Радикальная терапия акне

С.А. МОНАХОВ[1]

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Radical therapy of acne

S.A. MONAKHOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ключевые слова: акне, RAR_s, RXR_s, ретиноиды, изотретиноин, Акнекутан.

Key words: acne, RARs, RXRs, retinoids, isotretionin, Acnecutan.

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза акне (вульгарные угри) занимает исключительное положение. Акне является одной из наиболее частых патологий кожи у подростков (заболеваемость до 85%), характеризуется прогредиентным течением, формированием нозогенных психоэмоциональных расстройств преимущественно депрессивного ряда примерно у половины пациентов (как результат персистенции заболевания на протяжении десятилетий ввиду неадекватной противоугревой терапии), резко снижает качество жизни больных. Однако независимо от выраженности клинической картины, данное заболевание может быть полностью излечено. Встречаемость тяжелых форм, приводящих к тяжелым косметическим изъянам в виде гипо- и гипертрофичеких рубцов (особенно на лице — главенствующем в межличностной коммуникации участке кожного покрова), составляет 5—15% общей заболеваемости акне [1, 7].

Угри, как поражение кожи в подростковом возрасте, были известны более чем за 2 тыс. лет до н.э. До XVII века использовалось три термина для характеристики этих высыпаний. *Ionthos* – греческое слово, обозначающее «бородатый» и характеризующее сыпь, которая появляется одновременно с ростом бороды. Латинский термин *varus* обозначает «папулярные высыпания на лице». Термин «акне», по-видимому, своим происхождением обязан ошибке переписчиков, в результате которой греческое слово *akme* (вершина) или *achne* (пена) трансформировалось в *acne*. Первым в литературе термин «акне» применил в 542 г. до н.э. Этиус — личный врач императора Юстиниана. Венский врач Hebra (1816—1877 г.) связал акне с поражением сальной железы (СЖ) в сально-волосяном фолликуле (СВФ) и дал описание процесса, близкое современному [1].

СЖ впервые описал в 1826 г. Eichhorn. СЖ являются производными кожи и располагаются на всех ее участках, кроме ладоней и подошв. С морфологической точки зрения СЖ является простой разветвленной альвеолярной железой с апокриновым типом секреции. Ее концевой отдел представлен 1—2 дольками, каждая из которых состоит из множества ацинусов или альвеол, открывающихся в общий проток. Альвеолы состоят из двух видов клеток: малодифференцированных (способных к делению) и клеток, находящихся на разных стадиях жирового перерождения. Максимальное количество СЖ (до 900 на $см^2$) насчитывается на коже лица, верхней половине туловища, волосистой части головы, области ушных раковин. СЖ крайне мало (менее 50 на $см^2$) на тыльной стороне кистей и красной кайме губ. Количество активных СЖ в норме достигает 150—250 на $см^2$. Количество кожного сала, продуцируемого в норме, варьирует в пределах $60–90 \cdot 10^{-6}$ г/$см^2$, что у взрослого человека суммарно в сутки составляет около 20 г. Средняя продолжительность жизни себоцита — 2—3 нед [1, 18].

В норме кожное сало служит для смазки волос, поверхности эпидермиса. Участвуя в формировании водно-липидной мантии Маркионини, оно оказывает бактерио- и фунгицидное действие на большинство микроорганизмов, является водоотталкивающим и термоизоляционным агентом. Компоненты липидной пленки на поверхности кожи явля-

© С.А. Монахов, 2012

[1]e-mail: samskin@yandex.ru

Klin Dermatol Venerol 2012;1:39

ются производными СЖ и эпидермиса и на 60% представлены триглицеридами, на 20—25% — эфирами воска, на 10—15% — скваленом, на 1—3% — эстерифицированными стеролами и на 0,5—2% — свободным стеролом. Содержание свободных жирных кислот составляет 0—60%.

До пубертатного периода секреция СЖ ничтожна мала. С началом адренархе (андрогены надпочечников) на 7-м году жизни активность СЖ несколько повышается и достигает своего пика в пубертате. Постепенно к 5-му десятилетию жизни активность СЖ снижается (особенно у женщин в менопаузе) и в старческом возрасте большинство СЖ подвергается необратимой инволюции и атрофии. Секреция кожного сала находится под нейрогенным и гуморальным контролем. Салообразование и салоотделение стимулируют адренокортикотропный гормон, кортикоиды, андрогены, тироксин, подавляют — эстрогены. Уровень секреции и состав кожного сала подвержен циркадному ритму с подъемом утром и снижением вечером [1, 7].

Из трех типов СВФ при акне в наибольшей степени в процесс вовлекаются фолликулы, располагающиеся в себорейных зонах (лицо, грудь, межлопаточная область) — акне-фолликулы, состоящие из пушкового волоса, который практически не выходит на поверхность кожи, и больших многодольчатых сальных желез. Несколько СЖ впадают в один фолликулярный канал на разных уровнях, благодаря чему проток СВФ принято делить на две части: acro- и infrainfundibulum. Эпителий верхней части, подобно эпидермису, ороговевает, а более длинная нижняя часть протока ($^4/_5$ длины), как и протоки СЖ, выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием [1, 18].

