

О результатах открытого несравнительного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата акнекутан у больных, страдающих тяжелыми формами акне и акне, резистентными к другим видам терапии

А.А. Данилова, И.М. Косорукова

On the results of an open-label single-arm study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of acnecutan in patients suffering from severe forms of acne as well as acne resistant to other therapies

A.A. DANILOVA, I.M. KOSORUKOVA

об авторах: ►

А.А. Данилова — к.м.н., врач консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии», Москва
И.М. Косорукова — врач в/к консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

Цель: определение эффективности и безопасности препарата акнекутан у пациентов с тяжелой формой акне или при неэффективности различных методов терапии акне.

Материал и методы: под наблюдением находились 35 пациентов с диагнозом акне, тяжелая форма и акне, не поддающиеся другим формам терапии. Пациентам была проведена монотерапия препаратом акнекутан. Эффективность и безопасность терапии оценивали на каждом визите по клинической картине заболевания, определялась степень тяжести акне на основании подсчета элементов (комедонов, папулопустул, узлов, дисхромии и рубцов). Безопасность препарата оценивалась на основании данных об имевших место нежелательных и непредвиденных явлениях с учетом субъективных (жалобы пациента) и объективных (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови) показателей.

Результаты: на фоне терапии препаратом акнекутан было достигнуто состояние клинической ремиссии у всех пациентов, принимавших участие в исследовании.

Заключение: препарат акнекутан является высокоэффективным средством для терапии тяжелых форм акне и акне, не поддающихся другим видам терапии.

Ключевые слова: акне, тяжелая форма и акне, не поддающиеся другим формам терапии, препарат акнекутан, высокоэффективный препарат.

Goal: evaluation of the efficacy and safety of acnecutan in patients with severe forms of acne or if other acne treatment methods prove to be inefficient.

Materials and methods: the study involved 35 patients with severe forms of acne and acne resistant to other therapies. The patients received a monotherapy with acnecutan.

The efficacy and safety of this therapy were evaluated at each visit judging by the clinical picture of the disease; the severity of the disease was defined based on the count of components (such as comedones, papulopustules, nodes, dyschromias and scars). The safety of the drug was assessed based on the data on adverse and unforeseen events taking into account subjective (patient's complaints) and objective (total blood count, urine test, blood biochemistry) indices.

Results: against the background of the course of treatment with acnecutan, all patients who participated in the study clinical achieved remission.

Conclusion: acnecutan is a highly efficient drug for the treatment of severe forms of acne or acne resistant to other treatments.

Key words: acne, severe form of acne, acne resistant to other forms of therapy, acnecutan, highly efficient drug.

■ Акне — хроническое заболевание кожи, характеризующееся появлением на фоне повышенного салоотделения открытых и закрытых комедонов, а также воспалительных высыпаний в виде папул, пустул и узлов. Это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний кожи человека. Угревая болезнь одинаково часто встречается у женщин и мужчин [1]. Манифестация высыпаний часто совпадает с пубертатным периодом, пик заболеваемости приходится на период между 15 и 18 годами, позднее может наблюдаться спонтанный регресс заболевания [2, 3]. Однако часто заболевание приобретает хронический рецидивирующий характер с формированием «поздних акне» [2]. Наличие активных воспалительных проявлений акне, а также косметические дефекты, остающиеся после разрешения воспалительных элементов, значительно снижают качество жизни пациентов [4]. Часто у пациентов с акне наблюдаются повышенная тревожность по поводу дефектов на их коже, а также развивается дисморфофобия и/или депрессия, что также снижает качество жизни больных [2, 5, 6]. Зачастую психосоциальный дискомфорт преувеличен пациентом и не соответствует тяжести проявлений процесса. Однако именно такие пациенты стремятся добиться абсолютной ремиссии и наиболее требовательны к результатам лечения. Поэтому терапия акне остается одной из актуальнейших проблем современной дерматологии. В терапии акне используется большое количество наружных средств косметического воздействия, различные салорегулирующие растворы, наружные средства, содержащие антибиотики, а также средства, содержащие ретиноиды местного действия. Однако часто местная терапия не дает желаемых результатов, не удается достичь клинически значимой ремиссии. Тяжестью течения кожного процесса, а также наличием или отсутствием эффективности от проводимого местного лечения обусловлен выбор методов терапии (согласно международным рекомендациям) [6—8]. В этих случаях целесообразно проводить лечение системными препаратами, в том числе изотретиноином.

