

Современная терапия акне

С.В. КЛЮЧАРЕВА¹, О.С. НЕЧАЕВА

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Modern anti-acne therapy

S.V. KLYUCHAREVA, O.S. NECHAEVA

I.I. Mechnikov Sank-Peterburg State Medical Academy

В статье представлены сравнительные данные относительной эффективности и безопасности лекарственной формы Акнекутан при лечении *Acne vulgaris* тяжелой степени и акне, резистентных к ранее проводимой терапии.

Ключевые слова: акне, эффективность, безопасность, резистентность к терапии, Акнекутан.

The authors present the comparative data on the relative efficiency and safety of *Acnecutan* used for the treatment of severe *acne vulgaris* and variants of this disease refractory to previous therapy.

Key words: *acne*, *efficacy*, *safety*, *refractoriness to therapy*, *Acnecutan*.

Акне, или вульгарные угри — распространенное заболевание кожи, поражающее около 80% людей в возрасте 11—30 лет. Оно может привести к косметическим дефектам и образованию постоянных рубцов и отрицательно влиять на психологическое развитие. Лицо и верхняя часть шеи поражаются наиболее часто, грудь, спина и плечи могут быть также вовлечены в патологический процесс. На коже возникают папулы, пустулы и воспалительные кисты (кистозное акне). Эти кисты содержат гной. Невоспалительные сальные кисты (эпидермоидные кисты) могут быть связаны с акне. Обыкновенные угри являются результатом многофакторного патофизиологического процесса в сально-волосном фолликуле, включающего продукцию кожного сала, гиперкератинизацию фолликула, пролиферацию и колонизацию бактериями *Propionibacterium acnes*, а также выделение медиаторов воспаления [1—3].

Причинами акне являются:

- наследственность;
- гормональная активность (менструации, период полового созревания);
- стресс, активизирующий надпочечники;
- гиперактивные сальные железы;
- накопление мертвых кератиноцитов;
- микроорганизмы;
- кожные повреждения, сопровождающиеся воспалением;

- использование анаболических стероидов;
- применение препаратов, содержащих галогены (хлор, бром, йод), литий и барбитураты — воздействие высоких доз хлора (например, как профессиональная вредность);
- использование различных химических составляющих.

Лечение обыкновенных угрей нацелено на один или несколько патогенетических факторов их развития. В настоящее время имеется достаточное количество препаратов для лечения акне, многие из которых не имеют научно доказанного эффекта и, как правило, терапия идет по четырем направлениям — нормализации отторжения отмерших клеток эпидермиса, уничтожению *P. acnes*, противовоспалительному эффекту, гормональному влиянию. Комбинация разных методов лечения может уменьшить тяжесть заболевания во многих случаях. Такие виды терапии имеют тенденцию вызывать нежелательные явления и требуют тщательного наблюдения. Пример некоторых методов лечения с подтвержденной эффективностью — наружные бактерицидные средства, наружные антибиотики, системные антибиотики, гормональная терапия, наружные ретиноиды в сочетании с системными ретиноидами [4—10].

В России зарегистрировано несколько препаратов, содержащих ретиноиды. Наибольшие перспективы использования, на наш взгляд, имеют иннова-

© С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, 2011

Klin Dermatol Venerol 2011;3:9

¹e-mail: mechnik@gmail.com

ционные формы их применения, позволяющие уменьшить дозу препарата с сохранением высокой эффективности и минимальным риском развития побочных явлений.

Цель исследования — сравнение относительной эффективности и безопасности исследуемой лекарственной формы *Акнекутан** при лечении *Acne vulgaris* тяжелой степени и акне, резистентных к ранее проводимой терапии.

Общая информация о препарате

Активным действующим веществом препарата является изотретиноин, — стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Точный механизм действия изотретиноина не выявлен, однако установлено, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров. Кожное сало — основной субстрат для роста *P. acnes*, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока. *Акнекутан* подавляет пролиферацию себоцитов и действует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулирует регенерационные процессы. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу.

