

Новые горизонты системной терапии акне

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой¹

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Р. Назаренко, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии²

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

New horizons in systemic therapy of acne

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, A.R. Nazarenko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность исследования. По данным ряда авторов, системные кортикостероиды могут использоваться в начале курса лечения, что способствует ускорению достижения значимого эффекта и позволяет снизить степень выраженности побочных эффектов ретиноидов. Однако многие вопросы комбинированного применения изотретиноина и системных кортикостероидов в части методологического подхода остаются до конца не изученными, что определило цель данного исследования. **Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 84 пациента с акне средней и тяжелой степени тяжести. Среди них 51 (60,7%) женщина и 33 (39,3%) мужчины, средний возраст пациентов составил $17,1 \pm 1,8$ года. Пациенты были разделены на 2 группы: среднетяжелое течение — I группа (n = 40), тяжелое течение акне — II группа (n = 44). Внутри групп в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа А получала изотретиноин в стандартных дозировках, подгруппа В — получали изотретиноин также в стандартных дозировках, при этом инициация терапии проводилась на фоне приема системного кортикостероида (1 месяц дексаметазон назначали в дозе 1 мг в сутки в один прием — утром). **Результаты исследования.** Динамика индекса ДИШС, глобальной оценки IGA, ДИКЖ показали сопоставимые результаты эффективности в отдаленных наблюдениях и различие на ранних сроках, преимущество отмечалось в группах, получавших дексаметазон. **Выводы.** Системный ретиноид эффективен в отношении профилактики формирования рубцов постакне, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первого выбора у пациентов с факторами риска предикторами развития рубцов. Важными факторами эффективности применения изотретиноина и профилактики рецидивов является индивидуальный подбор дозы, суммарная кумулятивная и разовая дозы и длительность терапии не менее 6 месяцев. Полученные данные показали, что назначение системного кортикостероида в низких дозах (1 мг в сутки дексаметазона) на протяжении 1 месяца приема изотретиноина способствует повышению эффективности терапии в ранние сроки терапии и снижению частоты и степени выраженности побочных эффектов ретиноидов.

Ключевые слова: акне, средняя степень тяжести, тяжелая степень тяжести, изотретиноин, системный кортикостероид.

Summary

According to some authors, systemic corticosteroids can be used at the beginning of the course of treatment, which helps to accelerate the achievement of a significant effect and reduces the severity of side effects of retinoids. However, many issues of the combined use of isotretinoin and systemic corticosteroids in terms of the methodological approach remain unclear, which determined the purpose of this research. Material and methods. We observed 84 patients with moderate to severe acne. Among them, 51 (60.7%) women and 33 (39.3%) men, the average age of the patients was 17.1 ± 1.8 years. Patients were divided into 2 groups: moderate severe course — 1 group (n = 40), severe acne — 2 group (n = 44). Within the groups, depending on the therapy, the patients were divided into 2 subgroups: A subgroup — received isotretinoin in standard dosages, B subgroup — received isotretinoin also in standard dosages, while the initiation of therapy was carried out while taking systemic corticosteroid (1 month dexamethasone was prescribed at a dose 1 mg / day in 1 dose (in the morning)). **The results of the study.** The dynamics of the DICI index, the global IGA score, DICI showed comparable efficacy results in long-term follow-ups and early differences, an advantage was noted in the groups treated with dexamethasone. **Findings.** Systemic retinoid is effective in preventing the formation of post-acne scars, which allows us to recommend it as the first choice in patients with risk factors for scar development. Important factors in the effectiveness of isotretinoin and the prevention of relapse are individual dose selection, the total cumulative and single dose and the duration of therapy for at least 6 months. The data obtained showed that the administration of a systemic corticosteroid in low doses (1 mg / day of dexamethasone) for 1 month of taking isotretinoin improves the effectiveness of therapy in the early stages of therapy and reduces the frequency / severity of side effects of retinoids.

Key words: acne, moderate severity, severe severity, isotretinoin, systemic corticosteroid.

