

Ароматические ретиноиды в дерматовенерологии

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. Общая характеристика ретиноидов и их классификация	4
2. Характеристика представителей ароматических ретиноидов и их классификация	6
2.1 Тазорак	6
2.2 Ацитретин	7
2.3 Адапален	10
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	13
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	14

ВВЕДЕНИЕ

Открытие ретиноидов в 1930-х годах стало знаковым событием в истории дерматологии. Ретиноиды включают как природные молекулы, так и синтетические соединения, которые обладают специфическим биологическим действием, напоминая действие витамина А, или связываются с ядерными рецепторами ретиноидов, стимулируя тем самым транскрипционную активность чувствительных к ретиноевой кислоте генов, что приводит к специфическим биологическим реакциям [1].

Ретиноиды – синтетические биологически активные аналоги витамина А. В природных условиях предшественником витамина А является β -каротин. В организме витамин А действует в виде своих биологически активных метаболитов – ретинола, ретиналя, ретиноевой кислоты (ПК) [имеет два изомера – транс-ПК (МНН – третиноин) и 13цис-ПК (МНН – изотретиноин)], следует иметь в виду, что трансизомер существенно более токсичен] [2].

Цель работы: характеристик ароматических ретиноидов в дерматовенерологии.

1. Общая характеристика ретиноидов и их классификация

Ретиноиды представляют собой как природные, так и синтетические производные витамина А, некоторые из них были разработаны для медицинского применения, главным образом, для замены витамина А, который в высоких терапевтических дозах связан со значительной токсичностью. Различные ретиноиды длительное время назначают при акне, болезни Девержи, ихтиозе, псориазе и кератодермии [3].

Молекула ретиноида включает β -ионное кольцо, полиненасыщенную цепь и концевую группу (у ретинола – спиртовую, у ретиналя – альдегидную, у изотретиноина – карбоксильную).

В настоящее время синтезировано множество ретиноидов, однако ретинол (в виде эфиров) и ретиноевая кислота (в виде цис- и транс-изомеров) вошли в клиническую практику в виде препаратов системного и местного применения.

Ретиноиды могут откладываться в печени – в гепатоцитах и клетках Ито; они циркулируют в крови и достигают клеток-мишеней в состоянии, связанном с транспортными белками. Клетки большинства тканей имеют к ним рецепторы, встроенные в плазмолемму. Попадая в цитоплазму, ретиноид направляется в ядро и влияет на процесс транскрипции, влияя тем самым на клеточный морфогенез (управляет размножением, ростом, дифференцировкой и функционированием клеток и, следовательно, развитием тканей, органов и организма в целом). Одним из наиболее ярких проявлений фармакологического действия ретиноидов является их дерматотропная биологическая активность, в частности, по отношению к структурам сально-волосового комплекса, неотъемлемой частью которого являются сальные железы. Это обстоятельство определяет значение ретиноидов в лечении акне [2].

Прием нескольких ретиноидов (ацитретина, этретината, ретинилацетата) связан с клинически выраженным острым поражением печени, которое обычно возникает в течение первых 3 мес. терапии, имеет множество признаков гиперчувствительности и может быть тяжелым и даже фатальным [3].

Молекула ретиноида первого поколения включает в себя β -ионное кольцо, полиненасыщенную цепь и концевую группу. В организме человека ретинол превращается в третиноин, а третиноин – в изотретиноин [2].

Ретиноиды второго поколения (моноароматические) – этретинат и ацитретин – отличаются тем, что их β -ионное кольцо заменено на ароматическое. Из этой группы веществ Тигазон и Неотигазон зарегистрированы в качестве лекарственных средств в Российской Федерации. Такие соединения характеризуются высокой кумуляцией и побочными эффектами, среди которых особое значение имеет тератогенность. В организме нет метаболических механизмов для них. У нас есть опыт работы с этими веществами в эксперименте. Они действительно вызывают серьезные дефекты развития. Отмечена возможность некроза волосяных фолликулов. В настоящее время препараты этой группы исключены из арсенала лекарственных средств.

