

Опыт лечения больных акне препаратом акнекутан

М.М. Тлиш

Experience of treating acne patients with acnecutan

M.M. TLISH

об авторах:

М.М. Тлиш — заведующая кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Краснодар

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.**

The author describes her own positive experience of using a new innovation form of isotretinoin, the Acnecutan drug, for the treatment of acne patients. The author provides the drug efficacy and tolerability assessment, describes the frequency and intensity of adverse effects and discloses the methods for their prevention and elimination.

Key words: **acne, systemic therapy, isotretinoin, Acnecutan.**

■ Вульгарные угри являются самым распространенным заболеванием аппарата сальных желез, поражающим до 93% людей в возрасте от 12 до 30 лет [1]. В последнее время некоторые исследователи отмечают тенденцию к «взроslению» акне и указывают на то, что данной нозологией болеют около 85% молодых людей в возрасте 12—24 лет, 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 сходятся 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;
- гиперкератоз в области выводных протоков сальных желез, приводящий к закупорке сальных желез и нарушению эвакуации их содержимого;
- пролиферация нормальной микрофлоры в сально-волосяных фолликулах, особенно *Propionibacterium acnes*;
- воспаление.

В развитии акне не исключена роль и генетических факторов, о чем свидетельствуют высокая частота патологии у близнецов и семейные случаи конглобатных акне [4]. Однако вследствие высокой заболеваемости угревой болезнью в популяции вообще достоверные выводы о типе наследования сделать сложно.

Иммунному механизму в развитии акне долгое время отводилась второстепенная роль, так как первичным этапом патогенеза считали формирование открытых и закрытых микрокомедонов. Однако более поздние работы показали, что некоторые иммунные изменения возникают задолго до начала образования комедона [5]. Исследуя множество образцов биопсийного материала, авторы доказали, что экспрессия CD4+ и интерлейкина-1 в биоптатах кожи больных акне повышается задолго до начала гиперкератоза. Это позволило предположить возможность инициации *P. acnes* выработки цитокинов через активацию Toll-подобных рецепторов 2-го типа, которые в большом количестве обнаруживаются на мембранах лейкоцитов в сосудах вокруг фолликула [6]. Добавление суспензии *P. acnes* к этим клеткам приводит к связыванию бактерий с рецепторами и соответственно к активации генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли,

интерлейкинов-1, -8 и -12. Провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-8, в свою очередь способствуют миграции воспалительных клеток и стимулируют формирование фолликулярного гиперкератоза. Важность иммунных механизмов при акне подчеркивает и тот факт, что уровень колонизации *P. acnes* не влияет на степень тяжести заболевания.

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

В патогенезе акне остается еще много нерешенных вопросов. Так, в настоящее время определен ряд противомикробных белков, защищающих кожу от инфицирования бактериями и грибами, среди которых следует упомянуть дефензины, кателицидин, гранулин. Однако роль этих антимикробных пептидов в развитии угревой болезни изучена недостаточно. Отдельными авторами было показано, что при акне содержание дефензина-2 в сальных железах снижается, что, вероятно, ослабляет защиту кожи [8].

Тип акне, который впоследствии возникает у пациента, зависит от воспалительного ответа. Так, если в очаге поражения скапливаются нейтрофилы, развивается гнойная пустула, если доминируют Т-хелперы и гигантские клетки, то 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) оценки степени тяжести угревой болезни. Для практического применения 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, папулопустулезная сыпь, до 5 узлов; IV степень отличается выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Схема терапии угревой болезни, 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 изотретиноина [11].

Изотретиноин (ИТ) в Европе применяют с 1971 г. [12]. Спустя 12 лет он был зарегистрирован как препарат роаккутан для лечения угревой болезни тяжелой степени, резистентной к терапии. В настоящее время показания к применению ИТ расширяются и включают также резистентные к терапии среднетяжелые формы акне, грамотрицательный фолликулит, атипичные формы акне (фульминантные угри, 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 ретиноевыми рецепторами, что вызывает атрофию сальной железы, уменьшение деления базальных клеток и соответственно снижение выработки кожного сала. Также нормализуется процесс кератинизации и уменьшается количество *P. acnes* [14, 15].

Длительное время единственным препаратом изотретиноина на отечественном фармацевтическом рынке был Роаккутан. В 2001 г. в Бельгии была запатентована новая технология производства ИТ для приема внутрь LIDOSE, которая позволяет увеличить биодоступность ИТ 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 г. 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 0,4—0,8 мг/кг в сутки и кумулятивная доза 100—120 мг на 1 кг массы тела.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и переносимости ИТ для системного применения с экстрабиодоступностью (препарата акнекутан) в терапии больших акне.

Объектом исследования стали пациенты со среднетяжелой, тяжелой и резистентной к стандартной терапии формами акне. До лечения, через 1 мес. после его начала и далее ежемесячно, изучались био-

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

химические параметры: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза, креатинин. Терапия акнекутаном проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2010 г. по лечению акне [17]. Первые 1—2 мес. 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 мес. до достижения кумулятивной дозы из расчета 120 мг на 1 кг массы тела. Местную терапию не проводили. 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 лечения чаще всего регистрировали следующие нежелательные явления: хейлит — у 74 (100%) больных, 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%). Указанные нежелательные явления хорошо корригировались применением различных эмоленов и бальзамов для губ. Другие побочные эффекты наблюдались значительно реже. Так, дерматит кистей развился

только у 4 (5,4%) пациентов, 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. Это нежелательное явление успешно устранялось при применении космецевтических средств, специально разработанных для сопутствующей терапии пациентов, принимающих системные ретиноиды. Для предупреждения сухости конъюнктивы глаз больным рекомендовали использование препаратов искусственной слезы. Боли в мышцах и суставах развились лишь у 2 пациентов, профессионально занимавшихся спортом, и нивелировались после уменьшения нагрузки и коррекции дозы препарата. Значительных отклонений лабораторных показателей выявлено не было: транзиторное повышение активности трансаминаз отмечено у 1 (1,4%) пациента, 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

- Адашкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни: Руководство. М.: Медицинская литература 2006; 672 с.
- 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.
- 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.
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: 2009; 32—45.
- Jeremy A.H et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology* 2003; 121: 20—27.
- 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; 211 (3): 193—198.
- Dermatology* Ed. J. Bolognia et al.: Mosby, 2003.
- Schittek 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.
- 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.
- Самгин М.А., Монахов С.А. Акне. *Росс. журн. кожн. и венерич. болез.*, 2005; 3: 55—66.
- 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.
- Козловская В.В. Лечение акне: новые схемы применения изотретиноина. *Здравоохранение*, 2009; 4: 53—56.
- Львов А.Н., Кириллюк А.В. Роаккутан в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. *Рус. мед. журн.*, 2008; 23: 1541—1546.
- Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М.: 2005.
- Шиманская И. Г. Современные методы терапии средних и тяжелых форм акне. Минск, 2008.
- Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А. и др. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. *Клин. дерматол. и венерол.*, 2010; 1: 74—78.
- Российское общество дерматовенерологов. Клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. Кубановой А.А., М. 2010; 21 с.