

doi: 10.17116/klinderma20151?-

Опыт применения изотретиноина в лечении акне

А.В. КОРНЕВА¹, В.А. МОЛОЧКОВ

ФУВ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, 129110

Clinical experience with isotretinoin in treatment of acne

L.V. KORNEVA, V.A. MOLOCHKOV

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, 129110

Вульгарные угри — одно из самых распространенных заболеваний кожи. В 5% случаев заболевание принимает тяжелое течение. В таких случаях в лечении используют системный изотретиноин. Использование технологии Lidose в препарате *Акнекутан** позволяет снизить курсовую дозу изотретиноина с сохранением терапевтической эффективности препарата. **Материал и методы.** 30 пациентов с акне тяжелой и среднетяжелой степени. Пациенты принимали препарат в суточных дозах 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела с набором курсовой дозы 100—120 мг/кг. Второе исследование было посвящено анализу эффективности предлагаемой схемы терапии низкими дозами *Акнекутана* в сочетании с иммуномодулятором виферон у пациентов с акне средней и среднетяжелой степени. **Результаты.** Проведенное исследование подтверждает высокую клиническую эффективность *Акнекутана*. Клиническое выздоровление было отмечено у всех пациентов. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения тяжелых и среднетяжелых форм акне стандартными (100—120 мг/кг) дозами *Акнекутана*, а также о возможном лечении среднетяжелых и средних форм акне сниженными дозировками *Акнекутана* (40—60 мг/кг) в сочетании с иммуномодулятором виферон.

Ключевые слова: тяжелые формы акне, изотретиноин, биодоступность, *Акнекутан*, технология Lidose, твердый раствор, увеличение биодоступности, снижение курсовой дозы.

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases. The disease takes a severe course in 5% of cases. In these cases, treatment is provided with systemic isotretinoin. The Lidose technology used in *Aknekutan** medication reduces the course dose of isotretinoin without a decrease in the therapeutic efficacy. **Material and methods.** 30 patients with moderately severe to severe acne were involved. The patients took the drug at a daily dose of 0.4—0.8 mg per kg of body weight, with the cumulative course dose being 100—120 mg/kg. The second study was devoted to analyzing the efficacy of the proposed therapeutic regimen with low doses of *Aknekutan* in combination with immunomodulator viferon in patients with moderate to moderately severe acne. **Results.** The study confirms the high clinical efficacy of *Aknekutan*. Clinical recovery was observed in all patients. **Conclusions.** The findings indicate that standard (100—120 mg/kg) dose of *Aknekutan* is effective for treating severe and moderately severe forms of acne, while reduced doses of *Aknekutan* (40—60 mg/kg) in combination with the immunomodulator viferon can possibly be used to treat moderately severe and moderate forms of acne.

Key words: severe acne, isotretinoin, bioavailability, *Aknekutan*, Lidose technology, solid solution, increasing bioavailability, course dose reduction.

Акне — наиболее распространенный дерматоз у людей 16—25 лет, который примерно в 5% случаев приобретает тяжелое течение и требует системной терапии [1, 2]. Наиболее эффективным препаратом для этиологической терапии акне является изотретиноин [3, 4].

До сих пор это единственный препарат, влияющий на все этиологические звенья акне. С 1979 г. его принимали более 6 млн пациентов, страдавших тяжелыми, в том числе резистентными к другим методам лечения акне. Применение его сопровождается высокой (80—90%) частотой клинического выздоровления, причем за ограниченный период времени (примерно 16 нед), стойкой ремиссией.

Механизм действия изотретиноина связан с воздействием на ретиноидные рецепторы, в результате чего уменьшается образование кожного сала (на 80—90% в течение 4 нед), нормализуется дифференцировка кератиноцитов в сальноволосном фолликуле, устраняется гиперкератоз и тем самым предотвращается образование комедонов [1—5].

Важными преимуществами препарата являются его способность не только быстро снижать экскрецию кожного сала, но и сохранять ее на низком

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

уровне на протяжении длительного времени (несколько месяцев и даже лет) после отмены препарата, а также уменьшать размер сальных желез (на 90% от первоначального объема) [5].

