

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

# Оптимізація вибору топічних ретиноїдів у лікуванні акне

**Мета роботи** — проаналізувати сучасні наукові дані щодо патогенезу акне, особливо ролі *S. acnes*, місцевих засобів терапії першої лінії згідно з міжнародними настановами з менеджменту дерматозу; порівняти за механізмом дії, ефективністю та безпекою топічні ретиноїди та їхні комбінації, зокрема адапален, адапален і кліндаміцину.

**Матеріали та методи.** На підставі поглибленого аналізу даних спеціальної літератури та з урахуванням результатів вітчизняних досліджень визначено доцільність застосування диференційованого підходу до призначення топічних ретиноїдів та їхніх комбінацій.

**Результати та обговорення.** Розглянуто сучасні підходи до місцевої терапії хворих з акне. Проаналізовано ефективність і переносність топічних ретиноїдів (третиноїн, тазаротен, адапален, трифаротен). Обговорено питання виникнення антибіотикорезистентності в процесі лікування антибіотиками, шляхи її подолання через поєднання з ретиноїдами чи бензоїлпероксидом (БПО). Проведено порівняльний аналіз комбінації адапалену і кліндаміцину, адапалену і БПО. Особливу увагу приділено гелям «Дерива», «Дерива С» і «Дерива С MS», що використовують у вітчизняній медичній практиці. Вони сприяють досягненню швидкого клінічного результату за мінімальної побічної дії. Запропоновано алгоритм їхнього призначення залежно від форми, тяжкості захворювання та типу шкіри.

**Висновки.** При виборі зовнішньої терапії для лікування акне важливий індивідуальний підхід з урахуванням клінічних проявів, типу шкіри, переносності препаратів, уподобань пацієнтів. Результативність та безпека мають бути збалансовані, переваги від застосування повинні бути більшими, ніж ризики.

Наявність моноформ ретиноїдів і комбінованих препаратів (ретиноїд та антибіотик) припускають диференційований підхід до вибору засобу терапії. Гель з адапаленом (гель «Дерива») є ефективним переважно при незапальних акне легкого і середнього ступеня тяжкості та має найкращу переносність серед ретиноїдів. Комбінація кліндаміцину та адапалену у формі гелю «Дерива С» є ефективною при запальних акне, переважно пустульозних, легкого і середнього ступеня тяжкості, її можна розглядати як оптимальний варіант стартової терапії завдяки швидкій дії та гарній переносності. Комбінація кліндаміцину та адапалену в мікросферах (гель «Дерива С MS») ефективна при запальних акне, переважно пустульозних, легкого і середнього ступеня тяжкості, у разі чутливості шкіри, при атопічному дерматиті та себорей.

## Ключові слова

Акне, патогенез, *S. acnes*, топічні ретиноїди, адапален, комбіновані топічні ретиноїди, кліндаміцину фосфат, адапален у мікросферах.

Акне — багатофакторне запальне імуніоопосередковане захворювання шкіри, яке уражає від 70 до 90 % осіб віком 12–24 років. Дерматоз виникає на ранніх стадіях статевого дозрівання, у частини пацієнтів регресує в пубертатний період, але може тривати довше і зберігатися в дорослому віці у 20 % жінок та 8 % чоловіків. Незважаючи на удосконалення протоколів, розроблення алгоритмів лікування та впровадження нових засобів, акне залишається одним із найпошире-

ніших хронічних захворювань, яке щороку діагностують більше ніж у 3,5 млн осіб [19, 44]. Глобальна поширеність акне становить 20,5 %, найвищою вона є у підлітків/молодих людей (28,3 %), досить висока — у дорослих віком 25–39 років (19,3 %).

Дерматоз зазвичай локалізується на обличчі, спині та грудях — у зонах найбільшої щільності сальних залоз, які є невід’ємним компонентом пілосебаційного комплексу та відіграють вирі-

шальну роль у підтриманні гомеостазу шкіри та бар'єрної функції. Акне — поліморфне захворювання різного ступеня тяжкості, що проявляється незапальними (відкриті та закриті комедони) і запальними (папули, пустули, кісти, вузли) ураженнями. Клінічні прояви класифікують за переважним типом елементів — комедональна, папулопустульозна, вузлова (нодулокістозна) та конглобатна форми. Будь-які акне, навіть за легкого перебігу, можуть спричинити постзапальну еритему, дисхромію, рубцювання, тим самим негативно впливаючи на психічне здоров'я, якість життя та самооцінку пацієнта [44]. Наслідки акне виходять за межі особистого здоров'я. За даними Американської академії дерматології економічний тягар дерматозу перевищує 1 млрд доларів, що включає витрати, пов'язані з медичним лікуванням, придбанням засобів для догляду за шкірою та втратою продуктивності через психосоціальний стрес [19].

Терапія акне як хронічного рецидивного дерматозу досить складна та потребує багатогранного підходу: раннє лікування існуючих уражень, що має вирішальне значення для запобігання виникненню постакне; підтримувальна терапія для профілактики рецидиву (контроль мікрокомедонів); індивідуалізоване лікування з урахуванням особливостей конкретного випадку (форма та тяжкість, тип шкіри, переносність ліків); навчання пацієнта (правильний догляд за шкірою, важливість дотримання режиму лікування тощо). Терапія акне повинна бути спрямована на кілька механізмів розвитку одночасно, оскільки зосередження на усуненні дії одного чинника не забезпечить вирішення проблеми.

Механізм розвитку дерматозу є предметом ретельних досліджень протягом останніх десятиліть. Встановлено, що його патофізіологія ґрунтується на чотирьох основних факторах: 1) андроген-індуковане підвищення секреції шкірного сала та змінений склад жирних кислот через активність ферменту ліпази; 2) аномальне зроговіння фолікулярних проток сальних залоз, тісно пов'язане з аберантною вродженою та адаптивною імунною відповіддю; 3) посилена колонізація ліпофільними бактеріями *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*); 4) запалення [37, 38, 46, 47].

