

Терапия больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне

Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель. Определение эффективности и безопасности препарата Сотрет при лечении больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне, резистентными к другим методам лечения.

Материал и методы. 30 больным с тяжелой и средней степенью тяжести акне в качестве монотерапии назначали препарат Сотрет в дозе 0,5—1,0 мг/кг/сутки. Продолжительность лечения определялась сроками достижения кумулятивной дозы препарата — 120—150 мг/кг и составила в среднем $22,24 \pm 3,47$ нед. Степень тяжести течения акне определяли при помощи дерматологического индекса акне (ДИА), оценку качества жизни — при помощи шкалы CADI.

Результаты. Терапия препаратом Сотрет способствовала выраженной и быстрой динамике показателей ДИА. Клиническая ремиссия была зарегистрирована у 93,33% пациентов. Нежелательные явления носили дозозависимый характер и преимущественно регистрировались в первые три месяца терапии. Применение препарата Сотрет при лечении больных акне способствовало улучшению качества жизни больных с акне средней степени тяжести на 93,53%, с тяжелыми акне — на 82,74%.

Заключение. Выраженная клиническая эффективность Сотрета позволяет широко применять его для лечения больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне.

Ключевые слова: **акне, тяжелая и средняя степень тяжести, изотретиноин, Сотрет, высокая эффективность.**

Контактная информация: olhovskaya_kira@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (3): 141—146.

Treatment of patients with severe and moderate acne

Yu.N. Perlamutrov, K.B. Olkhovskaya

Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20, bldg 1, Moscow, 127473, Russia

Objective. To determine the effectiveness and safety of the drug Sotret when treating patients with severe or moderate acne resistant to other therapies.

Material and methods. The study included 30 people. Determining the severity of acne was conducted using the DIA, the assessment of quality of life — the scale of CADI. In the acne treatment patients were using the drug Sotret as monotherapy.

Results of the study. Sotret drug therapy contributed to erase the severe and rapid dynamics of indicators DIA, the formation of clinical remission was reported in 93.33% of patients. Adverse events were dose dependent and primarily recorded in the first three months of the treatment. Use of the drug by patients erase acne contributed to improving the quality of life at an average degree of severity of the disease at 93.53%, with a heavy — at 82.74%.

Conclusion. The clinical efficacy expressed Sotret demonstrates its wide application

Key words: **acne, severe and moderate severity, isotretinoin, Sotret, high efficiency.**

Corresponding author: olhovskaya_kira@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 141—146.

■ Акне относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи, которое в различной степени тяжести отмечается практически у всех подростков (до 95%) [1, 2]. Спонтанный регресс заболевания происходит у большинства пациентов после полового созревания, но в 10% случаев акне сохраняется в возрасте старше 25 и может продолжаться до 40 лет жизни и в редких случаях даже до 60 лет. В 15—30% случаев больные с акне нуждаются в медицинской помощи, что чаще обусловлено либо тяжестью заболевания, либо его продолжительностью [3]. В ряде случаев регресс высыпаний у больных акне происходит с образованием рубцов.

Хотя акне не является опасным для жизни заболеванием, оно имеет значительные физические и психологические последствия, способствующие снижению самооценки, возникновению социального угнетения, депрессии и тревожных расстройств. Поэтому к основным целям лечения акне относится не только устранение клинических симптомов заболевания, но и профилактика рубцовых изменений кожи [4].

Акне имеет мультифакториальный генез, ведущими факторами в котором признаны патологический фолликулярный гиперкератоз, повышенная продукция сальных желез, микробная гиперколонизация и воспаление, обусловленное действием медиаторов и цитокинов как непосредственно в фолликуле, так и в дерме. Каждый из звеньев патогенеза является потенциальной мишенью при терапии акне, более того, игнорирование одного из патогенетических механизмов врачом обеспечивает неудачи в лечении данных пациентов [5].

