

Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне

А. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии
Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Effectiveness of isotretinoin monotherapy in treatment of severe acne

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow

Резюме

Основной целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости терапии при лечении тяжелых форм акне препаратом Сотрет (изотретиноин) в виде монотерапии. В рамках настоящего исследования было обследовано и пролечено 115 пациентов с тяжелыми формами акне: 107 (94,69%) с папуло-пустулезными формами акне, 7 (6,19%) с конглобатными акне, 1 (0,88%) с келоидными акне. Оценка частоты исходов при лечении тяжелых форм акне препаратом Сотрет (изотретиноин) изучалась на основании данных, полученных при врачебном осмотре, на котором оценивалась динамика изменения степени тяжести акне по классификации, принятой согласительной комиссией Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (AAD, 1990) и на основании данных опросника для оценки психологического и социального эффекта акне (APSEA).

Ключевые слова: тяжелые формы акне, монотерапия системным изотретиноином.

Summary

The main goal of this study was to assess the frequency of effectiveness and the tolerability of therapy in the treatment of severe acne with isotretinoin (Sotret) as monotherapy. In this study, 115 patients with severe acne were examined and treated: 107 (94.69%) with papulo-pustular acne, 7 (6.19%) with conglobate acne, and 1 (0.88%) with keloid acne. Evaluation of the frequency of outcomes in the treatment of severe acne with isotretinoin Sotret was studied based on data obtained during a medical examination, which evaluated the dynamics of changes in the severity of acne according to the classification adopted by the American Academy of Dermatology (AAD, 1990) and based on data from the Assessment of Psychological and Social Effect of Acne (APSEA) Questionnaire.

Key words: severe acne, monotherapy with systemic isotretinoin.

Актуальность

В подростковом возрасте с проблемой акне сталкиваются 80–95% населения [1, 2]. Несмотря на то что наиболее часто акне встречается в возрастной группе 14–18 лет, заболевание может возникнуть в любом возрасте. Проблема акне затрагивает не только медицинские аспекты, но и социальные, так как локализация патологического процесса в эстетически значимой локализации значительно снижает качество жизни, самооценку и может приводить к депрессии [3, 4]. Для пациентов с акне характерны неуверенность в себе, чувство беспокойства и раздражительности, ощущение собственной неполноценности. Очень часто пациенты находятся в состоянии хронического стресса, социальной дезадаптации и имеют разнообразные психологические проблемы [5].

Акне относится к хроническим дерматозам и характеризуется образованием открытых или закрытых комедонов, а также воспалительных элементов в виде папул, пустул, узлов [6]. Активная фаза процесса в большинстве случаев характеризуется появлением преклинических стигм, таких как гиперсеборея и микрокомедоны. В дальнейшем формируются открытые и закрытые комедоны, а также воспалительные элементы. Общеизвестно, что в основе патогенеза акне лежат четыре фактора: гипертрофия сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, гиперколонизация *C. acnes* и воспаление. Как правило,

фоном для развития акне является нарушение качественного и количественного состава кожного сала (снижение концентрации незаменимой α -линоленовой кислоты). Триггерным фактором в возникновении акне чаще становится повышенная чувствительность рецепторов клеток сальных желез к производным тестостерона, так называемая относительная гиперандрогения, реже встречается гиперандрогения в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения [3, 5]. Конвертация андрогенов в активные производные происходит в себоцитах под действием 5- α -редуктазы и 17- β -дегидроксистероиддегидрогеназы и приводит к клеточной гиперпролиферации себоцитов и гиперсекреции / гиперплазии сальных желез (продукция кожного сала увеличивается в 1,3–1,9 раза) и увеличению экспрессии фермента трансглутаминазы. Это способствует нарушению пролиферации и десквамации эпителия и вызывает фолликулярный гиперкератоз с обтурацией протока сально-волосного фолликула. Повышенная секреция липидов на фоне нарушенного оттока создает благоприятные условия для гиперколонизации *C. acnes*, которые продуцируют хемоаттрактивные субстанции, стимулирующие направленную миграцию лимфоцитов и локальную гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (преимущественно ИЛ-1 α , -1 β и -8; ФНО- α).

