



Инновации и стандарты в терапии акне

Лечение акне остается одной из актуальных проблем современной дерматологии. На сателлитном симпозиуме компании «ЯДРАН», который состоялся в рамках Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» 12 мая 2023 г., ведущие эксперты в области дерматологии обсудили основные подходы к лечению пациентов с акне, рассмотрели эффективность и безопасность современных фармакологических методов терапии.



Профессор, д.м.н.
А.Н. Львов

Как отметил д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, главный научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Андрей Николаевич ЛЬВОВ, в последние годы представления об акне претерпели существенные изменения. Современные исследования значительно расширили данные о патогенезе акне. Парадигма о том, что акне является следствием морфофункциональных изменений в области фолликула, сменилась представлением об акне как о мультифакториальном заболевании, в формировании которого основная роль принадлежит повышенной продукции кожного сала, генетическим факторам и перманентному воспалению.

Согласно новой концепции патогенеза акне, чрезмерная продукция сала снижает концентрацию линолевой кислоты на поверхности кожи и приводит к нарушению ее барьерной функции. Эти процессы

Современные исследования и перспективы в терапии акне

способствуют увеличению продукции интерлейкина (ИЛ) 1-альфа, который играет одну из ключевых ролей на ранних стадиях образования акне. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения барьерной функции кожи приводят также к повышению уровня CD4+ Т-клеток, макрофагов и других медиаторов воспаления. По мере развития воспаления активность *Propionibacterium acnes* стимулирует продукцию ИЛ-1-бета кератиноцитами и макрофагами и вызывает дополнительную продукцию провоспалительных цитокинов себоцитами.

Профессор А.Н. Львов отметил, что эволюция воспалительных элементов может завершаться формированием постакне, в частности образованием рубцов. Предпосылками развития постакне являются наличие постакне в семейном анамнезе, неправильное лечение и механическое воздействие (частое выдавливание «угрей», травматизация воспалительных элементов акне).

Сегодня с учетом степени тяжести клинических проявлений заболевания выделяют следующие формы акне: комедональная, папуло-пустулезная легкой и средней степени тяжести, тяжелая папуло-пустулезная, узловатая умеренной степени тяжести, узловатая тяжелой степени, конглобатная (крайне тяжелая). Кроме того, для упрощения оценки эффективности терапии акне введены понятия «чистой» и «почти чистой кожи», определяемые по шкале общей тяжести IGA (Investigator's Global Assessment scale).

Среди различных клинических разновидностей тяжелых и крайне тяжелых акне встречаются атипичные формы, такие как инверсные акне, рецидивирующий гидраденит, некротизирующие акне, бодибилдинг-акне, абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит волосистой части головы Гоффмана. Причем термин «инверсные акне» в ряде случаев включает в себя «акне-триаду» и «акне-тетраду», поскольку данный симптомокомплекс может сочетать в себе одновременно абсцедирующий и подрывающий фолликулит, перифолликулит волосистой части головы Гоффмана, подкожный парапроктит и др.

Для лечения акне в настоящее время используются разные классы топических препаратов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. В ряде случаев топические препараты применяют совместно с системными.

Согласно европейским и российским клиническим рекомендациям по лечению акне 2018–2020 гг., для лечения акне легкой и средней степени тяжести наиболее высоким уровнем доказательности обладают фиксированные комбинации адапален + бензоила пероксид (БПО) и БПО + клиндамицин. Изотретиноин применяется для борьбы с тяжелыми формами заболевания, устойчивыми к стандартным методам лечения: тяжелой папуло-пустулезной, среднетяжелой узловатой, конглобатной.

По словам докладчика, в течение последних лет алгоритм лечения акне в сущности не претерпел особых изменений. В реальной



Сателлитный симпозиум компании «ЯДРАН»

клинической практике пациентов с акне продолжают лечить с применением пероральных антибиотиков, изолированных топических ретиноидов, БПО, а системный изотретиноин применяют при акне тяжелой и крайне тяжелой степени¹. Основным отличием современного подхода к лечению акне от прежнего является уменьшение назначений антибактериальной терапии. Действительно, в прежние годы количество применяемых антибиотиков у пациентов с акне, как пероральных, так и местных, было более значительным, что привело к распространению антибиотикорезистентности. При этом часто антибактериальные препараты назначали не столько в качестве антимикробной терапии, сколько с противовоспалительной целью. В многочисленных исследованиях продолжалось изучение противовоспалительных свойств антибиотиков при акне, а также взаимосвязи между колонизацией кожи устойчивыми к антибиотикам пропионибактериями и результатами лечения².

