

ВУГРІ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ЛІКУВАННЯ

M. J. Rothe, J. M. Grant-Kels
Acne: Update on Therapeutic Choices
Consultant 1999; (Apr.): 1061–1080

Прості вугрі (acne vulgaris) є одним з найчастіших та найбільш психологічно травмуючих шкірних захворювань. Вони уражають більш ніж 80% підлітків та приблизно 5% дорослих віком від 25 до 44 років.

Як звичайно, вугрі з'являються у пубертатному віці та уражають лице, спину та верхню частину грудної клітки. Т. зв. вугрі дорослих можуть виникати в жінок від 25 аж до 40 років, стан часто загострюється залежно від менструального циклу, їх локалізація переважно обмежується лінією нижньої щелепи.

На щастя, більшість хворих можна ефективно лікувати за допомогою багатьох наявних ліків. Застосування простих безрецептурних ліків може бути достатнім при помірних вуграх, які не супроводжуються рубцюванням. Однак завжди необ-

Патогенез вугрів

У відповідь на дію андрогенів сальні залози, які пов'язані з волосяними фолікулами, утворюють та виділяють шкірне сало в основу волосяного фолікула. Propionibacterium asnes містяться глибоко у фолікулі; ці мікроорганізми продукують ліпази, які розщеплюють шкірне сало на вільні жирні кислоти. Вільні жирні кислоти подразнюють вистилку фолікула. Таке подразнення призводить до гіперпроліферації фолікулярного епітелію, затримки рогового шару (stratum corneum) і, насамкінець, до утворення мікрокомедону. Такий мікрокомедон – це мікроскопічний закритий фолікул, який є попередником усіх вугрових уражень – як незапальних, так і запальних. Незапальні вугрові ураження можуть бути закритими (з білим вершком) та відкритими (з чорним вершком). Закриті комедони утворюються, коли мікрокомедони збільшуються в об'ємі. Такі ураження іноді важко побачити, проте класично вони мають вигляд малих, блідих, ледь підвищених над поверхнею шкіри папул. Їхній вміст заблокований мікроскопічним, щільно закритим отвором. Відкриті комедони, навпаки, мають широко дилатовані отвори, через які вміст фолікула можна видавити. Коли фолікулярна епітеліальна стінка мікрокомедонів та закриті комедони розриваються, то утворюються запальні папули, пустули та вузлики. Папули та пустули є наслідком запалення, індукованого вмістом фолікула в поверхневому шарі дерми; навпаки, при розвиткові запалення в глибокому шарі дерми виникають вузлики та кісти. P. asnes також частково стимулюють запалення виробленням хемотактичного фактору для нейтрофільних лейкоцитів.

Таблиця 1.
Огляд поширених препаратів проти вугрів

| Препарат | Покази | Механізм дії | Можливі побічні ефекти |
|--------------------------------|---|---|--|
| Третиноїн, адапален, тазаротен | Комедональні вугрі; легкий, середньої важкості та важкий перебіг запальних вугрів | Нормалізують фолікулярну проліферацію та гіперкератоз; комедолітичний; адапален має протизапальну дію | Простий дерматит, фотосенсибілізація, імовірна тератогенність |
| Бензоїлу пероксид | Комедональні вугрі; легкий, середньої важкості та важкий перебіг запальних вугрів | Комедолітичний, антибактеріальний | Простий та алергічний контактний дерматит, канцерогенність у тварин |
| Азелаїнова кислота | Комедональні вугрі; легкий, середньої важкості та важкий перебіг запальних вугрів | Нормалізує кератинізацію; комедолітичний; антибактеріальний; протизапальний; інгібітор тирозинази | Простий дерматит; рідко гіпопігментація |
| Місцеві антибіотики | Легкий, середньої важкості та важкий перебіг запальних вугрів | Антибактеріальний, протизапальний | Простий дерматит, поява антибіотикорезистентних штамів <i>Propionibacterium asnes</i> , псевдомембранозний коліт (тільки кліндаміцин) |
| Пероральні антибіотики | Середньої важкості та важкий перебіг запальних вугрів; також можна в окремих випадках легкого перебігу запальних вугрів | Антибактеріальний, протизапальний | Загальні: розлади ШКК, поява антибіотикорезистентних штамів <i>Propionibacterium asnes</i> , фолікуліт, викликаний грам-негативними бактеріями, зниження ефективності ОК; специфічні: тетрациклін може призводити до фотосенсибілізації та постійної зміни кольору зубів, коли призначати в період росту зубів; міноциклін може призводити до гіперпігментації (вугревих рубців, передньогомілкової ділянки, слизівки рота), вестибулотоксичність, медикаментозний вовчак, реакції гіперчутливості |
| Ізотретиноїн | Виражені вузлико-кістозні вугрі, папуло-пустульозні вугрі, які є стійкими до традиційного лікування або ж швидко рубцюються | Нормалізує фолікулярну проліферацію та гіперкератоз; пригнічує продукцію шкірного сала; антибактеріальний, протизапальний | Тератогенність, сухість шкіри та слизових оболонок, фотосенсибілізація, змінений ліпідний профіль, гепатит, загострення вугревого висипання на початку лікування |

