

Акне: діагностичні та терапевтичні пастки

С. І. Жук

Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

Акне — це складне мультифакторне захворювання шкіри, причиною якого не є виключно гормональний дисбаланс. Це хронічний запальний дерматоз, що має полігенну спадкову схильність і формується під впливом генетичних, екологічних, гормональних, соціальних та інших чинників. Часто пацієнтки звертаються до гінекологів із проханням «нормалізувати гормони» як ключовий метод лікування акне, іноді оминаючи консультацію дерматолога. Водночас дерматологи, керуючись власними протоколами, можуть недооцінювати роль ендокринних факторів у частини пацієнток. Оскільки акне насамперед є дерматологічним захворюванням, його лікування повинно базуватися на клінічних настановах, розроблених профільними асоціаціями, зокрема Американською академією дерматології та Європейською академією дерматології і венерології. Проте, участь гінеколога у веденні пацієнток із акне є обґрунтованою за наявності супутніх ендокринних порушень. Варто враховувати, що акне може спостерігатися у жінок без жодних ендокринних дисфункцій. Це означає, що не у всіх випадках доцільне призначення гормональної або антиандрогенної терапії. Вона показана лише при підтвердженій гіперандрогенії та резистентних формах акне. Часто гормональну терапію призначають без достатніх підстав, не враховуючи інші патогенетичні механізми, що є помилковим підходом.

Ключові слова: гіперандрогенія, акне, спіронолактон, Савіс, Белара, синдром полікістозних яєчників, ретиноїди.

ACNE: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PITFALLS

S. I. Zhuk

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

Resume

Acne is a complex multifactorial skin disorder that cannot be solely attributed to hormonal imbalance. It is a chronic inflammatory dermatosis with a polygenic hereditary predisposition, influenced by genetic, environmental, hormonal, social, and other factors. Many female patients seek gynecological consultations requesting "hormonal normalization" as the primary treatment for acne, sometimes bypassing dermatological evaluation. Conversely, dermatologists, adhering to their own clinical protocols, may underestimate the role of endocrine factors in some patients. Since acne is primarily a dermatological condition, its management should be based on clinical guidelines developed by relevant professional associations, such as the American Academy of Dermatology and the European Academy of Dermatology and Venereology. However, gynecologists play a justified role in the management of acne patients when concomitant endocrine disorders are identified. It is important to recognize that acne can occur in women without any endocrine dysfunctions. This means that hormonal or anti-androgen therapy is not indicated in all cases. Such therapy should be considered only in cases of confirmed hyperandrogenism and treatment-resistant acne. A frequent mistake is the unjustified prescription of hormonal therapy without a thorough assessment of other pathogenic mechanisms.

Key words: hyperandrogenism, acne, spironolactone, Savis, Belara, polycystic ovary syndrome (PCOS), retinoids.

Акне — це складне, мультифакторне, поширене хронічне запальне захворювання шкіри, яке нерідко помилково розглядається виключно як наслідок гормональних порушень. У результаті багато пацієнток звертаються до гінекологів із проханням «нормалізувати гормони» як основний метод лікування акне, іноді ігноруючи консультацію дерматолога. З іншого боку, дерматологи, керуючись власними клінічними протоколами, можуть не-

дооцінювати роль ендокринних факторів у певної групи пацієнток.

Таким чином, багато жінок (а інколи й лікарів) спрощують причини розвитку акне до «гормональних порушень», не враховуючи інших патогенетичних механізмів. Найчастіше акне з'являється у підлітковому віці, при цьому стать і вік відіграють значну роль у його розвитку. Поширеність акне знижується з віком, проте залишається актуальною

проблемою для значної кількості дорослих.

Акне належить до полігенних захворювань, розвиток яких зумовлений складною взаємодією генетичних, екологічних, гормональних, соціальних та інших чинників.

Серед тригерів акне виділяють:

- урбаністичне середовище;
- стать та вік;



- генетичну схильність;
- тип шкіри (жирна або комбінована);
- особливості менструального циклу;
- ожиріння;
- рівень доходу та стиль життя й інші фактори.

До інших значущих факторів належать особливості харчування (високе споживання солодкої, жирної їжі та молочних продуктів), куріння, використання косметичних засобів (особливо комедогенних), погана якість сну та високий рівень стресу.

Ожиріння нині розглядається як глобальна проблема охорони здоров'я. Підвищений рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) та інсулінорезистентність є можливими механізмами, через які ожиріння може сприяти розвитку акне [Clatici V. G. et al., 2018; Kumari R., 2013].

При інсулінорезистентності зниження чутливості тканин до інсуліну спричиняє компенсаторне підвищення його рівня, що, у свою чергу, призводить до збільшення продукції IGF-1 [Clatici V. G. et al., 2018]. Дослідження свідчать, що надмірна вага та ожиріння (індекс маси тіла ≥ 25 кг/м²) мають позитивну кореляцію з підвищеним ризиком розвитку акне [Halvorsen J. A. et al., 2012; Karčiauskienė J. et al., 2014].

