

Патогенетическая терапия больных акне

Е.Н. Волкова, А.А. Григорьева, И.В. Елистратова

Pathogenic therapy of acne patients

YE.N. VOLKOVA, A.A. GRIGORIYEVA, I.V. YELISTRATOVA

об авторах:

Е.Н. Волкова — д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.А. Григорьева — научный сотрудник научно-образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

И.В. Елистратова — врач-дерматовенеролог ЦВКГ МВД России

Подробно представлены состав, фармакокинетические и фармакодинамические свойства Акнекутана* — инновационного препарата для системной патогенетической терапии акне. Приведены результаты клинических наблюдений и лечения Акнекутаном 88 больных со среднетяжелой и тяжелой формами акне.

Ключевые слова: акне, системная терапия, Акнекутан.

The authors provide a detailed description of the composition, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Acnecutan, an innovation drug for the system pathogenic therapy of acne. They present the results of clinical observations and treatment of 88 patients suffering from moderate to severe acne forms with Acnecutan.

Key words: acne, systemic therapy, Acnecutan.

■ В клинической практике дерматовенерологов особое место занимают дерматозы, одним из основных симптомов которых является поражение кожи лица. Актуальность данной проблемы обусловлена еще и тем, что косметические дефекты усугубляются у больных с психоэмоциональными расстройствами различной степени выраженности. Специалисты отмечают, что истоки многих наиболее часто встречающихся кожных болезней, в том числе с локализацией процесса на лице, — в тяжелом эмоциональном стрессе, сопровождающем течение болезни. В этой группе дерматозов выделяют угревую болезнь (УБ) [1, 2].

УБ (акне) — полиморфное мультифакторное заболевание, в основе которого лежит патология пилосебоцейного комплекса, связанная с его функциональной активностью, и развитие невоспалительных и воспалительных элементов на участках кожи, богатых сальными железами. Акне встречается у 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, а в возрастных группах 25—34 и 35—44 года распространенность составляет

8 и 3% соответственно [1—3]. Тенденция «взросления» этого заболевания в настоящее время, его значительное влияние на психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественную адаптацию больных обуславливают актуальность данной проблемы и необходимость разработки новых эффективных методов лечения [2, 4, 5].

Развитие УБ — результат сочетания ряда патогенетических факторов: наследственно обусловленной абсолютной гиперандрогении, но чаще гиперчувствительности рецепторов сальных желез к нормальному количеству андрогенов; повышение активности 5 α -редуктазы, переводящей тестостерон в дигидротестостерон, который определяет гиперпродукцию кожного сала; изменение состава себума (повышается уровень сквалена, восков, жирных кислот, снижается содержание линолевой и линоленовой жирных кислот, изменяется состав керамидов, входящих в состав межклеточного цемента); снижение скорости физиологической десквамации рогового слоя наряду с развитием ретенционного фолликулярного гиперкератоза, развитие комедонов (сально-кератиновых пробок), что приводит к активации *Propionibacterium acnes*, которые синтезируют различные хемоаттрактанты, привлекающие в очаг воспаления лейкоциты,

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

липазы и ряд ферментов, способствуя повреждению стенок сально-волосяного фолликула [3, 6—10].

Провоцировать и агgravировать вспышки УБ могут экзогенные факторы. Считается доказанной роль солнечной радиации в способности индуцировать апоптоз корнеоцитов и тем самым усугублять гиперкератоз в протоке сально-волосяного фолликула, что нередко приводит к обострению процесса вскоре после прекращения инсоляции.

Диагноз УБ традиционно ставят клинически. Однако не стоит забывать о лабораторных исследованиях (обязательных и рекомендуемых), консультациях других специалистов: гинеколога, эндокринолога (женщинам с признаками гиперандрогенемии, вирилизации), психоневролога (при психосоциальной дезадаптации).

Тактика лечения УБ зависит от возраста, пола, степени выраженности и распространенности клинических проявлений, наличия сопутствующей патологии.

