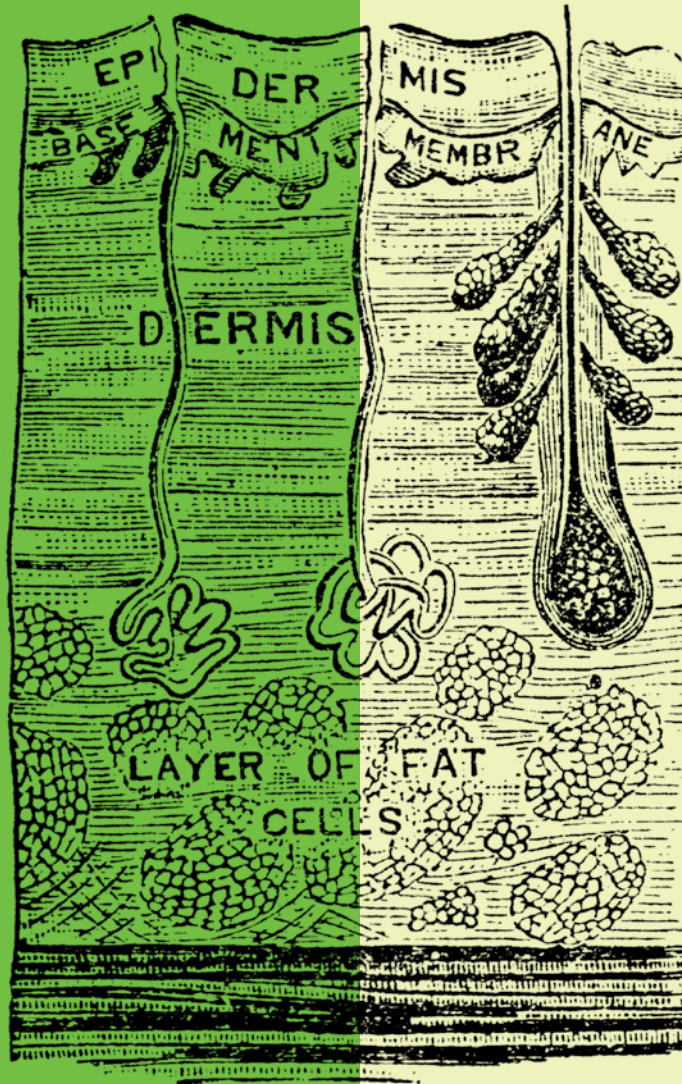


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

дерматовенерология
и дерматокосметология №3, 2016



№

26

Репринт

Ключевые моменты
успешной терапии
изотретиноином:
мнение экспертов



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Ключевые моменты успешной терапии изотретиноином: мнение экспертов



Эффективная терапия акне остается актуальной проблемой и в настоящее время, что связано со значительной распространенностью заболевания, особенно среди подростков и лиц молодого возраста. На круглом столе «Ключевые моменты успешной терапии изотретиноином: мнение экспертов», организованном при поддержке компании «Ядран» в рамках XVI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 г.), ведущие российские эксперты – заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ, профессор кафедры дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н. Елена Роальдовна АРАВИЙСКАЯ, профессор кафедры кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета, д.м.н. Андрей Леонидович БАКУЛЕВ, заведующая научным клиническим отделом дерматологии Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии, д.м.н., профессор Муза Михайловна КОХАН – обсудили современные подходы к терапии акне, в частности возможности применения системных ретиноидов (на примере препарата Акнекутан) и условия, соблюдение которых обеспечит максимальный эффект проводимой терапии и длительную ремиссию заболевания.



XVI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

Препараты изотретиноина для системной терапии акне остаются наиболее эффективными при лечении данного заболевания и с каждым годом применяются как зарубежными, так и отечественными специалистами все более широко.

Как отметил профессор А.Л. Бакулев, изотретиноин прошел сложный путь – от отрицания его положительных свойств до их признания. На сегодняшний день изотретиноин включен в современные отечественные и международные рекомендации в качестве препарата первой линии терапии тяжелых и резистентных форм акне.