Изотретиноин относится к липофильным соединениям, усвоение которых в водной среде пищеварительного тракта происходит не полностью. Использование новой запатентованной технологии Lidose в составе препарата *Акнекутан* позволяет увеличить усвоение изотретиноина в пищеварительном тракте, так как в состав препарата входят два дополнительных жирорастворимых компонента [4]. Благодаря этому биодоступность изотретиноина в *Акнекутане* увеличивается на 20%, что позволяет снизить суточную и курсовую дозы изотретиноина в составе *Акнекутана* на 20%. При этом отмечается снижение числа и выраженности побочных эффектов с сохранением клинической эффективности продукта.

Имеются достоверные сравнительные исследования (SMB-ISO-SS13) [1, 2] по оценке фармакокинетического профиля и биоэквивалентности *Акнекутана*, которые подтверждают, что плазменный уровень изотретиноина в составе препарата *Акнекутан* после приема 8 и 16 мг аналогичен таковому для 10 мг и 20 мг (соответственно) изотретиноина в обычной форме выпуска [5].

Акнекутан назначается из расчета 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела пациента в сутки. Для эффективной терапии курсовая доза *Акнекутана* должна составлять 100—120 мг/кг [7]. Продолжительность лечения — от 4 до 10 мес в зависимости от суточной дозы препарата. Средство выпускается в капсулах по 8 мг и 16 мг, что соответствует 10 мг и 20 мг обычной формы изотретиноина.

Кроме того, зависимость усвоения изотретиноина от пищи в составе препарата *Акнекутан* менее выражена, так как в состав его уже входят жирорастворимые компоненты [6].

Для изучения клинической эффективности и переносимости препарата *Акнекутан* в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского под нашим наблюдением находились 30 мужчин со среднетяжелой ($n=18$) и тяжелой ($n=12$) степенью акне. Возраст больных варьировал от 16 до 23 лет. Все пациенты ранее получали системную антибиотикотерапию и топическую терапию с незначительным эффектом.

Эффективная начальная суточная доза *Акнекутана* составляла 0,4—0,8 мг/кг в сутки, а в дальнейшем при необходимости производилась ее коррекция. Для уменьшения количества пустулезных элементов в 1 мес терапии применяли раствор клиндамицина (зеркалин), который наносился на предварительно очищенную и сухую кожу пораженной области 2 раза в сутки (утро и вечер). В качестве

средства для ухода использовали лосьон сетафил (фирма «Галдерма»).

Уже через 4—5 нед у всех пациентов отмечалась положительная динамика. Уменьшалось количество папуло-пустулезных элементов. Через 3 мес на коже лица оставались единичные воспалительные элементы, застойные пятна, комедоны и рубцовые изменения. Через 4 мес новых элементов отмечено не было, а старые разрешались. Все больные лечение переносили вполне удовлетворительно. У 4 (13,3%) пациентов отмечалось транзиторное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ на 12—18% от нормальных значений), у 2 (6%) — повышение щелочной фосфатазы до 5% от нормальных значений. При снижении суточной дозы препарата и коррекции питания измененные показатели вернулись к нормальным.

В результате терапии полная клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов за 16—28 нед, а оптимальная курсовая кумулятивная доза препарата составила 100—120 мг/кг.

Побочные реакции на *Акнекутан* были аналогичны таковым при приеме изотретиноина обычных форм, но степень их выраженности была существенно ниже. Так, степень выраженности явлений ретиноидного дерматита была слабой и выражалась в незначительной сухости губ у 30 человек, в появлении гиперемии и шелушения на коже лица у 30 больных, шелушения и гиперемии на коже конечностей — у 6.

Для изучения клинической эффективности низких доз *Акнекутана* мы основывались на нашем многолетнем опыте применения изотретиноина в низких и средних (0,3—0,5 мг/кг) дозах в сочетании с человеческим рекомбинантным интерфероном альфа-2b (виферон) для лечения акне среднетяжелой и средней степени тяжести.

Под нашим наблюдением находились 20 больных (10 мужчин и 10 женщин). В группе мужчин у 5 человек была средне-тяжелая, у 5 — средняя степень заболевания. Все пациенты ранее получали системную антибактериальную и топическую терапию с незначительным эффектом.

