

М.М. Тлиш

Опыт лечения больных акне препаратом Акнекутан

Кафедра дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ  
Минздравсоцразвития России

Тлиш Марина Моссовна

заведующая кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ  
Минздравсоцразвития России

350004, Краснодар, ул. Передерия, дом 64, кв. 233

Контактный телефон: 8(861)2550444

e-mail: [tlish\\_mm@mail.ru](mailto:tlish_mm@mail.ru)

Резюме:

Представлен собственный положительный опыт применения новой инновационной формы изотретиноина - препарата Акнекутан для лечения 74 больных акне. Дана оценка эффективности и переносимости препарата, частоте встречаемости и выраженности побочных эффектов, приведены методы их профилактики и коррекции.

Ключевые слова: акне, системная терапия, изотретиноин, Акнекутан

This research describes positive experimental results of the application of the new and innovative form of isotretinoin-based medicine Acnecutan applied for the treatment of 74 cases of acne. The efficacy of the medicine, its tolerance, and frequency and types of side effects are assessed. Finally, preventive and correction measures are presented.

Key words: acne, systemic therapy, isotretinoin, Acnecutan

Вульгарное акне является самым распространенным заболеванием аппарата сальных желез, поражающее до 93 % людей в возрасте от 12 до 30 лет [1]. В последнее время некоторые исследователи отмечают тенденцию к «взрослению» акне и указывают на то, что данной нозологией в возрасте 12—24 лет болеют около 85% молодых людей, но у 12% женщин и 3% мужчин заболевание длится в среднем до 44 лет [2].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные этому заболеванию, до сих пор нет полной ясности в вопросах его этиологии и патогенеза. Большинство исследователей сходится во мнении, что к возникновению акне приводит взаимодействие четырех основных факторов [3]:

- Гиперстимуляция функции сальных желез андрогенами или повышенная чувствительность к ним сальных желез, что сопровождается увеличением продукции и изменением состава кожного сала
- Гиперкератинизация протоков сальных желез, приводящей к закупорке сальных желез и нарушению эвакуации их содержимого
- Пролиферация нормальной микрофлоры в сально-волосяных фолликулах, особенно *P. acne*
- Воспаление

В развитии акне не исключена роль и генетических факторов, о чем свидетельствует высокая частота патологии у близнецов и в семьях, где отмечены случаи конглобатного акне [4]. Однако, вследствие высокой заболеваемости акне в популяции вообще, достоверные выводы о типе наследования сделать сложно.

Иммунологическому механизму в развитии акне долгое время отводилась второстепенная роль: считалось, что вначале идет формирование открытых и закрытых микрокомедонов. Однако более поздние работы показали, что некоторые иммунологические механизмы

возникают задолго до начала образования комедона[5]. Исследуя множество повторных биопсий, авторы доказали, что содержание CD4+ и IL-1 в биоптатах кожи больных акне повышено задолго до начала гиперкератоза. Это позволяет предположить возможность инициации Р.акне выработки цитокинов через активацию Toll-подобных рецепторов 2, которые в большом количестве обнаруживаются на мембранах лейкоцитов в сосудах вокруг фолликула [6]. Добавление суспензии *Propionibacterium acnes* к этим клеткам приводит к связыванию бактерий с рецепторами и соответственно к активации генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов: - ФНО, IL-1, 8, 12. Провоспалительные цитокины, в частности IL-8, в свою очередь способствуют миграции клеток воспаления и влияют на фолликулярный гиперкератоз. Важность иммунологических механизмов при акне подчеркивает и тот факт, что уровень колонизации *Propionibacterium acnes* не влияет на степень тяжести заболевания.

Фолликулярный гиперкератоз при акне является следствием иммунного ответа и обусловлен ультраструктурными изменениями кератиноцитов, то есть изменениями кератиносом, клеточных стенок, содержания липидов и межклеточного вещества, а также ускоренным делением кератиноцитов. Все эти изменения происходят в верхней части фолликула, что приводит к расширению нижней его части. При разрыве нижней части фолликула в ответ на выделение кератина и секрета сальных желез начинает работать иммунологический механизм [7].