Неправильне використання косметичних засобів може провокувати акне та спричинити його рецидиви. Встановлено значну позитивну кореляцію між частим використанням косметики та тяжкістю акне у дівчат-підлітків [Perera M. P. N. et al., 2018; Kaminsky A. et al., 2019].

Помилки у догляді за шкірою, зокрема застосування ефірних олій, надмірно жирних косметичних продуктів, агресивного очищення шкіри (наприклад, мило з рН 8,0), можуть змінювати бар'єрну функцію шкіри, а також впливати на утворення та секрецію шкірного сала. Це, у свою чергу, може призводити до порушення балансу мікробіому та активації вродженого імунітету, що спричиняє запальні реакції [Levin J., 2016].

Температура, вологість, сонячне випромінювання та забруднення повітря можуть суттєво впливати на стан шкі-

ри. Наприклад, підвищена вологість сприяє надмірному виділенню себуму, а забруднене повітря та токсичні сполуки (зокрема мінеральні олії, галогеновані вуглеводні) можуть провокувати запальні реакції та погіршувати стан шкіри.

Окремо варто згадати хлоракне — специфічний вид акне, що виникає внаслідок контакту з хлорованими органічними сполуками.

Останніми роками з'явився «новий, сучасний» фактор, що сприяє розвитку акне, — видиме світло, яке випромінюють електронні пристрої. Доведено, що короткохвильове видиме світло, яке випромінюється смартфонами та планшетами, може сприяти розмноженню *Staphylococcus aureus*, що, у свою чергу, збільшує ризик виникнення акне [Taheri M. et al., 2017]. Крім того, підлітки, які перед сном користувалися електронними пристроями, мали вищу схильність до розвитку акне [Dreno B. et al., 2019].

Недостатня тривалість сну є ще одним наслідком урбаністичного життя та активного використання електронних гаджетів. Якісний сон необхідний для підтримання здоров'я, зокрема шкіри. Дослідження показали, що у людей з поганою якістю сну (індекс якості сну > 5 , тривалість сну ≤ 5 годин) спостерігався значно вищий рівень трансепідермальної втрати води порівняно з тими, хто спав 7–9 годин [Oyetaikin-White P. et al., 2015].

Погана якість та недостатня тривалість сну негативно впливають на шкірний бар'єр та систему захисту від зовнішніх факторів, що може призвести до загострення дерматологічних захворювань, включаючи акне [Fabbrocini G. et al., 2017; Dreno B. et al., 2019]. Недостатня тривалість сну (< 8 годин на добу) є доведеним фактором ризику виникнення акне [Wei B. et al., 2010; Suh D. H. et al., 2011; Kubota Y. et al., 2010].

Вплив соціальних мереж на психологічний стан жінок з акне не варто недооцінювати. Порівняння себе з ідеалізованими образами в соцмережах може провокувати хронічний стрес, який стимулює активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, підвищує рівень кортизолу та стимулює робо-

ту сальних залоз. Також дослідження показали, що відео про акне, які глядачі переглядають в інтернеті, часто є неточними та містять низькоякісну інформацію [Borba A. J. et al., 2019]. Неправильне або нерегулярне лікування, запропоноване у соціальних мережах, може лише погіршити перебіг акне.

Умови міського життя також можуть сприяти розвитку акне. Щільність населення, доступність якісних продуктів, мала кількість зелених зон, забруднення повітря — усі ці фактори прямо чи опосередковано впливають на здоров'я та стан шкіри [Yang J. et al., 2020]. Клінічні дослідження підтвердили, що забруднювачі повітря негативно впливають на шкіру, сприяючи окислювальний стрес, що призводить до зміни функцій ліпідів, ДНК та білків у клітинах шкіри [Krutmann J. et al., 2017].

У контексті швидкої урбанізації, масової міграції, старіння населення, змін у структурі харчування та способі життя, а також соціальної нерівності частота виникнення акне зростає. Це також впливає на характер перебігу захворювання та можливі ускладнення [Li X. et al., 2012].

Хронічний стрес є одним із ключових факторів, що сприяють розвитку акне. Під впливом стресу відбувається постійний викид нейропептидів і гормонів, які активують основні патогенетичні механізми акне [Ganceviciene R. et al., 2009]. Дослідження показали, що підвищений рівень кортизолу стимулює активність сальних залоз, що спричиняє гіперпродукцію себуму та посилює запальні процеси у шкірі [Wei B. et al., 2010; Dreno B. et al., 2019].

