Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения

Е.Н. ВОЛКОВА[1], М.Л. ЕСИМБИЕВА[1], К.А. ЛАНДЫШЕВА[1], С.В. ЛЕБЕДЕВА[2], И.В. ЕЛИСТРАТОВА[2]

[1]ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова, [2]ЦВКГ МВД РФ, Москва

The innovative treatment of patients with acne: preliminary results of therapy

E.N. VOLKOVA, M.L. ESIMBIEVA, K.A. LANDYSHEVA, S.V. LEBEDEVA, I.V. ELISTRATOVA

State Educational Institution of higher professional education "N.I. Pirogov Russian State Medical University", Russian Ministry of Health and Social Development; Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

Ключевые слова: угревая болезнь, системная терапия, Акнекутан.

Key words: acne, systemic therapy, Acnecutan.

Угревая болезнь — вульгарные угри, акне. Заболевание наиболее правильно называть угревой болезнью (УБ), так как оно представлено комплексом симптомов, патогенетически объединенных в единый патологический процесс, который сопровождается психоэмоциональными нарушениями. Термины «вульгарные угри» и «акне» характеризуют лишь один конкретный симптом заболевания, однако часто используются авторами [1—5].

Акне встречаются у детей и подростков всех возрастных групп. Многочисленными исследованиями выявлен разный уровень заболеваемости акне у новорожденных (от 10 до 50%); младенческие акне наблюдаются редко (менее 10%). УБ чаще проявляется в период полового созревания и поражает до 80% людей в возрасте от 12 до 24 лет, а в возрастных группах 25—34 и 35—44 лет заболеваемость составляет соответственно 8 и 3%. Тяжелые формы заболевания встречаются в 5—14% случаев [1, 6—9]. Пик частоты УБ у девочек наблюдается в 14—16 лет, у мальчиков в 16—17 лет. Среди девушек заболеваемость составляет до 23%, среди юношей — до 35%. У большинства подростков к 18—20-летнему возрасту происходит регресс элементов, однако у 20% инволюция акне замедлена. В 10% наблюдений высыпания сохраняются до 25—45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов в течение 5 лет после окончания терапии, по данным разных авторов [4, 10—12], составляет от 20 до 48%.

Тактика лечения УБ зависит от возраста, пола, степени выраженности и распространенности клинических проявлений, наличия сопутствующей патологии [13—19]. При среднетяжелых и тяжелых формах УБ применяются системные ретиноиды: изотретиноин (ИТ). Ранее на фармацевтическом рынке России ИТ был представлен единственным препаратом — роаккутаном. Сегодня мы имеем новую инновационную форму изотретиноина — *Акнекутан* («Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия). Разработку *Акнекутана* (АК) проводили с целью повышения биодоступности ИТ, уменьшения межсубъектной вариабельности при его применении, снижения количества побочных эффектов.

Акнекутан — 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, растворитель и гидрофильное ПАВ. СПАН — смесь эфиров сорбита с жирными кислотами — стабилизатор суспензии.

Акнекутан — суспензия ИТ в жировых наполнителях. Препарат 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 — высвобождается плотное

© Коллектив авторов, 2011

Klin Dermatol Venerol 2011;1:59

[1]e-mail: mosdermven@mail.ru
[2]Тел.: (495) 521-7822

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 ПАВ (СПАН) образует тонкодисперсную эмульсию. Новая форма имеет более высокий показатель растворения действующего вещества, следствием чего является 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. Лекарственная форма является твердой при температуре окружающей среды: по этой причине оно носит название твердой дисперсии.

Фармакологические свойства *Акнекутана* хорошо изучены. Многочисленными исследованиями доказаны эквивалентность *Акнекутана* оригинальному препарату, повышение уровня растворения фракции ИТ в *Акнекутане* на 13,5%.

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: они однозначно свидетельствуют о биоэквивалентности *Акнекутана* (рис. 1).

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 его суточной и курсовой дозировки. Результаты клинических исследований позволяют определить преимущества *Акнекутана* (рис. 2).

