

Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации

А.А. Кубанова¹, Е.Р. Аравийская², Е.В. Соколовский², Е.К. Дворова³, Е.И. Фадеева⁴

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23

⁴ Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. Представительство в России 107031, Москва, пл. Трубная, д. 2

Представлены результаты крупномасштабной российской программы наблюдения и лечения пациентов с акне препаратом изотретиноином (Роаккутан). Анализ результатов включил данные 1349 больных с акне. У 71% пациентов терапию начинали с дозы 0,5—1,0 мг/кг массы тела. Средняя продолжительность курса лечения составила $21,5 \pm 0,16$ недели, а средняя курсовая доза — $119,9 \pm 0,8$ мг/кг массы тела. У 96% пациентов достигнут положительный результат, при этом темпы улучшения были выше у женщин по сравнению с мужчинами. Роаккутан в целом хорошо переносился, нежелательные явления включали сухость губ (43,4%), сухость кожи в различных локализациях (12,45%), ретиноидный дерматит (6,45%), носовые кровотечения (2,45%), конъюнктивит (1,41%), осиплость голоса (0,22%). Российский опыт применения препарата Роаккутан подтвердил высокую эффективность системного подхода терапии тяжелых форм акне.

Ключевые слова: **изотретиноин, суммарная курсовая доза, ретиноидный дерматит.**

Контактная информация: arelenar@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (5): 102—114.

Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using Isotretinoin in the Russian Federation

A.A. Kubanova¹, Ye.R. Araviyskaya², Ye.V. Sokolovsky², Ye.K. Dvorova³, Ye.I. Fadeyeva⁴

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Pavlov State Medical University of St. Petersburg L. Tolstogo str., 6—8, 197022, Saint-Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» under the Russian Academy of Medical Sciences Kashirskoye shosse, 23, Moscow, 115478, Russia

⁴ F. Hoffmann-La Roche Ltd. Representative office in Russia Trubnaya square, 2, Moscow, 107031, Russia

The article presents the results of a large-scale Russian program of the follow-up and treatment of acne patients with Isotretinoin (Roaccutane). The analysis of the results included information about 1,349 acne patients. In 71% of patients, the therapy was initiated at the dose of 0.5-1.0 mg/kg of the body weight. The average duration of treatment was 21.5 ± 0.16 weeks while the average course dose was 119.9 ± 0.8 mg/kg of the body weight. As many as 96% of patients achieved a positive result; women demonstrated a higher improvement rate than men. On the whole, Roaccutane was well-tolerated while adverse effects included dry lips (43.4%), dry skin in different areas (12.45%), retinoid dermatitis (6.45%), epistaxis (2.45%), conjunctivitis (1.41%) and hoarseness (0.22%). The Russian experience of using Roaccutane confirmed high efficacy of the systemic therapy for severe forms of acne.

Key words: **Isotretinoin, total course dose, retinoid dermatitis.**

Corresponding author: arelenar@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 5: 102—114.

■ Лечение акне всегда было актуальной проблемой дерматологии. Этот дерматоз очень распространен среди подростков, поражает до 85% юношей и девушек, часто протекает длительно, с периодическими рецидивами процесса на 3-м и 4-м десятилетиях жизни [1—2, 6—8]. По данным F. Poli и соавт. (2001), акне могут сохраняться после периода полового созревания, а у 41% впервые возникают после окончания полового созревания [9]. Негативное влияние на показатели качества жизни сопоставимо с таковым при астме, сахарном диабете, артрите, эпилепсии и других угрожающих жизни состояниях [10—11].

В мировой и отечественной литературе постоянно появляются новые данные о многофакторном патогенезе акне. Современные исследования показывают, что механизмы развития дерматоза являются нарушениями процессов кератинизации в области сально-волосяного аппарата и избыточная способность кератиноцитов к сцеплению, повышенная продукция кожного сала, гиперколонизация *P. acnes* и воспаление [2, 10, 12—14].

В последние годы арсенал специалистов расширился новыми наружными препаратами, в том числе комбинированными, появились также оральные контрацептивы с антиандрогенным эффектом, рекомендованные для женщин с акне, постоянно предлагаются инновационные методы косметологической коррекции [3, 15]. Вместе с тем системная терапия изотретиноином тяжелых и среднетяжелых форм акне по-прежнему остается наиболее эффективным методом. В настоящее время изотретиноин признан единственным препаратом, дающим до 95% больных стойкую ремиссию заболевания, подтвержденную длительными наблюдениями за пациентами [16—18]. Согласно современным международным рекомендациям, он входит в стандартные схемы лечения во многих странах [15, 19].

Изотретиноин (Роаккутан) был синтезирован в 1982 году и буквально произвел революцию в лечении акне. Препарат относится к группе ретиноидов, обладающих комплексным активным биологическим действием, способным вызывать специфический ответ в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты — RAR (retinoid acid receptor) в ядрах клеток. Роаккутан был впервые применен для лечения акне более 30 лет назад, но и в настоящее время является одним из самых назначаемых препаратов в мире [18, 20]. Хорошо известно, что именно этот препарат является единственным на сегодняшний день средством, имеющим уникальную доказательную базу данных многочисленных длительных исследований, демонстрирующих его влияние на все патогенетические звенья развития акне [19]. Вместе с тем указания на риск побочных эффектов, строгие противопоказания к приему изотретиноина при беременности, риск рецидивов порождают осторожность специалистов,

ограничивают назначение препарата, что приводит к несвоевременному назначению адекватной терапии и увеличению риска рубцевания [21].

В 2004—2007 годах в России был осуществлен уникальный долгосрочный и крупномасштабный проект, в котором участвовали ведущие дерматологи всей страны. Специалистам было предложено применить в широкой повседневной практике и продемонстрировать эффективность современных подходов к ведению пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми акне при включении в терапию системного ретиноида изотретиноина (Роаккутана). Программа получила название «Системная терапия среднетяжелых и тяжелых форм акне изотретиноином (Роаккутаном) в повседневной практике».

Основной целью программы было оценить параметры эффективности и безопасности терапии Роаккутаном больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами акне.

Суть программы состояла в наблюдении за пациентами с акне, получающими Роаккутан в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения акне. Следует подчеркнуть, что данная программа не являлась клиническим исследованием и не носила интервенционного характера. Решение о назначении препарата в рамках программы принималось лечащим врачом исключительно на основании необходимости и наличия показаний к его применению у конкретного пациента в соответствии с действующими на тот момент российскими рекомендациями по лечению акне и инструкцией по медицинскому применению препарата. Программа не предусматривала использования никаких дополнительных методов диагностики или лечения, которые выходили бы за рамки используемых при стандартном ведении больных с акне, принимающих Роаккутан. Препарат использовался в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, причем пациенты приобретали препарат в аптеках.

