

Эффективность системных ретиноидов при акне

Профессор О.Ю. Олисова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся сведения об эпидемиологии, патогенезе и лечении акне, прежде всего, среднего и тяжелого течения. Тактика лечения больных вульгарными угрями определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом больного, сопутствующими заболеваниями, предшествующим лечением и его эффективностью, особенностями развития и течения рецидивов, их длительностью. В статье обсуждаются подходы к терапии различных форм акне. Основное внимание уделяется системным ретиноидам, их механизму действия, эффективности, побочным явлениям и причинам возникновения рецидивов. Одним из эффективных современных ретиноидов является Акнекутан, который по эффективности сопоставим с оригинальным препаратом, но имеет ряд преимуществ. В статье рассмотрены особенности фармакокинетики препарата изотретиноин (Акнекутан), с учетом существенной роли кишечно-печеночной рециркуляции. Созданный на базе современной технологии «Lidose» Акнекутан содержит 2 дополнительных компонента, благодаря которым увеличивается растворенная фракция изотретиноина в каждой капсуле, и препарат более полно усваивается в пищеварительном тракте по сравнению с обычной формой изотретиноина. Эффективность и безопасность препарата Акнекутан подтверждена многолетним опытом собственных клинических наблюдений. В статье представлен опыт лечения Акнекутаном 46 больных акне средней и тяжелой степени. В результате терапии достигнуто клиническое излечение и показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: акне, патогенез, лечение, системные ретиноиды, Акнекутан, эффективность.

Для цитирования: Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне // РМЖ. Дерматология. 2016. № 1. С. 1–1.

ABSTRACT

The efficacy of systemic retinoids in acne

O.Yu. Olishova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Summary

The paper summarizes the data on epidemiology, pathogenesis, and treatment of moderate to severe acne. Strategies of acne treatment depend on clinical type and disease severity, age and sex, comorbidities, prior therapy and its efficacy, and recurrences. The paper discusses treatment approaches to various acne types. Special attention is given to systemic retinoids, the mechanism of their action, efficacy, side-effects, and the causes of recurrences. Acnecutan is a modern systemic retinoid which efficacy is similar to that of brand name drug. However, Acnecutan has a number of advantages. Considering that intestine-liver recirculation may play a significant role, pharmacokinetics of isotretinoin/Acnecutan is described. Acnecutan which was developed on the basis of novel drug delivery system (Lidose(R)) includes two additional components which help to dissolve isotretinoin thus improving drug uptake as compared with standard isotretinoin. Long-term experience with Acnecutan and our clinical observations confirm its efficacy and safety. The paper reviews the experience with Acnecutan in 46 patients with moderate-to-severe acne. The treatment resulted in clinical recovery. High efficacy and good tolerability of Acnecutan was demonstrated.

Key words: acne, pathogenesis, treatment, systemic retinoids, Acnecutan, efficacy.

For citation: Olishova O.Yu. The efficacy of systemic retinoids in acne // RMJ. Dermatology. 2016. № 1. P. 1–1.

Акне (вульгарные угри) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым на различных этапах жизни страдают до 90–95% населения земного шара [1]. При этом частота заболевания в возрасте 12–25 лет достигает 85%.

При установлении этиологии и патогенеза акне определенную роль играют генетические и конституциональные особенности организма. Показано, что частота возникновения угрей у ребенка превышает 50%, если они присутствуют у обоих родителей [2, 3]. В результате последних исследований было установлено, что развитие акне происходит на фоне нескольких взаимосвязанных патогенетических механизмов. Наиболее значимыми из них являются: нарушение процессов кератинизации, патологический фолликулярный гиперкератоз, избыток продукции сального секрета, сопровож-

дающего дисбалансом липидов и размножением микроорганизмов [4–6].

В большинстве случаев акне рассматривается как конституционально детерминированное заболевание с повышенной чувствительностью себоцитов к андрогенным стимулам [7, 8]. Доказано, что интенсивность секреции кожного сала, величина и количество сальных желез, готовность к воспалительному процессу генетически обусловлены, однако генетические факторы могут играть важную роль в развитии заболевания сальных желез только в том случае, когда на генетическую предрасположенность наслаивается воздействие других факторов окружающей среды.