Доза *Акнекутана* назначалась из расчета 0,2—0,4 мг/кг в сутки (16—32 мг в сутки) в сочетании с вифероном в дозе 3 млн МЕ на ночь №10. Наружно в 1-й месяц лечения применяли зеркалин и на всем протяжении лечения — сетафил.

Уже через 4—5 нед у всех пациентов отмечалась положительная динамика. Уменьшалось количество папуло-пустулезных элементов. Через 3 мес на коже лица оставались единичные воспалительные элементы, застойные пятна, комедоны и рубцовые изменения. Через 4 мес отмечалось прекращение новых и разрешение старых элементов. Все больные лечение переносили хорошо: изменений биохимических показателей крови не было выявлено, сте-

пень выраженности ретиноидного дерматита была незначительной и через несколько месяцев полностью отсутствовала. В результате терапии полная клиническая ремиссия была достигнута за 24—32 нед, а оптимальная средняя курсовая доза *Акнекутана* составила 50—60 мг/кг.

Также под нашим наблюдением находились 10 женщин в возрасте от 16 до 25 лет со средней степенью тяжести акне, которым также проводилась терапия *Акнекутаном* в дозе 0,2—0,4 мг/кг в сутки в сочетании с вифероном в дозе 3 млн МЕ на ночь (№10). Наружно применяли зеркалин в 1-й месяц лечения и сетафил. В качестве контрацептивного средства был назначен препарат джес, содержащий 0,02 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона [6].

Через 1 мес от начала лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества старых и отсутствия новых пустулезных элементов, транзитное обострение отсутствовало. Через 3 мес на коже лица отмечалось отсутствие новых папулезных элементов. Оставались застойные пятна и комедоны. Все больные лечение переносили хорошо. Степень выраженности явлений ретиноидного дерматита была незначительной и выражалась в незначительной сухости губ ($n=6$), появлении небольшой гиперемии и шелушения на коже лица ($n=6$). Отклонений в показателях биохимического анализа крови не отмечено. В результате терапии полная клиническая ремиссия была достигнута за 24—32 нед, а оптимальная средняя курсовая доза *Акнекутана* составила 50 мг/кг.

Клинические примеры

Больная Ю., 21 год, обратилась с жалобами на высыпания в области щек (рис. 1—3). Впервые данные высыпания появились в 16 лет в области носа и лба. В течение года процесс распространился на кожу щек, по поводу чего больная обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где поставили диагноз «вульгарные угри». Ей было назначено местное лечение, но эффект от терапии был незначительным. В последующее время отмечалась торпидность процесса с незначительным улучшением в летний и ухудшением в осенне-зимний период. Сопутствующие заболевания пациентка отрицает. Последнее обострение было с ноября 2013 г. по февраль 2014 г., с чем пациентка обратилась к врачу и была госпитализирована в кожную клинику МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы цвета нормальной кожи; в легких — дыхание везикулярное, 16 дыхательных движений в 1 мин; тоны сердца звучные, ритмичные, пульс 75 ударов в 1 мин, АД 120/60 мм рт.ст.; живот мягкий безболезненный. Гинекологический анамнез без особенностей.



Рис. 1. Больная Ю., 21 год, до лечения.



Рис. 2. Больная Ю., через 2 мес от начала лечения.



Рис. 3. Больная Ю., через 6 мес от начала терапии (суммарная курсовая доза *Акнекутана* — 63,4 мг/кг).

При осмотре: процесс распространенный, симметричный, подостровоспалительный, локализован на коже лба, щек, подбородке, представлен множественными папулами, единичными пустулами,

множественными открытыми и закрытыми комедонами. Отмечается салыный блеск.

Лабораторные показатели: общий анализ крови и мочи без особенностей, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, триглицериды, глюкоза) без патологии. При исследовании половых гормонов в сыворотке крови патологии не выявлено. Поставлен диагноз «вульгарные угри, средняя степень тяжести».

