

Переваги комбінації ізотретиноїну та левоцетиризину в лікуванні акне: огляд рандомізованого дослідження

Акне є надзвичайно поширеним дерматологічним станом, який негативно впливає на здоров'я та психологічний добробут пацієнтів. Ефективні препарати для боротьби з акне, як-от ізотретиноїн, мають низку серйозних побічних ефектів, а також часто зумовлюють погіршення стану шкіри на початку лікування, що може спричинити поганий комплаєнс пацієнтів і самовільну відміну препарату.

Антигістамінні лікарські засоби, такі як левоцетиризин, можуть мати синергічний із ретиноїдами ефект, згладжуючи характерні для них небажані реакції. Блокатори H_1 -рецепторів інгібують активність медіаторів запалення, зменшують свербіж, набряки й еритему шкіри, знижують продукцію себуму та мінімізують індуковані мастоцитами фібротичні, а також рубцеві зміни.

Вульгарне акне є одним із найчастіших дерматологічних захворювань та зустрічається приблизно у 80% підлітків (Perkins, Cheng et al., 2011; Bhate, Williams, 2012). Акне негативно впливає як на фізичний, так і на психологічний добробут пацієнтів. Найефективнішими терапевтичними агентами для боротьби з акне вважаються ретиноїди, зокрема ізотретиноїн. Механізмом дії ізотретиноїну є зниження продукції себуму та зменшення розмірів сальних залоз (Kurokawa, Danby, Ju et al., 2009; Knutsen-Larson, Dawson et al., 2012). Проте лікування ізотретиноїном має призначатися з обережністю і потребує ретельного моніторингу з огляду на можливість виникнення досить серйозних побічних ефектів (тератогенних, шкірних, психіатричних). Серед небажаних ефектів ізотретиноїну на початку лікування слід виокремити можливе підсилення акне, що може зумовити самовільну відміну препарату пацієнтом (Ellis and Krach, 2001; Strauss, Krowchuk, Leyden et al., 2007). Для попередження та згладження таких небажаних реакцій можуть використовуватися як корекція дозування ізотретиноїну, так і впровадження допоміжних лікарських засобів. Серед можливих альтернативних препаратів для лікування акне перспективним варіантом є антигістамінні засоби. Медіатор запалення гістамін відіграє важливу роль в імунному компоненті розвитку акне (Artuc, Steckelings et al., 2002). *Propionibacterium acnes* вважається головним мікроорганізмом, що спричиняє акне. В процесі своєї життєдіяльності *P. acnes* змінює мікросередовище сальної залози та фолікулу акне так, що це сприяє продукції гістаміну та гістаміноподібних речовин. Отже, гістамін – важлива ланка в розвитку акне-асоційованого свербіжу, спричиненого *P. acnes* (Yee, Cunliffe, 1994). Крім того, що свербіж є частим супутнім симптомом, він може бути ускладненням терапії акне (Reich, Trybucka, Tracinska et al., 2008).

У дослідженні, проведеному *in vitro*, в сальних залозах були виявлені H_1 -гістамінові рецептори (Pelle, McCarthy, Selmann et al., 2008). Під час цього дослідження застосування H_1 -антигістамінних препаратів значно знизило секрецію сквалену себоцитами. В такий спосіб була продемонстрована перспективність антигістамінних

препаратів як інгібіторів продукції себуму в лікуванні акне.

Іншими важливими позитивними ефектами використання інгібіторів H_1 -гістамінових рецепторів у боротьбі з акне є зниження тривожності в пацієнтів, котрі приймають седативні антигістамінні препарати, а також протидія фібротичним і рубцевим змінам, індукованим мастоцитами (Yavari, 2006; Yukselen, Karaoglu, Ozutemiz et al., 2004).

Левоцетиризин дигідрохлорид – потужний інгібітор гістамін-асоційованого свербіжу, а також алергічних реакцій I типу, опосередкованих IgE. Перевагами левоцетиризину є швидка абсорбція, стрімкий початок дії лікарського засобу, а також тривала блокада H_1 -рецепторів (Popov, Dumitrascu et al., 2006).

Отже, антигістамінні препарати не лише ефективно знижують запалення, що лежить в основі акне, а й нормалізують ліпогенез у себоцитах сальних залоз. Завдяки своїй себорегулювальній та протисвербіжній дії інгібітори H_1 -гістамінових рецепторів є перспективними препаратами для комбінованої терапії акне. Антигістамінні засоби дозволяють зменшити прояви побічних реакцій, зумовлених ретиноїдами, а також підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Нижче наводимо результати нещодавнього клінічного дослідження, метою якого була оцінка ефективності та безпеки комбінованої терапії ізотретиноїном і левоцетиризином порівняно з монотерапією ізотретиноїном (Pandey, Agrawal, 2019).

Дизайн і методи клінічного дослідження

Pandey та Agrawal опублікували результати рандомізованого контрольованого дослідження, в якому взяли участь 100 пацієнтів (по 50 у кожній групі) з акне середнього та важкого ступеня вираженості. Критеріями виключення були вік <18 років; для пацієнток – вагітність, лактація, планування вагітності (в зв'язку з тератогенним впливом ізотретиноїну); системні захворювання, як-от хронічні хвороби печінки, нирок, дисліпідемії; одночасне використання інших препаратів для боротьби з акне; інші дерматологічні захворювання, що потребували одночасного лікування; вираженість акне <19 балів за глобальною системою оцінки акне (Global Acne Grading System, GAGS) (Doshi, Zaheer, Stiller, 1997).

