

# Эффективность применения препарата «Изотрексин» гель в лечении больных угревой болезнью

Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Захаров В.К., Погребняк Л.А., Башмаков Д.Г.

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

*Днепропетровский национальный университет*

## ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ІЗОТРЕКСИН» ГЕЛЬ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ

Дюдюн А.Д., Поліон Н.М., Захаров В.К., Погребняк Л.А., Башмаков Д.Г.

Оцінено ефективність та переносність комплексної терапії хворих на вугрову хворобу із застосуванням препарату «Ізотрексин».

## EFFICIENCY OF USING "YZOTREKSYN" GEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACNE

Dyudyun A.D., Polyon N.M., Zakharov V.K., Pogrebnyak L.A., Baschmacov D.G.

The efficiency and tolerance of preparation "Yzotreksyn" in complex treatment of patients with acne have been evaluated.

Акне (вульгарные угри, угревая болезнь) представляет собой воспалительное заболевание фолликулярно-волосяного аппарата кожи и сальных желез. Сальные железы структурно связаны с волосяными фолликулами длинных, щетинистых или пушковых волос. В зависимости от вида волоса и размера фолликулов принято выделять три типа сально-волосяных фолликулов:

- 1 тип представлен терминальным волосом и большими сальными железами, которые вовлекаются в патологический процесс при гидрадените;

- 2 тип представлен крошечным пушковым волосом с большим выводным протоком и непропорционально большими сальными железами;

- 3 тип, в наибольшей степени вовлекаемый в патологический процесс при акне, состоит из зародышевого волоса, который практически не выходит на поверхность кожи и больших полидольчатых сальных желез.

Сальные железы впадают в фолликулярный канал на определенном уровне, благодаря чему проток сально-волосяного фолликула принято делить на две части – *acro-* и *infrafundibulum*.

Эпителий верхней части сально-волосяных фолликулов, подобно эпидермису, подвержен кератинизации, а более глубокая нижняя часть протока, как и протоки сальных желез, выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. В норме клетки этого отдела сально-волосяного фолликула быстро смываются секретом сальных желез на поверхность эпидермиса, участвуя в формировании водно-липидной мантии.

Акне является одним из самых распространенных заболеваний кожи, поражая более 85 % населения в возрасте от 12 до 25 лет и 11 % – в возрасте 25 лет и старше. Очень часто акне самопроизвольно разрешается без проведения лечебных мероприятий. В случаях высокой торпидности к проводимой терапии заболевание может сохраняться до тридцатилетнего возраста и старше, значительно влияя на качество жизни больных. Очень часто течение заболевания сопровождается образованием стойких рубцовых изменений, приводящих к выраженному косметическому дефекту. Иногда даже незначительный косметический дефект приводит к психоэмоциональным нарушениям и социальной дезадаптации пациентов. Психоэмоциональные нарушения частично носят ха-

рактар идеи самоуничужения, с высказыванием суицидальных мыслей, а иногда и попыткой их реализации [1].

Патогенез акне – сложный, многообразный и до конца не изучен. В патогенезе акне ведущее значение отводится ряду факторов, формирующих клинические проявления заболевания. Инициальным звеном является наследственная предрасположенность к гиперандрогении, которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов (абсолютная гиперандрогения) или повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или снижению количеству андрогенов в организме (относительная гиперандрогения).

Пубертатный период характеризуется усилением функционирования системы

гипоталамус – гипофиз – гонады

с резким увеличением синтеза тестостерона. Определенный вклад в синтез андрогенов в организме вносит и корковый слой надпочечников. В его сетчатой зоне продуцируется основной предшественник андрогенов – дегидроэпиандростерон, который после изомеризации в андростендион переходит в тестостерон. Продукция андрогенов в надпочечниках заметно возрастает, если нарушается биосинтез глюкокортикоидов из-за недостаточности одной из гидроксилаз.