Ретиноиды третьего поколения (полиароматические) – адапален, тазаротен и ароиноиды. Они лишь отдаленно напоминают ретиноиды, являясь скорее ретиноидоподобными веществами. Ничего не известно об их метаболических путях. Системные препараты с ретиноидами третьего поколения отсутствуют, разработаны только препараты местного действия. Местный эффект от их применения имеется, и он положительный. Эти соединения устойчивы к факторам окружающей среды [2].

Стоит отметить, что в статье [4] выделены четыре поколения ретиноидов. При этом разница по сравнению с предыдущей классификацией заключается только в препаратах последнего поколения. Таким образом, полиароматические соединения, в частности бексаротен (таргретин), используемые в онкологической практике, относятся к третьему поколению. В последнее IV поколение ретиноидов вошли два синтезированных вещества с ретиноидоподобным действием – тазаротен в виде 0,05 и 0,1% геля для лечения псориаза, а также 0,1% гель/крем адапален для терапии акне [4].

Согласно статье [5], бексаротен третьего поколения представляет собой синтетический ретиноид, который связывается исключительно с ретиноидными X-рецепторами (RXR). Адапален и тазаротен обладают более высокой специфичностью к RAR-гамма и RAR-бета и не взаимодействуют с RXR, что делает их пригодными для местного применения с минимальной системной абсорбцией. Трифаротен – это ретиноид четвертого поколения для местного применения, одобренный FDA в 2019 году для лечения акне, обладающий в 20 раз большим сродством к RAR-гамма, наиболее доминирующему подтипу в коже, и не имеющий сродства к RXR-рецепторам [5].

Ретиноиды модулируют рост и дифференцировку эпидермиса, стимулируют гуморальный и клеточный иммунитет, уменьшают воспалительную реакцию и уменьшают пролиферацию клеток. Разнообразное биологическое действие ретиноидов делает их идеальными для лечения различных кожных заболеваний. Местные ретиноиды рекомендуются в качестве терапии первой линии для лечения обыкновенных угрей, отдельно или в комбинации с другими лекарствами от угревой сыпи. Ретиноиды местного действия, используемые при лечении обыкновенных угрей, включают адапален, третиноин, тазаротен и трифаротен. Актуальные ретиноиды воздействуют на два патогенетических механизма обыкновенных угрей: образование микрокомедона, который является предшественником всех форм угревых поражений, и воспалительную реакцию [5].

2. Характеристика представителей ароматических ретиноидов и их классификация

2.1 Тазорак

В настоящее время Тазорак (Тазаротен) используется для лечения бляшечного псориаза [6].

Псориаз – воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией клеток кожи, известных как кератиноциты. Вместо того, чтобы обновляться каждые 28-30 дней, как положено, кератиноциты делятся с невероятно ускоренной скоростью – каждые три-пять дней – под бременем хронического воспаления. Это может привести к образованию на коже сухих зудящих бляшек, называемых псориазом.

Поэтому задача лечения патологии – остановить рост клеток. Именно на это способны ретиноиды, которые существенно снижают скорость деления и одновременно снимают воспаление кожи в зоне поражения [7].

Ретиноиды замедляют рост кожи на клеточном уровне. Вместо уменьшения воспаления, как это делают кортикостероиды и модифицирующие заболевание противоревматические препараты, ретиноиды проникают в клетки кожи и связываются с рецепторами ДНК, которые регулируют митоз (деление клеток) [7].

Таким образом, ретиноидные препараты могут:

- замедлить гиперпродукцию клеток кожи;
- уменьшить размер и толщину кожных бляшек;
- способствуют отшелушиванию омертвевших клеток кожи;
- уменьшить сухость и шелушение кожи;
- улучшить общий вид кожи.

Крем Тазорак стал первым ретиноидным препаратом, одобренным для лечения псориаза. С тех пор дженерики этого препарата выпускаются под торговыми марками Avage, Fabior, Zorac и другими.

Тазорак одобрен для лечения бляшечного псориаза легкой и умеренной степени тяжести, покрывающего менее 20% тела у взрослых и детей в возрасте до 12 лет. Детям младшего возраста следует использовать продукт только под руководством квалифицированного дерматолога.

