

Ярміла Рувькова¹, Іржи Пасека², Павел Лішка²¹ Клініка дерматовенерології медичного факультету Університету Масарика та університетська лікарня, Брно- Богуніце, Чехія² Компанія «Лідінг Клінікал Рісерч а. с.», Прага, Чехія

Результати клінічного дослідження застосування засобу «Акневак» у пацієнтів, що страждають на вугри звичайні*

Наведено результати клінічного дослідження ефективності засобу під брендовою назвою «Акневак» у формі капсул при лікуванні вугрів звичайних I–IV ступеня. Дослідження проводилося у чотирьох дерматологічних клініках Чехії з вересня 2011 року по серпень 2012-го. У дослідженні брали участь 83 пацієнти. Лікування тривало 6 міс та передбачало чотири клінічних обстеження та фотодокументування. Дослідження продемонструвало ефективну дію терапії при папуло-пустульозному акне у 88 % пацієнтів. Погіршення спостерігалось у 1 пацієнта, який припинив участь у дослідженні. Стан 12 % пацієнтів залишився незмінним. Р-значення за критерієм Вілкоксона (критерій статистичної значимості) – різниця у середній кількості елементів висипки на момент включення у дослідження та під час підсумкового/четвертого обстеження становило $9,7 \cdot 10^{-12}$ у чоловіків та $2,18 \cdot 10^{-13}$ – у жінок, що відповідає статистично значущій різниці.

Ключові слова

Імуномодуляція, вугри звичайні, «Акневак» капсули.

Під терміном «імуномодуляція» маються на увазі зміни в імунній системі, спричинені різноманітними засобами, які активують або пригнічують імунітет. Такі препарати застосовують для формування бажаного рівня функціонування імунітету, від його підтримки (імунопотенціювання, імуностимуляція, імуновідновлення) до пригнічення (імунотолерантність, імуносупресія). Імуномодуляція полівалентними бактеріальними екстрактами викликає певну резистентність організму до збудників, які є їх складовими компонентами. Протягом останніх 20–30 років для таких препаратів частіше вживають термін «імуномодулятори», ніж термін «бактеріальні вакцини», що застосовувався раніше.

Серед імуностимулюючих препаратів є: препарати тваринного походження (трансфер-фактори, гормони, компоненти крові), похідні бактерій (різноманітні полівалентні вакцини, автовакцини, ДНК-вакцини), синтетичні імуномодулятори і компоненти рослинного походження (глюкани, пектини, флавоноїди, вітаміни, нуклеотиди).

Формування специфічного імунного захисту шляхом застосування різних видів бактеріальних лізатів (наприклад, засобу під брендовою назвою «Акневак») за ефективністю формування резистентності організму можна порівняти з такою, що виникає при контакті з патогенними мікроорганізмами у формі природної стимуляції (при захворюванні) або штучним шляхом (при вакцинації).

Намагання людства посилити імунологічний захист організму тривають так довго, як і самі дослідження імунітету. Вони беруть свій початок на межі XIX та XX століть. Імена Пастера, Коха, Берінга пов'язані з започаткуванням імунології, головним чином, у вигляді профілактики з тяжкими інфекційними захворюваннями шляхом застосування активної вакцинації та пасивної (сироватки з антитілами) імунізації.

Щодо шкірних гнійничкових інфекцій, то на початку XX століття використовувати вакцинацію почали не тільки для профілактики, а й для лікування. Е. Райт продемонстрував, що принципи активної імунізації полягають не тільки у профілактиці, а також і у лікуванні, та почав вживати термін «вакциноterapia». Комплексний огляд

* Dermatologie pro praxi.— 2012.— Vol. 6 (4).— P. 178–182.

питань «вакцинотерапії» можна знайти у роботі К. Седлачека (K. Sedlacek) (1937). У 1909 р. О. Флемінг привернув увагу до патогенної ролі так званих «вугрових бактерій» у розвитку пустульозного та вузлуватого акне, а також наголосив на важливості застосування атенуєваних лабораторних штамів для парентеральної імунізації.