Пациенты и методы

В программе «Системная терапия среднетяжелых и тяжелых форм акне изотретиноином (Роаккутаном) в повседневной практике» приняли участие 1349 больных акне, из числа которых мужчин — 772 (57,2%), женщин — 577 (42,8%). Возраст составил от 12 до 63 лет, причем пациентов молодого возраста до 25 лет было 58,4%, в возрасте от 25 до 35 лет — 25,2% и 16,4% — старше 35 лет.

Критериями включения в программу были тяжелое и среднетяжелое течение акне, соответствующие стандартным показаниям к назначению Роаккутана, согласие пациента на участие в Программе. Критериями исключения из программы были беременность, период кормления грудью, печеночная недостаточность, явления гипervитаминоза А, выраженная ги-

перлипидемия, повышенная чувствительность к препарату и его компонентам в анамнезе и возраст может быть 12 лет.

Течение акне оценивалось как легкое, средне-тяжелое, тяжелое и очень тяжелое в соответствии с классификацией G. Plewig, A.M. Kligman, модифицированной РОДВ (2004) и V. Ho, D. Schachter, R. Miller et al. 1995 [22—23]. Оценка проявлений акне проводилась также по стандартизированной схеме в баллах (от 0 до 5 или от 0 до 3 баллов) в каждой локализации — лицо, грудь, спина и суммарно. Оценивалась выраженность (количественные характеристики) комедонов, папул, пустул, кистозных образований, рубцов, пигментации. В пределах одной локализации процесса максимально возможное количество баллов (max) составляло 18, что соответствует наибольшей тяжести проявлений. Общая максимальная сумма баллов по всем трем локализациям (СумMax) была 54 балла.

Роаккутан назначался пациентам в соответствии с клиническими проявлениями, дозировка определялась лечащим врачом. До начала лечения исследовался стандартный комплекс биохимических показателей (табл. 1). В последующем контроль биохимических показателей осуществлялся 1 раз в месяц или 1 раз в 2 недели при выявлении отклонений в результатах. До начала лечения и постоянно в процессе терапии пациенткам женского пола проводился тест на беременность, рекомендовалась эффективная контрацепция.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта (ИК) наблюдения, включавшая семейный анамнез, социально-демографические сведения, анамнез заболевания, описание предшествующей терапии и ее эффективности, результаты визитов к специалисту, итоговую оценку эффективности и переносимости терапии Роаккутаном врачом и пациентом, а также лист

регистрации нежелательных явлений и осложнений во время терапии препаратом. Эффективность терапии Роаккутаном оценивалась по степени регресса симптомов (полное излечение — регресс $\geq 90\%$ от исходного, полная клиническая ремиссия — регресс на 75—89%; значительное улучшение состояния — регресс на 50—74%, улучшение — регресс $< 50\%$, ухудшение — отсутствие динамики или прогрессирование симптомов заболевания), а также по оценке терапии врачом и пациентом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета SPSS Base 7.5. Выбор метода анализа определяли после оценки распределения признака по критерию согласия Колмогорова — Смирнова. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка среднего. Достоверность различия средних оценивали с помощью непараметрических критериев Kruskal — Wallis и Mann — Whitney U test. При множественных сравнениях расчет уровня значимости проводили с учетом поправки Бонферрони, а также критерия Шеффи. Мету связанности между различными показателями определяли, используя непараметрический метод (Pearson). Расчет доверительных интервалов для коэффициентов корреляции проводился с учетом биномиального распределения. Рассчитывали частоты, ошибку частот — с использованием нормального распределения. Рассчитывали инцидентность и относительные риски. Достоверность различия частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Для малых выборок использовали точный критерий Фишера. Рассчитывали точное значение p . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного Конгресса по Гармонизации

Таблица 1 Лабораторные исследования

Этап	Лабораторные исследования
До начала лечения	АСТ, АЛТ Триглицериды Общий холестерин Креатинин Тест на беременность
В процессе лечения (ежемесячно)	АСТ, АЛТ Щелочная фосфатаза Триглицериды Общий холестерин (При гиперлипидемии — повтор лабораторных тестов каждые две недели) Тест на беременность
После окончания лечения	АСТ, АЛТ Щелочная фосфатаза Триглицериды Общий холестерин Тест на беременность

ции — GCP, «Статистические принципы для клинических исследований» [24].

Результаты

1. Характеристика пациентов с акне

Общая характеристика пациентов с акне

В настоящей программе приняли участие 1349 больных акне. Анализ наследственной предрасположенности показал, что у 55,1% пациентов были случаи акне в семье. В подавляющем большинстве случаев (83,0%) угрями страдали мать и/или отец, у 7,0% — болели братья и сестры, у 6,0% — обе указанные категории. При этом более чем у половины (60,2%) родственников больных акне имелись указания на наличие рубцов, что свидетельствует о тяжести перенесенного заболевания.

Социальный состав пациентов был представлен в основном учащимися или работающими (48,8 и 44,9% соответственно), а безработные составили 1,9%. Примечательно, что среди безработных доля женщин составила 80,0%, при этом имели тяжелые формы заболевания 76%.

Клиническая характеристика пациентов с акне

Изучение анамнеза заболевания показало, что у подавляющего большинства входивших в программу (82,4%) акне присутствовал довольно длительный период. Средняя продолжительность заболевания составила $6,2 \pm 0,12$ года (от 0,5 до 31 года). Среди пациентов заболевание с продолжительностью до 2 лет было у 230 человек (17,5%), тогда как практически половина больных (48,2%) страдали акне в течение 2—6 лет, а 22,7% — от 6 до 10 лет.

Анализ течения болезни у исследуемых показал, что у 38% (из 371 пациента, предоставившего сведения) заболевание протекало с рецидивами. У 141 пациента, обратившегося по поводу рецидива акне, был проведен анализ предшествующей терапии (табл. 2). Из таблицы видно, что практически все указывали на проведение довольно продолжительного наружного лечения — 94,2%. Пациентам также часто производили процедуру комедоэкстракции (т. н. чистки). Подавляющее большинство (105 из 138 ответивших) — 76,1% лечились системными антибиотиками, причем дли-

тельными курсами, от 1 месяца до 10 лет. Что касается антиандрогенов, то их использовало небольшое количество женщин (20 из 130 ответивших — 15,4%), но при этом максимальные сроки приема составили около 4 лет.

Оценка тяжести течения заболевания показала, что доля больных с легким течением заболевания составила всего 1,0% (13 чел.). У 17,0% (229 чел.) врачи диагностировали среднетяжелое течение, а у подавляющего числа пациентов (82,0% — 1096 чел.) было диагностировано тяжелое и очень тяжелое течение (рис. 1). Следует подчеркнуть, что тяжелые акне в 1,5 раза чаще встречались у мужчин, при этом отмечалась выраженность папулезных, пустулезных и индуративных высыпаний на коже лица.