Через високу поширеність і часті рецидиви акне є не лише медичною, а й соціальною проблемою. Хоча це захворювання не загрожує життю, воно істотно впливає на зовнішній вигляд, а при відсутності своєчасного лікування може залишити глибокі рубці не лише на шкірі, але й на психологічному стані пацієнтки. Для жінок акне, як косметичний дефект, нерідко стає причиною зниження самооцінки, що впливає на соціалізацію, кар'єру та особисте життя. За результатами дослідження, проведеного у Китаї, 30,8 % пацієнтів зазначили, що акне негативно позна-



чилося на їхній якості життя [Shen Y. et al., 2012].

Інші дослідження підтверджують, що люди з акне частіше:

- відчують соціальну ізоляцію;
- мають проблеми у спілкуванні;
- стикаються з труднощами у навчанні та працевлаштуванні [Ritvo E. et al., 2011; Dreno B. et al., 2019].

Пацієнти з акне також мають підвищену схильність до психічних розладів, зокрема:

- тривожності;
- депресії;
- суїцидальних думок [Halvorsen J. A. et al., 2011; Lukaviciute L. et al., 2017].

Міждисциплінарний підхід та перспективи у лікуванні акне

Попри те, що серед основних патогенетичних факторів акне розрізняють не лише гормональні порушення, цей аспект нерідко ігнорується як дерматологами, так і гінекологами. Акне є дерматологічним захворюванням, тому його лікування має здійснюватися згідно з міжнародними стандартами дерматологічної допомоги. Водночас без участі гінеколога терапія може бути неповноцінною, особливо у жінок із супутніми ендокринними порушеннями.

Серед перспективних напрямів дослідження та лікування акне виділяють:

- вивчення мікробіому шкіри та кишечника як потенційного фактора патогенезу акне;
- нові терапевтичні мішені, такі як JAK-інгібітори та селективні антагоністи андрогенових рецепторів;
- роль харчування у розвитку акне (вплив молочних продуктів, глютену, високоглікемічної дієти тощо).

Роль акушерів-гінекологів у лікуванні акне

Мета цієї публікації — звернути увагу акушерів-гінекологів на те, що акне — це не лише наслідок гормональних змін, а мультифакторне захворювання з численними причинами, які час-

то залишаються поза увагою або не коригуються належним чином. Акне є результатом підвищеної продукції себуму (шкірного сала), закупорки сальних залоз, розмноження *Cutibacterium acnes* та запальної реакції. Гормональний вплив, зокрема андрогенів, відіграє ключову роль у стимуляції сальних залоз, що пояснює розвиток акне в період пубертату, під час менструального циклу або при ендокринних порушеннях, таких як синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Проте гормональний фактор не є єдиною причиною акне.

Американська академія дерматології (AAD) наголошує на необхідності ретельної діагностики акне, оскільки деякі стани можуть бути помилково прийняті за акне. До них належать:

- фолікуліт (бактеріальний, грибовий, *Malassezia folliculitis*);
- періоральний дерматит;
- розацеа (особливо пізні акне, яке часто плутають із гормональним акне);
- стероїдне акне (як наслідок прийому глюкокортикоїдів або анаболічних стероїдів);
- косметичне акне (пов'язане з надмірним використанням косметичних засобів);
- гіперпластичні стани сальних залоз (наприклад, себорейна гіперплазія).

Це пояснює, чому в деяких випадках лікування акне у гінеколога не дає очікуваних результатів, що призводить до розчарування пацієнтів у лікарях та штовхає їх до самолікування та за порадами до сумнівних «експертів» з інтернету. Ефективне лікування акне завжди має бути комплексним і здійснюватися у співпраці гінеколога та дерматолога. Попри те, що акушери-гінекологи добре обізнані у гормональних аспектах патології, акне є дерматологічним захворюванням, і його лікування має відповідати сучасним дерматологічним стандартам.

Основні принципи лікування акне (скорочено):

- перша лінія: топічні ретиноїди (адапален, третіноїн), бензоїл пероксид, азелаїнова кислота;
- друга лінія: пероральні антибіотики (доксциклін, лімециклін);

- третя лінія: ізотретиноїн (може бути першою або другою лінією залежно від клінічної картини, рішення ухвалює лише дерматолог, особливо при важкому або резистентному акне).

Гінеколог може впливати на гормональний компонент акне, проте гормональний чинник виникнення захворювання не завжди є провідним. Наприклад, у жінок із СПКЯ та біохімічною гіперандрогенією акне може бути відсутнім, так само як і у жінок із біохімічною гіперандрогенією без СПКЯ.