Появление высыпаний при тяжелом течении акне может привести впоследствии к выраженным косметическим дефектам, наличие которых отрицательно влияет на психоэмо-

циональное состояние больных, снижает самооценку, вызывает депрессивные расстройства, приводит к социальной дезадаптации. Даже при легкой и средней степени тяжести вульгарных угрей у ряда пациентов отмечается психологический дискомфорт, наблюдается повышенная ситуативная и личностная тревожность, различные виды нозогенных депрессий, чаще всего регистрирующиеся у женщин. 90% больных, страдающих акне, испытывают эстетический дискомфорт, 62% – имеют трудности в общении с другими людьми, 45% – отмечают сложности в работе или учебе [9].

Несмотря на известный во многом механизм развития вульгарных угрей, лечение по-прежнему представляет определенные сложности. Тактика лечения больных вульгарными угрями определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом больного, сопутствующими заболеваниями, предшествующим лечением и его эффективностью, особенностями развития и течения рецидивов, их длительностью. При легком течении вульгарных угрей, как правило, назначается только наружная терапия и правильный уход за кожей, а при среднем и тяжелом течении – системная терапия, которая включает три основные группы препаратов (антибиотики, синтетические ретиноиды, гормональные препараты). Пероральные антибиотики назначают для подавления микробной колонизации. Антибиотики группы тетрациклинов, включающие доксицилин, тетрацилин, миноцилин, являются основными в схемах лечения акне, однако тетрацилин в настоящее время практически не применяется. В последнее время проблема развития резистентности к антибиотикам в результате длительного приема приобрела чрезвычайно актуальный характер. Чаще всего наблюдается устойчивость к эритромицину и клиндамицину. В прошлые годы развитие резистентных штаммов *Propionibacterium acnes* встречалось очень редко, тем не менее в настоящее время результаты многих исследований показывают, что более чем у 60% пациентов, получавших антибиотики курсом более 1 мес., развивается резистентность к эритромицину, причем вероятность развития резистентности к пероральному приему антибиотика так же велика, как и к наружному, в связи с чем не рекомендовано назначать антибиотики в виде монотерапии.

Согласно Европейским рекомендациям в лечении вульгарных угрей средней и тяжелой степени целесообразно сочетать пероральный прием антибиотиков с наружными средствами, содержащими ретиноиды или бензоила пероксид, у женщин возможно их сочетание с гормональной терапией.

Женщинам с гормональными нарушениями, рецидивирующими, устойчивыми к наружной терапии вульгарными угрями рекомендуется лечение половыми гормонами. Прием пероральных гормонов уменьшает секрецию кожного сала, ингибирует эффекты андрогенов в сальных железах. В целях лечения угревой болезни в основном используются три группы гормонов: эстрогены, которые подавляют овариальные андрогены; глюкокортикоиды, которые ингибируют надпочечниковые андрогены, и пероральные антиандрогены, которые действуют прежде всего на периферическом уровне. Эстрогены в небольших дозировках (35–50 мкг), применяемые в качестве пероральных противозачаточных средств, способны значительно снизить секрецию кожного сала. Лечение антиандрогенами проводится после консультации гинеколога-эндокринолога, при этом могут потребоваться оценка гормонального профиля крови (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин и дегидроэпиандростерон-

сульфат), УЗИ органов малого таза и надпочечников, рентгенография или томография черепа.

Наиболее эффективными в терапии акне по-прежнему остаются системные ретиноиды, в частности изотретиноин. Препарат показан пациентам с узловато-кистозными угрями и с часто рецидивирующими воспалительными высыпаниями, у которых лечение антибиотиками было неэффективным, а также у больных с тенденцией к образованию рубцов; и спектр показаний для назначения изотретиноина расширяется. Изотретиноин, являясь комедонолитиком, действует на патологическую фолликулярную кератинизацию и уменьшает функцию сальных желез, обладает прямым антихемотаксическим и противовоспалительным эффектом. Несмотря на то, что изотретиноин не обладает прямым антибактериальным эффектом, он способен влиять на процесс хемотаксиса и фагоцитоза и таким образом уменьшать численность проперионбактерий [10].