На сьогодні визнано, що коменсальна бактерія *C. acnes* відіграє ключову роль, практично замикає патофізіологічне коло через субклінічне запалення та імунологічні процеси у сально-волосяному фолікулі [24]. Певні філотипи *C. acnes* можуть посилювати локальну запальну реакцію через активацію вродженої клітинної відповіді та вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтер-

лейкін (IL)-6, -8 та -12, частково через сигналізацію Toll-подібного рецептора 2 (TLR2) і TLR4 [15]. Бактерії також можуть індукувати секрецію IL-1 $\beta$  моноцитами через сигналізацію NOD-подібного рецептора та, зокрема, інфламасоми NLRP3. *C. acnes* посилює відповідь Т-лімфоцитів, зокрема Th17/Th1, і завдяки цьому сприяє синтезу прозапальних інтерлейкінів IL-17A та інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).

Надмірна колонізація фолікулів «акнегенними» штамами та втрата різноманітності філотипу *C. acnes* призводить до утворення мікрокомедонів — попередників незапальних і запальних елементів [15]. За даними імуногістохімічного дослідження біоптатів неуразеної та ураженої шкіри хворих було виявлено наявність посиленої експресії запальних маркерів (CD4<sup>+</sup> Т-клітин, макрофагів) навколо клінічно нормальних фолікулів неуразеної шкіри ще до епітеліальної гіперкератинізації, що відображає наявність запальної фази, яка передуює фолікулярним розладам (формування мікрокомедону). Змінена експресія інтегринів і підвищений рівень IL-1 в епідермісі навколо неуразених фолікулів також свідчать про роль запалення на найраніших стадіях розвитку уражень [23]. Нещодавно визначено вплив *C. acnes* на дермальні фібробласти шкіри, які можуть зазнавати обмеженої проліферації та диференціації в преадипоцитарну лінію у відповідь на вплив бактеріальних подразників.

Грампозитивну анаеробну *C. acnes* ідентифіковано як патогенний фактор не тільки при акне, а й саркоїдозі, ендодальміті, інфекції протезів суглобів, раку передміхурової залози та післяопераційній інфекції. Крім того, *C. acnes* пов'язана із синдромом SAPHO та іншими автозапальними синдромами. Утворення біоплівки ще більше посилює патогенність *C. acnes* та знижує чутливість до антимікробних препаратів через фізичні бар'єри [38].

На розвиток дерматозу впливають різноманітні фактори експозому, такі як зміни в структурі харчування та способі життя, куріння, надмірна маса тіла, ультрафіолетове випромінювання, забруднення навколишнього середовища, стрес, соціальне середовище тощо [16, 47]. В умовах стресових факторів докілья епігенетична модифікація (метилування ДНК, модифікації гістонів) може змінювати експресію генів, пов'язаних з виробленням шкірного сала, запаленням та зроговінням [46].

Акне як багатофакторний процес вимагає різних терапевтичних підходів, таких як застосування місцевих та системних препаратів, проведення фотодинамічної/світлової терапії, використання апаратних методів (лазери, мікродер-

мабразія), виконання малоінвазивних процедур (хімічні пілінги). Раннє та ефективне лікування з урахуванням клінічних проявів (форма, ступінь тяжкості, тип шкіри) та уподобань пацієнта має вирішальне значення для профілактики довгострокових ускладнень. Після досягнення контролю над захворюванням рекомендоване підтримувальне лікування для запобігання виникненню рецидивів [1, 2, 13]. Міжнародні настанови щодо ведення хворих з акне містять науково обґрунтовані керівні принципи лікування, різні підходи для кожного рівня тяжкості, форми дерматозу та слугують орієнтиром лікарю в ухваленні рішень.

Мета роботи — проаналізувати сучасні наукові дані щодо патогенезу акне, особливо ролі *C. acnes*, місцевих засобів терапії першої лінії згідно з міжнародними настановами з менеджменту дерматозу; порівняти за механізмом дії, ефективністю та безпекою топічні ретиноїди та їхні комбінації, зокрема адапален, адапален і кліндаміцин.

### Матеріали та методи

На підставі поглибленого аналізу даних спеціальної літератури та з урахуванням результатів вітчизняних досліджень визначено доцільність застосування диференційованого підходу до призначення топічних ретиноїдів та їхніх комбінацій.

### Результати та обговорення

Згідно з рекомендаціями Європейського дерматологічного форуму щодо лікування акне, заснованими на доказах (S3) [35], терапію комедональних акне легкого та помірного ступеня тяжкості слід починати з призначення місцевих ретиноїдів, за наявності папуло-пустульозних акне легкого та помірного ступеня тяжкості — із застосування комбінованих топічних препаратів. Нещодавно Американська академія дерматології оновила настанови щодо менеджменту акне [37]. Сильні рекомендації (докази високої якості) надано щодо лікування хворих з акне легкого і помірного ступеня місцевим ретиноїдам, бензоїлпероксиду (БПО), місцевим антибіотикам і фіксованим комбінаціям засобів.

Призначення будь-якого препарату (системного або топічного) пов'язане з цілою низкою важливих умов, але результативність та безпека мають бути збалансовані, а переваги від застосування повинні бути більшими, ніж ризики. Безпосереднє нанесення місцевих засобів на уражену ділянку, зокрема проникнення крізь волосяні фолікули, покращує ефективність терапії, зменшує системне всмоктування та знижує частоту побічних реакцій. Препарати для місце-

вого застосування доступні у різних формах, серед них креми, гелі, лосьйони, розчини та засоби для вмивання.

У поточних настановах визначено, що ретиноїди (похідні вітаміну А) мають фундаментальне значення та є наріжним каменем місцевого лікування завдяки здатності справляти комедолітичну, антикомедогенну та протизапальну дію. Топічні ретиноїди визнано терапією першої лінії при незапальних (як монотерапія) і запальних формах акне (у поєднанні з іншими засобами) легкого і помірного ступеня тяжкості [1, 2, 30, 39, 41]. Місцеві ретиноїди показані для лікування хворих з акне не тільки в активній (індукційній), а й у підтримувальній фазі, оскільки вони зменшують постзапальну гіперпігментацію та запобігають появі нових висипів [13, 27, 42].