Согласно последним рекомендациям Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (American Academy of Dermatology – AAD)¹, изотретиноин показан при лечении тяжелых узловых акне, а также подходит для лечения среднетяжелых форм акне, резистентных к другим видам лечения, а также акне, при которых высок риск образования рубцов, или акне, сопровождающихся психосоциальным дистрессом.

По словам профессора Е.Р. Аравийской, европейский подход к лечению данного заболевания будет отражен в новых рекомендациях Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology – EADV)², которые будут опубликованы в 2016 г. Заложенные в них принципы терапии аналогичны принципам терапии, отраженным в рекомендациях AAD, а также в Российских клинических рекомендациях терапии акне. Кроме того, Е.Р. Аравийская озвучила аудитории с одной из последних статей по лечению акне, которая готовится к публикации в журнале EADV. Она посвящена новым практическим рекомендациям терапии акне. В данной работе отражены простые и удоб-

ные в применении алгоритмы лечения данного заболевания, которые в том числе помогают понять, почему назначенное лечение не всегда способствует достижению ожидаемого результата. В частности, приводятся данные, что в случае неэффективности терапии акне с применением системного изотретиноина необходимо оценить степень тяжести заболевания, проверить дозу изотретиноина.

Профессор А.В. Самцов обратил внимание аудитории на то, что выбор оптимальной дозы изотретиноина по-прежнему остается актуальной проблемой.

В рекомендациях AAD указано, что в первый месяц терапии следует назначать дозу 0,5 мг/кг, затем ее увеличивают до 1 мг/кг два раза в сутки¹. Длительность терапии составляет 15–20 недель. Курсовая доза – не менее 120 мг/кг, однако в последние годы появилась тенденция к ее увеличению.

Кроме того, новым в последних рекомендациях AAD является возможность применения сниженных суточных доз изотретиноина

при среднетяжелых формах акне (в пределах 0,25–0,4 мг/кг) с целью уменьшения риска развития побочных эффектов, а также снижение курсовой дозы изотретиноина, при этом точные кумулятивные дозы в данном случае не приводятся. Выступающий подчеркнул, что AAD не рекомендует использовать интермиттирующие схемы терапии в связи с высоким риском рецидива и низкой эффективностью.

Профессор М.М. Кохан поддержала это положение рекомендаций: «Использование микродоз, интермиттирующих схем лечения осталось в прошлом». Однако на практике, к сожалению, уже многие годы приходится сталкиваться с неправильным назначением изотретиноина в сверхмалых дозах, а также применением интермиттирующих схем, когда изотретиноин применяется не каждый день, а лишь иногда – один-два раза в неделю. М.М. Кохан подчеркнула, что клинические исследования продемонстрировали кратковременный эффект такого подхода: после улучшения быстро наступает

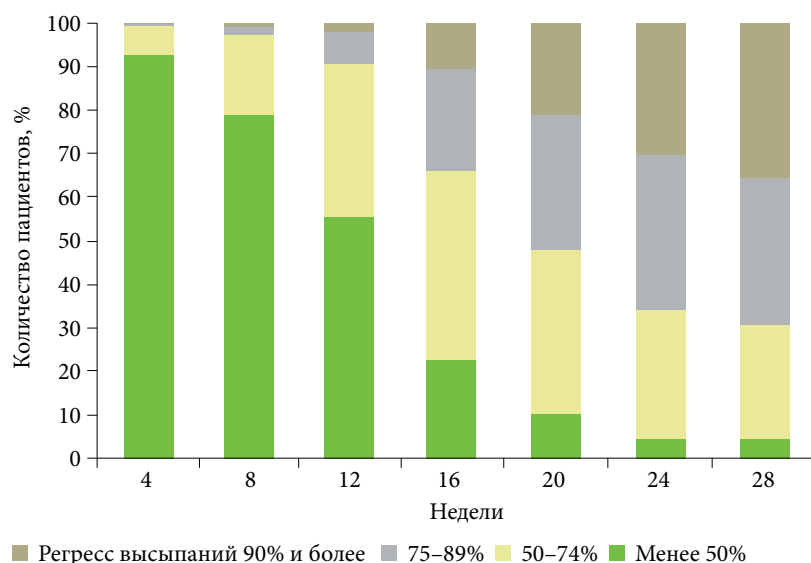


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов, достигших различной степени регресса высыпаний на фоне терапии изотретиноином