В патогенезе акне еще много нерешенных вопросов. Так, неизвестна роль антимикробных белков: дефензинов, кателицидина, гранулизина и т. д. В настоящее время установлено, что некоторые противомикробные белки защищают кожу от воздействия других микробов и грибов. Известно, что при акне в сальных железах снижается содержание - дефензина-2, что, вероятно, снижает защиту от бактерий [8].

Тип акне, который впоследствии возникает у пациента, зависит от воспалительного ответа. Так, если в очаге происходит скопление нейтрофилов, развивается гнойная пустула, если же доминируют Т-хелперы и гигантские клетки, процесс клинически проявляется папулами, узлами и кистами. Тип иммунного ответа влияет и на развитие рубцов: чем дольше длится воспалительный процесс, тем более вероятно образование рубцов [9].

Существует более 25 методов (индексов) для оценки степени тяжести акне. В практике наиболее удобна классификация, предложенная Американской академией дерматологии в модификации отечественных дерматологов [10]. I степень характеризуется наличием комедонов (открытых и закрытых) и до 10 папул; II степень - комедоны, папулы, до 5 пустул; III степень - комедоны, папуло-пустулезная сыпь, до 5 узлов; IV степень отличается выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Схема терапии акне, учитывающая тяжесть заболевания и наличие тех или иных воспалительных элементов, разработана в 2003 г. на заседании глобального альянса по оптимизации терапии акне. По рекомендациям альянса единственной альтернативой для терапии тяжелых форм акне остается системное применение изотретиноин [11].

Изотретиноин (ИТ) в Европе применяют с 1971 г [12]. Спустя 12 лет он был зарегистрирован как препарат Роаккутан для лечения акне тяжелой степени, резистентного к проводимой терапии. В настоящее время показания к применению ИТ расширяются и включают также среднетяжелые формы акне, резистентные к терапии, граматрицательный фолликулит, атипичные формы акне (фульминантное акне, хлоракне и болезнь Морбигана). Низкие дозировки ИТ используют при более легких формах акне [13].

Ведущим механизмом действия ИТ является взаимодействие его активных метаболитов, 4-оксо-13-цисретиноевой и 4-оксо-9-цисретиноевой кислоты с ретиновыми рецепторами, что вызывает атрофию сальной железы, уменьшение деления базальных клеток и соответственно снижение выработки кожного сала. Также нормализуется процесс кератинизации и уменьшается количество *Propionibacterium acnes* [14,15].

Длительное время ИТ в составе Роаккутана был монополистом на фармацевтическом рынке страны. В 2001 году в Бельгии была запатентована новая технология производства изотретиноина для приема внутрь «LIDOSE», которая позволяет увеличить биодоступность изотретиноина на 20% по сравнению с имеющимися на рынке продуктами. Это позволило, сохранив высокую эффективность препарата, сократить количество принимаемого внутрь ИТ на 20%, и снизить как суточную, так и курсовую дозировку ИТ. В 2009 году этот препарат под названием Акнекутан (Ядран, Хорватия) зарегистрирован на отечественном рынке. Данные клинических исследований позволяют сделать вывод о том, что капсула Акнекутана 8 мг биоэквивалентна капсуле Роаккутана 10 мг, а капсула 16 мг — капсуле 20 мг, причем очевидно снижение количества принимаемого внутрь ИТ на 20%, что приводит к уменьшению суточной и курсовой дозы ИТ. Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он значительно дешевле обычных форм ИТ за счет инновационной технологии LIDOSE, а поэтому доступен для большего числа пациентов, что определяет экономическую целесообразность его применения [16]. Терапевтическая дозировка Акнекутана составляет 04,-0,8 мг/кг в сутки, и СД 100-120 мг/кг массы тела на курс терапии.

Целью данной работы явилось изучение эффективности и переносимости ИТ для системного применения с экстрабиодоступностью — препарата Акнекутан в терапии больных акне.