Изотретиноин — стереоизомер полностью *транс*-ретиноевой кислоты (третиноина). Уменьшение клинических проявлений при лечении изотретиноином связано с подавлением активности сальных желез и уменьшением их размеров. Уменьшение продукции кожного сала ведет к подавлению бактериальной колонизации протока сальной железы *Propionibacterium acnes*, поскольку кожное сало является основным субстратом для их роста и размножения. Изотретиноин способствует подавлению пролиферации себоцитов, нормализует процессы дифференцировки клеток, стимулирует процессы регенерации, оказывает противовоспалительное действие. Изотретиноин также тормозит размножение эпителиальных клеток в области устьев волосяных фолликулов, препятствует форми-

рованию роговой пробки, оказывает комедонолитическое действие [2, 5—7].

В последние годы многие авторы [6—8] рекомендуют применять изотретиноин не только при тяжелых формах акне, но и при выраженной жирной себорее, при наличии психоэмоциональных нарушений у пациентов с легкой и средней степенью акне, при часто рецидивирующем течении кожного процесса, при акне, склонных к рубцеванию.

При лечении изотретиноином женщин детородного возраста необходимо их информирование об обязательном соблюдении тщательной контрацепции (желательно двумя методами), проведение тестов на беременность два раза до начала терапии, ежемесячно во время лечения и через 5 нед. после окончания терапии. Начало терапии желательно проводить со 2—3-го дня нормального менструального цикла. Такие же меры предосторожности должны соблюдать женщины, страдающие бесплодием или при наличии аменореи.

В препарате акнекутан* (производитель: «СМБ ТЕХНОЛОДЖИ С.А.», Бельгия, владелец регистрационного удостоверения АО «Ядран», Галенский Лабораторий, Хорватия) доля растворенной части изотретиноина увеличена до 55%, тогда как в других препаратах действующее вещество растворено на 40% [6]. Благодаря этому биодоступность препарата повышается, что позволяет снизить суточную дозу до 0,4—0,8 мг/кг и таким образом уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов.

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности и безопасности препарата акнекутан* у пациентов с установленным клиническим диагнозом акне тяжелой формы и/или акне, резистентным к различным методам терапии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 пациентов, в том числе 9 мужчин и 26 женщин, с установленным клиническим диагнозом: акне, тяжелая форма или акне, терапия которых была неэффективной при использовании других методов. Степень тяжести акне определялась в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК [2]. Возраст пациентов варьировал от 18 до 43 лет, давность заболевания — от 1 года до 25 лет: с давностью заболевания 1—2 года

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

Лекарственная форма акнекутана: капсулы по 16 мг и 8 мг.

Состав:

Активные вещества:

Изотретиноин (Isotretinoin) 8,0 или 16,0 мг

Вспомогательные вещества:

Гелюцир 50/13 (смесь эфиров стеариновой кислоты полиэтиленоксида и глицерина), очищенное соевое масло, Спан 80 (сорбитан олеат — смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита).

было 3 (8%) пациента, 2—4 года — 2 (6%) пациента, 3—5 лет — 10 (28%) пациентов, 5—25 лет — 20 (57%) пациентов. Акнекутан назначался ежедневно 1—2 раза в сутки в дозе 0,3—0,7 мг на 1 кг массы тела в соответствии с массой тела пациента и тяжестью заболевания. Кумулятивная курсовая доза определялась достижением клинической ремиссии и составила 100 и 112—120 мг/кг. Другая дополнительная терапия не проводилась. Допускалось применение наружных увлажняющих и фотозащитных средств.