Акнекутан не лишен побочных эффектов, которые выявлены в трех сравнительных исследованиях. Препарат абсолютно тератогенен. Однако при этом не было зафиксировано таких побочных явлений,

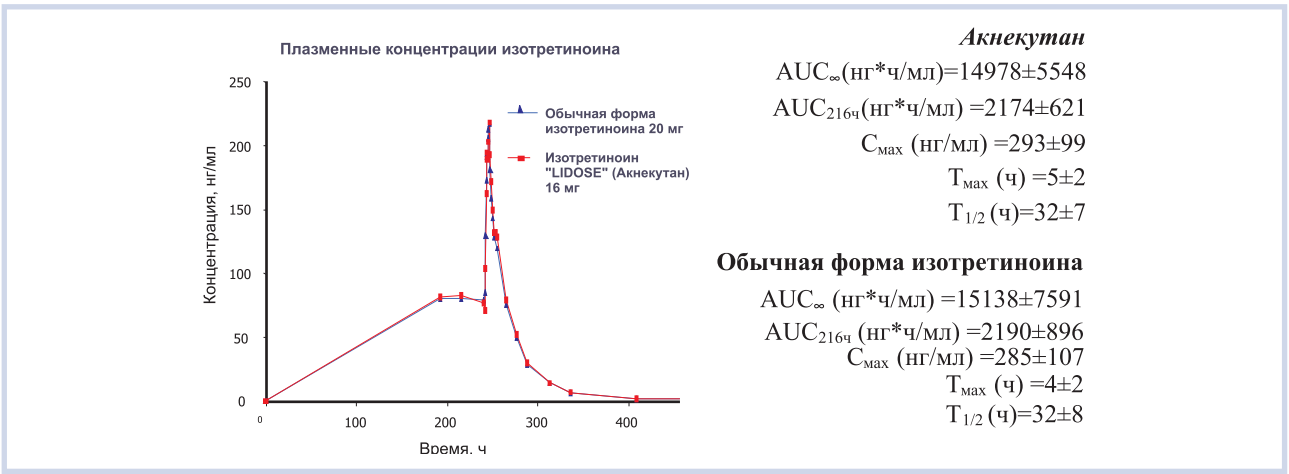


Рис. 1. **Исследование SMB-ISO-SS013.**

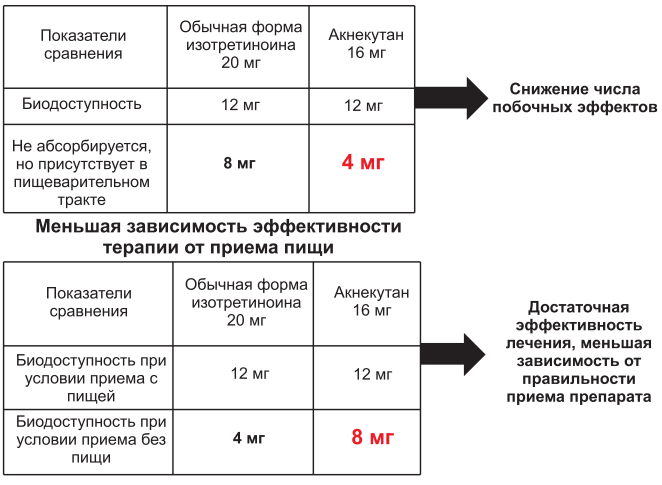


Рис. 2. **Преимущества *Акнекутана*.**

Таблица 1. **Распределение больных с акне по полу и возрасту (*n*=38)**

Возраст, годы	Пол		Число больных	
	мужчины	женщины	абс.	%
18—21	5	12	17	44,7
22—25	3	7	10	26,3
26—29	2	4	6	15,8
30—33	2	2	4	10,5
34—37	–	1	1	2,7
Всего	12	26	38	100

как тошнота и боль в эпигастрии, но они были отмечены у 4% пациентов, принимавших обычную форму ИТ [1, 3].

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 дозы на 20%. *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.

Под нашим наблюдением находились 38 больных с акне в возрасте от 18 до 37 лет; из них женщин — 26 (68,4%), мужчин — 12 (31,6%) (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, подавляющее большинство больных (71%) были в возрасте от 18 до 25 лет. Преобладание женщин в исследуемой группе, вероятнее всего, не отражает реальную заболеваемость среди мужчин, а демонстрирует факт более требовательного отношения женщин к проблемам на лице и большей частотой их обращаемости в косметологические клиники.