Актуальность исследования

Акне — хроническое воспалительное заболевание кожи, которое встречается приблизительно у 85 % подростков и у 5–8 % взрослого населения [1]. Патогенез акне относится к многофакторным, включая гормональное влияние андрогенов наряду с избыточной выработкой кожного сала с нарушением каче-

ственного состава, нарушенной кератинизацией, воспалением и стимуляцией врожденной иммунной системы несколькими путями, включая гиперколонизацию бактериями *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [2, 3]. Клиническая картина представлена типичными элементами сыпи: открытые и закрытые коме-

доны, папулы, пустулы, узлы и кисты. В большинстве случаев процесс локализуется на лице, однако почти у 60 % пациентов высыпания могут наблюдаться на груди и спине [4]. Разрешение воспалительных элементов может сопровождаться формированием стойкой пигментации и рубцовых деформаций (симптомокомп-

Таблица 1
Шкала общей оценки степени тяжести акне

Степень	Клинические симптомы
0	Чистая кожа без воспалительных или невоспалительных поражений
1	Почти чистая кожа; единичные невоспалительные элементы (комедоны) и более одного небольшого воспалительного элемента (папулы, пустулы)
2	Легкая степень тяжести: невоспалительные элементы и воспалительные элементы (только папулы и пустулы, узловые поражения отсутствуют)
3	Средняя степень тяжести: большое количество невоспалительных поражений и воспалительных поражений (узлы размером до 0,5 см, единичные). Характерен симптомокомплекс постакне
4	Тяжелая степень тяжести: много невоспалительных и воспалительных поражений, узлы, кистозные элементы, конглобатные элементы. Характерен симптомокомплекс постакне

лекс постакне), что в значительной степени отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов и также требует эффективного лечения [5]. В подростковом возрасте, как правило, диагностика акне не вызывает сомнений, в случаях с акне взрослых зачастую приходится проводить дифференциальную диагностику, в частности с папуло-пустулезной розацей.

Современная классификация акне, рекомендованная Глобальным альянсом специалистов по проблемам акне (2018), предлагает рассматривать четыре степени тяжести, однако она рекомендована для рассмотрения вопроса только топической терапии и не учитывает тяжелые формы акне и рубцовые деформации, требующие системных методов в первой линии терапии [6]. На наш взгляд, наиболее приемлемой в клинической практике является унифицированная классификация, учитывающая в том числе и наличие симптомокомплекса постакне. В соответствии с данной классификацией при 1-й и 2-й степени тяжести можно ограничиться только топической терапией (в случае неудачи рассматриваются смена тактики и назначение системных методов), 3-я и 4-я подразумевают раннее рассмотрение вопроса о системной терапии, в частности изотретиноином.

Научные достижения последних десятилетий значительно расширили понимание патогенеза акне, что в свою очередь отразилось и на совершенствовании методов лечения. Актуальные отечественные и зару-

бежные клинические рекомендации отражают современные тенденции в терапевтических мероприятиях при акне и динамично изменяются с появлением новых данных о методах лечения. Топические (в том числе в фиксированных комбинациях) и системные ретиноиды являются «золотым стандартом» в лечении различной степени тяжести акне как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных методов [7]. Основным преимуществом является высокая эффективность, в том числе профилактическая направленность в отношении рубцов постакне, однако вопросы безопасности (для системных ретиноидов) и развития прогнозируемых побочных эффектов (для топических и системных ретиноидов) зачастую ограничивают их применение.

Механизм действия ретиноидов направлен на различные аспекты патофизиологии акне, влияя на кератинизацию, способствуя уменьшению воспаления и элиминации *P. acnes*, они обладают высокой эффективностью [8]. Кроме того, ретиноиды обладают уникальным классовым действием, снижающим формирование элементов — предшественников акне (микрокомедонов) и ограничивающим развитие новых поражений [8].

