

## ВУГРІ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ЛІКУВАННЯ\*

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

**Місцеві антибіотики.** Численні розчини, гелі та тампони з еритроміцином та кліндаміцином, як звичайно, містять етиловий спирт як розчинник. Ці ліки є місцевими антибіотиками, які найчастіше виписують при запальних вуграх від легкого до важкого перебігу.

Спиртові препарати можуть подразнювати шкіру у пацієнтів, які мають спадково високочутливу шкіру або в яких виникло подразнення шкіри від застосування інших місцевих засобів (наприклад, ретиноїдів). Доступними є альтернативні антибіотикові препарати, наприклад, безспиртовий гель кліндаміцину, більш зволожувальний лосьйон кліндаміцину, мазь еритроміцину та лосьйон сульфацетаміду натрію з або без вмісту сірки.

Ваш вибір форми місцевого антибіотика може залежати від простоти та естетичності застосування. Окремі пацієнти вважають зручним застосування розчинів у пляшечках з роликковим наконечником, а інші переконані, що застосування того ж аплікаторного наконечника щодня протягом місяця несумісне з правилами гігієни.

Тампони, які схожі на спиртові серветки, легко носити з собою та застосовувати за межами дому, але окремі хворі вважають, що вони мають абразивний ефект. Інші пацієнти надають перевагу тонованим місцевим препаратам натрію сульфацетаміду та сірки як "лікувальній пудрі".

Застосування місцевих та пероральних антибіотиків пов'язане з небезпекою розвитку антибіотико-резистентних штамів *P. acnes*. Однак, як було сказано раніше, комбінація "бензоїлу пероксид — еритроміцин" протидіє розвитку еритроміцин-резистентних штамів.

Додавання цинку до розчину еритроміцину може посилити дію антибіотика.

Місцевий кліндаміцин рідко призводить до розвитку псевдомембранозного коліту.

**Пероральні антибіотики.** Ці препарати класично призначають у комбінації з місцевими ліками (антибіотики, ретиноїди, азелаїнова кислота та бензоїлу пероксид) для лікування запальних вугрів із середньої важкості та важким перебігом, а також виражених вузлико-кістозних вугрів. Пероральні антибіотики приймають протягом кількох місяців, а потім підтримують досягнутий ефект за допомогою тільки місцевого лікування.

Навіть у випадку легкого перебігу запальних вугрів можна почати з дво-тримісячного курсу пероральних антибіотиків, щоб отримати поліпшення якомога скоріше. Таке лікування може бути дешевшим та викликати меншу зневіру пацієнта у лікуванні. Зверніть увагу хворого, що може минути від трьох до шести тижнів, перш ніж він помітить якийсь ефект.

**Тетрацикліни** є пероральними антибіотиками, які найчастіше призначають при вуграх. Хоча тетрациклін є ефективним у більшості пацієнтів з легким та середньої важкості перебігом вугрів і недорогим, однак його слід приймати щонайменше двічі на день натще, оскільки препарат зв'язується з кальцієм, залізом та іншими полівалентними катіонами.

\* Закінчення. Початок у попередньому числі журналу.

*Міноциклін* та *доксициклін* є дуже ефективними при середньої важкості та важкому перебігу запальних вугрів. Вони можуть полегшити перебіг хвороби скоріше, ніж тетрациклін; ці ліки можна приймати разом з їжею один раз або двічі на день. Генеричні форми доксицикліну мають приблизно таку ж вартість, як і тетрациклін. Міноциклін залишається набагато дорожчим як від тетрацикліну, так і від доксицикліну.

Окремі дослідження засвідчили, що міноциклін та доксициклін мають однакову терапевтичну ефективність при вуграх, проте інші твердять, що перший антибіотик має певну перевагу. Результат лікування окремих форм вугрів поліпшується при зміні одного препарату на інший, однак залишається нез'ясованим, чи це є наслідком ефекту плацебо, поліпшення внаслідок продовження антибіотико-терапії взагалі, чи наслідком справді ліпшої терапевтичної ефективності.

Резистентність *P. acnes* до антибіотиків стає все частішою причиною невдачі лікування. Однак, незважаючи на широке застосування, резистентність до міноцикліну є рідкісною. Одне з досліджень засвідчило, що тоді як більшість тетрациклін-резистентних штамів мають перехресну резистентність до доксицикліну, вони все ж залишаються чутливими до міноцикліну.

