

Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне

Профессор Л.С. Круглова, к.м.н. А.М. Талыбова, к.м.н. Н.В. Грязева

ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность применения изотретиноина (Верокутан®) у пациентов с юношескими акне и акне взрослых.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 25 пациентов с акне различной степени тяжести. В зависимости от степени тяжести пациенты были распределены на 3 группы. Эффективность оценивалась по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС), мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови, тест на беременность у женщин детородного возраста, нежелательные явления.

Результаты исследования: динамика суммарного ДИШС была сопоставимой во всех группах наблюдения. При мониторинге безопасности показатели аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (16%) через 2 и 6 мес. имели тенденцию к увеличению, но с превышением исходных значений не более 10%. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата. Среди нежелательных явлений отмечались ксероз (90%), хейлит (60%), сухость слизистых (30%), ретиноидный дерматит (17%), которые были выражены преимущественно в 1–2-й месяцы лечения и в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению.

Выводы: назначение изотретиноина у пациентов с акне средней и тяжелой степени тяжести хорошо переносится и является безопасным. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят преходящий характер (степень выраженности значительно снижается со временем), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

Ключевые слова: системная терапия, изотретиноин, папуло-пустулезные акне, узловые акне, конглобатные акне, постакне.

Для цитирования: Круглова Л.С., Талыбова А.М., Грязева Н.В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 53–56.

ABSTRACT

The efficacy of systemic isotretinoin drug for treating acne of various severity degrees

Kruglova L.S., Talybova A.M., Gryazeva N.V.

Central State Medical Academy of the Facilities and Property Management Office under the President of Russian Federation, Moscow

Aim: to study the efficacy of isotretinoin (Verocutane) usage in patients with juvenile and adult acne.

Patients and Methods: the study involved 25 patients with various severity degrees of acne. The patients were divided into 3 groups, depending on severity degrees of acne. Efficacy assessment included the calculation of the DISS (dermatological index of the symptom scale), safety monitoring included a biochemical blood test for a pregnancy test in women of childbearing age, taking into account undesirable phenomena.

Results: the dynamics of the total DISS was comparable in all observation groups. When monitoring safety, the parameters of ACAT, ALAT, alkaline phosphatase, triglycerides in some patients (16%) after 2 and 6 months tended to increase, but did not exceed 10% of the baseline values. This negative dynamics did not require the withdrawal of the drug. Among the undesirable phenomena were xerosis (90%), cheilitis (60%), dry mucous (30%), retinoid dermatitis (17%), which occurred mostly in 1–2 months of admission and subsequently tended to decrease.

Conclusions: the prescribed isotretinoin in patients with medium and severe acne are well tolerated and safe. Side effects from the skin and mucous membranes occur quite often, but they are parenthetic by nature (the degree of severity decreases significantly over time), they are easily treated by local moisturizing therapy and do not require drug withdrawal.

Key words: systemic therapy, isotretinoin, papulo-pustular acne, nodular acne, conglobate acne, post acne.

For citation: Kruglova L.S., Talybova A.M., Gryazeva N.V. The efficacy of systemic isotretinoin drug for treating acne of various severity degrees // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 53–56.

Акне является одним из наиболее распространенных заболеваний. По данным различных авторов, им страдают до 80% населения в подростковом возрасте, однако и в более позднем возрасте распространенность заболевания достигает 8%. В 20% случаев зарегистрированы тяжелые формы заболевания [1].

Патогенез акне на современном этапе достаточно хорошо изучен: гиперпродукция кожного себума, фолликулярный гиперкератоз, колонизация *Propionibacterium acnes* и воспаление [2]. Важную роль в развитии акне играют андрогены. Возможна как истинная гиперандрогения, с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови, так

и локальное повышение чувствительности рецепторов к андрогенам в дерме при нормальном уровне в сыворотке крови. Считается, что это имеет определяющее значение в степени тяжести дерматоза [3].

В настоящее время ведущую роль в патогенезе акне отводят воспалению. Получены данные, что по какой-то причине активизируется иммунная система кожи: повышается экспрессия TLRs (толл-подобных рецепторов), расположенных на иммунокомпетентных и эпителиальных клетках кожи, активизируются CD4+ лимфоциты кожи, макрофаги, соответственно возрастает синтез цитокинов: интерлейкина (IL)-1α, IL-6, IL-8, IL-12, которые, в свою очередь, вызывают воспалительный ответ, синтез антител (по типу гиперчувствительности замедленного типа) [4]. Данные изменения играют ключевую роль не только в развитии воспалительного процесса, но и в стимуляции сальных желез и формировании комедонов [5].

