



Нюансы терапии изотретиноином в клинической практике

Акне в силу высокой распространенности и негативного влияния на качество жизни пациентов по-прежнему считается одной из актуальных проблем дерматологии. На протяжении многих лет изотретиноин остается ключевым терапевтическим средством лечения акне. Современным подходам к лечению больных тяжелыми и среднетяжелыми формами акне с помощью системного изотретиноина с увеличенной биодоступностью (препарат Акнекутан) для достижения долговременного контроля над заболеванием был посвящен интерактивный симпозиум «Нюансы терапии изотретиноином в клинической практике». Симпозиум при поддержке компании «Ядран» состоялся в рамках VII Всероссийской научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула» (Москва, 28 января 2025 г.).

Изотретиноин – опыт и роль различных лекарственных форм

По словам директора Научного центра клинической и молекулярной дерматологии, генетики и фармакологии, руководителя научно-клинического отдела Международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, к.м.н. Ильи Владимировича КУКЕСА, изотретиноин считается средством, обладающим доказанной эффективностью при акне. В настоящее время база международных научных статей PubMed содержит более 5000 публикаций, посвященных эффективности и безопасности данного вещества¹. Более чем за 30-летний опыт изучения изотретиноина пришло понимание того, почему он является столь эффективным препаратом². Прежде всего следует отметить, что изотретиноин считается пролекарством и метаболизируется в организме до определенного количества метаболитов. Именно эти несколько метаболитов и обладают фармакологической активностью, которую мы видим в клинической практике

На достижение клинической эффективности также влияет и лекарственная форма препарата, от которой зависит всасываемость действующего вещества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Технология LIDOSE позволяет инкапсулировать действующее вещество со вспомогательными средствами, сочетать свойства твердой оболочки с показателями усвояемости жидкой формы. Это дает возможность повышения фармакокинетических свойств препарата за счет улучшения таких показателей, как: времени достижения максимальной концентрации (C_{max}), изменения времени полувыведения (T_{1/2}), изменения максимальной плазменной концентрации (C_{max}).

Создание препарата с модифицированным высвобождением по технологии LIDOSE позволило повысить биодоступность изотретиноина по сравнению с другими продуктами, то есть

повысить концентрацию эффективной дозы с целью сокращения количества принимаемого внутрь изотретиноина.

Проведенные сравнительные фармакологические исследования продемонстрировали, что 8 мг изотретиноина с модифицированным высвобождением эквивалентны 10 мг обычного изотретиноина, а 16 мг – 20 мг обычного изотретиноина соответственно. Снижение содержания изотретиноина в каждой капсуле потенциально должно вызывать меньшее число побочных эффектов и благоприятно сказываться на комплаентности пациентов.

Важно отметить, что всасываемость изотретиноина, а значит, и его дальнейшая клиническая эффективность гораздо меньше зависят от приема пищи, за счет использования технологии LIDOSE. Было показано, что даже при приеме изотретиноина, изготовленного по технологии LIDOSE, в отсутствие пищи его усвояемость достигает 70% в отличие от обычного изотретиноина, усвояемость которого

¹ Huang Y.C., Cheng Y.C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76 (6): 1068–1076.

² Rademaker M. Isotretinoin dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? Int. J. Dermatology. 2013; 54 (3): 157–162.



Симпозиум компании «Ядран»

при приеме без пищи составляет всего 37%.

По мнению эксперта, не все генерические или воспроизведенные препараты могут относиться к взаимозаменяемым с оригинальными лекарственными средствами вследствие того, что многие компании при регистрации генерика или воспроизведенного лекарственного средства идут по наиболее простому пути с использованием минимального пакета исследований и минимального количества информации в досье.

Обновленный (дополненный) перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов представлен на сайте Государственного реестра лекарственных средств, который формируется Минздравом РФ. Согласно решению регу-

Создание препарата с модифицированным высвобождением по технологии LIDOSE позволило повысить биодоступность изотретиноина по сравнению с другими продуктами, то есть повысить концентрацию эффективной дозы с целью сокращения количества изначально принимаемого изотретиноина

ВНУТРЬ

ляторного органа Минздрава РФ, Акнекутан (капсулы 8 и 16 мг) и его технология высвобождения – полностью взаимозаменяемы с оригинальным препаратом изотретиноина.