Показания к применению:

— тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные, акне с риском образования рубцов);
— акне, не поддающиеся другим видам терапии.

Противопоказания:

— беременность, установленная и планируемая (возможно тератогенное и эмбриотоксическое действие);

— период лактации (грудное вскармливание);
— печеночная недостаточность;
— гипервитаминоз А;
— выраженная гиперлипидемия;
— сопутствующая терапия тетрациклинами;
— повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Акнекутан не показан к применению детям до 12 лет.

С осторожностью следует назначать препарат при сахарном диабете, депрессии в анамнезе, ожирении, нарушении липидного обмена, алкоголизме.

Оценка соответствия критериям включения/исключения

В исследование были включены субъекты, которые удовлетворяли всем приведенным ниже критериям включения и не имели ни одного из указанных критериев исключения.

Критерии включения:

1) мужчина или небеременная, не кормящая женщина в возрасте от 12 лет;

2) подписанное информированное согласие, соответствующее всем требованиям FDA. Для несовершеннолетних пациентов на момент включения в исследование должно иметься одобренное соответствующими регуляторными органами письменное информированное согласие, предоставленное родителем или законным опекуном. Несовершеннолетние пациенты должны заполнить одобренную соответствующими регуляторными органами особую форму согласия;

3) если субъект является способной к деторождению женщиной, то она должна дать согласие на использование адекватного метода контрацепции на протяжении всего исследования (т.е. презерватива, внутриматочного устройства, пероральных и имплантированных гормональных контрацептивов). Субъекты, использующие гормональные контрацептивы, должны принимать одно и то же средство приблизительно за 3 мес до базового визита и во время всего исследования.

Субъекты должны иметь клинический диагноз *A. vulgaris* тяжелой или среднетяжелой степени, при условии резистентности к ранее проводимой терапии: 20—60 очагов поражений воспалительного характера (папул и пустул) и 25—100 очагов поражения невоспалительного характера (открытых и закрытых комедонов), PGA-индекс должен соответствовать 3 или 4.

Критерии исключения:

1) субъекты, имеющие любую дерматологическую патологию, которая, по мнению исследователя, может оказать влияние на оценку угревой сыпи — угрей обыкновенных (например, розовые угри, псориаз, дерматит и др.);

2) беременные, кормящие грудью субъекты, а также субъекты, планирующие беременность в течение периода участия в исследовании;

3) субъекты с активным колитом (в анамнезе или в настоящее время), за исключением синдрома раздраженной толстой кишки;

4) достоверный анамнез или наличие в настоящее время признаков хронического инфекционного заболевания, системного расстройства, заболевания органа или другого медицинского состояния, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть участника исследования излишнему риску при его включении в исследование;

5) субъекты, применявшие любые антибиотики, стероиды;

6) субъекты, которые получали лечение экспериментальным препаратом в рамках научного исследования в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения препарата (в зависимости от того, какой срок больше) до применения исследуемого препарата;

*В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.»

7) пациенты женского пола, принимающие гормональные контрацептивы менее 3 мес, а также планирующие изменить режим дозирования в течение исследования;

8) субъекты, которые раньше участвовали в этом исследовании.

Меры предосторожности

В ходе исследования были соблюдены следующие меры предосторожности:

1) участники исследования избегали посещения солярия, источников ультрафиолетового света, солнечных ванн или чрезмерного пребывания на солнце;

2) субъекты не наносили макияж в дни визитов, чтобы он не оказал влияния на оценку угревой сыпи;

3) субъекты не посещали сауну менее чем за 48 ч до визита.

Способ применения и дозы

Препарат назначали внутрь в капсулах по 16 мг желательно во время еды 2 раза в сутки. Начальная доза *Акнекутана* — 400 мкг/кг/сут, в некоторых случаях — до 800 мкг/кг/сут. Оптимальная курсоваякумулятивная доза — 100—120 мг/кг.