Таблица 2 Предшествующая терапия акне ($n = 141$)

Проводимая ранее терапия	% больных	Медиана длительности лечения	Средняя длительность терапии, мес.
Местное лечение	94,2	36,0	$54,5 \pm 7,2$
Антибиотики	76,1	2,0	$5,2 \pm 1,6$
Механическое удаление (комедоэкстракция)	68,3	6,5	$29,6 \pm 8,8$
Антиандрогены	15,4	6,0	$9,6 \pm 3,3$
Роаккутан	3,8	НД*	НД*

* НД — нет данных.

При общей оценке тяжести клинических проявлений у всех пациентов, вошедших в программу, средняя сумма баллов составила $21,5 \pm 0,2$ балла (при максимальном балле 54). Наиболее выраженными были проявления на лице ($9,2 \pm 0,1$ балла из 18,0 возможных), а минимальными — в области груди. В группах по полу анализ выявил достоверно более высокую тяжесть проявлений акне во всех локализациях у мужчин ($p = 0,00003$).

Обращает на себя внимание большое количество пациентов (1053 чел. — 78,1%) у которых имелись рубцовые изменения. Чаще всего рубцы локализовались на лице — в 89,9% случаев, а у 41,2% больных рубцы сформировались на всех основных локализациях дерматоза. Поствоспалительная гиперпигментация выявлена у 78,4% пациентов (1058 чел.), с преимущественной локализацией на коже лица (95,3%).

Терапия Роаккутаном

Особенности дозировки Роаккутана, тактики и продолжительности курса лечения

Стартовые дозировки Роаккутана были выбраны лечащими врачами в довольно широком диапазоне: от менее 0,4 мг/кг до более чем 1,0 мг/кг массы в сутки, медиана дозы составила 0,6 мг/кг в сутки. Большинству пациентов (800 чел. — 60,9%) начинали терапию с дозы 0,5—1,0 мг/кг (табл. 3), при этом женщинам назначались меньшие начальные дозы препарата, чем мужчинам. Была выявлена корреляция выбора дозы Роаккутана с тяжестью акне ($p < 0,01$ — непараметрический тест Колмогорова — Смирнова и $p = 0,000007$ по Mann — Whitney).

Через 4 недели от начала лечения доминирующая часть пациентов ($n = 787$) продолжила лечение Роаккутаном без изменения дозы. Повышение стартовой дозы отмечено у 18,2%, снижение — у 11,3% пациентов от общего числа больных. Анализ подгруппы пациентов, стартовая доза которым была повышена ($n = 201$), показал, что более половины этой группы ($n = 109$) составляли больные с улучшением течения

заболевания, у трети пациентов ($n = 67$) не было зафиксировано динамики процесса и у 12,5% больных ($n = 25$) отмечено ухудшение в указанной временной точке. Большую часть (71,2%) подгруппы со снижением стартовой дозы составили пациенты с улучшением клинической картины заболевания ($n = 89$), 21,6% — больные без динамики процесса ($n = 27$) и 7,2% — с ухудшением ($n = 9$) ($p = 0,001$).

Также оценивалась эффективность различных тактик ведения пациентов. Наиболее эффективными оказались тактики назначения высоких начальных доз Роаккутана ($\geq 0,9$ мг/кг/сут.) с последующим снижением до 0,7 мг/кг/сут. и повышения стандартных стартовых доз (0,5—0,6 мг/кг/сут.) в течение курса терапии, но неэффективной — тактика назначения константных малых доз ($p = 0,0008$).

Средняя продолжительность курса лечения составила $21,5 \pm 0,16$ недели (от 4 до 30 и более недель), а процент регресса высыпаний на каждом из визитов достигал от $16,0 \pm 0,7\%$ (после 4 недель лечения) до $81,5 \pm 1,7\%$ (после 28—30 недель лечения) с максимальным увеличением эффективности в сроки от 12 до 16 недель. Именно в этом временном интервале у $3/4$ больных отмечалось реальное улучшение (регресс симптомов более чем на 50%).

Установлена также прямая зависимость продолжительности терапии от исходной тяжести акне: в среднем $17,5 \pm 1,7$ недели для пациентов с более легким течением заболевания, а для группы с тяжелым и очень тяжелым течением — $21,2 \pm 0,3$ и $22,0 \pm 0,2$ недели соответственно.

Оценка результатов лечения

Нами установлена выраженная клиническая эффективность лечения Роаккутаном у 96% больных (1295 чел.) с полным излечением ($\geq 90\%$ регресса балльной оценки симптомов) наблюдалось у 37,1% пациентов (рис. 2). У 33,1% больных наблюдалось состояние полной клинической ремиссии (регресс высыпаний на 75—89% от исходного), у 25,8% пациентов

Таблица 3 Стартовые дозы Роаккутана

Доза препарата, мг/кг в сутки	Число пациентов	% пациентов
$\leq 0,4$	85	6,5
$> 0,4 \leq 0,5$	428	32,5
$> 0,5 \leq 0,6$	229	17,4
$> 0,6 \leq 0,7$	173	13,2
$> 0,7 \leq 0,8$	180	13,7
$> 0,8 \leq 0,9$	29	2,2
$> 0,9 \leq 1,0$	189	14,4
$> 1,0$	2	0,15

наблюдалось значительное улучшение состояния кожи (регресс проявлений на 50—74%), и только у 4,0% больных кожный процесс после окончания терапии просто улучшился (>50% регресса симптомов). Ухудшения зарегистрировано не было.

Отмечались некоторые различия между пациентами женского и мужского пола в скорости достижения эффекта. Так, в динамике лечения на 8, 12 и 16-й неделях достижение средних показателей регресса симптомов акне было достоверно выше у женщин, чем у мужчин (с разностью +4,1, +4,9, +4,6% соответственно). К 28—30-й неделям лечения это различие выравнивалось.

Темпы уменьшения выраженности симптомов заболевания зависели в целом от исходной тяжести течения акне. У пациентов с тяжелыми и очень тяжелыми акне показатели регресса балльной оценки выраженности симптомов были выше на 7,2—12,2% на 8—12-й неделях лечения по сравнению с таковыми у больных с легким и среднетяжелым течением. После 16-й недели лечения указанные показатели у лиц с более и менее тяжелым течением достоверно не различались.

Анализ оптимальной эффективности терапии (90% высыпаний регрессировало) показал, что при стартовом назначении минимальных доз Роаккутана до 0,5 мг/кг массы тела практическое излечение наблюдалось у 34,5% пациентов, в то время как при выборе стартовых доз в диапазоне 0,5—0,89 мг/кг массы тела результаты были аналогичными, но достигнуты в бо-

лее короткий срок (до 28 недель). При высокой стартовой дозе (0,9 мг/кг массы и выше), начиная с 16-й недели лечения, высокая эффективность наблюдалась у 30,6—44,9%, а к моменту окончания курса 90% регресс высыпаний был достигнут уже у 64,3% больных, то есть наблюдалось 2-кратное преимущество в частоте достижения эффекта.