Диагноз «акне», как правило, ставится по клинической картине. Дополнительные исследования проводятся для выявления сопутствующей патологии и решения вопроса о назначении системной терапии. Обследование эндокринной системы включает определение уровня общего и свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона сульфата, андростендиона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона. Обследование проводится при обнаружении клинических симптомов гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция, дисменорея, ановуляция, ожирение) [6, 7]. При тяжелом течении акне может наблюдаться повышение уровня гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, липидов, инсулина, глобулина, связывающего половые гормоны, свободного 17-β-гидроксистероида, пролактина, эстрогена, прогестерона, наблюдаются патологические значения индекса свободного андрогена.

Биохимический анализ крови рекомендуется проводить перед назначением системных ретиноидов и с целью мониторинга безопасности их применения.

Классификация акне по степени тяжести:

- комедональные акне;
- папуло-пустулезные акне легкой и средней степени тяжести;
- папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести, узловые акне умеренной степени тяжести;
- узловые акне тяжелой степени тяжести, конглобатные акне.

Определяющим фактором при выборе тактики ведения акне является степень тяжести. Терапия акне в Российской Федерации (РФ) регламентируется клиническими рекомендациями, согласно которым системные ретиноиды являются препаратами первой линии для лечения папуло-пустулезных акне тяжелой степени тяжести/узловых акне, узловых/конглобатных акне.

Снижение эффективности системной антибактериальной терапии обусловлена в первую очередь антибиотикорезистентностью, обуславливающей до 20% случаев неэффективности терапии. Наиболее часто антибиотикорезистентность встречается у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне [8]. Проблема заключается в том, что у многих пациентов имеются резистентные штаммы *Propionibacterium* еще до начала терапии, что обусловлено заражением этими штаммами при межличностных кон-

тактах [9]. Итак, на сегодняшний день препаратом выбора системной терапии акне является изотретиноин, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью.

Недостатком системных препаратов изотретиноина является высокая стоимость курсовой терапии. Важно отметить, что экономический фактор оказывает значительное влияние на приверженность лечению со стороны пациентов. Высокая стоимость препаратов, особенно при необходимости длительного лечения, негативно влияет на комплаентность — нередки случаи отказа или прекращения терапии.

В 2015 г. в РФ зарегистрирован новый отечественный препарат изотретиноина — Верокутан® (ПУ № ЛП-002988 от 07.05.2015), выпускаемый в капсулах по 10 и 20 мг. Стоимость курсовой дозы Верокутана в 1,5–2 раза ниже, чем у аналогов¹.

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов изотретиноина в капсулах по 20 мг, референтного и производства ОАО «Верофарм» (Россия), в котором получены следующие результаты: максимальная концентрация изотретиноина при пероральном применении обоих препаратов достигается в среднем через 2 часа после приема, последующее снижение концентрации происходит экспоненциально и характеризуется временем половинного убывания в течение 19–20 часов. Сравнение показало, что фармакокинетические показатели этих препаратов существенно не различаются. По формальным критериям препараты являются биоэквивалентными, что позволяет рекомендовать препарат Верокутан® при различной степени тяжести акне [10].

Цель исследования: изучить эффективность применения изотретиноина у пациентов с юношескими акне и акне взрослых средней и тяжелой степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 25 пациентов с акне различной степени тяжести. Среди них 16 женщин и 9 мужчин. Возраст пациентов составил от 16 до 42 лет. У 17 пациентов диагностированы юношеские акне (папуло-пустулезные средней и тяжелой степени тяжести, узловые и кистозные акне), у 8 — акне взрослых.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести и клинической формы представлено на рисунке 1.

