Изотретиноин в терапии акне

С.А. МАСЮКОВА[1], Э.Г. САНАКОЕВА[2], И.В. ИЛЬИНА[1]

[1]Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО Московский государственный университет пищевых производств;
[2]Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

The application of isotretinoin for the treatment of acne

S.A. MASYUKOVA, E.G. SANAKOEVA, I.V. ILYINA

Institute of Advanced Medical Training, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Moscow State University of Food Production"; State Institute of Advanced Medical Training, Russian Ministry of Defense

Ключевые слова: акне, Акнекутан, лечение, биодоступность.

Key words: acne, Acnecutan, treatment, biological availability.

Акне (синоним — acne, acne vulgaris, угри) в настоящее время определяют как хроническое заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул и узлов [1—3].

Эпидемиология

Акне чрезвычайно распространены в подростковом возрасте и, по данным многочисленных исследований, составляют около 80% в большинстве стран мира. При этом 37% пациентов имеют разные клинические формы: от умеренной до средней — 17%, а на долю тяжелой степени приходится 20% всех случаев заболевания. Отмечены географические особенности и различия в распространенности акне: около 90% подростков зарегистрированы в Бельгии и Китае, 50% — в Великобритании и Перу. Распространенность от умеренной до тяжелой степени акне варьирует в разных странах от 14% в Иране до 48% в Сингапуре. У японцев и корейцев акне встречается реже и протекает в более легкой форме, чем у европейцев (1:3). Дебют заболевания у подростков начинается в 11 лет у девочек и в 12—13 лет мальчиков, но пик заболеваемости у большинства из них приходится на 16 лет. Рубцы наиболее распространены у испаноязычных американцев (около 20%), далее следуют азиаты (10%) и представители негроидной расы (5%). Узловато-кистозные формы обнаружены в 25% случаев у латиноамериканцев, в 18% — у лиц негроидной расы и в 10% — у выходцев из Азии [4, 5].

Патофизиология акне

Фундаментальные исследования последних лет расширили наши представления о патофизиологии акне. Ведущая роль в развитии заболевания отводится воспалению, обусловленному активацией врожденного иммунитета, которое предшествует фолликулярному гиперкератозу. При этом основными участниками воспаления являются активизация интерлейкина-1α (ИЛ-1α), принимающего участие в комедоногенезе, и *Propionibacterium acnes*, а также толл-рецепторы (TLRs) иммунных клеток и, соответственно, CD4-лимфоциты кожи. Отклонения в системе врожденного иммунного ответа организма и активация *P. acnes* играют ключевую роль не только в развитии воспалительного процесса, но и в стимуляции сальных желез (СЖ) и формировании комедонов (рис. 1).

TLRs являются главными компонентами системы врожденного иммунитета, которые специфически распознают *P. acne*. Они представлены на клетках разного типа — от эпителиальных до иммунокомпетентных. Компоненты клеточной стенки *P. acnes* связываются с Толл-подобными рецепторами на мембране макрофагов, что стимулирует выработку разных цитокинов. Иммунный ответ обеспечивается $CD4^+$-лимфоцитами, макрофагами и лейкоцитами, а продукция ими цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 активирует воспалительные сосудистые маркеры (молекулы адгезии и др.), что приводит к формированию воспаления, производ-