Местные кортикостероиды вместе с смягчающими и увлажняющими средствами обычно более эффективны для контроля симптомов, чем Тазорак. Таким образом, Тазорак обычно используется, если местные кортикостероиды не приносят облегчения или вызывают серьезные побочные эффекты. Он редко используется сам по себе и может сочетаться с местным стероидом или производным витамина D, чтобы получить преимущества от обоих.

Тазорак также эффективен в качестве поддерживающей терапии, когда состояние находится под контролем, поскольку имеет меньше долгосрочных побочных эффектов. Также известно, что он повышает фоточувствительность и может повысить эффективность фототерапии.

Тазорак можно даже использовать для лечения тяжелого псориаза, когда он используется в сочетании с более сильными пероральными или инъекционными препаратами [6].

2.2 Ацитретин

Ацитретин (неотигазон) – дерматотропный препарат, метаболит этретината, заменил этретинат в 1998 году. Ацитретин связывается с ядерными рецепторами кератиноцитов и влияет на клеточный метаболизм, эпидермальную дифференцировку и апоптоз. Ацитретин успешно применяется при лечении каплевидного и пустулезного псориаза и может применяться у детей с 6 месяцев. Ацитретин также эффективен при псориазе ладоней и подошв и является препаратом выбора при генерализованном пустулезном псориазе. Его можно использовать в качестве поддерживающей монотерапии или в сочетании с другими методами лечения, например с ПУВА-терапией (Ре-ПУВА-терапия) [1].

Фармакокинетика

После приема внутрь ацитретин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, C_{max} в плазме крови достигается через 1-6 часов. При приеме с пищей возможно повышение биодоступности. Ацитретин в высокой степени связывается с белками плазмы.

Метаболизируется с образованием 13-цис-ацитретина, у некоторых пациентов в плазме также обнаруживается этретинат.

$T_{1/2}$ ацитретина составляет около 2 дней, но всегда следует иметь в виду, что $T_{1/2}$ этретината более продолжительный и составляет около 120 дней. Ацитретин выводится с желчью и мочой [8].

Показания действующего вещества ацитретин.

Тяжелые формы псориаза, в том числе псориазическая эритродермия, локализованный или генерализованный пустулезный псориаз.

Тяжелые дискератозы, такие как врожденный ихтиоз; красный лишай; болезнь Дарье (фолликулярный дискератоз); другие тяжелые нарушения кератинизации, резистентные к традиционным методам лечения [8].

По данным [9], ацитретин применялся для лечения красного плоского лишая – распространенного воспалительного заболевания кожи и слизистых оболочек, характеризующегося хроническим рецидивирующим течением, резистентностью к традиционной терапии, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью опухолевой трансформации. Дерматозы часто возникают на фоне различных патологий желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатий. У женщин встречается чаще, чем у мужчин (в соотношении 1,4:1). Длительность заболевания варьирует от 5 до 40 лет [9].

Это препарат первой линии при генерализованном пустулезном псориазе. Ацитретин также эффективно используется при лечении обширного

бляшечного псориаза с индексом тяжести зоны псориаза (PASI) более 10, эритродермического псориаза, тяжелого инвалидизирующего ладонно-подошвенного псориаза, ладонно-подошвенного пустулеза. Его основным преимуществом является то, что он не оказывает иммуносупрессивного действия, поэтому, когда у пациентов есть противопоказания к иммунодепрессантам, ацитретин является хорошим выбором. Ацитретин неэффективен у пациентов с псориатическим артритом [10].

Ацитретин является методом выбора при наследственных нарушениях кератинизации. Эти состояния включают буллезную ихтиозиформную эритродермию, небуллезную ихтиозиформную эритродермию, пластинчатый ихтиоз, ихтиоз Арлекина, синдром Шегрена-Ларссона, синдром Конради-Хюнерманна, болезнь Дарье, ладонно-подошвенную кератодермию, эритрокератодермию, отрубевидный лишай и врожденную пахионихию. При тяжелых вариантах ихтиозов пероральные ретиноиды могут даже спасти жизнь [10].