Резюмируя вышесказанное, И.В. Кукес констатировал:

- 1) изотретиноин – лекарственный препарат для лечения акне с 35-летней историей применения;
- 2) средние показатели эффективности лечения – не менее 75–80%

успешных случаев длительной ремиссии;

3) лекарственная форма LIDOSE – модифицированное высвобождение действующего вещества, что означает фармакокинетическую эквивалентность дозировок 8 и 16 мг препарата Акнекутан традиционной лекарственной форме 10 и 20 мг, и при этом повышение эффективности и безопасности препарата при его применении вне зависимости от приема пищи.

Нюансы диагностики и ошибки терапии акне

Как отметила член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ольга Юрьевна ОЛИСОВА, диагноз акне устанавливается на основании жалоб, анамнеза и объективных клинических проявлений^{3, 4}. Пациенты предъявляют жалобы на появление комедонов, папул, папулопустул, узлов, на болезненность высыпаний, сальность кожи, редко – на зуд в области высыпаний. Для стойких (персистирующих) акне характерно начало заболевания в подростковом периоде с постепенным переходом во взрослый возраст. Для акне с поздним началом – манифестация у женщин после 25 лет.

Для диагностики вульгарных акне дополнительные лабора-

торные исследования не показаны. В соответствии с возрастной периодизацией принято выделять акне детского возраста, акне подросткового возраста (*acne vulgaris*, *acne tarda*). При проведении обследования у пациенток среднего возраста с акне рекомендовано дополнительно учитывать системные признаки гиперандрогении с консультациями гинеколога и эндокринолога.

Важно проводить дифференцированную диагностику акне с розацеа. Розацеа – это ангионевроз, дебют которого приходится на возраст 40 и более лет. Клиническими признаками розацеа являются покраснение, телеангиэктазии, папулы, пустулы, которые локализуются центрофациально. К клиническим проявлениям акне прежде всего относятся комедоны, а также папулы и пустулы, которые могут

локализоваться в Т-зоне, на боковых поверхностях, в поднижнечелюстной области, области грудины и других.

При выборе оптимального метода лечения акне необходимо руководствоваться международными и отечественными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с акне. В распоряжении специалистов-дерматологов имеются клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК, 2020), Европейское руководство по терапии акне (2016) и Практическое руководство Глобального альянса для клиницистов (2018). Особое место в клинических рекомендациях РОДВК (2020) занимают системные ретиноиды, в частности изотретиноин, который рекомендуется для лечения узловатых акне умеренных и тяжелых форм, а также среднетяжелых и тяжелых форм конглобатных акне. Длительность лечения зависит

³ Акне вульгарные: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020.

⁴ Аравийская Е. Р., Самцов А. В. Акне и розацеа. М: Фарматек, 2021.



Основными показаниями для назначения пациентам перорального приема изотретиноина являются тяжелые формы акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии; акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания; склонность к заживлению акне с образованием рубцов

от тяжести процесса и переносимости препарата. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Основными показаниями для назначения пациентам перорального приема изотретиноина являются тяжелые формы акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии; акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания; склонность к заживлению акне с образованием рубцов.

Немаловажное значение в повышении эффективности лечения принадлежит лекарственной форме изотретиноина. На протяжении многих лет с успехом применяется препарат Акнекутан – изотретиноин, изготовленный по технологии LIDOSE. Технология LIDOSE заключается в добавлении двух дополнительных компонентов в каждую капсулу (Гелюцир и Спан), благодаря которым процент растворенной фракции изотретиноина увеличивается на 13,5%. Это приводит к повышению усвояемости изотретиноина в ЖКТ и увеличению его биодоступности на 20%. Увеличение биодоступности, в свою очередь, способствует уменьшению разовой и курсовой дозировки изотретиноина на 20% с полным сохранением терапевтической эффективности препарата.

