

Н.М. Нечипоренко, к.м.н.
кафедра дерматовенерології
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика

Сучасні погляди на перспективи застосування ретинолу пальмітату і токоферолу ацетату в практиці дерматолога

Ефективне лікування шкірних хвороб, безсумнівно, є вершиною професійної майстерності лікаря-дерматолога. Через численність і різноманіття дерматозів, часто неясної етіології і патогенезу, та їх схильності до затяжного перебігу така задача нерідко стає складною і потребує від фахівця не тільки широкого загального медичного кругозору, а й достатнього особистого досвіду.

Стародавні лікарі залишили нам у лапідарній формі комплекс вимог, які можна розглядати як критерії оптимального лікування: *cito, tuto, jucunde* (швидко, ефективно, приємно). Дерматологічна наука і практика в своєму розвитку завжди прагнули до виконання цих закликів і досягли в цьому напрямі чималих успіхів.

Лікування шкірних хвороб, як правило, носить комплексний характер з включенням відповідно до етіологічних, патогенетичних і симптоматичних аспектів хвороби відповідного лікування, що охоплює як місцеву, так і загальну (системну) терапію, невід'ємною частиною якої є вітамінотерапія [5, 7, 9]. На сьогоднішній день найбільшу зацікавленість у дерматологічній практиці представляють вітаміни А і Е.

У даний час малі дози **вітаміну А** використовуються при гіпо- та авітамінозі, тоді як великі (не менше 100 000 МО на добу для дорослих) – для лікування шкірних захворювань як засоби основної терапії [1, 2]. Дію ретинолу можна розділити на місцеву і загальну. Місцева дія на шкіру полягає у гальмуванні процесів зроговіння і стимуляції синтезу глікозаміногліканів, зниженні саловиділення і посиленні проліферації епітеліоцитів. Виходячи з цього, можна сказати, що застосування ретинолу показане при будь-яких захворюваннях шкіри, пов'язаних з порушенням зроговіння, саловиділення і репарації [1–3].

Загальна дія вітаміну А проявляється в стимуляції гуморального та клітинного імунітету і функції макрофагів, посиленні еритро- і мієлопоезу, активації епітелізації у внутрішніх органах, стримуванні росту невеликих

епітеліальних пухлин [1, 2, 11]. Ретинол у складі лікарських препаратів знаходиться у вигляді двох сполук – ретинолу ацетату (РА) і ретинолу пальмітату (РП). РП – природна для організму сполука, у вигляді якої він засвоюється в кишечнику. РА, перш ніж засвоїтися, має пройти в організмі низку трансформацій, у результаті яких він перетворюється на пальмітат. Цілком очевидно, що призначення РП переважніше саме через вищу біодоступність, а також кращу вивченість, що дає можливість застосовувати відпрацьовані методики при шкірних захворюваннях [2, 6, 8].

Прийнятий усередину РП не змінюється і засвоюється без додаткової підготовки, що визначає його високу біодоступність [4, 8, 16]. Після всмоктування він надходить до печінки, де зв'язується з ліпопротеїдами. У крові ретинол перебуває в комплексі з ретинол-зв'язувальним білком і преальбуміном, розпізнається клітинами-мішенями (епітеліоцитами шкіри, очей і травного тракту) за допомогою рецепторів. Рецепторні білки клітинних поверхонь вивільняють вітамін А із транспортно-білкових комплексів і переносять всередину клітини, де він зв'язується з внутрішньоклітинними білками. Його активність на клітинному рівні модулюється двома типами ядерних рецепторів, які здатні змінювати експресію генів. Вітамін А чинить дозозалежний вплив на процеси проліферації швидко оновлювальних епітеліальних тканин, активує в клітинах синтез глікопротеїдів, стимулює їх диференціювання [1, 2, 6, 25].

Вітамін А також впливає на клітини мезенхімальної природи – фібробласти, макрофаги. Він активує хемотаксис і фагоцитарну активність нейтрофільних лейкоцитів, викид ними лізосомальних ферментів, стимулює реакції гуморального імунітету, проліферацію Т-лімфоцитів, змінюючи субпопуляційне співвідношення цих клітин у бік переважання Т-хелперів [1, 2, 6]. Період напіввиведення ретинолу – близько доби. Вітамін виводиться нирками, де

він частково реабсорбується. Повне виведення відбувається приблизно протягом місяця.

Добова потреба у вітаміні А дорослої людини з масою тіла 60 кг становить 5 000 МО (1,5 мг), за даними зарубіжних авторів – 10 000 МО (3 мг). При більшій масі тіла вона відповідно збільшується [7].