В исследовании G. Laurberg et al. (1991) с участием 65 пациентов, получавших ацитретин в дозировке 30 мг/сут, у (64%) пациентов наблюдалась положительная динамика по сравнению с группой плацебо (13%). В другой статье L. Atzmony et al. (2016) оценили эффективность доступных методов лечения КПЛ и отметили увеличение общей частоты ответа на лечение ацитретином. Этот препарат успешно применяется зарубежными авторами при гипертрофической, пемфигоидной, актинической, ладонно-подошвенной, кольцевидной атрофической КПЛ, а также при КПЛ половой области и поражениях слизистой оболочки полости рта. Ацитретин назначают в дозировке 0,5–0,7 мг/кг до полного разрешения элементов, затем 0,3–0,5 мг/кг в качестве монотерапии или в сочетании с местными или системными ГКС. Этот метод показан при тяжелых формах заболевания, сопровождающихся выраженными субъективными ощущениями. По мнению ряда авторов, ацитретин является средством второго ряда и рекомендуется при неэффективности системных ГКС. Этот препарат оказывает тератогенное действие независимо от продолжительности лечения и применяемой дозировки, не применяется в сочетании с тетрациклинами, метотрексатом, циклоспорином, противодиабетическими препаратами, кортикостероидами и витамином (А), а также оказывает ряд нежелательных эффектов: фотосенсибилизацию, сухость слизистых оболочек, шелушение кожи, гиперлипидемия и гепатотоксичность [9].

Нарушения биохимических показателей крови обнаруживаются у больных, принимающих ацитретин, однако выраженные повышения, превышающие верхнюю границу нормы в 3 раза, встречаются лишь у 1-5%. Эти нарушения обычно преходящи, не сопровождаются симптомами и могут быть устранены даже при продолжении приема ацитретина, но могут потребовать отмены препарата у 4% пациентов [3].

Доза ацитретина при псориазе составляет 0,3–0,5 мг/кг в сутки [1]. Известно, что ретиноиды вызывают ряд частых побочных эффектов, но

большинство из них дозозависимы и обратимы [10]. Выраженность побочных эффектов зависит от продолжительности применения и дозировки препарата. При возникновении хейлита, ксероза, ломкости ногтей, шелушения ладоней и подошв, носового кровотечения, выпадения волос или блефароконъюнктивита дозу ацитретина следует уменьшить. Серьезные побочные эффекты, такие как помутнение роговицы, отек диска зрительного нерва, катаракта и аномалии сетчатки, встречаются очень редко и обычно обратимы. Боль в спине, миалгия, артралгия (редко), повышение уровня креатинфосфокиназы могут быть связаны с ранним началом применения ретиноидов и чаще возникают у физически активных пациентов [1].

Ацитретин может вызвать тяжелое поражение печени, сопровождающееся типичными клиническими проявлениями и желтухой. Острый гепатит, вызванный ацитретином, встречается редко, по некоторым данным, у 0,1-0,5% пролеченных пациентов, однако реакция со стороны печени может возникнуть как через 1 нед., так и в течение 9 мес. после начала терапии. Характер повышения ферментов печени обычно гепатоцеллюлярный, однако сообщалось также о холестатическом гепатите, вызванном ацитретином [3].

Анализ крови перед началом лечения должны включать функциональные тесты печени (трансаминазы, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза), липидную панель натошак, функциональный тест почек (креатинин), общий анализ крови, уровень глюкозы натошак и тест на беременность у молодых женщин детородного возраста. Уровень витамина D также может быть проверен перед началом лечения.

Анализ крови (печеночные ферменты, липидная панель натошак) следует проводить каждые 2-4 недели в течение первых 2 месяцев, а затем каждые 3 месяца терапии. По данным Британской ассоциации дерматологов, если уровень трансаминаз повышен в три раза по сравнению с их верхним пределом, прием ацитретина рекомендуется прекратить. В таблице 1 представлен рекомендуемый лабораторный мониторинг во время терапии ацитретином [10].

Таблица 1 – Рекомендуемый лабораторный мониторинг [10]

Перед началом лечения	Тест на беременность Функциональные тесты печени (трансаминазы, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза) Панель липидов натошак Функциональный тест почек (креатинин) Анализ крови Уровень глюкозы натошак
Во время лечения	Тест на беременность Функциональные тесты печени Панель липидов натошак Анализ крови альтернативный вариант: Уровень глюкозы натошак

Противопоказания к использованию. Тяжелые нарушения функции почек и/или печени, гиперлипидемия; одновременный прием с тетрациклинами, ретинолом (витамином А), другими ретиноидами, метотрексатом; беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к ацитретину или другим ретиноидам [8].