При среднетяжелых и тяжелых формах УБ применяются системные ретиноиды — изотретиноин (ИТ). Ранее на фармацевтическом рынке России ИТ составлял основу единственного препарата — роаккутана. Сегодня мы имеем инновационную форму изотретиноина — Акнекутан («Ядран», Галенский Лабораторий, Хорватия). Разработку Акнекутана проводили с целью повышения биодоступности ИТ, уменьшения межсубъектной вариабельности при его применении, снижения количества побочных эффектов.

Акнекутан — это инновационная запатентованная технология LIDOSE — «твердый раствор», сочетающий свойства твердой оболочки препарата с характеристиками усвояемости жидкой формы.

LIDOSE представляет собой плотную желатиновую капсулу, имеющую полужидкое или вязкое содержимое. При этом действующее вещество объединяется с амфифильными наполнителями, обладающими как гидрофильными, так и липофильными свойствами. Наполнителями являются соевое масло, гелюцир, спан. Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляного разбавителя. Гелюцир — смесь различных эфиров, воскообразное вещество с амфифильными свойствами — и растворитель, и гидрофильное поверхностно-активное вещество. Спан — смесь эфиров сорбита с жирными кислотами, является стабилизатором суспензии [11, 12].

Акнекутан — суспензия ИТ в жировых наполнителях, которая содержит две фракции: растворенную (часть ИТ растворена в смеси наполнителей) и нерастворенную (взвешенные частицы в смеси наполнителей). При этом следует учитывать, что чем выше растворенная фракция ИТ в наполнителях, тем выше его биодоступность.

При контакте этой лекарственной формы с водой происходит быстрое растворение капсулы — вы-

свобождается плотное жировое содержимое. ИТ выделяется из этого содержимого путем диффузии в результате контакта с водой. После высвобождения растворенная фракция ИТ из-за наличия амфифильного наполнителя (гелюцир) и неионогенного поверхностно-активного вещества (спан) образует тонкодисперсную эмульсию. Новая форма имеет более высокий показатель растворения действующего вещества и как следствие — повышение количества растворенного препарата, доступного для всасывания в водной среде пищеварительного тракта. Это приводит к увеличению биодоступности ИТ при приеме внутрь, что определяет достижение эквивалентного плазменного уровня действующего вещества в более низкой дозе.

Многочисленными исследователями доказаны эквивалентность Акнекутана оригинальному препарату, повышение уровня растворения фракции ИТ в Акнекутане на 13,5% [11].

Показательны результаты перекрестного исследования (SMB ISO-SS13) по оценке фармакокинетического профиля и биоэквивалентности Акнекутана, проводившегося при множественном дозировании с применением 16 мг Акнекутана и 20 мг обычной формы ИТ на фоне приема пищи (рис. 1): они однозначно свидетельствуют о том, что капсула Акнекутана 16 мг биоэквивалентна капсуле роаккутана 20 мг [11].

Результаты клинических исследований позволяют определить преимущества Акнекутана (рис. 2). Снижение количества принимаемого внутрь ИТ на 20% приводит к уменьшению его суточной и курсовой дозировки [11, 12].

Потенциальное снижение числа побочных эффектов обусловлено как инновационной оральной формой ИТ с экстрабиодоступностью (LIDOSE), которая позволяет уменьшить содержание неактивного ИТ в препарате, так и снижением суточной и курсовой доз на 20% (рис. 3).

Акнекутан не лишен побочных эффектов, которые выявлены в трех сравнительных исследованиях. Акнекутан абсолютно тератогенен.

Следует отметить, что Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он дешевле обычных форм ИТ за счет инновационной технологии LIDOSE, а значит — доступен для большего числа пациентов.

Это определило целесообразность назначения Акнекутана больным с акне.

Материал и методы

В исследуемую группу включено 88 больных с акне. Возраст больных колебался от 18 до 37 лет; женщин было 56 (63,6%), мужчин — 32 (36,4%) (табл. 1).