Полученные данные послужили основанием для разработки новых комбинированных препаратов для лечения акне широкого спектра действия. На сегодняшний день высокоэффективным методом терапии папуло-пустулезного акне от умеренной до средней степени тяжести считается фиксированная комбинация БПО + клиндамицин (Зеркалин Интенсив), выпускаемая в форме геля для наружного применения.

Благодаря своим компонентам фиксированная комбинация обладает двойным антибактериальным и противовоспалительным эффектом: клиндамицин оказывает антибактериальное, противовоспалительное действие и антикомедогенный эффект,

БПО – кератолитическое действие и антибактериальный эффект. Зеркалин Интенсив является эффективным, безопасным вариантом лечения акне легкой и средней степени тяжести. Его можно назначать в качестве монотерапии, а также на старте лечения с последующим назначением топических ретиноидов или фиксированных комбинаций БПО + адапален.

В исследовании сравнивали фиксированные комбинации БПО + клиндамицин и адапален + БПО у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. Показано, что терапевтический эффект от обеих фиксированных комбинаций сопоставим, но в группе больных, получающих лечение гелем БПО + клиндамицин, достигается в более короткие сроки в сравнении с комбинацией адапален + БПО при лучшей переносимости лечения³.

Профессор подчеркнул, что новая концепция патогенеза акне с пониманием перманентности воспаления открывает перспективу для внедрения новых методов лечения. Перспективным направлением в этой области является поиск антибактериальных средств с выраженным противовоспалительным действием. В настоящее время для лечения акне разрабатываются и проходят клинические испытания топические антибиотики нового поколения, в частности из группы фторхинолонов (нодифлоксацин), тетрациклинов (миноциклин). Впервые представлены две лекарственные формы препарата миноциклин для наружного применения: 4% пена и 1% гель. Также изучается эффективность новой пероральной формы тетрациклина – препарата серациклин для лечения акне, обладающего противовоспалительной активностью и минимальным спектром побочных эффектов.

Перспективной группой препаратов для лечения акне являются себостатики. Данные исследований последних лет свидетельствуют, что себостатическим и противовоспалительными эффектами обладают не только ретиноиды. Продолжаются исследования эффективности в лечении акне легкой и средней тяжести новых топических препаратов, таких как антагонисты меланокортин-5-рецепторов (МС5R), кортексолон-17-альфа пропионат, оксид азота, дапсон. Противопрозрачный препарат из группы сульфонов дапсон в форме геля уже используется в клинической практике. Экспериментальные исследования антагониста МС5R в форме геля показали выраженное снижение секреции кожного сала спустя четыре недели применения, уменьшение количества как воспалительных, так и невоспалительных элементов. В ходе исследований отмечена хорошая переносимость препарата. В настоящее время исследования эффективности антагониста МС5R продолжаются.

Кортексолон-17-альфа пропионат в форме крема является местным ингибитором андрогенных рецепторов и уже зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство в лечении акне, пока только за рубежом.

Интерес вызывают исследования ингибитора стеариол-КоА-десатуразы (ХРФ005) в форме геля. В рамках исследований доказано, что он способен существенно влиять на качественный и количественный состав липидов кожного сала.

Олумакостат гласаретил – малая молекула, представляющая собой пролекарство. По данным исследований, олумакостат гласаретил в форме геля обладает разнонаправленным спектром действия, оказывает противовоспалительный

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 (1): 1–37.

² Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant?: implications of resistance for acne patients and prescribers. Am. J. Clin. Dermatol. 2003; 4 (12): 813–831.

³ Zouboulis C.C., Fischer T.C., Wohlrab J., et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. Cutis. 2009; 84 (4): 223–229.



эффект вследствие влияния на продукцию цитокинов.

Также внимание современных исследователей привлекает роль оксида азота в лечении акне. Получены доказательства антимикробной и противовоспалительной активности оксида азота при акне. Оксид азота воздействует на *P. acnes*, оказывая бактерицидный эффект, и уменьшает воспаление вследствие подавления высвобождения провоспалительных агентов, таких как ИЛ-1-бета, ИЛ-17 и др. Получены данные, что препарат имеет хорошую переносимость, а также приводит к уменьшению выработки кожного сала и, предположительно, уменьшению гиперпигментации.