Гормональна терапія: показання та обмеження

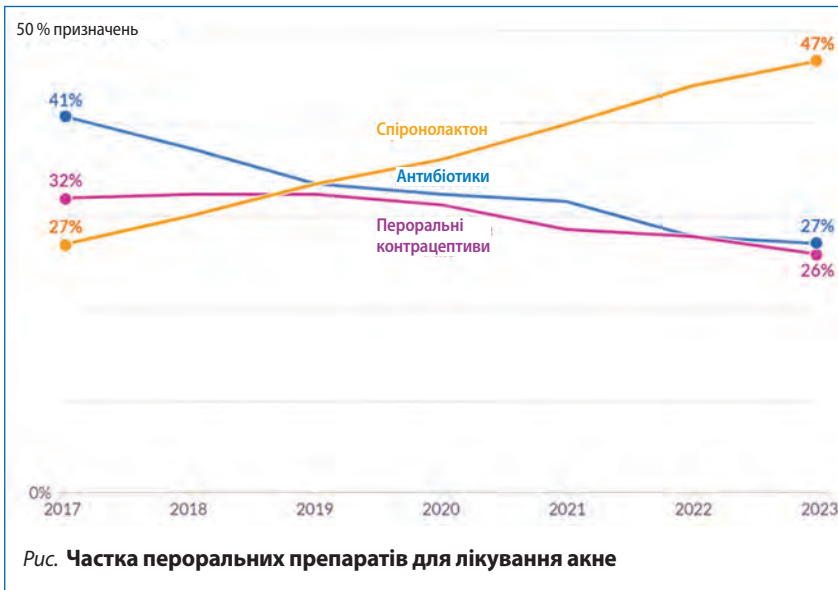
Не завжди акне потребує антиандрогенного лікування при СПКЯ. Воно може застосовуватися лише як терапія другої лінії. Це пояснює, чому призначення комбінованих оральних контрацептивів або антиандрогенів не завжди дає бажаний клінічний ефект та не покращує стан шкіри. У таких ситуаціях часто спостерігається хаотична зміна препаратів, що може негативно впливати на здоров'я пацієнта, зокрема підвищувати ризик медикаментозно-індукованих ускладнень. Невірна стратегія лікування впливає не лише на психологічний стан пацієнтів, їхню якість життя, соціальну адаптацію, а й на економічні витрати на медикаментозну терапію. Лікування акне має відбуватися відповідно до дерматологічних стандартів, із залученням гінеколога лише у разі підтверджених гормональних порушень.

Новітні наукові дані підтверджують, що акне — це мультифакторне захворювання, в основі якого лежать:

- зміни у шкірному мікробіомі;
- порушення кератинізації;
- дисфункція сальних залоз;
- нейроендокринні фактори;
- хронічне запалення;
- особливості імунної відповіді.

Гормональний компонент відіграє важливу роль, але він не є провідним у всіх випадках, що пояснює варіабельність ефективності гормональної терапії.





Таким чином, участь гінеколога у веденні пацієнток із акне може бути доцільною в разі виявлення супутніх ендокринних порушень, зокрема:

- синдрому полікістозних яєчників з клінічними та / або біохімічними ознаками гіперандрогенізму;
- гіперандрогенії іншого генезу (вроджена дисфункція кори наднирників, гіперпролактинемія, інсулінорезистентність тощо);
- порушень менструального циклу, що супроводжуються акне;
- при резистентному до стандартного лікування акне, коли не спостерігається ефективності покрокової терапії з препаратами в адекватних терапевтичних дозах відповідно до дерматологічних протоколів, в тому числі при відсутності ендокринологічних порушень та лабораторної гіперандрогенії (за даними ААД).

Завжди слід пам'ятати, що навіть у жінок із СПКЯ та лабораторною гіперандрогенією не завжди розвивається акне, так само як і в жінок без будь-яких ендокринних порушень може бути акне. Це означає, що не у всіх випадках доцільне призначення гормональної або антиандрогенної терапії як препаратів першої або другої лінії лікування.

Серед гормональних засобів найчастіше використовуються:

- комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) з антиандрогенною дією (етинілестрадіол + дієногест, дроспіренон або хлормадинону ацетат);

- антиандрогени (спіронолактон 50–200 мг/добу) (рекомендації ААД);
- прогестини з антиандрогенною дією (дієногест, Савіс);
- комбінована терапія: КПК (Белара) + верошпірон, дієногест 2 мг (Савіс) + верошпірон.

Гормональні контрацептиви впливають на акне завдяки кільком механізмам, які сприяють зменшенню стимуляції сальних залоз, що веде до нормалізації вироблення шкірного сала:

- зниження рівня андрогенів через зменшення їх синтезу в яєчниках, наднирниках, підшкірно-жировій клітковині, а також підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, зменшує біодоступність вільного тестостерону;
- антагонізм до рецепторів андрогенів (блокування рецепторів та зниження впливу андрогенів на сальні залози), зокрема деякими прогестинами: хлормадинону ацетат, дроспіренон, ципротерону ацетат, дієногест;
- блокада фермента 5 α -редуктази (тип 1 і тип 2) та зменшення утворення активного тестостерону з неактивного та дегідроепіандростерону С безпосередньо в шкірі та підшкірно-жировій клітковині [Del Rosso J. O. et al., 2020].