¹ Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.

² Gollnick H.P., Bettoli V., Araviiskaia E. et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016 [Epub. ahead of print].

дерматовенерология

Таблица 1. Рекомендуемые суточные и курсовые дозы изотретиноина

| Название препарата | Суточная доза, мг/кг | Курсовая доза, мг/кг |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| Изотретиноин LIDOSE (Акнекутан) | 0,4–0,8 | 100–120 |
| Обычная форма изотретиноина | 0,5–1 | 120–140 |

Таблица 2. Динамика элементов сыпи у пациентов, принимавших Акнекутан

| День лечения | Невоспалительные элементы | | Воспалительные элементы | | |
|--------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|---------|------|
| | открытые комедоны | закрытые комедоны | папулы | пустулы | узлы |
| Нулевой | 19,7 | 12,5 | 17,1 | 19,9 | 3,4 |
| 30-й | 12,1 | 10,2 | 12,1 | 14,3 | 1,6 |
| 90-й | 5,9 | 7,2 | 4,0 | 3,7 | 0,2 |
| 150-й | 1,2 | 2,5 | 0,2 | 0 | 0 |

рецидив. Применение изотретиноина должно быть стабильным и монотонным. Пациент должен знать, какую дозу в какое время принимать. Интермиттирующая схема терапии, по мнению докладчика, расхолаживает больных – они зачастую забывают принимать препарат, а фармакодинамика изотретиноина такова, что в терапевтической концентрации он сохраняется недолго. Как следствие, не достигается полного воздействия на сальную железу.

Позицию коллег по данному вопросу поддержала профессор Е.Р. Аравийская. Она пояснила, что кумуляция изотретиноина не молекулярная, а физиологическая, поэтому для эффективного воздействия на сальную железу необ-

ходим достаточный период времени его приема. Это подтверждает и российский опыт использования изотретиноина. Так, по результатам одного из крупнейших исследований изотретиноина в России, которое включало 1349 пациентов в возрасте 14–63 лет с тяжелой формой акне, которым изотретиноин назначался в средней дозе 0,5–1 мг/кг, только к 28-й неделе терапии у более трети (37,1%) пациентов был отмечен регресс высыпаний на 90% и более (рис. 1)³.

Профессор А.В. Самцов уточнил, что при лечении изотретиноином имеет также значение форма выпуска препарата. В частности, в 2001 г. для изотретиноина в Бельгии была запатентована инновационная технология LIDOSE,

повышающая его биодоступность по сравнению с препаратами изотретиноина обычной формы выпуска. В России единственным препаратом изотретиноина, произведенным по технологии LIDOSE, является Акнекутан.

Результаты исследований изотретиноина, произведенного по технологии LIDOSE, позволили Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Минздраву Канады в 2012 г. одобрить применение данной технологии. В частности, было отмечено, что изотретиноин в виде капсул, содержащих жидкие липидные эксципиенты, показан для лечения тяжелых, узловато-конглобатных и иных воспалительных акне, в том числе протекающих упорно.

А.В. Самцов пояснил, в чем суть технологии LIDOSE. К изотретиноину добавляются два вещества, повышающих усвоение изотретиноина в пищеварительном тракте, вследствие чего его биодоступность увеличивается на 20%. Благодаря этому возможно сократить и разовые, и курсовые дозы изотретиноина на 20% с сохранением терапевтического эффекта. В результате снижается риск развития побочных эффектов, что очень важно при лечении пациентов с акне.

