



Как повысить приверженность долгосрочной терапии системным изотретиноином



На протяжении многих лет изотретиноин остается ключевым препаратом для лечения акне. Хронический характер течения обуславливает необходимость проведения длительной терапии в адекватных дозах, что предполагает высокую комплаентность пациентов. На сателлитном симпозиуме «Как повысить приверженность долгосрочной терапии системным изотретиноином», организованном при поддержке компании «Ядран» в рамках XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 24 января 2019 г.), ведущие российские эксперты – заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Ольга Юрьевна ОЛИСОВА, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор Андрей Леонидович БАКУЛЕВ – рассмотрели современные подходы к ведению таких больных. Особый акцент сделан на применении системного ретиноида изотретиноина с увеличенной биодоступностью (препарата Акнекутан). Его использование ассоциируется с достижением необходимой курсовой кумулятивной дозы, стойким терапевтическим эффектом, улучшением переносимости лечения и, следовательно, приверженности ему.



Сателлитный симпозиум компании «Ядран»

Эффективность и переносимость считаются основными факторами, влияющими на приверженность пациентов терапии. Как отметил профессор А.В. Самцов, эффективность лечения пациентов с акне зависит от правильно подобранной дозы системного изотретиноина и адекватной длительности терапии.

Согласно последним рекомендациям экспертов Американской академии дерматовенерологии, системный изотретиноин в первый месяц назначают в дозе 0,5 мг/кг, в дальнейшем дозу увеличивают до 1,0 мг/кг. Длительность приема препарата во втором случае составляет 15–20 недель¹.

В рекомендациях экспертов Европейской академии дерматологии и венерологии 2016 г. указано, что при папулопустулезной форме акне тяжелой степени и узловатых акне средней степени тяжести изотретиноин применяют в дозе 0,3–0,6 мг/кг, при конглобатных акне – 0,5 мг/кг и более. Длительность терапии должна составлять не менее пяти месяцев. В случае недостаточной эффективности лечение проводится до полного очищения кожных покровов, затем еще в течение одного месяца².

Продолжительность ремиссии зависит от курсовой дозы изотретиноина. Вероятность рецидива при применении низких доз значительно возрастает. Кроме того, при использовании таких требуется более длительный курс лечения. Высокие дозы – более 150 мг/кг, напротив, ассоциируются с меньшей частотой рецидивов^{1,3}.

По мнению профессора О.Ю. Олисовой, при подборе дозы изотретиноина для обеспечения должной эффективности лечения не менее важна лекарственная форма препарата. Российские специалисты имели возможность оценить эффект использования изотретиноина, изготовленного по технологии Lidose, –

препарата Акнекутан®. Благодаря использованию данной технологии к изотретиноину были добавлены два липофильных компонента – Гелюцир® и Спан 80®. Это позволило увеличить долю растворенной фракции изотретиноина, в результате чего его биодоступность повысилась на 20%.

Выступающая обратила внимание аудитории еще на одно преимущество изотретиноина, созданного с помощью технологии Lidose. Его абсорбция в меньшей степени, чем абсорбция обычного изотретиноина, зависит от приема с пищей. Согласно результатам исследования, вне приема пищи биодоступность Акнекутана практически в два раза выше биодоступности обычного изотретиноина – 70 против 37% соответственно (рис. 1).

Как следствие, Акнекутан можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Увеличение биодоступности изотретиноина позволяет уменьшить разовую и курсовую дозы препарата на 20% при сохранении терапевтического эффекта. Акнекутан выпускается в капсулах по 8 и 16 мг.

Согласно результатам проведенных исследований, 8 мг Акнекутана эквивалентны 10 мг обычного изотретиноина, 16 мг Акнекутана – 20 мг обычного изотретиноина. Таким образом, суточная доза снижается и составляет 0,4–0,8 мг/кг против 0,5–1,0 мг/кг обычного изотретиноина (табл. 1).

Как отметил профессор А.Л. Бакулев, использование изотретиноина в виде капсул, содержащих жидкие (полужидкие) липидные эксципиенты, несомненно, относится к современным трендам.