Инициальным звеном патогенеза акне является наследственно обусловленная гиперандрогения (ГА), которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов (абсолютная ГА) или повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме (относительная ГА — ОГА). Начало функционирования в пубертатном периоде системы гипоталамус-гипофиз-гонады проявляется в резком увеличении синтеза тестостерона — основного стероида семенников. В яичниках начинается образование эстрогенов (в основном эстрадиола), непосредственным предшественником которого является андростендион — основной андроген яичников. Определенный вклад в синтез андрогенов в организме (особенно в женском) вносит корковый слой надпочечников. В его сетчатой зоне синтезируется основной предшественник андрогенов — дегидроэпиандростерон, который после изомеризации в андростендион восстанавливается в тестостерон. Продукция андрогенов в надпочечниках заметно возрастает, если нарушается биосинтез глюкокортикоидов из-за недостаточности одной из гидроксилаз (адреногенитальный синдром). ГА гонадного происхождения возможна при избыточной стимуляции гонад лютеинизирующим гормоном гипофиза, при опухолевом перерождении андрогенпродуцирующих клеток (Лейдига в семенниках и текаклеток в яичниках) или в случаях недостаточности ферментов, катализирующих переход тестостерона в эстрадиол. Основная часть тестостерона (97—99%), циркулирующего в крови, находится в связанном состоянии с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ). Более часто встречаются состояния ОГА при нормальном или сниженном содержании андрогенов в организме. В клетках СЖ — себоцитах тестостерон под действием фермента 5α-редуктаза 1-го типа переходит в более активный метаболит — дигидротестостерон (ДГТ), который является непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов, образования кожного сала. Основными причинами ОГА являются повышенная активность фермента 5α-редуктазы 1-го типа, повышенная плотность ядерных ДГТ-рецепторов или увеличение свободной фракции тестостерона в крови как результат уменьшения синтеза СССГ в печени. Таким образом, отмеченные изменения гормонального фона приводят к увеличению размеров СЖ и их повышенному функционированию [3, 7].

Ключевым звеном в патогенезе акне следует считать фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α-линоленовой кислоты – ЛК (цис-9,12,15-октадекатриеновая кислота). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментативных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме. Подавляя экспрессию фермента трансглутаминазы (ТГ), ЛК является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. ТГ участвует в синтезе кератина 1-й и 10-й фракций, белков инволюкрина, лорикрина и филлагрина — основных компонентов цементирующей межклеточной субстанции корнеоцитов. Повышенная активность ТГ вызывает ретенционный гиперкератоз в infrainfundibulum СВФ. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия приводит к закрытию протока СВФ. Если обтурация преобладает в acroinfundibulum — формируется открытый комедон, черный цвет которого обусловлен продуктами окисления липидов кожного сала, в основном сквалена, а не меланином, как считалось ранее. Обтурация в области infrainfundibulum СВФ ведет к образованию закрытого комедона.

Закрытие комедоном протока СВФ создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum*. В протоке СВФ обитают аэробные стафилококк и микрококки, факульта-

тивные анаэробы *P. acnes* и *P. granulosum*. Анаэробные условия в infrainfundibulum СВФ неприемлемы для аэробных бактерий, и поэтому стафилококк и микрококки локализуются acroinfundibulum и не играют существенной роли в патогенезе акне в отличие от *P. acnes*. Плотность колонизации кожи микроорганизмами *P. acnes* варьирует с возрастом, достигая максимума к периоду пубертата. Наибольшая плотность *P. acnes* отмечается в себорейных зонах, поскольку кожное сало является питательной средой для этих микроорганизмов. *P. acnes* прямо и косвенно оказывают влияние на возникновение как невоспалительных (открытые и закрытые комедоны), так и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) акне. Внеклеточная липаза микроорганизмов гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов и свободных жирных кислот, которые обладают комедоногенными свойствами.

Провоспалительные факторы, такие как интерлейкины (ИЛ) 1α, 1β и 8; фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), воздействуя на стенку СВФ, активируют процессы кератинизации, внося существенный вклад в реализацию фолликулярного гиперкератоза. Концентрация ИЛ-1α в области открытых комедонов в 1000 раз превышает таковую на участках здоровой кожи. ИЛ-1α активирует процессы гиперкератоза путем прямого стимулирования рецепторов к ИЛ-1α на кератиноцитах и стимулирует высвобождение других биологически активных молекул (например, сосудистого эндотелиального фактора роста и белка, связывающего ретиноевую кислоту). Кроме того, установлено, что *P. acnes* продуцируют вазоактивные амины, подобные гистамину, которые усиливают воспаление. Провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в результате чего из арахидоновой кислоты образуется главный медиатор воспаления — лейкотриен B_4 ($ЛТВ_4$), который стимулирует клетки Лангерганса, нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота (NO). Разрушение стенки СЖ с выходом ее содержимого в дерму обусловливает картину воспаления, что проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист [1, 7].

Высыпания акне представлены ложнополиморфной сыпью, которой свойственна четкая стадийность в эволюции элементов. Первоначальные изменения кожи при акне представлены открытыми или закрытыми комедонами (по уровню обтурации протока СВФ). Комедон является «слепком» протока СВФ, состоящим из отторгшихся корнеоцитов и микроорганизмов, склеенных кожным салом. Открытые комедоны в отличие от закрытых примерно в 80% случаев самостоятельно и бесследно разрешаются. Присоединение воспалительной реакции в окружности комедона приводит к его разрушению и последующему формированию папулы, а затем пустулы. Развитие воспалительной реакции в дерме ведет к образованию узлов, а при их нагнаивании — кист. Разрешение комедонов, папул и пустул происходит бесследно. Узлы и кисты оставляют очаги диспигментации, и в зависимости от фибропластического ответа кожи — гипо-, гипертрофические или келоидные рубцы.

Для оценки степени тяжести акне на практике наиболее удобна классификация, предложенная Американской академией дерматологии (в нашей количественной модификации):

— I степень — характеризуется наличием комедонов (открытых и закрытых) и до 10 папул;

— II степень — комедоны, папулы, до 5 пустул;

— III степень — комедоны, папуло-пустулезная сыпь, до 5 узлов;

— IV степень — отличается выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист [7].

Применяемые противоугревые средства представлены как системными, так и местными препаратами, действующими преимущественно на какой-то один фактор патогенеза акне. Наружные противоугревые средства (ретиноиды и ретиноидоподобные вещества, азелаиновая кислота, бензоила пероксид, антибактериальные препараты) независимо от продолжительности терапии не позволяют добиться состояния клинического излечения или продолжительной ремиссии. Среди препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, наиболее широко применяемыми являются комбинированные оральные контрацептивы с зарегистрированным противоугревым действием, среди которых в последнее время предпочтение отдается монофазным микродозированным препаратам с содержанием этинилэстрадиола 0,02 мг и гестогеном дроспиреноном (производное спиронолактона), обладающим антиандрогенным действием и антиминералкортикоидной активностью (Джес, «Байер», Германия) [3]. Этот системный противоугревой метод показан только женщинам с легкой и среднетяжелой формами акне, в том числе с явлениями предменструального обострения процесса, и при отсутствии противопоказаний позволяет добиться выраженного результата после 6 мес лечения. Однако имеющиеся противопоказания со стороны других систем организма и образ жизни (например, курение) ряда пациенток ограничивают применение данного метода. Непродолжительная ремиссия процесса после курса антиандрогенными препаратами может быть обусловлена наличием в организме женщины источников дополнительного количества андрогенов (абсолютная ГА), что диктует целесообразность наблюдения за данными пациентками гинеколога-эндокринолога, а патологию их кожи следует расце-

нивать не как вульгарное акне, а как акнеподобные высыпания.