Рекомендуемая суточная доза Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, курсовая – 100–120 мг/кг (табл. 1). На базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было проведено исследование эффективности и безопасности препарата Акнекутан у больных акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Возраст участников – 15–29 лет. В течение пяти – семи месяцев пациенты со среднетяжелой формой акне (n=38) получали препарат в дозе 0,4–0,6 мг/кг в сутки, пациенты с тяжелой формой заболевания (n=18) – в дозе 0,6–0,8 мг/кг в сутки. Кумулятивная доза Акнекутана составила 100–120 мг/кг. Результаты исследова-

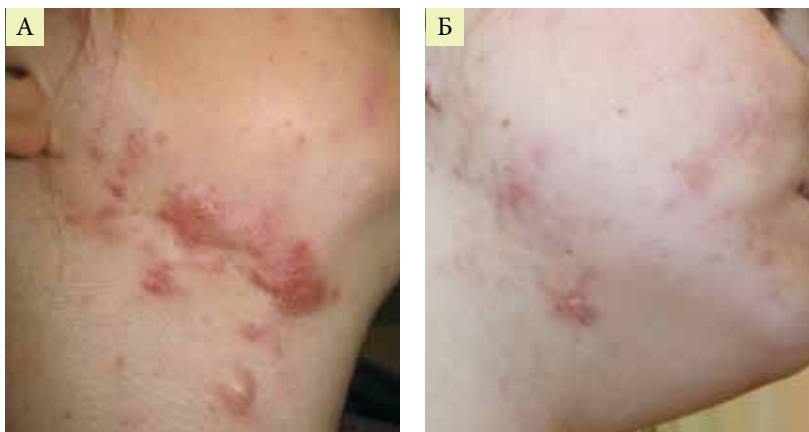


Рис. 2. Пациентка Б. до лечения (А) и через 7,5 месяца лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 120 мг/кг (Б)

³ Кубанова А.А., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. и др. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 102–114.



XVI Всероссийский съезд дерматовенерологов и КОСМЕТОЛОГОВ

ния продемонстрировали высокую эффективность и безопасность терапии. Так, к 150-му дню была достигнута 100%-ная клиническая ремиссия (табл. 2).

Это проявилось сокращением воспалительных (узлов, папул, пустул) и невоспалительных (открытых и закрытых комедонов) элементов сыпи (рис. 2). На фоне проводимой терапии отмечались такие нежелательные явления, как сухость кожи и хейлит.

Профессор М.М. Кохан также представила участникам круглого стола результаты исследования клинической эффективности и безопасности терапии препаратом Акнекутан у больных акне разной степени тяжести, проведенного специалистами Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии. Все больные (n=32) были разделены на три группы с учетом тяжести кожного процесса (А, Б, В).

Пациенты группы А, страдавшие вульгарными акне средней степени тяжести, получали терапию препаратом Акнекутан в стартовой дозе 0,2–0,25 мг/кг в сутки. Пациентам группы Б – с тяжелой формой акне – Акнекутан назначался в дозе 0,6–0,8 мг/кг в сутки. Пациентам группы В – с конглобатными акне – в стартовой дозе 0,8–1,2 мг/кг в сутки. Начальную стартовую дозу участники принимали в течение 8–12 недель, при достижении регресса доза препарата снижалась на 10–20% каждые четыре недели.

У пациентов с акне средней степени тяжести полная клиническая ремиссия была достигнута к 12–18-й неделе терапии Акнекутаном в средней кумулятивной дозе не менее 80 мг/кг.

У больных акне тяжелой степени полная клиническая ремиссия кожного процесса наступила к 20–24-й неделе, кумулятивная курсовая доза препарата составляла 80–115 мг/кг (рис. 3). Пациенты с конглобатными акне достигали клинической ремиссии к 24–32-й неделе при кумулятивной курсовой дозе 90–125 мг/кг.