Гиперандрогения гонадного происхождения возникает при избыточной стимуляции гонад лютеинизирующим гормоном гипофиза или при дефиците ферментов, катализирующих переход тестостерона в эстрадиол. Основная часть тестостерона (97-99 %), циркулирующего в крови, находится в связанном состоянии с глобулином, связывающим половые гормоны. На практике более часто встречаются состояния относительной гиперандрогении при нормальном или сниженном содержании андрогенов в организме. В клетках сальных желез – себоцитах – тестостерон под действием фермента  $5\alpha$ -редуктазы типа 1 ( $5\alpha$ -P) превращается в более активный метаболит – дигидротестостерон, который является непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов и продуцирования кожного сала. Основными причинами относительной гиперандрогении являются повышенная активность  $5\alpha$ -редуктазы типа 1, повышенная плотность ядерных рецепторов к дигидротестостерону или увеличение свободной фракции тестостерона в крови в результате уменьшения синтеза в печени глобулина, связывающего

половые гормоны. Таким образом, отмеченные выше гормональные изменения приводят к увеличению размеров сальных желез и повышенному их функционированию.

Значительным звеном в развитии акне является фолликулярный гиперкератоз. Нарушение функции сальных желез характеризуется увеличением объема кожного сала при снижении концентрации незаменимой  $\alpha$ -линоленовой (цис-9, 12, 15-октадекатриеновой) кислоты. Недостаток линоленовой кислоты может быть обусловлен как дефицитом поступления ее с пищей, так и недостаточностью ферментативных систем, обеспечивающих метаболизм ее в организме. Линоленовая кислота, влияя на активность трансклутаминазы, регулирует дифференцировку кератиноцитов. Трансклутаминаза участвует в синтезе кератина 1-й и 10-й фракций, белков инволюкрина, лорикрина и филаггрина – основных компонентов цементирующей межклеточной субстанции корнеоцитов.

Повышенная активность трансклутаминазы вызывает гиперкератоз в *acro*- и *infrainfundibulum* участках сально-волосяных фолликулов и закупорке их:

- если обтюрация преобладает в *acroinfrundibulum* отделе, тогда формируются открытые комедоны; их черный цвет обусловлен продуктами окисления липидов кожного сала, в основном сквалена, а не за счет меланина, как считалось ранее;

- обтюрация сально-волосяного фолликула в области *infrainfundibulum* ведет к образованию закрытых комедонов.

Обтюрация комедонами протоков сально-волосяных фолликулов создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов (*Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum*). Сально-волосяные фолликулы значительно заселены аэробными стафилококками и микрококками, а также факультативными анаэробами *P. acnes* и *P. granulosum*. Анаэробные условия в *infrainfundibulum* отделе сально-волосяных фолликулов неприемлемы для аэробных бактерий; поэтому стафилококки и микрококки, локализующиеся в *acroinfrundibulum* отделе, не играют существенной роли в патогенезе акне.

Интенсивность колонизации кожи *P. acnes* зависит от возрастного ценза пациентов, достигая максимума к пубертатному периоду. Наибольшая плотность *P. acnes* отмечается в себорейных зонах, так как кожное сало является

хорошей питательной средой для большинства микроорганизмов.

Установлено, что *P. acnes* оказывают прямое и косвенное влияние на возникновение как невоспалительных (комедоны), так и воспалительных акне (папулы, пустулы, узлы). Парадоксальность круга заключается в том, что внеклеточная липаза микроорганизмов гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося хорошим питательным субстратом для микроорганизмов, населяющих сально-волосяные фолликулы, а образующиеся свободные жирные кислоты обладают комедоногенными свойствами [1-3].

Многочисленные методы лечения больных акне определяются многообразием этиопатогенетических факторов развития заболевания, ее стадией и клиническими проявлениями. Существующие сегодня средства для лечения больных акне представлены как системными, так и топическими препаратами. Выбор метода терапии должен определяться степенью тяжести и распространенностью патологического процесса.

Широко в лечении больных акне применяются антибиотики, обладающие выраженным противомикробным и противовоспалительным действием. Антибиотики применяются в качестве монотерапии и в комбинациях с другими противоугревыми средствами при лечении больных с II-IV степенью тяжести патологического процесса. Антибиотики применяются на протяжении 3-6 месяцев. Наиболее часто применяемыми антибиотиками являются:

- доксициклин;
- тетрациклин;
- клиндамицин;
- эритромицин.

В европейских странах широко используется миноциклин, ассоциирующийся с минимальным риском формирования резистентных микроорганизмов, развитием побочных реакций и самой высокой антибактериальной эффективностью. Изредка в качестве противомикробных препаратов применяются сульфаниламиды. Длительное применение антибиотиков в лечении больных акне приводит к развитию нежелательных явлений в виде дисбиоза, нарушения состава бактериобиоты и грамотрицательным фолликулитам.