Результаты исследований изотретиноина, произведенного по технологии Lidose, стали основанием для одобрения его экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Министерства здраво-

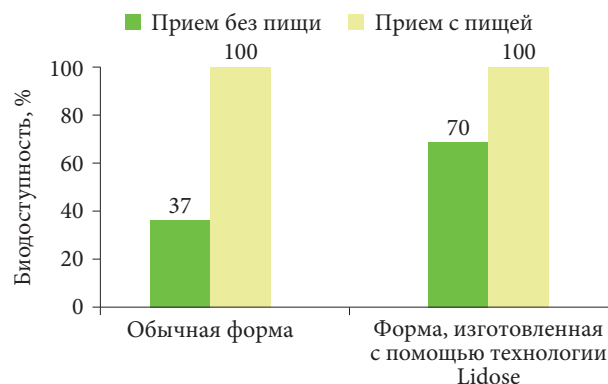


Рис. 1. Влияние приема пищи на биодоступность разных форм изотретиноина

Таблица 1. Дозы разных лекарственных форм изотретиноина, мг/кг

Изотретиноин	Суточная доза	Курсовая доза
Обычный (20 и 10 мг)	0,5–1,0	120–140
Изготовленный с помощью технологии Lidose	0,4–0,8	100–120

охранения Канады. Это произошло в 2012 г. Изотретиноин, изготовленный с помощью технологии Lidose, был разрешен к применению при тяжелых узловато-конглобатных и других воспалительных акне, в том числе протекающих упорно⁴.

В России также накоплен большой опыт применения изотретиноина Lidose, препарата Акнекутан, при разных формах акне. Общее количество пролеченных больных более тысячи, клиническое выздоровление регистрировалось в 91–100% случаев.

Профессор А.В. Самцов представил данные собственного исследования, проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, демонстрирующие эффективность применения препарата Акнекутан у больных среднетяжелыми (n = 38) и тяжелыми (n = 18) акне (табл. 2). Средний возраст пациентов – от 15 до 29 лет. Кумулятивная доза препарата составила 100–120 мг/кг,

¹ Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.e33.

² Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. № 8. P. 1261–1268.

³ 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. Vol. 171. № 6. P. 1508–1516.

⁴ www.smlab.be/index.php/formulation/lidose.



Таблица 2. Описание терапии Акнекутаном у пациентов со среднетяжелым и тяжелым акне

Акне	Возраст пациентов, лет	Количество пациентов, абс.	Суточная доза препарата, мг/кг	Кумулятивная доза препарата, мг/кг	Длительность лечения, мес.
Среднетяжелое	15–29	38	0,4–0,6	100–120	5–7
Тяжелое	15–29	18	0,6–0,8	100–120	5–7

Таблица 3. Среднее количество элементов сыпи на фоне терапии Акнекутаном

Исходно/день лечения	Невоспалительные элементы		Воспалительные элементы		
	открытые комедоны	закрытые комедоны	папулы	пустулы	узлы
Исходно	19,7	12,5	17,1	19,9	3,4
30-й день	12,1	10,2	12,1	14,3	1,6
90-й день	5,9	7,2	4,0	3,7	0,2
150-й день	1,2	2,5	0,2	0	0

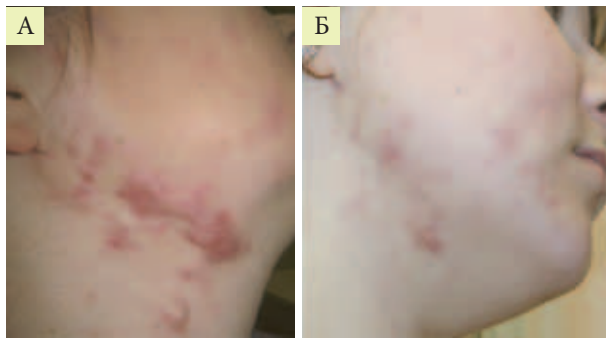


Рис. 2. Пациентка Т. до (А) и через 7,5 месяцев (Б) лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 120 мг/кг

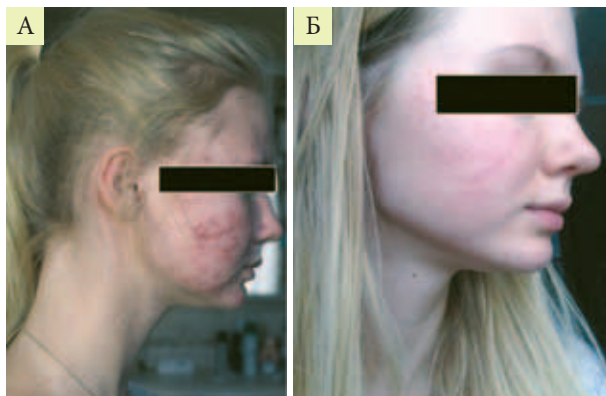


Рис. 3. Пациентка Д. с акне четвертой степени до (А) и через восемь месяцев (Б) лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 120 мг/кг

длительность лечения – от пяти до семи месяцев. На фоне такой терапии 100%-ная клиническая ремиссия была достигнута к 150-му дню (табл. 3).