Модуляція імунних механізмів засобу під брендовою назвою «Акневак», розробленого у співпраці зі спеціалістами медичного факультету Університету Палацького в місті Оломоуц, — один із можливих варіантів підвищення загального імунітету організму, головним чином, шкіри. Ця бактеріальна вакцина для лікування вугрів звичайних, запатентована у 1992 р., № 277674, виробляється компанією «Біовета а. с.» (Bioveta, a. s.), м. Івановіце-на-Гане. «Акневак» виробляється за найсучаснішими методиками біотехнології та очищення. Він містить комбінацію очищених лізатів трьох бактеріальних штамів (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*), які є найбільш поширеними збудниками таких шкірних захворювань як вугрі звичайні, фурункульоз та мікробна екзема. В одній капсулі міститься 5 мг діючої речовини, приготованої шляхом ліофілізації інактивованих мікроорганізмів. Цей продукт можна застосовувати дорослим та дітям від 7 років. Перед застосуванням маленьким дітям, вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, слід проконсультуватися з лікарем. Механізм дії полягає, головним чином, в активації неспецифічного та специфічного імунітету та у пригніченні вироблення протизапальних цитокінів. «Акневак» призначають при папуло-пустульозному акне I–IV ступеня, перорально, одна капсула (5 мг) на добу протягом 10 днів з подальшою 20-денною перервою. Такої схеми слід дотримуватися протягом 6 міс (одна упаковка розрахована на 3 міс застосування). Рекомендується робити перерву у 2–6 міс між курсами застосування препарату в якості підтримуючої терапії. Навіть при відсутності у пацієнта симптомів з боку шкіри бажано застосувати 2–3 курси з інтервалом у 6 міс.

Мета клінічного дослідження — перевірити клінічну ефективність та переносність засобу під брендовою назвою «Акневак» через 6 міс застосування пацієнтам зі стійким папуло-пустульозним акне (ППА), ступінь I–IV. У ході обсерваційного, багатоцентрового дослідження вивчався вплив препарату на клінічний стан пацієнтів, які страждають на вугрі звичайні. Клінічна ефективність та дієвість лікування визначалися за кількістю папулопустул на тій стороні обличчя, яка при початковому огляді була визнана силь-

ніше ураженою, та за зміною ступеня акне протягом лікування. Оцінка здійснювалася після завершення лікування та протягом місяця після припинення застосування капсул «Акневак».

Критерії включення у дослідження: пацієнти — підлітки або дорослі чоловіки та жінки віком від 15 до 50 років з діагнозом стійкого ППА (ступінь I–IV) на обличчі.

Критерії виключення з дослідження: вагітність та годування груддю, прийом ізотретиноїну у попередніх 6 міс, прийом антибіотиків у попередніх 3 міс, прийом інших імуностимулюючих препаратів (імодин, імунонор, ізопринозин, лізати або екстракти мікроорганізмів, гомеопатичні засоби для зміцнення імунітету) у попередніх 3 міс, інші захворювання шкіри та обличчя, інші тяжкі захворювання (автоімунні захворювання, тяжкий імунодефіцит з нестачею антитіл у випадку замісної терапії імуноглобулінами).

Матеріали та методи

За період з вересня 2011 р. по серпень 2012 р. у клінічне дослідження були включені 83 пацієнти (48 (58 %) жінок та 35 (42 %) чоловіків), які страждають на папуло-пустульозне акне I–IV ступеня. Дослідження проводилося у клініці дерматовенерології університетської лікарні, район Виногради м. Прага (20 пацієнтів) та клініці дерматовенерології університетської лікарні та медичного факультету Університету Масарика, м. Брно (22 пацієнти); клініці дерматовенерології лікарні м. Їглава (22 пацієнти); відділенні дерматовенерології лікарні м. Оломоуц (20 пацієнтів).