© Коллектив авторов, 2012
Klin Dermatol Venerol 2012;2:79

[1]e-mail: skin-net@mail.ru
[2]тел.: +7 (499) 168-9 578

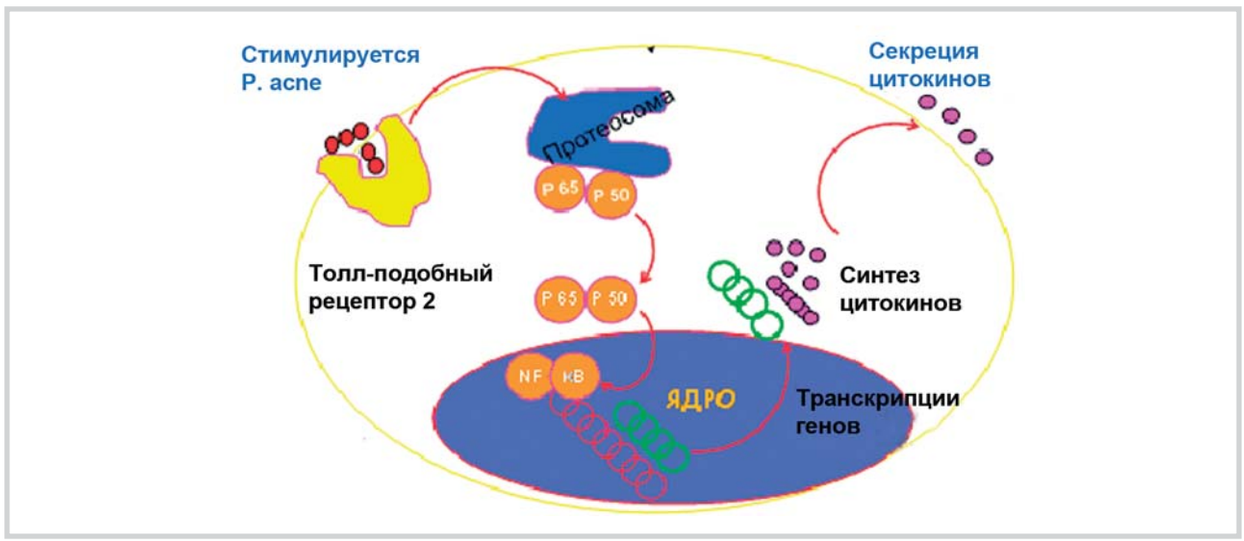

Рис. 1. **Реализация иммунного ответа при акне.**

ству антител и иммунологической памяти. При этом иммунные сдвиги и воспаление (по типу гиперчувствительности замедленного типа) происходят в СЖ до фолликулярной кератинизации [6, 7].

Общепризнанно, что кожа является андрогенчувствительным органом и дебют акне происходит на период пубертата в разгар дисбаланса регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в результате повышенной активности андрогенов, в частности 5 α-дегидротестостерона. Последний осуществляет развитие и регулирует салоотделение и таким образом играет определяющую роль в фолликулярной кератинизации протока СЖ. Кроме того, генетически детерминированный тип секреции СЖ, их андрогенная стимуляция приводят в дальнейшем к воспалению. Генетическим компонентом объясняются также и индивидуальные различия в предрасположенности к этим заболеваниям, определяющие разнообразие клинических форм и чувствительность к разным способам лечения.

У генетически предрасположенных лиц совместное действие андрогенов и RAR-рецепторов приводит к активизации работы СЖ и увеличению выработки кожного сала, а также изменению не только количества, но и состава кожного сала: нарушается соотношение между липопротеидами низкой и высокой плотности с преобладанием последних, уменьшается концентрация линолевой кислоты, что приводит к увеличению pH кожи и нарушению ее барьерных свойств. Роль стресса, курения и питания является предметом обсуждения. За последние годы появились публикации о роли пищевых продуктов, в частности молока, инсулин-подобного фактора роста (IGF1) и его рецептора (IGF-R), влияющего на регуляцию пролиферации кератиноцитов, которые играют также определенную роль в формировании патофизиологических механизмов при акне.

Клиническая картина

Развенчаны мифы и заблуждения о том, что развитие акне зависит от гигиены, возраста и сексуальной жизни. До настоящего времени в России нет общепринятой классификации. Развитие дерматоза наблюдается как у новорожденных, подростков, взрослых и сопровождается появлением невоспалительных и воспалительных акне-элементов. На этом принципе основана Американская классификация, адаптированная в России [8, 9]. Акне сопутствует пубертатному гормональному кризу и в силу своего незначительного проявления (комедоны, единичные пустулезные элементы) может самопрозвольно бесследно исчезать без лечения. «Клинические» акне сопровождаются разнообразными проявлениями и зависят от характера акне-элементов, распространенности, глубины поражения и длительности дерматоза. Клинические акне встречаются у 20% подростков, причем у 13% женщин и у 7% мужчин формируются стойкие акне-элементы, в основном на лице, туловище, особенно в поясничной области, нередко в процесс вовлекается и ягодичная область.

Основными предикторами возникновения заболевания являются избыточная продукция кожного сала (гиперсеборея), ранний возраст начала акне или после 17 лет, стресс, семейный анамнез (наличие акне у родственников первой степени родства; в 50—70% случаев у родителей) [3, 10]. Кроме того, у 15% юношей и 4% девушек наблюдаются конглобатные угри (КУ), клинические проявления которых не вызывают сомнения при постановке диагноза. Наиболее редкой клинической разновидностью являются *acne inversa,* которые имеют нетипичное

течение и необычную локализацию и характеризуются:

— рецидивирующим гидраденитом в подмышечных или паховых складках;

— себоцистоматозом, при котором формируются кисты СЖ на лице и волосистой части головы;

— хроническими гнойно-воспалительными процессами волосистой части головы, приводящими к рубцовой алопеции (абсцедирующий фолликулит и перифолликулит Гофмана);

— формированием кист в области межъягодичной складки.