Согласно последним данным, пероральный изотретиноин должен выступать терапией первой линии для очень тяжелой формы акне (узловатые, кистозные и конглобатные акне), среднетяжелой степени тяжести папуло-пустулезных акне

и в случае неэффективности топической терапии [9]. Изотретиноин — высокоэффективное средство лечения акне в отношении прежде всего воспалительных элементов, включая узлы и кисты, обеспечивающее длительный период ремиссии. Обычно для достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг препарат применяют в дозе 0,5–1,0 мг/кг в течение длительного периода времени [10]. На сегодняшний день вопрос эффективной кумулятивной дозы еще изучается. Безусловно, лечение пероральным изотретиноином должно продолжаться до полного очищения кожи. Тап и соавт. сообщили, что кумулятивная доза основана на данных исследований, которые не были предназначены для оценки корреляции кумулятивной дозы и частоты рецидивов [11]. Кроме того, ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 1453 пациентов, получавших пероральный изотретиноин, показал, что в 22,4 % случаев потребовался повторный курс изотретиноина (период наблюдения свыше 12 месяцев, в диапазоне от 12 месяцев до 5 лет) и ежедневные и кумулятивные дозы не влияли на число рецидивов в течение проведения лечения (более 2 месяцев) после полного разрешения акне. Поэтому было высказано мнение, что терапию нужно продолжать до полного очищения кожи независимо от значения кумулятивной дозы [12]. Эта стратегия вполне подходит для клинической практики, в то же время для пациентов со средней степенью тяжести акне полное очищение кожи может быть достигнуто с использованием меньших кумулятивных доз [12]. Эмпирическое правило может заключаться в проведении лечения до полного очищения кожи плюс еще месяц [13]. Еще один актуальный вопрос применения системных ретиноидов — это сохранение ремиссии. В ряде исследований не была установлена связь конкретных дозировок и периода ремиссии, напротив, были выявлены факторы, которые связаны с более высоким риском рецидива: сильно выраженный сеатоз, молодой возраст, акне в семейном анамнезе, препубертатное акне и акне на туловище [12, 14–16].

Собственный опыт применения системного изотретиноина показывает, что для достижения высокого результата и во избежание рецидива заболевания необходимо не только стремиться набрать кумулятивную и суточную дозу, но и использовать препарат не менее 6 месяцев в рекомендованных суточных дозах.

По данным ряда авторов, системные кортикостероиды могут использоваться в начале курса лечения, что способствует ускорению достижения значимого эффекта и позволяет снизить степень выраженности побочных эффектов ретиноидов [17]. Однако многие вопросы комбинированного применения изотретиноина и системных кортикостероидов в части методологического подхода остаются до конца не изученными, что определило цель данного исследования.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 84 пациента с акне средней и тяжелой степени тяжести. Среди них 51 (60,7%) женщина и 33 (39,3%) мужчины, средний возраст пациентов составил $17,1 \pm 1,8$ года. Пациенты были разделены на две группы: среднетяжелое течение — первая группа ($n = 40$), тяжелое течение акне — вторая группа ($n = 44$). Внутри групп, в зависимости от проводимой терапии, пациенты были разделены на две подгруппы: в подгруппе А получали изотретиноин в стандартных дозировках, в подгруппе В получали изотретиноин также в стандартных дозировках, при этом инициация терапии (1 месяц) проводилась на фоне приема системного кортикостероида.

Критерии включения: акне средней и тяжелой степени тяжести, возраст старше 12 лет, отсутствие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, подписание информированного согласия.

