

Стаття дослідження

## Роль Lactium™ у психодерматології: дослідження CERTAIN у пацієнтів з акне вульгаріс.

**Amit Shivaji Kerure,<sup>1</sup> Satish Udare,<sup>2</sup> and Chetan Vispute<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Dr. Amit Kerure Skin Clinic, Navi Mumbai 400703, India

<sup>2</sup>Sparkle Skin and Aesthetic Centre, 26-A, Shanti Centre, Second Floor, Above Parichay Hotel, Sector 17, Vashi, Navi Mumbai 400703, India

<sup>3</sup>Soumanasya Psychiatry Clinic, Seba CHS, Plot 5a Sector 16A, Swami Samartha Marg, Vashi, Navi Mumbai, Maharashtra 400703, India

Correspondence should be addressed to Amit Shivaji Kerure; amitkerure@gmail.com

Received 31 August 2021; Revised 15 April 2022; Accepted 18 April 2022; Published 4 May 2022

Academic Editor: Craig G. Burkhart

Авторське право © 2022 Аміт Шіваджі Керуре та ін. це стаття у відкритому доступі, яка розповсюджується згідно з ліцензією Creative Commons Attribution License, яка дозволяє необмежене використання, розповсюдження та відтворення на будь-якому носії за умови належного цитування оригінальної роботи.

Стрес відіграє важливу роль у виникненні та загостренні психодерматологічних станів, таких як вугрова хвороба (acne vulgaris). Доведено, що Гідролізат альфа - казеїну ( $\alpha$ s1-casein hydrolysate; Lactium™) знижує рівень кортизолу в сироватці крові, зменшує симптоми, пов'язані зі стресом, і сприяє релаксації. Це дослідження мало на меті оцінити ефективність і безпечність застосування Lactium™ у поєднанні з стандартним лікуванням порівняно з окремо стандартним лікуванням у зниженні рівня стресу та тяжкості акне у пацієнтів із акне вульгаріс. Дослідження С.Е.Р.Т.А.І.Н (назва, зареєстрована в Реєстрі клінічних випробувань Індії, № CTRI/2019/01/017172) — це рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове, відкрите, двогрупове клінічне дослідження, ініційоване дослідником. Загалом 100 пацієнтів із акне вульгаріс середнього та важкого ступеня були включені до дослідження та випадковим чином розподілені в одну з двох груп: одна група отримувала Lactium™ у поєднанні з стандартним лікуванням, інша - лише стандартне лікування. Рівень стресу оцінювали за допомогою рівня кортизолу в сироватці крові, балів за шкалою тяжкості акне за шкалою глобальної оцінки дослідника (IGA), балів за шкалою сприйнятого стресу (PSS) та балів за шкалою тривожності Гамільтона (HAM-A). Також використовувався індекс дерматологічної якості життя (DLQI) для оцінки впливу захворювання шкіри на якість життя пацієнтів. Через 12 тижнів рівень стресу був значно нижчим у групі А (Lactium™ плюс стандартне лікування), ніж у групі В (тільки стандартне лікування), що вимірювалося зміною рівня кортизолу в сироватці крові ( $4,75 \pm 4,46$  проти  $-0,24 \pm 5,22$ ). Крім того, середня зміна балів PSS ( $3,09 \pm 2,04$  проти  $0,90 \pm 2,76$ ) і балів HAM-A ( $5,11 \pm 1,94$  проти  $1,25 \pm 3,13$ ) була значною. У пацієнтів в обох групах спостерігалось значне зменшення загальної кількості запальних і незапальних уражень акне, а також значне покращення показників DLQI та IGA. У пацієнтів із вугровою хворобою (acne vulgaris) середнього та важкого ступеня Lactium™ виявився безпечним та добре переносився. Lactium™ у поєднанні зі стандартним лікуванням є ефективнішим, ніж лише стандартне лікування, у зменшенні тяжкості акне завдяки зниженню стресу.

## 1. Вступ

Психосоматичні розлади – це фізичні прояви стресу або емоційних факторів, які можуть спричинити захворювання або вплинути на його клінічний перебіг [1]. Фізичні прояви шкірних захворювань є предметом дослідження психодерматології [2, 3]. Незважаючи на свій початковий етап розвитку, ця підспеціальність викликала інтерес дерматологів та дослідників. Стрес є відомим тригером для різноманітних психодерматологічних станів, включаючи акне вульгаріс [4–7]. Ці стани, у свою чергу, можуть спричинити вторинні психічні розлади, такі як емоційний стрес, тривога та депресія [8], що погіршують дерматологічні стани та створюючи нескінченне замкнене коло [9]. Тому застосування стратегій зниження стресу для симптоматичного полегшення, таких як психотерапія, когнітивно-поведінкова терапія, методи релаксації, музична або лікувальна терапія, біологічний зворотний зв'язок та гіпноз, є логічним підходом для цих станів [2, 3]. Стрес є провокуючим та посилюючим фактором для виникнення акне [10–13], на додаток до спекотної погоди, надмірного потовиділення, поганої гігієни, куріння, вживання алкоголю або шоколаду [14–17]. Основні механізми включають надмірну експресію системи кортикотропін-релізінг гормону, активацію запальних та імунологічних процесів, а також дію нейропептидів [4].

Акне, особливо у молодого населення, може спричинити серйозні труднощі, що призводять до низької самооцінки, депресії та тривоги, також до невпевненості [18–20], і негативно впливає на якість життя (ЯЖ) [21–23]. Наслідки акне погіршують його тяжкість та частоту. Основні принципи лікування акне включають бензоїлпероксид, місцеві або пероральні ретиноїди, такі як ізотретиноїн, антибіотики та пероральний спіронолактон [24]. Більшість із них мають побічні ефекти та особливо небезпечні під час вагітності та лактації [25]. Крім того, вони не враховують емоційні аспекти психодерматологічних станів.

Враховуючи роль стресу в розвитку та загостренні акне вульгаріс, можливе використання стратегії зняття стресу як варіант лікування. Фармакотерапія для зниження стресу, тривоги та депресії включає селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інші антидепресанти, бензодіазепіни, пропранолол, морфін, гідрокортизон та докозагексаєнову кислоту, які є ефективні у деяких пацієнтів, але мають серйозні побічні ефекти [26]. Щоб розірвати замкнуте коло стрес-акне-стрес, необхідний безпечний та ефективний метод лікування для зняття стресу у пацієнтів з акне.

Декілька досліджень оцінювали вплив дієтичних добавок на зниження стресу [27–31]. Наш досліджуваний продукт, Lactium™ (гідролізат  $\alpha$ 1-казеїну), – це біомолекула з добре дослідженими анксиолітичними властивостями, отримана з молочного протеїну. Клінічно доведена антистресова терапія Lactium™ (гідролізатом  $\alpha$ 1-казеїну), яка доступна у 120 країнах вже понад 10 років і запатентована в Європі, Сполучених Штатах та Японії. Lactium™ зв'язується з рецепторами гамма-аміномасляної кислоти-A (ГАМК-A) в центральній нервовій системі. Рецептор ГАМК-A, який складається щонайменше з 19 різних субодиниць [32], має три сайти зв'язування, а саме  $\omega$ 1,  $\omega$ 2 та  $\omega$ 3. Lactium™ вибірково зв'язується з сайтом зв'язування  $\omega$ 2, збільшуючи хлоридну провідність мембрани, викликаючи приплив  $Cl^-$  та гіперполяризацію мембрани. Це призводить до зниження нейротрансмісії та регуляції тривоги та стресу без седативного ефекту [33].