Ретиноїди — це невеликі природні або синтетичні молекули, що зв'язуються та активують рецептори ретиноевої кислоти (RARs) і ретиноїдні X-рецептори (RXRs) у шкірі, а також індують транскрипцію генів [25, 26, 37]. RXR і RAR класифікують як ядерні рецептори класу 1 і 2, кожен із них має  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -підтипи. Експресію RXR- $\alpha$ , RAR- $\alpha$ , RAR- $\beta$  і RAR- $\gamma$  виявлено в епідермісі, дермі, сальних залозах, волосяних фолікулах та клітинах імунної системи [17].

Шкіра людини демонструє характерну плеїотропну реакцію на місцеве застосування ретиноевої кислоти та її похідних. Завдяки дії ретиноїдів нормалізуються проліферація і термінальне диференціювання епітелію вивідних проток сальних залоз і послаблюється когезія кератиноцитів, що пригнічує утворення мікрокомедонів, сприяє регресуванню комедонів, папул та пустул. Завдяки гальмуванню гіперпроліферації епітелію фолікулів полегшується виділення шкірного сала, нормалізується його склад, послаблюється запальна реакція навколо залоз. Ретиноїди блокують кілька критичних запальних шляхів, включаючи експресію TLRs, міграцію лейкоцитів та шлях активаторного білка 1. Крім того, ці агенти виявляють імунотропну та депігментувальну дію, знижують ризик утворення рубців і резистентності бактерій до антибіотиків [26, 27].

Топічні ретиноїди мають різні профілі зв'язування з рецепторами, що зумовлює їхні клінічні відмінності (ефективність і переносність), оскільки специфічні активовані підтипи RARs зумовлюють біологічну відповідь клітин-мішеней. Найбільш домінуючим підтипом RARs, що експресується безперервно (конститутивно) у шкірі поряд з невеликою кількістю RAR- $\alpha$ , є RAR- $\gamma$  [17]. У кератиноцитах нормальної шкіри RAR- $\beta$  не визначаються чи експресуються на низькому рівні, але їх виявляють на меланоцитах

та в дермі [43]. Експресія RAR- $\beta$  на фібробластах може варіювати (індукування RAR у низьких концентраціях). RAR- $\beta$ , особливо в поєднанні з RAR- $\gamma$ , опосередковують антипроліферативну та антидиференційну дію ретиноїдів у клітинах сальних залоз і відіграють певну роль у збільшенні синтезу колагену.

Для лікування хворих з акне Food and Drug Administration (FDA) США схвалені третиноїн, тазаротен, адапален і трифаротен [37, 42].

Третиноїн є неселективним місцевим ретиноїдом з однаковою спорідненістю до всіх підтипів RARs. Також він зв'язується з рецептором RXR, що спричиняє подразнення шкіри (лущення, еритема, сухість) та контактну чутливість. Третиноїн нестабільний під впливом ультрафіолетового опромінення, до 50 % препарату може деградувати під час опромінення протягом більше 2 год [33].

Ретиноїди третього покоління (тазаротен, адапален) є подвійними агоністами, їх розпізнають за селективною активністю щодо рецепторів RAR- $\beta$  та RAR- $\gamma$ , завдяки чому вони долають недоліки першого синтетичного місцевого ретиноїду [26, 27]. Тазаротен є пролікама, потребує гідролізу в тканинах до активного метаболіту — тазаротенової кислоти. Тазаротен ефективний при незапальних і запальних ураженнях, але має максимальний подразнювальний потенціал порівняно з таким усіх форм третиноїну в різних концентраціях та 0,1 % адапаленом [14].

Адапален — це синтетичне похідне нафтоївої кислоти, доступне в Україні у формі 0,1 % водного гелю (гель «Дерива», Glenmark Pharmaceuticals Ltd.) Селективно зв'язуючись з RAR- $\gamma$  кератиноцитів (RAR- $\beta$  в епідермісі відсутні), адапален змінює метаболізм клітин, пригнічує синтез тонофіламентів, стимулює роз'єднання десмосом, зменшує когезію («зчепленість») у вусті сально-волосяного фолікула, прискорює десквамацію, тобто справляє комедолітичну та антикомедогенну дію. Завдяки ліпофільній природі адапален під час місцевого застосування безпосередньо і швидше проникає у фолікули, ніж третиноїн. Окрім пригнічення хемотаксису нейтрофілів, вивільнення вільних радикалів та активних форм кисню, засіб виявляє численні протизапальні ефекти — зниження рівня медіаторів запалення (лейкотрієнів та простагландинів) унаслідок пригнічення активності ліпооксигенази та метаболізму арахідонової кислоти [26, 39, 42]. Важливо, що адапален впливає на тип та інтенсивність імунних реакцій через дозозалежне пригнічення TLR-2 кератиноцитами та зниження продукції різноманітних прозапальних цитокінів [40]. Адапален виявився безпечним та

ефективним у зменшенні вираженості симптомів акне, запалення і постзапальних процесів у осіб з темними фототипами шкіри [11]. Пригнічення активності матриксних металопротеїназ та синтезу меланіну, імовірно, пов'язане з активацією RAR- $\beta$  дермальних фібробластів і меланоцитів, зумовлює додаткові переваги адапалену (зниження рівня матриксної металопротеїнази-9 і позаклітинного матриксу сприяють зменшенню перенесення меланосом до інших клітин, модулюють кількість меланіну в епідермісі) та тим самим підвищує ефективність лікування хворих з акне та постакне.

Призначення гелю «Дерива» [3] сприяло регресуванню не тільки незапальних, а й запальних елементів висипу. На 4-му тижні лікування кількість відкритих комедонів зменшилась на 61,6 %, закритих — на 41,8 %, папул і пустул — відповідно на 59,8 і 77,2 %. Наприкінці терапії (12-й тиждень) кількість комедонів зменшилась на 63,0 і 78,8 %, папул і пустул — на 76,5 і 88,6 %. На незначне печіння, гіперемію та лущення скаржились 6,7 % пацієнтів.