Вік пацієнтів коливався від 15 до 44 років (середній вік — 21 рік у жінок та 18 років — у чоловіків). Тривалість захворювання становила від 1 року до понад 11 років, у середньому 3,5 року у чоловіків та 5 років у жінок. Усі пацієнти підписали індивідуальну форму інформованої згоди. З 83 пацієнтів 81 завершили дослідження, тобто 97,6 % (1 жінку виключили з дослідження під час другого контрольного обстеження (K2) через відсутність бажання співпрацювати; 1 чоловік за власним бажанням припинив участь у дослідженні під час третього контрольного обстеження (K3) через очевидне погіршення результатів). Пацієнти приймали капсули «Акневак» протягом 6 міс (перорально, 1 капсула на добу протягом 10 днів з 20-денною перервою). Після огляду на візиті та включення у дослідження пацієнти підлягали чотирьом амбулаторним обстеженням, а саме: через 1 міс з початку лікування (K1), 3 міс (K2), 6 міс (K3) та протягом 1 міс після завершення лікування (K4), тобто через 7 міс після початку лікування.

Згідно з класифікацією Плевіґа (Plewig) та Кліґмана (Kligman) у зазначені контрольні моменти часу визначалася кількість папулопустул та здійснювалося фотодокументування. Протягом дослідження усі пацієнти застосовували місцеві комедолітичні засоби (адапален або азелаїнову кислоту) та бензоїлпероксид. Результати завжди оцінювалися на тій стороні обличчя, яка під час першого огляду була визначена сильніше ураженою. Під час кожного контрольного обстеження пацієнти оцінювали ефективність лікування за 4-бальною шкалою (1 – погіршення, 2 – відсутність змін, 3 – покращення, 4 – очевидне покращення). Під час кожного контрольного обстеження оцінювалася ефективність лікування, визначався ступінь акне за кількістю папулопустул, здійснювалося фотодокументування, оцінювалися можливі небажані ефекти, пацієнти заповнювали реєстраційну картку та здійснювали суб'єктивну оцінку лікування.

Під час 4-го контрольного обстеження (К4) стан пацієнта порівнювали зі станом (ступенем акне) під час першого візиту та оцінювали ефективність лікування на основі зміни ступеня таким чином:

- розрішення акне:вилікування;
- зменшення ступеня з IV та III до ступеня I: очевидне покращення;
- зменшення ступеня з IV до II: покращення;
- зменшення ступеня з IV до III: часткове покращення;
- зменшення ступеня з III до II: часткове покращення;
- зменшення ступеня з II до I: часткове покращення;
- збільшення на один ступінь або більше: погіршення;
- стан незмінний: відсутність змін.

Результати та обговорення

Порівняння кількості папулопустул на досліджуваній половині обличчя у чоловіків та жінок на вихідному рівні та під час 4 послідовних контрольних обстежень наведено на рис. 9 та в табл. 1 і 2. Аналіз показав, що зменшення середньої кількості папулопустул протягом періоду спостереження було статистично значущим як у чоловіків, так і у жінок. Найбільш виражене зменшення кількості папулопустул у чоловіків спостерігалось в період між першим обстеженням та К1, а також між К1 та К2. Зменшення середньої кількості папулопустул між першим оглядом та контрольним обстеженням після завершення дослідження через 7 міс (К4) має очевидну статистичну значущість (див. табл. 1).



Рис. 1. Пацієнтка М. до лікування



Рис. 2. Пацієнтка М. під час К4



Рис. 3. Пацієнт П. до лікування



Рис. 4. Пацієнт П. до лікування



Рис. 5. Пацієнт П. під час К3



Рис. 6. Пацієнт П. під час К4



Рис. 7. Пацієнтка Т. до лікування



Рис. 8. Пацієнтка Т. під час К4

У жінок найбільш значне зменшення відбувається між обстеженнями К2 та К3. Зменшення середньої кількості папулопустул між першим оглядом та контрольним обстеженням після завершення дослідження через 7 міс (К4) має очевидну статистичну значущість (див. табл. 2).