По итоговой оценке лечащих врачей после окончания лечения Роаккутаном ремиссия была достигнута у 1313 (97,3%) из всех больных, принявших участие в программе: в сроки от 16 до 20 и 20—24 недель лечения — у 23,2% (304 чел.) и 23,5% (309 чел.) соответственно, а у 19,6% (258 пациентов) в сроки 24—28 недель (табл. 4). Таким образом, две трети пациентов (66,3%) продолжали терапию Роаккутаном 4—6 месяцев, что соответствует общепринятой мировой практике.

Полное очищение кожи с регрессом всех (100%) симптомов акне было достигнуто у 23,1% ($n = 311$) от общего количества принявших участие в программе, при этом у женщин такой эффект лечения был достигнут достоверно чаще — в 27,0% случаев vs 20,0% у мужчин ($p = 0,003$). Среди этих пациентов 104 имели среднюю степень тяжести заболевания, 124 — тяжелую и 74 — очень тяжелую степень акне, что составляет подавляющее большинство (97,1%) данной подгруппы и характеризует в целом высокую степень патогенетического воздействия Роаккутана.

Полученные российские данные подтверждают выраженную эффективность системной терапии Роаккутаном крайне тяжелых и тяжелых форм заболевания

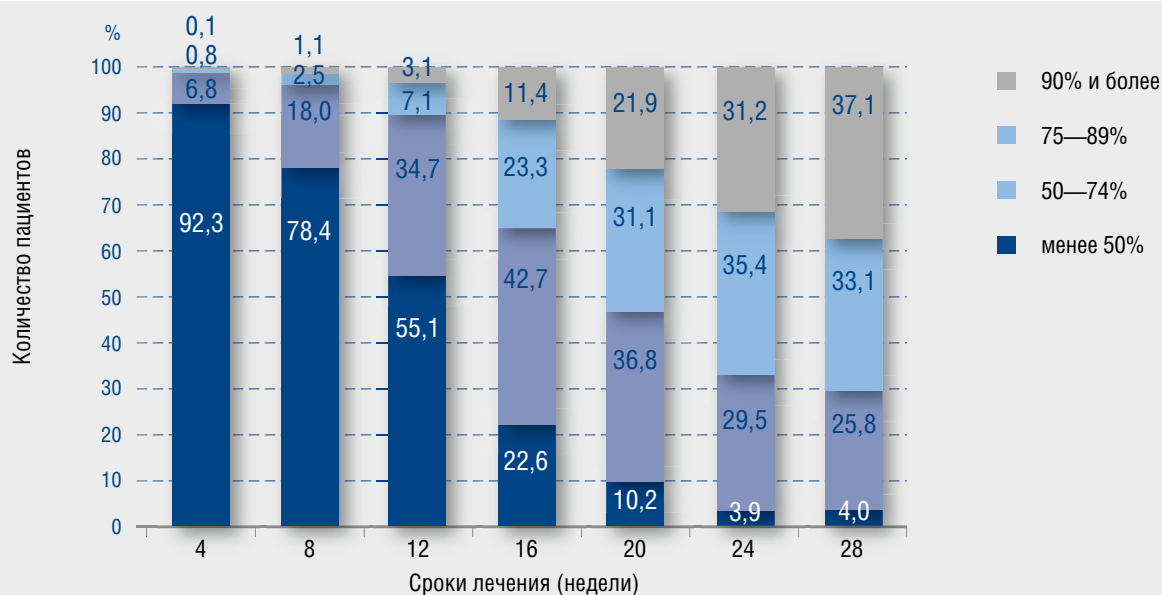


Рис. 2. Процентное соотношение пациентов, достигших различных степеней регресса высыпаний в динамике лечения Роаккутаном

Таблица 4 Сроки наступления ремиссии на фоне терапии Роаккутаном

Длительность терапии	Число пациентов	% от общего числа пациентов
До 4 недель	1	0,08
4 — 8 недель	16	1,2
8—12 недель	59	4,5
12—16 недель	203	15,5
16—20 недель	304	23,2
20—24 недели	309	23,5
24—28 недель	258	19,6
28—32 недели	128	9,7
Более 32 недель	35	2,7

и свидетельствуют о целесообразности лечения пациентов с умеренной тяжестью процесса.

Суммарная доза

Средняя суммарная курсовая доза Роаккутана в программе составила $119,9 \pm 0,8$ мг/кг. Максимальное число пациентов (42,1% — 566 чел.) получили курсовую дозу в интервале 120—140 мг/кг массы, а 21,8% (293 чел.) — 100—120 мг/кг. В то же время 17,1% больных, в основном с тяжелым и очень тяжелым течением, получили дозы Роаккутана, превышающие рекомендуемые. Поскольку высокие дозы в 1,7 раза достоверно чаще назначались мужчинам ($p = 0,02$), тяжесть проявлений акне у которых была до лечения значимо выше, полученные данные свидетельствуют об адекватном терапевтическом подходе к лечению больных акне. В то же время у 55 больных зафиксированы крайне низкие курсовые дозы препарата (менее 60 мг/кг) несмотря на то, что 43 из 55 пациентов (78,2%) имели тяжелые формы заболевания. Следует отметить, что при окончательной оценке эффективности лечения в данной подгруппе с минимальными курсовыми дозами Роаккутана средний достигнутый регресс высыпаний составил 74,6%, тогда как у пациентов с высокими дозами препарата достигнут регресс в 84,1%, что достоверно более значимо ($p < 0,05$).

При отсутствии статистически значимых различий в средних курсовых дозах у пациентов с легким ($114,0 \pm 6,8$ мг/кг) и очень тяжелым течением акне ($121,5 \pm 1,2$ мг/кг массы) тенденция к увеличению удельной суммарной курсовой дозы препарата четко прослеживалась. В то же время описываемый показатель у мужчин ($122,6 \pm 1,1$ мг/кг) превышал аналогичный у женщин ($116,2 \pm 1,2$ мг/кг) с высокой степенью достоверности ($p = 0,00006$).

На завершающем визите проводилась итоговая оценка эффективности терапии Роаккутаном врачами и пациентами (табл. 5).

У подавляющего числа пациентов (99,4%) врачами отмечен «отличный», «очень хороший» и «хороший» общий эффект терапии, при этом более чем у половины больных эффект был признан лечащими врачами как «отличный». Ни у одного из больных не было зафиксировано «неудовлетворительного» результата лечения, а удовлетворительную оценку проведенного курса врачи указали только у 8 больных (0,6%). При оценке эффективности, проведенной в группах по степени тяжести, «отличный» и «очень хороший» результат лечения был зафиксирован врачами в следующих параметрах: I степень — 70,0% больных; II степень — 88,4%; III степень — 88,8%; при самой тяжелой фор-

Таблица 5 Общая оценка врачами эффективности проведенного курса терапии

Результат лечения ($n = 1320$)	Число больных	% от числа больных, закончивших лечение
Отличный	664	50,3
Очень хороший	494	37,4
Хороший	154	11,7
Удовлетворительный	8	0,6
Неудовлетворительный	0	0

ме акне IV степени — 87,0%. Полученные результаты подтверждают высокую клиническую эффективность терапии Роаккутаном и подчеркивают, что она достижима именно в группах пациентов со средними, среднетяжелыми и очень тяжелыми проявлениями заболевания.