Большинство больных (63,6%) были в возрасте от 18 до 25 лет. Преобладание женщин в исследуемой группе вероятнее всего не отражает реальную заболе-

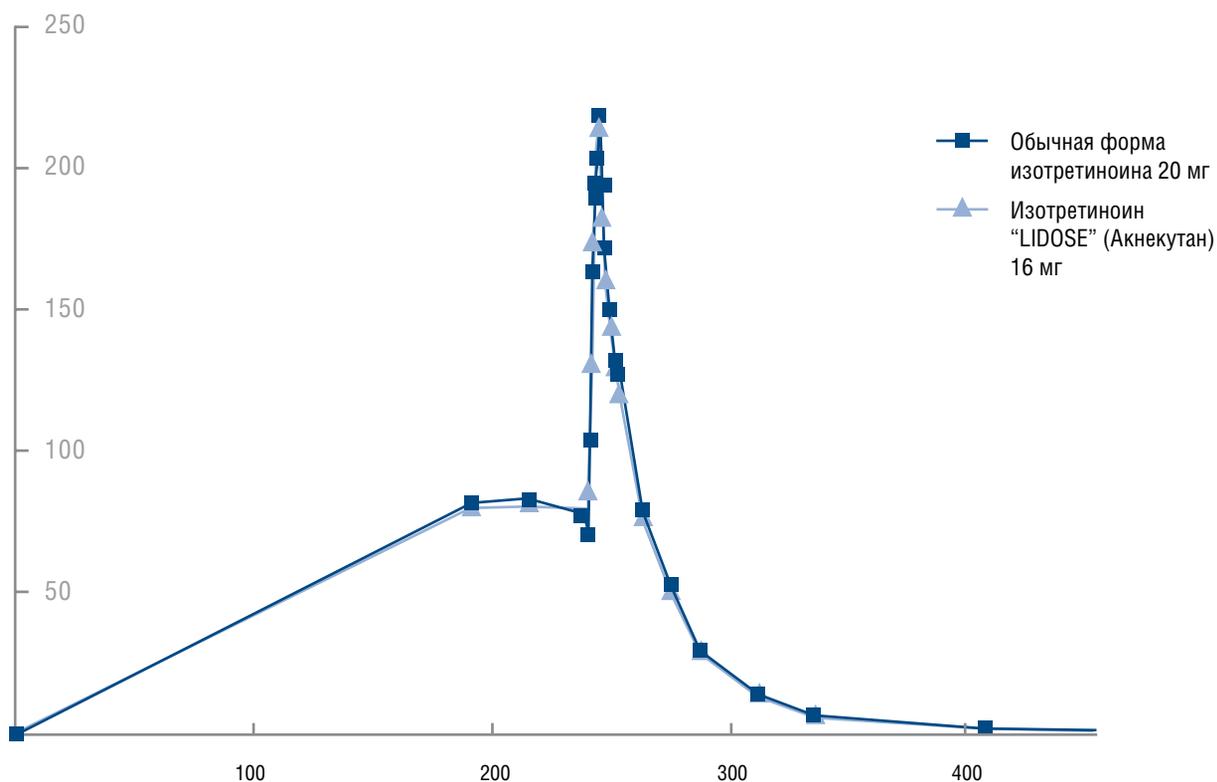


Рис. 1. Динамика концентрации ИТ в «обычной форме» и LIDOSE в плазме крови (исследование SMB-ISO-SS013).