ШКК — шлунково-кишковий канал; ОК — оральні контрацептиви

* — для жінок, які будуть приймати ОК для лікування вугрів, рекомендують консультацію гінеколога.

Продовження таблиці 1.

| | | | |
|---------------|---|--------------------------------------|--|
| ОК* | Пацієнтка хоче розпочати прийом ОК з метою контрацепції; вугрі, стійкі до традиційного лікування, нерегулярні менструації, ознаки андроген-залежного захворювання шкіри | Пригнічує продукування шкірного сала | Специфічні: андрогенні вугрі, алопеція, артеріальна гіпертензія, гірсутизм, зміни метаболізму ліпопротеїдів, збільшення ваги тіла; загальні: див. інструкцію до препарату та/або проконсультуйтеся з гінекологом |
| Спіронолактон | Вугрі, пов'язані з менструальним циклом, лікування другого ряду для жінок з вуграми, які не піддаються традиційному лікуванню, вугрі дорослих | Пригнічує продукування шкірного сала | Чутливість молочних залоз, нерегулярні менструації, фемінізація плоду чоловічої статі, діуретичний ефект |

хідний патогенетично обґрунтований індивідуальний підхід до лікування, оскільки виникнення вугрів може залучати багато різних механізмів.

У цій статті ми обговоримо патогенез та лікування вугрів. Ми зосередимо увагу на показах, перевагах та недоліках численних препаратів проти вугрів, зокрема синтетичних місцевих ретиноїдів, бензоїлу пероксиду, азелаїнової кислоти, місцевих та пероральних антибіотиків, ізотретиноїну та спіронолактону.

Загальний огляд лікування

Навчання пацієнта допоможе зменшити тривогу, поліпшити піддатливість до лікування та розвіяти різні міфи. Після попереднього огляду хворого ми коротко пояснюємо механізм хвороби (вставка) та розповідаємо про наявні варіанти лікування залежно від механізму дії, яким ліки блокують етапи формування вугрів (табл. 1). Ми також обговорюємо можливі побічні ефекти лікування. Насамкінець ми добираємо індивідуальне лікування залежно від об'єктивних ознак у хворого, супутньої патології, прийому інших ліків, вагітності, імовірності дотримання хворим режиму та схеми лікування (табл. 2).

Таблиця 2.
Рекомендовані схеми лікування вугрів

| |
|---|
| Комедональні вугрі |
| Місцеві ретиноїди у вигляді монотерапії або в комбінації з одним або кількома препаратами: бензоїлу пероксидом, азелаїновою кислотою, саліциловою кислотою, гліколевою кислотою |
| Папуло-пустульозні вугрі з перебігом легкого та середнього ступеня важкості |
| Перераховані вище ліки в комбінації з місцевими антибіотиками. Якщо ефекту немає, то додати тетрациклін по 500 мг двічі на день або доксициклін 100 мг один раз на день |
| Вугрі з вираженим запаленням або вузлико-кістозні вугрі |
| Як вище, але доксициклін приймати по 100 мг двічі на день. Якщо ефекту немає, то додати ізотретиноїн, ОК, спіронолактон |

Механізми лікування вугрів

Гормональна терапія. Більшість пацієнтів з вуграми мають нормальні рівні циркулюючих периферичних андрогенів, які перетворюються у дигідротестостерон на рівні органів-мішеней. Загалом ендокринологічне обстеження ми проводимо тільки в дівчат і жінок з ознаками вірилізації (таких як гірсутизм та виникнення залосин за чоловічим типом), неплідністю та нерегулярними менструаціями.