Адапален 0,1 % гель має більш швидкий початок дії, ніж ізотретиноїн 0,05 % гель (регресування 25 % незапальних акне відбувалося через 2,1 проти 3 тиж) [21]. Метааналітичне дослідження за участю 900 осіб показало середнє зменшення загальної кількості висипів на 57 % при лікуванні тільки 0,1 % гелем адапалену протягом 12 тиж, що можна порівняти із середнім зменшенням на 53 % висипів у хворих, які застосовували 0,025 % гель третиноїну. Однак у пацієнтів, що використовували адапален, спостерігали більш ранній початок дії та кращу переносність порівняно з такими у хворих, що лікувалися третиноїном [32]. Незначну перевагу 0,1 % гелю адапалену над 2,5 % гелем БПО відносно регресування незапальних та запальних уражень визначено протягом першого місяця лікування, вона була достовірно вищою протягом другого та третього місяців терапії. Загальна задоволеність лікуванням була відмінною у 93,3 % пацієнтів, які отримували адапален, проти 73,3 % у тих, хто застосовував БПО.

Серед місцевих ретиноїдів адапален має найкращий профіль переносності та найменший подразливий ефект (легке лущення, еритема, сухість) [14, 27, 39]. Завдяки своїй кільцеподібній структурі адапален є стабільнішою молекулою, що зумовлює нижчий ризик фотодеградації, дає змогу використовувати препарат протягом дня, а його ліпофільність сприяє незначному системному всмоктуванню та зменшує подразнювальний потенціал молекули на поверхні шкіри [42]. Адапален 0,1 % на відміну від третиноїну 0,025 % справляє позитивний вплив на епідермальний

бар'єр — виявлено суттєве зниження вмісту вільних жирних кислот, ефірів стеролу і сквалену та підвищення рівня низки керамідів епідермісу [42]. Адапален 0,1 % гель є найбільш вивченим і доказово ефективним засобом для підтримувальної терапії після зникнення всіх видимих елементів акне від 3 до 12 міс [35, 37].

Нині досліджують антимікробну, протипухлинну та нейропротекторну активність адапалену, що пояснюють адамантановим ядром структури молекули. Завдяки своїй гідрофобності адамантан взаємодіє з ліпідними компонентами бактеріальних мембран, що, ймовірно, пояснює його антибактеріальний ефект.

Трифаротен — ретиноїд четвертого покоління, потужний агоніст RAR- $\gamma$  [25]. Потенційність трифаротену в індукції експресії генів набагато вища порівняно з такою тазаротену. Результати дослідження, проведеного на мишачій моделі, підтвердили вищу комедолітичну властивість трифаротену порівняно з такою інших ретиноїдів, а його протизапальні та антипігментуючі властивості встановлено в дослідженнях *in vitro* [7]. Крем з трифаротеном є безпечним, краще переноситься та значно ефективніший порівняно з плацебо при акне на обличчі і тулубі, зменшує виразність запальних і незапальних уражень. Через побічні ефекти (сонячні опіки, алергійний дерматит, біль та ерозії у місці нанесення) 1,9 % пацієнтів припинили лікування препаратом [9].

Отже, завдяки своїй ефективності та безпеці місцеві ретиноїди визнано основною терапією у хворих з комедональними акне.

У лікуванні пацієнтів із запальними акне середнього і важкого ступеня використовують системні антибіотики (тетрацикліни як терапія першої лінії). На жаль, тривале та надмірне використання системних і топічних антибіотиків спричинило глобальне поширення антибіотикорезистентних штамів *S. acnes* [8, 29]. Резистентність *S. acnes* до антибіотиків може поширюватися й на інші коменсальні бактерії, що колонізують шкіру та волосяні фолікули (*S. epidermidis*), внаслідок горизонтального перенесення генів резистентності. Окрім занепокоєння щодо стійкості до антибіотиків, пероральний прийом антибіотиків класу тетрацикліну зумовлює розвиток запальних захворювань кишечника, фарингіту, інфекції *Clostridium difficile*, кандидозного вульвовагініту і фоточутливість [6]. Пероральні антибіотики не слід призначати як монотерапію для лікування пацієнтів з акне. Його застосування варто обмежувати найкоротшим можливим періодом, зазвичай не більше 3–4 міс [35, 37, 41]. Кліндаміцин у клінічно низьких дозах потенційно можна використовувати для

контролю запалення, але дані *in vitro* свідчать, що лікування препаратом у низькій або субантимікробній дозі (40–100 мг) може потенційно спричинити резистентність до інших антибіотиків через радикально-індукований мутагенез.

Акне не є типовою бактеріальною інфекцією, однак стійкість до антибіотиків спричиняє зниження клінічної відповіді на терапію, потенційне збільшення патогенності *S. acnes*, зокрема утворення біоплівки та порушення мікробіоти шкіри, передачу антибіотикорезистентних властивостей більш патогенним мікроорганізмам (стафілококам, стрептококам тощо) [38]. Резистентні до антибіотиків бактерії *S. acnes* виявляють у значній частині пацієнтів з акне ще до початку лікування, що свідчить про циркуляцію штамів, які виникають не лише внаслідок лікування дерматозу, а й після використання антибіотиків для терапії інших захворювань. Штами, резистентні до антимікробних препаратів, частіше виділяли у пацієнтів старше 24 років з помірними і тяжкими акне, які проходили лікування протягом тривалого часу [36].