Акнекутан: AUC_{∞}^1 (нг · ч/мл) = 14978 ± 5548 ; $AUC_{216ч}^2$ (нг · ч/мл) = 2174 ± 621 ; C_{max} (нг/мл) = 293 ± 99 ; T_{max} (ч) = 5 ± 2 ; $T_{1/2}$ (ч) = 32 ± 7 . **Обычная форма изотретиноина:** AUC_{∞} (нг · ч/мл) = 15138 ± 7591 ; $AUC_{216ч}$ (нг · ч/мл) = 2190 ± 896 ; C_{max} (нг/мл) = 285 ± 107 ; T_{max} (ч) = 4 ± 2 ; $T_{1/2}$ (ч) = 32 ± 8

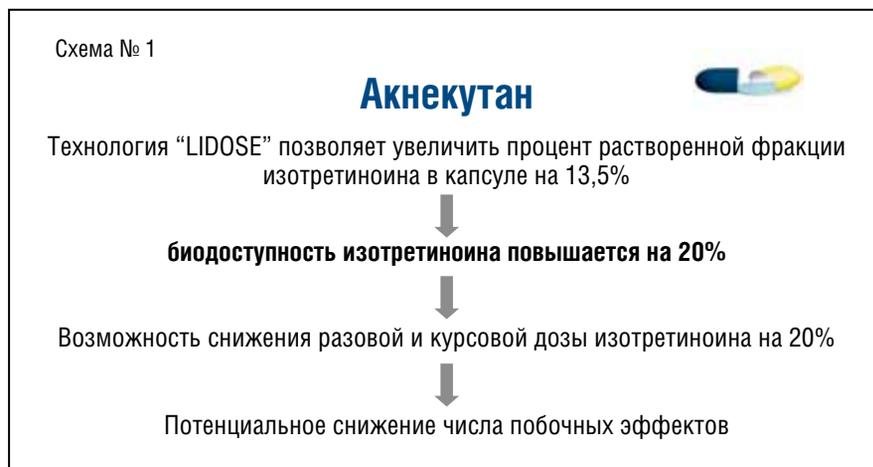


Рис. 2. Преимущества технологии LIDOSE

¹ AUC_{∞} (Area under the curve) — площадь под фармакокинетической кривой, параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения.

² AUC_T — площадь под частью фармакокинетической кривой, от начала исследования ($t = 0$) до некоторого времени.

Показатели сравнения	Обычная форма ИТ 20 мг	Акнекутан 16 мг
20% снижение дозы		
Биодоступность	12 мг	12 мг
Не абсорбируется, но присутствует в пищеварительном тракте	8 мг	4 мг
Меньшая зависимость эффективности терапии от приема пищи		
Биодоступность при условии приема с пищей	12 мг	12 мг
Биодоступность при условии приема без пищи	4 мг	8 мг

→

Потенциальное снижение числа побочных эффектов

→

Достаточная эффективность лечения, меньшая зависимость от правильности приема препарата

Рис. 3. Преимущества Акнекутана

ТАБЛИЦА 1 **Распределение больных акне по полу и возрасту (n = 88)**

Возрастная группа	Пол		Количество больных	
	мужчины	женщины	абс.	%
18—21 год	12	21	33	37,5
22—25 лет	9	14	23	26,2
26—29 лет	5	9	14	15,9
30—33 года	4	5	9	10,2
34—37 лет	2	7	9	10,2
Всего	32	56	88	100

ваемость среди мужчин, а демонстрирует факт более требовательного отношения женщин к проблемам на лице и с большей частотой их обращаемости в косметологические клиники.

Длительность заболевания у 48 пациентов (54,5%) составила от 1 года до 5 лет, у 40 (45,5%) — более 5 лет. При изучении наследственности у 27 (30,7%) больных была выявлена УБ у родителей. Однако, что представляется очень важным, наличие андрогенных дерматопатий по одной ветви родства отмечалось в 65,9% случаев, у обоих родителей — в 20,4%.

На наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза по гормонально-зависимой патоло-

гии у женщин I и II степени родства указывали до 50% пациенток. Наличие гинекологической патологии (миома, эндометриоз, дисменорея, альгоменорея) у родственников отмечали до 30,7% больных.