В последние годы отмечается увеличение числа пациентов, имеющих в 20% случаев акне взрослых, встречающихся, по данным разных авторов, у 12—40% женщин и 3—8% мужчин, которые по клиническим проявлениям отличаются от подростковых акне. У них преобладают воспалительные акне-элементы (папулы, пустулы), а также микрокисты, которые, как правило, локализуются на подбородке (в виде подковы) с переходом на шею, грудь, спину. Обострения связывают с менструальным циклом, отменой контрацептивов, стрессом, курением у женщин и диетой с высоким содержанием простых сахаров, семейным анамнезом, а также использование косметики и воздействия солнечных лучей. Гиперандрогения у женщин нередко является причиной акне взрослых, что требует диагностического обследования и назначения антиандрогенной терапии по показаниям.

Алгоритм лечения

Лечение акне представляет определенные трудности, учитывая разнообразие клинических проявлений дерматоза. Регламентирующими документами при лечении акне являются Международные рекомендации 2002 г. (Париж), Клинические рекомендации по ведению больных акне Российского общества дерматовенерологов (2010), согласно которым ретиноиды системного и наружного применения и антибиотики являются базисными препаратами для лечения акне [1, 11].

Ретиноиды участвуют в регуляции транскрипции генов путем активации рецепторов, расположенных в ядре. Ретиноиды (лиганды) связываются с факторами транскрипции (рецепторами ядра), а образовавшийся комплекс лиганд–рецептор присоединяется к участку промоции соответствующего гена, в результате чего синтезируются вещества, обусловливающие как лечебное, так и побочное фармакологическое действие препарата. Ретиноиды модифицируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток кератиноцитов, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию, блокируют TLR2 моноцитов, предотвращая связывание с ними грамположительных микроорганизмов (в том числе *P. acnes*), и последующий выброс провоспалительных цитокинов (противовоспалительный эффект).

За счет этого снижается выработка кожного сала, облегчается его выделение, нормализуется состав, снижается воспалительная реакция вокруг желез. Ретиноиды тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков СЖ, образование детрита и облегчают его эвакуацию. Селективно связываясь с TLRs на ядерной мембране кератиноцитов, ретиноиды повышают дифференцировку кератиноцитов, уменьшают «сцепленность» кератиноцитов в устье сально-волосяных фолликулов, ускоряют их десквамацию. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в очаге достигается путем ингибирования ИЛ.

Изотретиноин (ИТ) в Европе применяют с 1971 г., а в России первое сообщение о его использовании при лечении КУ было опубликовано А.Л. Машкиллейсоном и соавт. в 1989 г. В настоящее время показания к применению ИТ расширяются и, кроме лечения КУ, включают также среднетяжелые формы, резистентные к терапии, грамотрицательный фолликулит, атипичные формы, а мини-дозы ИТ используют при более легких формах акне.

Для повышения биодоступности ИТ и уменьшения побочных эффектов в 2001 г. была синтезирована инновационная форма ИТ *Акнекутан** — запатентованная технология LIDOSE (Laboratoires SMB S.A., Бельгия), позволяющая сочетать твердую оболочку препарата с показателями усвояемости жидкой формы («Ядран», «Галенский Лабораторий», Хорватия).

LIDOSE — плотная желатиновая капсула, имеющая полужидкое или вязкое содержимое. При этом действующее вещество объединяется с амфифильными наполнителями, обладающими как гидрофильными, так и липофильными свойствами. ИТ плохо растворяется в жидкостях (воде), поэтому наполнителями в капсуле являются соевое масло, гелюцир и СПАН. Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляного разбавителя. Гелюцир — смесь эфиров, воскообразное вещество с амфифильными свойствами (растворитель и гидрофильное поверхностно-активное вещество). СПАН — смесь эфиров сорбита с жирными кислотами, стабилизатор суспензии.