Единственным методом в арсенале дерматовенеролога, заинтересованного в излечении больного акне (вне зависимости от пола, тяжести и распространенности высыпаний), а не желающего достичь только перманентного «косметического» эффекта наружными средствами, является проведение курса терапии системным ретиноидом изотретиноином.

Применение ретиноидов в дерматологии имеет более чем полувековую историю. Препараты данной группы с успехом применяются при лечении акне, псориаза, розацеа, болезни Дарье, Т-клеточных лимфом кожи, сенильных комедонов, комедональных невусов, линейного бородавчатого невуса, подошвенных бородавок, псевдофолликулитов, большой группы заболеваний, связанных с нарушением процессов ороговения. Их используют для предупреждения и уменьшения размеров послеродовых «растяжек», морщин, солнечных ожогов, пигментных пятен, целлюлита, ускорения роста волос и ногтей. Показана эффективность ретиноидов у больных с атрофией кожи при длительном применении кортикостероидных мазей. Ретиноиды показаны при предраковых состояниях, онкологических заболеваниях кожи, слизистых оболочек, крови и молочной железы. Обнаружено свойство ретиноидов ослаблять побочные эффекты цитостатиков и повышать иммунитет. Установлено, что витамин А препятствует образованию язв и возникновению желудочных кровотечений. Имеются сведения о сердечно-сосудистом препарате, содержащем высокие концентрации витаминов А и Е [6, 8].

Ретиноидами (*лат.* retina — сетчатка, oid — производное чего-либо) называются любые агенты, способные вызывать специфические биологические ответы в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты (Sporn, 1976). Биологические эффекты ретиноидов заключаются в их участии в дифференцировке тканей (особенно эпителиальных), воздействии на процессы роста и развития организма в целом, осуществлении функции зрения, регуляции репродуктивной функции.

В 1962 г. Stüttgen обнаружил, что местное применение третиноина (транс-ретиноевая кислота — тРК) эффективно при многих дерматозах. Он также предположил, что третиноин образуется за счет окисления ретинола и высокие дозы принятого внутрь витамина А более эффективны, чем местное применение третиноина. Позже Beer подтвердил эти предположения, но местная форма третиноина не нашла широкого применения из-за его высокой концентрации (0,3%), которая вызывала сильное раздражение кожи. В 1969 г. A. Kligman сообщил, что третиноин эффективен при акне и впервые попытался объяснить его механизм действия в виде усиления пролиферации и ускорения десквамации кератиноцитов протока СВФ. В 1974 г. участники международного конгресса по изучению ретиноидов сообщили о подающих надежды терапевтических результатах применения третиноина при акне, ихтиозе, гиперкератозах, псориазе, красном плоском лишае, бородавках, актиническом кератозе и немеланомных раках кожи, что явилось началом эры ретиноидной терапии [6, 7].

Успехи в использовании местных форм ретиноидов вдохновили исследователей на поиски препаратов для приема внутрь. Так, в начале 80-х годов XX века был синтезирован изомер третиноина – изотретиноин (13цРК) и ароматический ретиноид — этретинат, которые революционизировали лечение тяжелых форм акне и псориаза соответственно.

С биохимических позиций действие ретиноидов при поражениях кожи и, в частности, акне объясняется следующим образом. Витамин А играет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки структур эпидермиса (рис. 1, а). Поступив в организм, молекула витамина А гидролизуется до транс-ретинола (тР) и какой-либо жирной кислоты (чаще всего витамин А является эфиром тР и пальмитиновой кислоты). β-Каротин состоит из двух молекул ретинола и содержится в зеленых и желто-оранжевых фруктах и овощах (рис. 1, б). В кукурузе содержится аналог β-каротина — зеаксантин, в красных морепродуктах (раки, креветки) — астаксантин. Ферментами кишечника β-каротин гидролизуется до тР и 14-гидрокси-4,14-ретроретинола, который затем восстанавливается и изомеризуется в тР. Таким образом, эфиры тР (витамин А) и β-каротин являются двумя важными молекулами-предшественниками тР в диете. Являясь гидрофобной молекулой, после всасывания в кишечнике ретинол в плазме крови связывается с ретинолсвязывающим белком, который транспортирует его в клетку. В клетке тР может эстерифицироваться в неактивные компоненты – эфиры, или окисляться до тРК, которая постоянно изомеризуется, переходя в 9-цис-ретиноевую кислоту (9цРК) или в 13цРК. Образуясь в одной клетке, тРК, 9цРК и 13цРК при помощи транспортного белка, связывающего ретиноевую кислоту, могут транспортироваться в другую. В коже часть тРК, 9цРК и 13цРК с помощью цитохрома Р-450 окисляется в более полярные, но неактивные 4-гидроксипроизводные (4-ОН). Цитохром Р-450 инактивируется кетоконазолом и лиарозолом, применение которых позволяет поддерживать высокие концентрации активных изомеров РА в коже более длительное время. Дальнейшее окисление 4-гидрокси-форм тРК, 9цРК и 13цРК (4ОН-тРК, 4ОН-9цРК, 4ОН-13цРК) переводит их в самые активные метаболиты ретиноевой кислоты – 4-оксо-ретиноевую кислоту (4о-РК), 4-оксо-9-цис-ретиноевую кислоту (4о-9цРК) и 4-оксо-13-цис-ретиноевую кислоту (4о-13цРК) (рис. 2). 4о-9цРК является самым стабильным (рис.