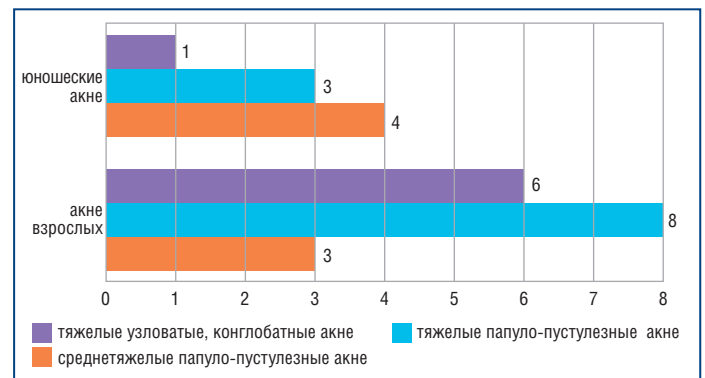


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от клинической формы и степени тяжести акне

¹ Данные Российского фармацевтического портала <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.htm>, <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.html>, <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.html>, <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.html>, средние розничные цены на препараты с МНН изотретиноин (капсулы по 8, 10, 16 и 20 мг). Данные на 20.06.2018.

В анамнезе у большинства пациентов (70%) были курсы системных антибиотиков, топической терапии с временным либо недостаточным эффектом. У 31% пациентов наряду с воспалительными элементами отмечались рубцы постакне.

В зависимости от степени тяжести и клинической формы акне пациенты были распределены на 3 группы:

- ♦ 1-ю группу (n=11) составили пациенты с папуло-пустулезными юношескими акне средней степени тяжести. Пациенты получали курс с постепенным снижением дозы, суточная доза (начальная доза) Верокутана составляла 0,8–1 мг/кг, по достижении стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес.) дозу снижали до 0,5–0,6 мг/кг на 2–3 мес., затем до 0,2–0,3 мг/кг на 2–3 мес., с последующей отменой препарата. Курсовая доза Верокутана составляла 100 мг/кг. Средняя длительность курса 8–10 мес.;

- ♦ 2-ю группу (n=8) составили пациенты с юношескими акне тяжелой степени, в т. ч. конглобатными и узловыми, которые получали курс Верокутана по описанной выше схеме. Курсовая доза Верокутана составляла около 120 мг/кг. Длительность курса — 8–10 мес. (в ряде случаев до 12 мес.);

- ♦ 3-ю группу (n=6) составили пациенты с акне взрослых среднетяжелой и тяжелой степени, в клинической картине которых присутствовали папулы, пустулы, узлы и рубцы постакне. Все пациенты принимали Верокутан® по описанной выше схеме, длительность курса достигала 1 года.

Все пациенты использовали базовую терапию — специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению.

Эффективность оценивалась по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС), который включал 3-балльную оценку ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы, кисты), рубцов постакне. Суммарный ДИШС при максимальном значении составлял 15 баллов.

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес. от начала терапии) — уровень аспартатаминотрансферазы (АсАт), аланинаминотрансферазы (АлАт), щелочной фосфатазы, триглицеридов, холестерина профиль, тест на беременность у женщин детородного возраста (длительность контрацептивного периода после лечения составляла 1 мес.), нежелательные явления (ксероз, хейлит, сухость слизистых, ретиноидный дерматит, конъюнктивит, жалобы со стороны костно-мышечной системы).

Результаты исследования

В 1-й группе после курса терапии в соответствии со значениями ДИШС уже через 2 мес. отмечалась положительная динамика: выраженность ретенционных элементов снизилась в 3 раза, воспалительных элементов — в 1,5 раза, через 6 мес. наблюдались единичные папуло-пустулезные элементы (рис. 2). В отношении рубцов постакне достоверной динамики не отмечалось, однако следует отметить, что новых рубцов постакне не формировалось, что свидетельствует об определенной профилактической направленности применения препарата.

Вторая группа по динамике ДИШС была сопоставима с 1-й группой, однако в отношении узлов, кист и конглобатов значимая эффективность отмечалась

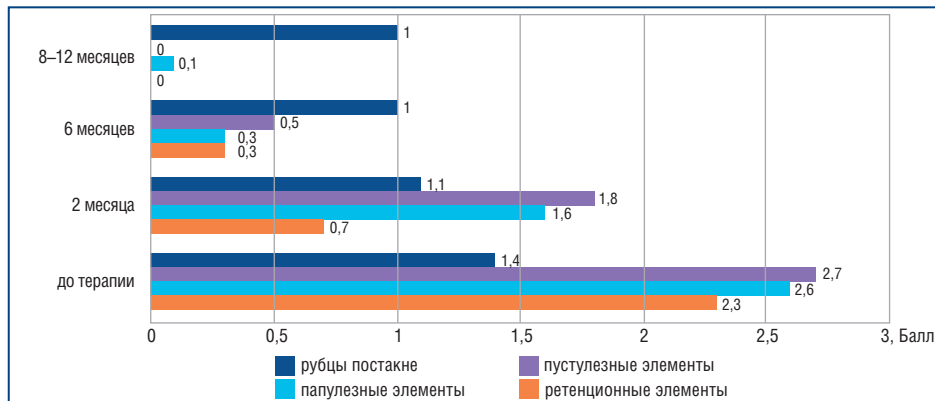


Рис. 2. Динамика составляющих ДИШС на фоне лечения Верокутаном с постепенным снижением дозы (1-я группа). Конечная точка на графике 8–12 мес. (длительность курса различалась внутри группы)

