

Адапален: від застосування в сучасних умовах до використання в перспективі

Гаврилюк О. В.[†], Каховський В. Ф.[‡], Шавлак В. В.[†], Бардова К. О.[†], Мурзіна Е. О.[†], Міхньова Є. М.[†], Возіанова С. В.[†]

[†]НМАПО ім. П. Л. Шупика, Київ

[‡]Київський міжрайонний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 4

АДАПАЛЕН: ОТ ПРИМЕНЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В ПЕРСПЕКТИВЕ

Гаврилюк А. В., Каховский В. Ф., Шавлак В. В., Бардова Е. А., Мурзина Э. А., Михнёва Е. Н., Возианова С. В.

Согласно новейшим научным и клиническим наблюдениям, в ежедневной практике дерматолога применение топических форм аналогов ретиноидов, в частности, адапалена имеет широкие клинические перспективы, а именно для лечения тяжелых дерматозов при невозможности применения системной терапии риска побочных эффектов, а также при назначении детям.

ADAPALENE: FROM THE PRESCRIPTION IN MODERN CONDITIONS TO THE USAGE IN OUTLOOK

Gavrylyouk O. V., Kahovsky V. F., Shavlak V. V., Bardova K. O., Murzina E. O., Mihniova Ye. M., Vozianova S. V.

According to the newest scientific and clinical findings, use of the topical forms of the synthetic retinoid analogues, such as adapalene, has a great clinical promise, especially for the treatment of severe dermatoses with contraindications of systemic therapy, also for the prescription for children.

Згідно з сучасними уявленнями, ретиноїди – це група синтетичних чи природних аналогів вітаміну А, а також споріднених сполук, які відіграють важливу роль у фізіологічній і фармакологічній регуляції, проліферації і диференціації нормальних клітин шкіри. Механізм дії ретиноїдів подібний вітамінам, тому що ретинол (вітамін А) не синтезується в організмі, а надходить переважно з їжею. Після цього ретинол перетворюється на молекули, які зв'язуються з ядерними рецепторами, проявляють свою дію, після чого інактивуються. Ретиноїди впливають на клітини-мішені шляхом зв'язування і активації ядерних рецепторів. За допомогою ретиноїдів рецептори зв'язують свої ліганди у вигляді димерів. Гетеродимери можуть формуватись між двома різними молекулами рецептора, а також між ретиноїдними рецепторами X, рецепторами вітаміну D і рецепторами трийодтироніну. Цей факт свідчить про складні взаємодії між ретиноїдами та іншими молекулами при гормональній передачі. При взаємодії ретиноїдних рецепторів та транскрипційних факторів активуються інші механізми передачі сигналу,

наприклад, AP-1, які можуть забезпечити дисоціацію ефектів ретиноїдів. Ретиноїди можуть проявляти не тільки агоністичну діяльність, але й виступати нейтральними антагоністами і зворотними агоністами [7, 10].

Поява системних і топічних ретиноїдів була важливим кроком вперед у патогенетичному лікуванні дерматологічних захворювань, перш за все, акне. Тим не менше, вигоди від цих агентів були дещо обмежені у зв'язку з вираженістю побічних ефектів, спричинених цими препаратами. Протягом останніх 25 років дослідники намагалися виділити сполуки, які можуть забезпечити різноманіття терапевтичних вигод, що дають третіноїн та ізотретіноїн, при зведенні до мінімуму потенціювання дії, подразнення та інших небажаних ефектів. Після ідентифікації ядерних ретиноїдних рецепторів у клітинах епідермісу в 1987 р., визначення цього класу лікарських засобів було розширене за рахунок включення молекул, які зв'язуються і активують тільки цільові рецептори. У 1990-х рр. були розроблені селективні ретиноїдні агенти – адапален і тазаротен [16]. Адапален – дериват на-

фтойної кислоти є одним з результатів цього пошуку і служить прикладом раціональної розробки лікарських засобів – синтезу нових речовин з певними фармакологічними властивостями і клінічними ефектами:

- підвищення стабільності молекули;
- підвищення протизапальної дії;
- підтримання ефективності;
- мінімізація шкірних подразнень.