Згідно з даними Американської академії дерматології, комбіновані пероральні контрацептиви є однією з основних опцій терапії середнього та тяжкого акне у жінок. Дослідження

показують, що КПК знижують кількість запальних елементів, комедонів і зменшують вироблення себуму на 40–50 % після 6 місяців прийому (AAD, 2024).

Окремої уваги заслуговує використання Верошпірону, як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з КПК (Белара). Комбінована терапія Белара + Верошпірон забезпечує не тільки ефективне лікування, а й надійну контрацепцію, яка необхідна під час і після терапії Верошпіроном у жінок через потенційний вплив на плід [Layton A. M. et al., 2017].

Відповідно до звіту EpiC Research (2023), кількість призначень спіронолактону (Верошпірону) для лікування акне значно зростає. Це зумовлено рекомендаціями Американської академії дерматології щодо обмеження використання антибіотиків у зв'язку з ризиком розвитку антибактеріальної резистентності. Аналіз, підготовлений для NBC News, свідчить, що у 2023 році спіронолактон становив 47 % усіх пероральних препаратів, призначених жінкам для лікування акне, порівняно з 27 % у 2017 році. Водночас частка призначень пероральних антибіотиків скоротилася з 41 % до 27 % (рис.).

Механізм дії Верошпірону передбачає зменшення продукції шкірного сала [Thiboutot D. et al., 2003]. Розглядаючи дію Верошпірону, необхідно зазначити, що він пригнічує синтез лютеїнізуючого гормону на рівні гіпофіза, блокує 5-альфа-редуктазу рецепторів сальних залоз і регулює діяльність сальних залоз шляхом блокування рецепторів андрогенів. Проспективні плацебо-контрольовані дослідження засвідчили покращення стану шкіри при дозуванні спіронолактону до 200 мг/добу протягом 3 місяців [Muhlemann M. F. et al., 1986]. В одному з досліджень ретроспективно оцінили ефективність спіронолактону у 70 жінок, які отримували лікування акне низькими дозами спіронолактону (≤ 150 мг/день) в період з 2010 по 2015 роки. Результати аналізу отриманих даних підтверджують, що використання низьких доз спіронолактону є ефективною альтернативою для жінок з акне [Poinas et al., 2020]. Ретроспективний аналіз 85 жі-



нок, які отримували спіронолактон у дозах 50–100 мг/добу як монотерапію або в комбінації з іншими препаратами до 24 місяців, показав, що понад дві третини пацієнток досягли покращення стану шкіри більш ніж на 50 % [Goodfellow A. et al., 1984]. Подібні результати зафіксовані у дослідженні 64 жінок азійського походження, які отримували спіронолактон у дозі 200 мг/добу протягом 20 тижнів, де у всіх учасниць відзначено виражене клінічне покращення. Застосування спіронолактону у дозі 100 мг/добу продемонструвало високу ефективність у лікуванні акне у дорослих жінок.

Побічні ефекти спіронолактону спостерігаються рідко і переважно обмежуються менструальними порушеннями, які мінімізуються при комбінації препарату з КПК, наприклад, з Беларою [Shaw J. C., 2000]. Згідно з рекомендаціями AE-PCOS, спіронолактон (Верошпірон) може застосовуватись як у вигляді монотерапії при пізньому акне, так і в комбінації з КПК (Белара) при помірних та тяжких формах, що не піддаються стандартному лікуванню. Доведено, що препарат може бути ефективним у пацієнток із супутніми проявами гіперандрогенізму, зокрема при андрогенетичній алопеції та гірсутизмі [Carmina E. et al., 2022; 2023].

Дослідження показали, що застосування спіронолактону (Верошпірон) в низьких дозах (200–100 мг/добу) порівняно з плацебо приводить до значного покращення та зменшення кількості запальних елементів ($P < 0,001$). У систематичному огляді експерти схвалили застосування спіронолактону у жінок з акне в дозах, які зазвичай використовуються в повсякденній клінічній практиці (≤ 100 мг/день) [Layton A. M. et al., 2017].

Як зазначають Arowojolu A. O. et al., спіронолактон можна використовувати як альтернативу ізотретиноїну у жінок. Це є особливо цікавим з двох причин: по-перше, прийом ізотретиноїну повинен здійснюватися на фоні суворого дотримання програми контрацепції (Белара), якої пацієнткам не завжди легко дотримуватись; по-друге, периферична гіперандрогенія, що часто

виникає у жінок, не піддається лікуванню ізотретиноїном [Isvy-Joubert A. et al., 2017].

Застосування інших антиандрогенів обмежене через потенційні ризики. Флутамід, наприклад, асоціюється з підвищеним навантаженням на печінку навіть у мінімальних дозах 125 мг/день [Carmina E., 2020].