Дослідження резистентності *S. acnes* до різних антибіотиків (тетрациклін, міноциклін, азитроміцин, еритроміцин, кліндаміцин) у Великій Британії, Іспанії, Італії, Греції, Швеції та Угорщині показало, що серед пацієнтів її поширеність коливалася від 50,8 до 93,6 % [36]. Результати дослідження, проведеного в Індонезії у 2022 р., продемонстрували високі показники резистентності *S. acnes* та *S. epidermidis* до кліндаміцину (53,3 і 54,8 %), еритроміцину (60,1 і 58,5 %) та азитроміцину (53,6 і 52,4 %), нижчу до тетрацикліну (28,5 і 24,8 %) і доксицикліну (5,6 і 13,2 %) відповідно [29]. Існують статистично значущі відмінності щодо поширеності стійкості до антибіотиків між країнами. Наприклад, рівень стійкості до кліндаміцину коливався від 1,7 % у Туреччині до 90,3 % у Великій Британії, від 11,2 % в Америці до 58,9 % в Африці, до еритроміцину — від 5,6 % в країнах Океанії до 53,5 % в Європі [8]. Ці результати свідчать про важливість урахування континентальних варіацій стійкості до антибіотиків, яку важко передбачити. Точна частота призначення кліндаміцину в Україні невідома, його застосовують як альтернативний антибіотик для лікування хворих із деякими досить рідкими інфекціями шкіри (супуративний гідраденіт, розацеа, декальвуючий фолікуліт), кісток та пародонта, а також пацієнтам з алергією на пеніцилін та кларитроміцин. На жаль, не вдалось знайти вітчизняних досліджень, присвячених вивченню стійкості *S. acnes* до антибіотиків.

У терапії осіб з легкими та помірними запальними акне іноді використовують місцеві анти-

біотики (еритроміцин, кліндаміцин, міноциклін та дапсон), які пригнічують ріст та активність *C. acnes* і мають легкий протизапальний ефект. Топічні антибіотики також змінюють мікробний баланс через вибіркоче знищення певних бактерій, даючи можливість таким штамам, як *Streptococcus pyogenes*, легко розмножуватися, чого в нормі не відбувається. Наразі є повідомлення про високі показники (від 21 до 70 %) місцевого застосування еритроміцину (макролідів) та кліндаміцину (лінкозамідів) [38]. Ефективність еритроміцину для місцевого застосування з часом поступово зменшується, тоді як антибактеріальна активність кліндаміцину проти *C. acnes* залишається відносно стабільною.

Кліндаміцин — це лінкозамідний антибіотик, який має переважно антибактеріальну (бактерицидну та бактериостатичну) дію. Ця сполука посідає 125-те місце серед ліків, що найчастіше призначають у США, та залишається у списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Кліндаміцину фосфат під час нанесення на шкіру швидко перетворюється на кліндаміцин під дією фосфатаз у протоках сальних залоз. Це перетворення є вирішальним для ефективності препарату проти акне, оскільки всі протестовані штами *C. acnes* чутливі до кліндаміцину *in vitro* з мінімальною інгібуючою концентрацією 0,4 мкг/мл. Крім того, засіб має не лише протимікробну дію, він зменшує виразність місцевого запалення, пригнічуючи хемотаксис полінуклеарних лейкоцитів, знижує активність ліпази та нейтрофільних хемотаксичних факторів, експресію прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), після нанесення знижує з 14 до 2 % вміст вільних жирних кислот на поверхні шкіри [19]. Місцеве застосування кліндаміцину фосфату продемонструвало суттєве зменшення виразності запальних уражень (на 72 %), тоді як у разі нанесення тетрацикліну та плацебо ці показники становили 57 та 12 % відповідно [10]. Є докази того, що адапален діє як підсилювач проникнення, якщо 0,1 % гель наносити за 5 хв до використання 1 % гелю кліндаміцину фосфату [22].

Хоча місцевий кліндаміцин сприяв значним успіхам у лікуванні пацієнтів з акне, нині його рідко використовують як монотерапію через ризик розвитку резистентності до антимікробних препаратів. Зазвичай пацієнти добре переносять кліндаміцин, побічні ефекти, включаючи алергійні та фототоксичні реакції, виникають рідко. Описано тільки два випадки діареї та коліту, спричинених *Clostridium difficile*, внаслідок місцевого застосування кліндаміцину [12].

Міжнародні рекомендації щодо лікування пацієнтів з акне радять використовувати БПО

чи ретиноїди або їхню комбінацію разом із системними та місцевими антибіотиками, щоб мінімізувати ризик розвитку резистентності до антибіотиків [35, 37, 41]. Цінною особливістю адапалену є висока стабільність, що дає змогу комбінувати його з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами в місцевих засобах.

Для лікування пацієнтів із папуло-пустульозними акне легкого та помірного ступеня рекомендують призначати комбіновані засоби (топічний антибіотик та БПО, топічний ретиноїд та БПО, топічний ретиноїд та топічний антибіотик), що мають сильні рекомендації відповідно до керівних принципів Європейської настанови S3 та настанови Американської академії дерматології (2024) [35, 37]. Систематичний огляд та мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих до 2020 р. щодо методів лікування, показали, що за акне легкого та помірного ступеня місцеве лікування, що поєднує кліндаміцин та БПО або ретиноїд, визнано одним з найефективніших [34]. Встановлено, що деякі комбіновані препарати (кліндаміцин та БПО, кліндаміцин та адапален) демонструють подібну ефективність щодо зменшення кількості як запальних, так і незапальних уражень шкіри [5]. Комбіновані засоби із кліндаміцином показані для лікування жінок із пізніми акне.

Місцеві ретиноїди в поєднанні з антимікробними компонентами — це напрям, який постійно досліджують. Одним з компонентів фіксованих комбінацій є БПО — антимікробний засіб, який дає можливість генерувати активні форми кисню всередині фолікула і таким чином має бактерицидні властивості. Цей ефект доповнюється його легкою протизапальною дією. Слід зазначити, що через специфічний механізм дії резистентність до БПО не розвивається [35, 37, 41].

За даними рандомізованих контрольованих досліджень і систематичних оглядів зроблено висновок, що БПО ефективний як монотерапія при акне легкого та помірного ступеня [47]. Найпоширенішими причинами його відміни порівняно з кліндаміцином стали подразнення шкіри (еритема, печіння та свербіж у місці нанесення), а також набряк обличчя. За використання БПО у вищих концентраціях частота та тяжкість побічних реакцій можуть зрости. Препарат не слід наносити на шию та чутливі ділянки обличчя (навколо рота, очей та носа), у 6,5 % хворих зареєстровано алергійний контактний дерматит. Ще одним помітним побічним ефектом є знебарвлення одягу та волосся, яке виникає під час контакту із засобом.