Все пациенты получали изотретиноин (Сотрет) в стандартных дозировках 0,5–1,0 мг/кг в сутки (разовая доза зависела от степени

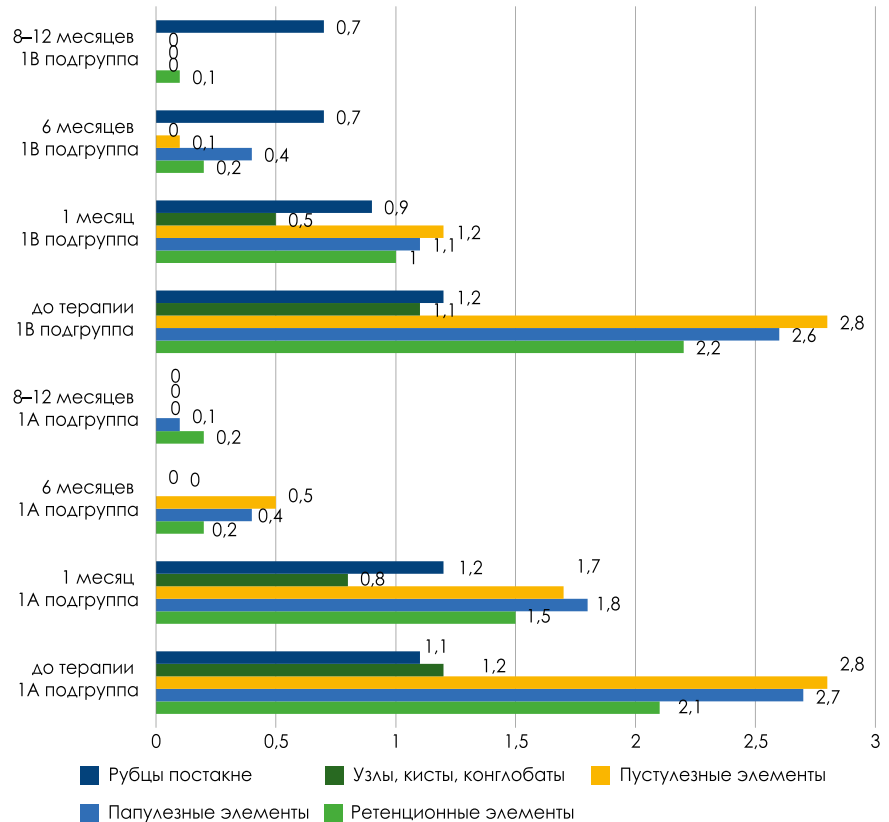


Рисунок 1. Динамика индекса ДИШС у пациентов со среднетяжелым акне (первая группа) на фоне приема изотретиноина и изотретиноина с дексаметазоном.