Враховуючи особливості механізму дії РП, а саме його здатність стимулювати процеси проліферації і диференціювання епітеліально-клітинних структур шкіри, при призначенні лікування важливо знати оптимальні строки прийому лікарського препарату. Епітеліальні клітини, на які переважно діє ретинол, діляться вночі і в ранні ранкові години, тому бажано, щоб саме в цей час концентрація препарату в крові була вище, ніж в інший час доби.

Вивчення фармакокінетики РП показало, що після перорального застосування препарату максимальний вміст його в крові досягається через 1 год і утримується в терапевтичній концентрації протягом 4 год, після чого через 6 год досягає вихідного рівня. У зв'язку з цим РП всередину рекомендується приймати пізно ввечері перед сном або в ранні ранкові години. Жиророзчинні вітаміни краще засвоюються в присутності додаткових жирів їжі. Лікувальна дія в дерматології досягається при пероральному прийомі дози не менше 100 000 МО РП на добу для дорослих [2, 5–7].

В останні десятиліття після проведення низки наукових досліджень значно розширено спектр шкірних захворювань, при яких вітамін А виявився ефективним, а в багатьох випадках – і незамінним:

- спадкові порушення кератинізації – вульгарний та Х-зчеплений іхтіоз, іхтіозіформна еритродермія, еритрокератодермії, долонно-підшовні кератодермії, фолікулярні кератози і дискератоз, порокератоз, вроджена пахіонісія, надбрівна улъеритема;
- мультифакторіальні захворювання – псоріаз, червоний волосяний лишай Девержі, atopічний дерматит;
- хвороби з порушенням себорегуляції – себорея, вугрі;
- передракові захворювання – сонячний (актинічний) кератоз, променеві ураження шкіри, пігментна ксеродерма;
- ерозивні та виразкові процеси – бульозний епідермоліз, виразки шкіри різного походження, опіки, неінфіковані рани, сімейна доброякісна пухирчатка Хейлі-Хейлі;
- алергодерматози – тилотична екзема, екзема та atopічний дерматит у підгострій і хронічній стадіях [1, 2, 4, 7, 8].

Вітамін Е є загальним терміном, що використовується для опису сімейства з восьми жиророзчинних антиоксидантів, чотирьох токоферолів і чотирьох токотрієнолів. Значна частина літератури, присвяченої вивченню вітаміну Е, фокусується на α -токоферолі, який традиційно визнаний найбільш поширеним з восьми форм у нашому організмі [7, 9].

Відомо, що токоферолі виконують в організмі кілька головних метаболічних функцій. По-перше, вони є найактивнішими і, можливо, головними природними жиророзчинними антиоксидантами: руйнують найбільш реактивні форми кисню та, відповідно, обєригають від окислення поліненасичені жирні кислоти,

білки та ДНК. По-друге, токоферолі відіграють специфічну, поки ще не повністю розкриту роль в обміні селену. Селен, як відомо, є інтегральною частиною глутатіонпероксидази – ферменту, що забезпечує захист мембран від руйнівної дії пероксидних радикалів. Біологічна роль вітаміну Е зводиться, таким чином, до запобігання автоокисленню ліпідів біомембран і можливого зниження потреби в глутатіонпероксидазі, необхідної для руйнування перекисів, що утворюються у клітині. Крім того, α -токоферол є інгібітором протеїнкінази С, важливого сигнального білка-модулятора активності запальних клітин, інгібітора функції тромбоцитів і активатора вазодилатації [7, 15, 18, 21, 24].

Останніми роками вітамін Е став популярним у лікуванні багатьох захворювань шкіри внаслідок його антиоксидантної активності. Дослідження показали, що активні форми кисню мають здатність змінювати біосинтез колагену і глікозаміногліканів у шкірі [16, 21].

У дослідженнях, присвячених вивченню поширеності вітаміну Е в тканинах людини, було показано, що в шкірі людини токоферол є вітаміном, що переважає [20, 21, 24]. Крім того, токоферол присутній у шкірі людини в основному в епідермісі та дермі, причому найвищі його рівні відзначалися в роговому шарі епідермісу, а низькі – у верхніх шарах дерми [13, 20].

При опроміненні шкіри людини з сонячною імітацією ультрафіолетового світла (SSUV; UVA і UVB) у дозах нижче тих, які спричинюють помірне почервоніння шкіри, відбувається зменшення вмісту токоферолу в епідермісі майже на 50% [22, 23]. Також при впливі на шкіру шкідливих факторів навколишнього середовища відзначалося зниження вмісту токоферолу в верхніх шарах епідермісу [23, 24], у тому числі виявлялась висока чутливість рівня токоферолу до впливу на шкіру лікарських засобів, особливо тих, що містять перексид бензоїлу [25].