Общая информация об исследовании

В рандомизированном исследовании с параллельными группами с использованием традиционной терапии [11] в качестве контроля субъекты были распределены в соотношении 1:1 для лечения препаратом *Акнекутан*. Пациенты контрольной группы получали системную антибиотикотерапию (доксциклин 0,1 г 2 раза в сутки в течение 14–21 дня), витаминотерапию (аскорбиновая кислота 5% 2 мл №10 внутримышечно; мильгамма 2 мл №10 внутримышечно).

Во время визита 1 (1-й день) до проведения любых связанных с исследованием процедур от пациента получали информированное согласие. Регистрировали сведения из медицинского анамнеза субъекта, а также информацию о сопутствующих препаратах. У женщин детородного возраста проводили тест на беременность (по моче). Во время этого визита проводили физикальное обследование, оценивали диагноз обыкновенных угрей у субъекта. Исследователь подсчитывал число открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, узлов на лице и туловище. Места расположения очагов поражений регистрировали на анатомической диаграмме в первичной документации, проводили общую оценку по шкале PGA. Субъектам, соответствующим критериям включения/исключения, независимой третьей стороной, производящей выдачу исследуемого препарата, был выдан следующий рандомизированный комплект исследуемого препарата. Субъекты полу-

чали указания по надлежащему приему препарата и заполнению дневников субъектов. Первое применение исследуемого препарата осуществлялось под наблюдением третьей стороны, производящей выдачу исследуемого препарата (табл. 1).

Исследовали психологическое состояние пациентов на основании опросника APSEA. До начала исследования и после проведенной терапии оценивали качество жизни больных.

Субъекты возвращались в клинику на 4-й (визит 2; промежуточный визит), 8-й (визит 3; промежуточный визит) и 12-й неделе (визит 4; окончание лечения или преждевременное прекращение участия в исследовании). Сроки визитов варьировали в пределах 4 дней. Во время каждого из этих визитов оценивали и регистрировали сведения о сопутствующей лекарственной терапии субъекта. Любое нежелательное явление регистрировалось. Исследователь производил подсчет открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов на лице, туловище. На каждый визит субъекты приходили с исследуемым препаратом и дневником субъекта. Проводилась оценка соответствия требованиям применения препарата.

Длительность исследования

Длительность участия каждого субъекта в исследовании составляла около 12 нед.

Данные клинических исследований

В двух контролируемых клинических исследованиях у 40 человек, 20 из которых использовали *Акнекутан* и 20 — традиционную терапию, показано, что при лечении вульгарных угрей тяжелой степени тяжести и резистентных форм акне в 1-й (основной) группе терапевтические результаты были значительно лучше, чем во 2-й (контрольной).

Состояние пациентов и угревых поражений оценивали во время каждого визита (4, 8 и 12-я неделя). Предварительной оценкой эффективности был подсчет количества угревых повреждений и общая оценка исследователем на 12-й неделе.

Пациенты были проинструктированы, для умывания следует использовать только нейтральное мыло. Если пациентам был необходим увлажняющий крем, то их обеспечивали необходимым средством. Пациентам было рекомендовано избегать пребывания на солнце.

Данные об уменьшении числа угревых повреждений после 12-недельной терапии представлены в табл. 2.

Согласно оценке исследователей, лечение *Акнекутаном* обеспечило лучший терапевтический эффект, чем традиционная терапия (контрольная группа).

Результаты динамики показателей индексов APSEA и качества жизни пациентов до и после окончания исследования представлены на рис. 1, 2.

Таблица 1. Оценка соответствия требованиям применения препарата

Процедура	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4:
	(исходный уровень)	(4-я неделя ±4 дня)	(8-я неделя ±4 дня)	конец исследования (12-я неделя ± 4 дня)
Информированное согласие	+			
Медицинский анамнез / демографические данные	+			
Тест на беременность (по моче)	+			+
Подсчет очагов	+	+	+	+
Критерии включения/исключения	+			
Физикальное обследование, включая показатели жизненно важных функций	+			+
Биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин)	+	+	+	+
Общая оценка состояния врачом (шкала PGA)	+	+	+	+
Сопутствующие лекарственные препараты	+	+	+	+
Выдача исследуемого препарата	+			
Предоставление/анализ дневника пациента	+	+	+	+
Оценка нежелательных явлений		+	+	+
Оценка соответствия требованиям использования препарата пациента в отношении протокола		+	+	+
Возврат исследуемого препарата				+
Выход из исследования				+

