

doi: 10.17116/klinderma2015158-62

## Опыт применения изотретиноина в лечении акне

Л.В. КОРНЕВА<sup>1</sup>, В.А. МОЛОЧКОВ

ФУВ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, 129110

### Clinical experience with isotretinoin in treatment of acne

L.V. KORNEVA, V.A. MOLOCHKOV

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, 129110

Вульгарные угри — одно из самых распространенных заболеваний кожи. В 5% случаев заболевание принимает тяжелое течение. В таких случаях в лечении используют системный изотретиноин. Использование технологии Lidose в препарате *Акнекутан*\* позволяет снизить курсовую дозу изотретиноина с сохранением терапевтической эффективности препарата. **Материал и методы.** 30 пациентов с акне тяжелой и среднетяжелой степени. Пациенты принимали препарат в суточных дозах 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела с набором курсовой дозы 100—120 мг/кг. Второе исследование было посвящено анализу эффективности предлагаемой схемы терапии низкими дозами *Акнекутана* в сочетании с иммуномодулятором виферон у пациентов с акне средней и среднетяжелой степени. **Результаты.** Проведенное исследование подтверждает высокую клиническую эффективность *Акнекутана*. Клиническое выздоровление было отмечено у всех пациентов. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения тяжелых и среднетяжелых форм акне стандартными (100—120 мг/кг) дозами *Акнекутана*, а также о возможном лечении среднетяжелых и средних форм акне сниженными дозировками *Акнекутана* (40—60 мг/кг) в сочетании с иммуномодулятором виферон.

**Ключевые слова:** тяжелые формы акне, изотретиноин, биодоступность, *Акнекутан*, технология Lidose, твердый раствор, увеличение биодоступности, снижение курсовой дозы.

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases. The disease takes a severe course in 5% of cases. In these cases, treatment is provided with systemic isotretinoin. The Lidose technology used in *Aknekutan*\* medication reduces the course dose of isotretinoin without a decrease in the therapeutic efficacy. **Material and methods.** 30 patients with moderately severe to severe acne were involved. The patients took the drug at a daily dose of 0.4—0.8 mg per kg of body weight, with the cumulative course dose being 100—120 mg/kg. The second study was devoted to analyzing the efficacy of the proposed therapeutic regimen with low doses of *Aknekutan* in combination with immunomodulator viferon in patients with moderate to moderately severe acne. **Results.** The study confirms the high clinical efficacy of *Aknekutan*. Clinical recovery was observed in all patients. **Conclusions.** The findings indicate that standard (100—120 mg/kg) dose of *Aknekutan* is effective for treating severe and moderately severe forms of acne, while reduced doses of *Aknekutan* (40—60 mg/kg) in combination with the immunomodulator viferon can possibly be used to treat moderately severe and moderate forms of acne.

**Key words:** severe acne, isotretinoin, bioavailability, *Aknekutan*, Lidose technology, solid solution, increasing bioavailability, course dose reduction.

Акне — наиболее распространенный дерматоз у людей 16—25 лет, который примерно в 5% случаев приобретает тяжелое течение и требует системной терапии [1, 2]. Наиболее эффективным препаратом для этиологической терапии акне является изотретиноин [3, 4].

До сих пор это единственный препарат, влияющий на все этиологические звенья акне. С 1979 г. его принимали более 6 млн пациентов, страдавших тяжелыми, в том числе резистентными к другим методам лечения, акне. Применение его сопровождается высокой (80—90%) частотой клинического выздоровления, причем за ограниченный период времени (примерно 16 нед), стойкой ремиссией.

Механизм действия изотретиноина связан с воздействием на ретиноидные рецепторы, в результате чего уменьшается образование кожного сала (на 80—90% в течение 4 нед), нормализуется дифференцировка кератиноцитов в сальноволосном фолликуле, устраняется гиперкератоз и тем самым предотвращается образование комедонов [1—5].

Важными преимуществами препарата являются его способность не только быстро снижать экскрецию кожного сала, но и сохранять ее на низком

\*В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.»

уровне на протяжении длительного времени (несколько месяцев и даже лет) после отмены препарата, а также уменьшать размер салных желез (на 90% от первоначального объема) [5].

