



Изотретиноин в терапии акне: важные аспекты

Лечение акне по-прежнему представляет значимую проблему в связи с поражением лица, формированием поствоспалительных явлений и частым отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии, что существенно снижает качество жизни пациентов. Актуальным возможностям применения системного изотретиноина для успешного лечения акне был посвящен симпозиум «Изотретиноин в терапии акне: важные аспекты». Симпозиум при поддержке компании «Ядран» состоялся в рамках конференции «Акне и розацеа – 2024» (Москва, 14 февраля 2024 г.).



Профессор, д.м.н.,
О.Ю. Олисова

Как отметила заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Ольга Юрьевна ОЛИСОВА, при выборе оптимального метода лечения акне необходимо руководствоваться международными и отечественными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с акне. Сегодня 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).

Эффективность и отдаленные результаты терапии акне системными ретиноидами

Особое место в клинических рекомендациях РОДВК (2020) занимают системные ретиноиды, в частности изотретиноин (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.

По мнению профессора О.Ю. Олисовой, немаловажное значение в повышении эффективности лечения принадлежит лекарственной форме изотретиноина. Российские специалисты смогли приобрести опыт использования препарата Акнекутан – изотретиноина, изготовленного по технологии LIDOSE. Запатентованная технология LIDOSE заключается в добавлении в каждую капсулу двух компонентов – Гелюцира и Спана. Это позволяет увеличить процент растворен-

ной фракции изотретиноина на 14%, что приводит к повышению усвояемости изотретиноина в желудочно-кишечном тракте 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.

Усвояемость Акнекутана меньше зависит от приема пищи по сравнению с обычным изотретиноином. Было показано, что даже при приеме Акнекутана в отсутствие пищи его усвояемость достигает 70% в отличие от обычного изотретиноина, усвояемость которого при приеме без пищи составляет всего 37%.

Акнекутан выпускается в капсулах 8 и 16 мг. Международные сравнительные исследования подтверждают, что 16 мг Акнекутана биоэквивалентны 20 мг изотретиноина в обычной форме выпуска, а 8 мг – 10 мг обычной формы изотретиноина. Следовательно, препарат Акнекутан 16 мг взаимозаменяем с препаратом Роаккутан 20 мг, препарат Акнекутан 8 мг взаимозаменяем с препаратом Роаккутан 10 мг.



Конференция «Акне и розацеа – 2024»

В 2024 г. вышли в свет обновленные рекомендации Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (American Academy of Dermatology – AAD), в которых показано применение как стандартного изотретиноина, так и изотретиноина, изготовленного по технологии LIDOSE.

В рандомизированном исследовании оценивали эффективность и безопасность применения LIDOSE-изотретиноина и стандартного изотретиноина при акне. По данным исследования, препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность¹.

Несомненным преимуществом Акнекутана по сравнению со стандартным препаратом считается 20-процентное сокращение дозы, что предполагает потенциальное снижение числа побочных эффектов, а также меньшая зависимость эффективности терапии от приема пищи.

Изотретиноин является единственным препаратом, который влияет на основные патогенетические факторы дерматоза: синтез кожного сала и патологический фолликулярный гиперкератоз, избыточную бактериальную колонизацию, образование комедонов и хемотаксис нейтрофилов. Это обусловлено его молекулярными механизмами действия. Взаимодействуя с ядерными рецепторами, изотретиноин уменьшает дифференцировку клеток сальных желез, что способствует выраженному уменьшению размеров и активности себоцитов.

Уже через три-четыре недели от начала применения изотретиноин снижает продукцию кожного сала на 70–90%, уменьшает размер сальных желез на 90% от первоначального уровня, норма-

лизует процесс кератинизации и усиливает десквамацию кератиноцитов, оказывает тормозящее действие на продукцию кожного сала и влияние на фолликулярный эпителий, что ведет к изменению микросреды фолликула и косвенным образом уменьшает концентрацию *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*.

Безусловно, 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 (ТГ). Однако в последних рекомендациях AAD (2024) предлагается определять на пике дозы изотретиноина только уровни аланинаминотрансферазы и триглицеридов, иногда липопротеидов.