Анамнестические данные, полученные от пациентов и их родителей, об этапах формирования вторичных половых признаков не позволили точно оценить последовательность и сроки их появления. Однако ряд обследованных без четкой уверенности сообщили, что дебютом полового созревания у них было половое оволосение, что указывает на гиперандрогению с пубертатного периода. У лиц мужского пола анамнестически не было установлено неправильной последовательности развития вторичных половых признаков.

Анамнестический опрос пациентов показал, что ухудшение течения акне в предменструальный период отмечали до 44,3% пациенток. При этом степень тяжести акне, применение оральных контрацептивов не влияли на обострение акне перед менструациями. Следует заметить, что предменструальное ухудшение течения акне было более выражено у женщин старше 30 лет. У 24 (42,8%) пациенток отмечался продолжительный период нерегулярных менструаций. Позднее менархе в возрасте 15,5 лет и старше диагностировано у 12 (21,4%) женщин. Наиболее часто обострение акне отмечалось в осенне-зимний период — у 47,7%, в летний — у 13,6%, при нарушении питания — у 4,4%; связь обострений со стрессом отмечали до 37% больных.

При клиническом осмотре у 19 (33,9%) пациенток выявлен прогрессирующий гирсутизм, у 13 (23,2%) — андрогенный тип телосложения, у 8 (14,3%) — высокорослость. Гиперпигментация в местах травматизации или трения, над мелкими и крупными суставами отмечалась у 12 (21,4%) больных; у 25 (44,6%) имелись симптомы гиперкортицизма. Стрии наиболее часто определялись на коже ягодиц, бедер, плеч, живота, спины: в большинстве наблюдений — белые стрии, в меньшинстве — розовые. При осмотре выраженных признаков вирилизации наружных половых органов выявлено не было.

У 16,1% пациенток наблюдалось сочетание атрофических стрий и избыточного оволосения; у 23,2% — отсутствовали признаки гипертрихоза или гирсутизма при наличии стрий, а у 12,5% девушек с гипертрихозом или гирсутизмом стрии не обнаружались. Полученные данные свидетельствуют о разнообразии дисгормональных проявлений у пациенток с акне. Примечательно, что среди обследованных наибольшую группу составили пациентки с сочетанными клиническими формами андрогенных дерматопатий — 44 (78,6%). У 14 (25%) пациенток акне сочетались с себорейной экземой, у 33 (58,9%) — с гирсутизмом, у 7 (12,5%) — с признаками алопеции по мужскому типу; у 20 (35,7%) — с фолликулярным гиперкератозом на разгибательных поверхностях конечностей.

У лиц мужского пола преобладали стрии, причем у 50% — белые, что расценивается как клиническое проявление гиперкортицизма. Обращает на себя внимание наличие признаков андрогенетической алопеции у мужчин наблюдаемой группы — до 95%.

Среди перенесенных заболеваний у большинства больных чаще встречались детские инфекции — у 75%, ангины — у 65,9%, ОРВИ — у 100%.

Из сопутствующих заболеваний наиболее частой являлась патология пищеварительного тракта — у 43,2%, гепатобилиарной системы — у 31,8%, микоз стоп — у 29,5%, вегетососудистая дистония — у 23,9% (табл. 2). Соматическая отягощенность по двум и более хроническим заболеваниям наблюдалась у 22,7% пациентов.

У всех пациентов основные жалобы сводились к кожным высыпаниям различного характера, с локализацией на лице, спине, груди, шее. Локализация высыпаний была типичной для УБ. У половины пациентов (44) отмечалась сочетанная локализация высыпаний на лице, спине, груди (табл. 3).

Среди женщин преобладали пациентки со среднетяжелым течением — III степенью тяжести акне (СТА) — 44 (50,0%), среди мужчин — с более тяжелым течением (IV СТА) — 26 (29,6%), т. е. в 2 раза чаще, чем у женщин (табл. 4). Эти данные скорее указывают на то, что мужчины обращаются за врачебной помощью при более тяжелых формах заболевания.