Результати лікування документально підтверджуються шляхом порівняння ступеня папулопустульозного акне у кожного пацієнта на момент першого огляду та під час подальших контрольних обстежень. Аналіз показав, що в процесі лікування у чоловіків відзначається статистично значуще посилення папулопустульоз-

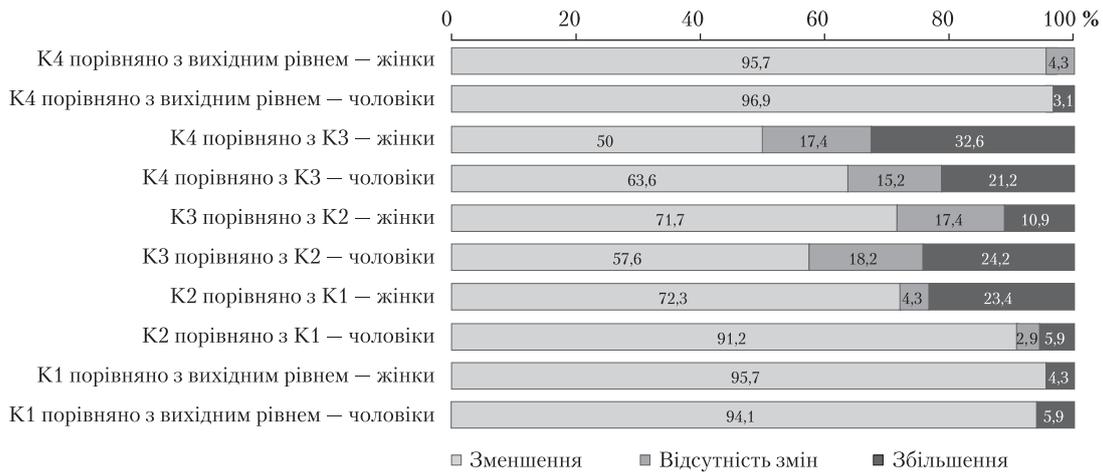


Рис. 9. Зміна кількості папулопустул (порівняння категорій змін)

Таблиця 1. Зміна кількості папулопустул (чоловіки)

Період між контрольними обстеженнями	p-Значення за критерієм Уїлкоксона	Висновок
Вихідний рівень – К1	0,0003	Різниця статистично значуща
К1–К2	0,0013	Різниця статистично значуща
К2–К3	0,0440	Різниця статистично значуща
К3–К4	0,0580	Різниця не статистично значуща
Вихідний рівень – К4	$9,7 \cdot 10^{-12}$	Різниця статистично значуща

Таблиця 2. Зміна кількості папулопустул (жінки)

Період між контрольними обстеженнями	p-Значення за критерієм Уїлкоксона	Висновок
Вихідний рівень – К1	0,0001	Різниця статистично значуща
К1–К2	0,0340	Різниця статистично значуща
К2–К3	0,0239	Різниця статистично значуща
К3–К4	0,9448	Різниця не статистично значуща
Вихідний рівень – К4	$2,18 \cdot 10^{-13}$	Різниця статистично значуща

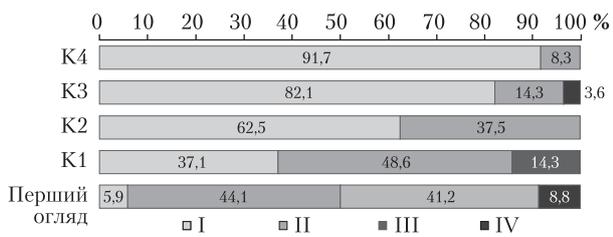


Рис. 10. Зміна ступеня акне (чоловіки)

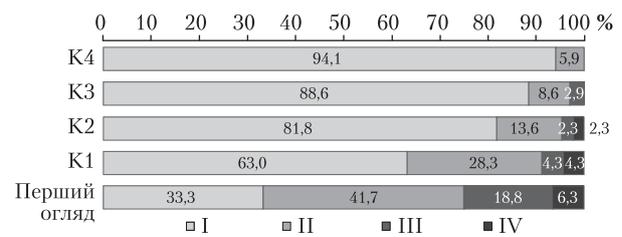


Рис. 11. Зміна ступеня акне (жінки)