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Таблица 2. Число угревых повреждений после 12-недельной терапии в двух исследованиях

Группа	Среднее снижение количества очагов, %					
	воспалительные		невоспалительные		общее количество	
	9 нед	12 нед	9 нед	12 нед	9 нед	12 нед
<i>Акнекутан</i> (n=20)	46	90	22	75	36	82,5
Контроль (n=20)	32	65	22	60	28	62,5

Улучшение данных показателей указывало на значительное влияние проведенной терапии *Акнекутаном* на психологическое состояние и качество жизни пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы.

Оценка безопасности

Частоту всех нежелательных явлений, отмеченных во время исследования, обобщали с помощью терминов словаря MedDRA по группам лечения, системам органов, предпочтительным терминам, тяжести, частоте и связи с исследуемым препаратом. В первую очередь сопоставимость безопасности исследуемого препарата и терапии, проведенной в контрольной группе, демонстрировали на основании описательных статистических обобщений профилей (частоты и выраженности) их нежелательных явлений. Формальные статистические анализы ограничены сравнительной оценкой частоты и тяжести дерматологических нежелательных явлений в основной и контрольной группах, выполненной с помощью соответствующих категориальных методов.

Нежелательные явления

Самыми распространенными нежелательными явлениями, выявленными в ходе клинических ис-

следований в группе лечения препаратом *Акнекутан*, были хейлит (95%) и сухость кожи (30%). В табл. 3 представлен перечень нежелательных явлений, отмеченных у пациентов, получавших лечение *Акнекутаном*, и у больных контрольной группы.

Сравнительная субъективная оценка эффективности терапии

В ходе исследования пациентами производилась сравнительная оценка клинической эффективности использования изучаемого препарата и оценка качества лечения (табл. 4). На основании полученных данных были сделаны выводы о степени удовлетворенности пациентов проведенной терапией.

В обеих группах были выявлены высокие значения средних показателей эффективности терапии (2,8 и 2,2 балла в группах лечения *Акнекутаном* и традиционной терапии соответственно), высокий удельный вес представителей обеих групп, достигших отличного и хорошего результатов лечения (90,0 и 85,0% соответственно; см. табл. 4). При лечении *Акнекутаном* отмечено отсутствие неудовлетворительных исходов. В контрольной группе значительный удельный вес положительных результатов лечения составила оценка «хорошо», а не «отлично». Изучаемый препарат продемонстрировал универсальность

