. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-34>.

Дані про автора / Author's informations

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0002-7357-5652>

61022, Харків, просп. Науки, 4

E-mail: l.a.bolotna@gmail.com