Навіть у пацієнок з нормальними рівнями периферичних андрогенів гормональну терапію (передусім оральними контрацептивами (ОК) та спіронолактоном) можна призначити за таких умов:

- ◆ пацієнтка уже приймає ОК або планує приймати їх з метою контрацепції. ОК з відносно високим рівнем прогестерону можуть фактично сприяти розвитку вугрів, оскільки прогестерон має андрогенний ефект. Отже, у пацієнок з вуграми надають перевагу призначенню ОК з більшим вмістом естрогенів, оскільки вони пригнічують продукування шкірного сала (секрет сальних залоз шкіри);
- ◆ вугрі виникли в дорослому віці. Ця форма вугрів часто добре піддається лікуванню спіронолактоном, який діє як периферичний антиандроген шляхом конкурентного блокування цитозольних рецепторів для дигідротестостерону на рівні органів-мішеней; наслідком цього є зменшення вироблення шкірного сала;
- ◆ вугрі у пацієнтки не піддаються традиційному лікуванню пероральними антибіотиками та місцевими препаратами;
- ◆ результати лабораторних обстежень є нормальними, однак хвора має нерегулярні менструації або ознаки андроген-залежної хвороби шкіри.

Розвитку вугрів можуть сприяти сильніше зв'язування дигідротестостерону з його рецепторами або підвищене перетворення нормальних концентрацій прекурсорів андрогенів до дигідротестостерону на рівні рецепторів.

Спроби місцевої гормональної терапії досі не були успішними.

Негормональне пригнічення продукції шкірного сала. Ізотретиноїн, пероральний синтетичний аналог вітаміну А, є потужним противугровим препаратом. Його дія реалізується через кілька механізмів, одним з яких є зменшення сальних залоз, що спричинює зниження продукування шкірного сала. Поки що були невдалими спроби пригнічення продукування шкірного сала шляхом місцевого застосування ліпідів, щоб забезпечити негативний зворотний зв'язок з сальними залозами.

Нормалізація фолікулярної проліферації та гіперкератозу. Ізотретиноїн та місцеві синтетичні аналоги вітаміну А запобігають швидкій фолікулярній проліферації, асоційованій з вуграми. Азелаїнова кислота також має антикератинізуючий ефект. Місцеві ретиноїди, азелаїнова кислота, бензоїлу пероксид, гліколева кислота, саліцилова кислота, натрію сульфациламід та сірковмісні лосьйони мають комедолітичну дію. Багато експертів вважають, що місцеві ретиноїди є основним методом лікування всіх пацієнтів з вуграми, оскільки вони діють безпосередньо на мікрокомедони — попередники всіх вугрових уражень.

Антибактеріальні та протизапальні препарати. Місцеві еритроміцин, кліндаміцин, натрію сульфациламід та сірка, а також оральні антибіотики (як звичайно, тетрацикліни або еритроміцин) є не тільки антибактеріальними, а й протизапальними засобами, оскільки вони пригнічують хемотаксис нейтрофілів. Бензоїлу пероксид та азелаїнова кислота також мають антибактеріальну дію. Ізотретиноїн пригнічує *Propionibacterium acnes* та грамнегативні бактерії, а також має протизапальні властивості, проте він може сприяти розвитку *Staphylococcus aureus*. Азелаїнова кислота та адапален можуть мати протизапальний ефект.

Терапевтичний арсенал

Місцеві ретиноїди. Крем, гель та розчин третиноїну донедавна були єдиними місцевими препаратами ретиноїдів, наявними для лікування вугрів. Незважаючи на високу терапевтичну ефективність, оригінальні форми випуску третиноїну (0,05% та 0,1% крем, 0,025% та 0,01% гель та розчин, яких випускають під торговою назвою *Retin-A*) могли викликати сильне подразнення, особливо у світлих пацієнтів з чутливою шкірою.

Загалом оригінальні креми менше викликали подразнення шкіри, ніж розчин та гель. Однак крем може бути надто зволожувальним в окремих пацієнтів з вуграми та жирним типом шкіри. Подразнення шкіри можна зменшити шляхом нанесення препарату кожен третій вечір перші кілька разів, потім через день протягом 1–2 тижнів, а тоді щодня на ніч при добрій толерантності.