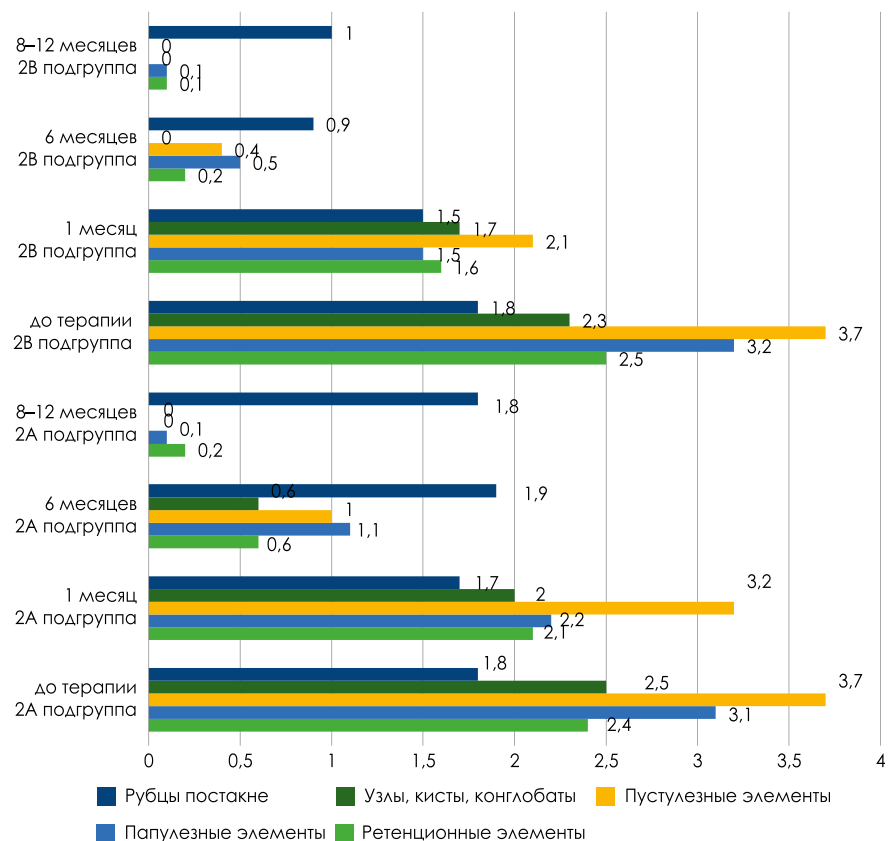


Рисунок 2. Динамика индекса ДИШС у пациентов с тяжелым акне (вторая группа) на фоне приема изотретиноина и изотретиноина с дексаметазоном.

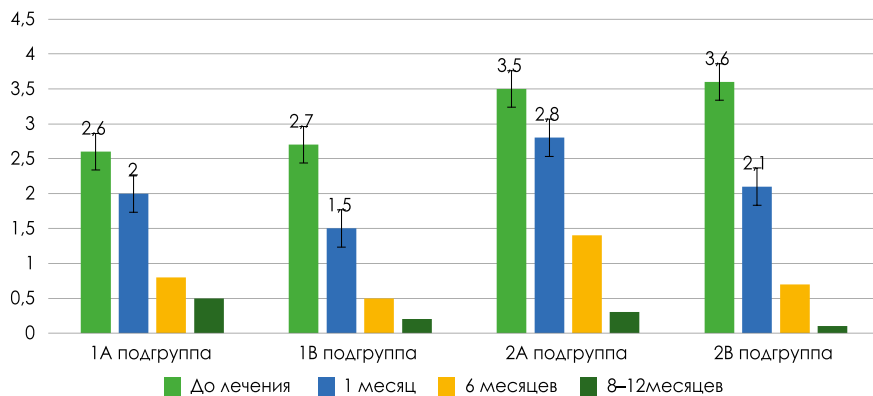


Рисунок 3. Динамика суммарного индекса IGA в первой и второй группах в конечных точках исследования.

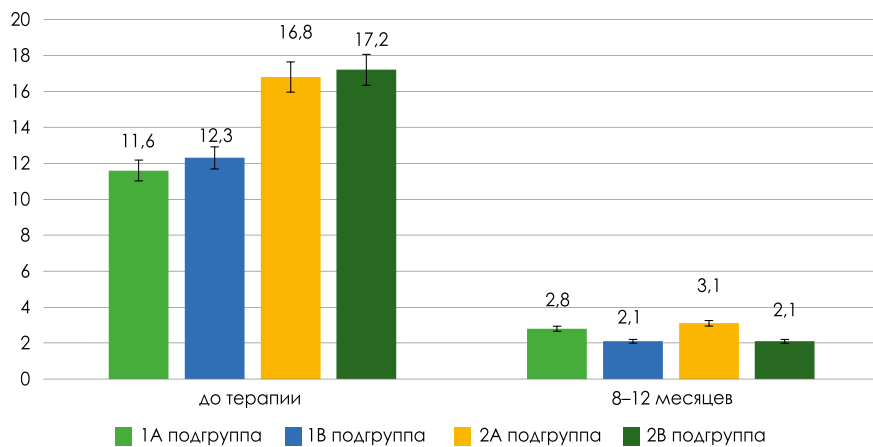


Рисунок 4. Динамика индекса ДИКЖ: конечная точка — 8-12 месяцев.