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

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

его биодоступность. При контакте этой лекарственной формы с водой происходит быстрое растворение капсулы — высвобождается плотное жировое содержимое. ИТ выделяется из этого содержимого путем диффузии. 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 — 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. Технология производства *Акнекутана* позволяет снизить зависимость усвояемости ИТ от приема пищи. Это обеспечивает большую эффективность и надежность лечения при достижении требуемой концентрации препарата в организме [12]. Технология LIDOSE позволяет увеличить процент растворенной фракции ИТ в капсуле на 13,5%, что в свою очередь увеличивает усвояемость ИТ в желудочно-кишечном тракте, а его биодоступность повышается на 20%. Таким образом, достигается сокращение разовой и курсовой дозировки ИТ на 20%, что позволяет уменьшить число побочных эффектов с сохранением его эффективности. Препарат выпускается по 16 и 8 мг в желатиновых капсулах, содержащих ИТ.

Цель настоящего исследования — изучение безопасности и клинической эффективности препарата ИТ (*Акнекутан*) при лечении больных с разными клиническими формами акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Дизайн исследования представлен в таблице.

На каждого пациента составлялась индивидуальная карта, у всех было получено информированное согласие, а у женщин проведен тест на беременность и дано предупреждение о возможном тератогенном действии препарата. Во время 1-го визита на основании дерматоскопии определяли форму и степень тяжести заболевания. Всем пациентам проводилась дерматоскопия, что позволяло определить характер высыпаний (невоспалительные и воспалительные). У женщин по показаниям проводили также гормональное исследование с целью исключения гиперандрогении. Всем пациентам проводили биохимическое исследование крови до начала и в течение всего курса лечения ИТ.

На основании полученных результатов исследований определяли тактику лечения и суточную и курсовую дозу ИТ. Суточную дозу *Акнекутана* назначали из расчета 0,4—0,8 мг/кг массы тела. Для эффективной терапии *Акнекутаном* суммарная доза должна составлять 100–120 мг ИТ на 1 кг массы тела, продолжительность лечения 4—6 мес и более в зависимости от суточной дозы препарата, массы тела пациента, степени тяжести и распространенности процесса. Рекомендуется осуществлять прием *Акнекутана* во время ужина (при большой суточной дозе, например 0,75 мг/кг — 40 мг или 3 капсулы (16 мг+16 мг+8 мг), одну капсулу из них можно принимать во время завтрака, а при снижении дозы препарата — только в вечернее время). При определении суточной и курсовой дозы необходимо также учитывать тип (воспалительный, невоспалительный) и количество высыпаний, их величину и локализацию с обязательным контролем биохимических показателей крови до лечения и ежемесячно во время терапии. Перед началом лечения с пациентом необходимо провести беседу и предупредить о том, что курс длится не менее 4 мес с обязательным ежемесячным посещением специалиста с целью коррекции дозы препарата. Лечение не гарантировано, так как возможны повторные курсы, особенно у пациентов с конглобатными акне (рис. 2).

Под нашим наблюдением находились 83 пациента (46 женщин, 37 мужчин) с разными клиническими формами акне. Обыкновенные угри были у 29 пациентов (I степени тяжести, устойчивые к традиционной терапии — 10 случаев, II степени тяжести — 19), КУ — у 16, акне взрослых — у 23, фолликулиты волосистой части головы — у 6, абсцедирующий и подрывающий фолликулит Гоффмана — у 9 больных.

Возраст пациентов варьировал от 12 до 38 лет. В возрастной группе 10—15 лет были 10 (12,1%) пациентов, 16—20 лет — 25 (30,1%), 20—25 лет — 22 (26,5%) и старше 25 лет — 26 (31,3%).

Пациенты с длительностью заболевания до 1 года составили 10,8% (9 больных), 1—5 лет — 68,6% (57), 5—10 лет — 12,2% (10), более 10 лет — 8,4% (7).

Дизайн исследования

Время	Старт	1 мес	2 мес	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес	7 мес и более
Номер обследования	1	2	3	4	5	6	7	8 и более
Визит в клинику	+	+	+	+	+	+	+	+
Субъективная оценка состояния	+	+	+	+	+	+	+	+
Клиническое наблюдение	—	+	+	+	+	+	+	+
Назначение препарата	—	+	+	+	+	+	+	+
Наружная терапия (увлажнение)	—	+	+	+	+	+	+	+
Переносимость и побочные эффекты	—	+	+	+	+	+	+	+



Рис. 2. **Алгоритм обследования пациентов.**

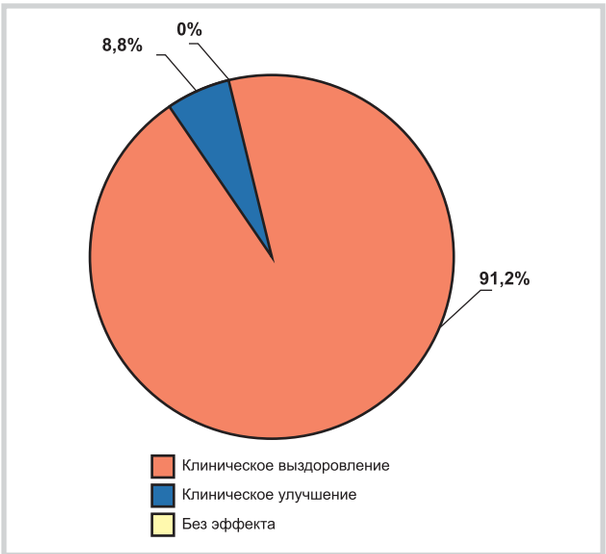

Рис. 3. **Распределение пациентов по эффективности лечения.**

У всех больных высыпания носили распространенный характер и локализовались на коже лица, верхней части груди и спины. Тяжелая форма заболевания наблюдалась у 28 (33,7%) больных, среднетяжелая — у 55 (66,3%). Оценка эффективности лечения *Акнекутаном* осуществлялась через 30±2, 90±3 и 150±3 сут путем подсчета воспалительных и невоспалительных элементов на коже лица и туловища. У всех пациентов до лечения и ежемесячно исследовали биохимические показатели крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, триглицериды, холестерин, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин), а также проводили общеклинические анализы крови и мочи. Клиническим выздоровлением считали полный регресс высыпаний.

Пациенты с тяжелой формой акне получали высокие суточные дозы *Акнекутана* (0,6—0,8 мг/кг в сутки), со среднетяжелой степенью тяжести – средние (0,4–0,6 мг/кг в сутки). Все больные принимали *Акнекутан* во время и/или после ужина до достижения курсовой дозы препарата 100—120 мг/кг. Длительность терапии варьировала от 4 до 7 мес (в среднем 6,3±0,6 мес).

До лечения *Акнекутаном* все пациенты получали разные виды терапии: 69% проходили лечение у косметологов («чистки», пилинги и др.), системные антибиотики применяли 9% больных, наружные препараты — 16% (азелаиновую кислоту — 6%, базирон — 6%, зинерит — 3%, куриозин — 7%).

Большинство пациентов имели сопутствующую патологию: гиперандрогению (17%), заболевания органов пищеварения (23%), ожирение (13%), хронический тонзиллит (28%). У 19% пациентов сопутствующей патологии не выявлено.

Жирную кожу имели 48 (57,9%) пациентов, комбинированную — 24 (28,9%) и сухую — 11 (13,2%).

Общая эффективность к концу лечения была следующей: клиническое выздоровление отмечено в 91,2% случаев, клиническое улучшение — в 8,8%, без эффекта — 0% (рис. 3).

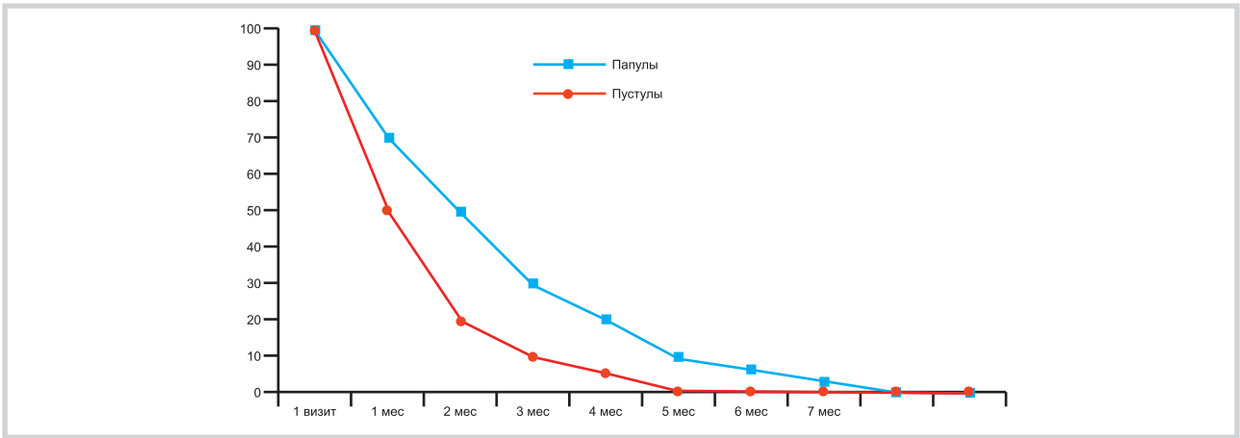

Рис. 4. **Динамика оценки воспалительных элементов в обеих группах.**



а

б

Рис. 5. **Обыкновенные угри.**
а — до лечения, б — через 3 мес после начала терапии.