Фармакологічна дія – комедонолітична, протизапальна. Адапален – хімічно стабільна, ретиноїдоподібна сполука. Дослідження біохімічного та фармакологічного профілю адапалену продемонстрували, що він є модулятором процесів клітинного диференціювання, кератинізації і запалення, які залучені до розвитку різних патологічних станів шкіри.

Точний механізм дії адапалену невідомий, але передбачається, що, при місцевому застосуванні, він нормалізує диференціювання фолікулярних епітеліальних клітин і кератинізацію, запобігаючи утворенню мікрокомедонів, подібно дії природних ретиноїдів. На відміну від ретиноевої кислоти, адапален зв'язується зі специфічними ядерними рецепторами ретиноевої кислоти (retinoic acid receptors, *RARs*) і не взаємодіє з так званими цитозольними зв'язуючими білками ретиноевої кислоти (cytosolic retinoic acid binding proteins, *CRABPs*). Селективно зв'язуючись з *RAR*-рецепторами на ядерній мембрані кератиноцитів, адапален підвищує диференціювання кератиноцитів, зменшує «зчеплення» кератиноцитів у вісті сально-волосяних фолікулів і прискорює їх десквамацію. Не індукує епідермальну гіперплазію. Не викликає вираженого подразнення, оскільки не взаємодіє з *RAR*, стимуляція яких призводить до появи лущення і сухості шкіри. Має протизапальну дію, впливаючи на фактори запалення. Збільшує чутливість шкіри до УФ-випромінювання. Терапевтичний ефект починає проявлятися через 1-2 тижні, стійке поліпшення звичайно спостерігається через 8-12 тижнів.

Існуючі лікарські форми адапалену:

- 0,1-відсотковий і 0,3-відсотковий гель на водній основі;
 - 0,1-відсотковий крем;
 - 0,1-відсотковий розчин,
- а також комбінації з кліндаміцином і бензоїл пероксидом. В Україні зареєстровані:
- 0,1-відсотковий гель на водній основі;
 - 0,1-відсотковий гель у комбінації з кліндаміцином.

Застосування в терапії акне. Ефективність ретиноїдів у терапії акне добре вивчена. Так, у багатоцентровому рандомізованому сліпому дослідженні, проведеному Францією, Німеччиною, Бразилією, Мексикою, Бельгією, Швецією, Австралією, Польщею та Італією, була показана ефективність оральних антибіотиків у поєднанні з топічними ретиноїдами і бензоїл пероксидом (БПО) для терапії середніх і важких форм акне [1]. Лімециклін використовували в дозі 300 мг 1 раз на день у групі з топічним застосуванням комбінації адапалену 0,1 % і БПО 2,5 % протягом 12 тижнів у порівнянні з групою, де використовували гель, що містить плацебо. Усього в дослідженні взяли участь 378 осіб; оцінювали:

- число вугрів у порівнянні зі станом до лікування;
- кількість хворих зі станом шкіри «чисто» або «майже чисто» (індекс успіху);
- переносимість лікування;
- побічні ефекти;
- задоволення хворих ефектом лікування.

Кількість вугрів значно знижувалась у групі комбінованої топічної терапії (– 74 % проти – 57 %, $p < 0,02$). Індекс успіху був вище в групі комбінованої терапії (48 % проти 34 %). Побічних ефектів не виявили. Число хворих, задоволених терапією, було порівняно у двох групах. Отримані дані підтвердили ефективність комбінованої терапії важких і середніх форм акне. Аналіз даних, опублікованих за 1991-2009 рр., по ефективності топічних препаратів з фіксованою рецептурою і монотерапії топічними ретиноїдами на середні і помірно тяжкі форми акне підтвердив наведені дані. Так, були узагальнені дані 42 досліджень, з яких 29 були визнані як найбільш надійні. У 80 % досліджень ефективність комбінованої терапії перевершувала ефективність монотерапії, що дозволяє вважати даний факт доведеним.