Декілька доклінічних [34–36] та клінічних досліджень [27, 31, 37–39] показали, що Lactium™ знижує рівень кортизолу в сироватці крові, покращує якість та ефективність сну, а також зменшує тривожність, загальну втому та симптоми стресу, пов'язані з травленням та інтелектуальними, емоційними та соціальними проблемами. Окремо досліджували його ефективність проти хронічного стресу, яке проводили в лікарні Necker-Enfants Malades та BIOFORTIS, також Lactium™ підтвердив ефективність у лікуванні гострого стресу у вищих дозах (200 мг та 300 мг відповідно). Як результат, Lactium™ можна використовувати для управління певними стресовими життєвими подіями, такими як шкільні іспити або особливі події в особистому чи професійному житті [37, 39, 40].

Lactium™ (гідролізат  $\alpha$ 1-казеїну) – це дієтична добавка, отримана з молочного протеїну. Метою рандомізованого, контрольованого, відкритого клінічного дослідження C.E.R.T.A.I.N було визначити ефективність Lactium™ у поєднанні зі стандартним лікуванням порівняно із окремо стандартним лікуванням у зменшенні рівня стресу та тяжкості акне, також оцінити вплив на психічне благополуччя у пацієнтів з акне вульгаріс.

## **2. Матеріали та методи**

**2.1. Методологія дослідження.** Це було ініційоване, рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове, відкрите, двогрупове клінічне дослідження (СТRI/2019/01/017172). Воно проводилося протягом 10 місяців, з січня 2019 року по жовтень 2020 року, в клініці шкіри доктора Аміта Керуре, Наві Мумбаї, та в центрі шкіри та естетики Sparkle, Наві Мумбаї. Перед початком дослідження було отримано дозвіл від етичного комітету. Дослідження виконувалося відповідно до протоколу ICH-GCP (Міжнародна рада гармонізації технічних вимог використання людиною фармацевтичних препаратів — Належна клінічна практика) та відповідних нормативних вимог. Усі учасники надали письмову інформовану згоду. Згідно з протоколом, пацієнти з акне середнього та важкого ступеня, які відповідали всім критеріям включення, були залучені до дослідження. Пацієнтів було випадковим чином розподілено (50:50) до груп, які отримували стандартний догляд плюс Lactium, інша група лише стандартний догляд. Для всіх пацієнтів в обох групах стандартним доглядом був пероральний доксициклін у поєднанні з місцевим застосуванням адапалену та кліндаміцинового гелів. Основною метою дослідження було порівняти ефективність стандартного лікування плюс Lactium™ з ефективністю окремо стандартного лікування у зменшенні психологічного стресу. Вторинні цілі дослідження полягали в порівнянні ефективності стандартного лікування плюс Lactium™ з ефективністю лише стандартного лікування у зменшенні кількості та тяжкості вугрової хвороби (acne vulgaris) за допомогою дерматологічного індексу якості життя (DLQI), а також оцінити безпеку та переносимість Lactium.

Первинними кінцевими точками цього дослідження були середня зміна рівня кортизолу в сироватці крові та різниця в балах анкети оцінки стресу між двома групами від початку до кінця дослідження. Вторинними кінцевими точками були абсолютна зміна кількості уражень та середня відсоткова зміна загальної, запальної та незапальної кількості уражень акне від початку до кінця дослідження, а також зміна балів за шкалою тяжкості акне за шкалою глобальної оцінки дослідника (IGA) та балів за шкалою DLQI. Кінцевими точками безпеки в обох групах були описані зміни в лабораторних параметрах та частота побічних ефектів.

**2.2. Критерії включення та виключення.** У дослідження були включені пацієнти старше 18 років, які загалом мали добрий стан здоров'я та мали чіткий клінічний діагноз акне вульгаріс середньої та важкої форми 2, 3 або 4 ступеня за шкалою тяжкості акне IGA (див. Додаток А для отримання детальної інформації про критерії включення). Серед критеріїв виключення були відомі стани, які могли б заважати оцінці акне вульгаріс (див. Додаток А для отримання детальної інформації про критерії виключення).

**2.3. Рандомізація пацієнтів.** Для розрахунку розміру вибірки було використано потужний аналіз. Було набрано сто пацієнтів які відповідали критеріям прийнятності. На основі згенерованого графіка та призначених кодів було використано комп'ютерну рандомізацію для призначення пацієнтів на отримання Lactium плюс стандартного лікування або лише стандартного лікування. Усі пацієнти в обох групах отримували однаковий стандарт лікування: пероральний доксициклін з місцевим адапаленом та гелем кліндаміцину. Оскільки дослідження було розроблено як відкрите, і лікар, і учасники дослідження знали досліджуваний препарат.

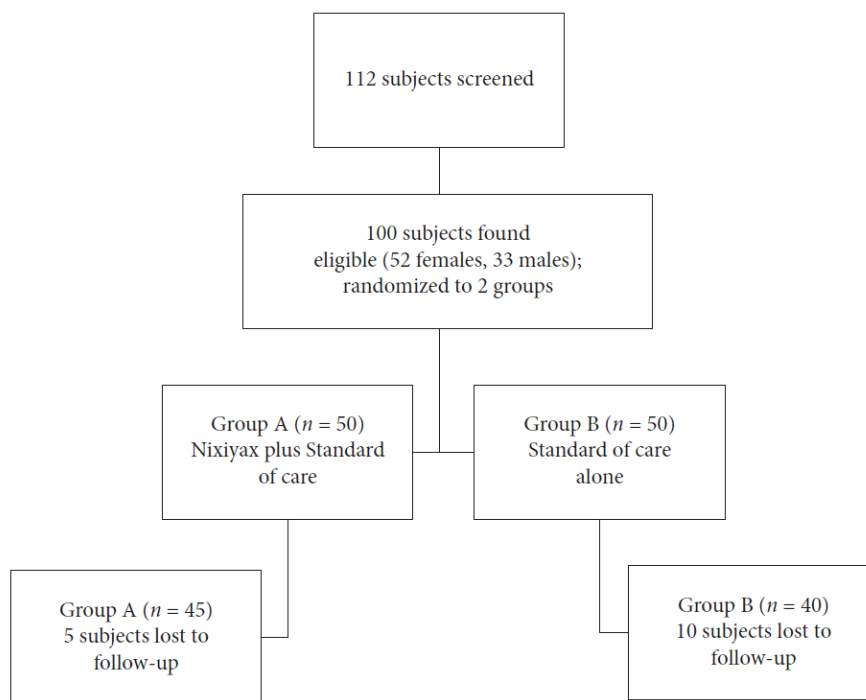


Рисунок 1: Набір учасників та рандомізація.

2.4. *Отримане лікування.* Лактіум™ вводили в дозах по 150 мг. Пацієнтам було запропоновано приймати призначену капсулу після вечері протягом 84 днів. Пацієнтам видавали щоденник дослідження, в якому їх просили записувати дату, час і кількість кожного прийнятого препарату, а також будь-які інші прийняті препарати та будь-які зміни в стані здоров'я.