На выбор метода лечения акне влияют два основных момента: степень тяжести патологического процесса, в том числе локализация высыпаний, и данные анамнеза с учетом психосоциальной дезадаптации пациента. При тяжелых формах акне назначают препараты системного действия. Применение антибактериальных препаратов, таких как тетрациклин, доксициклин, эритромицин, в настоящее время ограничено в связи с формированием резистентных штаммов *C. acnes* [7, 8] и более низкой эффективностью в сравнении с системными изотретиноинами [9]. Эффективным методом лечения акне у женщин также считается назначение гормональных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) эстрогена и прогестогена, особенно у пациенток с нарушением менструального цикла на фоне гиперандрогении. Однако данный метод терапии требует для поддержания клинического эффекта длительного, почти постоянного применения и имеет ограниченные показания к назначению, а также ряд серьезных нежелательных эффектов: артериальная и венозная тромбоэмболия, повышенный риск развития рака молочной железы и фокальная нодулярная гиперплазия печени [10].

В настоящее время разрабатываются новые таргетные методы терапии акне, включающие генно-инженерную биологическую терапию, изучаются возможности использования фагов и элиминирующих бактерии [11].

По данным отечественных и зарубежных рекомендаций, наиболее эффективным для системной терапии акне остается изотретиноин [10, 12, 13]. Так, согласно рекомендациям Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (American Academy of Dermatology, AAD) и клиническим рекомендациям РОДВК изотретиноин показан в терапии тяжелых папуло-пустулезных, узловых форм акне, для лечения среднетяжелых форм акне, а также при акне, ассоциированных с высоким риском образования рубцовых изменений кожи, и акне, сопровождающихся психоэмоциональным дистрессом [10, 14]. Аналогичных принципов в подходах лечения акне придерживается в рекомендациях и Европейская академия дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venerology, EADV) [15].

Существенно, что число рецидивов, длительность курса терапии и рост числа больных со средними и тяжелыми формами акне напрямую зависят от приверженности больных к терапии [14, 15].

Отечественные специалисты также обращают внимание на то, что выбор оптимальной дозы по-прежнему остается актуальной проблемой. По рекомендациям AAD в первый месяц терапии, вне зависимости от формы выпуска изотретиноина, следует назначать дозу 0,5 мг/кг, далее увеличить до 1 мг/кг два раза в сутки. Использование более низких суточных дозировок препарата (до 0,5 мг/кг) сопряжено с высоким риском последующего рецидива акне и сокращением межрецидивных интервалов. При этом курсовая доза должна быть не менее 120 мг/кг. Рекомендованная длительность терапии – 15–20 недель. Согласно отечественным федеральным клиническим

рекомендациям по ведению больных с акне (РОДВК, 2015) системные ретиноиды назначают в дозе 0,5 мг/кг массы тела *per os*, кумулятивная доза – в диапазоне 120–150 мг/кг массы тела при длительности лечения в зависимости от тяжести процесса и переносимости от 16–24 недель и до года. Достижение кумулятивной дозы 120–150 мг/кг способствует длительной ремиссии и снижает риск формирования рубцов, что повышает качество жизни пациента [10, 15].

В нашей стране накоплен большой опыт практического применения ретиноидов [1, 16]. Одним из системных пероральных препаратов изотретиноина, представленных на отечественном фармакологическом рынке, является Сотрет – препарат для лечения тяжелых узелково-кистозных, конглобатных форм акне или акне с риском образования рубцов, а также акне, не поддающихся другим видам терапии, клиническая эффективность которого хорошо изучена [16–18].

Цель исследования

Оценка динамики показателей психоэмоционального состояния и клинических симптомов пациентов с тяжелой степенью тяжести акне, на фоне монотерапии препаратом Сотрет.