Гель БПО 2,5 % та адапалену 0,1 % є ефективнішим, ніж будь-який з препаратів у моноформі,

та має швидший початок дії. Під час нанесення засобу можливе подразнення шкіри (почервоніння, свербіж, печіння або лущення), особливо в осіб з чутливою шкірою. Підвищена чутливість до сонця також є ризиком, тому важливо використовувати сонцезахисний крем та уникати надмірного перебування на сонці. Хоча БПО є важливим засобом лікування акне, існують побоювання щодо його потенціалу розщеплюватися на бензол, який є канцерогеном для людини [28]. Потрібна подальша перевірка результатів, важливо визначити стратегії мінімізації утворення бензолу в продуктах, що містять БПО.

При запальних акне комбінація ретиноїду з антибіотиком є кращою порівняно з такою у разі застосування кожного препарату окремо [31]. На 12-му тижні у 542 пацієнтів віком 12–18 років з акне середнього ступеня тяжкості в процесі лікування гелем з адапаленом 0,1 % і кліндаміцину фосфатом 1 % виявлено значне зменшення загальної кількості уражень від початкового рівня (–66,8 %) порівняно з показником за використання окремо адапалену (–50,8 %) або гелю кліндаміцину (–57,6 %). Найвищу ефективність лікування на 12-му тижні визначено у пацієнтів, які застосовували гель адапален-кліндаміцин (16,5 %), порівняно з таким у хворих, що лікувалися гелем з кліндаміцином чи адапаленом (11,6 і 4,3 % відповідно). Загалом гель адапален-кліндаміцин був безпечним, добре переносився, комбінація цих інгредієнтів спричиняла легкі побічні ефекти, що регресували самостійно. Подібні результати отримано і в процесі терапії пацієнтів із акне обличчя легкого та середнього ступеня тяжкості гелем кліндаміцин-адапален. Їхня комбінація виявилася безпечною та ефективнішою за зменшенням кількості відкритих і закритих комедонів, папул та пустул, ніж монотерапія адапаленом [4].

Порівняльне дослідження ефективності та переносності застосування 0,1 % адапалену з 1 % кліндаміцином проти 0,1 % адапалену з 2,5 % БПО у хворих віком 14–30 років з акне легкого та помірного ступеня тяжкості визначило подібні результати — зменшення кількості запальних і незапальних елементів, але адапален з кліндаміцином вони переносили краще. Частота відчуття печіння була вищою у групі адапален-БПО, ніж адапален-кліндаміцин (32 % проти 6 %) [20]. Важливо, що кліндаміцин у разі застосування у фіксованих комбінаціях спричиняє мінімальні побічні ефекти (еритема або сухість шкіри), які зникають через кілька днів після звикання до лікування.

Доведено, що однією з ефективних фіксованих комбінацій є гель «Дерива С» (Glenmark

Pharmaceuticals Ltd.). У вітчизняному дослідженні виявлено швидку динаміку регресування проявів між 2–4-м тижнем лікування у пацієнтів з акне середнього ступеня тяжкості. Кількість пустул і папул зменшилася майже удвічі: відповідно на 43,3 і 44,6 %, глибоких елементів — на 50,0 %, закритих і відкритих комедонів — на 39,2 і 59,2 %. На 12-му тижні практично усі висипи регресували: кількість папул і пустул зменшилася на 93,0 і 94,7 % відповідно, глибоких елементів — на 62,5 %, відкритих комедонів — на 77,9 %, закритих — на 74,4 %. Надалі рекомендовано водний гель «Дерива» один раз увечері щоденно протягом 4–8 тиж (до досягнення терапевтичного ефекту) з продовженням лікування у підтримувальному режимі [3].

Щоб зменшити потенціал подразнення, посилити проникнення крізь шкіру, а також покращити цільову доставку до волосяного фолікула, розроблено гель «Дерива С MS» (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.) Адапален укладено в мікросфери — крихітні полімерні губчасті сферичні частинки з великою пористою поверхнею (величезний резервуар для засобу), які потім вміщено в гелеву матрицю. Контрольоване, повільне вивільнення і точне дозування активного компонента лікарського засобу крізь епідерміс сприяють тому, що препарат залишається локалізованим, проникає до сально-волосяного фолікула, майже не надходить у системний кровотік, тим самим перешкоджаючи розвитку небажаного системного впливу [45]. Порівняння ефективності та переносності препарату «Дерива С» встановило подібну клінічну ефективність за терміном регресування запальних елементів, але більш швидку динаміку (на 2–3 тиж), суттєво меншу інтенсивність і нижчу частоту подразнення шкіри (2–3 %). Пацієнти відзначили зменшення блиску і жирності шкіри обличчя через 3–5 тиж від початку лікування, що поліпшило їхню прихильність до зовнішньої терапії.

Комбінація двох активних компонентів у гелі «Дерива С» чи «Дерива С MS» впливає на різні патогенетичні механізми розвитку, допомагає усувати запальні і незапальні акне, оскільки виявляє подвійну протизапальну активність — кліндаміцин зменшує надмірну колонізацію *S. acne* та виразність запалення, тоді як адапален ослаблює когезію кератиноцитів і зроговіння фолікулів та справляє протизапальну дію. Поєднання цих інгредієнтів дає можливість швидше досягти видимих результатів, зокрема у пацієнтів із запальними акне. Терапевтичний ефект спостерігають через 8–12 тиж від початку лікування. Крім того, гель адапален з кліндаміцином має кращу переносність порівняно з такою інших

комбінованих препаратів, що містять БПО та адапален і входять до міжнародних клінічних настанов як терапія першої лінії.

Краща переносність гелю є вирішальним моментом у дотриманні режиму лікування. Коли гель, призначений для тривалого застосування, добре переноситься, це значно збільшує ймовірність того, що пацієнт використовуватиме його послідовно та правильно. Це особливо важливо для підлітків, більш чутливих до побічних ефектів і менш схильних дотримуватися плану лікування, якщо відчувають дискомфорт або у разі виникнення інших проблем. Мінімальні побічні ефекти зумовлюють можливість застосування гелю «Дерива С» у пацієнтів зі схильністю до постакне, оскільки більш виразні побічні ефекти інших засобів (еритема, свербіж) можуть спричинити чи посилити постзапальну гіперпігментацію. Завдяки потужній протизапальній активності та легкій подразнювальній дії можна призначати у щадному режиму засіб «Дерива С MS» як альтернативу засобам з БПО пацієнтам з акне та чутливою шкірою або з atopічним дерматитом чи себореею.