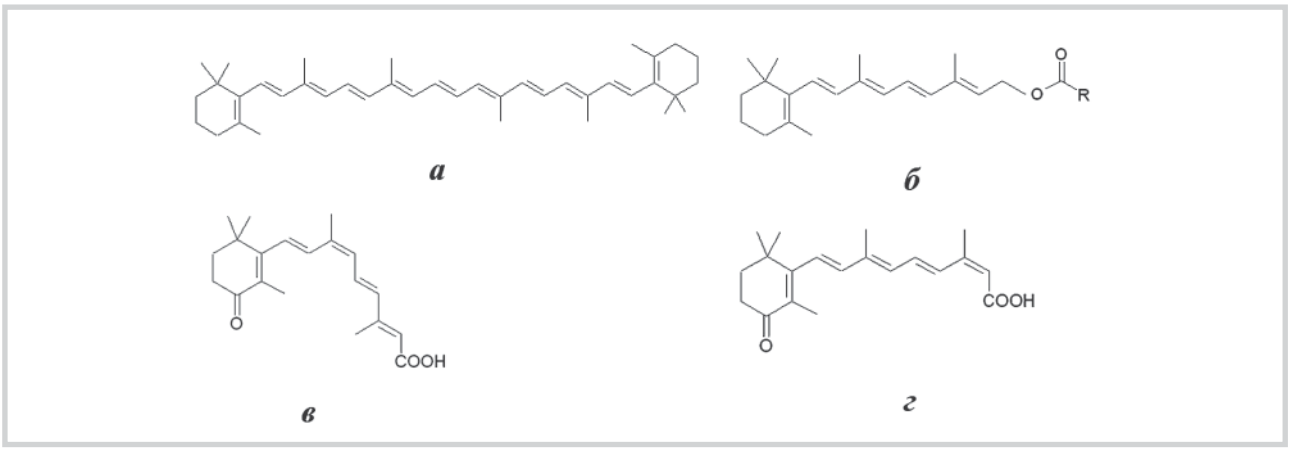

Рис. 1. **Структурные формулы основных ретиноидов.**

а — витамин А, б — β-каротин, в — 4-оксо-9-цис-ретиноевая кислота, г — 4-оксо-13-цис-ретиноевая кислота.

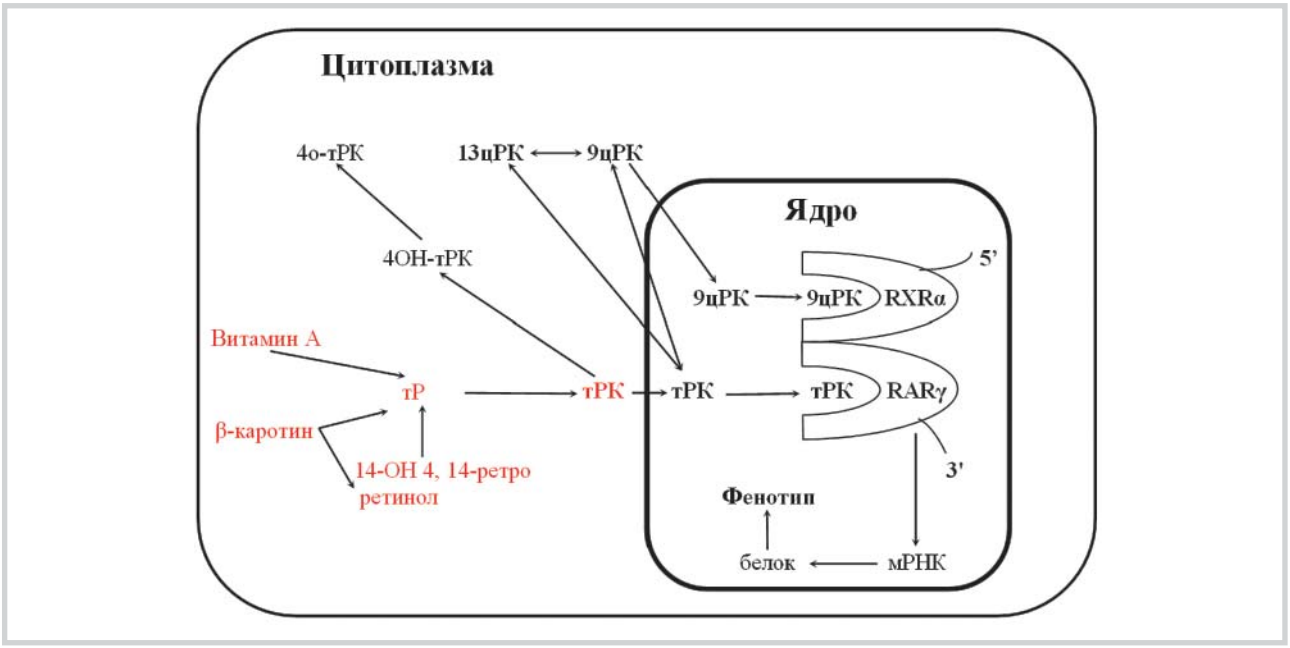

Рис. 2. **Клеточный метаболизм ретиноидов и молекулярные механизмы активации ретиноидных рецепторов.**

4о-тРК — 4-оксо-транс-ретиноевая кислота, 4ОН-тРК — 4-гидрокси-транс-ретиноевая кислота, тРК — транс-ретиноевая кислота, 9цРК — 9-цис-ретиноевая кислота, 13цРК — 13-цис-ретиноевая кислота. RAR-γ — рецептор типа γ для трансизомеров ретиноевой кислоты, RXR-α — рецептор типа α для 9-цис-изомеров ретиноевой кислоты. Красным выделены соединения, образующиеся в организме в норме.

1, в), а 4о-13цРК – самым активным производным ретинола (рис. 1, г). Таким образом, одна молекула витамина А в организме является предшественником одной молекулы ретинола, а одна молекула β-каротина способна генерировать две молекулы (рис. 2) [4, 10, 13, 14, 16].