Уже через 2 нед. после начала лечения изотретиноином отмечается уменьшение продукции кожного сала. Как следствие, рост микроорганизмов и провоспалительных медиаторов резко снижается, поэтому сегодня изотретиноин является единственным препаратом, который воздействует на большинство звеньев патогенеза акне. Это происходит благодаря молекулярным механизмам действия изотретиноина, который, взаимодействуя с ядерными рецепторами, уменьшает дифференцировку клеток сальных желез, что способствует выраженному уменьшению размеров и активности себоцитов. Известно, что изотретиноин в дозе 0,5–1,0 мг/кг в день значительно сокращает выделение кожного сала (на 80%) уже в течение 6 нед. после начала лечения.

Препарат назначается на длительный срок – от 4 мес. до 1 года, в дозах от 0,1 мг/кг до 1 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести заболевания. Обязательным условием является прием препарата во время еды. К сожалению, из-за страха развития побочных эффектов на фоне приема изотретиноина врачи не всегда своевременно назначают препарат. Обычно препарат вызывает опасения у врачей, у которых отсутствует опыт его применения. Бытует мнение, что после окончания лечения нельзя беременеть в течение 2-х лет, при этом изотретиноину ошибочно приписывается существование других ретиноидов (этретината и ацитретина), имеющих в отличие от изотретиноина продолжительный период полувыведения. Вместе с тем период полувыведения изотретиноина составляет всего 19 ч, однако необходимо предохранение от беременности на весь период терапии и 1 мес. после ее окончания. Побочные явления действительно могут сопровождать курс лечения, но в большинстве случаев речь идет о хейлите и сухости кожных покровов. Другие побочные эффекты, такие как транзиторное изменение трансаминаз, головная боль, миалгии, ухудшение ночного зрения, описанные в инструкции по применению препарата, встречаются значительно реже и, как правило, не требуют прекращения лечения. С целью минимизации рисков развития побочных эффектов со стороны печени и поджелудочной железы при лечении изотретиноином производителями рекомендован постоянный мониторинг биохимических показателей крови (печеночные ферменты, холестерин и уровень триглицеридов): через 3–4 нед. после начала лечения, а затем 1 раз в 1–2 мес., при показателях – чаще. Важно помнить, что рекомендована монотерапия изотретиноином. Одновременное применение с тетрациклинами должно быть исключено во избежание увеличения внутричерепного давления.

Для лечения тяжелых форм акне на протяжении послед-

них лет с успехом применяется препарат Акнекутан (производится по запатентованной в Бельгии технологии Lidose), действующим веществом которого является изотретиноин.

Как известно, изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям и усваивается в пищеварительном тракте не полностью. Технология Lidose заключается в добавлении 2-х дополнительных компонентов в состав каждой капсулы препарата Акнекутан (Гелюцир и Спан), благодаря которым увеличивается растворенная фракция изотретиноина в каждой капсуле, и препарат более полно усваивается в пищеварительном тракте по сравнению с обычной формой изотретиноина. Биодоступность увеличивается на 20% по сравнению с обычной формой изотретиноина, что и позволяет уменьшить количество изотретиноина в каждой капсуле на 20% с сохранением терапевтической эффективности препарата.

Акнекутан выпускается в капсулах по 8 и 16 мг, которые биоэквивалентны капсулам по 10 и 20 мг с обычным изотретиноином. При этом из 16 мг Акнекутана в кровь поступает 12 мг изотретиноина, так же, как и из 20 мг обычной формы препарата, а количество неактивного изотретиноина сокращается в 2 раза (4 мг в Акнекутане и 8 мг в препаратах обычной формы изотретиноина). Это, в свою очередь, уменьшает вероятность развития побочных эффектов и улучшает переносимость препарата.

