

Е.Н. Волкова¹, М.Л. Есимбиева¹, К.А. Ландышева¹,
С.В. Лебедева², И.В. Елистратова²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Главный военный клинический госпиталь внутренних
войск МВД России, Москва

Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения¹

Ключевые слова

Угревая болезнь, системная терапия, «Акнекутан»².

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» 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

¹ Клиническая дерматология и венерология. — 2011. — №1. — С. 59–63.

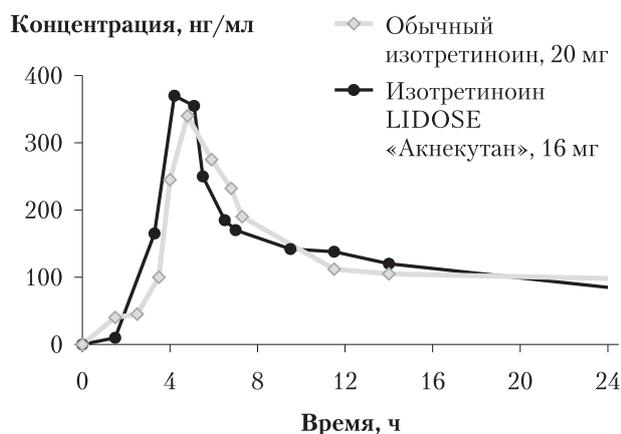
² В Украине препарат зарегистрирован под названием «Акнетин».

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 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).



| | Обычная форма ИТ | «Акнекутан» |
|--------------------------|------------------|--------------|
| AUC_{∞} , нг·ч/мл | 15138 ± 7591 | 14978 ± 5548 |
| AUC_{216} , нг·ч/мл | 2190 ± 896 | 2174 ± 621 |
| C_{max} , нг/мл | 285 ± 107 | 293 ± 99 |
| T_{max} , ч | 4 ± 2 | 5 ± 2 |
| $T_{1/2}$, ч | 32 ± 8 | 32 ± 7 |

Рис. 1. Исследование SMB-ISO-SS013

| Показатель сравнения | Обычная форма ИТ 20 мг | «Акнекутан» 16 мг | |
|---|------------------------|-------------------|---|
| Биодоступность | 12 мг | 12 мг | ➔ Снижение количества побочных эффектов |
| Не абсорбируется, но присутствует в пищеварительном канале | 8 мг | 4 мг | |
| Меньшая зависимость эффективности терапии от приема пищи | | | |
| Биодоступность | Обычная форма ИТ 20 мг | «Акнекутан» 16 мг | ➔ Достаточная эффективность лечения, меньшая зависимость от правильности приема препарата |
| При приеме с пищей | 12 мг | 12 мг | |
| При приеме без пищи | 4 мг | 8 мг | |

Рис. 2. Преимущества «Акнекутана»

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

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

| Возраст, годы | Мужчины | Женщины | Всего |
|---------------|---------|---------|-------------|
| 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 %) |

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 %) пациентов 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 свиде-

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

тельствуют 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 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 об-

следованы 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.

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

| Сопутствующие заболевания | Количество больных |
|-----------------------------------|--------------------|
| 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 | Количество больных |
|--------------------|--------------------|
| 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 | Количество больных |
|-------|--------------|--------------------|
| 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 %) |

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 пусту-

лы, 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 пациентки 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.

Список літератури

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.— P. S1–S37.
2. Hoeffler U. Enzymatic and hemolytic properties of *Propionibacterium acnes* and related bacteria // *J. Clin. Microbiol.*— 1977.— 6.— P. 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.— P. 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: synergism with IL-18 for IFN-gamma production // *J. Immunol.*— 1998.— 161.— P. 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.— P. 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.— P. 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.— P. 1226–1228.
9. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // *Exp. Dermatol.*— 2005.— 14.— P. 143–152.
10. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // *Dermatology.*— 1998.— 196.— P. 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 // *Dermatology.*— 2005.— 211.— P. 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.— P. 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.— P. 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, seborrheic and acne skin // *J. Inv. Dermatol.*— 1988.— 91.— P. 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.— P. 191–197.
16. Leyden J.J. Med Therapy for acne vulgaris // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— 336.— P. 1156–1162.
17. Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S. Activity of type 1,5 Alphasynthetase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis // *Br. J. Dermatol.*— 1997.— 136.— P. 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.— P. 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.— P. 997–1003. □