Изотретиноин относится к липофильным соединениям, усвоение которых в водной среде пищеварительного тракта происходит не полностью. Использование новой запатентованной технологии Lidose в составе препарата *Акнекутан* позволяет увеличить усвоение изотретиноина в пищеварительном тракте, так как в состав препарата входят два дополнительных жирорастворимых компонента [4]. Благодаря этому биодоступность изотретиноина в *Акнекутане* увеличивается на 20%, что позволяет снизить суточную и курсовую дозы изотретиноина в составе *Акнекутана* на 20%. При этом отмечается снижение числа и выраженности побочных эффектов с сохранением клинической эффективности продукта.

Имеются достоверные сравнительные исследования (SMB-ISO-SS13) [1, 2] по оценке фармакокинетического профиля и биоэквивалентности *Акнекутана*, которые подтверждают, что плазменный уровень изотретиноина в составе препарата *Акнекутан* после приема 8 и 16 мг аналогичен таковому для 10 и 20 мг (соответственно) изотретиноина в обычной форме выпуска [5].

*Акнекутан* назначается из расчета 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела пациента в сутки. Для эффективной терапии курсовая доза *Акнекутана* должна составлять 100—120 мг/кг [7]. Продолжительность лечения — от 4 до 10 мес в зависимости от суточной дозы препарата. Средство выпускается в капсулах по 8 мг и 16 мг, что соответствует 10 и 20 мг обычной формы изотретиноина.

Кроме того, зависимость усвоения изотретиноина от пищи в составе препарата *Акнекутан* менее выражена, так как в состав его уже входят жирорастворимые компоненты [6].

Для изучения клинической эффективности и переносимости препарата *Акнекутан* в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского под нашим наблюдением находились 30 мужчин со среднетяжелой ( $n=18$ ) и тяжелой ( $n=12$ ) степенью акне. Возраст больных варьировал от 16 до 23 лет. Все пациенты ранее получали системную антибиотикотерапию и топическую терапию с незначительным эффектом.

Эффективная начальная суточная доза *Акнекутана* составляла 0,4—0,8 мг/кг в сутки, а в дальнейшем при необходимости производилась ее коррекция. Для уменьшения количества пустулезных элементов в 1 мес терапии применяли раствор клиндамицина (зеркалин), который наносился на предварительно очищенную и сухую кожу пораженной области 2 раза в сутки (утро и вечер). В качестве

средства для ухода использовали лосьон сетафил (фирма «Галдерма»).

Уже через 4—5 нед у всех пациентов отмечалась положительная динамика. Уменьшалось количество папуло-пустулезных элементов. Через 3 мес на коже лица оставались единичные воспалительные элементы, застойные пятна, комедоны и рубцовые изменения. Через 4 мес новых элементов отмечено не было, а старые разрешались. Все больные лечение переносили вполне удовлетворительно. У 4 (13,3%) пациентов отмечалось транзиторное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ на 12—18% от нормальных значений), у 2 (6%) — повышение щелочной фосфатазы до 5% от нормальных значений. При снижении суточной дозы препарата и коррекции питания измененные показатели вернулись к нормальным.

В результате терапии полная клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов за 16—28 нед, а оптимальная курсовая кумулятивная доза препарата составила 100—120 мг/кг.

Побочные реакции на *Акнекутан* были аналогичны таковым при приеме изотретиноина обычных форм, но степень их выраженности была существенно ниже. Так, степень выраженности явлений ретиноидного дерматита была слабой и выражалась в незначительной сухости губ у 30 человек, в появлении гиперемии и шелушения на коже лица у 30 больных, шелушения и гиперемии на коже конечностей — у 6.

Для изучения клинической эффективности низких доз *Акнекутана* мы основывались на нашем многолетнем опыте применения изотретиноина в низких и средних (0,3—0,5 мг/кг) дозах в сочетании с человеческим рекомбинантным интерфероном альфа-2b (виферон) для лечения акне среднетяжелой и средней степени тяжести.

Под нашим наблюдением находились 20 больных (10 мужчин и 10 женщин). В группе мужчин у 5 человек была среднетяжелая, у 5 — средняя степень заболевания. Все пациенты ранее получали системную антибактериальную и топическую терапию с незначительным эффектом.