ного акне I ступеня (перший огляд порівняно з К4: $p = 4,45 \cdot 10^5$) за рахунок решти більш тяжких (вищих) ступенів (рис. 10). Аналіз у групі жінок також показав, що в процесі лікування відзначається статистично значуще посилення папуло-пустульозного акне I ступеня (перший огляд порівняно з К4: $p = 0,029$) за рахунок решти більш тяжких (вищих) ступенів (рис. 11). У жінок ця тенденція менш очевидна, ніж у чоловіків. Це пояснюється тим, що понад 33 % пацієнток мали папуло-пустульозне акне I сту-

пеня під час першого огляду, тоді як у чоловіків цей показник становив лише 5,9 %. Враховуючи той факт, що результати під час останнього контрольного обстеження фактично однакові, можна зробити логічний висновок, що динаміка змін у жінок нижча, ніж у чоловіків.

Враховуючи оцінку ефективності застосування засобу «Акневак» згідно з зазначеною вище класифікацією (вилікування, очевидне покращення, покращення, часткове покращення, відсутність змін, погіршення) аналіз показав, що

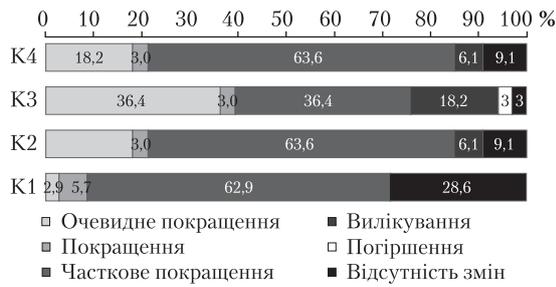


Рис. 12. Оцінка ефективності лікування порівняно з першим оглядом (чоловіки)

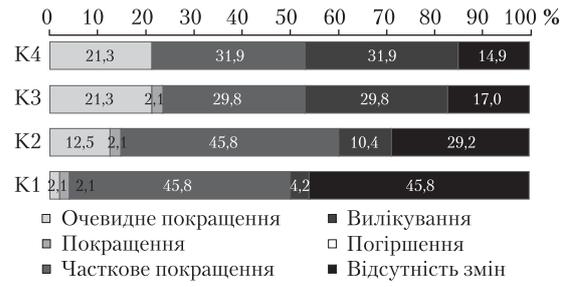


Рис. 13. Оцінка ефективності лікування порівняно з першим оглядом (жінки)

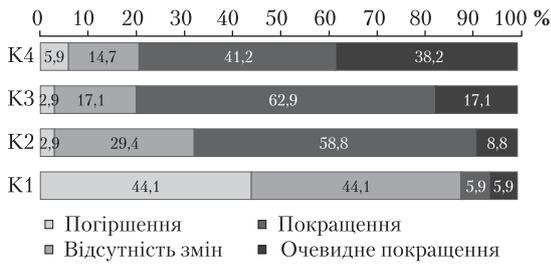


Рис. 14. Оцінка лікування пацієнтом (чоловіки)

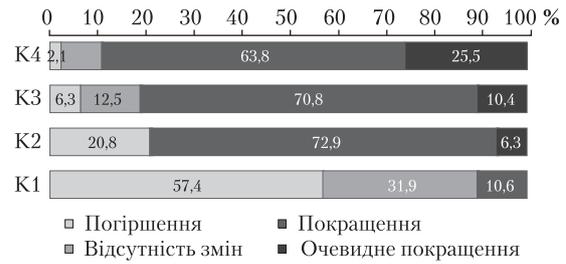


Рис. 15. Оцінка лікування пацієнтом (жінки)

найчастішими значущими результатами були «часткове покращення» та «очевидне покращення» (рис. 12, 13). Під час 4-го контрольного обстеження (через 1 міс після завершення лікування) було продемонстровано ефективну дію вакцинотерапії на папулопустули у 91 % чоловіків та 85 % жінок (у середньому 88 % пацієнтів). Погіршення було зареєстровано у одного пацієнта, який припинив лікування за власним бажанням під час обстеження К3. У 9,1 % чоловіків та 14,9 % жінок (у середньому 12 % пацієнтів) стан залишився незмінним. Р-значення за критерієм Уїлкоксона між першим оглядом та обстеженням К4 становить $9,7 \cdot 10^{-12}$ у чоловіків та $2,18 \cdot 10^{-13}$ у жінок (різниця має очевидну статистичну значущість).

