



# Актуальные вопросы и новые возможности последовательной терапии пациентов с тяжелыми формами акне

На протяжении многих лет изотретиноин остается препаратом выбора для лечения тяжелых форм акне. О новых возможностях последовательной терапии пациентов с тяжелыми формами акне изотретиноином в форме Lidose (препаратом Акнекутан компании «Ядран») рассказала заведующая кафедрой дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Марина Моссовна ТЛИШ. Ее доклад «Актуальные вопросы и новые возможности последовательной терапии пациентов с тяжелыми формами акне» состоялся в рамках XXI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (Москва, 8 сентября 2021 г.). Более подробно выступающая остановилась на вопросах, которые чаще всего возникают в клинической практике при использовании препарата Акнекутан.



По словам профессора М.М. Тлиш, анализ многочисленных клинических рекомендаций свидетельствует, что в настоящее время в терапии тяжелых форм акне препаратом выбора является изотретиноин (ИТ). Однако у многих врачей, как начинающих, так и более опытных, возникает много вопросов при назначении изотретиноина. Спикер рассмотрела ситуацию, когда ИТ показан, но не назначается дерматологами. Например, из-за диагностических ошибок акне расценивается как абсцесс, и пациенты подвергаются хирургическому вмешательству. Результатом такого лечения становится образование многочисленных рубцов. В то же время профессор М.М. Тлиш продемонстрировала прекрасные результаты лечения пациентки с *acne conglobata*, у которой нагноившиеся элементы акне ранее неоднократно вскрывали хирургическим путем,

ИТ Lidose (препаратом Акнекутан) в суточной дозе 24 мг, курсовой – 7200 мг. Длительность терапии составила десять месяцев.

Есть ситуации, когда ИТ не показан, но назначается. В этих случаях также допускаются диагностические ошибки. В частности, плоские бородавки расцениваются как акне и назначается ИТ. Нередко психогенные экскориации и элементы патомимии принимаются за акне. Однако имеющиеся рубцы обусловлены именно аутодеструктивным характером действия рук, а не результатом эволюции элементов акне.

Продолжая тему противопоказаний для применения ИТ при акне, профессор М.М. Тлиш напомнила, что противопоказания подразделяются на абсолютные, они хорошо известны и перечислены в инструкциях по применению препарата, и относительные, когда назначать препарат можно, но с осторожностью. Абсолютных

противопоказаний у Акнекутана немного: беременность, повышенная чувствительность к ИТ, гипервитаминоз А и возраст до 12 лет. Относительными противопоказаниями являются выраженные лейкопения, гиперлипидемия и нарушение функции печени, кормление грудью и прием тетрациклинов. На сегодняшний день более четко прописаны критерии сопутствующей патологии, при которой ИТ противопоказан: печеночная недостаточность (при увеличении трансаминаз в три раза и более), выраженная гиперлипидемия (уровень триглицеридов > 800 мг/дл, или 9 ммоль/л), гипервитаминоз А. При таких сопутствующих патологиях, как сахарный диабет, депрессия, ожирение, нарушение липидного обмена и алкоголизм, к назначению препарата следует подходить с осторожностью<sup>1</sup>. В отношении возрастных ограничений для назначения ИТ спикер

<sup>1</sup> 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. Vol. 21. № 3. P. 411–419.



## Сателлитный симпозиум компании «Ядран»

отметила следующее. Большинство клинических исследований проводится у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Для детей моложе 12 лет достаточных доказательств безопасности и эффективности терапии этим препаратом пока не получено<sup>2</sup>. Эксперты Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) не рекомендуют назначать ИТ пациентам в возрасте до 12 лет, но в европейских рекомендациях указано, что возраст до 12 лет не исключает возможности назначения препарата. В консенсусной статье также подчеркивается, что ИТ можно использовать для лечения более молодых пациентов, однако в этом случае сила рекомендаций будет не самой высокой – С<sup>3</sup>.

Профессор М.М. Тлиш уточнила, что есть еще одна сложность, с которой сталкивается любой практикующий врач, особенно начинающий: правильный расчет суточной дозы и длительности курса терапии ИТ. В Федеральных клинических рекомендациях (ФКР) предлагается рассчитывать ежедневную дозу ИТ исходя из 0,5 мг/кг, в рекомендациях EMA – исходя из 0,5–1 мг/кг. В европейских руководствах расчет производится исходя из 0,3–0,5 мг/кг для тяжелых папуло-пустулезных и умеренных узловых акне и более 0,5 мг/кг для конглобатных акне<sup>2</sup>. Французские и американские руководства в принципе не рекомендуют применение низких доз ИТ.