Серед комбінованих протиугревих препаратів поєднання адапален–кліндаміцин дозволяє досягти більш вираженого регресу як запальних, так і незапальних акне, випереджаючи по динаміці цих показників комбінації третиноїн–кліндаміцин на 20 і 30 % і адапален–бензоїлу пероксид – на 10 і 9 %, відповідно [2, 3].

У жінок з середньо-тяжким перебігом захворювання та з локалізацією на обличчі і тулубі застосування гелю з адапаленом доцільно поєднувати з прийомом комбінованих оральних контрацептивів (мікродозований дроспіренон у

режимі прийому 24 + 4) [3].

Призначення адапалену – вихідна терапевтична стратегія при формах захворювання з переважанням у клінічній картині комедонів і папул, а також в якості другого етапу послідовної терапії під час переходу з терапії гелем адапален + кліндаміцин пацієнтів із помірно-тяжким перебігом процесу на початку лікування.

Препарати, що містять адапален, досить наносити 1 раз на добу, ввечері, тонким шаром на попередньо очищену суху шкіру (оптимально через 20-30 хв. після умивання), причому не на окремі висипання, а на всю область ураження. Терапія препаратами адапалену не має сезонної залежності, тому що відсутня взаємодія з УФ-променями, і їх застосування не супроводжується подразненням. Оптимальна тривалість використання – 4-6 тижнів (до повного регресу пустул і основної кількості папул), після чого доцільний перехід на монотерапію 0,1-відсотковим адапаленом у формі гелю протягом наступних 1,5-2 місяців до повного регресу комедонів і папул та подальшого застосування 2-3 рази на тиждень тривало. Середня тривалість лікування при папуло-комедональній формі акне – 3 місяці, до регресу папульозних елементів і основної кількості комедонів. Потім доцільний перехід на підтримуючий режим з аплікацією гелю 2-3 рази на тиждень тривало.

Перспективні напрямки для застосування адапалену. Згідно з даними численних досліджень, ретиноїди чудово зарекомендували себе в терапії:

- псоріазу;
- розацеа;
- хвороби Дар'є;
- Т-клітинних лімфом шкіри;
- сенильних кератом і комедонів;
- базально-целюлярних форм раку шкіри;
- актинічного кератозу і лентиги;
- комедонових невусів;
- вірусних бородавок;
- псевдо фолікулітів;
- хвороби Фокс–Фордайса,

а також великої групи захворювань, пов'язаних з порушенням процесів кератинізації. У дерматологічній практиці ретиноїди застосовуються також для попередження і зменшення розмірів післяпологових стрій, зморшок, пігментних плям, целюліту, прискорення росту волосся і нігтів. Доведено ефективність ретиноїдів у хворих з атрофією шкіри внаслідок тривалого застосування кортикостероїдних мазей.

Дослідження в терапії ран, келоїдних і гіпертрофічних рубців.