Суб'єктивну оцінку лікування пацієнтами (за класифікацією: погіршення, відсутність змін, покращення, очевидне покращення) наведено на рис. 14 та 15. Що стосується чоловіків, очевидно, що під час обстеження К1 вони сприймають свій стан як погіршення або відсутність змін. Така ситуація триває навіть під час обстеження К2, хоча відчувається частковий перехід до більш високих оцінок. Ситуація чітко змінюється під час обстеження К3, ця тенденція підтверджується під час контрольного обстеження К4, коли

пацієнти оцінюють свій стан переважно як покращення або очевидне покращення (див. рис. 14). Позитивні оцінки переважають під час обстежень К3 та К4, при цьому під час контрольного обстеження К4 (р = 0,0006) позитивну оцінку дають 79,4 % пацієнтів, негативну — 20,6 % (відсутність змін). У групі жінок суб'єктивною оцінкою лікування під час контрольного обстеження К1 є відсутність змін або навіть погіршення. На відміну від чоловіків ситуація радикально змінюється під час контрольного обстеження К2, коли переважають оцінки «покращення» та «очевидне покращення» (див. рис. 15). Така статистично значуща позитивна оцінка триває до контрольного обстеження К4, під час якого позитивну оцінку дають 89,4 % пацієток (р = $6,7 \cdot 10^{-8}$), негативну — 10,6 % (відсутність змін). Можна стверджувати, що позитивні оцінки у чоловіків починають переважати на одне контрольне обстеження пізніше, ніж у жінок.

Висновки

Враховуючи результати дослідження впливу засобу під брендовою назвою «Акневак» у формі капсул на папулопустули, його можна вважати ефективним препаратом і рекомендувати як складову частину комплексного лікування вугрів.

Статтю надано компаніїю «Zdravo»

Список літератури

1. Bartunkova J. Bakteriální imunomodulatory (Bacterial Immunomodulators) // *Causa Subita*.— 2003.— Vol. 6 (10).— P. 384–386.
2. Bystron J. Perorální bakteriální imunomodulatory a medicína založená na důkazech (Peroral bacterial immunomodulators and evidence-based medicine) // *Allergy*.— 2003.— Vol. 5 (4).— P. 284–290.
3. Bystron J. Kdy a jak používat bakteriální imunomodulatory? (When and how to use bacterial immunomodulators?) // *Czech-Slovak Pediatrics*.— 1997.— Vol. 52 (3).— P. 157–162.
4. Koukalova D., Viktorinova M. Perorální vakcinoterapie v dermatologii (Peroral vaccine therapy in dermatology) // *Epidemiol. Microbiol. Immunol.*— 1995.— Vol. 44 (1).— P. 36–43.
5. Viktorinova M., Koukalova D., Karlova L. et al. Porovnávací studie výsledku léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 1. Hodnocení léčebného účinku (Comparative study of results of therapy of acne by vaccines and system antibiotics. 1. Assessment of therapeutic effect.) // *Ces-slov. Derm.*— 2005.— Vol. 80 (4).— P. 224–228.
6. Loveckova Y., Koukalova D., Viktorinova M. et al. Porovnávací studie výsledku léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 2. Charakteristika bakteriálních kmenů izolovaných z ložisek akné a jejich rezistence na antibiotika (Comparative study of results of therapy of acne by vaccines and system antibiotics. 2. Characteristics of the bacterial strains isolated from acne focus and their resistance to antibiotics) // *Ces-slov. Derm.*— 2007.— Vol. 82 (2).— P. 82–86.
7. Viktorinova M., Koukalova D. Nase zkušenosti s vakcinační léčbou akné. 3. Perorální tabletové vakcíny (Our experience of vaccination therapy of acne. 3. Peroral tablet vaccines) // *Ces-slov. Derm.*— 1997.— Vol. 69 (4).— P. 175–178.
8. Viktorinova M., Koukalova D., Karlova L. et al. Porovnávací studie výsledku léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 1. Hodnocení léčebného účinku. (Comparative study of results of therapy of acne by vaccines and system antibiotics. 1. Assessment of therapeutic effect.) // *Ces-slov. Derm.*— 2005.— Vol. 80 (4).— P. 224–228.
9. Vohradnikova O., Bednar M., Kratochvilova M. et al. Perorální vakcíny v léčbě akné (Peroral vaccines in therapy of acne) // *Ces-slov. Derm.*— 1991.— Vol. 66 (2).— P. 95–102.
10. <http://www.bioveta.cz/cs/humanni-divize/acnevac/acnevac-pribalova-informace>.