Тяжесть течения акне часто коррелирует с выраженностью себореи. Уровень гиперсекреции себума в первую очередь зависит от генетических и гормональных факторов и связан не столько с гиперандрогенией, сколько с гиперчувствительностью себоцитов к половым стероидам [6]. При этом в зависимости от возраста больных тяжелое течение заболевания регистрируется от 2 до 12% случаев, что является абсолютным фактором формирования физических и психологических отклонений у пациентов вследствие образования стойких рубцов [5]. Важным аспектом в прогнозировании формирования косметических недостатков у больных акне является продолжительность заболевания при средней степени тяжести болезни и даже в легких случаях. Исследования генома определили шесть основных генных локусов тяжелого течения акне: 11q13_1, 5q11_2, 11p11_2, 1q41, 1q24_2 и 8q24 [7, 8], которые участвуют в метаболизме андрогенов, воспалительных процессах и формировании рубцов, а также содержат гены, связанные с трансформирующим фактором роста (TGF)- β . Сверхэкспрессия TGF- β обуславливает образование гипертрофических и келоидных рубцов [9].

Тяжесть и упорное течение акне связаны с рядом факторов: наличие в анамнезе у родственников, особенно у матери, тяжелого проявления дерматоза, наличие акне у мальчиков в начале полового созревания, повышенное содержание дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови во время адренархе у девочек, акне новорожденных, активное комедонообразование, гиперсеборея и высыпания на туловище [10]. Акне тяжелого течения в большинстве случаев является хроническим заболеванием и часто является клиническим проявлением системного заболевания [5].

Важным аспектом в развитии акне и реализации генетической предрасположенности являются средовые факторы (травма, неправильный уход за кожей, использование маскирующей косметики и фотозащитных средств, питание с использованием пищи с повышенным содержанием углеводов и молочной продукции, стрессы, лекарственные препараты, а также системная патология, приводящая к активации сальных желез и воспалительных процессов) [11, 12].

По международной классификации к тяжелым проявлениям акне относятся: тяжелые папуло-пустулезные акне, узловые, конглобатные и молниеносные акне. В последние годы локализация акне на туловище и длительное течение заболевания приравнивается к тяжелому течению дерматоза.

Согласно европейским рекомендациям, на основании уровня доказательности предложены следующие методы терапии больных акне тяжелого течения (таблица) [13]. Только системное применение изотретиноина при тяжелом течении акне имеет высокий уровень силы рекомендаций.

Синтез изотретиноина в 1971 г. буквально привел к революции в терапии тяжелых форм акне. Высокая эффективность препарата обусловлена воздействием на все четыре основных звена патогенеза. Изотретиноин связывается с ядерными рецепторами, в результате чего уменьшается дифференцировка клеток сальных желез, что приводит к выраженному уменьшению размеров, количества и активности себоцитов. Применение препарата приводит к значительному сокращению продукции кожного сала, комедоногенеза, а также опосредованно снижает активность *Propionibacterium acnes*, обуславливая противовоспалительный эффект [14, 15].

Было проведено только одно плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалась эффективность изотретиноина в лечении больных тяжелыми акне, и оно показало превосходные результаты лечения препаратом. В дальнейшем проводились только сравнительные исследования изотретиноина и системных антибиотиков, адапалена, фиксированных комбинаций адапалена и бензоилпероксида. Во всех исследованиях была убедительно показана эффективность препарата [16—18].

Таблица

Европейские рекомендации по лечению тяжелых форм акне

	Тяжелые папуло–пустулезные/ узловые акне	Конглобатные/ молниеносные акне
Рекомендации высокой силы	Системный изотретиноин	Системный изотретиноин
Рекомендации средней силы	Системные антибиотики + адапален/ азелаиновая кислота/бензоилпероксид	Системные антибиотики + адапален/ азелаиновая кислота/бензоилпероксид
Рекомендации низкой силы	Системные антибиотики + бензоилпероксид	Системные антибиотики + адапален/ азелаиновая кислота/бензоилпероксид
Альтернативное лечение для женщин	Гормональные препараты + топические препараты/системные антибиотики	Гормональные препараты + системные антибиотики

За время применения изотретиноина было установлено, что наиболее эффективными дозами препарата являются 0,5—1,0 мг/кг/сут с достижением кумулятивной дозы 120—150 мг. Однако учет индивидуальных факторов риска развития нежелательных явлений показывает, что использование методик низкодозированного применения изотретиноина также эффективно на фоне минимизации побочных реакций. При этом было установлено, что вероятность развития рецидива заболевания при применении низких доз значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем [19, 20]. В исследовании С. Zouboulis (2006), в котором проводилось 10-летнее наблюдение за больными после терапии с использованием изотретиноина, частота развития рецидива при применении низких суточных доз составила 82% по сравнению с 30% частотой рецидивов в группе, которая получала 1 мг/кг/сут [21].