Пациенты также оценили терапию Роаккутаном как высокоэффективную — у 97,5% пациентов результат оценен на «отлично», «очень хорошо» и «хорошо», при этом большинство из них (47%) оценило результат на «отлично». Один из больных (0,07%) зафиксировал «неудовлетворительный» результат лечения, а оценку «удовлетворительно» поставили 8 больных (0,6%).

Общие сведения о переносимости препарата и нежелательных явлениях

По оценке врачей переносимость терапии Роаккутаном была «хорошей», «очень хорошей» и «отличной» — у 93,7% пациентов.

Комплаентность проведенного лечения у 98,2% больных была также «хорошая», «очень хорошая» и «отличная». Лишь у небольшого количества пациентов комплаентность оценили как «удовлетворительную» и «неудовлетворительную» (1,7 и 0,5% соответственно).

Что касается нежелательных явлений (НЯ), то их зарегистрировали у 938 (69,5%) пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями в ходе терапии Роаккутаном были следующие: сухость губ (43,4% пациентов), сухость кожи в различных локализациях (12,45%) и сочетание этих явлений. Развитие ретиноидного дерматита было отмечено у 6,45% от всех пациентов. Кроме того, врачами были зафиксированы носовые кровотечения (2,45%), конъюнктивиты (1,41%), осиплость голоса (0,22%) (табл. 6).

Количество зарегистрированных НЯ было пропорционально степени тяжести заболевания, при этом при легком и среднетяжелом течении была зарегистрирована самая легкая выраженность НЯ (58,3—62,3% от всех зарегистрированных явлений у больных соответствующих групп), тогда как при тяжелом и очень тяжелом течении фиксировались НЯ средней тяжести (51,8 и 59,6% соответственно), максимально выраженные при крайне высоких дозах препарата.

Серьезных НЯ, требовавших активной системной терапии, госпитализации, не было зафиксировано ни у одного пациента. При анализе соотношения частоты НЯ и получаемых доз препарата зависимости выявлено не было. Так, при высоких дозах Роаккутана НЯ развивались у 41,4% больных, а в подгруппе с мини-

Таблица 6 Частота возникновения нежелательных явлений у больных в процессе терапии

	Кожные проявления		Другие проявления		
	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость слизистой губ	586	43,44	Носовые кровотечения	33	2,45
Сухость кожи	168	12,45	Миалгии	22	1,63
Дерматит	87	6,45	Конъюнктивит	19	1,41
Сухость кожи и слизистых	74	5,49	Головная боль	17	1,26
Сухость кожи и слизистой губ	52	3,85	Артралгии	8	0,59
Сухость кожи лица	40	2,97	Депрессивная симптоматика	8	0,59
Дерматит кистей	33	2,45	Боль в животе	4	0,3
Дерматит лица	31	2,25	Тошнота	4	0,3
Шелушение кожи	24	1,78	Нарушение менструации	4	0,3
Сухость слизистых	23	1,7	Бессонница	3	0,22
Сухость слизистой глаз	18	1,33	Нарушение сна	3	0,22
Трещины губ	18	1,33	Осиплость голоса	3	0,22
Сухость и шелушение кожи	15	1,11	Повышение печеночных трансаминаз	3	0,22
Сухость губ и слизистых рта	13	0,96	Выпадение волос	3	0,22
Зуд кожи	14	0,97	Слабость	3	0,22
Другие	95	7,25	Другие	35	2,45

мальными дозами — у 44,6% пациентов. При дозе Роаккутана в диапазонах 0,5—0,6 мг/кг и 0,7—0,8 мг/кг НЯ фиксировались более чем у половины больных (51,3 и 54,3% соответственно). При индивидуальном анализе данных и статистической обработке не выявлено достоверных корреляций частоты формирования НЯ с полом пациентов, их возрастом и стартовой дозой препарата ($p > 0,05$).

По данным лечащих врачей, нежелательные явления были отмечены на 4-й неделе терапии у 48,8% пациентов. При этом среди пациентов мужского пола НЯ возникали у 53,9%, а среди женского пола — у 44,3%. Кроме того, НЯ регистрировались чаще при тяжелом и очень тяжелом течении акне (49,2 и 50,8% соответственно), у больных со средней степенью тяжести частота НЯ была сопоставимой (50,4%), а у больных с легким течением процесса НЯ встречались в 2 раза реже — в 23,8% случаев.

В первые три месяца терапии не зарегистрировано нарастания количества НЯ, напротив, по данным лечащих врачей, частота НЯ, отмеченных на 12—13-й неделях терапии (52,9%), практически не отличалась от таковой на 4-й неделе терапии (48,8%). В дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению частоты НЯ. Так, на 20—21-й неделях лечения они отмечены у 46,2% пациентов, на 30-й неделе — только у 40,1%. Однако следует подчеркнуть, что в подгруппе пациентов с минимальными стартовыми дозами к концу периода терапии НЯ регистрировались существенно реже. Так, на 30-й неделе лечения НЯ зафиксированы лишь у 28,5%.

Что касается изменения биохимических показателей в ходе терапии Роаккутаном, то его прием в течение 12—13 недель не вызывал выраженных изменений в биохимическом анализе крови у подавляющего числа пациентов, а явления дислипидемии и повышения содержания печеночных ферментов были зафиксированы только у 1,2 и 0,9% соответственно из всех обследованных пациентов ($p = 0,02$).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности Роаккутана при лечении акне: более чем у 96% зарегистрирован выраженный позитивный эффект, что соответствует результатам, известным в мировой практике.

В настоящей программе более 40% пациентов в подгруппе с легким и среднетяжелым течением достигли полного очищения кожи в результате терапии Роаккутаном, что подчеркивает целесообразность проведения лечения при наличии у пациентов не только тяжелых форм заболевания, но и легкой и средней тяжести процесса. Полученные данные подтверждают эффективность различных режимов дозирования Роаккутана от 0,1 до 2,0 мг/кг/сут., доказанную в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях препарата Роаккутан [25—32].

Сведения о наследственной предрасположенности к акне подтвердились при анализе пациентов, находившихся под наблюдением. Так, более чем у половины пациентов (55,1%) акне диагностировались у родителей или ближайших родственников, причем с последующим формированием рубцов. Имеются публикации, демонстрирующие, что одним из значимых факторов персистенции акне во взрослом возрасте являются случаи заболевания в семье [33]. Вероятно, данный факт следует учитывать при анализе конкретных клинических ситуаций, как можно раньше назначая максимальное эффективное лечение таким пациентам.