Еще одним важным моментом является то, что биодоступность Акнекутана зависит от приема пищи гораздо меньше по сравнению с обычной формой изотретиноина. При приеме без пищи Акнекутан усваивается на 70%, в то время как обычная форма изотретиноина только на 38%. Таким образом, применение Акнекутана позволяет на 20% снизить количество поступающего в организм изотретиноина без ущерба для терапевтической эффективности препарата. Кроме того, случайные приемы препарата без пищи не приведут к снижению курсовой дозы изотретиноина. Рекомендованная суточная доза Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, а курсовая доза – 100–120 мг/кг массы тела.

В связи с вышеизложенным хотим поделиться опытом применения Акнекутана у больных акне. Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. А.В. Рахманова находилось 46 больных: 25 (54,3%) мужчин и 21 (45,7%) женщина в возрасте от 15 до 38 лет с давностью заболевания от 2 до 23 лет. У 30 (65,3%) больных отмечалась

средняя степень тяжести и у 16 (34,7%) – тяжелая. Степень тяжести заболевания определяли с помощью дерматологического индекса акне (ДИА) (Н.Г. Кочергин, Д.В. Игнатьев, 2004) путем подсчета количества образований на коже – папул, пустул и узлов [11]. У больных со средней степенью тяжести значение ДИА соответствовало $7,59 \pm 1,12$ балла, а с тяжелой степенью – $11,32 \pm 1,43$ балла.

Анамнестически установили, что пациенты в прошлом лечились различными методами с многократными курсами, включающими системные антибиотики, метронидазол, антиандрогены, наружные средства, чистки, пилинги и др., однако лечение давало лишь временный клинический эффект.

Лечение Акнекутаном проводили после обследования (клинический и биохимический анализ крови), из расчета 0,4–0,8 мг/кг в сутки во время еды. Для нивелирования явления ксероза и хейлита все пациенты применяли увлажняющий крем для сухой и чувствительной кожи 2–3 раза в день и увлажняющие губные помады. При достижении выраженного улучшения клинической картины суточная доза Акнекутана постепенно снижалась, и при наборе кумулятивной дозы от 100 до 120 мг/кг ($114,5 \pm 4,4$ мг/кг) лечение прекращали.

В результате проведенной терапии отмечалась 100% редукция ДИА у больных акне средней степени тяжести, т. е. была достигнута клиническая ремиссия. При тяжелой степени редукция ДИА составила 94%, что соответствовало почти полной клинической ремиссии (рис. 1, 2).

В процессе терапии пациенты отмечали сухость губ (46 больных – 100%) и лица (34 больных – 74%) в той или иной степени выраженности, особенно в первые месяцы терапии. Если сухость лица у большинства больных купировалась применением увлажняющего крема для сухой и чувствительной кожи, то хейлит, несмотря на использование увлажняющих губных помад, сопутствовал всему курсу терапии Акнекутаном, однако ни один пациент не изъявил желания прекратить лечение, видя впечатляющий клинический эффект от Акнекутана. Одна пациентка на 5-м месяце приема Акнекутана предъявила жалобы на артралгии, которые полностью разрешились в течение 3 нед. после лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. При ежемесячном контроле биохимических показателей крови у 22 (48%) больных отмечались незначительные изменения (менее 20%) показателей триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности и коэффициента атерогенности, ко-



Рис. 1. Больная Н. до лечения. Вульгарные угри, тяжелая степень



Рис. 2. Та же больная после 10 мес. лечения Акнекутаном. Клиническое излечение

торые полностью приходили в норму после окончания лечения. Перечисленные побочные явления не требовали отмены препарата. При опросе все пациенты сообщили, что лечение переносили хорошо.

Таким образом, наш многолетний опыт показал, что Акнекутан является высокоэффективным препаратом для лечения средней и тяжелой степени акне, его эффективность соответствует оригинальному препарату изотретиноина, но при этом Акнекутан имеет преимущество по переносимости лечения перед препаратами обычных форм изотретиноина [12], а также более удобен для пациентов с точки зрения меньшей зависимости приема препарата от пищи.