Наиболее часто к отказу от применения изотретиноина приводят нежелательные явления: тератогенность, гепатотоксичность, патология со стороны внутренних органов. Необходимо отметить, что тератогенностью обладают также широко используемые в клинической практике ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, метотрексат, антидепрессанты и антиконвульсанты. В соответствии с программой по предупреждению беременности при использовании изотретиноина iPledge наличие контрацепции является обязательным условием за 1 мес. до, во время и 5 нед. после применения изотретиноина с использованием двух видов контрацептивов (барьерные и гормональные) с проведением ежемесячного теста на беременность на протяжении всего курса лечения. В ряде исследований было установлено отсутствие влияния изотретиноина на сперматогенез. Таким образом, строгая контрацепция при использовании изотретиноина применяется только в отношении женщин [22].

При обследовании 13 277 пациентов с акне, которым назначали изотретиноин, повышение уровня

триглицеридов было выявлено у 44% больных, холестерина — у 31% и печеночных трансаминаз — только у 11% [23].

В одном исследовании было отмечено статистически значимое повышение риска развития воспалительного заболевания кишечника (язвенного колита, но не болезни Крона), ассоциированного с использованием высоких дозировок изотретиноина [24].

Одним из показателей эффективности препарата является производство дженерических его форм. У изотретиноина в мире зарегистрировано более 50 дженериков. В России единственным дженериком изотретиноина, соответствующим бренду, является Сотрет. Препарат применяется для лечения больных акне в США с 2002 г. и одобрен к применению в странах Евросоюза и в Великобритании. Препарат Сотрет выпускается в форме капсул, содержащих 10,0 или 20,0 мг изотретиноина в качестве активного вещества, а также вспомогательные вещества (масло гидрированное соевых бобов, растительное масло гидрированное, воск пчелиный белый, динатрия эдетат, бутилгидроксианизол, масло рафинированное соевых бобов) [25].

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности и безопасности препарата Сотрет при лечении больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне, резистентной к другим методам лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 30 больных акне, из них 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 35 лет ($22,14 \pm 4,09$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 11 лет, при этом у 15 человек (50%) продолжительность болезни составляла от 4 до 7 лет. 12 пациентам (40%) ранее проводилось лечение с использованием традиционных средств (системные и наружные антибиотики, наружные ретиноиды, азелаиновая кислота, гель бензоилпероксида и другие препараты), в результате чего не было достигнуто значимого и стойкого клинического эффекта.

Всем больным акне назначали препарат Сотрет в виде монотерапии в дозе 0,5—1,0 мг/кг/сут (во время еды). Суточная доза зависела от веса пациентов, а также от выраженности побочных реакций. Продолжительность лечения определялась сроками достижения кумулятивной дозы препарата — 120—150 мг/кг и в среднем составила $22,24 \pm 3,47$ нед.

В рамках исследования всем больным проводилось определение тяжести акне с использованием оценки дерматологического индекса акне (ДИА), учитывающего количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные < 5 баллов, умеренное количество 6—15 баллов, большое количество > 15. Интерпретация результатов проводилась по следующим параметрам: ДИА < 5 соответствовало легкой степени тяжести, ДИА 6—10 — средней, ДИА 10—15 — тяжелой степени акне [26].

Перед началом терапии, ежемесячно во время лечения и после окончания терапии проводилось биохимическое и клиническое исследование венозной крови, а также тесты на беременность для женщин. Оценка качества жизни с использованием Кардиффского индекса акне-инвалидизации (шкала CADi) проводилась двукратно — до и после лечения [27]. Шкала CADi представляет собой краткий опросник (5 вопросов), предназначенный для использования у больных акне молодого возраста и не требующий специальных пояснений для пациента перед процедурой тестирования.

Полученные результаты были обработаны статистическими методами вариационного анализа на ПК IBM/PC Pentium 4 с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Excel 7 и Statistica 17.0.

Результаты исследования

В результате обследования больных до лечения была констатирована средняя степень тяжести течения акне у 19 больных (63,33%) — средний балл ДИА $8,56 \pm 1,05$ и тяжелая — у 11 (36,67%) — средний балл ДИА $12,15 \pm 1,68$.