Перед началом исследования все пациенты получили подробную информацию о препарате и клиническом исследовании и в соответствии с требованием протокола исследования подписали информированное согласие на участие в наблюдении. Для женщин критерием включения в исследование являлось исключение планирования и отсутствие беременности и периода лактации при скрининге, использование адекватных методов контрацепции (не менее двух, включая барьерный метод) за 1 мес. до лечения, на период проведения терапии и в течение 1 мес. после лечения. Не допускалось использование других методов терапии (системной и наружной), кроме применения смягчающих наружных и фотозащитных средств. Участие в исследовании принимали пациенты, которые могли выполнять требования протокола, не имеющие соматической и другой кожной патологии, кроме акне, гиперлипидемии, и только после получения результатов исследования гемограммы, биохимических (печеночных) показателей крови. Продолжительность участия в исследовании составила от 6 до 9 мес. Исследование включало: скрининговый визит и 6—9 ежемесячных визитов в период лечения до завершения терапии (достижения кумулятивной дозы препарата), а также дополнительный визит для женщин через 5 нед. после окончания курса терапии, во время которых проводился тест на беременность.

Визиты включали проведение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, общий холестерин, триглицериды, аланин- и аспартатаминотрансферазы, глюкоза), теста на беременность у женщин, также регистрацию нежелательных явлений. По окончании лечения проводилась оценка динамики кожного процесса.

Оценка клинической эффективности препарата акнекутан проводилась на каждом ежемесячном визите по следующим критериям:

- клиническое выздоровление — полное исчезновение высыпаний воспалительного характера и комедонов;
- значительное улучшение — разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- улучшение — снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;

- отсутствие эффекта — снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение — отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

Эффективность терапии на каждом визите оценивали по клинической картине заболевания, определялась степень тяжести акне на основании подсчета элементов (комедонов, папулопустул, узлов, рубцов).

Безопасность и переносимость препарата оценивалась по трем критериям:

- хорошая переносимость — без побочных эффектов;
- удовлетворительная переносимость — незначительные побочные эффекты, не требовавшие отмены препарата или проведения дополнительных мероприятий, направленных на купирование побочного эффекта;
- неудовлетворительная переносимость — серьезные побочные эффекты, требовавшие отмены препарата или проведения дополнительных мероприятий, направленных на купирование побочного эффекта.

Безопасность препарата оценивались на основании данных об имевших место нежелательных и непредвиденных явлениях с учетом субъективных (жалобы пациента) и объективных (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови) показателей.

При появлении тяжелых нежелательных побочных реакций, требующих отмены препарата, пациенты должны были закончить участие в исследовании.

Результаты

До начала терапии и после каждой 4-й недели лечения на очередных визитах проводилась оценка динамики клинических проявлений и контроль вышеуказанных анализов.

Длительность терапии соответствовала оценке клинической картины заболевания и кумулятивной дозе препарата и составила 5—6 мес. у 2 (6%) пациентов, 6—7 мес. у 10 (28%) пациентов, 7—8 мес. у 14 (40%) пациентов, 8—9 мес. у 9 (26%) пациентов. Кумулятивная доза акнекутана: 100 мг/кг — у 10 (28%) пациентов, 112—120 мг/кг — у 25 (72%) пациентов. Ремиссия была достигнута уже через 2 мес. у 1 (3%) пациента, через 3 мес. у 5 (14%), через 4 мес. у 14 (40%), через 5 мес. у 13 (37%), через 6 мес. у 2 (6%) пациентов.

Динамика состояния кожи лица (количество комедонов, папулопустул, узлов, рубцов и дисхромии) у пациентов была отмечена уже через 2 мес. терапии.

Наблюдалось значительное уменьшение количества всех воспалительных элементов у всех пациентов на 43,8% и уменьшение дисхромии и рубцов на 37,1%.