2.3 Адапален

Адапален – это ретиноид местного действия, одобренный FDA для лечения обыкновенных угрей. Как и другие ретиноиды, адапален неофициально использовался при различных кожных заболеваниях, включая бородавки, контагиозный моллюск, болезнь Дарье, болезнь Фокса-Фордайса, болезнь Доулинга-Дегоса, фотостарение, пигментные нарушения, такие как меланодермия и поствоспалительная гиперпигментация, актинический кератоз и очаговая алопеция. Кроме того, адапален и его аналоги исследуются на предмет потенциальных антимикробных, противораковых и нейропротекторных эффектов.

Первоначально адапален был одобрен FDA в 1996 году для лечения акне у пациентов в возрасте 12 лет и старше. В 2016 году FDA одобрило 0,1% гель адапален в качестве безрецептурного средства от прыщей у пациентов 12 лет и старше. Составы 0,1%-ного лосьона, крема и 0,3%-ного геля adapalene доступны только по рецепту врача [5, 12].

Адапален – производное нафтоевой кислоты, разработанное таким образом, чтобы быть более жестким по структуре, чем предыдущие поколения ретиноидов, что снижает его способность связывать множество ретиноидных рецепторов, тем самым уменьшая побочные эффекты. Адапален является активным метаболитом и, следовательно, не требует метаболической конверсии. Адамантановое ядро – это химическая составляющая, которая позволяет адапалену присоединяться к RAR-бета и RAR-гамма. Этот комплекс связывает ДНК через элементы, реагирующие на ретиноевую кислоту, и индуцирует транскрипцию генов, что приводит к последующей пролиферации и дифференцировке кератиноцитов. В результате адапален уменьшает образование микрокомедонов, отшелушивает зрелые комедоны и оказывает противовоспалительное действие. Следует отметить, что ядро адамантана является компонентом, содержащимся во многих других лекарствах, включая противовирусные и антигипогликемические средства. Адапален и более новые аналоги находятся в стадии изучения на предмет новых потенциальных терапевтических применений благодаря антипролиферативной, антибактериальной и нейропротекторной активности, приписываемой адамантановой группе [5, 11].

Патогенез обыкновенных угрей многофакторен. Однако основными факторами, связанными с развитием угревидного поражения, являются фолликулярное гиперкератинирование, выработка кожного сала сальными

железами и воспаление. У пациентов, склонных к акне, кератиноциты накапливаются в просвете волосяного фолликула из-за повышенной пролиферации и когезивности кератиноцитов, что приводит к образованию кератотической пробки, в результате чего образуется микрокомедон. Микрокомедон является предшественником всех видимых поражений от угревой сыпи, таких как открытые и закрытые комедоны, воспалительные папулы, пустулы и узелково-кистозные поражения. Адапален нормализует дифференцировку фолликулярных эпителиальных клеток, предотвращая образование микрокомедонов. Кроме того, адапален при местном применении проникает в волосяные фолликулы благодаря своей липофильной природе.

Помимо фолликулярного гиперкератинизма, угревая сыпь также является заболеванием, связанным с воспалением. *Propionibacterium acnes* – грамположительная анаэробная палочка, обнаруживаемая в сальных фолликулах. *P. acnes* присутствует как у лиц, склонных к акне, так и у лиц без акне. Гипотеза заключается в том, что могут существовать различия в штаммах *P. acnes* или в реакции хозяина на *P. acnes*, что приводит к разной степени его патогенности. *P. acnes* высвобождают медиаторы, которые способствуют разрушению комедонов и стимулируют воспалительные клетки. *P. acnes* стимулирует путь toll-подобного рецептора II (TLR-2), который высвобождает провоспалительные модуляторы. Это действие приводит к рекрутированию нейтрофилов и высвобождению ферментов, которые приводят к разрыву фолликулярного эпителия. Один медиатор, IL-12, способствует иммунному ответу TH1. Считается, что адапален подавляет хемотаксис полиморфноядерных лимфоцитов и подавляет 15-липоксигеназу и TLR-2, способствуя его противовоспалительному действию. Противовоспалительное действие адапалена сравнимо с бетаметазона-17-валератом и индометацином [5].