У пациентов наблюдалось сокращение как воспалительных (узлов, папул, пустул), так и невоспалительных (открытых и закрытых комедонов) элементов (рис. 2).

Профессор О.Ю. Олисова также охарактеризовала терапию Акнекутаном как эффективную. В подтверждение выступающая привела результаты исследования, проведенного в 2012 г. на кафедре кожных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В исследовании приняли участие 20 пациентов. Они получали Акнекутан в дозах 0,4–0,8 мг/кг один или два раза в день. Препарат принимали одновременно с приемом пищи. Продолжительность лечения составила шесть – восемь месяцев – до набора кумулятивной дозы 100–120 мг/кг. Клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов (рис. 3 и 4).

По мнению профессора А.Л. Бакулева, на повышение приверженности пациентов терапии изотретиноином может влиять не только ее эффектив-

ность, но и способность предотвращать образование рубцов.

Согласно результатам международного наблюдательного исследования с участием дерматологов Франции, Бразилии и США, формирование рубцовой ткани отмечается примерно у 25% пациентов с акне легкой степени, у 74–79% больных акне тяжелой степени⁵.

Рубцы могут быть атрофическими, гипертрофическими и келоидными. Атрофические рубцы в свою очередь подразделяют на мелкие (2–4 мм), точечные (менее 2 мм) и крупные (более 4 мм). Для определения выраженности рубцов используют Шкалу общей оценки рубцов⁶.

К факторам, способствующим возникновению атрофических рубцов после акне, относятся возраст (раннее начало или акне взрослых), поражение кожи в области груди и/или спины, исходно тяжелое поражение кожи, большое количество папулезных элементов или комедонов в дебюте заболевания, длительность воспалительных акне более шести месяцев, наличие рубцов в анамнезе, размер рубцов 2 мм и более, рецидивы акне при адекватной терапии. Поскольку изотретиноин предотвращает образование рубцов и прогрессирование заболевания, крайне важно своевременно начать лечение.

Переносимость терапии и минимальное количество нежелательных явлений также играют важную роль в поддержании приверженности лечению. По словам профессора А.В. Самцова, на сегодняшний день накоплено достаточное количество данных в отношении переносимости изотретиноина. J. Strauss и соавт. (2007) доказали, что стандартный 20-недельный курс лечения хорошо переносится. Наиболее часты побочные реакции со стороны кожи и слизистой оболочки, однако они обратимы, хорошо поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. Нежелательные явления со стороны опорно-двигательного аппарата редки. Могут отмечаться изме-

⁵ Tan J.K., Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 172. Suppl. 1. P. 3–12.

⁶ Dreno B., Tan J., Rivier M. et al. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Vol. 31. № 4. P. 737–742.



Сателлитный симпозиум компании «Ядран»

нения лабораторных показателей крови. Однако они не являются поводом для замены препарата.

Контрацептивные средства по окончании лечения следует принимать еще в течение месяца⁷.

Частоту побочных эффектов на фоне терапии изотретиноином оценивали в польском наблюдательном исследовании. В нем приняли участие 3525 больных акне средней тяжести. Возраст пациентов составил 13–35 лет. Длительность наблюдения – пять лет. Развитие хейлита отмечалось в 100% случаев, ксероза – в 95%, эритемы лица – в 66%, повышение уровня триглицеридов – в 3%, печеночных ферментов – в 2%, рецидивов – в 1,67% случаев⁸.

«Эти данные еще раз подчеркивают, что препарат практически безопасен, хотя определенный мониторинг проводить необходимо», – уточнил профессор А.В. Самцов.

По словам профессора О.Ю. Олисовой, существует мнение, что у пациентов после курса ретиноидов длительное время остается риск тератогенного действия препарата при наступлении беременности. Однако это не соответствует действительности. Период полувыведения изотретиноина в среднем составляет 19 часов, и даже при длительном приеме признаков его кумуляции не отмечается.

Тем не менее во время проведения курса терапии изотретиноином пациенткам не следует планировать беременность. Кроме того, они должны быть проконсультированы по поводу методов контрацепции. Женщины детородного возраста должны пользоваться контрацептивными средствами за месяц до терапии, в течение всего периода лечения и в течение одного месяца после такового.

В любом случае при назначении изотретиноина важно контролировать состояние больных. Так, в Америке пациенток в обязательном порядке регистрируют в программе iPledge, чтобы врачи имели возможность мониторить их лечение.

