

# Иновационная терапия акне

Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон, Ю.В. Царькова

## Innovative therapy of severe forms of acne

YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA, A.O. LYAPON, YU.V. TSARKOVA

об авторах: ▶

Ю.Н. Перламутров — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

К.Б. Ольховская — к.м.н., доцент, кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

А.О. Ляпон — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

Ю.В. Царькова — студентка 6-го курса лечебного факультета МГМСУ, Москва

**Цель:** определение эффективности и безопасности препарата Акнекутан при лечении тяжелых и резистентных к другим методам лечения форм акне.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 25 больных акне тяжелой степени и резистентных к другим методам лечения, которые получали в качестве монотерапии препарат Акнекутан. Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивались на основании динамики показателей дерматологического индекса акне (ДИА), себуметрии и биохимического исследования крови.

**Результаты.** Применение Акнекутана способствовало достижению полной клинической ремиссии у 92% больных и выраженному клиническому улучшению у 2% пациентов со снижением продукции кожного сала.

**Заключение.** Акнекутан обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью при лечении тяжелых и персистирующих форм акне.

Ключевые слова: **тяжелое течение акне, резистентные к терапии формы, распространенность, Акнекутан, высокая эффективность, снижение продукции кожного сала, хорошая переносимость.**

**Goal:** assessment of the efficacy and safety of Acnecutan in treatment of severe forms of acne as well as forms of acne resistant to other therapies.

**Materials and methods:** The study involved 25 patients suffering from severe acne resistant to other therapies, who received Acnecutan as a monotherapy. The efficacy and safety of this therapy were assessed based on the ADI (Acne Disability Index), sebometric examinations and biochemical blood count.

**Results:** The use of Acnecutan contributed to the onset of full clinical remission in 92% of patients and evident clinical result in 2% of patients as well as reduction of the amount of sebum.

**Conclusion:** Acnecutan is characterized by high efficacy and good tolerance when used in treatment of severe and persisting forms of acne.

Key words: **Severe course of acne, forms resistant to treatment, prevalence, Acnecutan, high efficacy, reduction of the sebum output, good tolerance.**

■ Акне относятся к числу наиболее распространенных заболеваний в дерматологии. Согласно данным официальной статистики, в Российской Федерации акне диагностируется у 88% обследованного населения в возрасте от 16 до 25 лет [1].

В. Dreino, F. Poli (2002) установили, что тяжелой степенью акне страдают около 20% населения. Основная проблема тяжелого течения заболевания

определяется тем, что в результате разрешения воспалительного процесса у 95% пациентов на коже лица, груди, спины формируются стойкие косметические дефекты: дисхромии, псевдоатрофии, рубцы, толерантные к большинству методов косметической коррекции [2, 3].

Несмотря на то что заболевание не относится к ургентным состояниям, оно нередко является при-

чиной тревоги, депрессии и в некоторых случаях может приводить к суицидам [4]. Учитывая локализацию высыпаний на лице у подавляющего большинства больных, в различных исследованиях было показано, что в 30–50% случаев акне приводит к развитию дисморфофобии, а в дальнейшем и к дисморфомании, что определяет постоянную травматизацию воспалительных элементов пациентами и, как следствие, более тяжелое и резистентное к терапии течение болезни [5].

У большинства больных к 25 годам происходит самопроизвольное разрешение акне. Лишь у 11% угревые высыпания персистируют и встречаются в возрасте 25–35 лет и у 5% — в 40 лет и старше [6, 7]. В последнее время наметилась тенденция к возрастанию числа пациентов (преимущественно женщин), у которых дебют угревых высыпаний происходит в возрасте 25 лет и старше [8]. Необходимо отметить, что «поздние акне» в большинстве случаев имеют торпидное течение, резистентное к дерматологическому лечению [9].

Согласно международным рекомендациям лечение акне обуславливается тяжестью течения дерматоза, а также эффективностью проводимого лечения [10].

Изотретиноин (13-цис ретиноевая кислота) синтезирован в 1971 г., а его системное применение впервые утверждено для лечения тяжелой степени акне Американской ассоциацией по продовольствию и медикаментам в 1982 г. В настоящее время изотретиноин остается наиболее эффективным средством в лечении акне, способствуя не только выраженному клиническому результату, но и формированию длительной ремиссии более чем у 90% больных [11].