Клиническая картина УБ была типичной, характеризовалась эволюционным полиморфизмом акне-элементов и соответствовала степени тяжести акне. Важно помнить, что IV СТА — это конглобатное (шаровидное) акне, характеризующееся множественными болезненными узлами, кистами, гигантскими фистулами, свищами, комедонами, заэпителизированными ходами. Патогномоничное проявление конглобатного (шаровидного) акне — абсцедирующий фистульный ход (АФХ). При локализации последнего на затылке и волосистой части головы диагностируют абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна (АиПФ и ПГ).

ТАБЛИЦА 2

Преморбидный фон у больных акне (n = 88)

Сопутствующие заболевания	Количество больных	
	абс.	%
Патология пищеварительного тракта	38	43,2
Патология гепатобилиарного тракта	28	31,8
Микоз стоп	26	29,5
Вегетососудистая дистония	21	23,9
Тиреодит, зутиреодный зоб	8	9,1
Гипотиреоз	8	9,1

ТАБЛИЦА 3

Распределение больных акне с учетом локализации высыпаний ($n = 88$)

Локализация	Количество больных	
	абс.	%
Лицо	16	18,2
Спина	7	7,95
Спина, грудь	7	7,95
Лицо, спина	14	15,9
Лицо, спина, грудь	44	50
Всего	88	100

ТАБЛИЦА 4

Распределение больных акне в зависимости от степени тяжести ($n = 88$)

СТА	Пол пациента	абс.	%
III	Ж	44	50
	М	6	6,8
IV	Ж	12	13,6
	М	26	29,6
Итого	Ж	56	63,6
	М	32	36,4

Своеобразная разновидность IV СТА — инверсное (апокриновое) акне (ИА). В клинической картине ИА на первый план выходит гнойное воспаление потовых желез подмышечной, паховой и генитальной областей. В отличие от гнойного гидраденита потовые железы при ИА поражаются вторично — из-за перехода воспалительного процесса с сально-волосяного фолликула на потовую железу.

Больных с АиПФ и ПГ было 5 (5,7%); с ИА с локализацией: в подмышечной области — 14 (15,9%), в паховой области — 4 (4,6%), в генитальной области — 9 (10,2%).

Больные с УБ были всесторонне обследованы оториноларингологом, женщины — гинекологом, мужчины — урологом, им были проведены обязательные и рекомендуемые лабораторные исследования (гемограмма, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование кишечной флоры).

Предшествующее лечение пациентов было разнообразным. Большинство из них ранее использовали различные средства ухода за кожей, топические антибактериальные препараты, дезинфицирующие средства, принимали внутрь витамины, препараты серы, антибиотики длительными курсами с переменным успехом.

Всем больным наблюдаемой группы был назначен Акнекутан: в дозе по 16 мг дважды в сутки при IV СТА, по 8 мг двукратно — при III СТА курсом до 8—10 месяцев.

Результаты

При консультации соответствующими специалистами у 60 (68,2%) пациентов были выявлены очаги фокальной инфекции: в виде хронического тонзиллита — у 44 (50%), хронического гайморита — у 36 (40,9%), хронического ринофарингита — у 34 (38,6%), аднексита — у 14 (15,9%) женщин.

Состояние репродуктивной системы оценивали урологи и гинекологи. У пациентов мужского пола изменения показателей гормонального профиля выявлено не было. Из патологии репродуктивной системы следует выделить хронический простатит — у 16 (50%) мужчин.

Любопытные сведения были получены после консультации женщин гинекологом (табл. 5). При оценке состояния репродуктивной системы выявлено, что наиболее часто заболевания регистрировались в возрастной группе 20—25 лет. Доминировали: дисфункция яичников — у 35 (62,5%), синдром поликистозных

ТАБЛИЦА 5

Заболевания репродуктивной системы у женщин (n = 56)