Фармакокинетика.

Всасывание: Системное воздействие адапалена после местного применения адапаленового геля минимально.

Распределение: молекулы препарата Адапален распределены в эпидермисе и дерме.

Метаболизм: информация о метаболизме адапалена в организме человека недоступна, хотя известно, что он накапливается в печени. Основными продуктами метаболизма являются глюкурониды. Примерно 25% адапалена метаболизируется, а остальное выводится из организма в неизменном виде.

Выведение: конечный кажущийся период полувыведения составляет от 7 до 51 часа. Выведение адапалена происходит преимущественно с желчью [5].

Показания действующего вещества адапален: акне.

Режим дозирования. Применяется наружно. Равномерно наносить на пораженную поверхность 1 раз/сут перед сном, избегая попадания на слизистые оболочки глаз и губ. Терапевтический эффект развивается через 4-8 недель лечения, стойкое улучшение наступает через 3 месяца лечения [13].

Побочные реакции, о которых сообщалось при применении адапалена, включают светочувствительность, раздражение, покраснение, сухость, зуд и жжение. Обычно это незначительные побочные явления.

Адапален оказывает менее раздражающее действие по сравнению с другими ретиноидами местного применения. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании параллельных групп с участием 591 пациента с акне в рамках комбинированного анализа безопасности, проведенного в США и Европе, сравнивались адапален 0,1% гель и третиноин 0,025% гель. Количество пациентов, прекративших исследование из-за нежелательных явлений, было примерно в два раза выше у пациентов, принимавших третиноин (2,4%), по сравнению с адапаленом (1,3%). В исследовании не было отмечено системных побочных реакций. Большинство наблюдаемых побочных реакций были связаны с раздражением кожи. Аналогичные результаты были получены во многих других исследованиях.

Адапален 0,1% и 0,3% также сравнивали с тазаротеном в многочисленных исследованиях, показавших, что адапален не уступает ему по эффективности и демонстрирует превосходную переносимость. Повышенная переносимость адапалена частично объясняется селективным сродством к ядерным RAR-бета и RAR-гамма рецепторам, в отличие от RAR-альфа. Снижение риска раздражения кожи может способствовать более длительному соблюдению режима. Воздействие ультрафиолетового излучения должно быть сведено к минимуму у пациентов, использующих гель адапален. Пациентам, подвергающимся интенсивному воздействию солнца и чувствительным к солнечному свету, следует соблюдать осторожность. Рекомендуется использовать солнцезащитный крем и защитную одежду на участках, обработанных адапаленом, когда пациенты не могут избежать воздействия солнечных лучей.

Редкие тяжелые аллергические реакции, характерные для кожного зуда, отека лица, губ и век. Если у пациента наблюдаются анафилактические реакции с симптомами, включая отек лица, крапивницу, боль в груди или одышку, прием адапалена следует прекратить, и пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью [5].

Противопоказания включают гиперчувствительность в анамнезе к адапалену или любым вспомогательным веществам, используемым в продукте, или другим ретиноидам. Согласно маркировке продукта, относительные противопоказания включают беременность, нарушение светочувствительности, экзему, солнечные ожоги или одновременное использование других потенциально раздражающих средств по уходу за кожей [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретиноиды представляют собой как природные, так и синтетические производные витамина А, некоторые из них были разработаны для медицинского применения, главным образом, для замены витамина А, который в высоких терапевтических дозах связан со значительной токсичностью. Различные ретиноиды длительное время назначают при акне, болезни Девержи, ихтиозе, псориазе и кератодермии. Первое поколение: производные ретиноевой кислоты – витамин А (ретинола ацетат, ретинола пальмитат), ретиналь (ретинольдегид), третиноин (транс-ретиноевая кислота, АТРА), изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), алитретиноин (9-цис-ретиноевая кислота). Второе поколение: этретинат и его метаболит ацитретин. Используются в качестве системных препаратов для лечения псориаза и дерматозов. Третье поколение (аретиноиды): адапален, бексаротен, тазаротен. В некоторых публикациях адапален относят к четвертому поколению.