Изотретиноин является единственным лекарственным средством, которое влияет на все основные патогенетические факторы, обуславливающие возникновение акне. Эффективность препарата обусловлена его взаимодействием с ядерными рецепторами клеток сальных желез, в результате чего уменьшается их дифференцировка, что ведет к выраженному уменьшению размеров и активности себоцитов [12]. Он приводит к значительному сокращению продукции кожного сала, комедоногенеза, а также опосредованно снижает активность *P. acnes*, обуславливая противовоспалительный эффект. Известно, что доза 0,5–1,0 мг/кг в день значительно уменьшает (на 90%) выделение кожного сала в течение 6 нед. после начала приема изотретиноина [13, 14].

На протяжении многих лет изотретиноин был рекомендован для лечения тяжелых форм акне, однако согласно Европейской директиве (2006) этот препарат может быть рекомендован на ранних этапах лечения при следующих состояниях [15]:

- отягощенный семейный анамнез (акне у обоих родителей);

- раннее начало заболевания;
- гиперсеборея;
- акне на туловище;
- обильное рубцевание;
- психосоциальные трудности;
- персистирующие или поздние акне.

Обязательным условием при выполнении рекомендаций, указанных в Европейской директиве, является подписание согласия пациента о возможных осложнениях, возникших при лечении изотретиноином. Помимо этого было установлено, что возможно использование низких доз изотретиноина (0,25–0,5 мг/кг в день без последующего увеличения до 1 мг/кг в день), но только при плохой переносимости препарата, но в этих случаях лечение должно быть более продолжительным для достижения общей рекомендуемой кумулятивной дозы [15].

Особенностями фармакодинамики изотретиноина является то, что это высоколипофильное вещество и оно плохо всасывается из тонкой кишки при приеме натощак. Прием пищи повышает содержание жирных кислот и увеличивает биодоступность препарата (25% — в состоянии натощак и 40% — после еды). При этом чем выше уровень растворенной фракции изотретиноина в наполнителях, тем больше биодоступность изотретиноина [16].

В результате применения инновационных технологий (Lidose®) было достигнуто увеличение доли растворенной части изотретиноина в препарате Акнекутан<sup>1</sup> до 55% по сравнению с другими, где действующее вещество растворено только на 40%.

Вследствие увеличения доли растворенного препарата, доступного для всасывания в водной среде желудочно-кишечного тракта, повышается биодоступность изотретиноина для приема внутрь, что позволяет достичь эквивалентного плазменного уровня действующего вещества в более низкой дозе, уменьшая при этом риск побочных эффектов. На сегодняшний день имеются достоверные сравнительные фармакологические исследования, которые подтверждают, что после однократного приема 8 и 16 мг Акнекутана уровень действующего вещества в плазме крови аналогичен таковому при приеме 10 и 20 мг (соответственно) изотретиноина других известных форм. В результате сравнительных двусторонних рандомизированных перекрестных исследований биодоступности Акнекутана, содержащего меньшую дозу действующего вещества, и обычной формы изотретиноина при условии однократного и множественного приема препарата с пищей доказана их абсолютная биоэквивалентность [17].

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности и безопасности препарата Акнекутан при лечении тяжелых и резистентных к другим методам лечения форм акне.

<sup>1</sup> В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием Isosupra® Lidose® и производится компанией Laboratoires SMB S.A.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 25 больных акне, в том числе 13 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 38 лет с разной длительностью заболевания: 1—3 года — 28%; 4—7 лет — 48%; 8—11 лет — 24%.

Из анамнеза выявлено, что ранее 4 (16%) пациента не получали лечения по поводу акне, 21 больной проходил лечение с использованием традиционных средств (наружные ретиноиды, азелаиновая кислота, системные и наружные антибиотики, гель бензоилпероксида и другие препараты) без значимого и стойкого клинического эффекта.

При генеалогическом анализе наличие акне у близких родственников констатировано у 23 (92%) пациентов: по линии отца — у 9 (36%), по линии матери — у 6 (24%), по линии обоих родителей — у 8 (32%), что иллюстрирует возникновение тяжелых и резистентных к терапии форм дерматоза при подтвержденной генетической предрасположенности.

Степень тяжести акне определялась при помощи оценки дерматологического индекса акне (ДИА), адаптированного для российского использования на кафедре кожных и венерических болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова [18]. При подсчете ДИА количество комедонов, папул, пустул и узлов регистрируется по следующим параметрам: единичные < 5, умеренное количество 6—15, большое количество > 15. Интерпретация результатов подсчета ДИА проводилась по следующим критериям: ДИА < 5 — легкая степень тяжести, ДИА 6—10 — средняя степень тяжести, ДИА 10—15 — тяжелая степень акне.