Длительность заболевания у 20 (53%) пациентов составила от 1 года до 5 лет, у 18 (47%) — свыше 5 лет. При изучении наследственности у 12 (32%) больных была выявлена угревая болезнь у родителей. Однако, что представляется очень важным, наличие андрогенных дерматопатий по одной ветви родства отмечалось в 65,8% случаев, у обоих родителей — в 21%.

На наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза по гормонально-зависимой патологии у женщин I и II степени родства указывали до 50% пациенток. Наличие гинекологической патологии (миома, эндометриоз, дисменорея, альгоменорея) у родственников отмечали менее 30% больных. Анамнестические данные, полученные от пациенток 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 наиболее часто обострение акне отмечалось в осенне-зимний период — у 47%, в летний — у 13%, при нарушении питания — у 5%, связь обострений со стрессом отмечали до 37%. Ухудшение течения акне в предменструальный период отмечали до 45% пациенток. При этом степень тяжести акне, применение оральных контрацептивов не влияли на обострение акне перед менструациями. Следует заметить, что предменструальные ухудшения течения акне были более выражены у женщин старше 30 лет. У 11 (42,3%) пациенток отмечался продолжительный период нерегулярных менструаций. Позднее менархе после 15,5 лет диагностировано у 8 (20,7%) наблюдавшихся женщин.

При клиническом осмотре у 9 (34,6%) пациенток выявлен прогрессирующий гирсутизм, у 6 (23,1%) — андрогенный тип телосложения, у 4 (15,4%) — высокорослость. Общая гиперпигментация в местах травматизации или трения над мелкими и крупными суставами отмечалась у 6 (23,1%) больных; у 12 (46,2%) имелись симптомы гиперкортицизма. Стрии наиболее часто определялись на коже ягодиц, бедер, плеч, живота, спины: в большинстве это были белые стрии, в меньшинстве — розовые. При осмотре выраженных признаков вирилизации наружных половых органов выявлено не было.

У 15,4% пациенток наблюдалось сочетание атрофических стрий и избыточного оволосения; у 24% — отсутствовали признаки гипертрихоза или гирсутизма при наличии стрий, а у 13,2% девушек с гипертрихозом или гирсутизмом стрии не обнаруживались. Полученные данные свидетельствуют о разнообразии дисгормональных проявлений у пациенток с акне. Примечательно, что среди обследованных наибольшую группу (20, или 76,9%) составили пациентки с сочетанными клиническими формами андрогенных дерматопатий. У 6 (23,1%) из них акне сочетались с себорейной экземой, у 16 (61,5%) — с

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

***Таблица 2*. Преморбидный фон у больных с акне (*n*=38)**

Сопутствующие заболевания	Число больных	
	абс.	%
Патология пищеварительного тракта	16	42,1
Патология гепатобилиарного тракта	13	34,2
Микоз стоп	11	29
Вегетососудистая дистония	9	23,7
Тиреоидит, эутиреоидный зоб	4	10,5
Гипотиреоз	4	10,5

***Таблица 3*. Распределение больных с акне с учетом локализации высыпаний (*n*=38)**

Локализация	Число больных	
	абс.	%
Лицо	7	18,4
Спина	3	7,9
Спина, грудь	3	7,9
Лицо, спина	6	15,8
Лицо, спина, грудь	19	50
Всего	38	100

***Таблица 4*. Распределение больных с акне в зависимости от степени тяжести (*n*=38)**

СТА	Пол пациента	Число больных	
		абс.	%
I	женщины	—	—
	мужчины	—	—
II	женщины	19	50
	мужчины	2	5,3
III	женщины	7	18,4
	мужчины	10	26,3
Итого	женщины	26	68,4
	мужчины	12	31,6

гирсутизмом, у 4 (15,4%) — с признаками алопеции по мужскому типу; у 9 (34,6%) — с фолликулярным гиперкератозом на разгибательных поверхностях конечностей.