В конце XX столетия появились сведения об одном из цис-производных ретиноевой кислоты (*Ro-4-3780*) с ярко выраженным регуляторным свойством функции сальных желез человека.

Через несколько лет этот препарат был введен в клиническую практику под международным названием *изотретиноин* (13-цис-изомер ретиноевой кислоты). Благодаря знанию тонких механизмов действия ретиноидов, во многом стало понятным развитие угревой болезни.

Изотретиноин взаимодействует с клеточно-ядерными рецепторами, влияя на процессы дифференцировки клеток сальных желез, приводит к выраженному уменьшению их размеров, снижению экскреции и положительно влияет на качественную характеристику кожного сала. Применение ретиноидов в лечении больных акне является «золотым стандартом»; среди большого количества больных угревой болезнью, применение ретиноидов, обладающих наиболее селективно-направленным действием, обеспечивает наиболее выраженную клиническую эффективность.

Адекватность комплексного лечения больных акне основывается на знании всех патогенетических звеньев развития заболевания и правильной оценке клинических проявлений. Наибольший положительный эффект можно получить при воздействии на все патогенетические звенья заболевания; поэтому разработка и улучшение методов лечения больных акне продолжает оставаться перспективной и нуждается в постоянном усовершенствовании.

**Цель работы** – дать оценку эффективности лечения больных угревой болезнью 2 и 3 степени тяжести с применением топического препарата «Изотрексин» гель.

**Материалы и методы наблюдения.** Под нашим наблюдением находилось 37 больных угревой болезнью 2 и 3 степени тяжести (17 мужчин и 20 женщин, средний возраст  $16,7 \pm 3,1$  года). Наблюдаемые больные были распределены в две клинико-терапевтические группы:

- в 1 клинико-терапевтической группе (17 мужчин и 10 женщин) лечение больных заключалось в топическом применении препарата «Изотрексин» гель;
- во 2 клинико-терапевтической группе (10 женщин) больным дополнительно назначали комбинированные оральные контрацептивы по общепринятой методике.

Препарат «Изотрексин» гель наносили 1-2 раза в сутки на пораженные участки в течение восьми недель. Перед нанесением препарата «Изотрексин» гель производили тщательную очистку кожи. При нанесении препарата паци-

ентам рекомендовалось избегать его случайного попадания на слизистые оболочки полости рта, носа и глаз. Во время лечения больным рекомендовали минимизировать пребывание на солнце с использованием фотозащитных средств.

Препарат «Изотрексин» гель производства Стифел Лабораториз Лтд (Ирландия) содержит в 1 г:

- изотретиноин – 0,05 мг;
- эритромицин – 2 мг;
- вспомогательные вещества.

Эта удачная комбинация синергически действующих препаратов, воздействующих на основные компоненты патогенетических звеньев угревой болезни.

Изотретиноин вызывает специфический биологический ответ в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты. Терапевтическая эффективность изотретиноина связана с активацией ретиноидо-чувствительных рецепторов типа  $\gamma$ , локализуемых в протоке сально-волосяных фолликулов, что ведет к уменьшению плотности кератиноцитов и ускоряет их десквамацию, приводя к реализации антикомедогенного эффекта.

Антикомедогенное действия изотретиноина повышает биодоступность эритромицина, который существенно раньше, чем клеточно-направленный ретиноид, начинает реализовывать свой противовоспалительный эффект. В данном случае, изначально достигается редукция фолликулярного гиперкератоза и кераторегулирующее воздействие на клетки рогового слоя, а в последующем устраняются ретенционные изменения в сально-волосяном аппарате, нормализуются отток и выработка кожного сала, устраняется воздействие анаэробных микроорганизмов в фолликулярном аппарате.

При топическом применении изотретиноин практически не адсорбируется в системный кровоток. Фармакокинетические данные указывают на то, что уровень изотретиноина составляет всего 0,5-5 нг/мл, что приближается к следовым показателям.

Противопоказаниями к назначению препарата «Изотрексин» является:

- беременность, лактация;
- непереносимость отдельных компонентов препарата;
- дети, не достигшие половой зрелости.

#### **Результаты наблюдения и их обсуждение.**

Клинические проявления акне имеют четкую

стадийность эволюционного развития морфологических элементов, которые положены в основу определения степени тяжести патологического процесса и определения объема комплексного лечения больных.