Объектом исследования стали пациенты со среднетяжелой, тяжелой и резистентной к стандартной терапии формами акне. До лечения, через 1 месяц после его начала и далее ежемесячно изучались биохимические параметры: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), общий холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинин. Терапия Акнекутаном проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов (РОДВ) 2010 года по лечению акне [17]. Первые 1-2 месяца лечения Акнекутан применялся в дозе 0,4 мг/кг 1 раз в сутки вечером после еды с последующим увеличением до 0,6 - 0,8 мг/кг в сутки при хорошей переносимости. Препарат принимался в течение 4-6 месяцев до достижения кумулятивной дозы из расчета 120 мг/кг массы тела. Местная терапия не проводилась. Оценивались критерии клинической эффективности препарата — уменьшение салоотделения, снижение комедонообразования, регресс элементов, динамика поствоспалительных изменений. Излечением считали полный регресс высыпаний. Проведено лечение 74 пациентов (39 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 14 до 36 лет и давностью заболевания от 1 года до 11 лет. Папулопустулезная форма имела у 20 (27,0%) пациентов, индуративная — у 27 (36,5%), узловатокистозная — у 15 (20,3%), конглобатная - у 9 (12,2%), инверсные акне - у 3 (4,0%).

Результаты: излечение достигнуто у 64 (86,5%) пациентов. На фоне проводимого лечения чаще всего регистрировались хейлит (у 74 -100%), дерматит лица (у 33-44,6%), сухость слизистой носа (у 18-24,3%), сухость кожи (у 16-21,6%), кожный зуд (у 11-14,9%), хорошо корригирующиеся применением различных эмоленов и бальзамов для губ. Другие побочные эффекты наблюдались значительно реже. Так, дерматит кистей развился только у 4 пациентов (5,4%), сухость конъюнктивы глаз - у 3 (4,0%), кровоточивость слизистой носа - у 2 (2,7%), миалгии и атралгии - у 2 (2,7

%). Следует отметить, что дерматит кистей локализовался преимущественно на тыльной поверхности кистей и хорошо устранялся применением средств космоцевтики, специально разработанных для сопровождения ведения лиц, принимающих системные ретиноиды. Для предупреждения сухости конъюнктивы глаз пациентам рекомендовалось пользоваться препаратами искусственной слезы. Боли в мышцах и суставах развились лишь у 2 пациентов, профессионально занимавшихся спортом, и нивелировались после уменьшения нагрузки и коррекции дозы препарата. Не выявлено значительных отклонений лабораторных показателей: транзиторное повышение трансаминаз отмечено у 1-!4% , уровня холестерина - у 6- 8,1 % больных. Выявленные нарушения успешно устранялись диетой с уменьшенным содержанием жиров и применением гепатопротекторов. Важно отметить, что на фоне приема Акнекутана нами не отмечены такие побочные эффекты, как алопеция, головная боль, депрессия, паронихии, рвота, тошнота, боли в эпигастрии.

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость терапии акне препаратом Акнекутан. Для оценки стабильности достигнутых результатов и окончательных выводов наблюдение за пациентами будет продолжено в течение года после окончания терапии. Представляется перспективным дальнейшее изучение использования Акнекутана в лечении акне.

## Литература

1. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни: Руководство - М.: Медицинская литература, 2006.- 672с.
2. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *Journal of American Academy of Dermatology* 2002; 49:200-210.
3. Канлифф В.Дж. Акне. В кн: Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.) Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: Пер с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 19-24
4. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.,2009; 32-45.
5. Jeremy A.N et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology* 2003; 121: 20— 27
6. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *Dermatology*.—2005. Vol. 211 (3). - P. 193-198.
7. *Dermatology* Ed. J. Bolognia et al.: Mosby, 2003.
8. Schitteck B, Paulmann M, Senyurek I. et al. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2008; 8: 135–143
9. Holland D.B, Jeremy A.N, Roberts S.G et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(1): 72-81.
10. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2005; 3: 55-66
11. Gollnick H. et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 1–37.
12. Козловская В.В. Лечение акне: новые схемы применения изотретиноина. *Здравоохранение* 2009; 4: 53-56
13. Львов А.Н., Кирилюк А.В. Роаккутан в терапии угревой болезни:

стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. Русский медицинский журнал, 2008; 23: 1541-1546

14. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М., 2005.

15. Шиманская И. Г. Современные методы терапии средних и тяжелых форм акне. Минск, 2008.

16. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А. и др. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. Клиническая дерматология и венерология 2010; 1: 74-78

17. Российское общество дерматовенерологов. Клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. Кубановой А. А., М. 2010; 21с.