В 1987 г. с открытием ядерных рецепторов к ретиноевой кислоте началась эра изучения молекулярных механизмов действия ретиноидов. Ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте (Retinoic Acid Receptor — RAR_s) представляют собой димерные белки, одним из компонентов которых всегда является ядерный рецептор RXR-α (Retinoic X (неизвестные) Receptor). В зависимости от разновидности второго белка, лигандами к которому являются тРК, витамин D, тироксин и медиаторы воспаления, существуют четыре разновидности димеров. Для активации димерного рецептора необходимо одновременное взаимодействие двух лигандов с соответствующими рецепторными участками (рис. 3). Выделяют три подтипа RAR_s (α-, β- и γ-RAR), лигандами для которых выступают тРК, 13цРК и их 4-оксометаболиты. Позднее RAR_s были открыты RXR_s (α-, β- и γ-RXR), с которыми связываются молекулы-

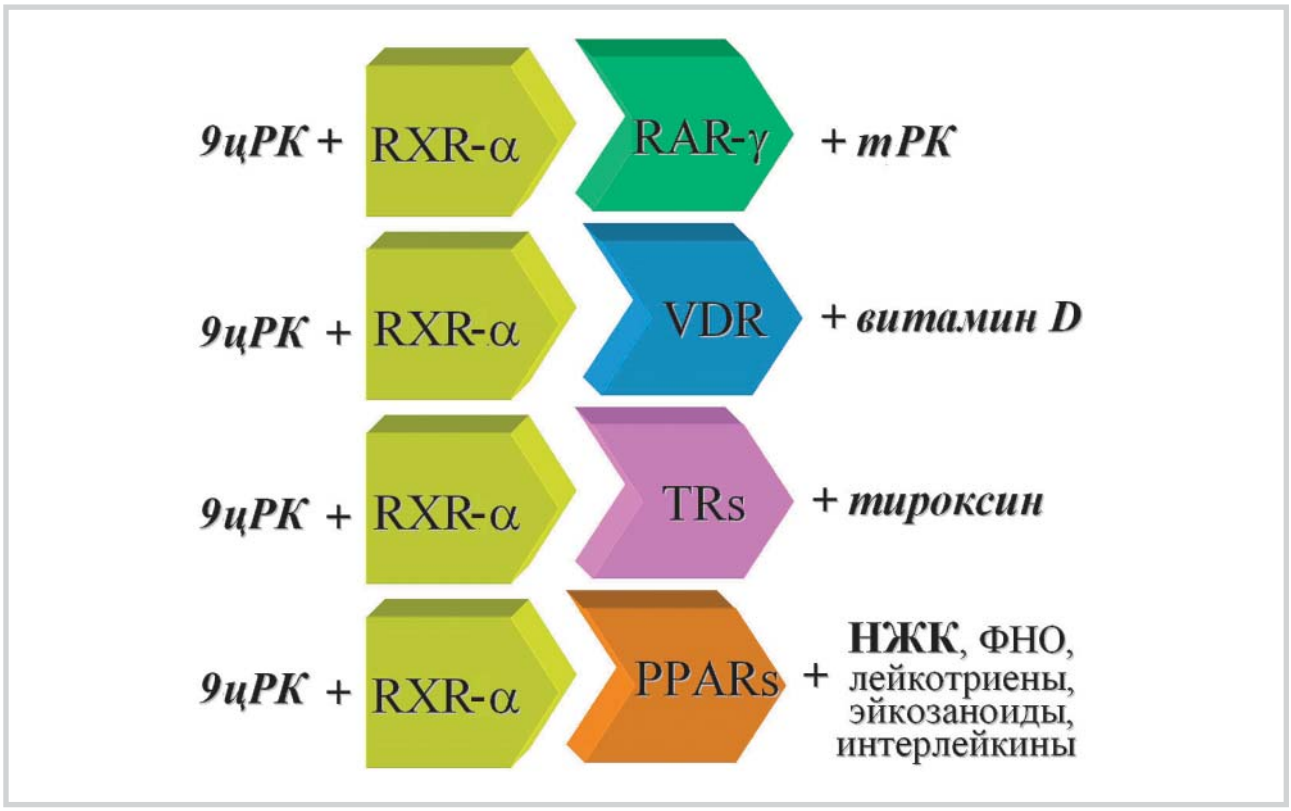

***Рис. 3*. Ретиноидные рецепторы-димеры и их лиганды.**

рексиноиды (9цРК и 4о-9цРК). После активации димерный комплекс связывается с определенной нуклеотидной последовательностью ДНК, результатом чего является повышение синтеза белка-регулятора транскрипции гена, отвечающего за пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов или СЖ. RAR-β у человека отсутствуют, на долю RAR-γ приходится 87% всех RAR, а RAR-α – 13 %. В коже человека количество всех типов RXR_s превышает таковое RAR_s в 5 раз и на 90% они представлены RXR-α (рис. 4). Нормализация процесса кератинизации и усиление десквамации кератиноцитов в infrainfundibulum СВФ происходит за счет связывания ретиноидов с RAR-γ, а воздействием на RAR-α кератиноцитов acroinfundibulum и эпидермиса объясняются побочные реакции. В себоцитах, наоборот, преобладают RXR-α, стимуляция которых приводит к апоптозу себоцитов и как следствие — к уменьшению салообразования [6, 9, 15].