Из анамнеза пациентов было выяснено, что дерматоз у многих существовал продолжительное время и заболевание протекало с рецидивами. Наши данные вполне соотносятся с известным уже утверждением о том, что акне — хронический дерматоз. По мнению D. Thiboutot и соавт. (2009), это «часто хроническое заболевание, а не просто легко проходящее состояние подросткового возраста». Доказательством этому является пролонгированное течение, вспышки обострений и ремиссий, манифестация острыми проявлениями или, наоборот, постепенное появление клинической симптоматики, а также существенное влияние на психологический и социальный статус, изменение качества жизни [15].

Безусловно, существенный вклад в качество жизни отмечен в когорте пациентов под нашим наблюдением. У подавляющего большинства больных акне локализовались на коже лица. Влияние акне на социальную активность также подтверждается нашими данными. Среди безработных доля женщин составила 80,0%, а 76% имели тяжелые формы заболевания. Указанное не исключает возможности влияния заболевания на социальную адаптацию больных, т. е. тяжелые проявления акне у этих пациентов, в особенности женщин, были причиной их невозможности активно трудиться.

При анализе предшествующего лечения нами было обнаружено, что более 90% получали только наружную терапию и процедуры «чистки», что свидетельствует о позднем начале адекватной терапии у этих больных. Вызывает настороженность и тот факт, что многие использовали продолжительные курсы системных антибактериальных препаратов, что может быть фактором риска для развития антибиотикорезистентности [34—35]. Кроме того, малое количество женщин с акне ранее получали антиандрогены. Здесь уместно подчеркнуть важность дообследования женщин с персистирующими акне у гинеколога-эндокринолога и междисциплинарного подхода к ведению таких пациенток.

Выбор обоснованной терапии тяжелых и очень тяжелых акне должен опираться и на рекомендации Global Alliance Acne Treatment, что изотретиноин — единственный эффективный препарат в качестве монотерапии пациентов с тяжелым течением акне с самой высокой силой доказательной базы [15, 19].

Вопрос правильного выбора лекарственного средства для лечения угрей не только с позиций его эффективности и безопасности, но и стоимости является чрезвычайно актуальным. На наш взгляд, здесь недостаточно только лишь простого суммирования стоимости затраченных на курс лекарств, выбор методов лечения может и должен делаться и на расчете соотношения стоимости курса лечения к эффективности терапии данным препаратом. Исходя из этого может оказаться, что энергичная терапия тяжелых форм акне с использованием Роаккутана существенно эффективнее, безопаснее и подчас выгоднее, чем лечение повторными курсами ранее традиционно назначаемых препаратов — например, системными антибиотиками или наружными противоугревыми средствами, несмотря на их значительно большую дешевизну. Это является характерным примером, как недорогие препараты (назначаемые, как правило, в комбинации) проигрывают более дорогому лекарству (применяемому в виде монотерапии) в фармакоэкономической эффективности всего курса лечения [36—37].

Эта современная фармакоэкономическая стратегия позволяет, с одной стороны, избежать нерационально продолжительных и повторных курсов лечения, а с другой, принимая во внимание сложность механизмов формирования угревой болезни, отдавать предпочтение Роаккутану — препарату с наиболее широким патогенетическим действием. Российские данные по анализу экономических затрат, достигнутой результативности с учетом клинической перспективы и улучшения качества жизни пациентов также подтверждают значимое доминирование фармакоэкономической результативности Роаккутана над проведением традиционной терапии у пациентов с тяжелыми формами акне [4—5].

Несмотря на тяжесть течения акне у большого количества пациентов, в 96,2% случаев терапия Роаккутаном им ранее не проводилась. Это свидетельствует о недостаточной активности специалистов по раннему назначению полноценной патогенетической терапии ретиноидами больным с длительным неблагоприятным анамнезом и тяжелым течением процесса.

Кроме того, в программе выявлено, что рубцы и пигментные нарушения с преимущественной локализацией на лице встречались у 78,1, и 78,4% соответственно. Недавно J. Tap и соавт. (2010) показали, что рубцы обнаружены в 87% случаев у пациентов с легкими/среднетяжелыми акне ($n = 843/973$), при этом в 63% диагностированы легкие (незначительные) рубцовые изменения, в 20% диагностированы среднетяжелые рубцы, а в 5% — тяжелые [38].

Выявление рубцов и поствоспалительной гиперпигментации в нашей программе свидетельствует о том, что проводимая ранее терапия, хотя и приводила к клинической ремиссии или к улучшению, ни в какой мере не предупреждала развитие вторичных

изменений. Вместе с тем, A. Layton и соавт. (1994) доказали, что вероятность рубцевания возрастает по мере задержки начала адекватного лечения [21]. В связи с изложенным важно еще раз отметить необходимость как можно более раннего назначения адекватного лечения пациентам с акне.

При анализе стартовой дозы изотретиноина нам удалось выявить, что существовала ее корреляция с тяжестью акне, что является вполне справедливым и соответствует данным зарубежных авторов [39—41]. Преимущества более высоких стартовых доз изотретиноина подтверждались в динамике лечения в нашей программе. Так, показатели регресса выраженности симптомов акне у пациентов с тяжелыми и очень тяжелыми поражениями кожи были выше на 7,2—12,2% на 8—12-й неделях лечения по сравнению с таковыми у больных с легкой и средней степенью заболевания. При высокой стартовой дозе Роаккутана (0,9 и более мг/кг массы тела) наблюдалось 2-кратное преимущество в частоте достижения 90% эффекта на 16—17-й неделях лечения.

Вместе с тем у трети пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением акне стартовые дозы препарата составили менее 0,5 мг/кг массы тела, что свидетельствует об осторожности лечащих врачей и стремлении к занижению стартовой дозы препарата, что может влиять на финальную эффективность терапии при тяжелом течении. Отмечена также меньшая доза изотретиноина у женщин по сравнению с мужчинами. Это может быть объяснено осторожностью докторов в отношении тератогенного воздействия препарата. В связи с этим важно подчеркнуть, что риск тератогенности возможен даже при приеме очень низких доз Роаккутана. Было показано, что негативное воздействие на плод связано с медленной элиминацией 13-цис изомера ретиноевой кислоты, особенностями метаболизма 4-окси-производных ретиноевой кислоты, легкой конверсией ретиноевой кислоты в транс-изомеры и транс-метаболиты, ускоренным трансплацентарным переносом метаболитов, а также видоспецифичной недостаточностью связывания с цитоплазматическими белками, что приводит к легкому поступлению метаболитов в ядро клетки [42—43]. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что адекватная контрацепция для женщин, независимо от суточной дозы Роаккутана, всегда необходима. Это важно учитывать в настоящее время при возросшей популярности лечения легких и среднетяжелых акне малыми дозами изотретиноина [44—45].

Что касается курсовой дозы, то в целом она составила около 120 мг/кг массы. Обращает на себя внимание тот факт, что в программе врачами назначались крайне низкие курсовые дозы препарата (менее 60 мг/кг) у 43 пациентов с тяжелыми формами заболевания. Это может свидетельствовать о недостаточности знания специалистами методики адекватного

лечения тяжелых форм. Следует еще раз подчеркнуть важность набора суммарной курсовой дозы 120 мг/кг массы тела при лечении пациентов с тяжелыми акне.