Как уже отмечалось, усвояемость Акнекутана меньше зависит от приема пищи по сравнению с обычным изотретиноином. При приеме Акнекутана в отсутствие пищи его усвояемость достигает 70% в отличие от обычного изотретиноина, чья усвояемость при приеме без пищи составляет всего 37%.

Акнекутан выпускается в капсулах 8 и 16 мг. Установлено, что препарат Акнекутан 16 мг взаимозаменяем с препаратом Роаккутан 20 мг, препарат Акнекутан 8 мг взаимозаменяем с препаратом Роаккутан 10 мг. В 2024 г. был опубликован гайдлайн Американской академии дерматовенерологии (American Academy of Dermatology – AAD) по лечению акне, в котором показано применение как стандартного изотретиноина, так и изотретиноина, изготовленного по технологии LIDOSE. Основанием тому стали результаты международных сравнительных исследований, которые подтверждают, что капсулы Акнекутана по 8 мг и 16 мг биоэквивалентны капсулам по 10 мг и 20 мг с обычным изотретиноином⁵. Профессор О.Ю. Олисова перечислила основные эффекты изотретиноина:

- 1) снижение продукции кожного сала на 70–93% через 3–4 недели после начала лечения;
- 2) уменьшение размера сальных желез на 90% от первоначального уровня;

- 3) нормализация процесса кератинизации и усиление десквамации кератиноцитов;
- 4) тормозящее действие на продукцию кожного сала и влияние на фолликулярный эпителий ведет к изменению микросреды фолликула и косвенно уменьшает концентрацию *Cutibacterium acnes*.

Перед началом лечения изотретиноином женщины детородного возраста должны быть проконсультированы по поводу методов контрацепции. Традиционно в течение всего курса лечения проводится мониторинг показателей ферментов печени, уровня холестерина, триглицеридов. Однако в последних рекомендациях AAD (2024) предложено определять на пике дозы изотретиноина только уровни аланинаминотрансферазы и триглицеридов, иногда липопротеидов.

Ретиноиды быстро выводятся из организма путем метаболической трансформации в печени и экскреции с желчью. Период полувыведения изотретиноина составляет в среднем 19 часов. Даже при длительном приеме препарата признаков его кумуляции не отмечается.

Профессор О.Ю. Олисова продемонстрировала ряд клинических примеров эффективного применения препарата Акнекутан у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью акне. Эксперт сделала акцент на важности информирования таких пациентов о необходимости длительного приема препарата, чтобы добиться контроля над заболеванием. Стандартная суточная доза оставляет 0,5 мг/кг массы тела в день.

К сожалению, из-за возможных побочных эффектов, прежде всего обусловленных тератогенным действием, некоторые врачи ограничивают назначе-

⁵ Webster G.F., Leyden J.J., Gross J.A. Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. J. Drugs Dermatol. 2014; 13: 665–670.



Симпозиум компании «Ядран»

ние изотретиноина. В пятилетнем наблюдательном исследовании, включившем более 3500 больных в возрасте от 13 до 35 лет со среднетяжелой степенью акне, оценивали частоту развития нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии системными ретиноидами. По данным исследования, наиболее частыми НЯ были хейлит (100%), ксероз (95%), эритема лица (66%)⁶. Успешная коррекция хейлита, сухости слизистых рта, носа и глаз прежде всего основана на применении увлажняющих средств (Перфэктоин). Так, например, у арабов значительно меньшая частота сухости слизистой носа и носовых кровотечений обусловлена увлажняющим эффектом омовений, включающих орошение слизистой оболочки носа несколько раз в сутки. Сухость конъюнктивы устраняется применением «искусственной слезы». При ношении контактных линз следует перейти на ношение очков. Коррекция дозы изотретиноина снижает побочные эффекты, но при условии, что пациент будет получать нужную кумулятивную дозу.

Если функция печени до лечения была в норме, риск заболевания печени низкий. Вместе с тем в первые два месяца лечения у 15–20% пациентов могут повышаться трансаминазы⁶. По результатам двух крупных исследований и метаанализа не было найдено доказательств связи между пероральным приемом изотретиноина и воспалительными заболеваниями кишечника⁷.