Топические ретиноиды заслуженно считаются стандартом местной терапии акне. Продолжаются активные исследования в области применения ретиноидов последнего поколения в комплексной терапии акне. К топическим ретиноидам четвертого поколения относят трифаротен – первый селективный агонист RAR- γ (retinoic acid receptors gamma – рецептора ретиноевой кислоты гамма). В настоящее время в ряде исследований продолжается оценка эффективности и безопасности наружной формы нового ретиноида трифаротена в лечении среднетяжелых акне, в том числе у подростков. Кроме того, своеобразный ренессанс переживает достаточно хорошо известный полиароматический ретиноид третьего поколения тазаротен, который применяется в лекарственной форме в виде пены для лечения акне и псориаза за рубежом.

Как отметил профессор А.Н. Львов, среди дальнейших перспектив в лечении акне можно назвать использование модифицированного диаллилдисульфида оксида в сочетании с пирфенидоном – антифибротическим лекарственным средством. Такая комбинация препаратов может быть эффективным средством в лечении пациентов, страдающих акне средней и тяжелой степени, особенно склонных к рубцеванию. Кроме того,

противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий продемонстрировал пентогидрохлорид омиганана – частичный антимикробный пептид в местной форме, производное кателицидина. Одним из современных направлений лечения акне является вакцинация. В экспериментальных исследованиях были выявлены антитела к токсичному провоспалительному белку CAMP, продуцируемому бактериями *P. acnes*. Введение антител к фактору CAMP в клетки кожных биоптатов пациентов, страдающих акне, привело к снижению провоспалительных цитокинов. Исследования в этом направлении продолжаются.

Большое внимание специалистов в области дерматологии и косметологии уделяется вопросам микробиома кожи. В связи с этим интерес представляют разработки топических пробиотиков, целью которых является восстановление нормобиоценоза кожи при акне.

В последние годы проводится изучение эффективности и безопасности средств таргетной и биологической терапии акне, в том числе гевокизумаба, зилеутона, инфликсимаба, адалимумаба и др.

К новым препаратам и методикам лечения акне относят блокаторы каннабиноидных рецепторов, токсин ботулизма типа А, фитозэкстракты, а также криотерапию. Каннабиноидные рецепторы регулируют экспрессию ключевых генов, участвующих в синтезе липидов. Имеются сведения, что блокада определенных подтипов каннабиноидных рецепторов способствует купированию зуда и снижению выраженности воспаления. В свою очередь, ботулотоксин типа А способен уменьшать секрецию кожного сала. Криолиполиз также направлен на уменьшение метаболической активности сальной железы и снижение продукции кожного сала. Ряд препаратов растительного происхождения обладает доказанным антибактериальным и себорегулирующим действием. Местное применение фитоэкстрак-

тов в лечении акне и поставке обеспечивает мягкое воздействие на проблемную кожу и способствует уменьшению количества воспалительных элементов.

Изотретиноин – один из наиболее эффективных препаратов для лечения пациентов с тяжелыми формами акне, давно применяется в клинической практике. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен системный изотретиноин, произведенный по технологии LIDOSE® – препарат Акнекутан®. Благодаря инновационной форме выпуска биодоступность изотретиноина увеличилась на 20%. Высокая усвояемость препарата в желудочно-кишечном тракте позволяет снизить суточные и курсовые дозы изотретиноина на 20% с полным сохранением терапевтической эффективности. Кроме того, биодоступность Акнекутана меньше зависит от приема пищи, чем у обычной формы изотретиноина. При условии приема без пищи Акнекутан усваивается на 70%, а препараты обычной формы изотретиноина – только на 37%. Таким образом, большая эффективность лечения и меньшая зависимость от приема пищи обеспечивают хорошую приверженность пациента к лечению.

Рекомендованный диапазон суточных доз Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, курсовых – 100–120 мг/кг. Лечение препаратом Акнекутан следует назначать на длительный срок. Средний курс лечения препаратом – от четырех до девяти месяцев, в зависимости от суточной дозы.

Далее профессор рассмотрел ряд клинических примеров применения препарата Акнекутан у пациентов с акне различной степени тяжести. Акнекутан продемонстрировал высокую эффективность и быстрое достижение клинически значимого результата у пациентов с акне средней и тяжелой степени, в том числе молниеносными акне. Применение Акнекутана в дозе 16 мг/сут у пациента с эксфолированными угрями характеризовалось выраженным терапевтическим эффектом, хоро-



Сателлитный симпозиум компании «ЯДРАН»

шей переносимостью и повышением качества жизни больного. Таким образом, низкие дозы системного изотретиноина можно применять в составе комплексной терапии у пациентов с эксфолированными угрями, с декальвирующим фол-

ликулитом, некоторыми формами розацеа, акне с выраженными явлениями себореи, а также папуло-пустулезными акне при условии психологического настроения пациентов. В заключение докладчик подчеркнул, что индивидуальная суточная

доза препарата определяется в зависимости от массы тела пациента, тяжести акне, наличия сопутствующих заболеваний. При тяжелых и среднетяжелых формах акне необходимо использовать стандартные дозы Акнекутана.