Ярмила Рудькова¹, Иржи Пасека², Павел Лишка²

¹Клиника дерматовенерологии медицинского факультета Университета Масарика и университетская больница, Брно-Богунце, Чехия

²Компания «Лидинг Клиникал Рисерч а. с.», Прага, Чехия

Результаты клинического исследования применения средства «Акневак» у пациентов, страдающих на угри обыкновенные

Приведены результаты клинического исследования эффективности средства под брендовым названием «Акневак» в форме капсул при лечении угрей обыкновенных I–IV степени. Исследование проводилось в четырех дерматологических клиниках Чехии с сентября 2011 года по август 2012-го. В исследовании принимали участие 83 пациента. Лечение продолжалось 6 мес и предусматривало четыре клинических обследования и фотодокументирование. Исследование показало эффективное действие терапии при папуло-пустулезном акне у 88 % пациентов. Ухудшение наблюдалось у 1 пациента, который прекратил участие в исследовании. Состояние 12 % пациентов осталось неизменным. Р-значение по критерию Вилкоксона (критерий статистической значимости) — разница в среднем количестве элементов сыпи на момент включения в исследование и во время итогового/четвертого обследования составило $9,7 \cdot 10^{-12}$ у мужчин и $2,18 \cdot 10^{-13}$ — у женщин, что соответствует статистически значимой разнице.

Ключевые слова: иммуномодуляция, угри обыкновенные, «Акневак» капсулы.

Yarmila Rulkova¹, Irzhi Paseka², Pavel Lishka²

¹*Dermatovenerology Clinic of Medical Faculty of University of Masaryk and University Hospital, Brno-Bogunice, Czech Republic*

²*Liding Clinical Research a. s., Prague, Czech Republic*

Results of clinical research on therapy with Acnevac® in patients with acne vulgaris

The article presents the results of clinical research on effectiveness of *Acnevac*® cps in the therapy of grade I — grade IV acne vulgaris. The research was conducted at four dermatological clinics in the Czech Republic from September 2011 to August 2012. The total number of patients under study was 83. The treatment lasted six months and involved four clinical examinations and photodocumentation. The research demonstrated the efficacy of therapy for papulopustules acne in 88 % of patients. Worsening was noted in one patient who discontinued from the study. The condition of 12 % of patients remained unchanged. The p-value of Wilcoxon test (criterion of statistical significance) — the difference in the average number of elements of rash at the time of enrollment and during the final/fourth survey was $9.7 \cdot 10^{-12}$ in men and $2.18 \cdot 10^{-13}$ — in women, which corresponds to a statistically significant difference.

Key words: immunomodulation, acne vulgaris, *Acnevac*® cps. □

Дані про автора:

Ярміла Рудькова, доц., д. мед. н.

62500, Чехія, м. Брно-Богуніце, вул. Їглавська, 20

E-mail: rulkova@fnbrno.cz