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ ПО БОЛЕЕ ВЫГОДНОЙ ЦЕНЕ!¹

- **Терапия тяжелых и резистентных форм акне²**
- **Стойкая ремиссия — низкий риск обострений³**
- **Усиливает процессы регенерации в коже — снижает риск образования рубцов⁴**

Формы выпуска:
 • капсулы 10 мг № 30
 • капсулы 20 мг № 30



ОТРАЖЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ
 ЗДОРОВОЕ ОТРАЖЕНИЕ

Верокутан® производится компанией «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров фармацевтической промышленности

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Верокутан®

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Верокутан® вы можете найти на сайте:
<https://products.veropharm.ru/upload/iblock/79a/79a217aa74662297489827e3c137eb86.pdf>

- Ссылки:**
1. Данные аналитической базы IMS за 2017 г. Сравнение средних розничных цен на препараты с МНН изотретиноин (капсулы по 8, 10, 16 и 20 мг) и прогнозируемой средней розничной цены на препарат Верокутан®
 2. РОДВК. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне, М.: 2015
 3. Wessels F, Anderson AN, Kropman K. The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 1. A meta-analysis of effectiveness literature. S Afr Med J. 1999 Jul; 89 (7 Pt 2): 780–4
 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Верокутан®

veropharm

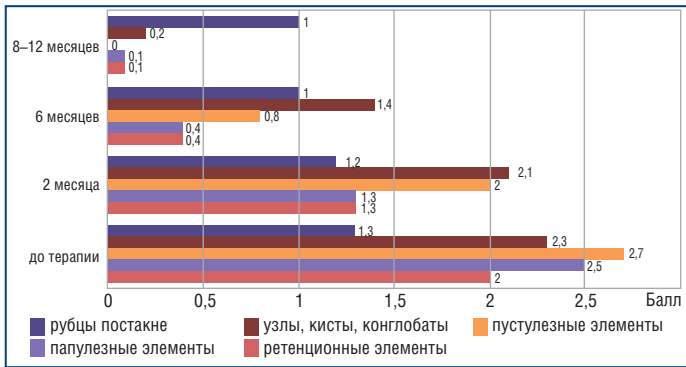


Рис. 3. Динамика составляющих ДИШС на фоне лечения Верокутаном с постепенным снижением дозы (2-я группа). Конечная точка на графике 8–12 мес. (длительность курса различалась внутри группы)

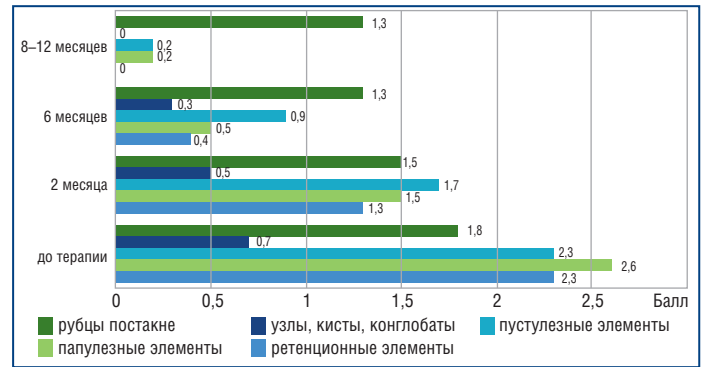


Рис. 4. Динамика составляющих ДИШС на фоне лечения Верокутаном с постепенным снижением дозы (3-я группа). Конечная точка на графике 8–12 мес. (длительность курса различалась внутри группы)

в более поздние сроки (рис. 3). Таким образом, снижение дозы Верокутана показано пациентам с тяжелыми юношескими акне на более позднем сроке, в среднем на 2 мес. позже, чем пациентам с юношескими акне средней степени тяжести.

В 3-ю группу вошли пациенты в возрасте старше 25 лет с акне средней и тяжелой степени тяжести (рис. 4). Предложенная схема лечения оказалась высокоэффективной у данной категории пациентов, что позволяет рекомендовать ее для применения в широкой клинической практике.

Таким образом, динамика суммарного ДИШС была сопоставимой во всех группах наблюдения. В 1-й группе индекс снизился с $12,4 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) до $1 \pm 0,3$ балла ($p < 0,01$); во 2-й группе — с $11,9 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) до $1,2 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$); в 3-й группе — с $9,7 \pm 0,3$ ($p < 0,02$) до $1,5 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$). Редукция в 1-й группе составила 91%, во 2-й группе — 89%, в 3-й группе — 86% (рис. 5).

При мониторинге безопасности, который включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес. от начала терапии), показатели АСаТ, АЛаТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (16%) через 2 и 6 мес. имели тенденцию к увеличению, но с превышением исходных значений не более 10%. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата.

Среди нежелательных явлений отмечались ксероз (90%), хейлит (60%), сухость слизистых (30%), ретиноидный дерматит (17%), которые были выражены преимущественно в 1–2-й месяцы лечения и в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению.

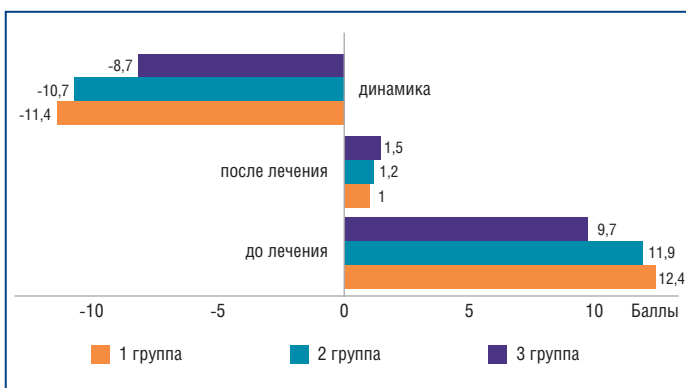


Рис. 5. Динамика суммарного ДИШС на фоне лечения Верокутаном в 1–3-й группах

Выводы

1. При юношеских акне средней степени тяжести показан курс Верокутана в дозе 0,8–1 мг/кг до достижения стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес.), далее доза снижается до 0,5–0,6 мг/кг на 2–3 мес. и до 0,2–0,3 мг/кг на 2–3 мес., с последующей отменой препарата. Курсовая доза составляет 100 мг/кг. Средняя длительность курса 8–10 мес.
2. При акне тяжелого течения также рекомендовано проведение курса Верокутана с постепенным снижением дозировки, но в более поздние сроки (в среднем на 2 мес. позже, чем у пациентов с юношескими акне средней степени тяжести). Курсовая доза — около 120 мг/кг. Длительность лечения 10–12 мес.
3. При среднетяжелой и тяжелой степени акне взрослых также целесообразно назначение Верокутана с постепенным снижением дозы, длительность курса до 1 года.
4. Назначение изотретиноина у пациентов с акне средней и тяжелой степени тяжести хорошо переносится и является безопасным. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят преходящий характер (степень выраженности значительно снижается со временем), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

Литература

1. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. Global alliance to improve outcomes in acne // J Am Acad Dermatol. 2009. Vol. 60(5 Suppl). P.1–50.
2. Zouboulis C.C. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug // Dermatoendocrinol. 2009. Vol. 1(3). P.188–192.
3. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // Exp Dermatol. 2009. Vol. 18(10). P.821–832.
4. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M. et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis // Eur J Pharmacol. 2011. Vol. 660(1). P.202–206.
5. Pie'rard-Franchimont C., Pie'rard G.E., Saint-Le'ger D. et al. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne // Dermatologica. 1991. Vol. 183(2). P.120–122.
6. Trifu V., Tiplica G.S., Naumescu E. et al. Cortexolone 17alpha-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream // Br J Dermatol. 2011. Vol. 165(1). P.177–183.
7. Lai J.J., Chang P., Lai K.P. et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders // Arch Dermatol Res. 2012. Vol. 304(7). P.499–510.
8. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне, Москва. 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh akne, Moskva. 2015. (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/ (дата обращения: 05.06.2018)

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>