2.5. *Оцінювання та анкетування.* Для визначення рівня кортизолу в сироватці крові брали зразки крові натщесерце. Для оцінки тяжкості акне використовували шкалу тяжкості акне IGA. Для оцінки стресу використовували шкалу сприйнятого стресу (PSS) та шкалу оцінки тривожності Гамільтона (HAM-A), а DLQI – для оцінки впливу шкірних захворювань на якість життя пацієнтів. Після базового візиту (візит 1) пацієнти спостерігалися на 6-му (візит 2) та 12-му (візит 3) тижні.

2.6. *Статистичний аналіз.* Усі оцінки безперервного дослідження були узагальнені відповідно до лікування та часових точок за допомогою описової статистики (n, середнє значення, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум). Значення вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для статистичного аналізу використовували IBM SPSS версії 25 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США).

### 3. Результати

#### 3.1. Демографічні дані пацієнтів та вихідні характеристики.

Зі 112 пацієнтів, які пройшли скринінг, 100 відповідали критеріям участі в дослідженні та були випадковим чином розподілені до групи А (n = 50; Lactium™ плюс стандартний догляд) або групи В (n = 50; лише стандартний догляд). Однак лише 85 пацієнтів завершили дослідження та були включені до аналізу ефективності; п'ять пацієнтів у групі А та десять пацієнтів у групі В були втрачені для подальшого спостереження (Рисунок 1). У цьому дослідженні взяли участь загалом 52 жінки та 33 чоловіки.

Середній вік пацієнтів становив  $22,20 \pm 3,29$  років. На початку дослідження демографічні відмінності між двома групами не були статистично значущими (Таблиця 1). Рівень кортизолу в сироватці крові вимірювався на 6-му та 12-му тижнях. Одночасно також

відзначалися відповіді на шкали PSS, IGA, HAM-A та DLQI, а також оцінка загальної кількості запальних та незапальних уражень акне.

Таблиця 1: Базові характеристики.

	Група А (Lactium™ плюс стандартний догляд) ( N = 45)	Група В (стандартний догляд) ( N = 40)	p-значення
Середній вік (у роках)	22,56 ± 3,19	21,80 ± 3,40	0,2958
Стать, n (%)			
Жінка	28 (0,33%)	24 (0,19%)	0,8338
Чоловік	17 (0,20%)	16 (0,28%)	
Рівень кортизолу в сироватці ( мкг /дл)	26,92 ± 5,85	27,21 ± 5,08	0,8090
Оцінка PSS	21,98 ± 2,66	21,50 ± 2,52	0,3978
Оцінка HAM-A	27,20 ± 3,32	27,35 ± 3,08	0,8294
Загальна кількість уражень акне	20,9 ± 6,27	22,6 ± 6,28	0,2125
Кількість запальних уражень акне	5,96 ± 2,5	6,95 ± 3,07	0,1082
Кількість незапальних уражень акне	14,98 ± 4,97	15,73 ± 4,49	0,4688
Шкала тяжкості акне IGA	2,67 ± 0,67	2,73 ± 0,64	0,6836
Оцінка DLQI	13,73 ± 2,07	13,78 ± 1,85	0,9221

N – кількість пацієнтів; PSS – шкала сприйняття стресу; HAM-A – шкала оцінки тривожності Гамільтона; IGA – глобальна оцінка дослідника; DLQI – індекс якості життя в дерматології. Для визначення зв'язку між статтю та групами використовували хі-квадрат-тест Пірсона. Значення p-value розраховували за допомогою незалежного t-тесту.

### 3.2. Аналіз первинних кінцевих точок

3.2.1. Рівень кортизолу в сироватці крові. Рівень кортизолу в сироватці крові в групі А значно знизився ( $p < 0,001$ ) від початкового рівня до візитів 2 та 3. Однак ця тенденція не спостерігалася в групі В ( $p = 0,2723$  та  $p = 0,7750$  відповідно; Рисунок 2). Середня зміна рівня кортизолу в сироватці крові від початкового рівня до візитів 2 та 3 була значною в групі А, але не в групі В (Рисунок 3).

3.2.2. PSS (шкалу сприйнятого стресу). Показники PSS у пацієнтів групи А значно знизилися ( $p < 0,001$ ) від початкового рівня до візитів 2 та 3, що свідчить про нижчий рівень стресу серед пацієнтів. У групі В спостерігалася незначне зниження показників PSS ( $p = 0,0107$  та  $p = 0,0461$  відповідно; Рисунок 4). Середня зміна балів PSS від початкового рівня до візитів 2 та 3 була значущою в групі А, але в групі В такої значущої різниці не було (Рисунок 5). Під час усіх візитів бали PSS були порівнянні між групами.

### Зміни рівня кортизолу в сироватці крові

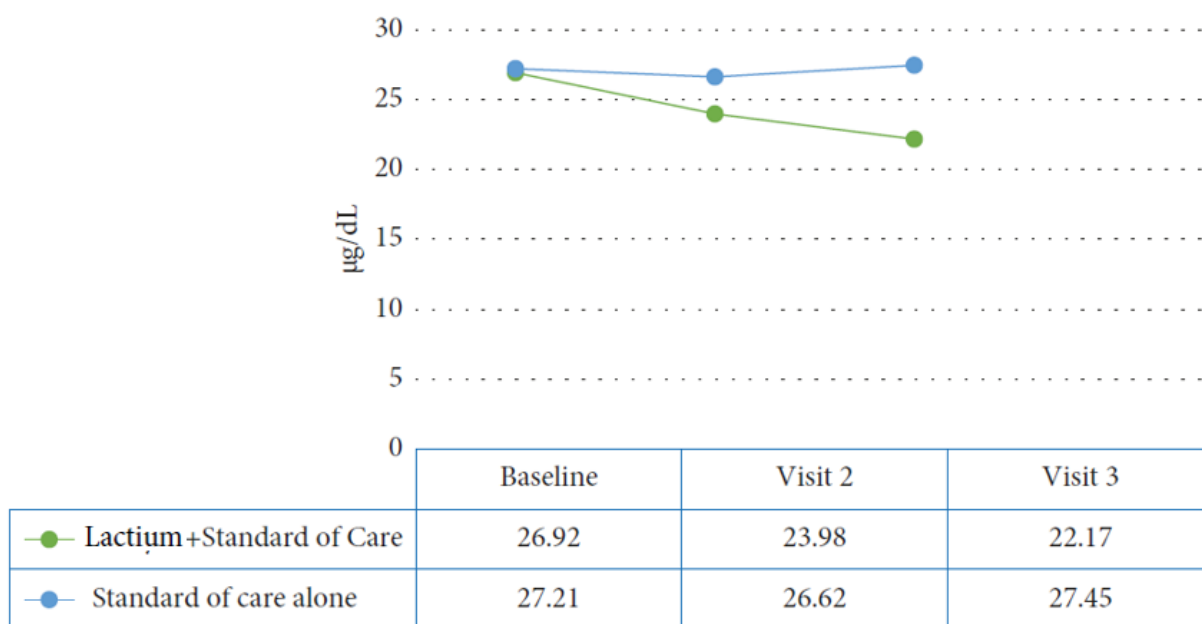


Рисунок 2: Середній рівень кортизолу в сироватці крові на початку дослідження, під час візиту 2 та під час візиту 3. Зміна від початкового рівня до візиту 3 була значною в групі, яка отримувала стандартну терапію плюс Lactium, але не в групі, яка отримувала лише стандартну терапію.