У дослідженні *P. Y. Basak et al* [6] була проведена порівняльна характеристика впливу третиноїна, адапалену і колагенази на перебіг ранового процесу при місцевому застосуванні. Дослідження проводилося на білих лабораторних щурах. Кожній особині після перитонеальної анестезії проводили по дві симетричних біопсії в параспінальній області 8 мм панчем на повну глибину шкіри. Тварини були розподілені на чотири групи. Першій групі, яка служила в якості контрольної, не проводилося лікування. Третиноїн крем (0,1 %) був застосований місцево один раз в день у 2 групі, адапален гель (0,1 %) – у 3 групі і мазь колагенази – у 4 групі відповідно. На сьомий день була виміряна площа ран на лівій стороні, і вони були висічені для гістопатологічного та біохімічного дослідження (вимірювання рівня гідроксипроліну). На правій стороні лікування продовжувалось до 14 днів, після чого проводилась та сама процедура. Рівень гідроксипроліну істотно не відрізнявся на 7 і 14 день у порівнянні з контрольною групою, але при гістопатологічному обстеженні було виявлено покращений стан загоєння у 2 та 3 групах. Це проявлялось у підвищеній продукції колагену, пришвидшеному ангиогенезі та утворенні грануляційної тканини. Клітинна інфільтрація нейтрофілами та лімфоцитами у 3 групі була виражено підвищеною на сьомий та знижена на 14 день обстеження. Пучки колагенових волокон були значно чисельнішими, ніж у інших порівняльних групах, та переважали кількість та товщину еластичних та ретикулярних волокон. Як висновок, ретиноїди мають виражений ефект впливу на загоєння ран та їхні властивості потребують додаткових досліджень для різних типів ран та визначення субтипів колагену, що утворюється при цьому.

Оскільки перебіг та умови запальної реакції прямо впливають на утворення рубцевої тканини, застосування високоселективних ретиноїдів може мати патогенетичне підґрунтя у моделюванні та лікуванні гіпертрофічних та келоїдних рубців. *M. H. Viera et al* [21] включили ретиноїди до переліку найновіших препаратів для профілактики та ремоделювання рубців. Деривати ретиноевої кислоти істотно знижують проліферацію фібробластів людини, впливаючи на синтез ДНК. Ретиноїди також виявляють інгібуючу дію на експресію генів *TGF-β1*-індукованого колагену типу I в людських фібробластах. Використання ізотретиноїну і тріамцінолону аце-

тоніду (ТАС) було оцінене в культурі ембріональних людських фібробластів шкіри *in vitro* і показало, що кожна з діючих речовин значно інгібує ріст клітин з більшим сукупним ефектом у комбінації. Дослідження *in vivo* продемонстрували зменшення розміру рубця після місцевого лікування 0,05-відсотковим третиноїном. Інші дослідження показали виражене зменшення розміру рубця та інтенсивності свербіжності при щоденних аплікаціях 0,05-відсоткового розчину ретиноєвої кислоти. Хоча ретиноїди можуть значно знизити утворення преколагену келоїдних фібробластів, вони можуть також зменшити утворення колагенази. Також, хоча клінічні дослідження і показали ефективну редукцію розмірів і симптомів келоїдних рубців, вони повинні використовуватись у комплексному лікуванні.

Підвищення імунної толерантності шкіри до ушкоджуючих чинників та природних процесів інволюції. Один з можливих механізмів дії ретиноїдів пов'язаний з їх впливом на систему Толл-подібних рецепторів (*Toll-like receptors, TLRs*) [10, 22]. Ця система відноситься до вродженої системи імунітету і призначена для розпізнавання інфекційних агентів. *TLRs* експресують клітини Лангерганса і в меншій степені – кератиноцити. Найбільш вивчений топічний модулятор *TLRs* рецепторів – іміквімод [12]. Однак і інші агенти, такі як нікотинамід, ретиноєва кислота, адапален, цинк, тозилхлорамід натрію, *CBT-SL5*, неметильовані нуклеотиди *CpG-ODN* та ін. мають моделюючу дію на *TLRs*.

Участь *TLRs* вже доведена в ланках патогенезу дерматологічних уражень та захворювань, таких як акне, лепра, atopічний дерматит, псоріаз, сифіліс, онкопроліферативні процеси у шкірі, пошкоджуюча дія ультрафіолетового опромінення, ураження *Staphylococcus aureus*, грибами роду *Candida* та *Malassezia furfur*, вірусом герпесу.