Секрецию кожного сала измеряли в начале исследования, через 3 и 6 мес. при помощи прибора Multi Probe Adapter MPA 5/9 COURAGE + KHAZAKA electronic GmbH при нормальных комнатных условиях (20 °C и 40—60 rH %).

Активность сальных желез определяли фотометрическим методом измерения прозрачности жирных пятен, которые остаются на специальной абсорбирующей ленте после ее контакта с поверхностью образца. Степень прозрачности оценивалась фотометрической оптической системой, вмонтированной в устройство.

Биохимическое исследование крови включало изучение следующих показателей: общего белка, альбумина, общего билирубина, трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, сывороточного железа и выполнялось на автоанализаторе «Konelab 30i».

Возникновение побочных реакций регистрировалось на каждом визите пациентов с занесением данных в стандартно разработанные формы регистрации.

## Результаты исследования

Исходные значения индекса ДИА колебались от 7 до 15 баллов (средний — 11,64 балла), что соответствовало среднему и тяжелому течению акне.

При подсчете элементов и определении индекса ДИА у 44% пациентов диагностирована средняя степень тяжести акне со средним значением ДИА 9,56 балла с преимущественной регистрацией воспалительных элементов (папулы, пустулы, большое количество комедонов). У остальных больных — у 14 (56%) наблюдалось тяжелое течение заболевания с преобладанием папул и пустул, а также узлов, кист и флегмон со средним значением ДИА 13,72 балла.

Перед началом исследования на этапе между скринингом и первым визитом все больные подписали информированное согласие, а женщины заполнили форму о необходимости контрацепции и проведении теста на беременность 1 раз в месяц. Помимо этого каждый больной предоставил выписку из амбулаторной карты, а также биохимический анализ крови и УЗИ органов брюшной полости для исключения соматической патологии, которая бы не позволила прием препарата Акнекутан. В исследование были включены только те пациенты, которые соответствовали критериям Европейской директивы по применению изотретиноина.

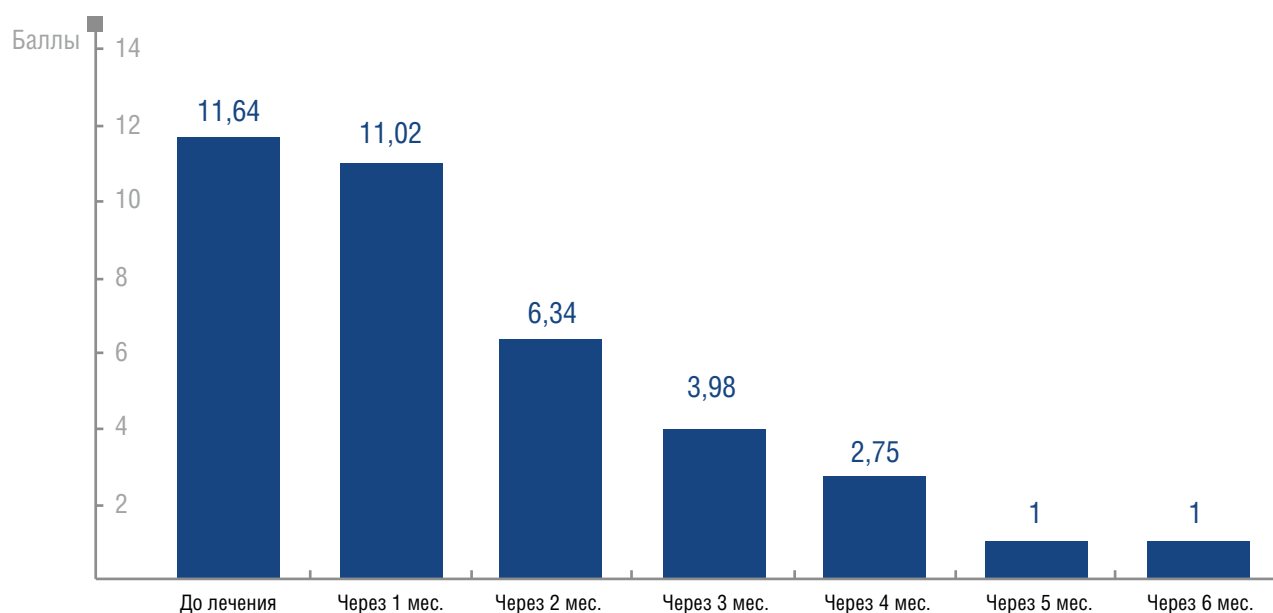
Всем больным был назначен препарат Акнекутан в дозе 0,3—0,8 мг/кг в день сроком от 20 до 24 нед. Суточная доза зависела от массы пациентов, а также от выраженности побочных реакций. Продолжительность лечения определялась сроками достижения кумулятивной дозы Акнекутана — 100—120 мг/кг.