Учасників дослідження рандомно розподілили на дві групи. Пацієнти групи А приймали ізотретиноїн у загальному дозуванні 0,5-0,6 мг/кг/добу (в капсулах по 10 мг і 20 мг), розподіленому на два прийоми, під час або після їжі, а також 5 мг левоцетиризину перед сном. Учасники групи В приймали лише ізотретиноїн у загальному дозуванні 0,5-0,6 мг/кг/добу, розподіленому на два прийоми, під час або після їжі.

Медична історія пацієнтів була задокументована в спеціальній формі. Перед початком випробування пацієнтам провели такі аналізи, як загальний аналіз крові, дослідження функціональних показників печінки та ліпідограма натщесерце. Після завершення 8-го тижня дослідження в учасників визначали АЛТ, АСТ, тригліцериди. З метою оцінки ефективності та переносимості відповідних режимів лікування визначення ступеня й активності вугрової хвороби шкіри пацієнтів проводилося перед початком дослідження, а також кожні 4 тиж протягом 12 тиж. Під час випробування учасникам не дозволялося використовувати жодних топічних методів лікування акне, крім базового догляду (очищення та зволоження шкіри).

Клінічні дані щодо оцінки пацієнтів за шкалою GAGS, інтенсивності запальних процесів і загальної кількості вугрових елементів (макулярні ураження не бралися до уваги) були зібрані до початку дослідження, а також після завершення 4, 8 та 12 тиж. Первинні контрольні точки обраховували на основі процентного зменшення кількості балів за шкалою GAGS та числа шкірних уражень (запальних, незапальних, а також загальної кількості) після 12 тиж терапії (порівняно з даними до початку лікування). Для об'єктивної оцінки вираженості вугрових уражень до початку лікування та кожні 4 тиж проводилася фотодокументація; ці фотографії оцінював також незалежний дерматолог.

Кількісна та якісна оцінка вираженості проявів акне в учасників проводилася під час кожного візиту. Для цього застосовувалася 4-бальна шкала (0 нових елементів акне: 1 бал; до 5 нових елементів: 2 бали; 6-10 нових елементів: 3 бали; >10 нових елементів: 4 бали).

Під час дослідження проводилися документування та оцінка даних щодо появи й інтенсивності хейліту, сухості шкіри / слизових, еритеми обличчя, утворення лусочок, відчуттів печіння / свербіжу, носових кровотеч, випадіння волосся, фотосенсибілізації шкіри, змін нігтьової пластини, а також системних побічних явищ, як-от слабкість/втомлюваність, біль у кістках і суглобах, м'язові спазми. Безпечність та переносимість відповідної схеми лікування визначалися для всіх пацієнтів під час кожного візиту шляхом оцінки локальних симптомів (еритема, лускоутворення, сухість, печіння та свербіж шкіри) за 3-бальною шкалою, де 0 – відсутність, 1 – легкий ступінь, 2 – середній ступінь, 3 – тяжкий ступінь. Будь-який симптом чи ознака, класифіковані як «симптом тяжкого ступеня», були розцінені також як небажана реакція.

Результати клінічного дослідження

Всі етапи клінічного випробування вдалося пройти 80 учасникам: 41 пацієнту (82%) із групи комбінованої терапії та 39 учасникам (78%) із групи монотерапії ізотретиноїном. Серед 20 пацієнтів, які достроково припинили участь у дослідженні, 19 не змогли з'явитися на повторні візити з особистих причин; 1 учасник із групи А змушений був зупинити лікування через підвищення рівнів трансаміназ і тригліцеридів крові.

Після 12 тиж лікування спостерігалася значне зниження кількості та вираженості як запальних, так і незапальних вугрових елементів в обох групах. Порівняно з контрольною групою відсоткове зменшення кількості незапальних уражень у групі комбінованої терапії після 12 тиж лікування було значно вираженішим (63,2% у групі комбінованого лікування, 44,5% у групі монотерапії; $p=0,005$). Також спостерігалася схожа (але менш виражена) різниця у відсотковому зниженні кількості запальних уражень шкіри (75,9% у групі комбінованого лікування проти 62,7% у групі монотерапії; $p=0,010$). Закономірно, що зменшення загального числа шкірних уражень було значимішим у групі А (66 проти 48,7% у групі В; $p=0,002$).

Середня оцінка за шкалою GAGS у терапевтичній групі до початку лікування становила $29,52 \pm 3,861$, тоді як у контрольній групі цей показник склав $28,98 \pm 4,302$. В обох групах за результатами 12 тиж терапії середня кількість балів GAGS значно знизилася ($p=0,005$) – до $14,46 \pm 5,467$ (на 51,0%) у групі А та до $17,82 \pm 6,07$ (на 38,5%) у групі В.

У 14% учасників дослідження зі 100 на початковому етапі терапії відбулося підсилення проявів акне. Лише один із цих пацієнтів належав до групи ізотретиноїну та левоцетиризину; решта 13 учасників отримували лише ізотретиноїн. У всіх 14 пацієнтів погіршення стану шкіри було легким або середнього ступеня вираженості.

Висновки

Комбінація ізотретиноїну та левоцетиризину продемонструвала перевагу над монотерапією ізотретиноїном. У пацієнтів із групи левоцетиризину спостерігалися вираженіші позитивні зміни кількості й інтенсивності запальних і незапальних вугрових уражень шкіри (за хорошої переносимості та мінімальних побічних ефектів). Також левоцетиризин допоміг нівелювати характерне для терапії ретиноїдами погіршення акне в перші 10 днів лікування і зменшити утворення рубців постакне. Отже, левоцетиризин у комбінації з ізотретиноїном має синергічну дію в боротьбі з акне, одночасно підвищуючи ефективність терапії та прихильність пацієнтів до лікування.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакологічна група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A F09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі ідиопатичного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38