Вивчення *TLRs* з агоністами (активаторами) або антагоністами (інгібіторами) для лікування дерматологічних та інших запальних захворювань являє собою зростаючу галузь досліджень. Кілька актуальних методів лікування, включаючи нікотинамід, *ATRA*, адапален і цинк, були успішно використані для лікування акне. Крім того, поєднання *TLRs* з агоністами і стимуляція імунної реакції виявились успішною ад'ювантною терапією для лікування злоякісної меланоми [10, 16]. Іншим прикладом є успішне лікування поверхневих базально-целюлярних та спіно-целюлярних

карцином, хвороби Боуена і сенільного кератозу за допомогою *TLR-7* агоніста іміквімоду. Це спонукає до вивчення існуючих та нових агоністів *TLR* і антагоністів, здатних модулювати *TLRs*. Ці агенти є зростаючим видом терапії, яка допомагає зменшити або стимулювати імунну відповідь в залежності від характеру ураження, яке лікують. Сучасні середники-модулятори *TLRs* мають також прийнятний профіль безпеки при топічному застосуванні.

У паралельних дослідженнях *S. Kang et al* [14] було вивчено застосування гелю адапалену при актинічному кератозі та лентиго. З 90 пацієнтів кавказької раси (69 чоловіків, 21 жінок, середній вік 63,1 років), які були включені в дослідження, 83 пацієнти завершили 9-місячне лікування. При застосуванні адапален гелю 0,1 % і 0,3 %, середнє число актинічних кератозів скоротилося на $0,5 \pm 0,9$ і $2,5 \pm 0,9$, відповідно. Результати були порівняні з плацебо – гелем, що є основою для адапалену. При застосуванні основи було зареєстроване збільшення на 1,5 ± 1,3 ($P < 0,05$). Після 1 місяця лікування у пацієнтів, які отримували адапален, значним було зменшення інтенсивності сонячних лентиго в порівнянні з пацієнтами, які лікувалися гелем-основою ($P < 0,05$). Після 9 місяців, у 57 % і 59 % пацієнтів спостерігалось освітлення кольору уражень у групах, де застосовувався адапален 0,1 % і 0,3 % відповідно, у порівнянні з лише 36 % у групі з гелем-основою. Гістологічна оцінка показала зменшення клітинної атипії і зниження епідермального меланіну в групах, де застосовувався адапален, у порівнянні з групою, де використовувалась основа. Різниця, однак, не була статистично значущою. Ретроспективна оцінка парних клінічних фотографій (до і після 9-місячного лікування) показала значне зменшення зморшок та інших клінічних ознак фотостаріння шкіри після застосування адапалену [14, 17, 18].

K. F. Baxter et al [5] повідомляють про успішний комбінований метод лікування комедонових невусів. У їхньому клінічному випадку для лікування комедонового невусу «закритого» типу на обличчі у пацієнтки віком 35 років були застосовані м'яка каутеризація та тривале застосування топічного ретиноїду – 0,1-відсоткового оригінального крему з адапаленом. Каутеризація була проведена двічі з інтервалом у 4 тижні, після чого на ділянку епітелізації було призначено 0,1-відсотковий адапален крем, починаючи з нанесення двічі в тиждень на ніч і

поступово збільшуючи частоту до 1 разу щоденно на ніч. Клінічне покращення спостерігалось вже після 14 тижня терапії. Об'єктивно та суб'єктивно лікування було розцінене, як «добре», було зареєстроване мінімальне утворення нових комедонів, яке контролювалось топічною терапією. Після 15 місяців подальшого спостереження клінічна картина залишалась стійкою, пацієнтка була задоволена лікуванням. Нанесення топічного ретиноїду не супроводжувалось побічними ефектами і добре переносилось пацієнткою. Звичайно, такий тип епідермальних невосів з'являється в ранньому дитинстві. Вище описаний клінічний випадок був нетиповим, тому що проявився у досить пізньому віці. Комедонові невоси можуть бути «відкритими» (мають чорний колір) та закритими (у вигляді акнеформних висипань). Основною тяжкістю в терапії є їх здатність рецидивувати, навіть після хірургічного втручання. Імуномодулюючий ефект високоселективних топічних ретиноїдів також є одним з патогенетичних способів лікування, а саме, попередження утворення активних запальних вузлів, фістул і цист.