Рис. 3. Пациентка В., страдающая вульгарным акне тяжелой степени, до лечения Акнекутаном (А) и после лечения (Б)

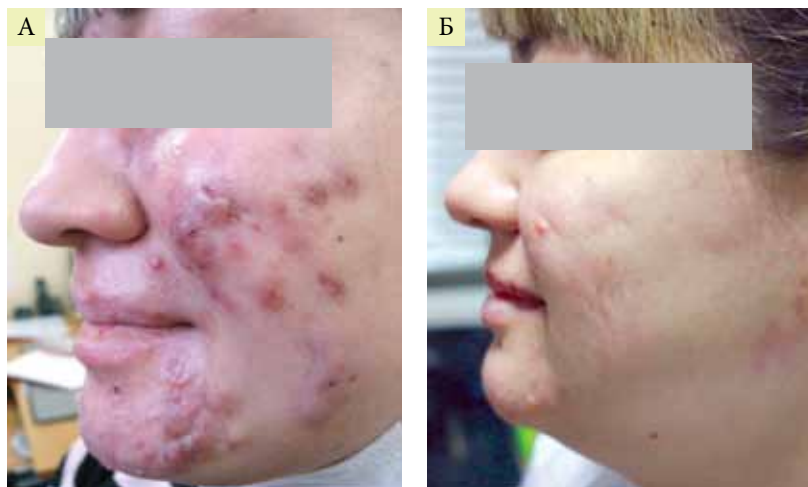


Рис. 4. Пациентка К. до лечения (А) и после лечения Акнекутаном (Б)

Профессор А.Л. Бакулев отметил, что на практике встречаются ситуации, когда применение изотретиноина в стандартных дозах может вызывать сложности, например при наличии сопутствующей патологии у пациента, фобии лечения со стороны пациента или его родственников. В связи с этим в ряде случаев, преимущественно при наличии медицинских показаний, суточная доза изотретиноина может быть снижена, однако длительность лечения таких пациентов значительно увеличивается, что обусловлено необходимостью набора рекомендованной курсовой дозы.

В качестве иллюстрации были представлены результаты исследования,

проведенного на базе Саратовского медицинского университета. Пациенты (n=36) были разделены на две равнозначные группы. В первой группе применяли стандартную схему лечения препаратом Акнекутан, во второй – схему сниженных суточных доз.

При этом пациенты второй группы получали Акнекутан в высокой дозе – 1 мг/кг в сутки только в течение первого месяца, далее она снижалась до 16 мг (одна капсула) в сутки. Такую дозу больные получали в течение года.

Обе схемы терапии позволили достичь курсовой кумулятивной дозы препарата: в первой группе – на 27-й неделе, во второй – на 52-й неделе (рис. 4). В обоих слу-

дерматовенерология

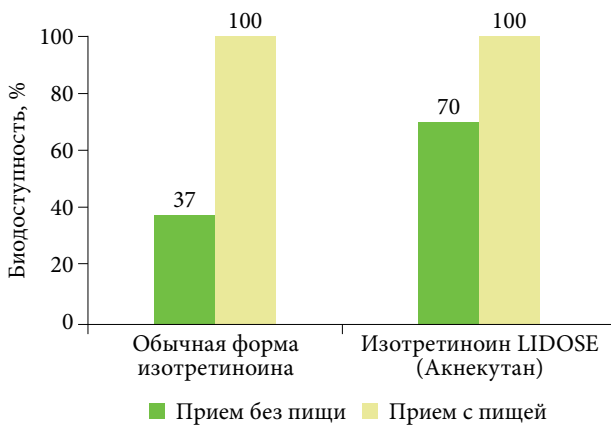


Рис. 5. Влияние приема пищи на биодоступность разных форм изотретиноина

чаях значительных побочных эффектов не наблюдалось, однако во второй группе переносимость лечения была лучше в течение всего периода терапии⁴.