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

По словам профессора О.Ю. Олисовой, за последние семь лет в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова терапию изотретиноином получили 1044 пациента (651 женщина и 393 мужчины) со среднетяжелой и тяжелой степенью акне. Длительность терапии составила 7–12 месяцев, курсовая доза – 100–120 мг/кг, суточная доза – 0,4–0,8 мг/кг. Необходимо отметить, что чем меньше суточная доза, тем дольше длится лечение. Клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов (100%), наблюдалось полное разрешение элементов сыпи,

снижение сальности кожи, выравнивание рельефа, в том числе уменьшение глубины атрофических рубцов.

Профессор О.Ю. Олисова продемонстрировала ряд клинических примеров эффективности применения препарата Акнекутан у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью акне.

К сожалению, из-за возможных побочных эффектов, прежде всего обусловленных тератогенным действием, некоторые врачи ограничивают назначение 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%)². «Обычно к окончанию курса терапии пациенты уже не предъявляют жалоб на сухость кожных покровов», – уточнила эксперт. Иногда могут отмечаться психоэмоциональные нарушения, поражение глаз, повышение уровня триглицеридов и печеночных ферментов, рецидивы. Однако частота перечисленных явлений довольно низка.

В 2021 г. Н. Fallah и соавт. сформулировали гипотезу, объясняющую тератогенность ретиноидов. Она заключается в увеличении апоптоза клеток нервного гребня из-за сверхэкспрессии гена p53, который является проапоптотическим транскрипционным фактором.

Важно подчеркнуть, что риска для будущих беременностей уже через 1 месяц после завершения курса терапии ретиноидами нет, однако использование изотретиноина во время беременности в

¹ 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 (6): 665–670.

² Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: a large, retrospective review. Dermatol. Ther. 2017; 30 (4).



20–30% случаев может привести к врожденным аномалиям у детей. Поэтому пациентки репродуктивного возраста перед началом лечения должны получить консультацию о методах контрацепции. Согласно данным литературы, уровни липидов редко превышают вдвое верхнюю границу нормы и редко бывают настолько значимыми, чтобы прекратить терапию изотретиноином³. 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 основу⁴. Между тем употребление рыбьего жира снижает уровень триглицеридов на 70% и холестерина на 45%. Если функция печени до лечения была в норме, риск заболевания печени остается низким. Вместе с тем в первые два месяца лечения у 15–20% пациентов могут повышаться трансаминазы². По результатам двух крупных исследований и метаанализа, не было найдено доказательств связи между пероральным приемом изотретиноина и воспалительными заболеваниями кишечника⁵. В ряде публикаций дерматологов отмечалась возможность развития тревожных и депрессивных

состояний у пациентов на фоне терапии изотретиноином. Однако результаты многочисленных исследований, опубликованные психиатрами, никогда не подтверждали наличия повышенного риска развития депрессий и суицидов при лечении системным изотретиноином⁶. 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 диета. Вероятность рецидива заболевания при применении низких доз значительно возрастает, что обуславливает увеличение продолжительности курса лечения по сравнению со стандартными схемами⁷. Рецидивы развиваются реже при 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. Профессор О.Ю. Олисова представила результаты исследования применения Акнекутана у

190 больных среднетяжелой и тяжелой степенью акне, свидетельствующие о высокой долгосрочной эффективности препарата. Клинической ремиссии достигли все пациенты⁸. Через один – три года после лечения рецидивы отмечены у девяти пациентов (восемь женщин и один мужчина). Эти пациенты прошли обследование у гинеколога и эндокринолога. 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 лютеинизирующий/фолликулостимулирующий гормон > 2. У всех пациенток в анамнезе имелось нарушение менархе. У двух пациентов (мужчина и женщина) с повышенной массой тела было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Таким образом, торпидность при лечении изотретиноином и возможные рецидивы могут быть обусловлены различными эндокринными заболеваниями (гиперандрогения, поликистоз яичников, аденома гипофиза, опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы, НТГ и др.). В таких случаях необходимы консультации гинеколога и эндокринолога. Комбинирование изотретиноина с контрацептивными препаратами возможно только у женщин⁹.

³ 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.

⁴ Melnik B.C. Overexpression of p53 explains isotretinoin's teratogenicity. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (1): 91–93.

⁵ 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.

⁶ Costa C.S., Bagatin E., Martimbianco A.L.C., et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11 (11): CD009435.

⁷ Tan J., Humphrey S., Vender R., et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171: 1508–1516.

⁸ Олисова О.Ю. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (9): 18–24.