В течение примерно 1-го месяца использования как местных, так и системных ретиноидов неизбежным является появление симптомов так называемого ретиноидного дерматита (РД) в виде эритемы, шелушения кожи, чувства жжения, появления новых высыпаний. Явления РД объясняются тремя факторами. Во-первых, проявления симптомов РД особенно выражены при использовании препаратов — производных третиноина и изотретиноина, которые провоцируют РД, стимулируя RAR-α на поверхности кожи. Во-вторых, явления РД особенно выражены в весенне-летнее время, когда отмечается наибольшая солнечная нагрузка на кожу. Ультрафиолетовые лучи, вызывая простой контактный дерматит, потенцируют побочные явления ретиноидов, что проявляется в виде эритемы и шелушения. Этот факт диктует необходимость использования фотозащитных средств серии лечебной косметики в период лечения ретиноидами. В-третьих, по-видимому, ретиноиды и их синтетические аналоги (в том числе адапален) являются частичными агонистами RAR_s и RXR_s, т.е. в присутствии другого лиганда (полного агониста этих рецепторов) они ведут себя как антагонисты и биологический эффект извращается или полностью отсутствует, а при отсутствии естественного агониста ретиноиды стимулируют RAR_s и RXR_s со 100% биологическим эффектом. Нам представляется вероятным, что полным агонистом RAR_s и RXR_s является ЛК. В первые недели лечения как системными, так и местными ретиноидами неизбежно обострение процесса в виде увеличения количества высыпаний, появления эритемы, сухости, шелушения и чувства жжения. Возникновение этих реакций объясняется тем, что в присутствии даже небольшого количества ЛК проникшие в кожу ретиноиды в виде лекарств ведут себя как антагонисты и блокируют RAR_s и RXR_s. В от-

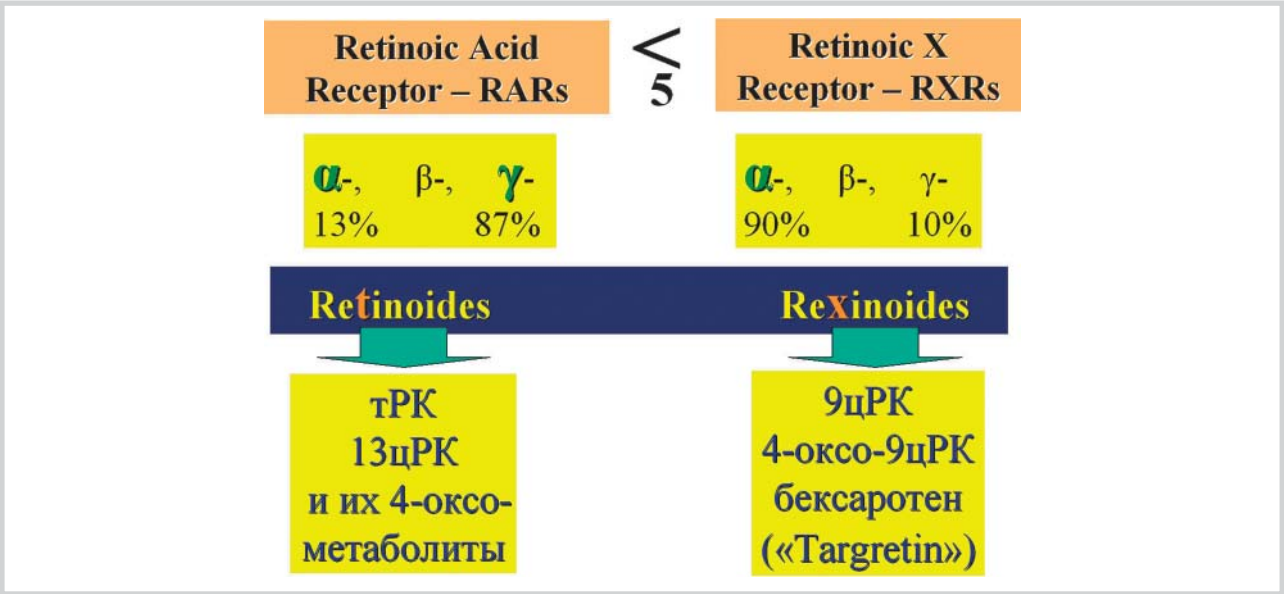

Рис. 4. **Разновидности ретиноид-чувствительных рецепторов.**

вет на блокаду рецепторов и отсутствие биологического эффекта клетка начинает экспрессировать дополнительное количество ядерных RAR_s и RXR_s. Через некоторое время при продолжении лечения ретиноидами их концентрация в коже, по-видимому, становится несоизмеримо большей по сравнению с концентрацией ЛК, а значительно увеличившееся количество RAR_s и RXR_s позволяет ретиноидам проявить себя в качестве полных агонистов последних, полностью имитируя ЛК [5].

С 1968 г. были синтезированы и апробированы на способность вызывать биологические ответы в организме животных и человека более 1500 ретиноидов, однако только несколько десятков из них в настоящее время используются в медицинской практике (дерматология, косметология, онкология). Все ретиноиды Vahlquist предлагает подразделять по генерациям на четыре поколения. К I поколению относят истинные ретиноиды – производные ретиноевой кислоты – ретинол, ретиналь, тРК (третиноин), 13цРК (изотретиноин), 9цРК (алитретиноин). Изотретиноин в местных формах выпускается под названиями изотрекс, ретиноевая мазь, ретасол раствор и в комбинации с эритромицином как изотрексин. Но более всего 13цРК популярен как системный ретиноид для лечения акне. Ко II поколению ретиноидов относят вещества с одним ароматическим кольцом в структуре (моноароматические) — ацитретин (неотигазон), применяемые в качестве системных препаратов для лечения псориаза и дерматозов, сопровождающихся явлениями гиперкератоза. К III поколению относят полиароматические соединения, в частности бексаротен (таргретин), используемые в онкологической практике. В последнюю IV генерацию ретиноидов вошли два синтезированных вещества с ретиноидоподобным действием — тазаротен в виде 0,05 и 0,1% геля для лечения псориаза, а также 0,1% гель/крем адапален для терапии акне [1, 2, 7].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке системный 13цРК для лечения акне представлен препаратом *Акнекутан**, который характеризуется высокой клинической эффективностью, повышенной биодоступностью, высоким профилем системной безопасности, а также фармакоэкономическими преимуществами по сравнению со своими предшественниками.

Препарат выпускается в капсулах по 8 и 16 мг. Инновационная технология Lidose, используемая при производстве препарата, позволила достичь увеличения растворенной фракции 13цРК на 13,5% по сравнению с препаратами-предшественниками *Акнекутана*, что привело к повышению биодоступности изотретиноина на 20%, и, как следствие, позволило увеличить коэффициент полезного действия препарата, снизить разовую и курсовую дозы, а также уменьшить частоту и выраженность побочных явлений.