Профессор А.В. Самцов напомнил, что курсовая доза изотретиноина является ключевым моментом для обеспечения длительности ремиссии заболевания. В частности, согласно рекомендациям ААД рецидивы отмечаются реже при дозе > 120 мг/кг, чем при дозе < 120 мг/кг. Оптимальная доза при тяжелых формах акне – 120–150 мг/кг. При применении препарата в дозе 220 мг/кг риск рецидива становится еще меньше. Вероятность же рецидива при использовании низких доз значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения^{5,6}.

Профессор Е.Р. Аравийская в свою очередь отметила, что проблема применения низких доз очень важна, так как вести пациента с минимумом риска развития побочных эффектов очень соблазнительно, но важным является осознание врачом риска рецидива

заболевания, если пациент не получает рекомендованную курсовую дозу.

Однако правильно рассчитанная доза – это еще не гарантия успеха, не менее важны приверженность пациентов назначенной терапии и правильный прием препарата. При лечении препаратами обычной формы изотретиноина важным моментом является прием препаратов с жирной пищей, которая помогает усваиваться изотретиноину в пищеварительном тракте. В частности, в статье о практических рекомендациях для врачей, на которую Е.Р. Аравийская ссылалась в начале своего выступления, дается уточнение о необходимости проверки приема препарата пациентом вместе с пищей, если врач отметил недостаточную эффективность лечения изотретиноином.

А.В. Самцов обратил внимание аудитории на то, что особый интерес в связи с этим представляют результаты исследований по оценке влияния приема пищи на всасываемость изотретиноина, созданного с использованием технологии LIDOSE. Согласно представленным профессором А.В. Самцовым данным, биодоступность Акнекутана гораздо менее зависит от приема препарата с пищей и практически в два раза выше биодоступности обычного изотретиноина (рис. 5).

Таким образом, система LIDOSE обеспечивает необходимые условия для эффективного и быстрого всасывания заявленной в капсуле дозы препарата. Это позволяет применять препарат независимо от приема пищи.

Профессор М.М. Кохан подтвердила высокую значимость меньшей зависимости усвоения Акнекутана от пищи для лечения пациентов, особенно подросткового возраста, для которых соблюдение правил по

приему препарата в течение нескольких месяцев может вызывать сложности. Кроме того, она обратила внимание, что для обеспечения еще большей приверженности пациентов назначенной терапии компания «Ядран» разработала мобильное приложение «Акнекутан» для пациентов и виртуальный кабинет врача для докторов.

Приложение «Акнекутан» помогает пациентам соблюдать правила приема препарата, напоминает о предстоящем визите к врачу и сдаче анализов. В нем также можно сохранять результаты анализов крови, фотографии пациента на разных этапах лечения, следить за текущей курсовой дозой и оставшимся временем терапии. Вся введенная пациентами информация в приложении отображается в виртуальном кабинете лечащего врача. Таким образом врач может отслеживать эффективность и переносимость терапии в режиме реального времени. Кроме того, через виртуальный кабинет врача доктор также получает доступ к последним научным публикациям о препарате Акнекутан (www.cabinet.aknecutan.ru).

Резюмируя вышесказанное, профессор А.Л. Бакулев отметил, что залогом успешной терапии акне и отсутствия рецидивов служит соблюдение курсовой дозы препарата Акнекутан в 100–120 мг/кг. Современная технология LIDOSE, применяемая при производстве препарата Акнекутан, позволяет снизить риск развития побочных явлений и уменьшает зависимость усвоения препарата от приема пищи.

Разработанные компанией «Ядран» приложение «Акнекутан» и виртуальный кабинет врача позволяют увеличить комплаентность пациентов назначенной терапии. ●

⁴ Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н., Игонина И.А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 81–88.

⁵ Tan J., Humphrey S., Vender R. et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 171. № 6. P. 1508–1516.

⁶ 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. Vol. 20. № 7. P. 773–776.

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***

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. EuropeanDermatologyForum. 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.