Материалы и методы исследования

В рамках настоящего исследования было обследовано и пролечено 115 пациентов с тяжелыми формами акне: 107 (94,69%) с папуло-пустулезными формами акне, 7 (6,19%) с конглобатными акне, 1 (0,88%) с келоидными акне.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 45 лет включительно; тяжелая форма акне (согласно критериям федеральных клинических рекомендаций по ведению больных с акне, РОДВК, 2015); пациенты, которым по показаниям в соответствии с инструкцией был назначен препарат Сотрет, и которые подписали форму добровольного информированного согласия на участие в программе и обработку деперсонифицированных медицинских данных; согласие соблюдать двойной метод контрацепции и проводить мониторинг наступления беременности согласно инструкции к препарату для женщин с репродуктивным потенциалом за месяц до, во время и в течение месяца после завершения лечения.

Данных о наступлении беременностей у участниц наблюдения во время лечения препаратом Сотрет не получено.

Критерии не включения: возраст менее 18 или более 45 лет; беременность, лактация или планирование беременности в течение года от момента начала лечения; состояние, препятствующее применению системного изотретиноина в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата Сотрет; известные аллергические реакции на группу витамина А и производные или метаболиты; психические заболевания или другие состояния, которые, по мнению исследователей, могут

Таблица 1
Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	34,50 / 65,50
Возраст, лет; М ± σ	24,03 ± 4,98
ИМТ, кг/м ² ; М ± σ	22,55 ± 2,88

Таблица 2
Дизайн исследования

Данные	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
	День 0	4-я неделя (28 ± 3 дня)	12-я неделя (84 ± 3 дня)	24-я неделя (168 ± 3 дня)
Оценка переносимости		+	+	+
Оценка динамики изменений показателей печеночной функции (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ)	+	+	+	+
Тест на беременность (по моче)	+	+	+	+
Биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин)	+	+	+	+
Оценка нежелательных явлений	+	+	+	+
Оценка уровня приверженности монотерапии изотретиноином				+

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

помешать пациентам участвовать в исследовании; предшествовавшая терапия системным изотретиноином; заболевания печени любой этиологии и в любой фазе; подозрение на онкологический процесс или установленная онкологическая патология; почечная или печеночная недостаточность.

Способ применения и дозы

Препарат назначали внутрь в капсулах по 10 и 20 мг во время еды два раза в сутки. Начальная доза Сотрета – 0,5–1,0 мг/кг в сутки (в 1 случае – до 2,0 мг/кг в сутки). Оптимальная курсовая кумулятивная доза – 120–150 мг/кг.

Данные клинических исследований

Средний возраст пациентов составил 24,03 ± 4,98 года. Средний показатель ИМТ – 22,55 ± 2,88, что соответствует нормальным показателям веса и роста в изучаемой популяции (табл. 1).

Оценка частоты исходов при лечении тяжелых форм акне препаратом Сотрет (изотретиноин) в виде монотерапии изучалась на основании данных, полученных

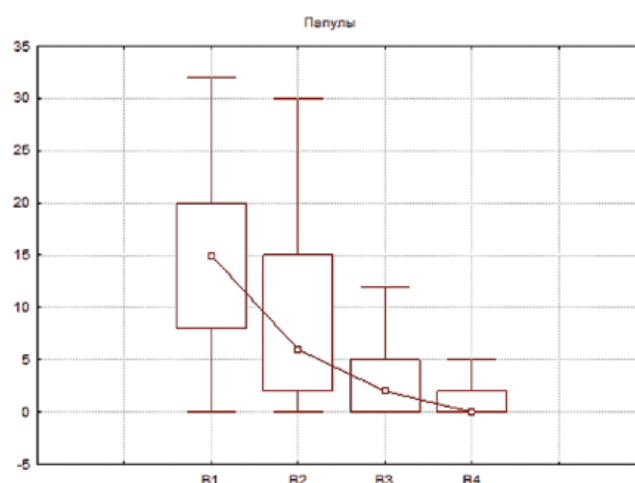


Рисунок 1. Динамика изменения количества папул на фоне применения препарата Сотрет; $p < 0,05$.