Являясь жирорастворимой молекулой, 13цРК практически не всасывается из кишечника при отсутствии липидов, что диктовало необходимость приема старых препаратов на основе 13цРК в конце приема пищи, содержащей растительные или животные жиры. При использовании технологии Lidose растворенная часть 13цРК в препарате *Акнекутан* составляет около 55%, а его биодоступность

*В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMS S.A.».

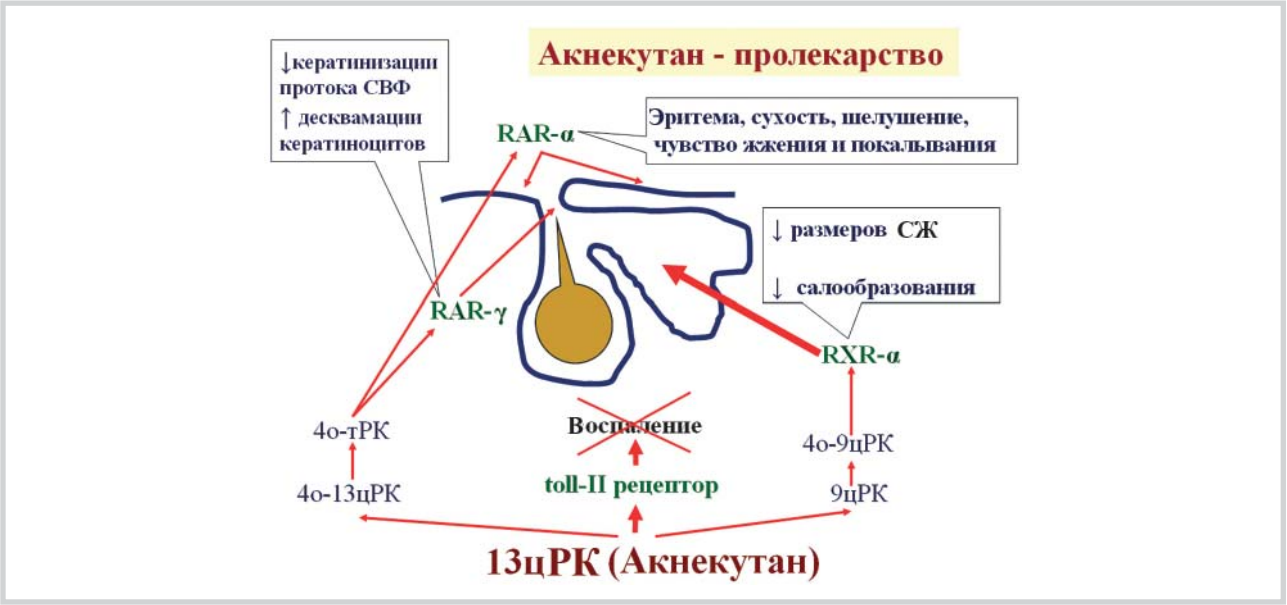

***Рис. 5*. Механизм действия препарата *Акнекутан* при акне.**

при приеме натощак увеличилась в 2 раза по сравнению с таковой препаратов-предшественников [11, 12, 17].

Несмотря на то что *Акнекутан* является единственным противоугревым средством, обладающим почти 100% клинической эффективностью при акне любой тяжести и распространенности, его назначение ограничивается инструкцией по применению препарата тяжелыми формами процесса (конглобатное акне, рецидивирующее акне, акне, приводящее к тяжелым психоэмоциональным нарушениям, а также устойчивое к традиционным методам лечения).

Молекула *Акнекутана* (13цРК) является пролекарством. Попав в организм, 13цРК всасывается в кишечнике и разносится в связанном состоянии с транспортным белком кровью по организму. Клиническая эффективность *Акнекутана* объясняется его внутриклеточной изомеризацией в две основные молекулы — тРК и 9цРК, которые затем окисляются до метаболитов: самого активного — 4о-13цРК и самого стабильного — 4о-9цРК. Выраженное себостатическое действие (снижение секреции кожного сала и уменьшение размеров СЖ) объясняется воздействием 4о-9цРК на рецепторы RXR-α себоцитов. Влияние *Акнекутана* на комедоны объясняется воздействием на процессы дифференцировки и кератинизации корнеоцитов протока СВФ (благодаря связыванию тРК и 4о-13цРК с RAR-γ). Подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и $ЛТВ_4$ за счет блокады toll-рецепторов 2-го типа на поверхности иммунокомпетентных клеток, *Акнекутан* оказывает выраженное влияние на воспалительные элементы, а восстановление аэрации в протоке СВФ и уменьшение кожного сала как питательной среды для факультативных анаэробов реализует косвенное бактериостатическое действие препарата (рис. 5).

До начала терапии препаратом *Акнекутан* каждый месяц в процессе лечения и по его окончании пациентам необходимо проводить биохимический анализ крови для определения сохранности дезинтоксикационной функции печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), липидного профиля (общие триглицериды и общий холестерин) и почечного клиренса (креатинин). Поскольку системный 13цРК может оказать негативное влияние на плод (тератогенный эффект), женщинам детородного периода до начала терапии, в конце каждого месяца и через 1 мес после завершения курса лечения необходимо делать тест на беременность, а также брать с них расписку об их обязанности использовать на протяжении всего курса и через 1 мес два метода контрацепции (гормональный и барьерный или химический). По параметрам системной безопасности предпочтение среди оральных контрацептивов следует отдавать дроспиренонсодержащим препаратам (джес, ярина), так как данный гестаген является метаболитически нейтральным и не изменяет липидно-холестериновый профиль женщины, чем исключается потенцирование данного побочного явления системного 13цРК. Лечение женщин начинают с 1-го дня ближайшего менструального цикла при отрицательном результате теста на беременность. Среди дерматологов бытует ложное представление о тератогенном эффекте 13цРК в течение продолжительного срока после окончания его приема, что было ошибочно перенесено с ароматических ретиноидов (тигазон, неотигазон), использующихся при лечении псориаза. Обоснование продолжительности срока отказа от

беременности после окончания курса лечения *Акнекутаном* и неотигазоном следует из фармакокинетики этих препаратов. Для выведения 99% препарата из организма необходимо время, равное 7 периодам его полураспада, что для *Акнекутана* составляет 15 дней, а для неотигазона — 2 года. По этическим соображениям применение ароматических ретиноидов в терапии псориаза у женщин запрещено в Японии, а для комбинированной методики лечения псориаза ретиноидом и узкополосным УФ рекомендован 13цРК.