Как правило, системная терапия изотретиноином приводит к выздоровлению или значительному улучшению состояния кожи пациентов с акне, а также обеспечивает длительную ремиссию заболевания. Однако в ряде случаев (10–25%) может потребоваться повторный курс терапии, проведение которого возможно не ранее чем через 8 нед после окончания предыдущего курса лечения. Рецидив может быть связан с отсутствием коррекции сопутствующих заболеваний, играющих важную роль в патогенезе акне. Поэтому перед началом лечения важно исключить такие состояния, как поликистоз яичников, заболевания щитовидной железы, нарушения толерантности к углеводам, врожденную гиперплазию коры надпочечников. Кроме того, преждевременное прекращение лечения Акнекутаном без достижения кумулятивной дозы 100–120 мг/кг также может способствовать развитию рецидивов.

Литература

1. Юцковская Я.А., Мельникова Е.В., Метляева Н.Б. Оценка состояния психоэмоциональной сферы у больных акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 3. С. 48–49 [Juckovskaja Ja.A., Mel'nikova E.V., Metljaeva N.B. Ocenka sostojanija psihodjemoциональной сферы u bol'nyh akne // Vestnik dermatologii i venerologii. 2005. № 3. S. 48–49 (in Russian)].
2. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Мед. книга, Н. Новгород: изд-во НГМА. 2005. 160 с. [Adaskevich V.P. Akne vul'garnye i rozovye. M.: Med. kniga, N. Novgorod: izd-vo NGMA. 2005. 160 s. (in Russian)].
3. Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Жучков С.А. и др. Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 2. С. 61–67 [Belousova T.A., Al'banova V.I., Zhuchkov S.A. i dr. Gistostrukturnye projavlenija dermatotropnoj aktivnosti retinoevoj mazi // Ros. zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2005. № 2. S. 61–67 (in Russian)].
4. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Concilium medicum. 2002. Т. 4. № 5. С. 35–37 [Masjukova S.A., Ahtjamov S.N. Akne: problema i reshenie // Concilium medicum. 2002. T. 4. № 5. S. 35–37 (in Russian)].
5. Олисова О.Ю., Галлиулина Н.Н. Угревая болезнь // Натуральная фармакология и косметология. 2004. № 1. С. 5–11 [Olisova O.Ju., Galliulina N.N. Ugrevajaja bolezni' // Natural'naja farmakologija i kosmetologija. 2004. № 1. S. 5–11 (in Russian)].
6. Plewig G., Kligman A.M. Acne and Rosacea. Springer. 2000.
7. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Акне: природа возникновения и развития, вопросы систематизации и современные ориентиры в выборе терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 4. С. 8–11 [Dashkova N.A., Logachev M.F. Akne: prigo-da vzniknovenija i razvitija, voprosy sistematizacii i sovremennye orientiry v vybore terapii // Vestnik dermatologii i venerologii. 2006. № 4. S. 8–11 (in Russian)].
8. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Скинорен гель в терапии и профилактике акне // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 4. С. 40–43 [Perlamutrov Ju.N., Ol'hovskaja K.B. Skinoren gel' v terapii i profilaktike akne // Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2007. № 4. S. 40–43 (in Russian)].
9. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 12–15 [Aravij'skaja E.R. Sovremennij vzgljad na lechenie akne: sostojanie problemy i novye vozmozhnosti // Lechashhij vrach. 2003. № 4. S. 12–15 (in Russian)].
10. Amichai B., Grunwald M.H. Isotretinoin in dermatology // J. Dermatol. Treat. 2000. Vol. 11. P. 219–240.
11. Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатъев Д. Дерматологический индекс акне. Эстетическая медицина. 2004. Т. 3. № 1. С. 62–65 [Kochergin N.A., Samgin M.A., Monakhov S.A., Ignat'ev D. Dermatologic index acne. Esteticheskaya meditsina. 2004. T. 3. № 1. S. 62–65 (in Russian)].
12. Халдин А.А., Мареева Е.Б., Скворцова А.И. Патогенетические подходы к терапии вульгарных угрей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 3. С. 34–37 [Haldin A.A., Mareeva E.B., Skvorcova A.I. Patogeneticheskie podhody k terapii vul'garnyh ugrej // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2012. № 3. S. 34–37 (in Russian)].

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

Реклама

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.,
Адрес: 119330, Москва, Ломоносовский проспект 38, оф.3, 30
Тел.: +7 (495) 970-18-82 www.jgl.ru

www.jadran.ru



*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.