Современные возможности топической терапии акне

Продолжила симпозиум член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Ольга Юрьевна ОЛИСОВА сообщением о современных возможностях топической терапии акне. Она отметила, что акне – один из наиболее распространенных дерматозов. По данным эпидемиологических исследований, акне встречается у 85% подростков. Мировая распространенность акне составляет 90% и более, приблизительно у 40% пациентов с акне наблюдается формирование рубцов. Акне оказывает крайне негативное влияние на жизнь человека и является глобальной медико-социальной проблемой. Влияние акне на жизнь пациентов преобладает в странах с более высоким уровнем доходов населения⁴.

Расширить представления о механизмах формирования акне позволили результаты исследований последних лет. Установлены генетические ассоциации, лежащие в основе развития акне. Так, непосредственное участие в развитии заболевания принимают 5-альфа-редуктаза-1, 21-гидроксилаза, андрогеновый рецептор, соматотропная линия, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, рецептор меланокортина, матриксные металлопротеиназы.

В основе воспалительной реакции в патогенезе акне лежат активация иммунного ответа и выработка провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, ИЛ-1-альфа, а также толл-подобных рецепторов. Полученные данные позволяют определить новые лекарственные мишени для лечения акне⁵.

Согласно традиционным представлениям, в основе патогенеза акне лежат четыре фактора: избыточный фолликулярный гиперкератоз, увеличение продукции и изменение состава кожного сала, высвобождение медиаторов воспаления в коже и микробная колонизация *Cutibacterium acnes*. Предполагается, что при акне воспаление предшествует всем остальным звеньям патогенеза, однако накопленные данные позволяют сделать вывод, что в патогенезе акне большую роль играет модификация микробиома, прежде всего потеря разнообразия фило-типов. Колонизация кожи *C. acnes* приводит к образованию комедонов и воспалительных элементов, усугубляя течение акне.

При обсуждении вопросов патогенеза акне нельзя забывать о факторах вирулентности *C. acnes*, прежде всего о способности к адгезии бактерии к эпителию волосяного фолликула. *C. acnes* вырабатывает белки фибронектин и липогликан, которые входят в состав клеточной стенки и способствуют прилипанию бактерии к эпителию волосяного фолликула. Также к факторам



Профессор, д.м.н.
О.Ю. Олисова

вирулентности *C. acnes* относят способность образовывать биопленку – конгломерат микроорганизмов в полости волосяного фолликула, погруженных в выделяемый ими внеклеточный матрикс, состоящий из биополимеров, полисахаридов и белков, что обеспечивает защиту от антибиотиков.

Клинические проявления акне и тяжесть заболевания являются критериями выбора терапии. В соответствии с рекомендациями по степени тяжести акне выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень.

По словам докладчика, наиболее эффективным способом лечения тяжелых форм акне является системное назначение изотретиноина. В реальной практике выбор терапии у пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне не так однозначен и иногда представляет непростую задачу.

По данным статистики, наружное лечение акне применяют 53% больных, системную терапию – 5%, сочетанное лечение – 25%. Без лечения

⁴ Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–2196.

⁵ Common J.E.A., Barker J.N., van Steensel M.A.M. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (4): 665–676.



остаются 15,5% пациентов с акне. Лечебную косметику применяют 54–70% пациентов с акне. При назначении лечения пациентам с акне 87% дерматологов комбинируют медикаментозную терапию с лечебной косметикой. В реальной клинической практике многие пациенты с акне остаются без лечения или не удовлетворены лечением.

На сегодняшний день в арсенале дерматологов для лечения акне легкой и средней степени тяжести представлены фиксированные комбинации препаратов для наружного применения с доказанной эффективностью и безопасностью. Использование в лечении акне комбинированных препаратов с фиксированной дозой способствует не только эффективному снижению клинической тяжести заболевания, но и повышению качества жизни и приверженности к лечению больных.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению акне (2016), комбинированный препарат, в состав которого входят БПО + клиндамицин, имеет максимально высокий уровень профессиональных рекомендаций при акне легкой и средней степени тяжести.