Проведено лечение: учитывая вес пациентки (53 кг), начальная доза *Акнекутана* составила 24 мг в сутки (0,45 мг/кг), которую пациентка принимала до достижения клинического эффекта (2 мес), что соответствовало суммарной дозе 27,2 мг/кг. Также был назначен виферон в дозе 3 млн МЕ на ночь (№10), джес — по схеме на все время лечения. Наружно назначен зеркалин в течение 1-го месяца лечения и сетафил на весь период терапии. С 3-го месяца лечения доза *Акнекутана* составила 16 мг в сутки (0,3 мг/кг), прием препарата продолжался еще 4 мес, курсовая доза составила 36,2 мг/кг. Положительный клинический эффект от назначенного лечения выражался в отсутствии папулопустулезных и пустулезных элементов, разрешения открытых и закрытых комедонов. Явления ретиноидного обострения и сухости кожи не требовали коррекции дозы. Таким образом, суммарная курсовая доза *Акнекутана* за весь период терапии соответствовала 63,4 мг/кг.

Больной Л., 20 лет. Обратился с жалобами на высыпания в области спины и множественные рубцы (рис. 4, 5).

Из анамнеза известно, что данное заболевание началось в 16 лет, когда стали появляться высыпания в области верхней части спины. Постепенно процесс принял распространенный характер и локализовался по всей поверхности спины и груди. Усиление высыпаний пациент отмечал в осенне-зимний период. По поводу данного заболевания не лечился, считая себя здоровым. Последнее обострение было в феврале 2014 г., после чего больной был госпитализирован в кожную клинику МОНКИ для обследования и лечения.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы цвета нормальной кожи; в легких — дыхание везикулярное, 18 дыхательных движений в 1 мин, тоны сердца — звучные, ритмичные, пульс 68 ударов в 1 мин, АД 120/60 мм рт. ст., живот мягкий безболезненный. Больной имеет повышенную массу тела (90 кг).

При осмотре: процесс распространенный, симметричный, носит островоспалительный характер; локализован на коже спины и верхней части груди; представлен множественными папулами, пустулами (более 100), большим количеством атрофических рубцов, множественными открытыми и закрытыми комедонами.



Рис. 4. Больной Л., 20 лет, до лечения.



Рис. 5. Больной Л. через 6 мес от начала терапии (суммарная курсовая доза *Акнекутана* — 116 мг/кг).

Лабораторные показатели: общий анализ крови и мочи без особенностей, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, триглицериды, глюкоза) без патологии. Половые гормоны сыворотки крови (тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, прогестерон) в пределах нормы. Поставлен диагноз «вульгарные угри, тяжелая степень».

Лечение *Акнекутаном* проводилось по стандартным рекомендованным дозам — 64 мг в сутки (0,7 мг/кг) до достижения стойкого положительного

го клинического эффекта — отсутствие воспалительных элементов, что соответствовало 4 мес (84 мг/кг), затем доза была снижена до 48 мг в сутки сроком на 2 мес (32 мг/кг). Наружно в 1-й месяц терапии применяли зеркалин и на всем протяжении лечения использовали сетафил. По окончании терапии суммарная курсовая доза *Акнекутана* соответствовала 116 мг/кг.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения тяжелых и средне-тяжелых форм акне стандартными (100—120 мг/кг) дозами *Акнекутана*, а также возможном лечении среднетяжелых и средних форм акне сниженными дозами препарата (40—60 мг/кг) в сочетании с иммуномодулятором виферон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорджиева О.В., Каратаева Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Опыт применения изотретиноина в комплексной терапии акне у женщин. *Клин дерматол венерол* 2011; 2: 66—68.
2. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143—152.
3. Oshendorf F., Degilz K. Drug therapy of acne. *J Hautarzt* 2008; 59: 7: 579—589.
4. Волкова Е.Н., Есимбаева М.Л., Ландышева К.А., Лебедева С.В., Елистратова И.В. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. *Клин дерматол венерол* 2011; 1: 59—63.
5. Самцов А.В., Стаценко А.В., Волкова С.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р. Вопросы эффективности и безопасности применения Акнекутана в терапии акне. *Вестн дерматол венерол* 2011; 2: 63—66.
6. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н., Ионина И.А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина. *Вестн дерматол венерол* 2014; 1: 81—88.
7. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. М 2010.