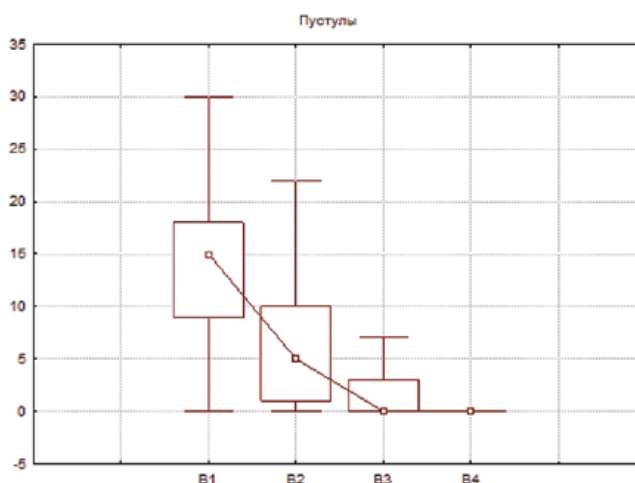


Рисунок 2. Динамика изменения количества пустул на фоне применения препарата Сотрет; $p < 0,05$.

при врачебном осмотре, на котором оценивалась динамика изменения степени тяжести акне по классификации, принятой согласительной комиссией AAD (1990), и на основании данных опросника Assessment of Psychological and Social Effect of Acne (APSEA), также проводился мониторинг безопасности по данным биохимического исследования и учета нежелательных явлений (табл. 2).

Оценка уровня приверженности монотерапии изотретиноином при лечении тяжелых форм акне проводилась по количеству пациентов, завершивших полностью 24-недельную терапию изотретиноином по отношению к общему числу включенных в программу пациентов. В анамнезе у пациентов была отмечена неэффективность проводимой ранее традиционной терапии (системными антибиотиками, топическими препаратами), возникновение рецидивов заболевания. Предшествовавшую терапию системным изотретиноином пациенты не получали. При включении в исследование из 115 пациентов у 74 (64%) показатели уровня АЛТ и АСТ были в пределах нормы. У этих же пациентов данные показатели на про-

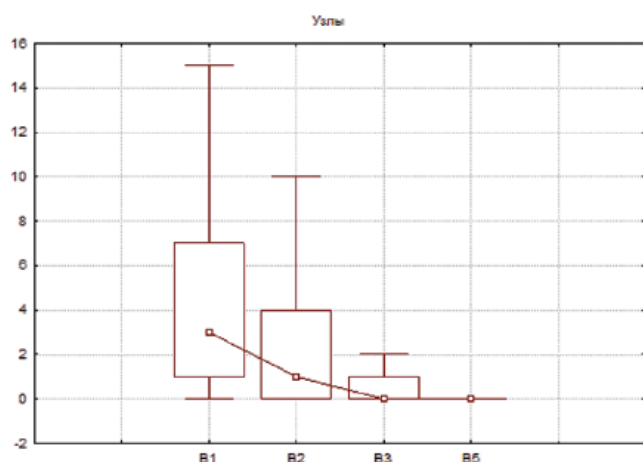


Рисунок 3. Динамика изменения количества узлов на фоне применения препарата Сотрет; $p < 0,05$.

тяжении всего периода терапии оставались в пределах нормальных значений. У 41 (3 %) ввиду предшествующей терапии антибиотиками и сопутствующими печеночными патологиями уровни АЛТ и АСТ изначально превышали нормальные значения.

Результаты исследования

На всех визитах проводилась клиническая оценка степени тяжести сыпи на 1/2 лица по наличию и количеству основных элементов акне – папул, пустул, узлов. На фоне лечения препаратом Сотрет выявлена статистически значимая положительная динамика в отношении всех клинических признаков ($p < 0,05$) (рис. 1–3).