Первоначальные проявления кожного процесса у больных акне носят характер открытых или закрытых комедонов. Комедоны представляют собой пробкообразные скопления в протоках сально-волосяного фолликула, состоящие из отторгшихся корнеоцитов и микроорганизмов, склеенных кожным салом. Открытые комедоны в отличие от закрытых примерно в 80 % случаев самостоятельно и бесследно разрешаются. Присоединение воспалительной реакции в структуре кожи вокруг закрытых комедонов приводит к последующему формированию папул, а затем пустул. Дальнейшее развитие воспалительной реакции в дерме приводит к формированию узлов и кист. Разрешение таких морфологических элементов, как комедоны, папулы и пустулы, как правило, происходит бесследно. Узлы и сформировавшиеся кисты в процессе разрешения патологического процесса, зависящего от фибропластического ответа кожи, оставляют после себя атрофические, гипертрофические или келоидные рубцы.

Критериями включения больных акне в наше наблюдение была оценка тяжести патологического процесса согласно дополненной и упрощенной классификации предложенная Н. Gollnick, С. Е. Orfanos (1993). По степени тяжести клинических проявлений патологического процесса, наблюдаемых нами больных можно разделить следующим образом:

- II степень тяжести патологического процесса, который проявлялся наличием более 20 комедонов и от 10 до 20 единиц папуло-пустулезных высыпаний, отмечена у 22 больных;

- III степень тяжести патологического процесса, который проявлялся наличием большого количества комедонов, папуло-пустулезных высыпаний от 21 до 30 единиц и до пяти узлов, отмечена у 15 больных.

Учет количества морфологических элементов в очагах поражения проводили до начала лечения и в процессе проводимой терапии через 1 и 2 месяца.

В течение первой половины курса лечения (4 недели) у пациентов, получавших монотерапию препаратом «Изотрексин», отмечалось бо-

лее выраженные разрешение пустул (на 77,6 %) и открытых комедонов (на 65,5 %). В течение второй половины курса (с 5 по 8 неделю) терапии отмечена более выраженная динамика в регрессе закрытых комедонов (на 76,5 %) и папул (на 75,4 %). Динамика регресса узлов была примерно одинаковой на протяжении первой и второй половины срока лечения больных угревой болезнью.

После восьминедельного лечения у больных 1 группы отмечалось значительное уменьшение числа:

- открытых и закрытых комедонов – в среднем с  $27,9 \pm 1,5$  до  $9,3 \pm 1,1$ ;
- папуло-пустулезных высыпаний – с  $19,7 \pm 1,1$  до  $7,3 \pm 0,91$ .

Кожа в очагах поражения во время проводимого лечения становилась более гладкой и эластичной.

К концу восьминедельного курса лечения у больных, получавших монотерапию препаратом «Изотрексин», констатировали:

- клиническое выздоровление – у 19 (51,4 %) больных;
- значительное улучшение – у 8 (21,6 %) больных.

Во 2 группе наблюдаемых больных, получавших КОК в комбинации с препаратом «Изотрексин», эффективность комплексного лечения

была более значительной:

- папуло-пустулезные высыпания регрессировали на  $77,4 \pm 3,7$  %;
- комедоны – на  $79,9 \pm 4,3$  %.

Выздоровление и значительное улучшение у больных этой группы были отмечены у 10 (27 %) пациенток.

После четвертой недели лечения появления новых морфологических элементов у наблюдаемых больных не наблюдалось.

Применение препарата «Изотрексин» в топическом лечении больных акне показало его высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость. Во время клинического наблюдения у трёх больных отмечена повышенная сухость кожи с субъективными ощущениями стягивания кожи лица. Назначение увлажняющих косметических средств позволило купировать это состояние в течение 4-5 дней без отмены препарата «Изотрексин».

Анализ полученных результатов свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата «Изотрексин» и дает основание рекомендовать его к более широкому применению в лечении больных угревой болезнью как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими патогенетическими препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Braun-Falco O., Plewing G., Wolff H. H. Dermatologie und Venerologie. – Springer, 2002. – 1615 S.
2. Leyden J.J. New understandings of the pathogenesis of acne // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – Vol.32. – P. 15-25.
3. Hurwitz S. Acne vulgaris: pathogenesis and management // Pediatrics in Review. – 1994. – Vol. 15. – P. 47-52.