По кумулятивной дозе Федеральные клинические рекомендации, рекомендации Европейского агентства лекарственных средств и Американской академии дерматологии едины – 120–150 мг/кг. При этом указывается, что длительность лечения должна зависеть от тяжести процесса и пере-

носимости препарата и составлять от 16 до 24 недель. Согласно европейским руководствам, продолжительность терапии составляет не менее шести месяцев, однако кумулятивная доза не указывается. Согласно международному консенсусу, лечение необходимо продолжать до полного регресса высыпаний плюс один дополнительный месяц<sup>4</sup>.

«В некоторых случаях может понадобиться повышение кумулятивной дозы изотретиноина до 220 мг/кг», – подчеркнула профессор М.М. Тлиш. Это значительно снизит вероятность рецидива без увеличения риска развития побочных эффектов у пациентов с тяжелыми и резистентными формами акне. Применение низких доз ИТ (0,2–0,3 мг/кг/сут) сегодня все-таки ограничивается и допустимо лишь у пациентов с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести<sup>1</sup>. Что касается кратности ежедневного применения ИТ, то эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрили прием ИТ два раза в день<sup>5</sup>. В других международных рекомендациях подчеркивается, что прием ИТ один или два раза в день – не принципиальный вопрос. Прием один раз в день более удобен с точки зрения комплаенса. Применение два раза в день поможет избежать колебаний уровня препарата в сыворотке крови и минимизировать риск снижения абсорбции. При назначении препарата в низких дозах деление дозы менее важно. Спикер отметила, что в своей практике обычно назначает однократный прием дозы вечером после ужина. Далее профессор М.М. Тлиш подробно рассказала об ИТ в форме

Lidose, который в нашей стране представлен препаратом Акнекутан. Форма Lidose увеличивает биодоступность ИТ на 20%, что позволяет снизить дозу препарата на 20% с сохранением терапевтической эффективности. При применении препарата в форме Lidose также снижена зависимость его абсорбции от приема пищи. Без пищи изотретиноин в форме Lidose усваивается примерно на 70%, что почти в два раза больше, чем усвоение изотретиноина обычной формы без приема пищи. Это снижает зависимость эффективности терапии Акнекутаном от соблюдения рекомендаций по приему с пищей.

Для облегчения расчета доз ИТ профессор предложила использовать следующую условную схему. Если врач привык работать с ИТ в стандартных формах выпуска, важно помнить, что 10 мг обычного ИТ идентичны 8 мг ИТ Lidose, а 20 мг обычного ИТ – это 16 мг ИТ Lidose. Поэтому, если вес пациента от 40 до 45 кг, стартовая суточная доза Акнекутана будет составлять 16 мг, от 60 до 70 кг – 24 мг (16 и 8 мг), от 75 до 80 кг – 32 мг (две капсулы по 16 мг). Таким образом, курсовая доза 120–150 мг обычного ИТ соответствует 100–120 мг ИТ Lidose (Акнекутан).

В клинической практике иногда приходится прибегать к более длительному лечению, особенно при тяжелых и фульминантных формах акне. При очень тяжелых формах заболевания оправданно назначение препарата исходя из курсовой дозы 220 мг/кг.

Кроме того, есть специальный раздел для расчета дозы Акнекутана в виртуальном кабинете врача на [cabinet.aknecutan.ru](http://cabinet.aknecutan.ru). Однако для начала можно использовать приведенную выше схему расчета дозы (рис. 1 и 2).

<sup>2</sup> Dessinioti C., Zouboulis C.C., Bettoli V., Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020. Vol. 34. № 10. P. 2229–2240.

<sup>3</sup> Eichenfield L.F., Krakowski A.C., Piggott C. et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne // Pediatrics. 2013. Vol. 131. Suppl. 3. P. S163–186.

<sup>4</sup> Thiboutot D., Dréno B., Sanders V. et al. Changes in the management of acne: 2009–2019 // J. Am. Acad. Dermatol. 2020. Vol. 82. № 5. P. 1268–1269.

<sup>5</sup> Fallah H., Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing // Int. J. Dermatol. 2021. Vol. 60. № 4. P. 451–460.