Побічною дією усіх тетрациклінів є фотосенсибілізація. Проте доксициклін має суттєво більший фотосенсибілізуючий ефект, ніж міноциклін, щодо якого є лише окремі повідомлення про його фотосенсибілізуючу дію. Загалом ми радимо пацієнтам, які отримують потенційно фотосенсибілізуюче лікування, уникати або обмежити перебування на сонці між 10 і 15 годинами. Пацієнтам іноді важко знайти захисні протисонячні креми, які б не мали комедогенного ефекту, тому вкрай необхідними є козирок або крилатий капелюх. На жаль, пов'язка на голові або козирок можуть механічно сприяти розвитку вугрів.

Оскільки всі тетрацикліни можуть порушувати ріст зубів та кісток, то не призначайте їх дітям до восьми років та вагітним жінкам після першого триместру. Крім того, негайно відмініть препарат жінкам, які завагітніли під час прийому тетрацикліну.

Є повідомлення про псевдопухлину мозку як ускладнення лікування тетрацикліном. Сучасні повідомлення описують 12 пацієнтів, у яких виник псевдопухлинний синдром при лікуванні міноцикліном; у восьми з них симптоми почалися через два місяці після початку лікування цим препаратом.

Міноциклін рідко може призводити до патологічної пігментації вугрових рубців та інших ушкоджених ділянок по лінії ясен та в передньогомілковій ділянці. Також можливе ураження вестибулярного апарату.

Зростає кількість повідомлень у літературі про рідкісні, але серйозні побічні реакції на міноциклін. До них належать медикаментозно-індукований вовчак, автоімунний гепатит, реакції гіперчутливості (гарячка, висипання, ураження внутрішніх органів, наприклад, гепатит, лімфаденопатія чи хвороби крові) та сироваткова хвороба (гарячка, кропивниця або мультиформна еритема, артральгії, лімфаденопатія).

Реакції гіперчутливості та сироваткова хвороба можуть виникнути на початку курсу лікування, як звичайно, протягом першого місяця. Частіше повідомляють про ці побічні ефекти при лікуванні міноцикліном, ніж при лікуванні тетрацикліном чи доксицикліном.

Медикаментозно-індукований вовчак, іноді з супутнім гепатитом, виникає пізніше, як звичайно, після одного-двох років лікування. Ця хвороба рідко є наслідком застосування міноцикліну, а про її розвиток у хворих, які отримували тетрациклін чи доксициклін, повідомлень немає.

І тетрациклін, і міноциклін визначені як причина гепатиту, який виникає без появи інших побічних реакцій. Шапіро та ін. рекомендують утримуватись від призначення міноцикліну у пацієнтів, у яких є системний червоний вовчак (СЧВ), хво-

роби нирок чи печінки або ж сімейний анамнез СЧВ. Слід уникати антибіотиків групи тетрацикліну у пацієнтів та їх найближчих родичів, які мали в анамнезі випадки реакцій гіперчутливості на будь-який тетрациклін.

*Еритроміцин* також часто застосовують для лікування вугрів. Він не є фотосенсибілізуючим, його можна приймати з їжею, а також безпечно призначати дітям та вагітним жінкам. Проте еритроміцин часто асоціюється з шлунково-кишковими розладами, навіть при прийманні з їжею. Зверніть увагу, що еритроміцин-резистентні штами *P. acnes* є більш поширеними, ніж тетрациклін-резистентні штами.

*Лікування триметоприм-сульфаметоксазолом* (ТМП-СМК) окремі клініцисти зараховують до третього ряду, коли тетрацикліни та еритроміцин є неефективними. Однак ми уникаємо призначення ТМП-СМК у таких випадках, тому що це підвищує ризик фотосенсибілізації та алергічного висипання (включно з рідкісним, але загрозливим для життя токсичним епідермальним некролізом).

Грамнегативний фолікуліт є нечастим ускладненням довготривалої пероральної або місцевої антибіотикотерапії. Розвиток його слід підозрювати, коли виникає загострення вугрів (особливо навколо носа та рота) у пацієнтів, які отримували тривале лікування антибіотиками. У таких випадках треба призначити ампіцилін, ТМП-СМК чи ізотретиноїн.