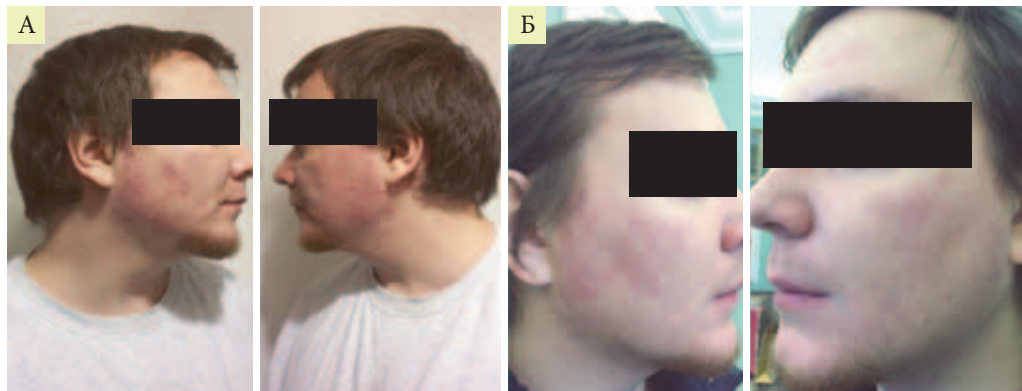


Рис. 4. Пациент Г. до (А) и через шесть месяцев (Б) лечения Акнекутаном в кумулятивной дозе 110 мг/кг

«В России программы iPledge не существует. Однако компания-производитель препарата Акнекутан для аккумуляции данных о пациентах, проходящих курс такой терапии, разработала мобильное приложение „Акнекутан“ для пациентов и компьютерную версию приложения для докторов „Виртуальный кабинет врача“, – подчеркнул профессор А.Л. Бакулев.

Приложение «Акнекутан» помогает соблюдать правила приема препарата, а также обобщать информацию о процессе лечения. В частности, в нем удобно хранить результаты анализов крови, фотографии пациента в динамике, фиксировать текущую курсовую дозу и оставшееся время лечения. Это дополнительно позволяет отслеживать эффективность и переносимость терапии.

Компьютерная версия приложения «Виртуальный кабинет врача», в которой представлены профили всех пациентов, получающих терапию Акнекутаном и зарегистрированных в приложении «Акнекутан», позволяет специалисту дистанционно в режиме реального времени дополнительно контролировать процесс лечения своих пациентов.

Данный современный мониторинг также способствует повышению комплаентности терапии у пациентов. Кроме того, через виртуальный кабинет врачи получают доступ к последним научным публикациям по препарату (www.cabinet.aknecutan.ru).

Возвращаясь к проблеме побочных эффектов, которые могут возникать на фоне приема изотретиноина, профессор А.Л. Бакулев сделал акцент на психоэмоциональных реакциях. Их связь с приемом изотретиноина не доказана. По мнению эксперта, к депрессивным расстройствам чаще приводит длительная неэффективная терапия акне.

В продолжение темы профессор А.В. Самцов отметил, что на протяжении последних десятилетий исследовалось влияние терапии системным изотретиноином на печеночные ферменты и липидный обмен. По мере накопления данных большинство исследователей пришли к выводу, что препарат не вызывает стойких токсических изменений в печени и нарушений липидного обмена. Согласно рекомендациям американских экспертов, мониторинг показателей функциональной активности печени, уровня холестерина и триглицеридов следует проводить до начала и через два месяца терапии. Европейские эксперты советуют осуществлять такой мониторинг перед началом, через один месяц от начала терапии, затем один раз в три месяца.

Профессор О.Ю. Олисова в свою очередь прокомментировала, что наличие минимальных отклонений в лабораторных показателях крови предусматривает мониторинг функциональной активности печени, уровня холестерина и триглицеридов

⁷ Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. № 4. P. 651–663.

⁸ Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: a large, retrospective review // Dermatol. Ther. 2017. Vol. 30. № 4.



один раз в месяц в течение всего курса лечения⁹.

Транзиторное повышение печеночных трансаминаз и триглицеридов и/или липопротеинов низкой плотности отмечается у 5–10% пациентов. Указанные изменения можно корректировать с помощью снижения дозы изотретиноина и приема гепатопротекторов.

Однако по окончании терапии изотретиноином все показатели приходят в норму без корректирующей терапии¹⁰. Профессор А.В. Самцов напомнил, что применение системного изотретиноина часто сопровождается сухостью кожи и слизистых оболочек. На сегодняшний день данную проблему можно решить с помощью современных увлажняющих средств. В случае обострения экземы, зуда в сочетании с увлажняющими средствами необходимо использовать глюкокортикостероиды. При сухости конъюнктивы вместо контактных линз следует носить очки.