Обычный ИТ			ИТ Lidose		
Доза, мг/кг	Доза при весе 60 кг, мг	Капсулы, мг	Доза, мг/кг	Доза при весе 60 кг, мг	Капсулы, мг
0,5	30	20 + 10	0,4	24	16 + 8
1	60	20 + 20 + 20	0,8	48	16 + 16 + 16

Рис. 1. Расчет суточной дозы обычного ИТ и ИТ Lidose

Обычный ИТ				ИТ Lidose			
Доза, мг/кг	Доза при весе 60 кг, мг	Продолжительность терапии, мес.		Доза, мг/кг	Доза при весе 60 кг, мг	Продолжительность терапии, мес.	
		30 мг/сут	60 мг/сут			24 мг/сут	48 мг/сут
120–150	7200–9000	8–10	4–5	100–120	6000–7200	8–10	4–5

Рис. 2. Расчет курсовой дозы обычного ИТ и ИТ Lidose



Рис. 3. Высыпания на коже лица у больной акне: А – до лечения, Б и В – через три и десять месяцев от начала терапии Акнекутаном (суммарная доза 7200 мг)

Профессор М.М. Тлиш отметила, что в южном регионе из-за жаркого климата пациенты хуже переносят средние и высокие дозы ИТ, что диктует необходимость проводить терапию низкими дозами достаточно долго. Если в процессе лечения возникают какие-то сложности, дозу следует подбирать индивидуально. При необходимости ее можно плавно и аккуратно уменьшить или увеличить. Спикер представила собственные клинические случаи ведения пациентов, которые подтвердили высокую результативность терапии акне с применением Акнекутана (рис. 3).

Отдельно выступающая остановилась на вопросах терапии пациентов с фульминантными формами акне. Клиническая картина при этой патологии может быть с системными и без системных симптомов. На современном этапе уже накоплены данные о тактике ведения таких больных<sup>1</sup>. В большинстве исследований рекомендовано применять преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут до начала регресса высыпаний (если есть системные симптомы, то не менее четырех недель, если нет, то не менее двух недель), после чего необходимо добавить низкие дозы ИТ (0,1 мг/кг/сут). Дальнейшая терапия глюко-

кортикоидами должна продолжаться и перекрываться низкой дозой ИТ не менее четырех недель. При этом медленное снижение дозы глюкокортикоидов целесообразно сопровождать постепенным увеличением дозы ИТ<sup>6</sup>.

Среди нежелательных явлений терапии ИТ наиболее часто встречается хейлит (в 100% наблюдений). Остальные побочные реакции отмечаются гораздо реже. Лабораторные изменения регистрируются у небольшого количества пациентов. При повышении уровня холестерина М.М. Тлиш рекомендовала назначать статины в минимальной дозе, так как они хорошо совместимы с ИТ. Одним из побочных эффектов ИТ также является обострение кожного процесса, возникающее на второй неделе лечения. Согласно собственным наблюдениям спикера, данная реакция отмечается у 62,4% пациентов. Однако обострение не является поводом для снижения суточной дозы ИТ, так как при продолжении лечения его симптомы быстро регрессируют.

Докладчик отметила, что в ее клинической практике не было выявлено таких осложнений терапии ИТ Lidose, как алопеция, головная боль, депрессия, паронихии, рвота, тошнота или боль в области эпигастрия. Для снижения риска развития побочных эффектов ИТ профессор М.М. Тлиш порекомендовала начинать терапию с 0,5 мг/кг/сут и постепенно увеличивать дозу до 1 мг/кг/сут. При очень тяжелых формах акне терапию ИТ следует начинать с еще более низких доз (0,2–0,3 мг/кг/сут), чтобы не вызвать тяжелого обострения (фульминантные акне). Французские коллеги для профилактики возникновения острого воспаления при приеме ИТ предложили экстрагировать содержимое комедонов до начала терапии<sup>2</sup>.

Далее спикер рассказала о влиянии ИТ на эндокринную систему. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что ИТ

<sup>6</sup> 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. Vol. 77. № 1. P. 109–117.

# 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](http://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



может снижать фолликулярный резерв. При длительном и бесконтрольном применении ИТ отрицательно влиял на гипофизарно-яичниковую ось, увеличивая риск апоптоза гранулезных клеток и снижая фолликулярный резерв<sup>7</sup>. Однако установлено и положительное воздействие препарата при гиперандрогении, особенно при синдроме поликистозных яичников. ИТ способствовал снижению уровня свободного тироксина и трийодтиронина и повышению уровня тиреотропного гормона<sup>8</sup>.