При виписуванні пероральних антибіотиків ми рутинно не проводимо лабораторного моніторингу при розвитку побічних реакцій як на початку, так і протягом лікування. Однак коли виникають побічні реакції у хворих, які отримують міноциклін, ми дотримуємося рекомендацій Шапіро та його співпрацівників щодо виконання подальших досліджень:

- ◆ при *підозрі ранніх реакцій*: АлАТ, АсАТ, сечовина крові, рівень креатиніну, повний загальний аналіз крові, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки;
- ◆ при *підозрі пізніх реакцій*: титр протиядерних антитіл, АлАТ та АсАТ.

Суперечливими є дані про зниження пероральними антибіотиками ефективності ОК. Більшість досліджень доводять, що частота вагітності у жінок, які приймають ОК та антибіотики, є такою ж, як і в тих, хто приймає тільки ОК. Однак ми попереджуємо пацієнтку про це і радимо проконсультуватися з їхнім гінекологом або сімейним лікарем перед початком лікування обома засобами.

**Ізотретиноїн.** Як звичайно, цей препарат призначають пацієнтам з важким перебігом вузليко-кістозних вугрів, папуло-пустульозними вуграми, які не піддаються традиційному лікуванню або швидко рубцюються. Ізотретиноїн має багато потенційних побічних ефектів, тому потрібний суворий моніторинг у піддатливого пацієнта.

*Тератогенність.* Ізотретиноїн є потенційно тератогенним, він призводить до таких ускладнень, як дисморфія обличчя, патологія ЦНС і серця, передчасних пологів, спонтанного аборту та загибелі плоду. Жінці не можна планувати вагітність перед, під час та один місяць після лікування ізотретиноїном.

Необхідний інтенсивний протизаплідний контроль: жінкам треба застосовувати одночасно два види ефективної контрацепції щонайменше 1 місяць перед, під час та протягом 1 місяця після лікування ізотретиноїном. Не слід призначати ізотретиноїн жінкам, які, ймовірно, не будуть дотримуватися контрацепції. Виключіть вагітність тестом сечі або крові протягом 1 тижня перед початком лікування та виконуйте такі тести щомісяця протягом лікування. Лікування ізотретиноїном треба починати на 2–3 день менструації.

*Побічні ефекти.* Ізотретиноїн іноді може змінювати формулу крові та призводити до гепатиту. Найчастішим системним побічним ефектом є зміна ліпідного профілю (знижений рівень ліпопротеїдів високої густини та підвищений рівень тригліцеридів).

Рівень тригліцеридів можна знизити завдяки дієті зі зниженим вмістом жирів або її комбінації зі зменшенням добової дози препарату. Може бути необхідним призначення гемфіброзилу (антигіперліпідемічний препарат — прим. перекладача). Виробник рекомендує вимірювати ліпіди натще та робити печінкові проби з 1—2-тижневим інтервалом, доки не вдасться встановити ефекти ізотретиноїну.

Пацієнти, які отримують ізотретиноїн, часто скаржаться на сухість шкіри та слизових оболонок, а тому потребують застосування зволожувальних засобів на шкіру, вазеліну або бальзаму на губи, “штучних сліз” в очних краплях та спрею ізотонічного розчину натрію хлориду в ніс. У пацієнтів іноді може загострюватися запалення вугрів, як звичайно, протягом перших 4—6 тижнів лікування.

Запобігти суттєвому загостренню запальних вугрів можна, починаючи прийом ізотретиноїну з низьких доз і поступово збільшуючи їх з одночасним прийомом еритроміцину (не можна призначати тетрацикліни, оскільки ізотретиноїн також може призводити до розвитку псевдотумору мозку). Іноді при загостренні треба призначати системні кортикостероїди. За винятком додаткового втручання при загостренні, ізотретиноїн застосовують у вигляді монотерапії при лікуванні вугрів.

Слід звернути увагу на невелику кількість повідомлень про депресію та суїцидальні випадки у хворих, які приймали ізотретиноїн. Більшість дерматологів вважають, що депресія у таких випадках пов'язана з настільки вираженими вуграми, що це потребує інтенсивного лікування. Проте звертайте увагу на будь-які психіатричні проблеми перед лікуванням та після нього.

**Доза.** Класичною схемою лікування ізотретиноїном є прийом препарату в дозі від 0,5 до 2,0 мг/кг/день протягом 15—20 тижнів; оптимальна доза для більшості пацієнтів становить 1 мг/кг/день, а більші дози призначають хворим з вираженими вуграми на тілі та плечах. Пацієнти, які приймали низькі дози, часто потребують повторного курсу лікування.