При осмотре лиц мужского пола преобладали стрии, причем белые — у 6 (50%), что, вероятно, является клиническим проявлением гиперкортицизма. Обращает на себя внимание выявление признаков андрогенетической алопеции у мужчин наблюдавшейся группы — до 95%.

При консультации соответствующими специалистами у 26 (68,4%) пациентов были выявлены очаги фокальной инфекции в виде хронического тонзиллита — у 19 (50%), хронического гайморита — у 16 (42,1%), хронического ринофарингита — у 11 (30%), аднексита — у 10 (26,3%) женщин.

Среди перенесенных заболеваний у большинства больных чаще встречались детские инфекции — у 76%, ангины — у 66,6%, ОРВИ — у 100%. Из сопутствующих заболеваний наиболее частой являлась патология пищеварительного тракта — у 42,1%, гепатобилиарной системы — у 34,2%, микоз стоп — у 29%, вегетососудистая дистония — у 23,7% (табл. 2).

Соматическая отягощенность по двум и более хроническим заболеваниям наблюдалась у 22% пациентов. Основные жалобы во всех наблюдениях сводились к кожным высыпаниям различного характера с локализацией на лице, спине, груди, шее. Локализация высыпаний была типичной для УБ (табл. 3).

Из представленных в табл. 3 данных видно, что более чем у половины пациентов отмечалась сочетанная локализация высыпаний на лице, спине, груди. В табл. 4 указано распределение больных по степени тяжести акне (СТА).

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что среди женщин преобладают пациентки со среднетяжелым течением — II СТА (50,0%, n=19), среди мужчин — с более тяжелым течением – III СТА (26,3%, n=10), что в 1,4 раза чаще, чем у женщин. 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 элементов акне и соответствовала степени тяжести акне. Больные с УБ были всесторонне обследованы смежными специалистами, им были проведены обязательные и рекомендуемые лабораторные исследования. Заболевания репродуктивной системы анализировались урологами и гинекологами. У пациентов мужского пола изменения показателей гормонального профиля выявлено не было. Из патологии репродуктивной системы следует выделить хронический простатит — у 50% (n=6) мужчин.

Интересные сведения были получены после консультации женщин гинекологом. При оценке заболеваний репродуктивной системы выявлено, что наиболее часто они регистрировались в возрастной группе 20—25 лет. Доминировали дисфункция яичников — у 61,5% (n=16), синдром поликистозных яичников — у 46,2% (n=12), хронические сальпингиты — у 38,5% (n=10), вульвовагиниты — у 30,8% (n=8), диффузная фиброзно-кистозная мастопатия — у 12% (n=3). Мастодиния или масталгия в предменструальном периоде регистрировалась у 77% (n=20) больных, утолщение эндометрия в полости матки — у 15,4% (n=4), гипоплазия матки — у 7,7% (n=2). Сочетание двух заболеваний и более репродуктивной системы выявлено у 54% (n=14) женщин.

Гемограмма периферической крови у всех пациентов не имела отклонений от нормы. Показатели биохимического анализа крови были в пределах допустимого диапазона. Больным с акне было рекомендовано бактериологическое исследование кишечной флоры: его провели 29 пациентов. У 17 (58,6%) обследованных выявлен дисбактериоз кишечника различной степени тяжести. На фоне уменьшения количества облигатной микрофлоры обнаружены условно-патогенные микроорганизмы, наиболее часто встречающимся представителем которых был *S. aureus*.

Лечение пациентов было разнообразным. Большинство из них ранее с переменным успехом использовали различные средства ухода за кожей, топические антибактериальные препараты, дезинфицирующие средства, прием витаминов, препаратов серы, антибиотиков длительными курсами.

Всем больным наблюдавшейся группы был назначен *Акнекутан*: в дозе по 16 мг 2 раза в сутки при III СТА, по 8 мг 2 раза — при II СТА предполагаемым курсом до 8—10 мес. На фоне назначенной терапии позитивная динамика была отмечена с 14—18-го дня лечения. В первую очередь пациенты отмечали уменьшение жирности (сальности) кожи, в том числе и волосистой части головы. Выраженность себореи и раздражения кожи прогрессивно уменьшалась по мере продолжения лечения. После 4—6 нед терапии у большинства больных кожа приобретала свой естественный цвет.