В результате проведенной терапии клинический эффект был отмечен у 100% больных независимо от длительности и тяжести течения акне. Первые признаки уменьшения появления воспалительных элементов акне были зарегистрированы в среднем через 3 нед. от начала лечения с полным достижением терапевтического эффекта (разрешение папул, пустул и других воспалительных элементов, а также отсутствие комедонов) через 4—5 мес. (рис. 1).

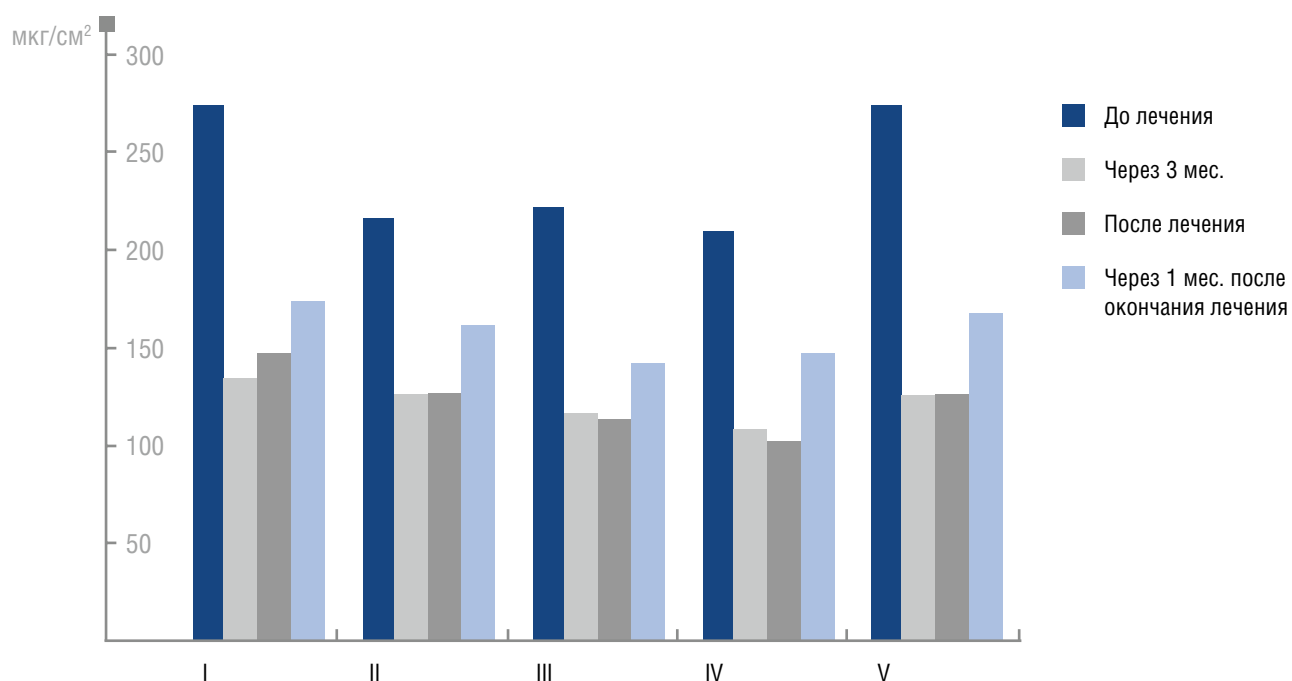
При анализе динамики средних значений ДИА в результате лечения было установлено, что при монотерапии Акнекутаном через 2 мес. от начала лечения произошло снижение индекса на 45,53%, через 4 мес. — на 76,37% и через полгода — на 91,24%. При этом клиническая ремиссия была достигнута у 23 (92%) человек, а у 2 больных сохранились явления акне, но в легкой степени (средние значения ДИА 1 балл), обуславливая более длительную терапию, несмотря на достижение кумулятивных доз препарата.