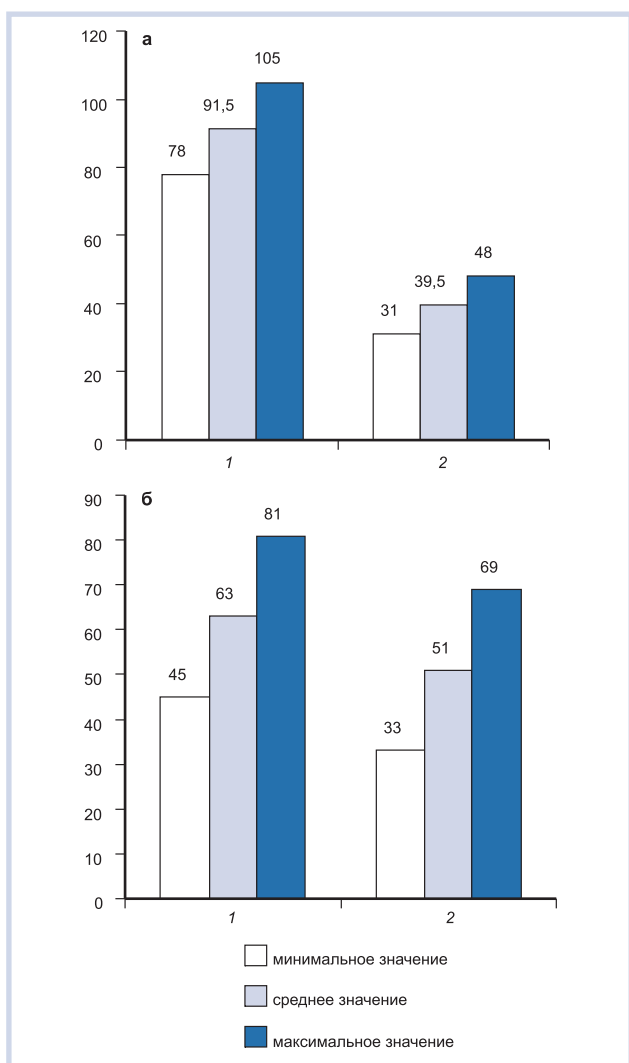


Рис. 1. Динамика показателей опросника APSEA до (1) и на 12-неделе (2) лечения.

а — основная группа (лечение Акнекутаном), б — контрольная группа (традиционное лечение).

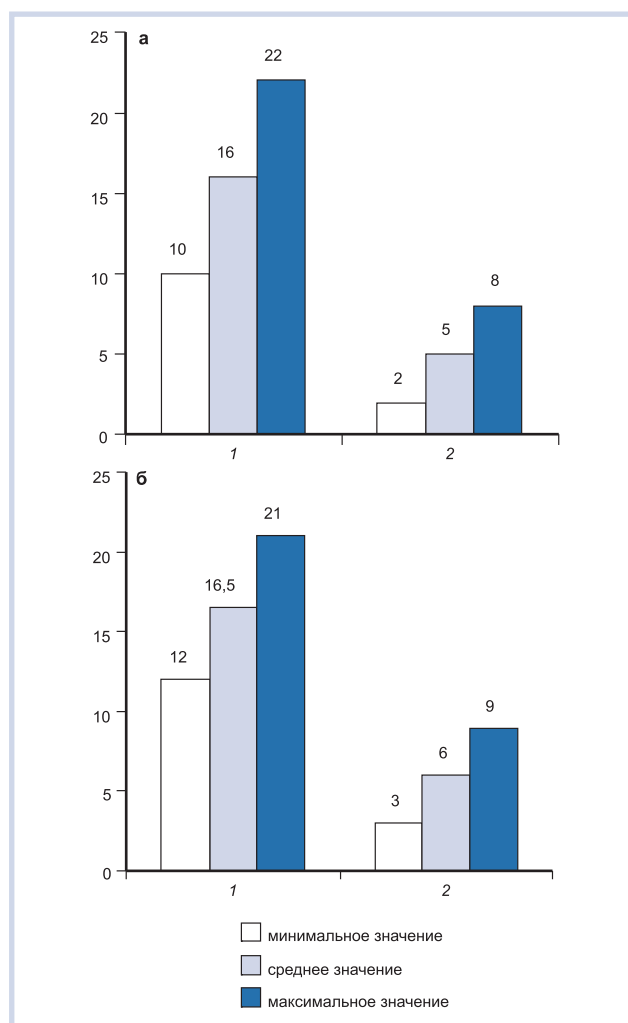


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни пациентов до (1) и на 12-неделе (2) лечения.

а — основная группа (лечение Акнекутаном), б — контрольная группа (традиционное лечение).

Таблица 3. Перечень нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение Акнекутаном, и у пациентов контрольной группы

Нежелательные явления*	Лечение Акнекутаном (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Возникновение новых высыпных элементов	—	—	2	10
Сухость кожи	6	30	1	5
Зуд	—	—	1	5
Хейлит	19	95	—	—
Эритема	—	—	1	5
Солнечный ожог	—	—	5	25

Примечание. * — указаны нежелательные явления с любой причинно-следственной связью, развившиеся не менее чем у 1% пациентов.

и стабильную эффективность, что не могло не отразиться на конечных результатах лечения. Так, в основной группе доля лиц, достигших клинического выздоровления, определенно превышала таковую в группе контроля (75,0% против 45,0%), что может

быть интерпретировано как свидетельство относительного преимущества изучаемого препарата над аналогичными средствами терапии в целом.