### Середня зміна рівня кортизолу в сироватці крові (µg/dL)

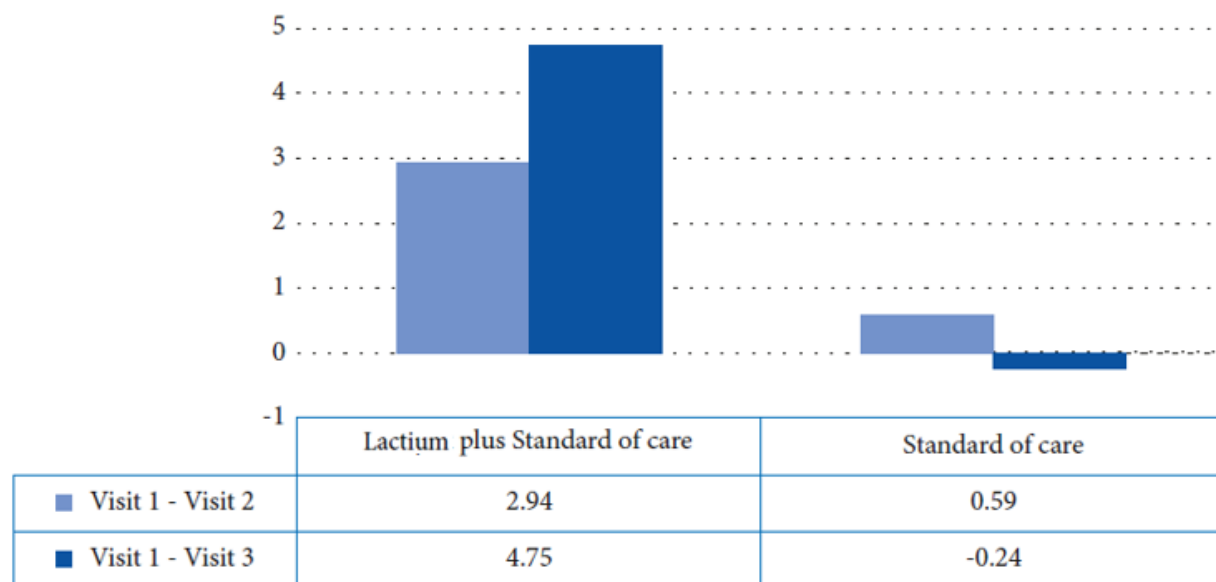


Рисунок 3: Середня зміна рівня кортизолу в сироватці крові (µg/dL) від початкового рівня до візитів 2 та 3 у групі, яка отримувала лише стандартну терапію.

Зміни в балах PSS (шкалу сприйнятого стресу).

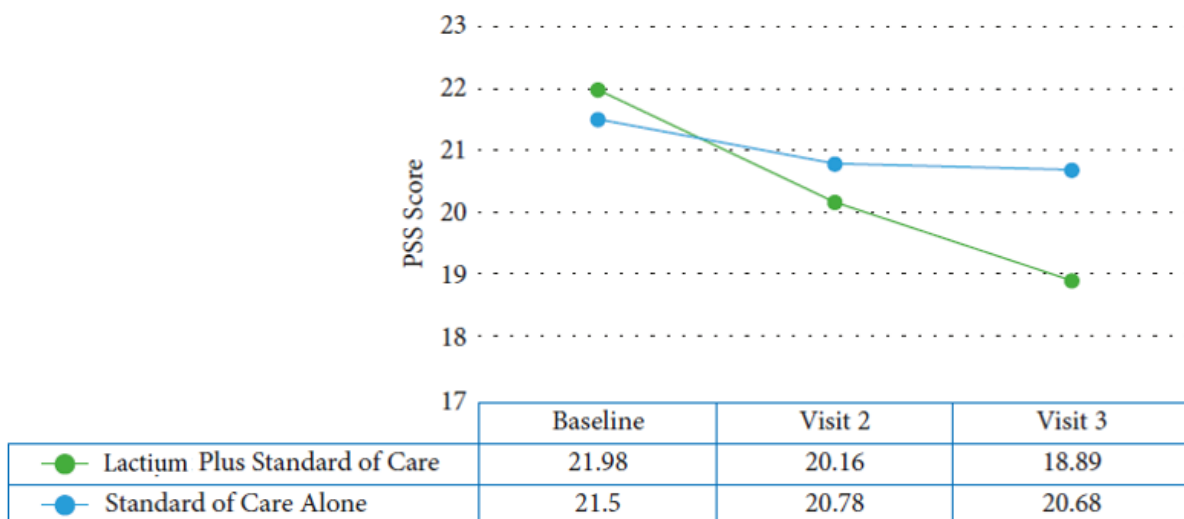


Рисунок 4: Зміни балів за шкалою PSS протягом візитів. У групі, яка отримувала Lactium™ плюс стандартну терапію, спостерігалось значне зниження балів за шкалою PSS, тоді як зміна балів за шкалою PSS у групі, яка отримувала лише стандартну терапію, була незначною.

Середня зміна балів PSS

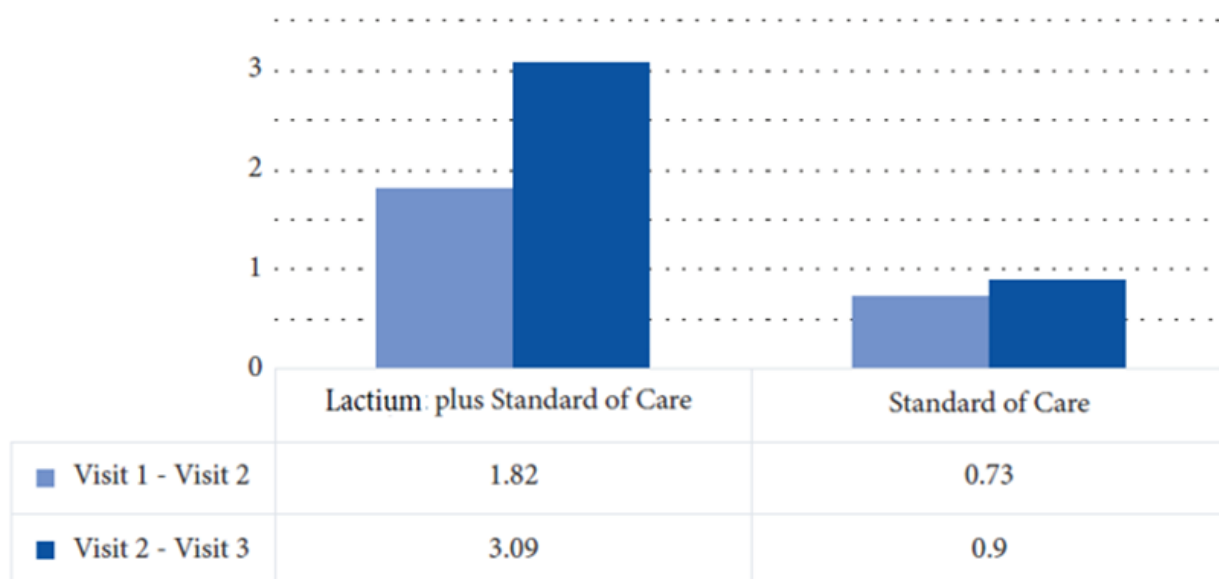


Рисунок 5: Середня зміна балів за шкалою PSS від початкового рівня до візитів 2 та 3.