Флутамід належить до гепатотоксичних препаратів, його ушкоджуючий вплив на печінку (DILI) не завжди корелює зі змінами рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) (EASL Clinical Practice Guide, Journal of Hepatology, 2019). Згідно з базою даних DILIST (Drug-Induced Liver Injury Severity and Toxicity Dataset) Управління з контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA), флутамід має найвищий рівень ризику токсичного впливу на печінку (клас 1), що підтверджує його небезпеку навіть при нормальних лабораторних показниках (АЛТ, АСТ) у деяких пацієнтів.

Гепатотоксичні реакції, спричинені лікарськими засобами, можуть бути різних типів і походження, а час до їх виникнення може тривати від дуже короткого до досить довгого латентного періоду (це пояснює нормальні рівні АЛТ, АСТ) [Weber Sabine et al., 2021].

Клініко-хімічні показники для виявлення DILI поділяються на групи: гепатоцелюлярні, гепатобілярні та мітохондріальні. Слід пам'ятати, що DILI може виникнути через окислювальний стрес, пошкодження мітохондрій, спричинене реактивними метаболітами. Такі висновки підтримуються клінічними настановами щодо DILI (медикаментозної гепатотоксичності), зокрема настановами EASL (Європейської асоціації вивчення печінки), які вказують, що токсичність може проявлятися без підвищення рівнів звичайних показників функції печінки (АЛТ, АСТ) (EASL Clinical Practice Guide, Journal of Hepatology, 2019).

Підвищення рівнів АЛТ та АСТ характеризує гепатоцелюлярні ураження, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) —

гепатобілярні, а мітохондріальні ураження можуть бути на фоні нормальних показників АЛТ, АСТ, ГГТ поряд зі змінами рівнів глутаматдегідрогенази, лактату, орнітин карбамоїлтрансферази, які лабораторно рутинно не визначаються. Слід враховувати, що гістопатологічні та ультраструктурні зміни в печінці можуть відбуватися при нормальних показниках АЛТ, АСТ, ГГТ, але саме вони є найважливішими інструментами для виявлення та характеристики ураження печінки. Ці дослідження проводяться при вивченні гепатотоксичності препаратів, яким потім присвоюється клас гепатотоксичності від 1 (максимальний) до 4 (мінімальний).

Ультраструктурні зміни, які виникають в першу чергу і можуть обумовлювати віддалені наслідки, свідчать про мітохондріальні зміни, накопичення лікарських засобів тощо. В клінічній практиці лікарі користуються вже проведеними дослідженнями з урахуванням класу гепатотоксичності, незалежно від того, чи визначаються клініко-хімічні зміни АЛТ та АСТ на фоні прийому препарату. Підвищення цих ферментів підтверджує вже наявний вплив на печінку і відповідно до класу 1–4 гепатотоксичності вимагає певних дій з боку лікаря. Тому в практиці першочергове значення має те, до якого класу належить препарат у таблицях гепатотоксичності.

FDA зазначає, що флутамід може спричинити серйозні пошкодження печінки, включаючи гострий гепатит, жовтяницю та фульмінантну печінкову недостатність. Ці побічні ефекти найчастіше спостерігаються протягом перших 3–4 місяців терапії. Цікаво, що у деяких пацієнтів може не спостерігатися значного підвищення показників функціональних печінкових тестів (таких як АЛТ, АСТ, ГГТ), що ускладнює раннє виявлення ураження печінки. Тому, регулярний моніторинг печінкових проб під час лікування є обов'язковим, навіть якщо лабораторні показники залишаються в межах норми.

Також варто зазначити, що механізм гепатотоксичності флутаміду до кінця не вивчений, а його довгострокові наслідки можуть про-



являтися навіть після припинення прийому препарату. В останньому періодичному оновленні з безпеки (PSUSA/00001453/202310) Європейський центр з профілактики та контролю захворюваності (EMA) підтвердив необхідність ретельного моніторингу побічних ефектів флутаміду незалежно від доз та незважаючи на те, що він залишається доступним на ринку. У висновку Єдиної оцінки періодично оновлюваних звітів з безпеки (PSUSA) для флутаміду підкреслюється ризик гепатотоксичності, особливо протягом перших місяців лікування, і зазначається, що слід ретельно контролювати функцію печінки.

Визнається, що існують постійні проблеми з безпекою, тому флутамід застосовується у крайньому випадку і з обережністю, особливо для осіб з уже наявними захворюваннями печінки або при підвищеному ризику ушкодження печінки. Зважаючи на високий ризик гепатотоксичності, застосування флутаміду для лікування акне не рекомендується, особливо з огляду на наявність більш безпечних і ефективних альтернатив, таких як комбіновані пероральні контрацептиви або інші антиандрогени (ADA). Питання застосування флутаміду має схожість з прийомом алкоголю: можна не спостерігати миттєвих реакцій з боку печінки, але довготривалі наслідки спрогнозувати дуже важко з багатьох причин.