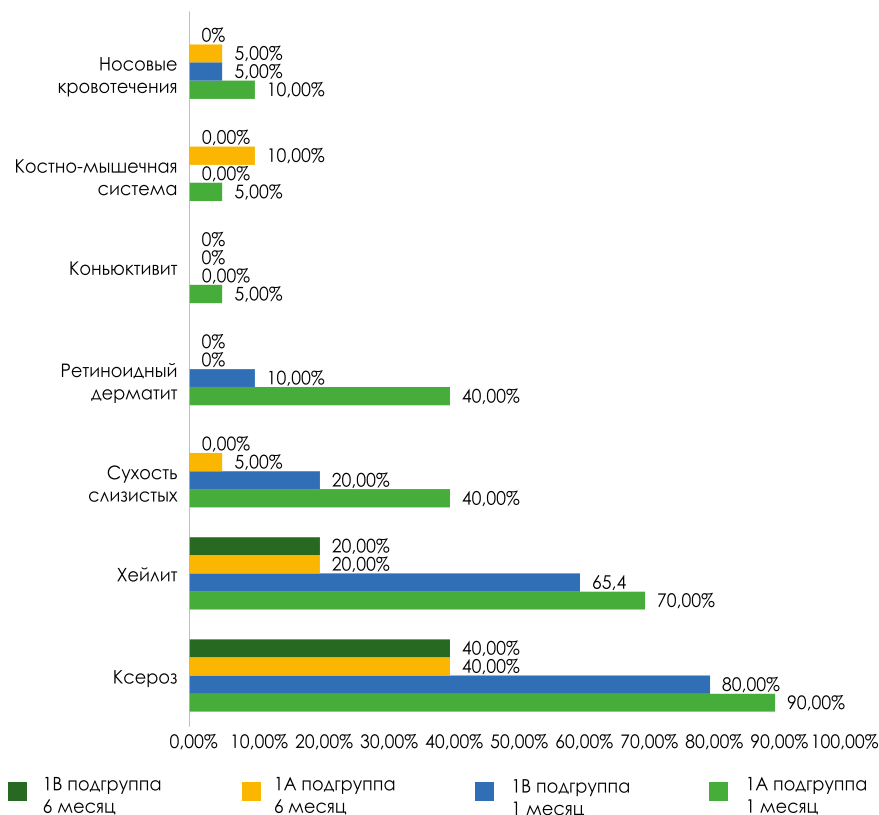


Рисунок 5. Количество пациентов (%) в подгруппах 1А и 1В с развившимися побочными эффектами через 1 и 6 месяцев терапии.

тяжести). В подгруппах В изотретиноин назначали в дозе 0,5 мг в сутки в 1-й месяц приема, в дальнейшем при необходимости дозу повышали до 0,7–1,0 мг/кг в сутки. В подгруппах В назначали дексаметазон в дозе 1 мг в сутки в один прием (утром), аспаркам — по одной таблетке три раза в сутки 2 недели. Все пациенты использовали базовую терапию — специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению. Курс изотретиноина в первой и второй группах составил от 6 месяцев до года.

Оценка эффективности включала подсчет индекса ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов), который включал оценку по трехбалльной системе ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы, кисты), рубцов постакне, суммарный индекс при максимальном значении составлял 15 баллов. Общая оценка эффективности проводилась с учетом индекса IGA (Investigators Global Assessment), где 0 баллов — чистая кожа, 4 балла — тяжелое течение, исследование качества жизни пациентов — индекса ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2, 6 месяцев от начала терапии): глюкоза, АСАТ, АЛАТ, щелочная фосфатаза, холестерин, профиль, триглицериды, тест на беременность у женщин детородного возраста (длительность контрацептивного периода после лечения составляла 1 месяц), общее состояние (АД, ЧСС), учет прогнозируемых побочных эффектов (ксероз, хейлит, сухость слизистых, ретиноидный дерматит, конъюнктивит, жалобы со стороны костно-мышечной системы, носовые кровотечения).

Результаты исследования

В первой группе после курса терапии в соответствии с динамикой индекса ДИШС у всех пациентов отмечалась положительная динамика (рис. 1). Однако сроки достижения

значимого клинического эффекта отличались. Так, в подгруппе 1В уже через месяц практически полностью было купировано воспаление, отмечалось улучшение в отношении рубцов постакне. В дальнейшие 6–12 месяцев результаты были сопоставимы в подгруппах, за исключением рубцов — достоверная динамика ($p < 0,01$) наблюдалась только в подгруппе 1В.