Зміни в балах за шкалою HAM-A (шкалу оцінки тривожності Гамільтона)

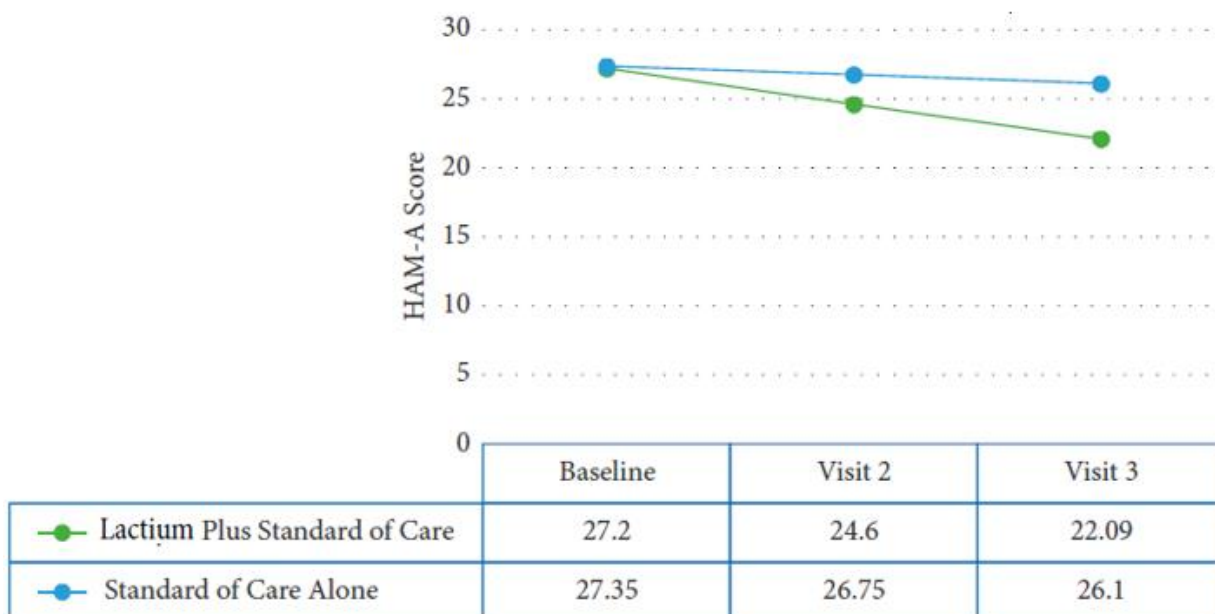


Рисунок 6: Зміни балів за шкалою HAM-A. Група, яка отримувала Lactium™ у поєднанні зі стандартним лікуванням, мала нижчі бали за шкалою HAM-A, ніж група, яка отримувала лише стандартне лікування.

Таблиця 2: Загальна кількість уражень акне під час візитів в обох групах.

Зміни кількості уражень акне	Група А	Група Б
<b>Загальна кількість уражень акне</b>		
Базовий рівень (візит 1)	20,9 ± 6,27	22,6 ± 6,28
Відвідування 2	9,78 ± 6,37	12,75 ± 5,71
Відвідування 3	5,07 ± 4,26	6,47 ± 4,43
Зміна з візиту 1 на візит 2	11,13 ± 5,88 ( $p < 0,001$ )	9,88 ± 4,33 ( $p < 0,001$ )
Зміна з візиту 1 на візит 3	15,8 ± 6,43 ( $p < 0,001$ )	16,1 ± 4,9 ( $p < 0,001$ )
<b>Кількість запальних уражень акне</b>		
Базовий рівень (візит 1)	5,96 ± 2,5	6,95 ± 3,07
Відвідування 2	1,56 ± 1,77	2,48 ± 2,61
Відвідування 3	0,45 ± 0,84	0,8 ± 1,81
Зміна з візиту 1 на візит 2	4,4 ± 1,81 ( $p < 0,001$ )	4,47 ± 2,11 ( $p < 0,001$ )
Зміна з візиту 1 на візит 3	5,51 ± 2,46 ( $p < 0,001$ )	6,15 ± 3,42 ( $p < 0,001$ )

### Кількість незапальних уражень акне

Базовий рівень (візит 1)	14,98 ± 4,97	15,73 ± 4,49
Відвідування 2	8,22 ± 5,26	10,28 ± 4,43
Відвідування 3	4,47 ± 3,79	5,38 ± 4,15
Зміна з візиту 1 на візит 2	6,76 ± 5,49 ( $p < 0,001$ )	5,45 ± 3,33 ( $p < 0,001$ )
Зміна з візиту 1 на візит 3	10,5 ± 5,62 ( $p < 0,001$ )	10,3 ± 4,56 ( $p < 0,001$ )

p-value (p-значення) було розраховано за допомогою незалежного t-критерію.

3.2.3. *НАМ-А (шкалу оцінки тривожності Гамільтона)*. Бали за шкалою НАМ-А у групі А значно знизилися від початкового рівня до візитів 2 та 3 ( $p < 0,001$ ), із середнім значенням  $2,60 \pm 1,74$  та  $5,11 \pm 1,94$  відповідно (Рисунок 6). Однак статистичної різниці в балах за шкалою НАМ-А групи В не спостерігалось. Середні зміни балів за шкалою НАМ-А під час візитів 2 ( $0,60 \pm 2,26$ ;  $p = 0,1015$ ) та 3 ( $1,25 \pm 3,13$ ;  $p = 0,0156$ ) відповідно не були значущими.

### 3.3. Аналіз вторинних кінцевих точок

3.3.1. *Загальна кількість уражень акне*. Загальна кількість уражень акне в групі А значно зменшилася від початкового рівня до візиту 2, а під час візиту 3 кількість ще більше зменшилася. У групі В також спостерігалось значне зменшення загальної кількості уражень акне протягом 12 тижнів (Таблиця 2). Однак суттєвої різниці в загальній кількості уражень акне між групами не виявлено (Рисунки 7 та 8). Між групами спостерігалась незначна відсоткова зміна загальної кількості уражень акне (Таблиця 3).



Рисунок 7: Лікування препаратом Lactium™ у поєднанні зі стандартним лікуванням призвело до зменшення запалення, кількості вугрових висипань та тяжкості акне.



Рисунок 8: Лікування лише стандартним доглядом не призвело до значного зменшення кількості вугрових висипань або тяжкості акне.

3.3.2. *Кількість запальних уражень акне.* Кількість запальних уражень акне 3 та 4 ступеня зменшилася від початкового рівня до візитів 2 та 3 у групі А. Подібна тенденція спостерігалася в групі В (Таблиця 2). Однак суттєвої різниці в кількості уражень між двома групами не було (Рисунки 7 та 8). Під час візитів 2 та 3 відсоткова зміна кількості запальних уражень акне була порівнянною між групами (Таблиця 3).

Таблиця 3: Відсоткова зміна загальної кількості запальних та незапальних уражень акне.