Застосування адапалену при комплексному лікуванні вірусних уражень шкіри. Лікування бородавок, викликаних вірусом папіломи людини (ВПЛ), штамми типів 1, 2 і 4, часто буває важким і складним завданням. Різні терапевтичні методи для лікування цієї проблеми, особливо підошовних та плоских бородавок, не були заявлені, як 100-відсотково успішні, внаслідок їх неповного розрешення або частих рецидивів. Серед сучасних доповідей про нові методи лікування є також монотерапія 0,1-відсотковим водним гелем адапалену. R. Gupta [11] у своєму дослідженні використовував 0,1-відсотковий водний гель адапалену, нанесений під оклюзійну поліетиленову пов'язку, для лікування підошовних бородавок. Представники досліджуваної групи чисельністю 10 пацієнтів, із загальною кількістю 118 бородавок, отримували тільки місцеве лікування. Ефекти терапії порівнювались кожного тижня, повне очищення спостерігалось у межах 39 ± 15 днів. Побічні ефекти у вигляді подразнення, еритеми, інфікування чи утворення рубців не були зареєстровані. На сучасному етапі для лікування бородавок усе частіше використовуються імуномодулюючі агенти, такі як циметидин, левамизол, внутривогнищеве введення БЦЖ-вакцини, інтерферону та іміквімоду. Метою використання імуно-

делуючої терапії є досягнути прискорення розвитку клітинно-мейдіованої імунної відповіді на ВПЛ і швидкого очищення шкіри.

Серед інших вірусних уражень шкіри потрібно виділити контагіозний моллюск. Контагіозний моллюск зустрічається в 2-8 % дітей і є однією із найпоширеніших вірусних інфекцій шкіри у дітей. У дорослих наявність контагіозних моллюсків може бути маркером прихованої ВПЛ інфекції або ознакою порушеної імунної толерантності організму. Незважаючи на часте спонтанне розрешення контагіозних моллюсків, є кілька причин для їх лікування:

- ураження можуть бути косметично неприявливими;
- у близько 10 % пацієнтів з цією інфекцією можуть розвиватися сверблячі екзематозні висипання;
- у близько 4 % дітей з моллюском спостерігаються спонтанні рецидиви на фоні відсутності супутніх імунологічних проблем;
- у пацієнтів з atopічним дерматитом часто спостерігається розвиток дисемінованих висипань.

Серед існуючих видів терапії поки що не виділено універсального або першочергового методу. Перевагою застосування топічних ретиноїдів може бути відсутність больових та інших подразнень, легкість нанесення та можливість використовувати в домашніх умовах, відносно низька вартість лікування. У доповіді N. Scheinfeld [19] відмічено успішне застосування крему з адапаленом у дітей з дисемінованими формами контагіозного моллюску на фоні atopічного дерматиту. Терапія проводилась паралельно з лікуванням основного захворювання. При лікуванні не було зареєстровано випадків побічних реакцій чи взаємодії з іншими місцевими засобами. Зникнення близько 80 % висипань було зареєстровано на 4-й тиждень застосування адапалену.

Вплив адапалену на ланки патогенезу захворювань з порушеною кератинізацією. Внаслідок свого безпосереднього впливу на проліферацію та диференціацію кератиноцитів, ретиноїди зайняли свою нішу у дослідженнях нових терапевтичних засобів для лікування дерматозів з порушеною кератинізацією, а саме рідкісних – хвороб Дар'є та Фокс–Фордайса.

