Ретиноиды в комплексной терапии хронических дерматозов

Е.В. ДВОРЯНКОВА[1], И.Г. СЕРГЕЕВА[4], Н.В. КОРОТАЕВА[2], Е.Е. АГАФОНОВА[3], И.М. КОРСУНСКАЯ[1]

[1]ЦТП ФХФ РАН, Москва; [2]Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии (филиал «Вешняковский»); [3]ГКБ №14 им. В.Г. Короленко, Москва; [4]Новосибирский государственный исследовательский университет

Retinoids in combination therapy for chronic dermatoses

E.V. DVORYANKOVA, I.G. SERGEYEVA, N.V. KOROTAYEVA, E.E. AGAFONOVA, I.M. KORSUNSKAYA

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow; Moscow Scientific-and-Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology (Veshnyaki Branch), Moscow; V.G. Korolenko City Clinical Hospital Fourteen, Moscow; Novosibirsk State Research University

Ключевые слова: ретиноиды, Акнекутан, акне, болезнь Дарье, ладонно-подошвенный псориаз.

Key words: retinoids, Acnecutan, acne, Darier's disease, psoriasis palmoplantaris.

При лечении ряда заболеваний кожи применяется витамин А, основным источником которого служат поступающие с пищей каротиноиды (провитамин А), содержащиеся во фруктах и овощах, а также эфиры ретинила, содержащиеся в животных продуктах, например в печени. Поступив с пищей, витамин А в плазме может подвергаться обратимому превращению в ретинальдегид, который в свою очередь необратимо окисляется в полностью трансретиноевую кислоту, содержание которой в норме в плазме составляет около 0,5—1,5 нг/мл. В дальнейшем под воздействием внутриклеточных изомераз некоторое количество полностью трансретиноевой кислоты превращается в 9- и 13-цис-ретиноевую кислоту.

Термином «ретиноиды» обозначают вещества, являющиеся производными витамина А, химически родственный ему класс соединений, а также синтетические производные, которые отличаются от структуры природного витамина А, однако обладают сходными механизмом действия и вызываемыми эффектами [1].

Молекула витамина А состоит из трех основных структурных компонентов: циклической концевой группы, полиеновой боковой цепи и полярной концевой группы. Каждый из этих компонентов может быть подвергнут модификации, что позволяет создать ряд синтетических ретиноидов и их аналогов, которые могут существенно отличаться от витамина А по своей токсичности, фармакологическому профилю и фармакокинетике. Однако из большого количества созданных ретиноидов стадии клинического применения достигли лишь несколько соединений, обладающих благоприятным терапевтическим индексом.

Витамин А и его синтетические и природные аналоги чрезвычайно важны для осуществления функции зрения, пролиферации и дифференцировки клеток, а также для эмбрионального морфогенеза [2]. Так, ретиноиды играют важную роль в процессах роста и участвуют в пространственной организации клеток. При этом данные соединения подавляют пролиферацию злокачественных клеток. Оказываемый ими антипролиферативный эффект носит прямой характер или является следствием дифференцировки и созревания клеток, при которой они теряют способность к пролиферации [3].

Участие ретиноидов в контроле клеточного роста и дифференциации зрелых тканей определяет их применение в дерматологической практике. Так, ретиноиды используют при лечении ряда хронических воспалительных заболеваний кожи, наследственных расстройств кератинизации, рака кожи, а также для уменьшения проявления признаков фотостарения кожи [4—7].

Ретиноиды участвуют в регуляции транскрипции генов путем активации рецепторов, расположенных в клеточном ядре. Эти вещества свободно диффундируют через клеточную мембрану и достигают ядра непосредственно или путем связывания со специфическими белками, например цитоплазматическим ретинолсвязывающим белком или цитоплазматическим белком, связывающим ретиноевую кислоту. Ретиноиды (лиганды) связываются с факторами транскрипции (рецепторы ядра), а затем образовавшийся комплекс «лиганд—рецептор» присоединяется к участку промоции соответствующего гена, в результате чего синтезируются вещества, об-

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;4:58

[1]e-mail: marykor@bk.ru
[2]тел.: (495) 770-09-50
[3]e-mail: gkb14@mosgorzdrav.ru
[4]e-mail: poly@admin.nsu.ru

условливающие фармакологическое действие, как лечебное, так и побочное. Активация ядерных рецепторов ретиноевой кислоты происходит после связывания ретиноевой кислоты с так называемым доменом E/F-рецептора. Активированные рецепторы ретиноевой кислоты связываются со специфическими сайтами ДНК, которые называются «элементами реакции на ретиноевую кислоту», выступая в качестве факторов транскрипции и в итоге контролируя экспрессию генов-мишеней [8].

Одним из наиболее востребованных в дерматологической практике эффектов ретиноидов является результат их действия при лечении акне. Способствуя нормализации дифференцировки кератиноцитов, они тормозят гиперпролиферацию эпителия в устьях выводных протоков сальных желез. В результате облегчается отток секрета сальных желез. Кроме того, ретиноиды угнетают выработку и способствуют нормализации состава кожного сала. Также данные препараты оказывают противовоспалительное и иммунотропное действие при гнойном воспалении путем ингибирования медиатора воспаления лейкотриена B4.

В дерматологической практике используются ретиноиды как для местного, так и для системного применения. Безусловно, для коррекции процессов фотостарения предпочтительно топическое назначение указанных средств. Однако при терапии дерматозов с большой площадью локализации или не отвечающих на лечение местными формами целесообразно использовать лекарственные формы системного воздействия [9].

Одним из наиболее успешно применяемых в терапии акне препаратов является *Акнекутан*, содержащий в качестве действующего вещества изотретиноин — стереоизомер полностью трансретиноевой кислоты (третиноина). Точный механизм действия изотретиноина не выявлен, однако установлено, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров. Кожное сало — основной субстрат для роста *Propionibacterium acnes*, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока. *Акнекутан* подавляет пролиферацию себоцитов и воздействует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулирует регенерационные процессы. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу [10]. Однако при назначении данного препарата следует учитывать особенность его взаимодействия с другими лекарственными средствами [5]. Так, одновременное применение *Акнекутана* с препаратами, повышающими фоточувствительность (сульфонамидами, тетрациклинами, тиазидными диуретиками) увеличивает риск возникновения солнечных ожогов, а тетрациклины — дополнительно и риск повышения внутричерепного давления. Одновременное применение *Акнекутана* с другими ретиноидами (ацитретином, третиноином, ретинолом, тазаротеном, адапаленом) повышает риск развития гипервитаминоза А. Изотретиноин может ослабить эффективность препаратов прогестерона, поэтому при его применении не следует пользоваться контрацептивными средствами, содержащими малые дозы прогестерона. Кроме того, сочетанное применение *Акнекутана* с местными кератолитическими препаратами для лечения акне может вызвать усиление местного раздражения.

Под нашим наблюдением находились 16 женщин в возрасте 19—27 лет с тяжелой и среднетяжелой формой акне. Все пациентки ранее с незначительным эффектом получали антибиотики системно и топические препараты. Прием *Акнекутана* в дозе 32 мг/сут начинали на 11-е сутки после получения отрицательного теста на беременность и месячного приема препарата ярина по схеме. В качестве средства ухода за проблемной кожей лица использовали серию Нормадерм. Уже через 4—5 нед комплексной терапии у всех пациенток отмечена положительная динамика: отсутствовали узлы, уменьшилось количество папулезных элементов. Это позволило на фоне приема препарата ярина уменьшить дозу *Акнекутана* до 16 или 8 мг/сут в зависимости от массы тела. Через 2 мес на коже лица оставались рубцовые изменения, единичные папулезные элементы, комедоны. Лечение рекомендовано было продолжить: *Акнекутан* 8 мг через сутки в течение 1 мес, далее *Акнекутан* 8 мг 1 раз в неделю в течение 2—3 мес, препарат ярина в течение 3 мес по схеме.

Также под нашим наблюдением находились 4 пациентки с болезнью Дарье и 5 пациенток с ладонно-подошвенным псориазом. Все эти больные ранее получали неотигазон с положительным результатом, но были вынуждены прервать терапию, не достигнув значительных успехов, из-за появившихся осложнений. *Акнекутан* назначался им по представленной выше схеме.

В результате терапии клиническая ремиссия наступила у 11 пациенток с акне, а значительное улучшение — у 5. Переносимость *Акнекутана* была хорошей. Длительный прием малых доз *Акнекутана* не вызвал нежелательных побочных эффектов. В то же время прием комбинированных оральных контрацептивов обеспечивал отсутствие беременности и усиливал положительный эффект терапии акне. Сухость кожи нивелировалась топическим применением серии Нормадерм.

При болезни Дарье и ладонно-подошвенном псориазе положительная динамика отмечалась уже через 1 мес лечения. При этом доза *Акнекутана* в течение месяца составляла 8—32 мг в зависимости от массы тела. Приводим результаты нашего наблюдения.



а



б

Пациентка 58 лет: клинические проявления болезни Дарье до (а) и через 1 мес (б) терапии *Акнекутаном* (8 мг/сут).

Пациентка 58 лет обратилась с жалобами на высыпания на коже и зуд в местах высыпаний. *Из анамнеза*: больна с детства (с 8 лет), когда впервые появились высыпания на коже в области шеи. К 25 годам патологический процесс принял распространенный характер с вовлечением кожи в области шеи, спины и плечевого пояса. Процесс протекал хронически, периоды обострения сменялись кратковременными ремиссиями (не более 1—2 мес в год). Неоднократно проводилось стационарное лечение по поводу аллергического дерматита, нейродермита, экземы, болезни Дарье.

Из *сопутствующих заболеваний*: дорсопатия, вегетососудистая дистония, внутричерепная гипертензия, остеохондроз шейного отдела позвоночника.

Наследственность и аллергоанамнез не отягощены.

При осмотре: на коже в области складок (под молочными железами), боковых поверхностей туловища и в проекции подвздошной кости — множественные сгруппированные папулы, корки коричневато-розового цвета, эрозивные дефекты. Заподозрена болезнь Дарье. Для подтверждения клинического диагноза проведено патоморфологическое исследование с очага поражения с захватом клинически интактного участка кожи. *Гистологическая картина* соответствовала болезни Дарье. В эпидермисе обнаружены признаки дискератоза, очаговый гиперкератоз с кератотическими пробками, надбазальные внутриэпидермальные щели, выстланные клетками базального слоя с формированием папилломатоза; акантолитические клетки, вакуольная дистрофия клеток эпидермиса, в зонах гиперкератоза — округлые тельца (патологическое ороговение); в верхних отделах кожи — очаговая мононуклеарная инфильтрация.

На основании клинико-морфологической и патоморфологической картины пациентке выставлен диагноз болезнь Дарье.

Назначено лечение: *Акнекутан* 8 мг/сут.

Через 1 мес приема *Акнекутана* отмечен клинически положительный эффект: отсутствовали свежие высыпания, прекратились мокнутие и болезненность **(см. рисунок, а, б)**. Лечение было продолжено.

Таким образом, *Акнекутан* является высокоэффективным препаратом для лечения акне, болезни Дарье и ладонно-подошвенного псориаза, позволяющим быстро купировать острые явления воспаления и добиться более полного разрешения патологических симптомов, чем применение системных препаратов, обычно используемых при лечении указанных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gudas L.J., Sporn M.B., Roberts A.B.* Cellular biology and biochemistry of the retinoids. In: The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine. Eds. M.B. Sporn, A.B. Roberts, D.S. Goodman. 2 ed. New York: Raven Press 1994; 443—520.
2. *Ross S.A., McCaffery P.J., Drager U.C., De Luca L.M.* Retinoids in embryonal development. Physiol Rev 2000; 80: 1021—1054.
3. *Bollag W., Holdener E.E.* Retinoids in cancer prevention and therapy. Ann Oncol 1992; 3: 7: 513—526.
4. *Fritsch P.O.* Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 6: pt 2: S8—S14.
5. *Orfanos C.E., Schmidt H.W., Mahrle G. et al.* Retinoic acid in psoriasis: its value for topical therapy with and without corticosteroids. Clinical, histological and electron microscopical studies on forty-four hospitalized patients with extensive psoriasis. Br J Dermatol 1973; 88: 167—182.
6. *Orfanos C.E., Zouboulis C.C., Almond-Roesler B. et al.* Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs 1997; 53: 358—388.
7. *Thielitz A., Krautheim A., Gollnick H.* Update in retinoid therapy of acne. Dermatol Ther 2006; 19: 5: 272—279.
8. *Mangelsdorf D.J., Umesono K., Evans R.M.* The retinoid receptors. In: The Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine. Eds. M.B. Sporn, A.V. Roberts, D.S. Goodman. 2 ed. New York: Raven Press 1994; 319—350.
9. *Fisher G.J., Talwar H.S., Lin J., Voorhees J.J.* Molecular mechanisms of photoaging in human skin in vivo and their prevention by all-trans retinoic acid. Photochem Photobiol 1999; 69: 154—157.
10. *Layton A.* The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinol 2009; 1: 3: 162—169.