Препарат *Акнекутан* применяют для лечения акне в суточной дозировке 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела больного 1 или 2 раза в сутки желательно в конце приема пищи. Использование более низких суточных дозировок препарата (менее 0,4 мг/кг) сопряжено с высоким риском последующего рецидива акне. Оптимальный результат терапии достигается по достижении суммарной дозы (СД) препарата в организме, равной 100—120 мг на 1 кг массы тела больного. Превышение СД 120 мг/кг не оказывает более выраженного действия на акне, но сопряжено с высоким риском развития побочных реакций.

СД рассчитывается по формуле:

$$СД=30\cdot(d_1+...+d_i)/m,$$

где 30 – среднее число дней в месяце, d_1 и d_i — суточная доза препарата в 1-й и последующие (i) месяцы лечения, m — масса тела пациента.

Продолжительность лечения зависит от варьирования суточной дозы препарата на протяжении курса лечения, а также от порога СД. Так, продолжительность лечения при постоянной суточной дозе 0,4 мг/кг массы тела и СД 100 мг/кг составит 8 мес.

Противопоказаниями для назначения препарата *Акнекутан* являются беременность, кормление грудью, печеночная и почечная недостаточность, гипервитаминоз А, выраженная гиперлипидемия и гиперчувствительность к препарату. К концу 1-й недели терапии наряду со снижением себореи отмечается появление нежелательных реакций в виде умеренного хейлита и РД (чаще на лице и кистях), которые быстро нивелируются средствами лечебной косметики. К концу 2-й недели — выраженное уменьшение себореи может сочетаться с обострением акне. Очевидное уменьшение воспалительных изменений на лице наблюдается к концу 1-го месяца терапии, а на туловище — на 6–8-й неделе. Полный регресс высыпаний отмечается на 4—5-й месяц, а выздоровление наступает только по достижении СД, равной 100—120 мг/кг!

Согласно рекомендациям зарубежных коллег, а также основываясь на отечественном (в частности, личном) опыте, показаниями к терапии препаратом *Акнекутан* могут являться:

1) тяжелые формы акне (узловато-кистозное, конглобатное);

2) папуло-пустулезные акне средней тяжести, при которых несколько видов традиционной терапии были не эффективны;

3) папуло-пустулезные акне средней тяжести, при которых 2 или 3 раза отмечался хороший эффект от традиционной терапии, но после отмены или в ходе пероральной терапии быстро развивался рецидив;

4) обострение акне с выраженной склонностью к образованию рубцов;

5) депрессии и дисморфофобии при акне (в том числе и при акне легкой формы);

6) применение пероральных контрацептивов у женщин с акне с симптомами периферической ГА;

7) выраженная себорея.

Системный 13цРК прекрасно зарекомендовал себя при лечении не только типичных проявлений вульгарных угрей, но и таких акне-подобных состояний, как абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна, масляное акне, хлоракне, грамнегативный фолликулит, молниеносное акне (acne fulminans) и синдром Аперта (врожденная повышенная чувствительность тканей к нормальному уровню андрогенов, проявляющаяся тяжелыми кистозными акне и деформациями костей черепа, верхних и нижних конечностей). Отмечена высокая эффективность препарата при таких родственных акне состояниях, как розацеа (в том числе ее конглобатная разновидность и солидный персистирующий отек лица — болезнь Морбигана) и гнойный рецидивирующий гидраденит [1, 6, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В.П.* Акне вульгарные и розовые. М: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА 2003;160.
2. *Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами. М: Изд-во ФНПП «Ретиноиды» 2003.
3. *Иванов О.Л., Монахов С.А.* Бьюти контрацепция с косметическим эффектом. Новая аптека 2010; 5: 128—129.
4. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека. М: Мир 1993; 2: 205—220, 228—246.
5. *Монахов С.А.* Ретиноиды как частичные агонисты рецепторов RAR и RXR при акне. Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: Сборник тезисов. М: Русский врач 2004; 340—341.
6. *Самгин М.А., Монахов С.А.* Современный взгляд на терапию акне ретиноидами. Рос журн кожн и вен бол 2003; 5: 59—65.
7. *Самгин М.А., Монахов С.А.* Акне (лекция). Рос журн кожн и вен бол 2005; 3: 45—52.

8. *Amichai B., Grunwald M.H.* Isotretinoin in dermatology. J Dermatol Treat 2000; 11: 219—240.
9. *Bikers D.R.* Is isotretinoin a precursor? New results from experimental studies. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin». Ed. F. Hoffman-La Roche. Paris 2002.
10. *Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.L.* Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol 2000; 142: 6: 1084—1091.
11. Dates from registration file of the inthenlion. LABORATORIES SMB S.A.
12. ISOPK.03.04 Version 1.2003.
13. *Kang S., Voorhees J.J.* Topical retinoids. In: Dermatology in general medicine. 5th ed. Eds. N.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen, K. Wolf et al. New York: McGraw-Hill 1999; 2726—2732.
14. *Levin A.A., Sturzenbecker L.J., Kazmer S. et al.* 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR-α. Nature 1992; 355: 359—361.
15. *Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K. et al.* (eds.). Regulation of epidermal proliferation and differentiation. In: Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999; 80—82.
16. *Saurat J.-H.* Are isotretinoin metabolism and receptor binding important for acne therapy. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin». Eds. F. Hoffman—La Roche. Paris 2002.
17. SMB-ISO-SD011, Бельгия. Однократная доза, 2 схемы терапии, перекрестное рандоминизированное исследование, при условии приема препарата с пищей.
18. *Zouboulis C.C., Xia L., Akamatsu H. et al.* The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne. Dermatol Venereol 1998; 196: 1: 21—31.