Незважаючи на більш ніж півстоліття досліджень, є ще багато питань, пов'язаних з роллю вітаміну Е в лікуванні шкірних захворювань. В основному застосування вітаміну Е рекомендується в терапії синдрому жовтих нігтів, вібраційної хвороби, бульозного епідермолізу для синтезу колагену і регенерації тканин (огляд в: [15, 18]). Також у літературі наводяться дані позитивної динаміки при atopічному дерматиті у разі застосування токоферолу ацетату [24]. Крім того, існує доказ того, що окислювальний стрес бере участь у патофізіології меланоми та немеланомного раку шкіри [19], і дія вітаміну Е уповільнює ріст меланоми шляхом стимулювання апоптозу пухлинних клітин і інгібування VEGF-опосередкованого ангиогенезу [17].

При вивченні механізмів доставки вітаміну Е в шкіру було встановлено, що шкірне сало містить велику кількість α -токоферолу, секрет сальних залоз є важливим фізіологічним провідником токоферолу через сальні залози на різних ділянках поверхні шкіри; при пероральному застосуванні токоферол досягає поверхневих шарів шкіри за 14 днів з максимальним вмістом на 21-й день [12, 14, 16].

Вітамін Е також забезпечує стабільність і цілісність біологічних мембран як потужний біологічний

антиоксидант, який запобігає накопиченню пероксидів і захищає клітини від руйнівної дії вільних радикалів. Крім того, вітамін Е додають у вітамінні препарати для запобігання окислення вітаміну А [10, 13].

Нині дерматологам доступний широкий спектр комбінованих вітамінних лікарських препаратів, серед яких найбільш відомим і таким, що відповідає всім вимогам сучасної терапії, є АЕвіт, який містить РР 100 000 МО; токоферолу ацетат 100,0 мг.

Властивості препарату визначаються фармакологічними ефектами жиророзчинних вітамінів А і Е, які входять до його складу. Препарат впливає на ядра клітин органів-мішеней та ініціює синтез білків-ферментів і структурних елементів тканин, стимулює процеси регенерації, підвищує специфічну і неспецифічну резистентність організму, нормалізує обмін речовин, виявляє активну антиоксидантну дію, відновлює капілярний кровообіг, тканинну і судинну проникність, підвищує стійкість тканин до гіпоксії.

З травного тракту, де вітаміни добре всмоктуються, РР та токоферолу ацетат транспортуються в лімфу, потім — у плазму крові, де вони зв'язуються зі специфічними білками і транспортуються до органів і тканин. Надлишок вітаміну А депонується в печінці, переважно у вигляді ефірів пальмітинової кислоти. Вітамін А виводиться з жовчю в кишечник і бере участь в ентерогепатичній циркуляції. У печінці він зазнає біотрансформації, перетворюючись спочатку на активні метаболіти, а потім — у неактивні продукти обміну, що виводяться нирками, кишечником і легеньми. Елімінація вітаміну А відбувається повільно: за 3 тиж з організму виводиться 34% прийнятої дози препарату. Надлишок вітаміну Е відкладається в тканинах, створюючи в них депо (особливо в печінці), яке підтримує нормальний рівень вітаміну Е в плазмі крові. В організмі вітамін Е зазнає біотрансформації, перетворюючись на низку метаболітів, що мають хінонову структуру. Вітамін Е в незміненому вигляді виділяється з жовчю, у вигляді метаболітів — із сечею.

Показаннями до застосування РР та токоферолу ацетату в дерматології з лікувальною метою є захворювання і стани, що потребують тривалого введення великих доз вітаміну А в поєднанні з вітаміном Е: порушення трофіки тканин, псоріаз, системний червоний вовчак. Протипоказаннями до застосування є підвищена чутливість до РР та токоферолу ацетату, гіпервітаміноз А і Е, тиреотоксикоз, хронічний гломерулонефрит, жовчнокам'яна хвороба, декомпенсована серцева недостатність, саркоїдоз в анамнезі, хронічний панкреатит, виражений кардіосклероз, інфаркт міокарда.

Особливістю препарату АЕвіт, що забезпечує його високу ефективність, є те, що підібрані до складу вітаміни доповнюють і підсилюють дію один одного, забезпечуючи багатосторонній комплексний вплив.

На сьогоднішній день застосування вітамінів взагалі, особливо антиоксидантної дії, є обов'язковою умовою проведення раціональної та комплексної терапії дерматологічних хворих. Застосування комбінованого препарату АЕвіт як повноцінного доповнення до основного курсу лікування захворювань шкіри та її придатків дасть змогу закріпити позитивний результат терапії, подовжити ремісію.