Препарат Зеркалин Интенсив – современный комбинированный препарат в форме геля с доказанной эффективностью при акне – включает в свой состав два действующих компонента: 5% БПО и 1% клиндамицин. Благодаря своему составу Зеркалин Интенсив объединяет механизмы противоугревого действия клиндамицина и БПО. Клиндамицин оказывает не только антибактериальное, но и выраженное противовоспалительное действие и антикомедогенный эффект. В многочисленных исследованиях накоплены данные, подтверждающие выраженное противовоспалительное действие клиндамицина. Установлено, что клиндамицин напрямую уменьшает воспаление путем снижения выработки основных

компонентов воспалительного ответа: ИЛ-1-бета, ИЛ-6, интерферона-гамма, ФНО-альфа, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который стимулирует продукцию большого количества макрофагов⁶. В свою очередь, БПО оказывает кератолитическое действие и антибактериальный эффект. Важным свойством БПО является снижение риска развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Профессор О.Ю. Олисова отметила, что последние годы в связи со стремительным ростом антибиотикорезистентности в мире роль антибиотиков в лечении акне изменилась. В соответствии с рекомендациями Глобального альянса по акне (2018), системные и топические антибиотики нельзя использовать в качестве монотерапии при акне.

Проблема антибиотикорезистентности усугубляется вследствие следующих факторов:

- неконтролируемое назначение антибиотиков врачами;
- несоблюдение курсов терапии пациентами;
- передача пациентами с акне антибиотикорезистентных штаммов своему ближайшему окружению.

Кроме того, негативным фактором, влияющим на формирование антибиотикорезистентности, является неселективность антибиотиков, которые действуют не только на патогенные бактерии, но и на всю микрофлору человека.

В связи с вышеизложенным применением в схеме терапии акне топического препарата Зеркалин Интенсив, в состав которого входят БПО и клиндамицин, способствует снижению количества резистентных к клиндамицину микроорганизмов *S. acnes*. Доказано, что БПО обладает неспецифическим бактерицидным механизмом действия, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину

микроорганизмов. Таким образом, Зеркалин Интенсив не только обеспечивает эффективное выздоровление пациентов с акне, но и способствует снижению риска развития бактериальной резистентности.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации БПО + клиндамицин доказаны в многочисленных клинических исследованиях. В многоцентровом рандомизированном проспективном 12-недельном исследовании сравнивали эффект от терапии комбинацией БПО 5% + клиндамицин 1% (Зеркалин Интенсив) с монотерапией адапаленом 0,1% у 69 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. Пациентов разделили на две группы: 31 пациенту первой группы была назначена терапия гелем БПО с клиндамицином, 38 пациентам второй группы – гелем адапален. Результаты исследования показали, что на фоне применения фиксированной комбинации БПО 5% + клиндамицин 1% (Зеркалин Интенсив) уже после двух недель лечения наблюдалось более быстрое уменьшение числа воспалительных элементов по сравнению с группой монотерапии адапаленом: с 31,6 до 9,3 и с 26,6 до 14,8 соответственно. Через 12 недель лечения у пациентов первой группы на фоне применения фиксированной комбинации Зеркалин Интенсив удалось достичь практически чистой кожи (3,2 воспалительных элемента) по сравнению с пациентами второй группы, применявшими гель адапален (9,7 воспалительных элемента)⁷. В другом исследовании оценивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации БПО + клиндамицин (Зеркалин Интенсив) по сравнению с комбинацией БПО + адапален. Анализ данных продемонстрировал схожую эффективность обеих комбинаций препаратов, при более быстром достижении результатов терапии и лучшем профиле безопасности комбинации БПО + клиндамицин³.

⁶ Del Rosso J.Q., Schmidt N.F. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2010; 85 (1): 15–24.

⁷ Ko H.C., Song M., Seo S.H., et al. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (3): 245–250.



Сателлитный симпозиум компании «ЯДРАН»

Таким образом, топический препарат Зеркалин Интенсив представляет собой наиболее эффективную фиксированную комбинацию компонентов. В исследованиях показано, что комбинация БПО + клиндамицин отличается более высокой эффективностью в сравнении с однокомпонентными препаратами для терапии акне; достоверно снижает риск появления как воспалительных, так и невоспалительных элементов сыпи уже со второй недели применения. При этом препарат Зеркалин Интенсив характеризуется хорошей переносимостью и обеспечивает высокую приверженность к терапии пациентов с акне⁸. В состав препарата Зеркалин Интенсив входят дополнительные компоненты глицерол (хумиктант) и диметикон (силиконовый полимер), которые способствуют повышению увлажнения кожи, защите кожи от сухости и раздражения. Дополнительные компоненты для увлажнения кожи обеспечивают

хорошую переносимость терапии препаратом Зеркалин Интенсив и приверженность больных к лечению даже в течение длительного времени.