⁹ Корчевая Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А. и др. Об использовании малых доз Роаккутана. *Пластическая хирургия и косметология.* 2012; 1: 132–140.



Конференция «Акне и розацеа – 2024»

Нюансы диагностики и ошибки терапии акне

Акне – это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого важную роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. По словам профессора кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Российского университета дружбы народов, д.м.н. Ольги Борисовны ТАМРАЗОВОЙ, традиционно акне классифицируются на три степени: 1) комедональные – считаются легкой формой заболевания; 2) папулопустулезные – могут быть легкой, средней и тяжелой степени тяжести; 3) узловатые (конглобатные) акне умеренной и тяжелой степени.

Комедон представляет собой клиническое проявление скопления кожного сала и кератина в волосяном фолликуле. Выделяют закрытые и открытые комедоны. Закрытый комедон отличается от открытого тем, что кератиновые массы не так компактные, а отверстие волосяного фолликула более узкое.

Микрокомедоны являются первыми субклиническими проявлениями акне. Размер крупных, или макрокомедонов, как закрытых, так и открытых, превышает 1 мм. Комедоны по типу «наждачной бумаги» представляют собой множественные мелкие закрытые образования, расположенные в области лба. Кисты сальных желез являются закрытыми образованиями крупных размеров в подкожной жировой клетчатке, определяемыми пальпаторно. Конглобатные комедоны представляют собой узловато-кистозные образования слившихся комедонов, которые могут соединяться фистульными ходами и воспаляться.

По мнению профессора О.Б. Тамразовой, макрокомедоны, комедоны по типу «наждачной бумаги», кисты сальных желез и конглобатные комедоны представляют собой более тяжелые формы акне, которые следует лечить изотретиноином.

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

Эффективным методом терапии акне легкой и умеренной степени тяжести, особенно с преобладанием воспалительных поражений кожи, считается Зеркалин Интенсив, который содержит фиксированную комбинацию 1% клиндамицина + 5% бензоила пероксида (БПО).

Благодаря своим компонентам Зеркалин Интенсив обладает двойным антибактериальным и противовоспалительным механизмом действия: клиндамицин оказывает антибактериальное, противовоспалительное действие и антикомедоновый эффект, БПО – кератолитическое, антибактериальное действие, а также снижает риск устойчивости к антибиотикам. Это способствует повышению терапевтической эффективности и препятствует риску развития антибиотикорезистентности. Неслучайно Зеркалин Интенсив входит в современные рекомендации по лечению акне как препарат выбора для терапии легких и средних форм акне.

Зеркалин Интенсив выпускается в форме геля для наружного применения. Препарат наносят тонким слоем на пораженную область кожи один раз в сутки. Средний курс лечения составля-



Профессор, д.м.н.,
О.Б. Тамразова

ет от двух до пяти недель. Зеркалин Интенсив разрешен к применению с 12-летнего возраста. Продолжительность лечения должна устанавливаться врачом на основании клинического состояния пациента.

Зеркалин в форме раствора удобен для терапии акне с локализацией на туловище и зонах роста волос. Он подходит для борьбы с единичными воспалительными элементами на лице и для применения летом. Но риск развития антибиотикорезистентности ограничивает длительность применения раствора Зеркалин.

Профессор О.Б. Тамразова привела клинический пример эффективного использования Зеркалина Интенсив у пациентки с пустулезным акне на лице. Терапия Зеркалином Интенсив один раз в сутки в течение двух недель способствовала регрессу пустул.

Далее она перечислила предикторы тяжелого течения акне, к которым относятся мужской пол, избыточный вес, наследственность, перенесенные в младенчестве акне грудных детей, выраженность и длительность воспалительной реакции, гиперандрогения, локализация высыпаний на спине и сильный эмоциональный стресс¹⁰.

Терапия изотретиноином по праву считается современным стандар-

¹⁰ Halland D.B., Jeremy A.H. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005; 24: 79–83.



том лечения тяжелых форм акне. Изотретиноин показан для лечения средних и тяжелых форм акне, рецидивирующих и/или устойчивых к традиционной терапии или склонных к заживлению с образованием рубцов, редких и атипичных форм, а также более легких форм акне, если они сопровождаются выраженными психоэмоциональными нарушениями и социальной дезадаптацией (польза от повышения качества жизни может превышать возможный риск).

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения препарата Акнекутан в клинической практике. Рекомендованный диапазон суточных доз Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, курсовых –100–120 мг/кг. Средний курс лечения препаратом – от четырех до девяти месяцев, в зависимости от суточной дозы. На курс терапии в среднем требуется 15 коробок Акнекутана 16 мг или 10 коробок Акнекутана 8 мг.

Следует помнить, что прием Акнекутана при беременности противопоказан. Пациентки должны пользоваться надежными противозачаточными средствами за один месяц до начала терапии Акнекутаном, в ходе всего терапевтического курса и не менее одного месяца после его окончания.

В представленном экспертом клиническом примере Акнекутан назначали пациенту с тяжелым течением акне в дозе 32 мг в сутки. Развившийся через месяц терапии хейлит был купирован местным применением Перфэктоина. Достижение хорошего эффекта от приема Акнекутана позволило через пять месяцев уменьшить суточную дозу препарата до 24 мг. Спустя 10 месяцев от начала лечения суточная доза Акнекутана составила 16 мг.

После приведения еще нескольких клинических примеров успешного лечения тяжелых форм акне с помощью Акнекутана профессор О.Б. Тамразова констатировала, что реакция на изотретиноин носит индивидуальный характер, поэтому необходимо оценивать эффективность и переносимость препарата каждые два-три месяца, чтобы своевременно корректировать дозировку.

Тератогенность не зависит от дозы. Частые дозозависимые эффекты изотретиноина (хейлит, ксероз, ретиновый дерматит, сухость слизистых) хорошо корректируются применением увлажняющих средств, фотозащиты и бальзамов для губ. Обострения акне на фоне терапии изотретиноином могут быть ассоциированы с особенностями иммунного воспалительного ответа пациента. К предикторам обострения относятся тяжелые формы акне, мужской пол, наличие акне на туловище¹¹.

Применение изотретиноина в комбинации с дюранным кортикостероидом способствует сокращению длительности терапии, снижению количества обострений на фоне приема изотретиноина. При инициации терапии с применением дюрантного кортикостероида уже в первые сутки наблюдается выраженный противовоспалительный эффект.

Эффективность такого подхода профессор О.Б. Тамразова продемонстрировала на клиническом примере. Пациент с конглобатным акне в течение четырех месяцев получал лечение изотретиноином 40 мг без эффекта, с многократным хирургическим вскрытием конглобатных узлов. Пациента перевели на терапию Акнекутаном 32 мг/сут и назначили две инъекции дипроспана 1 мл в/м в течение месяца, затем индометацин 100 мг два раза в сутки в течение двух недель. Наружно

на губы был назначен Перфэктоин, в глаза – раствор Оптинол.

Спустя шесть месяцев терапии Акнекутаном 32 мг/сут наблюдалось улучшение состояния пациента, но воспалительные элементы периодически возникали. Поэтому дополнительно были назначены инъекция дипроспана 1 мл однократно и индометацин два раза в сутки в течение семи дней. У пациента отмечено уменьшение общего количества высыпаний. Через 10 месяцев от начала терапии Акнекутаном 32 мг/сут в схему лечения были добавлены гепатопротекторы. Через 13 месяцев доза Акнекутана была снижена до 16 мг, пациент продолжал получать поддерживающую терапию гепатопротекторами, а также назальный спрей Аква Марис плюс в носовые ходы. После окончания лечения у пациента наблюдалось клиническое выздоровление.

Профессор О.Б. Тамразова рассмотрела ряд клинических примеров особых форм акне, при которых изотретиноин должен быть первой ступенью терапии. Применение Акнекутана в дозе 16 мг/сут в лечении эксkoriированных акне, поздних акне у мужчин, комедонов по типу «наждачной бумаги», синдрома Жильбера и акне характеризовалось выраженным терапевтическим эффектом и повышением качества жизни. Терапия Акнекутаном в дозе 8–16 мг/сут позволяет достигать клинически значимого результата у пациентов с фолликулитами волосистой части головы, фолликулитом Гоффмана.

В заключение профессор О.Б. Тамразова подчеркнула, что своевременное и обоснованное применение препарата Акнекутан в терапии акне позволяет получить хороший клинический эффект. ●

¹¹ Bauer L., Ornelas J.N., Elston D.M., Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016; 9 (11): 1435–1442.

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