Заболевание	Количество больных	
	абс.	%
Дисфункция яичников	35	62,5
Синдром поликистозных яичников	26	46,4
Хронический сальпингит	21	37,5
Вульвовагинит	18	32,1
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия	6	10,7
Мастодиния, или масталгия, в предменструальном периоде	43	76,8
Утолщение эндометрия в полости матки	9	16,1
Гипоплазия матки	4	7,1
Сочетание двух и более заболеваний репродуктивной системы	30	53,6



Рис. 4. Результаты лечения Акнекутаном (n = 88)

яичников — у 26 (46,4%), хронический сальпингит — у 21 (37,5%) и вульвовагинит — у 18 (32,1%), а также диффузная фиброзно-кистозная мастопатия — у 6 (10,7%). Мастодиния, или масталгия, в предменструальном периоде регистрировалась у 43 (76,8%) больных, утолщение эндометрия в полости матки — у (9) 16,1%, гипоплазия матки — у 7,1% (n = 4). У 30 (53,6%) пациенток наблюдалось сочетание двух и более заболеваний репродуктивной системы.

Гемограмма периферической крови не имела отклонений от нормы у 100% больных. Показатели биохимического анализа крови были в пределах допустимого

диапазона. Больным с акне было рекомендовано бактериологическое исследование кишечной флоры (у 67 пациентов). Следует обратить внимание на выявление у 39 (58,2%) обследованных дисбактериоза кишечника различной степени тяжести. Отмечено, что на фоне уменьшения количества облигатной микрофлоры обнаружены условно-патогенные микроорганизмы, наиболее часто встречающимся представителем которых был *St. aureus*.

Видимые результаты наблюдались с 3—4-й недели лечения, при IV СТА — с 4—5-й недели применения акнекутана. Отмечалось уменьшение симптомов за-

болевания. Пациенты в начале лечения позитивно реагировали на уменьшение жирности кожи, снижение числа элементов, улучшение текстуры кожи в виде уменьшения неровности, грубости, толщины, исчезал неприятный запах.

Результаты лечения больных Акнекутаном представляли особый интерес: элементы уплощались, инфльтрация уменьшалась, отделяемое из элементов не появлялось. Примечательно, что отмечалось традиционное накопление положительного эффекта от лечения Акнекутаном, которое отражалось на настроении больных.

Результаты лечения Акнекутаном представлены на рис. 4.

За период наблюдения у 8 пациентов на 2—3-м месяце лечения отмечались нежелательные явления в виде хейлита и «ретиноидного» дерматита на кистях рук. Применение средств лечебного ухода позволило быстро разрешить процесс.

Заключение

Таким образом, акнекутан — эффективный препарат для лечения больных с акне. Акнекутан позволяет снизить однократную дозу ИТ на 20% — с 10 мг до 8 мг, с 20 мг до 16 мг (соответственно) и курсовую — до 100 мг. Усвояемость Акнекутана менее зависима от приема пищи — это определяет его достаточную биодоступность, позволяет быть уверенным в усвоении препарата даже при неполном соблюдении пациентом предписаний по приему [12]. Меньшая вариабельность метаболизма ИТ при приеме Акнекутана позволяет достичь прогнозируемости эффекта от терапии при использовании препарата у конкретного пациента.

Полученные результаты терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне обнадеживают. Они демонстрируют эффективность препарата, безопасность, позитивное влияние на психоэмоциональное состояние больных. ■

Литература

- 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: 1—37.
- Plewig G., Kligman A. *Acne & rosacea*. 3rd ed., Berlin: Springer 2002.
- Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143—152.
- Kuwahara K., Kitazawa T., Kitagaki H. et al. Nadifloxacin, 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.
- Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997; 336: 1156—1162.
- Hoeffler U. Enzymatic and hemolytic properties of *Propionibacterium acnes* and related bacteria. *J Clin Microbiol* 1977; 6: 555—558.
- Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 21—27.
- Kurokawa I., Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Orfanos C.E. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrheic and acne skin. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 566—571.
- Layton A.M., Morris C., Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 1998; 7: 191—197.
- Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S. Activity of type 1,5 Alphasynthase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 166—171.
- 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.