Безусловно, вышеперечисленные побочные эффекты не являются основанием для снижения дозы или отмены изотретиноина. К тому же с течением времени у пациентов, как правило, развивается толерантность. Если на ранних этапах лечения хейлит отмечается у 93–100% больных, к концу четвертого месяца терапии – у 72–76%. Более того, побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек в определенной степени могут служить индикатором комплаентности пациента терапии.

Дискомфорт, вызванный сухостью, шелушением, растрескиванием кожи, эффективно устраняют с помощью специальных средств против сухости кожи. В 2018 г. линейка препаратов компании «Ядран» пополнилась ув-

лажняющим кремом Перфэктоин® с инновационной формулой против сухости кожи.

Перфэктоин® восстанавливает барьерную функцию кожи, оптимальный уровень увлажненности. Он эффективен и безопасен для длительного применения у лиц разных возрастных групп, в том числе у детей с одного месяца.

Основным компонентом крема Перфэктоин® является эктоин. Эктоин – уникальная молекула природного происхождения. Вещество прочно связывает молекулы воды, формируя своеобразную защитную пленку на поверхности кожи – эктоин-гидрокомплекс. Эктоин-гидрокомплекс защищает мембраны клеток от ультрафиолетового облучения, предотвращая выброс медиаторов стресса и развитие воспаления.

Кроме того, Перфэктоин® содержит ЛИПООПТИМУМ-комплекс, который восстанавливает оптимальный уровень увлажненности. В состав данного комплекса входят натуральные масла (оливковое и ши), сквалан (высококачественный эмомент), кардиоспермум халикакабский (содержит фитостерин, формирующие липидный барьерный слой), керамиды (природные липиды), триглицериды каприновой и каприновой кислоты (участвуют в восстановлении кожи, эффективно смягчают ее).

Крем Перфэктоин® можно сочетать с любым препаратом.

Средство показано для комплексной терапии хейлита, сухости кожи, ретиноидного дерматита, экземы, нейродермита, псориаза, атопического дерматита.

Как отметил профессор А.В. Самцов, чтобы предупредить потенциальные побочные эффекты терапии изотретиноином и обеспечить адекватную

фотозащиту, необходимо придерживаться рекомендаций, разработанных Н. Gollnick и соавт.¹¹ А именно: кожу лица следует очищать один раз в день мягким очищающим средством, не мылом, при сухости кожи применять увлажняющие средства два-три раза в день, в летнее время более легкие, использовать фотозащитные средства с индексом SPF 25–50 для минимизации риска появления гиперпигментных пятен, морщин, использовать антигистаминные препараты для повышения эффективности терапии.

Если оценивать прогноз заболевания и вероятность развития рецидивов, то анализ литературы свидетельствует, что продукция кожного сала, как правило, восстанавливается через два – четыре месяца, полного излечения достигают 40% больных, у 60% отмечается выраженное улучшение^{12, 13}. Дозы изотретиноина свыше 200 мг более эффективны в отношении предупреждения рецидивов^{2, 14}.

Профессор О.Ю. Олисова подчеркнула, что торпидность при лечении изотретиноином и возможные рецидивы могут быть обусловлены наличием эндокринных заболеваний (поликистоз яичников, аденома гипофиза, опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы и др.). В отсутствие ожидаемого эффекта от проводимой терапии следует получить консультацию гинеколога-эндокринолога.

Последовавшая за выступлениями дискуссия определила отношение участников мероприятия к изотретиноину с увеличенной биодоступностью, изготовленному по технологии Lidose (препарату Акнекутан®), как к эффективному и хорошо переносимому системному ретиноиду, позволяющему добиться повышения комплаентности пациентов назначенному лечению. ●

⁹ Lee Y.H., Scharnitz T.P., Muscat J. et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatol. 2016. Vol. 152. № 1. P. 35–44.

¹⁰ Боровая О.С., Олисова О.Ю. Применение системного изотретиноина в лечении вульгарных угрей (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 5. С. 47–51.

¹¹ Gollnick H., Abanmi A.A., Al-Enezi M. et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Vol. 31. Suppl. 7. P. 4–35.

¹² Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2014.

¹³ White G.M., Chen W., Yao J., Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin // Arch. Dermatol. 1998. Vol. 134. № 3. P. 376–378.

¹⁴ Zeitany A.E., Bowers E.V., Morrell D.S. High-dose isotretinoin has lower impact on wallets: a cost analysis of dosing approaches // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 1. P. 174–176.

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.jgl.ru



Реклама

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1: 1–29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.