Уровни липидов редко превышают вдвое верхнюю границу нормы и редко бывают настолько значимыми, чтобы прекращать терапию изотретиноином⁸. При изучении наличия полиморфизма гена *rs7799039*, который кодирует лептин и участвует в метаболизме липидов кожного сала, у 200 пациентов до и после приема изотретиноина было установлено, что существует связь между наличием генотипа и более низким изменением процентного содержания липопротеидов низкой плотности и триглицеридов после лечения, то есть лабораторные изменения могут иметь генетическую основу⁹. Между тем употребление рыбьего жира снижает уровень триглицеридов на 70% и холестерина на 45%.

Вероятность рецидива заболевания при применении низких доз изотретиноина значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем¹⁰. Рецидивы развиваются реже при курсовой дозе более 150 мг/кг, чем при дозе менее 120 мг/кг. Оптимальные дозы при тяжелых формах составляют 120–150 мг/кг, при дозе 220 мг/кг рецидивов еще меньше.

Процент развития рецидива заболевания после лечения изотретиноином крайне низок. К факторам риска развития рецидива относятся: низкая кумулятивная доза (< 120 мг/кг) и низкая суточная доза; отмена препарата до достижения как

минимум 90% регресса высыпаний; гиперандрогения (в 70% случаев); ярко выраженная себорея после курса лечения; лица мужского пола с акне, преимущественно расположенными на груди, спине, плечах; длительность заболевания менее семи лет; курение, стресс; акне у одного из родителей; синдром поликистозных яичников; низкокалорийная диета¹¹.

Частота развития рецидивов зависит от правильно выбранной суточной дозы изотретиноина. Установлено: если суточная доза изотретиноина была низкой (0,1 мг/кг/д), то возобновление приема изотретиноина требовалось у 42% пациентов с рецидивом акне в течение 18 месяцев после начального курса; при стандартной суточной дозе (0,5 мг/кг/д) – 20%; при повышенной суточной дозе изотретиноина (1 мг/кг/д) – 10% пациентов.

Торпидность при лечении изотретиноином и возможные рецидивы могут быть обусловлены различными эндокринными заболеваниями (гиперандрогения, поликистоз яичников, аденома гипофиза, опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы и др.). В таких случаях требуется консультация гинеколога и эндокринолога. Комбинирование изотретиноина с контрацептивными препаратами возможно только у женщин¹².

Профессор О.Ю. Олисова познакомила специалистов с результатами применения Акнекутана у 190 больных акне среднетя-

⁶ Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: a large, retrospective review. *Dermatol. Ther.* 2017; 30 (4).

⁷ Etminan M., Bird S.T., Delaney J.A., et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (2): 216–220.

⁸ Bagatin E., Costa C. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 885–897.

⁹ Melnik B.C. Overexpression of p53 explains isotretinoin's teratogenicity. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (1): 91–93.

¹⁰ Augustin M., Blome C., Blome C. Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170 (3): 591–598.

¹¹ Cakir G., Erdogan F.G., Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52 (3): 371–376.

¹² Корчевая Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А. и соавт. Об использовании малых доз Роаккутана. *Пластическая хирургия и косметология.* 2012; 1: 132–140.



Многолетний опыт показал, что Акнекутан является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелой и тяжелой степени акне. Его эффективность соответствует оригинальному препарату изотретиноина, но при этом Акнекутан имеет преимущество по переносимости лечения перед препаратами обычных форм изотретиноина, а также более удобен для пациентов с точки зрения меньшей зависимости эффективности препарата от приема пищи

желой и тяжелой степени, свидетельствующими о высокой эффективности препарата¹³. Клинической ремиссии достигли все пациенты. Через один – три года после лечения рецидивы отмечены у девяти пациентов (восемь женщин и один мужчина). Эти пациенты были тщательно обследованы гинеко-

логом и эндокринологом. У шести выявлено повышение тестостерона и дегидроэпиандростерона, у двух – поликистоз яичников по результатам ультразвукового исследования органов малого таза. В двух случаях отмечалось увеличение лютеинизирующего гормона и изменение соотношения лютеинизирующего гормона/

фолликулостимулирующего гормона более чем в два раза. У всех пациенток в анамнезе имелось нарушение менархе. У двух пациентов (мужчина и женщина) с повышенной массой тела было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Таким образом, многолетний опыт показал, что Акнекутан является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелой и тяжелой степени акне. Его эффективность соответствует оригинальному препарату изотретиноина, но при этом Акнекутан имеет преимущество по переносимости лечения перед препаратами обычных форм изотретиноина, а также более удобен для пациентов с точки зрения меньшей зависимости эффективности препарата от приема пищи.

Дискуссия

Значимое число вопросов, поступивших от участников симпозиума в адрес экспертов, продемонстрировало большую заинтересованность аудитории в обсуждаемых проблемах. На некоторые из них профессор О.Ю. Олисова ответила в рамках мероприятия.

Ю.А. Дубович (Пенза): «Какая лечебная тактика показана, если пациент нарушил прием системного изотретиноина?»

Профессор О.Ю. Олисова: «Необходимо продолжить терапию препаратом в той дозе, которая использовалась изначально».

Е.С. Сарафанова (Королев): «Чем лучше запивать Акнекутан – молоком или водой?»

Профессор О.Ю. Олисова: «Только водой, к тому же молоко рекомендуется исключить из рациона пациента с акне».

М.А. Мальцева (Курчатов): «И все же, как лучше принимать

Акнекутан? Так ли важен прием жирной пищи?»

Профессор О.Ю. Олисова: «Препараты изотретиноина рекомендуются принимать с пищей. Акнекутан более удобен для пациентов с точки зрения меньшей зависимости эффективности препарата от приема пищи по сравнению с обычным изотретиноином. Безусловно, во время терапии системными ретиноидами жирная пища в рационе должна присутствовать обязательно».

Е.О. Соклеткина (Тверь): «С чем связан тот факт, что с каждым годом необходимо набирать все более высокие кумулятивные дозы, чтобы достигнуть ремиссии?»

Профессор О.Ю. Олисова: «Это не совсем верно. Было приведено в пример несколько работ, показавших, что при более высокой кумулятивной дозе ве-

роятность рецидива меньше. Это вовсе не означает, что с каждым годом кумулятивные дозы увеличиваются».

И.И. Лукинская (Гродно): «Как набирать курсовую дозу при лечении системным изотретиноином пациентов с акне-фолликулитами волосистой части головы и фолликулитом Гоффмана? Какова оптимальная продолжительность терапии?»

Профессор О.Ю. Олисова: «При лечении акне-фолликулита волосистой части головы используются невысокие дозы изотретиноина. Применение препарата Акнекутан в дозе 8 мг в течение 3–4 месяцев у таких пациентов дает очень хороший результат. Менее выраженный эффект демонстрируют системные ретиноиды и антибиотики при лечении фолликулита Гоффмана. В перспективе пациенты с фолликулитом Гоффмана могут стать кандидатами для назначения генно-инженерных биологических препаратов».

¹³ Олисова О.Ю. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (9): 18–24.

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ^{1,2}

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне^{3,4}
- обеспечивает меньшую частоту развития рецидивов³



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина²
- Сокращение суточной и курсовой доз²
- Снижение зависимости от приема с пищей^{5,6}

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

www.jadran.ru



Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акнекутан
2. Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А. Данные находятся в досье компании
3. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for treatment of acne / Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV) 2016; 30 (8): 1261-8 (Наст А., Дрено Б., Беттоли В. и др. Европейский Дерматологический Форум. Европейские научно обоснованные (S3) рекомендации по лечению акне / Журнал Европейской академии дерматологии и венерологии 2016; 30(8): 1261-8
4. J Am Acad Dermatol 2024; 90:1006.e1-30 (Журнал Американской Академии Дерматологии 2024; 90:1006.e1-30)
5. Аравийская Е.Р. Фарматека 2017; Ns: 1-17
6. Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003. Данные находятся в досье компании

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