В ходе терапии Роаккутаном было выявлено, что максимальный прирост эффективности отмечался в сроки от 12 до 16 недель. Именно на указанных сроках наступало реальное улучшение (более 50% регресса симптомов) у $3/4$ больных, что свидетельствует об обязательном сроке терапии не менее 16 недель, определяющем активное разрешение акне. Обоснование данного факта можно обнаружить в работах Nelson et al., в которых была прослежена этапность экспрессии различных генов в процессе лечения Роаккутаном. Авторам удалось продемонстрировать, что на 1-й неделе лечения происходит активация генов, кодирующих маркеры дифференцировки, супрессию сывороточных протеаз, врожденного иммунного ответа, а также провоспалительных молекул и другие функции. Примечательно, что только с 8-й недели лечения обнаруживалась активация генов, отвечающих за ускорение регенерации внеклеточного матрикса, а также снижение активности большого количества генов, кодирующих интенсивность продукции кожного сала [46—47].

Выявленная нами разница между мужчинами и женщинами в скорости достижения эффекта на 8—16-й неделях терапии (у женщин быстрее) должна учитываться при ведении пациентов, так как она не влияла на конечный результат. Практикующим докторам также будет интересен тот факт, что регресс высыпаний зависит от их локализации. Так, было установлено, что наибольший коэффициент снижения активности проявлений был зарегистрирован при локализации поражений в области груди ($K = 6,7$ раза), что достоверно превышает таковую для высыпаний на лице ($K = 5,1$ раза).

Следует также подчеркнуть, что в нашей программе отмечалась хорошая комплаентность пациентов. Это соответствует мировым данным о влиянии различных факторов на приверженность лечению пациентов с акне. Так, высокая приверженность отмечалась у лиц более старшего возраста, у женщин, у лиц, использовавших лечебную косметику, а также у лиц, получавших изотретиноин [48—50].

Нами отмечена в целом хорошая переносимость Роаккутана. Частота развития сухости кожи, ретиноидного дерматита, носовых кровотечений, конъюнктивита, осиплости голоса соотносится с опубликованными ранее нежелательными явлениями, по данным W. Cunliffe и соавт. (1993). Указанные НЯ были транзиторными и не потребовали отмены препарата или коррекции его дозы [51—54].

Выводы

В результате долгосрочной и крупномасштабной программы были получены уникальные данные по эф-

фективности и безопасности Роаккутана в популяции российских пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами акне.

Анализ проведенного ранее длительного лечения традиционными средствами (наружные средства, антибиотики, антиандрогены, экстракция комедонов) продемонстрировал их неэффективность у данных пациентов, а у части больных процесс прогрессировал. При этом в 96,2% случаев терапия Роаккутаном ранее не проводилась, что свидетельствует о необоснованности длительного назначения предшествующей терапии другими лекарственными средствами и недостаточной активности специалистов дерматологов по назначению патогенетической терапии ретиноидами больным с длительным неблагоприятным анамнезом и тяжелым течением процесса.

В результате лечения установлена выраженная клиническая эффективность изотретиноина у 96% пациентов. У пациентов с высокой курсовой дозой препарата регресс высыпаний был достоверно более выражен, а в подгруппе со стартовой дозой $\geq 0,9$ мг/кг отмечено двукратное преимущество в частоте достижения этого эффекта. По итоговой оценке врачей 97,3% пациентов достигли ремиссии заболевания, сами пациенты также оценили терапию Роаккутаном как высокоэффективную в 97,5% случаев. Определены наиболее эффективные схемы терапии: ими явились тактики назначения высоких начальных доз Роаккутана с последующим снижением и повышением стандартных стартовых доз.

В целом в нашей программе отмечалась высокая комплаентность пациентов. Соблюдение назначенной терапии зафиксировано у 98,2% участников программы. Это соответствует мировым данным о влиянии различных факторов на приверженность лечению пациентов с акне.

Переносимость терапии Роаккутаном по оценке врачей в подавляющем числе случаев была «хорошей», «очень хорошей» и «отличной» у 93,7% пациентов. Нежелательные явления зарегистрированы у 69,5% пациентов, при этом самым частым НЯ была сухость губ (43,4%). Такие НЯ, как носовые кровотечения, конъюнктивиты, осиплость голоса, дислипидемии и повышения содержания печеночных ферментов, были зафиксированы только у 1—2% пациентов. Все НЯ были ожидаемы, их выраженность зависела от дозы препарата, спектр соответствовал описанному ранее в инструкции по медицинскому применению. Серьезных НЯ в процессе терапии не зафиксировано.

Продemonстрированная в российской программе высокая эффективность и безопасность Роаккутана подтверждает мнение Американской и Европейской ассоциаций дерматовенерологов о Роаккутане как препарате первой линии терапии тяжелых форм акне.

В заключение хотелось бы выразить глубокую признательность всем врачам и руководителям проекта «Обрети свое лицо», принимавшим участие в настоящей программе.

В программе принимали участие:

Главный руководитель программы директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РФ, академик РАМН, профессор Анна Алексеевна Кубанова.

Координаторы программы в регионах:

Санкт-Петербург — д.м.н., профессор Е.В. Соколовский; д.м.н., профессор Е.Р. Аравийская; д.м.н., профессор А.В. Самцов; д.м.н., профессор Т.Н. Королькова

Новосибирск — д.м.н., профессор С.Г. Лыкова

Нижний Новгород — д.м.н., профессор Н.К. Никулин

Уфа — к.м.н., З.Р. Хисматуллина

Казань — Е.В. Бильдюк

Ростов-на-Дону — д.м.н., профессор В.А. Гребенников

Ставрополь — д.м.н., профессор В.В. Чеботарев

Биостатистик — Е.К. Дворова вед. инженер отдела информационных технологий ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Подготовка статистического отчета — д.м.н., профессор М.М. Кохан

Координатор от Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., мед. менеджер, к.м.н. Е.И. Фадеева. ■