	Група А	Група Б	p-значення
% Зміна загальної кількості вугрових уражень			
Відвідати 1, щоб відвідати 2	54,2 ± 26,6	44,5 ± 20,3	0,0618
Відвідати 1, щоб відвідати 3	75,7 ± 20,5	72,8 ± 17,7	0,4724
% Зміна кількості запальних уражень акне			
Відвідати 1, щоб відвідати 2	76,6 ± 21,7	66,9 ± 30,2	0,0972
Відвідати 1, щоб відвідати 3	91,7 ± 18,1	88,2 ± 30	0,5165
% Зміна кількості незапальних уражень акне			
Відвідати 1, щоб відвідати 2	44,5 ± 33,2	35 ± 23,7	0,1300
Відвідати 1, щоб відвідати 3	69,8 ± 25,2	66,4 ± 25,2	0,5288

p-value (p-значення) було розраховано за допомогою незалежного t-критерію.

3.3.3. *Кількість уражень незапальних акне.* У групі А спостерігалася значне зниження кількості незапальних уражень акне 2 ступеня від початку до кінця дослідження. У групі В кількість незапальних уражень значно зменшилася від початкового рівня до

останнього візиту спостереження ( $p < 0,001$ ; Таблиця 2). Однак кількість між групами суттєво не відрізнялася (Рисунки 7 та 8). Під час візитів 2 та 3 відсоткова зміна кількості незапальних уражень акне не була суттєвою між двома групами (Таблиця 3).

3.3.4. *Шкала тяжкості акне IGA*. Від початку дослідження до візиту 3 обидві групи показали значне покращення загальної тяжкості акне, оціненої за шкалою IGA (група А:  $2,67 \pm 0,67$  на початку дослідження до  $0,64 \pm 0,57$  на візиті 3 ( $p < 0,001$ ); група В:  $2,73 \pm 0,64$  на початку дослідження до  $0,75 \pm 0,54$  на візиті 3 ( $p < 0,001$ )) (Рисунки 7 та 8).

3.3.5. Індекс якості життя (DLQI). Обидві групи продемонстрували значне покращення своїх показників DLQI від початкового рівня до візиту 3 (група А:  $13,73 \pm 2,07$  на початку дослідження до  $10,73 \pm 1,99$  на візиті 3 ( $p < 0,001$ ); група В:  $13,78 \pm 1,85$  на початку дослідження до  $11,15 \pm 1,93$  на візиті 3 ( $p < 0,001$ )). Однак різниця між групами не була статистично значущою.

Таблиця 4: Дані щодо безпеки.

Побічні ефекти	Група А (Lactium™ плюс стандартний догляд) (N = 45)	Група В (стандартний догляд) (N = 40)	Загалом (N = 85)
Загальна кількість зареєстрованих побічних ефектів	12 (26,67)	09 (22,5)	21 (24,70)
Суб'єкти, які повідомляють про принаймні одну побічну реакцію	6 (13,33)	5 (12,5)	11 (12,94)
Загальна кількість зареєстрованих серйозних побічних ефектів	0	0	0
Кількість смертей	0	0	0

AEs (побічні ефекти) – побічні ефекти; SAEs (серйозні побічні ефекти) – тяжкі побічні ефекти.

3.4. Результати щодо безпеки. Не було клінічно значущих змін у результатах фізикального обстеження, що спостерігалися під час дослідження. У групах А та В життєво важливі показники, клінічна хімія та параметри загального аналізу крові були в межах норми.

Загалом 11 пацієнтів повідомили про 21 побічну подію; шість пацієнтів у групі А повідомили про 12 побічних ефектів, тоді як п'ять пацієнтів у групі В повідомили про 9 побічних ефектів (Таблиця 4). Найпоширенішими побічними ефектами були лихоманка, головний біль, біль у тілі та гастрит, і всі вони добре контролювалися. Повідомлені побічні ефекти були легкими, без серйозних побічних ефектів.

#### 4. Обговорення

Це дослідження є першим, яке показує, що Lactium™ може зменшити тяжкість акне за рахунок зниження рівня стресу у пацієнтів з акне. Згідно з результатами цього дослідження, Lactium™ у поєднанні зі стандартним лікуванням є ефективнішим, ніж лише стандартне лікування, у пацієнтів з акне вульгаріс середнього та тяжкого ступеня. Lactium™ покращив

якість життя, пов'язану з дерматологічними захворюваннями, виявився безпечним та добре переносився. Такі результати підтверджують дані попередніх досліджень PROCLAIM [39], CRSSA [38] та BIOFORTIS [40] щодо зниження стресу і можуть бути корисними для лікування психодерматологічних станів.

В дослідженні було виявлено зниження рівня кортизолу в сироватці крові та відповідне зменшення тяжкості акне, що підкреслює добре задокументований причинно-наслідковий зв'язок між стресом і акне. [12, 13, 37, 41]. Такий висновок також підтверджує припущення, що стратегія зниження стресу може бути важливим компонентом в лікуванні психодерматологічних станів. Зниження балів за шкалою HAM-A у досліджуваній групі підтвердило анксиолітичний ефект Lactium™. Подібне зниження показників тривожності було зафіксовано в інших дослідженнях [39, 42, 43]. Такі результати підтверджують важливу роль Lactium у лікуванні широкого спектру психодерматологічних станів, при яких тривога є поширеним фактором.

Деякі дослідження пов'язують методи зниження стресу зі зменшенням тяжкості акне [12, 44, 45]; наші результати підтверджують цю теорію. PSS, HAM та DLQI – це деякі з інструментів, що використовуються для оцінки впливу лікування та порівняння його з вихідним рівнем [46–50]. Багато питань у цих інструментах відображають сприйняття пацієнтами власного стану, а також їхню здатність контролювати свої симптоми та якість життя. [18, 19]. Зниження балів за цими шкалами свідчить про покращення почуття впевненості у пацієнтів щодо власного стану, підвищення контролю над своїм життям та покращення дерматологічної якості життя.

У групі Lactium™ не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів. 12 зареєстрованих побічних ефектів були легкими та контрольованими, що демонструє сильний профіль безпеки Lactium™ порівняно з фармакологічними засобами, що використовуються для зняття стресу та лікування акне [24–26]. Lactium™ може бути корисним у лікуванні психодерматологічних захворювань. Зниження стресу може позитивно впливати на тяжкість, тривалість та клінічний перебіг цих станів, які інакше важко контролювати через повторювані епізоди загострення та ремісії. Lactium™, завдяки своєму профілю безпеки, може бути рекомендований для зняття тривоги та стресу, пов'язаних з різними життєвими подіями, такими як іспити, співбесіди, сімейні кризи, а також втрата роботи, які, як правило, провокують та посилюють психодерматологічні стани.

В дослідження не включали вагітних або жінок, що годують грудьми, що може бути обмеженням дослідження, оскільки безпека Lactium™ у цій особливій групі пацієнтів потребує подальшого вивчення. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити корисний вплив Lactium™ на інші системні захворювання, такі як цукровий діабет, гіпертонія та ішемічна хвороба серця, де стрес є важливим фактором ризику.

## **5. Висновки**

Lactium™ у поєднанні зі стандартним лікуванням ефективно знижував тяжкість перебігу акне та кількість вугрових висипів завдяки зменшенню рівня стресу, тим самим покращуючи якість життя пацієнтів з дерматологічними захворюваннями, пов'язаними з акне вульгаріс. Lactium™, як нутрицевтик, може бути альтернативним методом лікування акне вульгаріс. Властивості Lactium™, спрямовані на зняття стресу, роблять його привабливим вибором для багатьох психодерматологічних станів, де стрес є одним із основних етіологічних факторів.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Подяки

Автори хотіли б подякувати Curatio Healthcare (I) Pvt Ltd за надання дослідникам випробуваного препарату Nixiyax® (містить 150 мг Lactium). Компанія оплатила аналізи крові, які були проведені авторитетною лабораторією в Індії через третю сторону, а не безпосередньо фірмою. Автори провели дослідження повністю з власної ініціативи без втручання з боку компанії. Дослідження проводилося зовнішнім партнером з клінічних досліджень відповідно до рекомендацій GCP.