Положительная оценка качества лечения, данная большинством участников клинических испы-

Таблица 4. Сравнительная оценка клинической эффективности лечения препаратом Акнекутан и традиционной терапии

Показатель эффективности	Лечение Акнекутаном (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Отличный результат (3 балла)	15	75,0	9	45,0
Хороший результат (2 балла)	3	15,0	8	40,0
Удовлетворительный результат (1 балл)	2	10,0	3	15,0
Неудовлетворительный результат (0 баллов)	0	0,0	1	5,0
Средний балл эффективности	2,8		2,2	

Таблица 5. Сравнительная оценка качества лечения

Субъективные замечания	Лечение Акнекутаном (n=20)				Контрольная группа (n=20)			
	да		нет		да		нет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Удобство применения	19	95	1	5	13	65	7	35
Наличие дополнительных пожеланий	3	15	17	85	3	15	17	85
Удовлетворенность результатами терапии	17	85	3	15	15	75	5	25
Готовность к продолжению терапии	18	90	2	10	16	80	4	20

таний, вне зависимости от принадлежности к той или иной группе, подтверждала сложившееся представление о достаточной клинической эффективности и высоких потребительских свойствах препаратов, задействованных в исследовании (табл. 5). 17 (85,0%) из 20 респондентов, получавших лечение Акнекутаном, и 15 (75,0%) из 20 респондентов контрольной группы выразили удовлетворенность результатами терапии. Кроме того, 19 (95,0%) из 20 и 13 (65,0%) из 20 пациентов основной и контрольной групп соответственно, отмечая удобство ее применения, обосновывали свое мнение простотой выполнения медицинских предписаний, отсутствием необходимости отказа от профессиональной деятельности и активного проведения досуга, сохранностью собственных стереотипов в поведении, питании, выборе повседневной одежды и др. Лишь у незначительной части испытуемых (у 3 представителей из каждой группы) возникали претензии, а также дополнительные пожелания, напрямую не

связанные с качеством лечения и мотивируемые неудовлетворенностью организацией и условиями проведения исследования.

Заключение

Таким образом, более высокая скорость купирования острых явлений кожного воспаления и большая полноценность разрешения основных патологических симптомов заболевания, обеспечиваемая пероральной формой системного ретиноида препарата Акнекутан, является свидетельством большей, чем у других методов системной фармакотерапии, силы его лечебного воздействия. Более высокий уровень терапевтической эффективности, безопасности и переносимости данного препарата в сочетании с более высокой оценкой его потребительских свойств предоставляют все основания для вывода об очевидных преимуществах использования препарата Акнекутан при лечении акне тяжелой степени по сравнению с другими методами системной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cunliffe W.J., Gollnick H. Acne: Diagnosis and Management. Ed. R. Marks. London UK: Martin Dunitz Ltd 2001;121.
2. Layton A.M. Disorders of the sebaceous glands. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Eds. D.A. Burns, S.M. Breathnach, N.H. Cox et al. London UK: Blackwell Publishing 2010.
3. Thiboutot D., Dreno B., Layton A. Acne counseling to improve adherence. Cutis 2008;81:1:81—86.
4. Amin K., Riddle C.C., Aires D.J., Schweiger E.S. et al. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. J Drugs Dermatol 2007;6:9:873—880.
5. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M. et al. Combined oral contraceptive pills for the treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2007;1.
6. Azoulay L., Blais L., Koren G. et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-cross-over study. J Clin Psychiatry 2008;69:4:526—531.
7. Bhambri S., Del Rosso J.Q., Desai A. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. Cutis 2007;79:6:430—434.
8. Dreno B., Bettoli V., Ochsendorf F. et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. Eur J Dermatol 2006;16:5:565—571.
9. Layton A.M., Dreno B., Gollnick H.P., Zouboulis C.C. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:7:773—776.
10. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol 2009;60:5:Suppl:S—S50.
11. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс 2007;45—52.