У деяких країнах, крім США, застосовуються КПК, що містять ципротерону ацетат, однак наявність повідомлень про підвищений ризик менінгіом у пацієнтів, які приймали цей препарат, обмежує його використання. Цей зв'язок був доведений тільки у пацієнтів, які використовують щоденні дози ацетату ципротерону 10 мг або більше, але комітет вважає, що тривалого використання КПК, що містять низькі дози ципротерону, слід уникати у пацієнтів з акне.

Інгібітори 5 α -редуктази, зокрема фінастерид у дозі 5 мг/добу, демонструють недостатню ефективність при лікуванні акне. Дослідження щодо дутастериду, інгібітора обох ізоферментів 5 α -редуктази, є об-

меженими [Brown J. et al., 2009; Carmina E., 2020].

Водночас набуває популярності застосування місцевих антиандрогенів. Крем класкотерону 1 % продемонстрував ефективність у лікуванні акне на обличчі та отримав схвалення Управління з якості продуктів харчування та лікарських засобів США, проте наразі недостатньо доказів для його широкого впровадження [Hebert A. et al., 2020]. Додатково вивчається можливість застосування 5 % крему або гелю зі спіронолактоном, що може стати перспективним варіантом для комбінованої терапії акне [Ayatollahi A. et al., 2021].

З урахуванням поточних досліджень та наявних клінічних даних, оптимальним підходом до лікування акне залишається комбінація патогенетично обґрунтованих системних і місцевих засобів із урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Можуть бути рекомендовані наступні підходи до лікування.

Висока антиандрогенна активність відзначена у хлормадинону ацетату (ХМА) у складі препарату «Белара» (30 мкг етинілестрадіолу та 2 мг хлормадинону ацетату) [Sitruk-Ware R. et al., 2010]. Властивості ХМА близькі до ефектів натурального прогестерону: метаболічна нейтральність і додаткові ефекти, такі як позитивний вплив на профіль ліпідів, відсутність впливу на вуглеводний обмін (Phase II study), артеріальний тиск, масу тіла. Не спостерігається негативних змін щодо ліпідного профілю [Hadji P. et al., 2018]. На відміну від інших гестагенів, ХМА потенціює захисну дію естрогенів на серцево-судинну систему. Белара не чинить клінічно значущого впливу на гемостаз, при її застосуванні відсутній первинний метаболізм у печінці, відсутній вплив на систему цитохрому P450, тому не спостерігається впливу на метаболізм деяких лікарських засобів, які застосовуються додатково при гіперандрогенних станах. Метаболіт ХМА, підвищуючи концентрацію аллопрегнанолону та діючи як агоніст рецептора гамма-аміномасляної кислоти, підвищує синтез ендорфінів, які чинять антистресовий ефект [Rabe T. 2008].

Завдяки метаболічній нейтральності Белара може бути використана й жінками віком від 40 років (з урахуванням протипоказань до її застосування) [Ayatollahi A. et al., 2021].

Позитивним моментом в застосуванні Белари при акне, крім антиандрогенного ефекту, є властивість зберігати воду у шкірі, що важливо при застосуванні топічної терапії (вода — це природний розчинник) і не потребує підбору КПК залежно від типу шкіри. Достатнє зволоження забезпечує високу ефективність препаратів, особливо коли використовуються ретиноїди, які можуть викликати сухість шкіри. Белара застосовується разом з ретиноїдами не тільки для підсилення лікувального ефекту, а й для забезпечення надійної контрацепції (ретиноїди чинять тератогенну дію, їх прийом має перебувати під особливим контролем лікарів). В результаті проведеного дослідження були отримані наступні результати: через 3 місяці від початку лікування лише препаратом «Белара» або «Белара» в поєднанні з верошпіроном (до 100 мг на добу) відзначається достовірна позитивна динаміка лікування акне у всіх терапевтичних підгрупах жінок [Резніченко Н. Ю. та співавт., 2024]. Найкращі результати щодо кількості відкритих і закритих комедонів, папул, пустул, бальної оцінки акне за G. Michaelsson et al. у модифікації В. П. Сергеева, В. Н. Рокицької та за шкалою Кука спостерігалися у підгрупі жінок, які додатково отримували Белару та Верошпірон. Через 6 місяців від початку лікування відбувається регрес акне у пацієнток всіх терапевтичних підгруп. Позитивні зміни естетичного стану шкіри та значне зменшення кількості акне-висипань протягом лікування впливали на показник якості життя (індекс DLQI), який суттєво покращувався у всіх підгрупах.