## Додаток

### А. Діагноз та основні критерії включення та виключення

#### Інклюзія

- (1) Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 18 років, які загалом мають добрий стан здоров'я.
- (2) Точний клінічний діагноз вульгарних вугрів від легкого до важкого ступеня (2, 3 або 4 ступеня за шкалою загальної оцінки тяжкості акне дослідника (IGA)).
- (3) Бажання та здатність дати інформовану згоду та дотримуватися процедур дослідження.
- (4) Невагітні, негодуючі грудьми, пацієнтки в постменопаузі, хірургічно стерилізовані, пацієнтки або такі, що використовують медично прийнятну форму контрацепції, визначену дослідником.

#### Виключення

- (1) Відомі стани, які можуть заважати оцінці вульгарних вугрів. Такі стани включають, але не обмежуються наступним: розацеа; себореїчний дерматит; періоральний дерматит; акне або фолікуліт, викликані кортикостероїдами; карциноїдний синдром; плоскоклітинний рак; мастоцитоз; вугроподібні висипання, спричинені макіяжем або ліками; бактеріальний фолікуліт; псоріаз обличчя; та екзема обличчя.
- (2) Суб'єкти з алергією на рослинні продукти або будь-який компонент досліджуваного продукту.
- (3) Суб'єкти, які отримували місцеві або пероральні кортикостероїди протягом 14 днів до початку дослідження.
- (4) В анамнезі неконтрольоване захворювання або імунодефіцитний розлад.
- (5) Будь-яка особливість на тестованих ділянках (обличчі), яка, на думку дослідника, може вплинути на результати, наприклад, але не обмежуючись цим, родимки, татуювання, шрами, подразнена шкіра, подряпини, порізи та надлишок волосся.
- (6) Відомий ВІЛ- або гепатит В-позитивний стан або будь-який інший стан зі зниженим імунітетом.
- (7) Учасниці дослідження, які вагітні, годують грудьми або планують вагітність під час його участі.
- (8) Наразі бере участь або брав участь в іншому клінічному випробуванні протягом останніх 3 місяців до початку цього дослідження.
- (9) Будь-які додаткові стани, які, на думку дослідника, вимагають виключення з дослідження або перешкоджають учаснику завершити дослідження.

Посилання:

- 1 Yoshihara K. and Kubo C., Psychosomatic disorder and functional somatic syndrome, *Nihon Rinsho*. (2009) 67, no. 9, 1652–1658.
- 2 Koo J. and Lebwohl A., Psychodermatology: the mind and skin connection, *American Family Physician*. (2001) 64, no. 11, 1873–1878.
- 3 Yadav S., Narang T., and Kumaran M. S., Psychodermatology: a comprehensive review, *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. (2013) 79, no. 2, 176–192, <https://doi.org/10.4103/0378-6323.107632>, 2-s2.0-84875722378.
- 4 Manolache L. and Petrescu-Seceleanu D., Stress involvement as trigger factor in different skin conditions, *World Journal of Dermatology*. (2013) 2, no. 3, 16–26, <https://doi.org/10.5314/wjd.v2.i3.16>.
- 5 Heller M. M., Lee E. S., and Koo J. Y. M., Stress as an influencing factor in psoriasis, *Skin Therapy Lett*. (2011) 16, no. 5, 1–4.
- 6 Yang H. Y., Sun C. C., Wu Y. C., and Wang J. D., Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria—a case-control study, *Journal of the Formosan Medical Association*. (2005) 104, no. 4, 254–263.
- 7 Ograczyk-Piotrowska A., Gerlicz-Kowalczyk Z., Pietrzak A., and Zalewska-Janowska A. M., Stress, itch and quality of life in chronic urticaria females, *Advances in Dermatology and Allergology*. (2018) 35, no. 2, 156–160, <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75237>, 2-s2.0-85046688107.
- 8 Samuel B., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. (DSM-IV), GUZE American Journal of Psychiatry. (1995) 152, no. 8.
- 9 Iyer S., Washenik K., and Shupack J., Can psychological stress affect psoriasis? Possible mechanisms, *Journal of Clinical Dermatology*. (1988) 1, no. 5, 21–28.
- 10 Griesemer R. D., Emotionally triggered disease in a dermatologic practice, *Psychiatric Annals*. (1978) 8, no. 8, 49–56, <https://doi.org/10.3928/0048-5713-19780801-08>.
- 11 Gupta M. A. and Gupta A. K., Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management, *American Journal of Clinical Dermatology*. (2003) 4, no. 12, 833–842, <https://doi.org/10.2165/00128071-200304120-00003>, 2-s2.0-0346964360.
- 12 Chiu A., Chon S. Y., and Kimball A. B., The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress, *Archives of Dermatology*. (2003) 139, no. 7, 897–900, <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.897>, 2-s2.0-0041307316.
- 13 Yosipovitch G., Tang M., Dawn A., Chen M., Goh C., Huak Y., and Seng L., Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents, *Acta Dermato-Venereologica*. (2007) 87, no. 2, 135–139, <https://doi.org/10.2340/00015555-0231>, 2-s2.0-34047104462.
- 14 Grant J. D. and Anderson P. C., Chocolate as a cause of acne: a dissenting view, *Missouri Medicine*. (1965) 62, 459–460.
- 15 Magin P., Pond D., Smith W., and Watson A., A systematic review of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: diet, face-washing, and sunlight, *Family Practice*. (2004) 22, no. 1, 62–70, <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh715>, 2-s2.0-14644413574.