Доза *Акнекутана* назначалась из расчета 0,2—0,4 мг/кг в сутки (16—32 мг в сутки) в сочетании с вифероном в дозе 3 млн МЕ на ночь №10. Наружно в 1-й месяц лечения применяли зеркалин и на всем протяжении лечения — сетафил.

Уже через 4—5 нед у всех пациентов отмечалась положительная динамика. Уменьшалось количество папуло-пустулезных элементов. Через 3 мес на коже лица оставались единичные воспалительные элементы, застойные пятна, комедоны и рубцовые изменения. Через 4 мес отмечалось прекращение новых и разрешение старых элементов. Все больные лечение переносили хорошо: изменений биохимических показателей крови не было выявлено, сте-

пень выраженности ретиноидного дерматита была незначительной и через несколько месяцев полностью отсутствовала. В результате терапии полная клиническая ремиссия была достигнута за 24–32 нед, а оптимальная средняя курсовая доза *Акнекутана* составила 50–60 мг/кг.

Также под нашим наблюдением находились 10 женщин в возрасте от 16 до 25 лет со средней степенью тяжести акне, которым также проводилась терапия *Акнекутаном* в дозе 0,2–0,4 мг/кг в сутки в сочетании с вифероном в дозе 3 млн МЕ на ночь (№10). Наружно применяли зеркалин в 1-й месяц лечения и сетафил. В качестве контрацептивного средства был назначен препарат джес, содержащий 0,02 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона [6].

Через 1 мес от начала лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества старых и отсутствия новых пустулезных элементов, транзиторное обострение отсутствовало. Через 3 мес на коже лица отмечалось отсутствие новых папулезных элементов. Оставались застойные пятна и комедоны. Все больные лечение переносили хорошо. Степень выраженности явлений ретиноидного дерматита была незначительной и выражалась в незначительной сухости губ ( $n=6$ ), появлении небольшой гиперемии и шелушения на коже лица ( $n=6$ ). Отклонений в показателях биохимического анализа крови не отмечено. В результате терапии полная клиническая ремиссия была достигнута за 24–32 нед, а оптимальная средняя курсовая доза *Акнекутана* составила 50 мг/кг.

#### Клинические примеры

Больная Ю., 21 год, обратилась с жалобами на высыпания в области щек (рис. 1–3). Впервые данные высыпания появились в 16 лет в области носа и лба. В течение года процесс распространился на кожу щек, по поводу чего больная обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где поставили диагноз «вульгарные угри». Ей было назначено местное лечение, но эффект от терапии был незначительным. В последующее время отмечалась торпидность процесса с незначительным улучшением в летний и ухудшением в осенне-зимний период. Сопутствующие заболевания пациентка отрицает. Последнее обострение было с ноября 2013 г. по февраль 2014 г., с чем пациентка обратилась к врачу и была госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы цвета нормальной кожи; в легких — дыхание везикулярное, 16 дыхательных движений в 1 мин; тоны сердца звучные, ритмичные, пульс 75 ударов в 1 мин, АД 120/60 мм рт.ст.; живот мягкий безболезненный. Гинекологический анамнез без особенностей.



Рис. 1. Больная Ю., 21 год, до лечения.



Рис. 2. Больная Ю., через 2 мес от начала лечения.



Рис. 3. Больная Ю., через 6 мес от начала терапии (суммарная курсовая доза *Акнекутана* — 63,4 мг/кг).

При осмотре: процесс распространенный, симметричный, подостровоспалительный, локализован на коже лба, щек, подбородке, представлен множественными папулами, единичными пустулами,

множественными открытыми и закрытыми комедонами. Отмечается сальный блеск.

Лабораторные показатели: общий анализ крови и мочи без особенностей, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, триглицериды, глюкоза) без патологии. При исследовании половых гормонов в сыворотке крови патологии не выявлено. Поставлен диагноз «вульгарные угри, средняя степень тяжести».