Існує певна категорія пацієнток, яким протипоказано застосування комбінованих оральних контрацептивів або які з різних причин відмовляються від їх використання. Це спонукає до пошуку альтернативних схем терапії акне, що виникли на тлі гіперандрогенії. В такому випадку їм може бути запропоноване ліку-



вання без застосування КПК. Однею з таких альтернатив є комбінована терапія препаратом Савіс (дієногест 2 мг) з Верошпіроном, яка має доведену ефективність і безпечність. Дієногест є похідним 19-нортестостерону і має значні відмінності від інших прогестинів, зокрема наявність ціанометильної групи замість етинільної, що надає йому унікальні властивості [Bienenfeld A. et al., 2019]. Савіс помірно впливає на гіпоталамо-гіпофізарну систему, пригнічуючи секрецію гонадотропнів і овуляцію. Він також чинить достатній антиандрогенний ефект за рахунок пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону та безпосереднього зв'язування з рецепторами андрогенів, що становить близько третини активності еталонного прогестину ципротерону ацетату.

Савіс має доведену біоеквівалентність та високу біодоступність при прийомі внутрішньо і метаболізується в печінці з утворенням переважно неактивних метаболітів, тоді як основною фракцією в плазмі крові є незмінений дієногест. Савіс не містить естрогенового компонента, тому його можна призначати пацієнткам з протипоказаннями до КПК, що містять етинілестрадіол. Відсутність системного метаболічного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін дозволяє використовувати препарат при синдромі полікістозних яєчників, надмірній масі тіла та ожирінні, особливо за наявності СПКЯ або інших ендокринних порушень [Bizzarri N. et al., 2014].

Поєднання Савіс і Верошпірону (до 100 мг на добу) забезпечує ефективний вплив на основні ланки патогенезу — гіперандрогенії. Таке лікування, зокрема, сприяє нормалізації рівнів лютеїнізуючого гормону, що є особливо важливим при СПКЯ, та зниженню рівнів вільного

тестостерону, андростендіону, дегідротестостерону та дегідроепіандростерону сульфату. У результаті дослідження [Резніченко Н. Ю. та співавт., 2024] виявлено, що через 6 місяців лікування спостерігається позитивна динаміка рівня гормонів у пацієток, які застосовують комбінацію Савіс і Верошпірон, що підтверджує їх високу ефективність порівняно з іншими варіантами терапії.

Застосування Савіс + Верошпірон в комплексній терапії акне на тлі гіперандрогенії показало значне зменшення кількості папул, пустул, а також покращення загального стану шкіри, що в свою чергу позитивно вплинуло на якість життя пацієток, знижуючи рівень тривожності, невротизації та депресії. Тому така терапія є ефективною не тільки в контексті зменшення акне-елементів, але й для покращення психологічного статусу жінок [Резніченко Н. Ю. та співавт., 2024].

Висновки

Лікування акне вимагає мультидисциплінарного підходу, тож гінеколог не повинен самостійно займатися лікуванням цього захворювання. Акне є складним дерматологічним розладом, і для його ефективного лікування необхідно враховувати всі можливі фактори, що сприяють його виникненню. Наявні дерматологічні протоколи, такі як рекомендації Американської академії дерматології, Європейської академії дерматології та венерології, а також інші європейські рекомендації з лікування акне, пропонують чіткі й ефективні стратегії терапії, що мають бути використані для корекції цього захворювання. Гінекологічні призначення без попередньої дерматологічної оцінки

можуть призвести до помилкового діагнозу, неефективного лікування та побічних ефектів, зокрема венозного тромбозу у жінок з наявними факторами ризику. Безконтрольне застосування гормональної терапії може призвести до розчарування в лікуванні або дострокового припинення терапії, коли ефективність не оцінена належним чином і не враховуються складні механізми розвитку акне. Тому гормональну терапію слід призначати лише за умов наявності доведеної гіперандрогенії та при терапевтичній резистентності акне. Роль гінеколога в діагностиці ендокринних причин акне важлива, але його основне завдання полягає у спрямуванні пацієнтки до дерматолога для комплексного лікування. Гормональна терапія не повинна бути першою лінією лікування акне, якщо причиною захворювання не є гіперандрогенізм. Вона застосовується лише у випадках, коли інші методи не є ефективними. Якщо акне не пов'язане з гіперандрогенізмом, гормональна терапія не дасть бажаного результату. Дерматологи мають стандарти лікування, які повинні бути дотримані для досягнення максимального ефекту. Жінки часто не розуміють природу акне, тому важливо проводити роз'яснення, що акне є не лише гормональною проблемою, але й захворюванням шкіри. Отже, для ефективного лікування акне необхідно дотримуватись мультидисциплінарного підходу, залучаючи до процесу лікування як гінекологів, так і дерматологів.

Для лікування акне залежно від клінічної ситуації можуть бути застосовані наступні препарати та їх ефективне поєднання — Белара, Савіс, Верошпірон, Белара або Савіс в поєднанні з Верошпіроном.

Надійшла: 25.02.2025

Відомості про автора

Світлана Іванівна Жук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України.