Учитывая прямую зависимость тяжести акне от выраженности себореи, в ходе работы проводилась оценка влияния терапии на уровень продукции кожного сала на коже лица (рис. 2).

При анализе динамики показателей себуметрии у больных акне в результате лечения через 3 мес. наблюдалось снижение продукции кожного сала во всех точках измерения (I — кожа лба справа, II — кожа лба слева, III — кожа правой щеки, IV — кожа левой щеки, V — кожа подбородка) в среднем



**Рис. 1.** Динамика средних значений ДИА в результате лечения



**Рис. 2.** Динамика показателей себуметрии в результате лечения.  
I—V — точки измерения, см. в тексте

с  $236,24 \pm 11,9$  до  $119,83 \pm 8,6$  мкг/см<sup>2</sup> (на 49,28%) и до  $121,21 \pm 10,43$  мкг/см<sup>2</sup> (на 48,69%) через 6 мес., т. е. до формирования «сухой кожи», с восстановлением нормального салоотделения ( $156,37 \pm 9,7$  мкг/см<sup>2</sup>) через месяц после отмены Акнекутана.

При использовании Акнекутана были зарегистрированы побочные реакции, которые носили дозозависимый характер и наблюдались преимущественно в первые 2 мес. терапии. Клинически они выражались хейлитом у 13 (52%) больных, сухостью кожи лица

и кистей рук с шелушением — у 7 (28%), конъюнктивитом — у 2 (8%) и носовыми кровотечениями — у 2 (4%) больных. Все побочные реакции легко купировались и хорошо переносились пациентами. Изменения в показателях биохимического анализа крови у 96% больных не являлись значимыми, и только у одного пациента потребовали снижения суточных доз Акнекутана без его отмены.

### Вывод

Применение препарата Акнекутан при тяжелой и резистентной к другим методам лечения формах акне способствует достижению ремиссии и выраженному клиническому улучшению с нормализацией показателей продукции кожного сала у 100% больных на фоне хорошей переносимости. ■

### Литература

1. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне. Вестн. дерматол. и венерол., 2003; 1: 9—16.
2. Dreno B., Poli F. Epidemiology of acne. 20-th World Congress Dermatology. Ann Dermatol Venerol 2002; 132.
3. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. Лечащий врач., 2003; 4.
4. Thiboutot D. New treatment and therapeutic strategies for acne. Arch Fam Med 2000; 9: 179—187.
5. Gupta M.A., Johnson A.M., Gupta A.K. The development of acne. Quality of life scale: reability, validity and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. Acta Derm Venereol 1998; 78: 451—456.
6. Адашкевич В.П. Акне и розацеа. СПб: Ольга, 2000; 132.
7. Webster G.F. Acne vulgaris. BMJ 2002; 325: 31 Aug: 475—487.
8. Cibula D., Hill M., Vohradnikova O. et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women. Br J Dermatol 2000; 143 (2): 399—404.
9. Vexiau P., Baspeyras M., Chaspoux C. et al., Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism. Ann Dermatol Venerol 2002; 129 (2): 174—8.
10. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007; Apr: 56 (4); 651—663.
11. Layton A. The use of isotretinoin in acne. J Dermato-Endocrinology 2009; 1: 3: 162—169.
12. Gollnick H., Cunliffe W.J., Berson D. et al. Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 1—36.
13. Tsukada M., Schröder M., Roos T.C. et al. 13-cis-retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans-retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. J Invest Dermatol 2000; 115: 321—7.
14. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z. et al. 13-cis-retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. J Invest Dermatol 2006; 126: 2178—89.
15. Layton A.M., Dreno B., Gollnick H.P. et al. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. JEADV 2006; 20: 773—6.
16. Colburn W.A., Gibson D.M., Wiens R.E. et al. Food increases the bioavailability of isotretinoin. J Clin Pharmacol 1983; 23: 534—9.
17. Юцковская Я.А., Тарасенкова М.С., Наумчик Г.А. Рациональность применения новых лекарственных форм изотретиноина при системной терапии тяжелых форм угревой болезни. Клини. дерматол. и венерол., 2010; 4: 33—36.
18. Кочергин Н.Г. и соавт. ДИА // русифицированный вариант, 2004.