Во второй группе после курса терапии в соответствии с динамикой индекса ДИШС у всех пациентов отмечалась положительная динамика (рис. 2). Однако, как и в первой группе, сроки достижения значимого клинического эффекта отличались. Так, в подгруппе 2В уже через месяц отмечалась достоверная динамика в отношении ретенционных ($p < 0,01$) и воспалительных ($p < 0,01$) элементов, а также рубцов постакне ($p < 0,01$). К концу курса (8–12 месяцев) результаты были сопоставимы в подгруппах, за исключением рубцов — достоверная динамика ($p < 0,01$) наблюдалась только в подгруппе 2В.

Динамика индекса глобальной оценки IGA также показала сопоставимые результаты эффективности в отдаленных наблюдениях и различие на ранних сроках (рис. 3). В соответствии с динамикой индекса IGA к концу курса терапии результаты в подгруппе 1А были следующими: у 16 (80,0%) пациентов отмечалось полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 4 (20,0%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$). В подгруппе 1В: у 18 (90,0%) пациентов отмечалась полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 2 (10,0%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$).

В подгруппе 2А у 17 (73,9%) пациентов отмечалось полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 6 (26,1%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$). В подгруппе 2В у 18 (85,7%) пациентов отмечалось полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 3 (14,3%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$) в большей степени за счет наличия рубцов постакне.

Исследование качества жизни пациентов выявило положительное влияние применения изотретиноина в различных группах: после курса

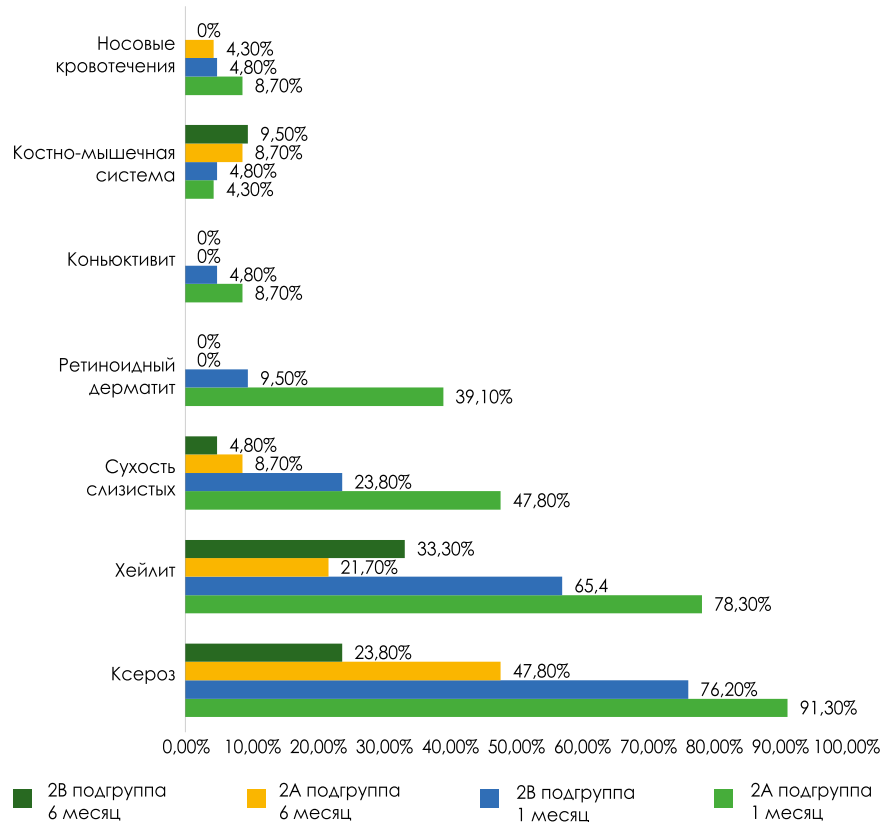


Рисунок 6. Количество пациентов (%) в подгруппах 2А и 2В с развившимися побочными эффектами через 1 и 6 месяцев терапии.

терапии у всех пациентов индекс ДИКЖ был ниже 5 баллов. В подгруппе 1А индекс редуцировал на 75,9% с $11,6 \pm 1,3$ до $2,8 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$), в подгруппе 1В индекс ДИКЖ редуцировал на 82,9% с $12,3 \pm 1,2$ до $2,1 \pm 0,6$ балла ($p < 0,01$). В подгруппе 2А индекс редуцировал на 81,6% с $16,8 \pm 1,4$ до $3,1 \pm 0,6$ балла ($p < 0,01$), в подгруппе 2В индекс ДИКЖ редуцировал на 87,8% с $17,2 \pm 1,6$ до $2,1 \pm 0,2$ балла ($p < 0,02$) (рис. 4).

Оценка безопасности показала, что в подгруппах, где был назначен дексаметазон, прогнозируемые побочные эффекты ретиноида были выражены в значительно меньшей степени, встречались у меньшего количества пациентов, и изотретиноин в целом переносился лучше (рис. 5, 6).

Мониторинг показателей биохимического анализа показал, что транзитное повышение трансаминаз и показателей липидного обмена отмечалось у части пациентов

вне зависимости от метода терапии. Показатели АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (в подгруппе 1А — 21,7%, в подгруппе 1В — 19,1%, в подгруппе 2А — 15%, в подгруппе 2В — 20%) через 1 и 6 месяцев имели тенденцию к увеличению, но не превышали 10% от исходных значений. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата. У пациентов подгрупп 1В и 2В, которые получали дексаметазон, уровень тощачевой глюкозы оставался в пределах референтных значений.

Выводы

1. Изотретиноин обладает высокой эффективностью в отношении всех клинических симптомов акне и позволяет достигать чистой кожи у большинства пациентов с акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.
2. Системный ретиноид эффективен в отношении профилактики

формирования рубцов поставке, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первого выбора у пациентов с факторами риска, предикторами развития рубцов.

3. Важными факторами эффективности применения изотретиноина и профилактики рецидивов являются индивидуальный подбор дозы, суммарная кумулятивная и разовая дозы, а также длительность терапии не менее 6 месяцев.
4. Полученные данные показали, что назначение системного кортикостероида в низких дозах (1 мг в сутки дексаметазона) на протяжении 1 месяца приема изотретиноина способствует повышению эффективности терапии в ранние сроки терапии и снижению частоты и степени выраженности побочных эффектов ретиноидов.

Список литературы

1. Круглова Л. С., Талыбова А. М., Глузмина М. М. Акне и сиптомокомплекс поставке: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2018. — № 1. — С. 21–26.
2. Thiboutot D, Gollnick H, 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: S1–S50.
3. Paugam C, Corvee S, Saint-Jean M, et al. *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: an observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: e398–e399.
4. Tan JK, Tang J, Fung K, et al. Prevalence and severity of facial and truncal acne in a referral cohort. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7: 551–556.
5. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the United States. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16: 97–102.
6. Thiboutot et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: S1–S23.
7. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 945–973. e33.
8. Thielitz A, Fleimlich M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 19–27.
9. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (9): 1480–1490.
10. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997; 194: 351–357.
11. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20: 13–20.
12. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 518–523.
13. Круглова Л. С., Талыбова А. М., Грязева Н. В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 53–56.
14. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*. 1999; 198: 278–283.
15. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006; 212: 145–149.
16. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 644–646.
17. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 565–571.

Для цитирования. Круглова Л. С., Грязева Н. В., Назаренко А. Р. Новые горизонты системной терапии акне // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — № 26 (401). — С. 87–92.



16-18 октября 2019

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

XXX специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр "Царицынская ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru