

# Изотретиноин в лечении розацеа

А.В. Самцов, Ю.Г. Горбунов

## Isotretinoine in the treatment of rosacea

A.V. SAMTSOV, Y.G. GORBUNOV

об авторах:

**А.В. Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

**Ю.Г. Горбунов** — доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

**Цель.** Оценка эффективности изотретиноина (акнекутана) в малых дозах (0,2 мг/кг в сутки) в лечении папулопустулезной стадии розацеа.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 21 пациент с папуло-пустулезным вариантом розацеа, не поддающимся традиционным методам терапии. Больным назначали изотретиноин (акнекутан) в малых дозах (0,2 мг/кг в сутки). Эффективность терапии оценивали при помощи дерматологического индекса качества жизни.

**Результаты.** Исследование продемонстрировало высокую эффективность изотретиноина (акнекутана) в лечении папулопустулезной стадии розацеа. Использование малых доз препарата позволило свести к минимуму побочные эффекты, которые могут возникать на фоне приема изотретиноина (акнекутана), обеспечивая тем самым высокую безопасность его применения.

**Ключевые слова:** розацеа, изотретиноин.

**Goal:** Evaluation of isotretinoine (acnecutane) in small doses (0,2 mg/kg/day) in the treatment of papulopustular stage of rosacea.

**Materials and methods.** 21 patients with papulopustular version of rosacea, not responding to traditional therapeutic methods have been examined. Patients were receiving small doses of isotretinoine (acnecutane) (0,2 mg/kg/day). The efficiency of the performed therapy was evaluated with the dermatologic index of life quality.

**Results.** The research has demonstrated the high efficiency of isotretinoine (acnecutane) in the treatment of papulopustular stage of rosacea. The use of small doses of the substance allowed to minimize side effects, which can take place at the background of isotretinoine (acnecutane), providing the high safety of it's application.

**Key words:** rosacea, isotretinoine.

■ Розацеа — распространенный хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов. Среди европейцев розацеа страдают от 1,5 до 10% населения в различных странах [1, 2], в США — 15 млн [3].

Патофизиология розацеа представляет собой сложный процесс, в котором играют роль следующие факторы: сосудистые нарушения; изменения в соединительной ткани дермы; микроорганизмы; дисфункция пищеварительного тракта; иммунные нарушения; изменения сально-волосяного аппарата; оксидативный стресс; климатические факторы; психовегетативные расстройства, конституциональная ангиопатия;

эмоциональные стрессы; нарушения гормонального равновесия; воздействие химических агентов.

Следует подчеркнуть, что многие авторы рассматривают розацеа как воспалительное заболевание, в развитии которого важную роль играют сосудистые дисфункции [3]. Это связано, в частности, с тем, что нарушения в функционировании врожденных иммунных реакций приводит к развитию воспаления и сосудистых изменений [4].

В последние годы большое внимание уделяется роли кателицидинов в развитии розацеа. Установлено, что дисфункция кателицидинов может быть одним из центральных звеньев патогенеза дерматоза. Кателицидины — семейство многофункциональных

белков, обеспечивающих защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелиоциты и иммунитет [5].

В 2002 г. Национальным обществом розацеа было выделено 4 варианта розацеа, которые могут одновременно наблюдаться у одного и того же лица: эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный, офтальмологический. Диагностика розацеа в подавляющем большинстве случаев не вызывает особых трудностей. При этом следует учитывать, что единственным необходимым критерием является стойкая эритема центральной части лица, существующая как минимум 3 мес., без поражения периорбитальных участков. Такие симптомы, как приливы, папулы, пустулы и телеангиэктазии, — дополнительные признаки, не обязательные для постановки диагноза [6].

Лечение розацеа должно быть комплексным с учетом вероятной причины, патогенеза и симптоматики заболевания. Общая терапия включает антибактериальные средства (антибиотики и метронидазол), ангиостабилизирующие средства, изотретиноин.

Работы по эффективности изотретиноина при розацеа периодически появляются, начиная с 1980-х годов. При этом, по разным данным, препарат приводил к положительному результату в дозах 0,1; 0,3; 0,5; 1 мг/кг в сутки или 10 мг в сутки в течение 3—4 мес. и более [3, 7—14].

Эффективность изотретиноина объясняется его противовоспалительными, антиоксидатными, антиангиогенными и антифибротическими свойствами [14, 15], а также нормализацией врожденных иммунных реакций путем уменьшения экспрессии TLR2, что подавляет воспаление и влияет на сосудистые изменения [16], уменьшением кровотока на лице [17].

Van Zuuren и соавт., обобщив данные литературы, рекомендуют применение изотретиноина при тяжелых формах розацеа и ринофиме [18].

Изотретиноин является тератогенным препаратом, поэтому у женщин детородного возраста его прием строго контролируется.

## Материал и методы

Под наблюдением находился 21 пациент в возрасте от 32 до 52 лет (14 женщин и 7 мужчин), имеющих папуло-пустулезный подтип розацеа. Длительность заболевания у всех больных составила от 1,2 года до 7 лет. В исследование были включены только пациенты с розацеа, у которых назначение традиционной терапии по поводу данного заболевания оказалось неэффективным.

Оценка дерматологического статуса проводилась с использованием шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР, Адаскевич В.П., 2004)

до лечения, через 3, 5 и 7 мес. от начала лечения. Для оценки степени тяжести заболевания определяли выраженность эритемы, количество папул и пустул, наличие телеангиэктазий, выраженность сухости кожи и шелушения, наличие субъективных ощущений и отека лица и выраженность симптомов офтальморозацеа. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствие симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. Максимальное количество баллов, указывающее на тяжелое течение розацеа по ШДОР, составляет 21. У пациентов с папулопустулезным подтипом розацеа оценка по ШДОР составила в среднем 13,5 балла.

Для оценки влияния розацеа на качество жизни пациентов использовался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), состоящий из шести основных параметров: симптомы и самочувствие, ежедневная активность, досуг, работа и учеба, личные отношения и лечение. При оценке по данной шкале максимальная сумма баллов может составлять 30, а качество жизни пациентов при этом обратно пропорционально количеству баллов. Показатель ДИКЖ до лечения у пациентов исследуемой группы составил 15,1 балла. Оценка дерматологического индекса проводилась всем пациентам перед терапией, а также через 3, 5 и 7 мес. от начала лечения.

Всем пациентам в качестве монотерапии был назначен препарат изотретиноин (акнекутан\*) однократно в сутки после еды в малых дозах: 0,2 мг/кг в сутки. Длительность терапии определялась не набором какой-либо курсовой дозы, а степенью выраженности клинического эффекта и составила от 5 до 7 мес. Кроме того, для ежедневного ухода за кожей лица и с целью профилактики повышенной сухости всем пациентам назначали увлажняющие средства.

С целью определения безопасности применения изотретиноина (акнекутана) всем больным до лечения, через 3 мес. от начала лечения и по его окончании проводилось исследование биохимических показателей крови (аспартат-, аланинаминотрансферазы, билирубина, триглицеридов, щелочной фосфатазы и креатинина), а также общеклинических анализов крови и мочи.

## Результаты исследования

Клиническая оценка эффективности лечения розацеа акнекутаном выявила достоверную положительную динамику различной степени выраженности клинических симптомов у всех пациентов. Клинического улучшения в соответствии со ШДОР на 75% и более от исходного уровня удалось добиться

\* В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием Isosupra Lidose® и производится компанией Laboratoires SMB S.A.

## ТАБЛИЦА

## Сравнительные показатели динамики ШДОР и ДИКЖ у пациентов с розацеа на фоне терапии акнекутаном

Срок лечения	Шкала	Пациенты с папуло-пустулезным подтипом (n = 21)
До лечения	ШДОР	13,5 ± 1,3
	ДИКЖ	15,1 ± 0,9
3 мес.	ШДОР	10,1 ± 0,9
	ДИКЖ	11,4 ± 0,5
5 мес.	ШДОР	3,5 ± 0,75
	ДИКЖ	5,8 ± 0,4
7 мес.	ШДОР	2,3 ± 0,8
	ДИКЖ	4,9 ± 0,5

ся у 12 (57,2%) пациентов, на 50—75% от исходного уровня — у 6 (28,6%) и на 25—50% от исходного значения — у 3 (14,2%).

Кроме значительного снижения показателей ШДОР практически у всех пациентов отмечено убедительное улучшение качества жизни, что является немаловажным для пациентов с диагнозом розацеа. Среди общей выборки пациентов снижение ДИКЖ составляло до 66,5% по сравнению с исходными значениями (см. табл.).

Среди побочных эффектов у 100% пациентов отмечалась незначительная сухость кожи лица и губ, которая устранялась применением наружных увлажняющих средств. При анализе лабораторных данных

ни у одного из пациентов не были зафиксированы клинически значимые отклонения исследуемых показателей от нормы.

### Заключение

Анализ полученных данных свидетельствует о высокой эффективности акнекутана в лечении папуло-пустулезного варианта розацеа. Невысокие дозы препарата сводят к минимуму побочные эффекты, которые могут возникать на фоне приема изотретиноина (акнекутана), что обеспечивает высокую безопасность его применения у пациентов с розацеа, не поддающимся традиционным методам терапии. ■

### Литература

- Bamford J. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 199—206.
- Zuber T. Rosacea. *Prim Care* 2000; 27: 309—318.
- Park H, James Q. Del Rosso. Use of Oral Isotretinoin in the Management of Rosacea. *J Clin Aesthetic Derm* 2011; 9: 54—61.
- Sobottka A, Lehmann P. Rosacea 2009: new advances in pathophysiology, clinical staging and therapeutic strategies. *Hautarzt* 2009; 60: 999—1009.
- Elewsky B, Draelos Z, Dreno B. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *JEADV* 2011; 25: 188—200.
- Crawford G, Pelle M, James W. *J Am Acad Dermatol* 2004; 46: 327—341.
- Schmidt J, Gebhart W, Raff M, Spona J. 13-cis-Retinoic acid in rosacea. Clinical and laboratory findings. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 15—21.
- Plewig G, Nikolowski J, Wolff H. Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 766—785.
- Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1986; 25: 660—663.
- Marsden J, Shuster S, Neugebauer M. Response of rosacea to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 484—488.
- Gajardo J. Severe rosacea treated with oral isotretinoin. *Rev Med Chil* 1994; 122: 177—179.
- Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo E, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea—doxycycline and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8: 505—515.
- Hofer T. Continuous “microdose” isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 204—205.
- Thielitz A, Gollnick H. Rosacea. Systemic therapy with retinoids. *Hautarzt* 2011; 62: 820—827.
- Nikolowski J, Plewig G, Hofmann C. In-vivo-Test zum Nachweis der antiinflammatorischen Wirkung der 13-cis-Retinsäure. *Dermatol Monatsschr.* 1982; 168: 173—181.
- Dispenza M, Wolpert E, Gilliland L et al. Systemic Isotretinoin Therapy Normalizes Exaggerated TLR-2-Mediated Innate Immune Responses in Acne Patients. *J Invest Dermatol.* 2012 Apr 19. doi: 10.1038/jid.2012.111.
- Irvine C, Kumar P, Marks R. Isotretinoin in the treatment of rosacea and rhinophyma. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders: Proceedings of an International Symposium.* London: Martin Dunitz; 1988: 301—305.
- Van Zuuren E, Gupta A, Gover M et al. Systematic review of rosacea treatment. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 107—115.