- 16 Klaz I., Kochba I., Shohat T., Zarka S., and Brenner S., Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men, *Journal of Investigative Dermatology*. (2006) 126, no. 8, 1749–1752, <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700326>, 2-s2.0-33746156062.
- 17 Schafer T., Nienhaus A., Vieluf D., Berger J., and Ring J., Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking, *British Journal of Dermatology*. (2001) 145, no. 1, 100–104, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04290.x>, 2-s2.0-0034818264.
- 18 Grupe D. W. and Nitschke J. B., Uncertainty and anticipation in anxiety-an integrated neurobiological and psychological perspective, *Nature Reviews Neuroscience*. (2013) 14, no. 7, 488–501, <https://doi.org/10.1038/nrn3524>, 2-s2.0-84879369197.
- 19 Peters A., McEwen B. S., and Friston K., Uncertainty and stress: why it causes diseases and how it is mastered by the brain, *Progress in Neurobiology*. (2017) 156, 164–188, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.05.004>, 2-s2.0-85020478836.
- 20 van der Meeren H. L., van der Schaar W. W., and van den Hurk C. M., The psychological impact of severe acne, *Cutis*. (1985) 36, no. 1, 84–86.
- 21 Jović A., Marinović B., Kostović K., Ceovic R., Basta-Juzbasic A., and Bukvic Mokos Z., The impact of psychological stress on acne, *Acta Dermatovenerologica Croatica*. (2017) 25, no. 2, 1133–1141.
- 22 Shuster S., Fisher G. H., Harris E., and Binnell D., The effect of skin disease on self image, *British Journal of Dermatology*. (1978) 98, no. s16, 18–19, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1978.tb13594.x>.
- 23 Ramos-e-Silva M., Ramos-e-Silva S., and Carneiro S., Acne in women, *British Journal of Dermatology*. (2015) 172, no. 1, 20–26, <https://doi.org/10.1111/bjd.13638>, 2-s2.0-84931834135.
- 24 Tan A. U., Schlosser B. J., and Paller A. S., A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients, *International Journal of Women's Dermatology*. (2018) 4, no. 2, 56–71, <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.10.006>, 2-s2.0-85038860277.
- 25 Kong Y. L. and Tey H. L., Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation, *Drugs*. (2013) 73, no. 8, 779–787, <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0060-0>, 2-s2.0-84878914410.
- 26 Wheatley D., F. J. McGuigan, W. E. Sime, and J. M. Wallace, *Pharmacotherapy for stress disorders Stress and Tension Control 3*, 1989, Springer, Berlin, Germany.
- 27 Phing C. H., A Review of the Potential Efficacy of Alpha-S1-Casein Tryptic Hydrolysate on Stress and Sleep Disorder, 2016, Retrieved from, <https://www.mjpsychiatry.org/index.php/mjp/article/view/381>.
- 28 White D. J., de Klerk S., Woods W., Gondalia S., Noonan C., and Scholey A., Anti-stress, behavioural and magnetoencephalography effects of an L-theanine-based nutrient drink: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Nutrients*. (2016) 8, no. 1, <https://doi.org/10.3390/nu8010053>, 2-s2.0-84955057879.
- 29 Zameer H., Iqbal M., Anwer L., Ahmed S., and Mushtaq S., Comparative effects of caffeine & L-theanine consumption on subjective cardiovascular signs and neurophysiological responses, *Int J Endorsing Health Sci Res*. (2013) 1, no. 1, <https://doi.org/10.29052/ijehsr.v1.i1.2013.38-42>.
- 30 Bresson J. L., Messaoudi M., Desor D., Lefranc C., Boudier J.-F., and Paquin P., Anxiolytic-like effects of the milk protein hydrolysate PRODIET™ F 200 in healthy human volunteers, *Clinical Investigation-Center*. (2002) Necker Hospital, Paris, France.

- 31 de Saint-Hilaire Z., Messaoudi M., Desor D., and Kobayashi T., Effects of a bovine alpha S1-casein tryptic hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population, *The Open Sleep Journal*. (2009) 2, no. 1, 26–32, <https://doi.org/10.2174/1874620900902010026>.
- 32 Nutt D., GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function, *Journal of Clinical Sleep Medicine*. (2006) 02, no. 02, S7–S11, <https://doi.org/10.5664/jcsm.26525>.
- 33 Zemowska E., Characterization of the binding of the lead compound GT-002 to GABAA receptors in the mammalian brain: development and validation of a radioligand binding assay—a comparative study to Flumazenil, *Tocris Bioscience*. (2017) 12.
- 34 Guesdon B., Messaoudi M., Lefranc-Millot C., Fromentin G., Tome D., and Even P. C., A tryptic hydrolysate from bovine milk  $\alpha$ S1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress, *Peptides*. (2006) 27, no. 6, 1476–1482, <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.10.001>, 2-s2.0-33646761606.
- 35 Beata C., Beaumont-Graff E., Coll V., Cordel J., Marion M., Massal N., Marlois N., and Tauzin J., Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats, *Journal of Veterinary Behavior*. (2007) 2, no. 2, 40–46, <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2007.02.002>, 2-s2.0-34247392450.
- 36 Kato M., Miyaji K., Ohtani N., and Ohta M., Effects of prescription diet on dealing with stressful situations and performance of anxiety-related behaviors in privately owned anxious dogs, *Journal of Veterinary Behavior*. (2012) 7, no. 1, 21–26, <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2011.05.025>, 2-s2.0-84855541504.
- 37 Messaoudi M., Lefranc-Millot C., Desor D., Demagny B., and Bourdon L., Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk  $\alpha$ S1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations, *European Journal of Nutrition*. (2005) 44, no. 2, 128–132, <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0534-7>, 2-s2.0-15244358751.
- 38 Lanoir D., Canini F., and Messaoudi M., Long term effects of bovine milk alpha-S1 casein hydrolysate on healthy low and high stress responders, *Stress*. (2002) 5.
- 39 Kim J. H., Desor D., Kim Y. T., Yoon W. J., Kim K. S., Jun J. S., Pyun K. H., and Shim I., Efficacy of  $\alpha$ s1-casein hydrolysate on stress-related symptoms in women, *European Journal of Clinical Nutrition*. (2007) 61, no. 4, 536–541, <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602553>, 2-s2.0-34247219776.
- 40 Abdul Samad F., Evaluation of the effect of LACTIUM® 300 mg consumption, 2011, <https://www.lactium.com/what-is-lactium/a-proven-effectiveness/>.
- 41 Zouboulis C. C. and Bohm M., Neuroendocrine regulation of sebocytes—a pathogenetic link between stress and acne, *Experimental Dermatology*. (2004) 13, no. s4, 31–35, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2004.00254.x>.
- 42 Ceraudo G., Cortopassi S., Rossi L., Dell’Osso B., and Dell’Osso L., Short-term anxiolytic and pro-hypnotic activity of a tryptic hydrolysate of bovine As1-casein in patients with anxiety spectrum disorders, *Journal of Nutraceuticals and Food Science*. (2017) 2, no. 2.
- 43 Phing C. H. and Chee O. Y., Effects of alpha-S1-casein tryptic hydrolysate and L-theanine on sleep disorder and psychological components: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Malaysian Journal of Public Health Medicine*. (2019) 19, no. 1, 47–55, <https://doi.org/10.37268/mjphm/vol.19/no.1/art.36>.
- 44 Hughes H., Brown B. W., Lawlis G. F., and Fulton J. E., Treatment of acne vulgaris by biofeedback, relaxation, and cognitive imagery, *Journal of Psychosomatic Research*. (1983) 27, no. 3, 185–191, [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(83\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(83)90021-1), 2-s2.0-0020956479.

- 45 Halvorsen J. A., Dalgard F., Thoresen M., Bjertness E., and Lien L., Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway, *BMC Public Health*. (2009) 9, no. 1, <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-340>, 2-s2.0-70349682743.
- 46 Lee E.-H., Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale, *Asian Nursing Research*. (2012) 6, no. 4, 121–127, <https://doi.org/10.1016/j.anr.2012.08.004>, 2-s2.0-84871920907.
- 47 Hamilton M., The assessment of anxiety states by rating, *British Journal of Medical Psychology*. (1959) 32, no. 1, 50–55, <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>, 2-s2.0-51549099524.
- 48 Thompson E., Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A), *Occupational Medicine*. (2015) 65, no. 7, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>, 2-s2.0-84943774954.
- 49 Finlay A. Y. and Khan G. K., Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use, *Clinical and Experimental Dermatology*. (1994) 19, no. 3, 210–216, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>, 2-s2.0-0028332995.
- 50 Lewis V. and Finlay A. Y., 10 years' experience of the dermatology life quality index (DLQI), *Journal of Investigative Dermatology-Symposium Proceedings*. (2004) 9, no. 2, 169–180, <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2004.09113.x>, 2-s2.0-1842450793.