Сучасні спостереження засвідчують, що успішне лікування вимагає кумулятивної (загальної) дози 120—150 мг/кг, яку можна призначити протягом 4—7 місяців. Якщо починати лікування з нижчих доз, а потім поступово їх збільшувати, то можна зменшити ризик загострення, який є особливо високим у пацієнтів, що мають сильно запалені та вкриті кірочкою ураження або які схильні до розвитку надмірних грануляцій на місці запалення.

Низькі дози ізотретиноїну (10—30 мг) щодня або через день протягом 6—12 місяців є ефективним лікуванням для пацієнтів з помірним запаленням вугрів, які стійкі до традиційного лікування, а також для хворих з запальними вуграми, які мають рецидив після одного або кількох 15—20-тижневих курсів лікування. Аналогічно, переривистий курс ізотретиноїну 0,5 мг/кг/день лише один тиждень щомісяця протягом 6 місяців є ефективним лікуванням запальних вугрів обличчя помірної вираженості.

У більшості пацієнтів відзначають відмінний результат при лікуванні ізотретиноїном, їх стан продовжує поліпшуватися протягом кількох місяців після закінчення лікування. Такі пацієнти не потребують подальшого лікування, переривистого призначення місцевих препаратів або їх комбінації з пероральними антибіотиками. Пацієнтам, які потребують лікування ізотретиноїном у ранньому підлітковому віці, нерідко треба призначити другий або третій курс лікування. Дослідження засвідчили, що лікування ізотретиноїном не викликає значних довготривалих побічних ефектів.

**Вартість.** Лікування ізотретиноїном є дорогим: по-перше, сам препарат дорогий, а по-друге, необхідні щомісячні лабораторні дослідження на вагітність.

**Оральні контрацептиви.** Хоча багато років було відомо, що ОК можуть бути ефективними в лікуванні вугрів, проте тільки недавно для орального

контрацептиву *Ortho Tri-Cyclen* зареєстровано формальний показ — лікування вугрів. *Ortho Tri-Cyclen* містить 0,035 мг етинілестрадіолу в поєднанні з трифазним розподілом норгестимату. До інших ОК, які мають особливу ефективність у лікуванні вугрів, належать *Ortho-Cyclen* (містить 0,035 мг етинілестрадіолу і норгестимат), *Ortho-Cept* та *Desogen* (містять дезогестрел та 0,03 мг етинілестрадіолу), *Demulen 1/35* (містить етинодіолу діацетат та 0,035 мг етинілестрадіолу). Ефекту в лікуванні вугрів досягають щонайменше через 2—4 місяці.

**Спіронолактон.** Цей препарат переважно призначають при вуграх, які чітко пов'язані з менструальним циклом, жінкам як лікування другого ряду, у яких традиційне лікування не дало ефекту, а також жінкам, в яких вугрі з'явилися у дорослому віці. Звичайна доза становить від 50 до 200 мг на день, препарат поєднують з традиційним лікуванням.

Спіронолактон може спричинити фемінізацію плодів чоловічої статі, тому треба порадити жінкам запобігати вагітності протягом лікування. Оскільки часто виникає дисменорея, то в цьому випадку допомагає призначення ОК. Крім того, при призначенні вищих доз може виникати болючість грудей. Оскільки спіронолактон є діуретиком, то треба перевіряти перед лікуванням та періодично під час нього артеріальний тиск та рівень електролітів.

### Лікування вугрів під час вагітності та лактації

Як було сказано раніше, тетрацикліни, ізотретиноїн та спіронолактон протипоказані під час вагітності. Огляд Корена та його співпрацівників засвідчив, що місцевий еритроміцин, кліндаміцин та бензоїлу пероксид є препаратами вибору при вагітності; до альтернативних ліків автори зараховують оральний еритроміцин та місцевий третиноїн.

В огляді дерматологічних ліків під час вагітності та лактації названо азелаїнову кислоту, бензоїлу пероксид, кліндаміцин та еритроміцин як місцеві препарати з мінімальним ризиком під час вагітності. Еритроміцин, за винятком естолатів та кларитроміцину, не має ризику під час вагітності.

До препаратів від вугрів, які не мають ризику застосування під час лактації, належать місцевий та оральний еритроміцин, азелаїнова кислота, бензоїлу пероксид та третиноїн.

Переклад *Федора Юрочка*