Література

1. Альбанова В.И. Витамин А в лечении кожных болезней / В.И. Альбанова // Новые медицинские технологии: Научно-практический журнал. — 2007. — № 3. — С. 28.
2. Афанасьев Ю.И. Функции витамина А / Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Шуваева Н.И., Ведерникова Н.В. и др. // Успехи совр. биологии. — 1986. — № 2. — С. 215—227.
3. Викторов А.П., Войтенко А.Г. Препараты витамина А в фокусе безопасности // Провизор: журнал. — 2008. — № 09.
4. Гузев К.С., Архипчев Ю.П. Биодоступность ретинола пальмитата в различных лекарственных формах. — Ретиноиды. — М.: изд. АО «Ретиноиды», 1993. — Вып. 1. — С. 58—63.
5. Киручек Л.Т. Витамины как средства фармакотерапии / Л.Т. Киручек // Doctor. — 2002. — № 6. — С. 79—82.
6. Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А. — М.: изд. ФНПП «Ретиноиды», 2004. — 104 с.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передающихся половым путем: Руководство для практикующих врачей. Т. VIII. / Под ред. Кубановой А.А., Кисиной В.И. — М.: изд. «Литтерра», 2005. — 882 с.
8. Технологии системной ретинолотерапии в дерматологической практике / Под ред. Румянцевой А.Г. // М.: изд. ЗАО «Ретиноиды». — 2007. — 44 с.
9. Тищенко Л.Д. Витамины в дерматологии / Л.Д. Тищенко. — М., 1987. — 93 с.
10. Ших Е.В. Принципы рационального конструирования витаминно-минеральных комплексов // Леч врач 2007; 7: 84—85.
11. Ekanayake-Mudiyanselage, S., Hamburger, M., Elsner, P., Thiele, J.J., 2003. Ultraviolet A induces generation of squalene monohydroperoxide isomers in human sebum and skin surface lipids in vitro and in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 120, 915—922.
12. Ekanayake-Mudiyanselage, S., Seefluth, R., Mancini, A., Paller, A., Thiele, J., 2005. The α -tocopherol/squalene ratio in human sebum is age-dependent and reaches lowest levels in adolescence. *J. Invest. Dermatol.* 124 (S4), A67.
13. Ekanayake-Mudiyanselage S., Tavakkol, A., Polefka, T.G., Nabi, Z., Elsner, P., Thiele, J.J., 2006. Vitamin E delivery to human skin by a rinse-off product: penetration of α -tocopherol versus wash-out effects of skin surface lipids. *Skin Pharma. Skin Physiol.* 18, 20—26.
14. Ekanayake-Mudiyanselage, S., Thiele, J.J., 2006. Sebaceous glands as transporters of vitamin E. *Hautarzt* 57, 291—296.
15. Fuchs, J., 1992. *Oxidative Injury in Dermatopathology*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 360 pp.
16. Kraemer K., Thiele, J.J., 2004. Oral supplementation with all-Rac and RRR- α -tocopherol increases vitamin E levels in human sebum after a latency period of 14—21 days. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1031, 184—194.
17. Malafa, M.P., Fokum, F.D., Mowlavi, A., Abusief, M., King, M., 2002a. Vitamin E inhibits melanoma growth in mice. *Surgery* 131, 85—91.
18. Pehr, K., Forsey, R.R., 1993. Why don't we use vitamin E in dermatology? *Can. Med. Assoc. J.* 149, 1247—1253.
19. Sander, C.S., Hamm, F., Elsner, P., Thiele, J.J., 2003. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Brit. J. Dermatol.* 148, 913—922.
20. Shindo, Y., Witt, E., Han, D., Epstein, W., Packer, L., 1994. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J. Invest. Dermatol.* 102, 122—124.
21. Thiele J.J., Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology // *Molecular Aspects of Medicine* 28 (2007) 646—667.
22. Thiele, J.J., Schroeter, C., Hsieh, S.N., Podda, M., Packer, L., 2001. The antioxidant network of the stratum corneum. *Curr. Probl. Dermatol.* 29, 26—42.
23. Thiele, J.J., Weber, S.U., Packer, L., 1999. Sebaceous gland secretion is a major physiologic route of vitamin E delivery to skin. *J. Invest. Dermatol.* 113, 1006—1010.
24. Tsourelis-Nikita, E., Hercogova, J., Lotti, T., Menchini, G., 2002. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int. J. Dermatol.* 41, 146—150.
25. Weber, S.U., Thiele, J.J., Han, N., Luu, C., Valacchi, G., Weber, S., Packer, L., 2003. Topical α -tocotrienol supplementation inhibits lipid peroxidation but fails to mitigate increased transepidermal water loss after benzoyl peroxide treatment of human skin. *Free Radical Biol. Med.* 34, 170—176.