Хвороба Дар'є являє собою захворювання, яке характеризується втратою міжклітинної адгезії і невпорядкованим зроговінням (диске-

ратозом), що призводить клінічно до утворення верукозних папул і бляшок. Оральні ретиноїди є найбільш ефективними засобами для лікування генералізованих або важких форм хвороби Дар'є. Тим не менше, усі пацієнти, які приймали оральні ретиноїди, спостерігали дозово-залежні побічні ефекти, такі як сухість слизових оболонок, носові кровотечі, сухість і свербіж шкіри. Системна терапія преднізолоном виявилася корисною для зменшення запального компонента, а циклоспорином – для лікування поширених екзематозних форм хвороби Дар'є. Однак ці препарати дають серйозні системні побічні ефекти і не підходять для довгострокового застосування. Японські автори провели порівняльний аналіз місцевого застосування 0,1-відсоткового гелю адапалену і місцевого імуномодулятора такальцитулу при даному захворюванні у дітей [1]. Ураження, на які наносили адапален гель, значно покращились у перші 2 місяці лікування. Крім того, не було зафіксовано жодного побічного ефекту чи суб'єктивного дискомфорту при використанні. Як висновок, відсутність побічних ефектів та висока клінічна ефективність 0,1-відсоткового адапален гелю може зробити його ідеальним для лікування хвороби Дар'є. Подальші дослідження на більшій кількості пацієнтів необхідні для повної оцінки терапевтичних перспектив [8].

Хвороба Фокс–Фордайса є також рідкісним запальним дерматозом, на який хворіють в основному молоді жінки. Характеризується множинними фолікулярними папулами, кольору шкіри або дещо коричнюватими, сильним свербіжем; висипання локалізовані в районах, багатих апокриновими залозами. Гістопатологія показує фокальний спонгіоз з фіброзом волосяної цибулини, лімфогістіоцитарний інфільтрат. Діагноз ґрунтується на клінічному та гістопато-

логічному обстеженні. В літературі описано багато варіантів лікування, однак жоден з них не є повністю успішним. Група бразильських авторів [15] застосовувала 0,1-відсотковий адапален гель протягом 2 місяців. При оцінці результатів були виявлені помірне розрішення папул та істотне зменшення свербіжу на уражених ділянках. Препарат застосовувався спочатку щоденно на ніч, але, у зв'язку з виникненням побічної дії у вигляді еритеми, було запропоновано перейти на застосування лікарської форми через день до повного зникнення побічного ефекту. Пацієнтка та опікуни були задоволені наслідками лікування. У літературі наведений лише один інший приклад застосування топічних ретиноїдів при лікуванні даної патології [15, 20]. Кількість зареєстрованих випадків даного захворювання не дозволяє проводити повномасштабні клінічні дослідження в цьому напрямку, але досвід застосування може бути використаним, як один з видів лікування даного та подібних станів.

Висновки. Враховуючи вивчені механізми дії, вплив на ланки місцевої імунної відповіді та відсутність виражених побічних ефектів високоселективних топічних ретиноїдів, вони займають дедалі більше місце у лікуванні дерматологічних хвороб, патологічних уражень та станів шкіри. Базуючись на принципах доказової медицини, ефективність їх застосування повинна бути забезпечена належними повномасштабними клінічними дослідженнями. Незважаючи на це, у щоденній практиці дерматолога застосування місцевих форм адапалену має широкі клінічні перспективи, зокрема для лікування важких дерматозів або у разі неможливості застосування системної терапії, внаслідок ризику побічних ефектів, а також у призначенні дітям.

ЛІТЕРАТУРА

1. Монахов С. А. «Shift», или Комбинированно-последовательная терапия акне // Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. – 2010. – No 5. – P. 53-58.
2. Монахов С. А., Иванов О. Л. Акне (учебно-методическое пособие для врачей). – М., 2010. – 38 с.
3. Свирицевская Е. В., Матушевская Е. В. Комбинированные топические ретиноиды в терапии акне // Дерматология (приложение Consilium medicum). – 2011. – № 3. – С. 4-6.
4. Abe M., Inoue C., Yokoyama Y., Ishikawa O. Successful treatment of Darier's disease with adapalene gel // *Pediatr. Dermatol.* – 2011. – Vol. 28, No 2. – P. 197-198.
5. Baxter K. F., Highet A. S., Cunliffe W. J. An unusual late onset closed-comedone naevus: successful therapy with light cautery and a topical retinoid // *J. Dermatolog. Treat.* – 2004. – Vol. 15, No 1. – P. 58-59.
6. Basak P. Y., Eroglu E., Altuntas I., Agalar F., Basak K., Sutcu R. Comparison of the effects of tretinoin, adapalene and collagenase in an experimental model of wound healing // *Euro-*

- pean Journal of Dermatology. – 2002. – Vol. 12, No 2. – P. 145-148.
7. *Bershad S.* Developments in topical retinoid therapy for acne // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2001. – Vol. 20, No 3. – P. 154-161.
 8. *Cianchini G., Colonna L., Camaioni D. et al.* Acral Darier's disease successfully treated with adapalene // *Acta Derm. Venereol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 57-58.
 9. *Cetiner S., Ilknur T., Ozkan S.* Phototoxic effects of topical azelaic acid, benzoyl peroxide and adapalene were not detected when applied immediately before UVB to normal skin // *Eur. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 14, No 4. – P. 235-237.
 10. *Czermielewski J., Michel S., Bouclier M., Baker M., Hensby J.C.* Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2001. – Vol. 15. – Suppl. 3. – P. 5-12.
 11. *Gupta R.* Plantar warts treated with topical adapalene // *Indian J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 56, No 5. – P. 513-514.
 12. *Hachisuka J., Doi K., Moroi Y., Furue M.* Successful Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Periungual Inflammation with Adapalene // *Case Rep. Dermatol.* – 2011. – Vol. 3, No 2. – P. 130-136.
 13. *Halder R. M., Richards G. M.* Topical Agents Used in the Management of Hyperpigmentation // *Skin Therapy Lett.* – 2004. – Vol. 9, No 6. – P. 1-3.
 14. *Kang S., Goldfarb M. T., Weiss J. S., Metz R. D., Hamilton T. A., Voorhees J. J., Griffiths C. E.* Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 49, No 1. – P. 83-90.
 15. *Kassuga L. E., Medrado M. M., Chevrand N. S., Salles Sde A., Vilar E. G.* Fox-Fordyce disease: response to adapalene 0.1% // *An. Bras. Dermatol.* – 2012. – Vol. 87, No 2. – P. 329-331.
 16. *Leyden J.* Adapalene in clinical practice // *Cutis.* – 2001. – Vol. 68 (4 Suppl). – P. 7-9.
 17. *Mukherjee S., Date A., Patravale V., Korting H. C., Roeder A., Weindl G.* Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety // *Clin. Interv. Aging.* – 2006. – Vol. 1, No 4. – P. 327-348.
 18. *Ortonne J. P.* Retinoid therapy of pigmentary disorders // *Dermatol. Ther.* – 2006. – Vol. 19, No 5. – P. 280-288.
 19. *Scheinfield N.* Treatment of molluscum contagiosum: a brief review and discussion of a case successfully treated with adapalene // *Dermatol. Online J.* – 2007. – Vol. 13, No 3. – P. 15.
 20. *Sandhu K., Gupta S., Kanwar A. J.* Fox Fordyce disease in a prepubertal girl // *Pediatr. Dermatol.* – 2005. – Vol. 22. – P. 89-90.
 21. *Viera M. H., Amini S., Valins W., Berman B.* Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 3, No 5. – P. 20-26.
 22. *Valins W., Amini S., Berman B.* Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 3, No 9. – P. 20-29.