К основным преимуществам геля Зеркалин Интенсив можно отнести следующие:

- является современным комбинированным препаратом для местной терапии акне;
- уменьшает риск развития бактериальной резистентности;
- обладает подтвержденной эффективностью уже на второй неделе применения;
- рекомендован для терапии легких и средних форм акне, особенно с преобладанием воспалительных элементов сыпи;
- обладает хорошим профилем переносимости;
- содержит в своем составе дополнительные компоненты для увлажнения кожи;
- произведен по стандартам сертификации GMP.

Зеркалин Интенсив рекомендован к применению для лечения воспалительных акне у женщин, планирующих беременность. Зеркалин Интенсив (25 мг) применяется один раз в сутки. Гель наносится тонким слоем на всю пораженную область сухой и чистой кожи. Длительность курса лечения составляет в среднем от двух до пяти недель, одной упаковки препарата хватает на 1–1,5 месяца применения. Препарат Зеркалин Интенсив отпускается по рецепту и разрешен к применению с 12 лет. В завершение своего выступления профессор О.Ю. Олисова привела несколько клинических примеров из практики, свидетельствующих об эффективности препарата Зеркалин Интенсив в лечении акне легкой и средней степени тяжести. На фоне лечения препаратом Зеркалин у пациентов в короткие сроки удавалось достичь показателей чистой/почти чистой кожи. Пациенты отмечали высокую удовлетворенность лечением.

Лечение акне изотретиноном: нестандартные ситуации и практические решения

Практическому применению изотретиноина в лечении акне посвятила свой доклад заведующая кафедрой дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Марина Моссовна ТЛИШ. Она напомнила, что системный изотретиноин в лечении угревой болезни применяется с 1984 г. Сегодня изотретиноин включен в современные отечественные и международные рекомендации в качестве препарата первой линии терапии тяжелых и резистентных форм акне. В 2010 г. на российский рынок вышел препарат Акнекутан – изотретиноин, произведенный по технологии LIDOSE. Кроме изотретиноина, в состав препарата входят дополнительные компоненты: Гелюцир® (смесь эфиров стеариновой кисло-

ты полиэтиленоксида и глицерина), очищенное соевое масло и Спан 80® (сорбитан олеат – смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита). Жирорастворимые вещества в составе препарата Акнекутан способствуют увеличению процента растворенной фракции изотретиноина на 13,5% и, соответственно, усвояемости действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. Технология LIDOSE позволила увеличить биодоступность изотретиноина на 20%, снизить разовую и курсовую дозировку изотретиноина на 20% при сохранении терапевтической эффективности препарата.

На сегодняшний день во всем мире накоплен большой опыт практического применения изотретиноина для лечения акне. В основном его назначают пациентам с тяжелыми



Профессор, д.м.н.
М.М. Тлиш

формами акне или акне, не поддающимися другим видам терапии. Профессор М.М. Тлиш поделилась опытом использования препарата Акнекутан в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми и резистентными формами акне. В качестве первого примера она рассмотрела случай пациентки с акне, в анамнезе которой два года

⁸ Leyden J.J., Hickman J.G., Jarratt M.T., et al. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. J. Cutan. Med. Surg. 2001; 51 (1): 37–42.



безуспешной терапии системными и наружными антибиотиками, топическими ретиноидами. После обследования назначена терапия Акнекутаном. Уже через месяц от начала терапии у больной отмечено уменьшение общего количества высыпаний. После окончания лечения наблюдалось клиническое выздоровление.

В практике дерматолога встречаются пациенты с выраженными психоэмоциональными расстройствами на фоне экскориированных акне и неоднократных предшествующих хирургических вскрытий нагноившихся элементов, склонностью к заживлению с образованием рубцов. Назначение таким пациентам системного изотретиноина позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта, способствует повышению качества жизни больных.

Несмотря на широкое применение изотретиноина, актуальными остаются вопросы выбора оптимальной дозы препарата. Терапевтическая эффективность Акнекутана и его побочное действие зависят от дозы и варьируют у разных пациентов. Поэтому важным условием при назначении Акнекутана является соблюдение тактики индивидуального подбора доз в ходе лечения. Стартовая суточная доза Акнекутана составляет 0,4 мг/кг с постепенным увеличением до максимально переносимой дозы.