Проведенная терапия с использованием препарата Сотрет способствовала выраженной и быстрой динамике показателей ДИА (рис. 1).

Через три месяца терапии значения ДИА у больных акне средней степени тяжести снизились на 51,40%, тяжелой степени — на 40,41%. К окончанию периода лечения депрессия показателей ДИА составила у пациентов со средней степенью 100% ($p \leq 0,001$), с тяжелой — 90,54% ($p \leq 0,001$). При этом формирование клинической ремиссии было зарегистрировано у 28 (93,33%) пациентов, а у 2 больных (6,67%) было отмечено значительное улучшение.

Нежелательные явления носили дозозависимый характер и преимущественно регистрировались в первые три месяца терапии: хейлит у 30 (100%) больных, ретиновый дерматит — у 18 (60%) больных и конъюнктивит — у 2 (6,67%) больных. Все нежелательные явления легко купировались, хорошо переносились пациентами и не являлись серьезными. Изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови были выявлены у 100% больных, но не являлись значимыми: не превышали порога 30% от значений до лечения и носили транзиторный характер. Беременность не наступила ни у одной женщины.

Оценка качества жизни пациентов продемонстрировала выраженные изменения в результате проводимой терапии (рис. 2)



Рис. 1. Динамика ДИА в результате лечения

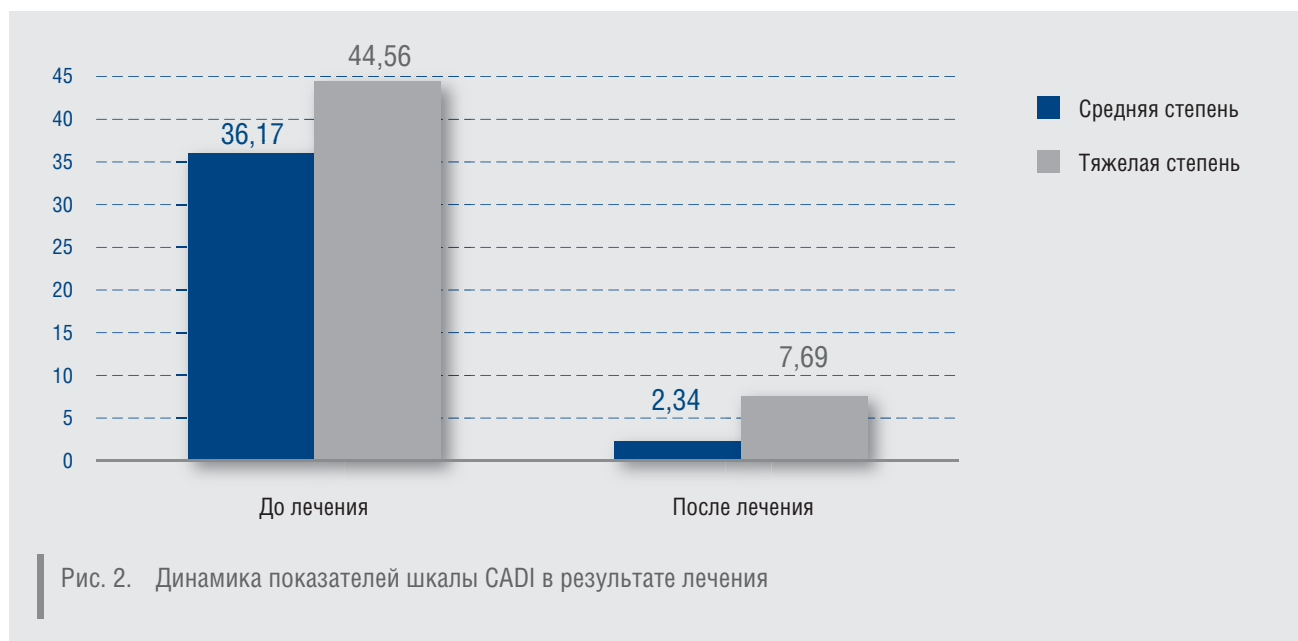


Рис. 2. Динамика показателей шкалы CAD в результате лечения

Было установлено, что применение препарата Сотрет для лечения больных акне способствовало улучшению качества жизни больных акне средней степени тяжести на 93,53% ($p < 0,001$), больных тяжелыми акне — на 82,74% ($p < 0,05$), что проявлялось повышением повседневной активности, качества сна и коммуникаций в семье и в учебно-профессиональной сфере.