Досягнення в лікуванні третиноїном суттєво знизили імовірність шкірного подразнення. Першим кроком було створення 0,025% крему *Retin-A* зі зменшеною концентрацією третиноїну. Згодом були виготовлені третиноїн у вигляді 0,025% крему та 0,025% гелю під торговою назвою *Avita*. Препарати *Avita* виготовлені на основі рідких полімерів. Також недавно став доступним мікросферичний 0,1% гель третиноїну (*Retin-A Micro*), в якому третиноїн входить до складу губчастих акрилатних кополімерних сфер.

Сучасні препарати *Avita* та *Retin-A Micro* є системами поступового сповільненого вивільнення активної речовини, призначеними для того, щоб знизити подразнення шкіри шляхом обмеження пенетрації препарату в сальні фолікули та поверхневий шар епідермісу. Дослідження, у яких порівнювали *Avita* та 0,025% *Retin-A*, засвідчили, що креми мають схожі ефективність та ступінь подразнення шкіри; гелі мають схожу ефективність, але *Avita* був менш подразнюючим, ніж *Retin-A*.

Сучасними місцевими ретиноїдами, які призначають для лікування вугрів, є 0,1% гель та 0,1% розчин адапалену, 0,05% та 0,1% гель тазаротену. У клінічних дослідженнях до гелю адапалену пацієнти мали ліпшу толерантність, ніж до 0,025% крему і гелю *Retin-A*, а розчин адапалену та 0,025% гель *Retin-A* були подібними за ефективністю та ступенем подразнення шкіри. Дослідження засвідчили, що гель адапалену мав однакову або більшу ефективність, ніж 0,025% гель *Retin-A*.

Гель тазаротену також показаний для лікування псоріазу; нині лікарі мають більший досвід застосування цього препарату при цій хворобі, ніж при вуграх. Тазаротен може сильно подразнювати шкіру, він є найліпшим для пацієнтів з жирним типом шкіри, які мають сильно виражені комедональні вугрі.

Вибір лікування. Вибір місцевого ретиноїду залежить від багатьох факторів, зокрема від досвіду застосування пацієнтом ретиноїдів у минулому, схильності шкіри до подразнення, клінічного досвіду лікаря. Якщо ваш пацієнт у минулому отримав позитивний ефект від застосування “старших” ретиноїдів (третиноїн), то ліпше продовжувати лікування ними, ніж змінювати препарат на новіший.

Запропонуйте хворому зразки різних типів 0,025% крему третиноїну, а також мікросферичний гель третиноїну та гель адапалену — хворий з чутливою шкірою сам визначить, який препарат найменше подразнює шкіру. Пацієнтам із жирним типом шкіри гель ліпше підходить, ніж крем, іноді вони надають перевагу ретиноїдному розчину; особливо низькі подразнювальні властивості має розчин адапалену.

Застосування. Оригінальні форми крему, гелю та розчину третиноїну хворі ліпше толерують (менше поколювання і печіння), коли їх застосовувати приблизно через 30 хвилин після миття обличчя на ніч. Порадьте вашим пацієнтам застосовувати адапален, мікросферичний гель третиноїну, *Avita* та тазаротен відразу після миття обличчя за допомогою м'якого мила.

Усі місцеві ретиноїди можуть потоншувати роговий шар шкіри, що посилює проникнення інших місцевих ліків та підвищує імовірність опіків та обвітрення обличчя. Зверніть увагу ваших пацієнтів на те, що місцеві ретиноїди на початку лікування можуть загострювати перебіг запальних вугрів.

Окремі дослідження засвідчили ефективність азелаїнової кислоти у вигляді монотерапії для лікування вугрів легкої та середньої важкості перебігу. Її ефективність була схожою до 0,05% крему третиноїну, 5% бензоїлу пероксиду та місцевого 2% еритроміцину. Суттєву ефективність при лікуванні вугрів легкого перебігу має застосування двічі на день комбінації азелаїнової кислоти з бензоїлу пероксидом. У важких випадках азелаїнову кислоту можна поєднувати з іншими місцевими та оральними антибіотиками.

На початку лікування азелаїнова кислота може викликати поколювання та сухість шкіри, до яких пацієнт звикає без потреби відміни препарату. Виробники препарату попереджають пацієнтів із темною шкірою про імовірність гіпопігментації.

Переклад *Федора Юрочка*

Reprinted with kind permission of "Consultant"

Закінчення у наступному числі журналу