По словам докладчика, иногда в реальной практике возникают особые клинические ситуации в лечении пациентов с наиболее тяжелыми формами акне, такими как фульминантные акне, подрывающий фолликулит Гоффмана, триада акне, включающая конглобатные акне, гнойный гидраденит и декальвирующий фолликулит.

Согласно современным рекомендациям по лечению акне и на основе практического опыта ведения пациентов, больным с тяжелым течением акне назначают преднизолон 0,5 мг/кг в сутки в течение 10 дней до начала регресса высыпаний. После этого пациентам показано применение Акнекутана в дозе 8 или 16 мг через сутки. При этом следует помнить, что дозу изотретиноина увеличивают постепенно, а дозу глюкокортикостероида так же медленно снижают⁹. Опубликованы данные, подтверждающие, что повышение общей кумулятивной дозы изотретиноина до 220 мг/кг значительно снижает риск рецидива без значительного увеличения побочных эффектов у пациентов с тяжелыми или резистентными к лечению формами акне. Применение низких доз изотретиноина (0,2–0,3 мг/кг в сутки) допустимо у пациентов с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести и неэффективно при тяжелых формах акне¹⁰.

Большинство клинических испытаний изотретиноина проводится с участием пациентов в возрасте 12 лет и старше. Поэтому на данный момент недостаточно доказательств безопасности и эффективности терапии изотретиноином у детей младше 12 лет. Однако в опубликованном в 2022 г. исследовании получены новые данные о влиянии терапии изотретиноином в раннем детстве на рецидив акне. Изотретиноин применялся у 90 детей в возрасте 9–18 лет с акне на лице легкой, средней и тяжелой степени, с последующим наблюдением после терапии в течение восьми лет. Показано, что большое количество комедонов или воспалительных элементов у детей до пубертата связано с последующим развитием тяжелой

формы акне, частыми рецидивами, особенно в женской группе. Сделан вывод, что раннее и краткосрочное применение изотретиноина может снижать риск возникновения акне в будущем. Раннее лечение может свести к минимуму негативное воздействие акне на качество жизни пациентов¹¹.

По данным докладчика, у пациентов в возрасте 14–15 лет, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми формами акне, применение Акнекутана в течение девяти месяцев привело к клиническому улучшению и в последующем – выздоровлению. Результаты применения препарата Акнекутан указывают на высокий уровень его эффективности и переносимости у подростков¹².

Еще одной нестандартной ситуацией, с которой сталкиваются практикующие врачи, является медленный ответ на терапию изотретиноином. У некоторых пациентов сохраняется значительная активность акне спустя шесть месяцев терапии изотретиноином.

Медленный ответ на терапию изотретиноином в ряде случаев наблюдается у пациенток с микроаденомой гипофиза, пролактиномой, синдромом поликистозных яичников. Пациенток с подозрением на микроаденому гипофиза необходимо направить на магнитно-резонансную томографию головного мозга, консультацию эндокринолога. После верификации диагноза и назначения терапии эндокринологом рекомендуется продолжить лечение Акнекутаном.

Наличие у пациента стойких папуло-пустулезных акне может также замедлять терапевтический ответ на лечение изотретиноином. В таких случаях медленный ответ на терапию не является показанием для

⁹ Greywal T., Zaenglein A.L., Baldwin H.E., et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77 (1): 109–117.

¹⁰ Landis M.N. Optimizing isotretinoin treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21 (3): 411–419.

¹¹ Brzezinski P., Wollina U., Smigielski J., Borowska K. The use of isotretinoin in acne therapy in early childhood and its effect on the occurrence of acne symptoms later in life. Eight-year follow-up. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022; 39 (4): 682–687.

¹² Тлиш М.М., Елистратова А.С., Глузмин М.И. Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013; 4: 85–90.

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jadran.ru

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.
**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.
*** Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.
РУ: ЛСР - 004782/09 от 16.06.2009.



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



отмены препарата. У пациентов со стойкими папуло-пустулезными акне необходимо продолжить назначенную терапию. Клинический опыт показывает, что через 12 месяцев лечения Акнекутаном у пациентов со стойкими папуло-пустулезными акне наступает улучшение или полное клиническое выздоровление.

Кроме того, медленный ответ на терапию может наблюдаться у больных с закрытыми комедонами, особенно макрокомедонами. По словам профессора, спустя 18 месяцев терапии Акнекутаном у пациента с закрытыми комедонами отмечена выраженная положительная динамика в отношении уменьшения объема высыпаний, клиническое улучшение акне.