Крем Тазорак стал первым ретиноидным препаратом, одобренным для лечения псориаза. С тех пор дженерики этого препарата выпускаются под торговыми марками Avage, Fabior, Zorac и другими. Тазорак также эффективен в качестве поддерживающей терапии, когда состояние находится под контролем, поскольку имеет меньше долгосрочных побочных эффектов. Также известно, что он повышает фоточувствительность и может повысить эффективность фототерапии. Ацитретин (неотигазон) – дерматотропный препарат, метаболит этретината, заменил этретинат в 1998 году. Ацитретин связывается с ядерными рецепторами кератиноцитов и влияет на клеточный метаболизм, эпидермальную дифференцировку и апоптоз. Ацитретин успешно применяется при лечении каплевидного и пустулезного псориаза и может применяться у детей с 6 месяцев. Ацитретин также эффективен при псориазе ладоней и подошв и является препаратом выбора при генерализованном пустулезном псориазе. Его можно использовать в качестве поддерживающей монотерапии или в сочетании с другими методами лечения, например с ПУВА-терапией (Ре-ПУВА-терапия). Адапален – это ретиноид местного действия, одобренный FDA для лечения обыкновенных угрей. Как и другие ретиноиды, адапален неофициально использовался при различных кожных заболеваниях, включая бородавки, контагиозный моллюск, болезнь Дарье, болезнь Фокса-Фордайса, болезнь Доулинга-Дегоса, фотостарение, пигментные нарушения, такие как меланодермия и поствоспалительная гиперпигментация, актинический кератоз и очаговая алопеция. Кроме того, адапален и его аналоги исследуются на предмет потенциальных антимикробных, противораковых и нейропротекторных эффектов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Нежелательные эффекты системной терапии ретиноидами у пациентов с тяжелыми формами / Н.А. Слесаренко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 549–552.
2. Тонкие механизмы действия ретиноидов [Электронный ресурс] // Альманах. – М.: ЗАО «Ретиноиды», 2016. – 140 с. – Режим доступа: <https://retinoids.ru/uploads/almanah34.pdf>. – Дата доступа: 16.03.2024.
3. К вопросу гепатотоксичности препаратов, применяемых в дерматологии / Е.В. Денисова [и др.] // Врач. – 2020. – № 31(9). – С. 52-57.
4. Монахов, С.А. Радикальная терапия акне / С.А. Монахов // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 10(1). – С. 39-48.
5. Tolaymat, L. Adapalene Mechanisms [Electronic resource] / L. Tolaymat, N, Dearborn, P.M. Zito // 2023. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482509/>. – Date of access: 06.03.2024.
6. Касаинова, А.Н. Ретиноиды в дерматологии (обзор литературы) / А.Н. Касаинова // Вопросы дерматологии и венерологии. – 2020. – № 3-4/ С. 17-30.
7. Боярович, Н. Влияние витамина А на состояние кожи / Н. Боярович, А. Пловец // Эпидемиолог. – 2016. – № 91. – С.352-356.
8. Ацитретин [Электронный ресурс] // Vidal.ru. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/15>. – Дата доступа: 16.03.2024.
9. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 28(2). – С. 104–119.
10. Pros and cons of using systemic acitretin in the paediatric population / M. Sadowska [et al.] // Postepy Dermatol Alergol. – 2022. – № 39(1). – С. 34-38.
11. Кимпинская, К.А. Клинико-фармакологическая оценка эффективности крема метрогил а у пациентов с угревой болезнью / К.А. Кимпинская, В.С. Талошина, А.А. Андреасян // Теоретические и практические аспекты современной медицины. – 2023. – С. 99-100.
12. Лысенко, О.В. Особенности эффективности мультикомпонентного ароматического ретиноида в наружной терапии легких и среднетяжелых форм акне / О.В. Лысенко, О.А. Латанская // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 43–47.
13. Адапален [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1257>. – Дата доступа: 16.03.2024.