Проведено лечение: учитывая вес пациентки (53 кг), начальная доза *Акнекутана* составила 24 мг в сутки (0,45 мг/кг), которую пациентка принимала до достижения клинического эффекта (2 мес), что соответствовало суммарной дозе 27,2 мг/кг. Также был назначен *виферон* в дозе 3 млн МЕ на ночь (№10), *джес* — по схеме на все время лечения. Наружно назначен *зеркалин* в течение 1-го месяца лечения и *сетафил* на весь период терапии. С 3-го месяца лечения доза *Акнекутана* составила 16 мг в сутки (0,3 мг/кг), прием препарата продолжался еще 4 мес, курсовая доза составила 36,2 мг/кг. Положительный клинический эффект от назначенного лечения выражался в отсутствии папуло-пустулезных и пустулезных элементов, разрешения открытых и закрытых комедонов. Явления ретиноидного обострения и сухости кожи не требовали коррекции дозы. Таким образом, суммарная курсовая доза *Акнекутана* за весь период терапии соответствовала 63,4 мг/кг.

Больной Л., 20 лет. Обратился с жалобами на высыпания в области спины и множественные рубцы (рис. 4, 5).

Из анамнеза известно, что данное заболевание началось в 16 лет, когда стали появляться высыпания в области верхней части спины. Постепенно процесс принял распространенный характер и локализовался по всей поверхности спины и груди. Усиление высыпаний пациент отмечал в осенне-зимний период. По поводу данного заболевания не лечился, считая себя здоровым. Последнее обострение было в феврале 2014 г., после чего больной был госпитализирован в кожную клинику МОНКИ для обследования и лечения.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы цвета нормальной кожи; в легких — дыхание везикулярное, 18 дыхательных движений в 1 мин, тоны сердца — звучные, ритмичные, пульс 68 ударов в 1 мин, АД 120/60 мм рт. ст., живот мягкий безболезненный. Больной имеет повышенную массу тела (90 кг).

При осмотре: процесс распространенный, симметричный, носит островоспалительный характер; локализован на коже спины и верхней части груди; представлен множественными папулами, пустулами (более 100), большим количеством атрофических рубцов, множественными открытыми и закрытыми комедонами.



Рис. 4. Больной Л., 20 лет, до лечения.



Рис. 5. Больной Л. через 6 мес от начала терапии (суммарная курсовая доза *Акнекутана* — 116 мг/кг).

Лабораторные показатели: общий анализ крови и мочи без особенностей, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, триглицериды, глюкоза) без патологии. Половые гормоны сыворотки крови (тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, прогестерон) в пределах нормы. Поставлен диагноз «вульгарные угри, тяжелая степень».

Лечение *Акнекутаном* проводилось по стандартным рекомендованным дозам — 64 мг в сутки (0,7 мг/кг) до достижения стойкого положительно-

го клинического эффекта — отсутствие воспалительных элементов, что соответствовало 4 мес (84 мг/кг), затем доза была снижена до 48 мг в сутки сроком на 2 мес (32 мг/кг). Наружно в 1-й месяц терапии применяли зеркалин и на всем протяжении лечения использовали сетафил. По окончании терапии суммарная курсовая доза *Акнекутана* соответствовала 116 мг/кг.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения тяжелых и среднетяжелых форм акне стандартными (100—120 мг/кг) дозами *Акнекутана*, а также возможном лечении среднетяжелых и средних форм акне сниженными дозами препарата (40—60 мг/кг) в сочетании с иммуномодулятором виферон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дорджиева О.В., Каратаева Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Опыт применения изотретиноина в комплексной терапии акне у женщин. *Клин дерматол венерол* 2011; 2: 66—68.
2. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143—152.
3. Oshsendorf F., Degitz K. Drug therapy of acne. *J Hautarzt* 2008; 59: 7: 579—589.
4. Волкова Е.Н., Есимбаева М.Л., Ландышева К.А., Лебедева С.В., Елистратова И.В. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. *Клин дерматол венерол* 2011; 1: 59—63.
5. Самцов А.В., Стаценко А.В., Волкова С.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р. Вопросы эффективности и безопасности применения *Акнекутана* в терапии акне. *Вестн дерматол венерол* 2011; 2: 63—66.
6. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н., Игонина И.А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина. *Вестн дерматол венерол* 2014; 1: 81—88.
7. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. М 2010.