При медленном ответе на терапию изотретиноином следует помнить, что большинство пациентов с закрытыми комедонами в конечном итоге удовлетворительно реагируют на лечение, но для этого может потребоваться 18–24 месяца терапии. Важно при этом помнить, что повышение суточной дозы Акнекутана у таких больных редко приносит пользу. Поэтому и врачу, и пациенту в ходе терапии нужно проявить терпение и настойчивость.

В случае отсутствия ответа пациентов с акне на терапию изотретиноином необходимо уточнить правильность поставленного диагноза. Так, акне следует дифференцировать от мелкоузелкового саркоидоза, плоских бородавок, патомимии, психогенных эксфолиаций.

Следует отметить, что изотретиноин необходимо с осторожностью назначать пациентам с сопутствующей патологией. Изотретиноин противопоказан больным с печеночной недостаточностью, повышением уровня трансаминаз в три раза и более, выраженной гиперлипидемией (уровень триглицеридов выше 800 мг/дл или 9 ммоль/л), гипервитаминозом А. На фоне приема изотретиноина в редких случаях могут наблюдаться

изменения в лабораторных анализах, в частности транзитное повышение уровня трансаминаз и холестерина. По некоторым данным, существует небольшая часть пациентов с акне, у которых при приеме изотретиноина может развиваться депрессия. Однако роль изотретиноина в развитии психических нарушений и депрессии остается недоказанной, поэтому следует взвешивать риски и преимущества в каждом конкретном случае¹³.

По словам профессора М.М. Тлиш, иногда длительное применение изотретиноина вызывает побочные кожные явления. У пациентов развиваются хейлит, сухость кожи и слизистых оболочек. У некоторых пациентов наблюдается первоначальное ухудшение течения акне в первый месяц лечения, чаще всего связанное со слишком высокой дозой изотретиноина для данного пациента. В таких случаях показаны уменьшенные дозы препарата и уход за кожей. В большинстве случаев данные побочные эффекты от лечения изотретиноином не являются поводом для отмены препарата¹⁴.

При ведении пациентов с акне следует учитывать факторы, которые способствуют развитию рецидива после терапии изотретиноином: раннюю отмену системной терапии на фоне сохраняющихся симптомов акне, наличие большого числа макрокомедонов и/или локализацию высыпаний на туловище, чрезмерную себорею после прекращения терапии, дебют акне в возрасте до 14 лет или после 25 лет, наличие синдрома поликистозных яичников, семейный анамнез, курение.

Профилактика и коррекция побочных эффектов изотретиноина направлены на снижение риска обострения кожного процесса на фоне системной терапии. При обострении пациентам можно назначать топические антибактериальные и противовоспалительные средства, например

препарат Зеркалин (1% спиртовой раствор клиндамицина). Он обладает двойным механизмом противовоспалительного действия, антикомедогенным эффектом. Благодаря спиртовой основе Зеркалин отличается глубоким проникновением в кожу, дополнительным антисептическим эффектом.

Кроме того, важным условием успеха терапии пациентов с акне является применение эмолентов с самого начала лечения изотретиноином. Крем Перфэктоин – современное и эффективное негормональное средство против сухости кожи. В состав крема Перфэктоин входят Эктоин-гидрокомплекс и Липооптимум-комплекс природного происхождения, которые восстанавливают оптимальный уровень увлажнения, водно-липидный баланс и барьерную функцию кожи. Применение крема Перфэктоин в комплексной терапии акне позволяет предотвратить возможные побочные эффекты системной терапии, повысить приверженность пациентов к лечению и терапевтическую эффективность лечения.

Подводя итог, профессор М.М. Тлиш подчеркнула, что изотретиноин на сегодняшний день является наиболее патогенетически обоснованным средством для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне. Своевременное, обоснованное и грамотное применение препарата Акнекутан в терапии акне позволяет получить хороший клинический эффект, минимизировать риск образования рубцов и значительно улучшить качество жизни пациента. В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо.

Лечение акне должно основываться на доказательных принципах и данных реальной клинической практики. Назначение препаратов с доказанной эффективностью в отношении акне позволяет добиться стойкого эффекта и повысить приверженность пациентов лечению. ●

¹³ Kridin K., Ludwig R.J. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: a global study shedding new light on a debatable story. J. Am. Acad. Dermatol. 2023; 88 (2): 388–394.

¹⁴ Bettoli V., Guerra-Tapia A., Herane M.I., Piquero-Martín J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2019; 12: 943–951.