Через 3 мес. терапии наблюдалась клиническая ремиссия (отсутствие комедонов, папулопустул и узлов) у большинства пациентов — у 72,3%, а также зна-

чительное уменьшение дисхромии и рубцов у 47,9% пациентов.

Через 5 мес. терапии была достигнута полная клиническая ремиссия у всех 35 (100%) пациентов.

В течение всего исследования ухудшения процесса не наблюдалось ни у одного пациента.

Побочные эффекты отмечались уже через месяц приема препарата акнекутан: сухость губ — у 35 (100%) пациентов, сухость кожи лица — у 12 (34%), сухость кожи на кистях и предплечьях — у 9 (25%), незначительные носовые кровотечения — у 2 (6%) и носовые кровавые выделения — у 1 (3%), сухость глаз и светобоязнь — у 5 (14%) пациентов.

Побочные эффекты выражались в разной степени — легкой, средней, тяжелой и отмечались на протяжении всего курса терапии у большинства пациентов.

При наличии побочных эффектов проводилась коррекция дозы препарата акнекутан до достижения минимальных проявлений с последующим увеличением дозы препарата. Динамическое наблюдение результатов анализов не выявило отклонений. Единичные отклонения показателей анализов были клинически незначимы и нормализовались при контрольном исследовании. Степень проявления побочных эффектов была: легкая — у 9 (26%) пациентов, средняя — у 19 (54%), тяжелая — у 7 (20%).

Проведенное клиническое исследование показывает, что препарат акнекутан является высокоэффективным средством для лечения заболевания акне средней и тяжелой форм и акне, резистентных к другим видам терапии. Препарат акнекутан удовлетворительно переносится и может использоваться без дру-

гих дополнительных препаратов. Побочные эффекты, появившиеся на фоне терапии, были временные, полностью регрессировали после коррекции дозы препарата или окончания курса терапии и не требовали дополнительной терапии.

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования, расценивались как несерьезные, не требовали отмены препарата. Изменения дозы препарата акнекутан устраняли нежелательные явления и побочные эффекты. Серьезные побочные реакции, угрожающие жизни пациента или требующие госпитализации и приводящие к прекращению участия больного в данном исследовании, не наблюдались.

Выводы

1. Препарат акнекутан является высокоэффективным лекарственным средством в 100% случаев при лечении пациентов, имеющих акне средней и тяжелой форм и акне, резистентные к другим видам терапии.

2. Препарат акнекутан может быть рекомендован как основной препарат для лечения пациентов, имеющих акне средней и тяжелой форм и акне, резистентные к другим видам терапии, а также как препарат выбора для лечения пациентов, имеющих акне средней формы тяжести.

3. Препарат акнекутан может быть рекомендован как препарат, не требующий дополнительной терапии и безопасный при правильном соблюдении инструкции применения, для лечения пациентов, имеющих акне средней и тяжелой форм и акне, резистентные к другим видам терапии. ■

Литература

1. А.А. Данилова, М.Н. Шеклакова . Акне. Рус. мед. журн. 2001; 9 (11): 452—456.
2. Акне. Клинические рекомендации. Под ред. Кубановой А.А. Российское общество дерматовенерологов. М: ДЭКС-Пресс, 2010.
3. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Михеев Г.Н. и др. Тактика ведения пациентов с себореей и акне. Сб. ст. научно-практического общества врачей-косметологов Санкт-Петербурга, 2000; 1: 26—29.
4. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М: Медкнига, Н.Новгород НГМА, 2003.
5. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне. Вестн. дерматол. и венерол., 2003; (1): 9—16.
6. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: Проблема и решение. Consilium medicum 2002; 4 (5): 217—223.
7. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. и др. Инновационная терапия акне. Вестн. дерматол. и венерол., 2011; (5): 132—136.
8. Layton A. The use of isotretinoin in acne. J Dermato-Endocrinology 2009; 1: 3: 162—169.