Отже, гелі «Дерива С» чи «Дерива С MS» мають численні переваги: висока ефективність; взаємодоповнююча синергічна дія завдяки впливу на основні патофізіологічні фактори; безпека використання, зокрема зниження ризику розвитку антибіотикорезистентних бактерій; передбачувані побічні дії; відносно гарний профіль переносності;

зручність використання. Комбінована терапія відіграє певну роль у поліпшенні дотримання пацієнтами режиму лікування завдяки спрощеному та персоналізованому щоденному режиму.

## Висновки

При виборі зовнішньої терапії для пацієнтів з акне важливим є індивідуальний підхід з урахуванням клінічних проявів, типу шкіри, переносності препаратів, уподобань пацієнтів. Результативність та безпека мають бути збалансовані, переваги від застосування повинні бути більшими, ніж ризики.

Наявність моноформ ретиноїду і комбінованих препаратів (ретиноїд та антибіотик) зумовлює диференційований підхід до вибору засобу терапії. Гель з адапаленом (гель «Дерива») є ефективним переважно при незапальних акне легкого і середнього ступеня тяжкості та має найкращу переносність серед ретиноїдів. Комбінація кліндаміцину та адапалену у формі гелю «Дерива С» є ефективною при запальних акне, переважно пустульозних, легкого і середнього ступеня тяжкості. Її можна розглядати як оптимальний варіант стартової терапії завдяки швидкій дії та гарній переносності. Комбінація кліндаміцину та адапалену в мікросферах (гель «Дерива С MS») є ефективною при запальних акне, переважно пустульозних, легкого і середнього ступеня тяжкості, atopічному дерматиті, себорейі, а також у пацієнтів із чутливою шкірою.

## РЕКЛАМА

## Список літератури

1. Безега ОВ, Ємченко ЯО, Васильєва КВ та ін. Традиційні та альтернативні методи лікування акне. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2024;24(2):244-249. doi: 10.31718/2077-1096.24.2.244.
2. Болотна ЛА. Топічні ретиноїди: роль і місце в терапії акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1(92):34-42. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-34.
3. Кутасевич ЯФ, Олейник ІА. Оценка терапевтической эффективности и переносимости препаратов Дерива и Дерива С в лечении угревой болезни. Дерматол и венерол. 2014;4(66):81-91.
4. Afsun M, Islam R, Hasan RA. Comparative study to evaluate the efficacy and safety of clindamycin 1% with adapalene 0.1% over adapalene 0.1% alone in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. Sch J App Med Sci. 2023;11(8):1408-1417. doi: 10.36347/sjams.2023.v11i08.005.
5. Aleid A, Aleid AM, Nukaly HY, et al. Comparative efficacy of clindamycin phosphate with benzoyl peroxide versus clindamycin phosphate with adapalene in acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2025;15(1):20478. doi: 10.1038/s41598-025-05543-7.
6. Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral tetracyclines and acne: a systematic review for dermatologists. J Drugs Dermatol. 2020;19(11):s1-11. PMID: 33196746.
7. Aubert J, Piwnica D, Bertino B, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor gamma agonist trifarotene. Br J Dermatol. 2018;179(2):442-456. doi: 10.1111/bjd.16719.
8. Beig M, Shirazi O, Ebrahimi E, et al. Prevalence of antibiotic-resistant Cutibacterium acnes (formerly Propionibacterium acnes) isolates, a systematic review and meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2024;39:82-91. doi: 10.1016/j.jgar.2024.07.005.
9. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jan;34(1):166-173. doi: 10.1111/jdv.15794.
10. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. Scand J Infect Dis Suppl. 1984;43:71-75. PMID: 6242073.
11. Czernielewski J, Poncet M, Mizzi F. Efficacy and cutaneous safety of adapalene in black patients versus white patients with acne vulgaris. Cutis. 2002;70(4):243-248. PMID: 12403317.
12. Del Toro NMP, Strunk A, Wu JJ, et al. Topical clindamycin for acne vulgaris: analysis of gastrointestinal events. J Dermatol Treat. 2024;35(1):2325603. doi: 10.1080/09546634.2024.2325603.
13. Dobrzeiecki K, Zygmunt A.KA, Karon K, et al. Acne vulgaris

- management: a review of first-line and advanced pharmacological treatments. *J Educ Health Sport*. 2025;78:57570. doi: 10.12775/JEHS.2025.78.57570.
14. Dosik JS, Arsonnaud S. Tolerability comparison of adapalene gel, 0.3 % versus tazarotene cream, 0.05 % in subjects with healthy skin. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(6):632-638. PMID: 17668529.
  15. Dreno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
  16. Dreno B, Shourick J, Kerob D, et al. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):1057-1064. doi: 10.1111/jdv.16119.
  17. Elder JT, Fisher GJ, Zhang QY, et al. Retinoic acid receptor gene expression in human skin. *J Invest Dermatol*. 1991 Apr;96(4):425-33. PMID: 1848877.
  18. Guay DRP. Topical clindamycin in the management of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(15):2625-2664. doi: 10.1517/14656566.8.15.2625.
  19. Guguluş DL, Vătă D, Popescu IA, et al. The epidemiology of acne in the current era: trends and clinical implications. *Cosmetics*. 2025;12(3):106. doi: 10.3390/cosmetics12030106.
  20. Inbamani APD, Manickam N, Gopalan K. Efficacy and tolerability of 0.1 % adapalene with 1 % clindamycin versus 0.1 % adapalene with 2.5 % benzoyl peroxide on acne vulgaris: A case control study. *Int J Dermatol Venereol*. 2023;6(1):20-24. doi: 10.1097/JD9.0000000000000279.
  21. 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(3):557-564. doi: 10.1111/bjd.12706.
  22. Jain GK, Ahmed FJ. Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: in vitro and in vivo studies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(5):326-329. doi: 10.4103/0378-6323.34010.
  23. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20-27. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
  24. Jin Z, Song Y, He L. A review of skin immune processes in acne. *Front Immunol*. 2023;14:1324930. doi: 10.3389/fimmu.2023.1324930.
  25. Kassir M, Karagaiah P, Sonthalia S, et al. Selective RAR agonists for acne vulgaris: A narrative review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1278-1283. doi: 10.1111/jocd.13340.
  26. 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(8):684-96. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.
  27. Kolli SS, Pecone D, Pona A, et al. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345-365. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z.
  28. Kucera K, Zenzola N, Hudspeth A, et al. Evaluation of benzene presence and formation in benzoyl peroxide drug products. *J Invest Dermatol*. 2025 May;145(5):1147-1154. doi: 10.1016/j.jid.2024.09.009.
  29. Legiawati L, Halim PA, Fitriani M, et al. Microbiomes in acne vulgaris and their susceptibility to antibiotics in Indonesia: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2023;12(1):145. doi: 10.3390/antibiotics12010145.
  30. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293-304. doi: 10.1007/s13555-017-0185-2.
  31. Luan C, Yang WL, Yin JW, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination gel with adapalene 0.1 % and clindamycin 1 % for the treatment of acne vulgaris (CACTUS): A randomized, controlled, assessor-blind, phase III clinical trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(11):3097-3112. doi: 10.1007/s13555-024-01286-x.
  32. Lucky A, Jorizzo JL, Rodriguez D, et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1 % compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2001;68(4 Suppl):34-40. PMID: 11845946.
  33. Martin B, Meunier C, Montels D, Watts O. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol*. 1998 Oct;139 Suppl 52:8-11. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s2008.x.
  34. Mavranouzouli I, Daly CH, 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.
  35. 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):1261-1268. doi: 10.1111/jdv.13776.
  36. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Res*. 2018 Dec 19;7:F1000 Faculty Rev-1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1.
  37. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017.
  38. Ruffier d'Epenoux L, Fayoux E, Veziers J, et al. Biofilm of Cutibacterium acnes: a target of different active substances. *Int J Dermatol*. 2024;63(11):1541-1550. doi: 10.1111/ijd.17194.
  39. Rusu A, Tanase C, Pascu GA, Todoran N. Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;28(9):217. doi: 10.3390/ph13090217.
  40. Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In-vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol*. 2007;16(6):500-506. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00552.x.
  41. 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-S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
  42. Tolaymat L, Daerborn H, Zito PM. Adapalene. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Jan. 2023-Jun 26. PMID: 29494115.
  43. Tsou HC, Lee X, Peacocke M. Regulation of retinoic acid receptor expression in dermal fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1994;211(1):74-81. doi: 10.1006/excr.1994.1061.
  44. Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, et al. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15029. doi: 10.1038/nrdp.2015.29.
  45. Vanshaj V, Rani R, Singh AP, Singh AP. Microsponge – a novel drug delivery system: an overview. *Int J Pharm Drug Anal*. 2024;12(2):14-18. doi: 10.47957/ijpda.v12i2.584.
  46. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep*. 2023;36:101578. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101578.
  47. Yang J, Yang H, Xu A, He L. A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics. *Front Public Health*. 2020;8:450. doi: 10.3389/fpubh.2020.00450.

L.A. Bolotna

Kharkiv National Medical University

## Optimizing the choice of topical retinoids in the treatment of acne

**Objective** – to analyze current scientific data on the pathogenesis of acne, especially the role of *C. acnes*, first-line topical therapies according to international guidelines for the management of dermatosis; to compare topical retinoids and their combinations, in particular adapalene and clindamycin, in terms of mechanism of action, efficacy, and safety.

**Materials and methods.** Based on an in-depth analysis of data from special literature and taking into account the results of domestic research, the feasibility of a differentiated approach to the prescription of topical retinoids and their combinations was determined.

**Results and discussion.** Modern approaches to local therapy of patients with acne are considered. The effectiveness and tolerability of topical retinoids (tretinoin, tazarotene, adapalene, trifarotene) are analyzed. The issue of antibiotic resistance in treatment with antibiotics is discussed, ways of solving it through a combination with retinoids or benzoyl peroxide (BPO). A comparative analysis of the combination of adapalene and clindamycin, adapalene and benzoyl peroxide is conducted. Special attention is paid to the gels *Deriva*, *Deriva C*, and *Deriva C MS*, which are used in domestic practice, ensuring a rapid clinical result with minimal side effects. An algorithm for their appointment is proposed depending on the form, severity, and skin type.

**Conclusions.** An individual approach is important when choosing external therapy for patients with acne, taking into account clinical manifestations, skin type, drug tolerability, and patient preferences. Effectiveness and safety should be balanced, and the benefits of use should outweigh the risks.

The presence of monoforms of retinoids and combined preparations (retinoid and antibiotic) suggests a differentiated approach to the choice of therapy. Adapalene gel (*Deriva* gel) is effective mainly in non-inflammatory acne of mild to moderate severity, and has the best tolerability among retinoids. The combination of clindamycin and adapalene in the form of *Deriva C* gel is effective in inflammatory acne, mainly pustular, of mild to moderate severity. It can be considered the best option for starting therapy due to its rapid action and good tolerability. The combination of clindamycin and adapalene in microspheres (*Deriva C MS* gel) is effective in inflammatory acne, mainly pustular, of mild to moderate severity, with concomitant sensitive skin, atopic dermatitis, and seborrhea.

**Keywords:** acne, pathogenesis, *C. acnes*, topical retinoids, adapalene, combined topical retinoids, clindamycin phosphate, adapalene in microspheres.

---

Стаття надійшла до редакції / Received 15.07.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 01.08.2025.

Стаття опублікована / Published 29.09.2025.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2025;3:67-76. doi: 10.30978/UJDVK2025-3-67.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2025;3:67-76. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-67>.

---

### Дані про автора / Author's informations

Болотна Людмила Анатоліївна, проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

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

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