Литература

- Kubanova A.A., Samsonov V.A., Zabnenkova O.V. *Sovremennye osobennosti patogeneza i terapii akne. Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2003; 1: 9—16. [Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне. Вестн дерматол и венерол 2003; 1: 9—16.]
- Masyukova S.A., Akhtyamov S.N. *Akne: problema i reshenie. Consilium Medicum. Dermatologiya* 2002; 4(5): 217—223. [Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение. Consilium Medicum. Дерматология 2002; 4(5): 217—223.]
- Rukovodstvo po dermatokosmetologii. Pod red. Araviyskoy E.R. i Sokolovskogo E.V. СПб.: Фолиант, 2008. 632 s. [Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Аравийской Е.Р. и Соколовского Е.В. СПб.: Фолиант, 2008. 632 с.]
- Kokhan M.M., Shabardina O.V. *Farmakoeconomicheskaya otsenka terapii tyazhelykh form akne. 2009.* <http://www.dermatology.ru/collections/farmakoeconomicheskaya-otsenka-terapii-tyazhelykh-form-akne>. 2009. [Кохан М.М., Шабардина О.В. Фармакоэкономическая оценка терапии тяжелых форм акне. <http://www.dermatology.ru/collections/farmakoeconomicheskaya-otsenka-terapii-tyazhelykh-form-akne>]
- Shabardina O.V., Kokhan M.M. *Farmakoeconomicheskii analiz razlichnykh metodov terapii tyazhelykh form akne. 2008.* <http://www.dermatology.ru/collections/farmakoeconomicheskii-analiz-razlichnykh-metodov-terapii-tyazhelykh-form-akne>. [Шабардина О.В., Кохан М.М. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжелых форм акне. 2008. <http://www.dermatology.ru/collections/farmakoeconomicheskii-analiz-razlichnykh-metodov-terapii-tyazhelykh-form-akne>]
- McConnell R.C., Fleischer A.B., Williford P.M., Feldman S.R. *Most topical tretinoin treatment is for acne vulgaris through the age of 44 years: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey, 1990—1994.* *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 221—226.
- Webster G.F. *Acne vulgaris.* *BMJ* 2002; 31: 475—479.
- Perkins A.C., Maglione J., Hillebrand G.G., Miyamoto K., Kimball A.B. *Acne vulgaris in women: prevalence across the life span.* *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21: 223—230.
- Poli F., Dreno B., Verschoore M. *An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (6): 541—545.
- Mallon E., Newton J.N., Klassen A. et al. *The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires.* *Br J Dermatol.* 1999; 140 (4): 672—676.
- Tan J.K. *Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence.* *Skin Therapy Lett* 2004; 9 (7): 1—3, 9.
- Hirsch R., Shalita A.R. *Acne 2002.* *Cutis* 2002; 70 (2): 90.
- Rosenfield R.L., Deplewski D. *Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit.* *Am J Med* 1995; 98: 80—88.
- Purdy S., De Berker D. *Acne.* *BMJ* 2006; 333: 949—953.
- Thiboutot D., Gollnick H.P., Bettoli V. et al. *New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group.* *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (Suppl. 5): S.1—S.50.
- Lehucher-Ceyrac D., Weber-Buisset M.J. *Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years.* *Dermatology* 1993; 186: 123—128.
- Harms M. *Isotretinoin: 10 years on.* *Dermatology* 1993; 186: 81—82.
- Rademaker M. *Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?* *Australas J Dermatol* 2013; 54(3): 157—162.
- Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. *European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of Acne.* *JEADV* 2012; 26 (Suppl. 1): 1—29.
- Hull P.R., D'Arcy C. *Isotretinoin use and subsequent depression and suicide. Presenting the evidence.* *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (7): 493—505.
- Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J. *A clinical evaluation of acne scarring and its incidence.* *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 303—308.
- Plewig G., Kligman A.M. *Acne and Rosacea.* Springer 2000.
- Ho V., Schachter D., Miller R. et al. *Acne management for the 90s: current treatment guidelines.* *Cdn J Diagnosis* 1995; 12 (Suppl): 1—25.
- ICH Guidelines. *Good Clin Pract J* 1998; 5 (4): 27—37.
- Peck G.L., Olsen T.G., Yoder F.W. et al. *Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid.* *N Engl J Med* 1979; 300: 329—333.
- Farrell L.N., Strauss J.S., Stranieri A.M. *The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid: Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial.* *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 602—611.
- Jones H., Blanc D., Cunliffe W.J. *13-cis retinoic acid and acne.* *Lancet* 1980; 2: 1048—1049.
- King K., Jones D.H., Daltrey D.C., Cunliffe W.J. *A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population.* *Br J Dermatol* 1982; 107: 583—590.
- 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.
- Stewart M.E., Benoit A.M., Stranieri A.M. et al. *Effect of oral 13-cis-retinoic acid at three dose levels on sustainable rates of sebum secretion and on acne.* *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 532—538.
- van der Meeren H.L., van der Schroeff J.G., Stijnen T. et al. *Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne.* *Dermatologica* 1983; 167: 299—303.
- Al Mishari M.A. *A study of isotretinoin (Roaccutan) in nodulocystic acne.* *Clin Trials J* 1986; 23: 1—5.
- Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. *Prevalence of facial acne in adults.* *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(4): 577—580.
- Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E. et al. *Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe.* *Br J Dermatol* 2003; 148 (3): 467—478.
- Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. *Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? : Implications of resistance for acne patients and prescribers.* *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(12): 813—831.

36. Wessels F., Anderson A.N., Kropman K. The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 3. A cost-minimisation pharmacoeconomic model. *S Afr Med J* 1999; 89 (7 Pt 2): 791—794.
37. Lee M.L., Cooper A. Isotretinoin: cost-benefit study. *Australas J Dermatol* 1991; 32 (1): 17—20.
38. Tan J.K., Tang J., Fung K. et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg* 2010; 14 (4): 156—160.
39. Hennes R., Mack A., Schell H. et al. 13-cis-retinoic acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 209—215.
40. Hermes B., Praetel C., Henz B.M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *JEADV* 1998; 11(2): 117—121.
41. Agarwal U.S., Besarwal R.K., Bhole K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77 (6): 688—694.
42. Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (5): S183—187.
43. Creech Kraft J., Löfberg B., Chahoud I. et al. Teratogenicity and placental transfer of all-trans-, 13-cis-, 4-oxo-all-trans-, and 4-oxo-13-cis-retinoic acid after administration of a low oral dose during organogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 100 (1): 162—167.
44. Mehra E., Borelli C., Burgdorf W. et al. Treatment of severe acne with low dose of isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 247—248.
45. Rademaker M., Wishart J.M., Birchall N.M. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris — a placebo-controlled, randomized double-blind study. *JEADV*. 2013 Apr 26. doi: 10.1111/jdv.12170. [Epub ahead of print].
46. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L. et al. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1: 3: 177—187.
47. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L. et al. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1038—1042.
48. Zaghoul S.S., Cunliffe W.J., Goodfield M.J. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *Br J Dermatol* 2005; 152 (5): 1015—1021.
49. Dreno B., Thiboutot D., Gollnick H. et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010; 49: 448—456.
50. Thomas B., Tan J.K. Adherence optimization in acne management. *Skin Therapy Letter*. FPE. 7—2.1 2011.
51. Cunliffe W.J., Layton A.M. Oral isotretinoin: patient selection and management. *J Dermatol Treatm* 1993; 4 (Suppl. 2): S10 — S15.
52. Layton A.M., Knaggs H., Taylor J., Cunliffe W.J. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later; a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129 (3): 292—296.
53. Goulden V., Layton A.M., Cunliffe W.J. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131: 360—363.
54. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010; 51: 248—253.

 об авторах:

А.А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Е.Р. Аравийская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург
 Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой с клиникой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург
 Е.К. Дворова — ведущий инженер, отдел информационных технологий ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
 Е.И. Фадеева — медицинский менеджер Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Москва