Чтобы минимизировать риск развития побочных эффектов, связанных с сухостью кожи, следует использовать увлажняющие кремы, например крем с эктоином (Перфэктоин). Выступающая напомнила, что в Краснодарском крае фотопротекция особенно актуальна, так как избыточная инсоляция повышает вероятность развития побочных эффектов терапии ИТ, таких как эритема и шелушение. Поэтому во время терапии ИТ рекомендуется использовать средства с факторами защиты от ультрафиолетового излучения. Они показаны как минимум еще один месяц после отмены препарата. Профессор М.М. Тлиш также подчеркнула, что ИТ может быть полезен при фотостарении кожи<sup>9</sup>. Предполагается, что ИТ ингибирует металлопротеиназы внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению выработки коллагена I и III. Это может способствовать замедлению фотостарения кожи. Однако необходимы дополнительные исследования механизмов действия, эффективности и безопасности препарата в данном случае. В течение полугода после отмены ИТ желательно отказаться от агрессивных косметических процедур. В то же время на сегодняшний день появились

данные в отношении дерматохирургических процедур, которые свидетельствуют об отсутствии необходимости откладывать поверхностные косметические процедуры на полгода после отмены ИТ. Выжидательный срок должен составлять 16 недель<sup>5</sup>. Неблагоприятные последствия чаще всего возникают в ответ на агрессивные косметические манипуляции (агрессивный лазер и дермабразия). Поэтому рекомендуется выполнение тестовых процедур для проверки безопасности вмешательства<sup>10</sup>.

В отношении контроля лабораторных показателей крови единого мнения у специалистов не сложилось. Некоторые специалисты советуют проводить тесты крови через месяц от начала терапии ИТ, далее – один раз в три месяца. В последних работах указывается, что если результаты тестов на втором месяце лечения ИТ нормальные, то дальнейшее тестирование не требуется<sup>11</sup>. В случае обнаружения отклонений от нормы необходим дальнейший контроль<sup>11</sup>. «В клинической практике чаще придерживаются первого варианта и назначают проведение тестов через каждые три месяца», – констатировала профессор М.М. Тлиш.

Для коррекции лабораторных показателей можно предпринимать определенные терапевтические меры, которые помогут нивелировать отклонения<sup>1</sup>.

Профессор М.М. Тлиш обратила внимание аудитории на то, что в некоторых случаях ИТ может быть неэффективен. Среди причин этого указывают микроаденому гипофиза или пролактиному. Поэтому в случае неэффективности терапии ИТ следует исключить наличие указанных состояний. Еще одной возможной причиной недо-

статочной эффективности терапии ИТ может быть ее ранняя отмена без набора необходимой кумулятивной дозы.

В случае медленного ответа на ИТ (сохранение значительной активности акне спустя шесть месяцев терапии) тоже выделяют ряд причин, а именно: присутствие закрытых комедонов (особенно макрокомедонов), синдром поликистозных яичников, стойкие папулы или пустулы (следует исключить стафилококковую инфекцию). Спикер отметила, что большинство пациентов с медленным ответом в конечном итоге удовлетворительно реагируют на ИТ, хотя иногда для этого может потребоваться от 18 до 24 месяцев терапии, при этом повышение суточной дозы препарата редко приносит пользу<sup>5</sup>. В таких случаях следует продолжать терапию. Не надо увеличивать суточную дозу ИТ, она остается прежней, надо увеличить общую продолжительность лечения. Для продления ремиссии показана поддерживающая терапия – использование препаратов в интермиттирующем режиме, позволяющем контролировать появление акне. Поддерживающая терапия описана в ФКР. Она проводится по окончании основного курса лечения и достижения клинического эффекта сроком до 12 месяцев. Для продления ремиссии назначаются адапален или азелаиновая кислота. Для минимизации риска развития антибиотикорезистентности не рекомендуется применять топические антибактериальные препараты.

Таким образом, правильная и последовательная терапия ИТ у пациентов с тяжелыми формами акне поможет специалистам эффективно лечить это заболевание. ●

<sup>7</sup> Abdelhamed A., Ezz El-Dawla R., Karadag A.S. et al. The impact of isotretinoin on the pituitary-ovarian axis: an interpretative review of the literature // *Reprod. Toxicol.* 2021. Vol. 104. P. 85–95.

<sup>8</sup> Hareedy M.S., Mahmoud W.A., Tawfik K.M. Patterns of thyroid dysfunctions in adolescent patients suffering from severe acne during isotretinoin treatment // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2021. Vol. 48. № 10. P. 1317–1326.

<sup>9</sup> Honeybrook A., Bernstein E. Oral isotretinoin and photoaging: a review // *J. Cosmet. Dermatol.* 2020. Vol. 19. № 7. P. 1548–1554.

<sup>10</sup> Mirza F.N., Mirza H.N., Khatri K.A. Concomitant use of isotretinoin and lasers with implications for future guidelines: an updated systematic review // *Dermatol. Ther.* 2020. Vol. 33. № 6. P. e14022.

<sup>11</sup> Hansen T.J., Lucking S., Miller J.J. et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol. 75. № 2. P. 323–328.