Наиболее активно регрессировали островоспалительные элементы, в первую очередь пустулы, количество которых к концу 1-го месяца лечения уменьшилось в 2 раза, появляющиеся акне-элементы были единичными и носили поверхностный характер. Значительно быстрее регрессировали высыпания элементов на лице, чем на туловище. Ко 2-му месяцу терапии наблюдались лишь единичные поверхностные папулы при определенном количестве комедонов. Пациенты отмечали выраженное улучшение текстуры кожи в виде уменьшения неровности, грубости, толщины. Она становилась более гладкой и тонкой. Исчезал неприятный запах кожи.

Более торпидно отвечали на лечение пациенты группы III СТА. Положительные сдвиги в виде уменьшения гиперсекреции сала, количества папулопустулезных и комедональных высыпаний на 30% отмечены лишь на 2—3-м месяце лечения. Узлы разрешались медленнее, однако эффект был явным. Отмечалось традиционное «накопление» положительного эффекта лечения *Акнекутаном*, которое отражалось на настроении больных. Из 38 обследованных 8 пациентов, начавших лечение в мае-июне 2010 г., курс уже закончили: у 6— клиническая ремиссия, у 2 — значительное улучшение. Остальные пациенты лечение продолжают, причем число их увеличивается: численность группы выросла на 16 больных. За период наблюдения у 8 пациентов на 2—3-м месяце отмечались нежелательные явления в виде хейлита и «ретиноидного» дерматита на кистях рук. Применение средств лечебного ухода позволило быстро разрешить процесс.

Наши наблюдения показали, что *Акнекутан* — эффективный препарат для лечения больных с акне. Препарат позволяет снизить однократную дозу изотретиноина на 20% — с 10 до 8 мг, с 20 до 16 мг и курсовую — до 100 мг. Усвояемость *Акнекутана* менее зависима от приема пищи, а это определяет его достаточную биодоступность, позволяет быть уверенным в усвоении препарата. Меньшая вариабельность метаболизма изотретиноина при приеме *Акнекутана* позволяет достичь прогнозируемого эффекта от терапии при использовании препарата у конкретного пациента. Полученные предварительные результаты терапии средних и тяжелых форм акне обнадеживают. Они демонстрируют эффективность препарата, безопасность, позитивное влияние на психоэмоциональное состояние.

Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. *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.
2. *Hoeffler U.* Enzymatic and hemolytic properties of Propionibacterium acnes and related bacteria. J Clin Microbiol 1977;6:555—558.
3. *Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al.* Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Inv Dermatol 2003;121:21—27.
4. *Plewig G., Kligman A.* Acne & rosacea, 3rd ed. Berlin: Springer 2002.
5. *Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T. et al.* IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergismwith IL-18 for IFN-gammaproduction. J Immunol 1998;161:3400—3407.
6. *Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al.* Propionibacterium Acnes acts as an adjuvant in in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells. Biosci Biotechnol Biochem 2007;71:1963—1969.
7. *Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al.* Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol 2002;169:1535—1541.
8. *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 Inv Dermatol 2003;121:1226—1228.
9. *Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al.* What is the pathogenesis of acne? Exp Dermatol 2005;14:143—152.
10. *Guy R., Kealey T.* Modelling the infundibulum in acne. Dermatology 1998;196:32—37.
11. *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.
12. *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.
13. *Kloppenburg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al.* The influence of tetracyclines on T cell activation. Clin Exp Immunol 1995;102:635—641.
14. *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, seborrhoeic and acne skin. J Inv Dermatol 1988;91:566—571.
15. *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.
16. *Leyden J.J.* Med Therapy for acne vulgaris. N Engl J Med 1997;336:1156—1162.
17. *Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S.* Activity of type 1,5 Alphareductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis. Br J Dermatol 1997;136:166—171.
18. *Tsutsui H., Yoshimoto T., Hayashi N. et al.* Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. Immunol Rev 2004;202:115—138.
19. *Yamanaka K., Tanaka M., Tsutsui H. et al.* Skinspecific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18. J Immunol 2000;165:997—1003.