После завершения приема препарата Сотрет всем больным был рекомендован специализированный уход за кожей, направленный на предупреждение рецидивов заболевания и увлажнение кожи. При обследовании больных акне через год после окончания терапии рецидивов не наблюдалось.

Выводы

1. Оптимальное суточное дозирование препарата Сотрет с достижением необходимых кумулятивных доз позволяет достичь клинического эффекта от проводимой терапии в 100% случаев при тяжелой и средней степени тяжести акне при отсутствии рецидивов заболевания.

2. Терапевтическая эффективность и риск нежелательных явлений, соответствующий бренду, позволяют широко применять Сотрет для лечения больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне. ■

Литература

- Gollnick H., Zouboulis C.C. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (17): 301—312.
- Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013; 168: 474—485.
- Silverberg J.I., Silverberg N.B. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population based study. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1136—1142.
- Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000; 9 (2): 179—186.
- Zouboulis C.C. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32: 389—396.
- Kungurov N.V., Kokhan M.M., Zil'berberg N.V. i soavt. Terapiya bol'nykh akne i postakne: [metod. rekomendatsii] Ekaterinburg, 2013, 52 s. [Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. и соавт. Терапия больных акне и постакне: [метод. рекомендации] Екатеринбург, 2013; 52.]
- Navarini A.A., Simpson M.A., Weale M. et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. *Nat Commun* 2014; 5: 4020.
- Zhang M., Qureshi A.A., Hunter D.J., Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet* 2014; 133 (3): 259—264.
- Chalmers R.L. The evidence for the role of transforming growth factor-beta in the formation of abnormal scarring. *Int Wound J* 2011; 8 (3): 218—223.
- Tan J.K., Tang J., Fung K. et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg* 2007; 11 (6): 211—216.
- Leyden J.J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 211—217.
- Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B., Isaeva S.G. Current aspects of external acne treatment pathophysiology. *Plastic Surgery and Cosmetology* 2012. 3: 461—463. [Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Исаева С.Г. Современные аспекты патофизиологии наружной терапии акне. *Пластическая хирургия и косметология* 2012 (3): 461—463.]
- Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 1): 1—29.
- Ghalamkarpour F., Nasiri S. Isotretinoin in treatment of acne: its efficacy, side effects, and recurrence rate of disease. *Arch Iran Med* 2006; 9 (3): 228—230.
- Zouboulis C.C., Piquero-Matin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37—53.

16. Peck G.L., Olsen T.G., Butkus D. et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 735—745.
17. Strauss J.S., Leyden J.J., Lucky A.W. et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 187—195.
18. Jones D.H., King K., Miller A.J., Cunliffe W.J. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333—343.
19. Tan J., Humphrey S., Vender R.A. 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.
20. Layton A.M., Dreno B., Gollnick H.P.M., Zouboulis C.C. A review of the European directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 773—776.
21. Zouboulis C.C. The truth behind this undeniable efficacy — recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99—100.
22. Maloney M.E., Stone S.P. Isotretinoin and iPledge: a view of results. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 418—419.
23. Zane L.T., Leyden W.A., Marqueling A.L., Manos M.M. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1016—1022.
24. Alhusayen R.O., Juurlink D.N., Mamdani M.M. et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 907—912.
25. Kokhan M.M., Keniksfest Iu.V., Shaĭbakova Iu.B. et al. Experience of treating patients with various forms of acne using systemic isotretinoin. *Clin Dermatol and Venerol* 2014; 12 (2): 91—99. [Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Шайбакова Ю.Б. и соавт. Опыт терапии больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина. *Клин дерматол и венерол* 2014; 12 (2): 91—99.]
26. Kochergin N.A., Samgin M.A., Monakhov S.A., Ignat'ev D. Dermatologicheskiy indeks akne. *Esteticheskaya meditsina*. 2004; 3 (1): 62—65. [Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнат'ев Д. Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина* 2004; 3 (1): 62—65.]
27. Motley R.J., Finlay A.Y. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 1—3.

об авторах: ▶

Ю.Н. Перламутров — заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

К.Б. Ольховская — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье