

Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков

М.М. Тлиш, А.С. Елистратова, М.И. Глузмин

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель исследования. Изучение эффективности и переносимости препарата Акнекутан при лечении акне у пациентов подросткового возраста.

Материал и методы. Под наблюдением находились 43 пациента в возрасте от 12 до 18 лет с акне среднетяжелой и тяжелой степени, которые получали в качестве монотерапии препарат Акнекутан*. Динамику кожного процесса оценивали визуально (шкала общей тяжести угрей; ОТУ).

Результаты. Клиническое выздоровление отмечено у 39 (90,7%) больных, клиническое улучшение — у 4 (9,3%).

Заключение. Результаты применения препарата Акнекутан указывают на высокий уровень его эффективности и переносимости у подростков. Для оценки стабильности достигнутых результатов и окончательных выводов наблюдение за пациентами будет продолжено в течение года после окончания терапии. Таким образом, препарат может быть рекомендован для монотерапии разных клинических форм акне у пациентов подросткового возраста.

Ключевые слова: **высокая клиническая эффективность, безопасность, Акнекутан, акне, подростки.**

Контактная информация: тел. 8-988-386-61-58. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (4): 85—90.

Practical aspects of administering Acnecutan for the treatment of acne in teenagers

M.M. Tlish, A.S. Yelistratova, M.I. Gluzmin

Kuban State Medical University
Sedina str, bldg 4, 350063, Krasnodar, Russia

Goal of the study: to study the efficacy and tolerance of Acnecutan for the treatment of acne in teenager patients.

Materials and methods. The study involved 43 patients aged 12—18 with moderate to severe acne, who received Acnecutan* as a monotherapy. The skin process dynamics was assessed visually based on the Basic Acne Severity Index (BASI).

Results. Clinical recovery was achieved in 39 patients (90.7% of all cases), and clinical improvement was observed in 4 patients (9.3%).

Conclusion. The results of Acnecutan administration demonstrate a high level of its efficacy and tolerance in teenagers. To assess the stability of the results achieved and to draw final conclusions, the patients will be followed up within a year after the end of the therapy. Therefore, the drug can be recommended as a monotherapy for acne of different clinical forms in teenager patients.

Key words: **high clinical efficiency, safety, Acnecutan, acne, teenagers.**

Corresponding author: tel. 8-988-386-61-58. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 4: 85—90.

* В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием Isosupra Lidose® и производится компанией Laboratoires SMB S.A.

■ Акне встречается у детей и подростков всех возрастных групп, однако чаще всего проявляется в период полового созревания, поражая до 80% людей в возрасте от 12 до 24 лет. Под влиянием гормонов в пубертатном возрасте происходит стимуляция секреции сальных желез, изменение состава кожного сала, что приводит к пику проявления акне именно в этот период [1—3]. В 5—14% случаев встречаются тяжелые формы заболевания [4—8]. Пик распространенности угревой болезни приходится на возраст 14—16 лет у девочек и 16—17 лет у мальчиков [9]. К 18—20-летнему возрасту элементы сыпи регрессируют у большинства подростков, однако у 20% больных инволюция акне замедлена. Примерно у 10% больных высыпания сохраняются до 25—45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов, по данным разных авторов, составляет от 20 до 48% [10, 11].

Косметологические проблемы, возникающие при этом заболевании, вызывают у больных значительное снижение самооценки, чувство беспокойства, повышенную раздражительность. Именно подростки чаще становятся нерешительными и замыкаются в себе, противопоставляя себя обществу [12]. Во взрослой жизни данные деформации характера порождают социально-психологические проблемы, нарушения межличностных отношений, сопровождающиеся значительным снижением качества жизни [13]. Нередко наличие угревой сыпи на видимых участках кожи вызывает тревогу, депрессию, дисморφοфобию [14, 15].

Установлено, что в развитии акне большое значение имеют четыре основных фактора: патологический фолликулярный кератоз, нарушение состава и продукции кожного сала, размножение *Propionibacterium acnes*, воспаление [16]. В последние годы отмечается участие в патогенезе акне толл-подобных рецепторов (TLR). Толл-подобные рецепторы относятся к основным элементам системы врожденного иммунитета, которые специфически распознают *P. acnes*. Основным компонентом клеточной стенки *P. acnes* — пептидогликан активирует TLR2 на макрофагах кожи, что сопровождается повышением синтеза интерлейкинов-12 и -8 [17]. Обнаружено повышение экспрессии TLR2 на макрофагах, локализующихся вокруг волосяных фолликулов [17—19]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR2 [20]. Помимо увеличения экспрессии TLR2, у больных акне в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано повышение экспрессии TLR4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения. Агентом, активирующим TLR4 у больных акне, могут быть липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* [21].

Распространенность и значительное влияние угревой болезни на психоэмоциональную сферу и общественную адаптацию больных диктуют необходимость поиска новых эффективных средств и схем

лечения [22]. Согласно Европейскому руководству по лечению акне 2012 г., при тяжелой и средней степени тяжести акне в качестве первой линии терапии рекомендуется использование системных ретиноидов [23]. Активным действующим компонентом этих препаратов является изотретиноин — стереоизомер полностью *транс*-ретиноевой кислоты (третриноина). Изотретиноин является единственным лекарственным средством, которое влияет на все патогенетические факторы возникновения акне. Взаимодействие препарата с ядерными рецепторами клеток сальных желез уменьшает их дифференцировку и активность. Кроме того, уменьшение образования кожного сала снижает бактериальную колонизацию протока *P. acnes*. Восстанавливается нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулируются регенеративные и противовоспалительные процессы.

В 2001 г. создана новая форма изотретиноина — Акнекутан — запатентованная технология LIDOSE (Laboratoires SMB S.A., Бельгия), позволяющая сочетать твердую оболочку препарата с показателями усвояемости жидкой формы («Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия) и обладающая увеличенной биодоступностью. В 2010 г. Акнекутан поступил на российский рынок. Акнекутан — суспензия изотретиноина в жировых наполнителях, которая содержит две фракции: растворенную (растворена в смеси наполнителей) и нерастворенную (взвешенные частицы в смеси наполнителей) [16]. Наполнители представлены соевым маслом, гелюциром и СПАН (сорбитан олеат — смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита). Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляной основы. Гелюцир — воскообразное вещество с амфифильными свойствами, представляющее собой смесь различных эфиров и являющееся растворителем и гидрофильным поверхностно-активным веществом. СПАН — стабилизатор суспензии. Жировые наполнители способны частично растворять изотретиноин. Это приводит к увеличению биодоступности изотретиноина при приеме внутрь, что определяет достижение эквивалентного уровня действующего вещества в плазме крови при его назначении в более низкой дозе [16]. При этом количество изотретиноина в Акнекутане ниже на 20% по сравнению с аналогичными препаратами за счет увеличения его биодоступности. Технология производства Акнекутана дает возможность снизить зависимость усвояемости изотретиноина от приема пищи. Таким образом, инновационная форма выпуска позволяет уменьшить дозу препарата с сохранением высокой эффективности и минимальным риском развития побочных явлений. Акнекутан успешно применяется в лечении акне [9, 12]. В то же время в литературе сведения об использовании Акнекутана у подростков единичны [16], в связи с чем представляется важным оценить эффективность и безопасность использования этого препарата в лечении акне у пациентов данной возрастной группы.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и переносимости препарата Акнекутан при лечении акне у пациентов подросткового возраста.

Материал и методы

Под наблюдением находились 43 пациента (18 девушек, 25 юношей), которые удовлетворяли всем указанным ниже критериям включения и не имели ни одного из приведенных критериев исключения.

Критерии включения:

- возраст пациентов — от 12 до 18 лет;
- степень тяжести акне: среднетяжелая, тяжелая;
- результаты общеклинических и биохимических проб пациентов до начала лечения в пределах нормы;
- письменное информированное согласие, предоставленное родителем или законным опекуном пациента.

Критерии исключения:

- любая дерматологическая патология, которая может оказать влияние на оценку угревой сыпи;
- беременные, кормящие грудью женщины, а также пациентки, планирующие беременность в течение периода участия в исследовании;

- наличие хронического инфекционного заболевания, системного расстройства или другого медицинского состояния, которое может подвергнуть участника исследования излишнему риску при его включении в исследование.

Давность заболевания у 8 (18,6%) человек составляла менее 1 года, у 29 (67,4%) — 1—5 лет, у 6 (14%) — 5—8 лет. У 24 (55,8%) пациентов кожа характеризовалась как жирная, у 13 (30,2%) — комбинированная, у 6 (14%) — сухая.

До лечения, через 1 мес. после его начала и далее ежемесячно у всех пациентов изучались биохимические параметры крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, триглицериды, холестерин, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин), а также проводились общеклинические анализы крови и мочи.

Терапия Акнекутаном проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2010 г. по лечению акне [24]. Акнекутан назначался ежедневно: первые 1—2 мес. лечения (при хорошей переносимости) в дозе 0,4 мг/кг 1 раз в сутки, вечером после еды, с последующим увели-



а



б

Рис. 1. Большой акне до лечения (а) и через 6 мес. после начала терапии (б)



а



б



а



б

Рис. 2. Больной акне. Высыпания на коже лица и спины:
а — до лечения; *б* — через 8 мес. после начала терапии



а



б

Рис. 3. Большая акне до лечения (а) и через 5 мес. после начала лечения (б)

чением до 0,6—0,8 мг/кг в сутки в течение 4—6 мес. до достижения кумулятивной дозы из расчета 120 мг на 1 кг массы тела. Использование других методов терапии кроме применения смягчающих наружных и фотозащитных средств не допускалось.

Эффективность терапии оценивали по изменению показателя ОТУ (шкала общей тяжести угрей): высокая эффективность — уменьшение показателя ОТУ более чем на 80%, значительное улучшение — регресс на 50—70%; улучшение — регресс элементов на 30—50%; без эффекта (менее 25%) — отсутствие динамики кожного процесса к окончанию курса терапии.

Результаты

Лечение Акнекутаном оказалось эффективным у всех 43 пациентов. Клиническое выздоровление отмечено у 39 (90,7%) больных акне, клиническое улучшение — у 4 (9,3%) (см. рис. 1—3). На фоне лечения регистрировались следующие побочные эффекты: хейлит — у 43 (100%) больных, дерматит лица — у 21 (48,8%), сухость слизистой носа — у 11 (25,6%), сухость кожи — у 9 (20,9%), кожный зуд — у 6 (13,9%), значительно реже наблюдались дерматит кистей — у 3 (7%) пациентов, носовые кровотечения — у 1 (2,3%) и сухость конъюнктивы глаз — у 1 (2,3%). В случае возникновения данных нежелательных явлений проводилась коррекция дозы препарата Акнеку-

тан до достижения минимальных проявлений с последующим увеличением дозы препарата. Побочные эффекты успешно корригировались применением различных эмульентов, бальзамов для губ. Для предупреждения сухости конъюнктивы глаз больным рекомендовали использование препаратов искусственной слезы. Значительных отклонений лабораторных показателей выявлено не было. Транзиторное повышение активности трансаминаз отмечено у 1 (2,3%) пациента, уровня холестерина — у 3 (6,9%) больных. Выявленные нарушения устранялись диетой со сниженным содержанием жиров и применением гепатопротекторов. Развития таких нежелательных эффектов, как алопеция, головная боль, депрессия, паронихии, рвота, тошнота, боли в эпигастрии, на фоне применения препарата Акнекутан не отмечалось.

Заключение

Результаты исследования применения препарата Акнекутан указывают на высокий уровень его эффективности и переносимости у подростков. Для оценки стабильности достигнутых результатов и окончательных выводов наблюдение за пациентами будет продолжено в течение года после окончания терапии. Таким образом, препарат может быть рекомендован для монотерапии среднетяжелых и тяжелых акне у пациентов подросткового возраста. ■

Литература

1. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. Экспер. и клин. дерматолог. 2005; 5: 5: 55—62.
2. Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Provisorium 2002; 8: 28—30.
3. Lemay A., Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of Acne. J Obstet Gynecol Can 2002; 24: 7: 559—567.
4. Тлиш М.М. Опыт лечения больных акне препаратом акнекутан. Вестник дерматологии и венерологии 2011; 3: 110—112.
5. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., et al. Management of acne. A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: S1—S37.
6. Jungs J.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. Propionibacterium bacterium acts as an adjuvant in in vitro immunization if human peripheral blood mononuclear cells. Biosci Biotechnol Biochem. 2007; 71: 1963—1969.
7. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. J Invest Dermatol 2003; 121: 1226—1228.
8. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? Exp Dermatol 2005; 14: 143—152.
9. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А., Лебедева С.В., Елистратова И.В. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. Клин. дерматол. и венерол. 2011; 1: 59—63.
10. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. Dermatol 2005; 211: 193—198.
11. Kuwahara K., Kitazawa T., Kitagaki H. et al. Nadi-floxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. J Dermatol Sci 2005; 38: 47—55.
12. Юцковская Я.А., Тарасенкова М.С., Наумчик Г.А. Рациональность применения новых лекарственных форм изотретиноина при системной терапии тяжелых форм угревой болезни. Клин. дерматол. и венерол. 2010; 4: 51—54.
13. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. Н-Новгород, 2003; 160.
14. Goodman G.J., Baron J.A. The management of postacne scarring. Dermatol Surg 2007; 33: 10: 1175—1188.
15. Mallon E., Newton J.N., Klassen A. et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. Br J Dermatol 1999; 140: 4: 672—676.
16. Масюкова С.А., Санакоева Э.Г., Ильина И.В. Изотретиноин в терапии акне. Клин. дерматол. и венерол. 2012; (2): 79—85.
17. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol 2002; 169: 3: 1535—41.
18. Arancibia S.A., Caroll J.B., Aguirre I.M., Silva P. et al. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses. Biol Res 2007; 40: 97—112.
19. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol 2008; 24: 71—87.
20. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. Infect Disord Drug Targets 2008; 8: 3: 144—155.
21. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C. et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. Br J Dermatol 2005; 153: 6: 1105—1113.
22. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ, 2009; 288.
23. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne, JEADV.
24. Российское общество дерматовенерологов. Клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. Кубановой А.А., М. 2010; 21 с.

об авторах:

М.М. Тлиш — к.м.н., зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар
А.С. Елистратова — клинический ординатор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар
М.И. Глузмин — доц. кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар