

С.А. Монахов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия

Радикальная терапия акне*

Ключевые слова

Акне, RAR, RXR, ретиноиды, изотретиноин, «Акнекутан»**.

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 прогрессивным 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 гипертрофических 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 использовались три термина для характеристики этих высыпаний. *Ionthos* — греческое слово, обозначающее «бородастый» 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 см²) насчитывается на коже лица, верхней половине туловища, волосистой части головы, области ушных раковин. СЖ крайне мало (менее 50 на см²) на тыльной стороне кистей и красной кайме губ. Количество активных СЖ в норме достигает 150–250 на см². Количество кожного сала, продуцируемого в норме, варьирует в пределах 60–90 · 10⁻⁶ г/см², 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 являются производными СЖ и эпидермиса и на 60% представлены триглицеридами, на 20–25% — эфирами воска, на 10–15% — скваленом, на 1–3% — эстерифици-

*Клиническая дерматология и венерология.— 2012.— № 1.— С. 39–48.

** В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.». Торговое наименование «Акнекутана» в Украине — «Акнетин».

рованными стеролами и на 0,5–2 % — свободным стеролом. Содержание свободных жирных кислот составляет 0–60 %.

До пубертатного периода секреция СЖ ничтожно 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 ($\frac{4}{5}$ 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 (адреногитальный 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 5 α -редуктазы 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 5 α -редуктазы 1-го типа, повышенная плотность ядерных ДГТ-рецепторов или увеличение свободной фракции тестостерона в крови как результат уменьшения синтеза СССРГ 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 *acroinfrainfundibulum* — формируется открытый комедон, черный цвет которого обусловлен продуктами окисления липидов кожного сала, в основном сквалена, а не меланином, как счита-

лось 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, факультативные анаэробы *P. acnes* и *P. granulosum*. Анаэробные условия в *infrainfundibulum* СВФ неприемлемы для аэробных бактерий, и поэтому стафилококк и микрококки локализируются *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) 1 α , 1 β и 8; фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), воздействуя на стенку СВФ, активируют процессы кератинизации, внося существенный вклад в реализацию фолликулярного гиперкератоза. Концентрация ИЛ-1 α в области открытых комедонов в 1000 раз превышает таковую на участках здоровой кожи. ИЛ-1 α активирует процессы гиперкератоза путем прямого стимулирования рецепторов к ИЛ-1 α 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 В₄ (ЛТВ₄), 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 обуславливает картину воспаления, что проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист [1, 7].

Высыпания акне представлены ложнопольморфной 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. При соединении 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 — гипогипертрофические 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 гестогенена дроспиренона (производное спиронолактона), обладающим антиандрогенным действием и антиминералкортикоидной активностью («Джес», «Байер», Германия) [3]. Этот системный проти-

воугревой 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 расценивать не как вульгарное акне, а как акнеподобные высыпания.

Единственным методом в арсенале дерматовенеролога, заинтересованного в излечении большого 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. Stittgen обнаружил, что местное применение третиноина (трансретиноевая 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 Веер 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. А. 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 трансретинола (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,

эфіри тР (вітамін А) і β-каротин являються двома важливими молекулами-предшественниками тР в дієті. Являясь гідрофобною молекулою, після всасування в кишечнику ретинол в плазмі крові зв'язується з ретинолзв'язуючим белком, який транспортує його в клітку. В клітці тР може естерифікуватися в неактивні компоненти — ефіри або окисляється до тРК, котра постійно ізомеризується, переходя в 9-цис-ретиноєву кислоту (9цРК) або в 13цРК. Образуясь в одній клітці, тРК, 9цРК і 13цРК при допомозі транспортного белку, зв'язуючого ретиноєву кислоту, можуть транспортуватися в другу. В шкірі часті тРК, 9цРК і 13цРК з допомогою цитохрому Р-450 окисляється в більш полярні, але неактивні 4-гідрокси-производные (4-ОН). Цитохром Р-450 інактивується кетоконазолом і ліарозолом, застосування котрих дозволяє підтримувати високі концентрації активних ізомерів РА в шкірі більш тривале час. Далі окислення 4-гідрокси-форм тРК, 9цРК і 13цРК (4ОН-тРК, 4ОН-9цРК, 4ОН-13цРК) переводить їх в самі активні метаболіти ретиноєвої кислоти — 4-оксо-ретиноєву кислоту (4о-РК), 4-оксо-9-цис-ретиноєву кислоту (4о-9цРК) і 4-оксо-13-цис-ретиноєву кислоту (4о-13цРК) (рис. 2). 4о-9цРК являється самим стабільним (рис. 1, в.), а 4о-13цРК — самим активним производним ретинола (рис. 1, г). Таким образом, одна молекула вітаміну А в організмі являється предшественником однієї молекули ретинола, а одна молекула β-каротина способна генерировать дві молекули (см. рис. 2) [4, 10, 13, 14, 16].

В 1987 г. с открытием ядерных рецепторов к ретиноєвій кислоті почалась ера вивчення молекулярних механізмів дії ретиноїдів. Ядерні рецептори к ретиноєвій кислоті (Retinoic Acid Receptor — RAR_s) представляють собою димерні белки, одним з компонентів котрих завжди являється ядерний рецептор RXR-α (Retinoic X (неизвестные) Receptor). В залежності від різновидності другого белку, лігандами к котрому являються тРК, вітамін D, тироксин і медиатори запалення, існують чотири різновидності димерів. Для активації димерного рецептора необхідно одночасне взаємодія двох лігандів з відповідними рецепторними участками (рис. 3). Виділяють три підтипа RAR_s (α-, β- і γ-RAR), лігандами для котрих виступають тРК, 13цРК і їх 4-оксо-метаболіти. Пізніше RAR_s були відкриті RXR_s (α-,β- і γ-RXR), з котрими зв'язуються молекули-рексиніди (9цРК і 4о-9цРК). Після активації димерний комплекс зв'язується з певною нуклеотидною послідовністю

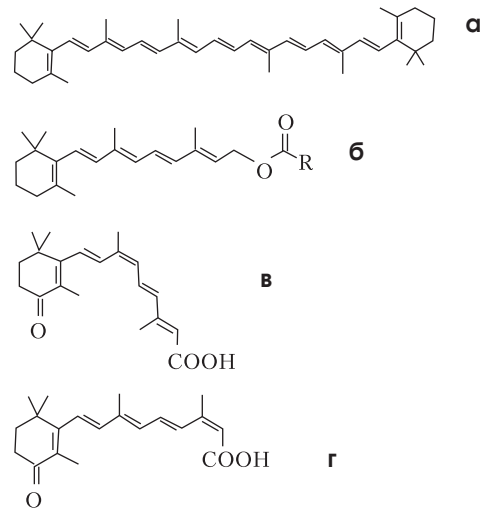


Рис. 1. Структурні формули основних ретиноїдів

а — вітамін А, б — β-каротин, в — 4-оксо-9-цис-ретиноєва кислота, г — 4-оксо-13-цис-ретиноєва кислота

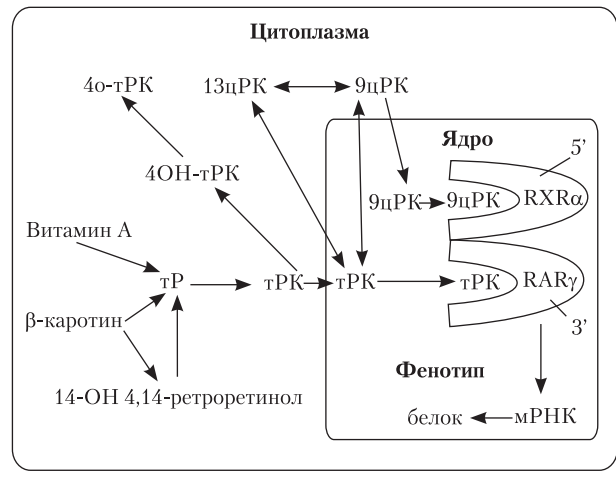


Рис. 2. Клеточный метаболизм ретиноїдів і молекулярні механізми активації ретиноїдних рецепторів

4о-тРК — 4-оксо-транс-ретиноєва кислота, 4ОН-тРК — 4-гідрокси-транс-ретиноєва кислота, тРК — транс-ретиноєва кислота, 9цРК — 9-цис-ретиноєва кислота, 13цРК — 13-цис-ретиноєва кислота. RAR-γ — рецептор типу γ для трансізомерів ретиноєвої кислоти, RXR-α — рецептор типу α для 9-цис-ізомерів ретиноєвої кислоти.

тью ДНК, результатом чого являється підвищення синтезу белку-регулятора транскрипції гена, відповідаючого за проліферацію і диференціювання кератиноцитів або СЖ. RAR-β у людини відсутній, на частку RAR-γ припадає 87 % всіх RAR, а RAR-α — 13 %. В шкірі людини кількість всіх типів RXR_s перевищує таке RAR_s в 5 разів і на 90 % вони представлені RXR-α (рис. 4). Нормалізація процесу кератинізації і посилення десквамації кератиноцитів в

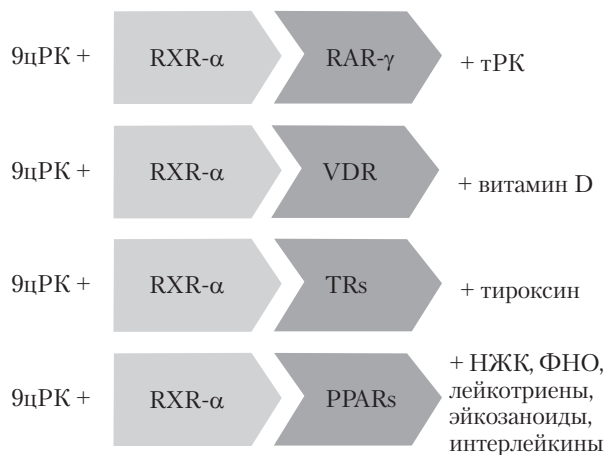


Рис. 3. Ретиноидные рецепторы-димеры и их лиганды

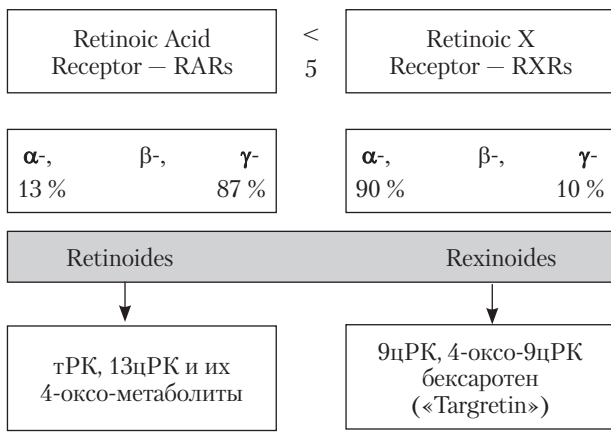


Рис. 4. Разновидности ретиноид-чувствительных рецепторов

infrafundibulum 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 и RXR 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 ответ 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, тПК (третиноин), 13цПК (изотретиноин), 9цПК (алитретиноин). Изотретиноин в местных формах выпускается под названиями «Изотрекс», ретиноевая мазь, «Ретасол» раствор и в комбинации с эритромицином как изотрексин. Но более всего 13цПК

популярен як системний ретиноїд для лікування акне. Ко II поколінню ретиноїдів відносять речовини з одним ароматичним кільцем в структурі (моноароматичні) — «Ацитретин» (неотигазон), застосовувані як системні препарати для лікування псоріаза і дерматозів, супроводжуваних явищами гіперкератоза. К III поколінню відносять поліароматичні сполучення, зокрема «Бексаротен» (таргретин), застосовувані в онкологічній практиці. В останню IV генерацію ретиноїдів увійшли два синтезовані речовини з ретиноїдоподібним дією — «Тазаротен» в формі 0,05 і 0,1 % гелю для лікування псоріаза, а також 0,1 % гелю/крему «Адапален» для терапії акне [1, 2, 7].

В наші часи на російському фармацевтичному ринку системний 13цРК для лікування акне представлений препаратом «Акнекутан», який характеризується високою клінічною ефективністю, підвищеною біодоступністю, високим профілем системної безпеки, а також фармако-економічними перевагами порівняно з своїми попередниками.

Препарат випускається в капсулах по 8 і 16 мг. Інноваційна технологія Lidose, застосовувана при виробництві препарату, дозволила досягти збільшення розчинної частини 13цРК на 13,5 % порівняно з препаратами-предшественниками «Акнекутана», що привело до підвищення біодоступності ізотретиноїна на 20 %, і, як наслідок, дозволило збільшити коефіцієнт корисної дії препарату, знизити разову і курсову дози, а також зменшити частоту і вираженість побічних явищ.

Вважаючись жирорастворимою молекулою, 13цРК практично не всмоктується з кишечника при відсутності ліпідів, що диктувало необхідність прийому старих препаратів на основі 13цРК в кінці прийому їжі, що містить рослинні або тваринні жири. При використанні технології Lidose розчинна частина 13цРК в препараті «Акнекутан» становить близько 55 %, а його біодоступність при прийомі натощак збільшилась в 2 рази порівняно з такою препаратів-предшественників [11, 12, 17].

Незважаючи на те, що «Акнекутан» є єдиним протиприщовим засобом, що володіє майже 100 % клінічною ефективністю при акне будь-якої тяжкості і поширеності, його застосування обмежується інструкцією по застосуванню препарату важкими формами процесу (конглобатне акне, рецидивуюче акне, акне, що призводить до важких психоемоційних порушень, а також стійким до традиційних методів лікування).

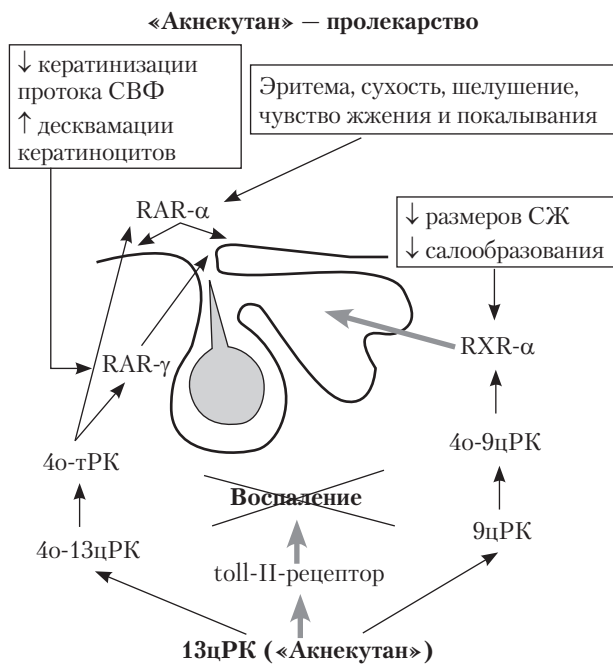


Рис. 5. Механизм действия препарата «Акнекутан» при акне

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 — 4o-13цРК и самого стабильного — 4o-9цРК. Выраженное себостатическое действие (снижение секреции кожного сала и уменьшение размеров СЖ) объясняется воздействием 4o-9цРК на рецепторы RXR-α себоцитов. Влияние «Акнекутана» на комедоны объясняется воздействием на процессы дифференцировки и кератинизации корнеоцитов протока СВФ (благодаря связыванию тРК и 4o-13цРК с RAR-γ). Подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и ЛТВ₄ 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, аспартатамино-трансфераза), 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 дроспиренон-содержащим препаратам («Джес», «Ярина»), так как данный гестаген является метаболически 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 желательнее 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:

$$СД = 30 \cdot (d_1 + \dots + d_i) / m,$$

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 неэффективны;
- 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 акнеподобных состояний, как абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна, мас-

ляное акне, хлоракне, грамнегативний 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].

Список литературы

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003.— 160 с.
2. Гузев К.С., Ноздрин В.И. Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами.— М.: Изд-во ФНПП «Ретиноиды», 2003.— 112 с.
3. Иванов О.Л., Монахов С.А. Бьюти контрацепция с косметическим эффектом // Новая аптека.— 2010.— Vol. 5.— P. 128—129.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека.— М.: Мир, 1993.— Vol. 2.— P. 205—220, P. 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.— P. 340—341.
6. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне ретиноидами // Росс. журн. кожн. и вен. бол. 2003.— Vol. 5.— P. 59—65.
7. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне (лекция) // Рос. журн. кожн. и вен. бол.— 2005.— Vol. 3.— P. 45—52.
8. Amichai B., Grunwald M.H. Isotretinoin in dermatology // J. Dermatol. Treat.— 2000.— Vol. 11.— P. 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.— Vol. 142, N 6.— P. 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. Dermatology in general medicine. 5th ed / Eds. N.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen, K. Wolf et al.— New York: McGraw-Hill, 1999.— P. 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.— Vol. 355.— P. 359—361.
15. Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K. et al. (eds.). Regulation of epidermal proliferation and differentiation. Dermatology in general medicine. 5th ed.— New York: McGraw-Hill, 1999.— P. 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-IS0-SD011, Бельгия. Однократная доза, 2 схемы терапии, перекрестное рандомизированное 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.— Vol. 196, N 1.— P. 21—31. □

Дані про автора:

Монахов Сергій Анатолійович, д. мед. н., проф.
E-mail: samskin@yandex.ru