а

б

Рис. 6. **Конглобатные угри.**
а — до лечения, б — через 5 мес после начала терапии.

При оценке динамики воспалительных элементов установлено, что у 50—70% пациентов пустулы и папулы разрешались к окончанию 1-го месяца лечения (рис. 4).

Клиническое выздоровление и разрешение воспалительных акне-элементов у пациента с обыкновенными угрями средней степени тяжести при лечении *Акнекутаном* наступило уже через 3 мес



а



б



в

Рис. 7. **Дерматоскопия.**

а — до лечения, б — через 5 мес после начала терапии, в — постакне.

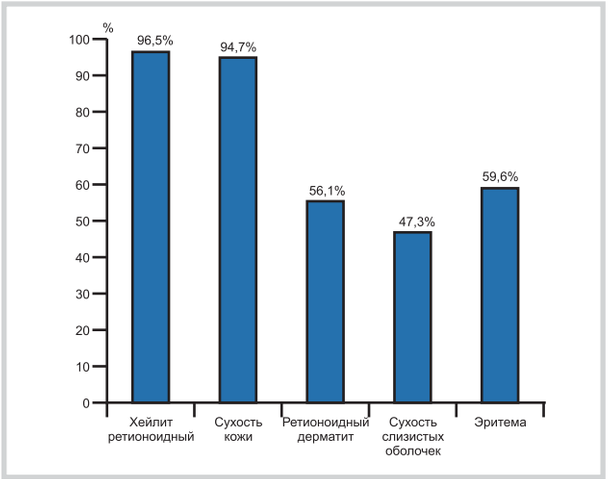

Рис. 8. **Побочные эффекты при приеме ретиноидов.**

(рис. 5). У пациентки с конглобатными угрями, по данным клинической оценки (рис. 6) и дерматоскопии до и после лечения (рис. 7), клиническое выздоровление наступило через 5 мес (см. рис. 6, б) с формированием атрофических рубцов — постакне (см. рис. 7, в). Побочные действия ретиноидов разной степени выраженности наблюдались у всех пациентов, принимавших *Акнекутан*. Наиболее часто встречались хейлит (у 96,5% больных), ксероз (сухость) кожи (у 94,7%), ретиноидный дерматит (у 56,1%), сухость слизистых оболочек (у 47,3%) и эритема (у 59,6% пациентов; рис. 8).

Выводы

Акнекутан является высокоэффективным препаратом для лечения пациентов с разными формами акне. При назначении *Акнекутана* клиническое выздоровление наступило у 91,2% больных к окончанию срока наблюдения. Полученные клинические результаты применения препарата *Акнекутан* указывают на высокий уровень его безопасности и переносимости. *Акнекутан* удобен в применении, хорошо переносится и может быть рекомендован для монотерапии разных клинических форм акне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское общество дерматовенерологов. Клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. А.А. Кубановой. М 2010; 21.
2. *Самцов А.В.* Акне и акнеформные дерматозы. М 2009; 32—45.
3. *Bhatia N.* Acne and Rosacea. Inflamatory mehcanism and their impact on therapy. 2010, Summer AAD, Symposium 012.
4. *Dreno B.* A therapeutic algorithm in acne: why? Ann Dermatol Venereol 2010; 137: Suppl 2: S66—S68.
5. *Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al.* Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 2003; 121: 1: 20—27.
6. *Kim J.* Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. Dermatology 2005; 211: 3: 193—198.
7. *Schittek B., Paulmann M., Senyurek I. et al.* The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. Infect Dis Drug Targ 2008; 8: 135—143.
8. *Адаскевич В.П.* Акне вульгарные и розовые. М 2005; 97.
9. *Plevig G., Kligman A.M.* Acne and rosacea. 3-rd. Ed. Germany (Berlin): Springer—Verlang 2000; 460.
10. *Oshsendorf F., Degilz K.* Drug therapy of acne. J Hautarzt 2008; 59: 7: 579—589.
11. *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: 31—37.
12. *Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А. и др.* Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. Клин дерматол и венерол 2010; 1: 74—78.