Количество пациентов с другими проявлениями акне (жирность кожи, рубцы и расширенные поры) также уменьшалось на фоне терапии Сотретом (табл. 3). Так, к визиту 4 по сравнению с визитом 1 только у 1,77 % (2) из 51,58 % (108) пациентов кожа оставалась жирной, расширенные поры выявлялись у 26,55 % (30) из 92,92 % (105) пациентов.

Минимальное уменьшение дозировки у пациентов составляло до 0,5 мг/кг в сутки. Причины уменьшения дозировок были НР (нежелательные реакции). Динамика изменения дозировок Сотрета по визитам представлена в табл. 4.

Таблица 3
Доля пациентов с другими проявлениями акне в динамике

		Жирность кожи	Рубцы постакне	Расширенные поры
Визит 1	Количество	108	86	105
	Процент	95,58	76,11	92,92
Визит 2	Количество	45	85	93
	Процент	39,82	75,22	82,30
Визит 3	Количество	6	72	48
	Процент	5,31	63,72	42,48
Визит 4	Количество	2	70	30
	Процент	1,77	61,95	26,55

Примечание: чаще назначалась дозировка 0,5 мг/кг в 75,89 % (85) случаев.

Таблица 4
Динамика изменения дозировок Сотрета по визитам

	Визит 2		Визит 3	
	Количество	Процент	Количество	Процент
Увеличение дозы	20	17,70	24	21,24
Уменьшение дозы	3	2,65	6	5,31

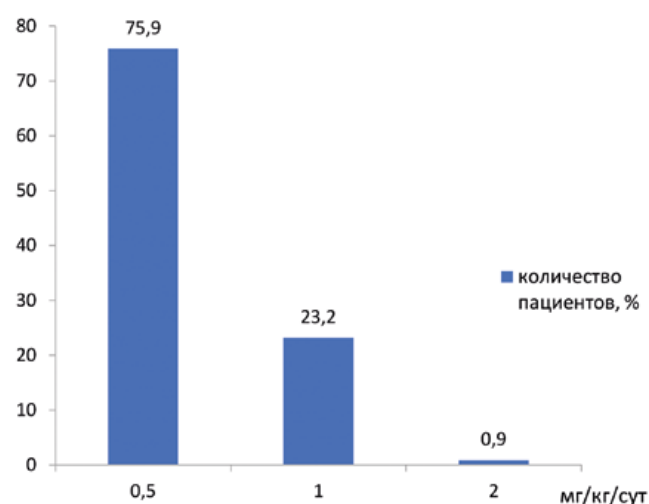


Рисунок 4. Структура назначенных суточных дозировок препарата Сотрет (мг/кг).

Таблица 5
Динамика основных НР по визитам

	Через 4 недели лечения		Через 12 недель лечения		Через 24 недели лечения	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Хейлит	115	100	68	51,52	54	52,43
Сухость кожи	59	40,97	56	42,42	47	45,63
Носовые кровотечения	5	3,47	0	0,00	0	0,00
Скованность в мелких суставах	1	0,69	0	0,00	0	0,00
Боли в суставах	0	0,00	1	0,76	0	0,00
Аллергический контактный дерматит	0	0,00	1	0,76	0	0,00
Всего	144	100,00	132	100,00	103	100,00

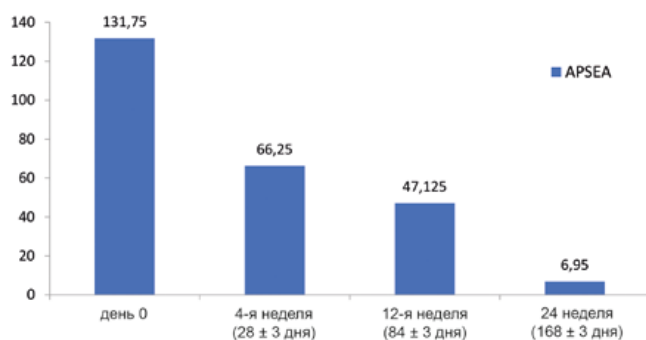


Рисунок 5. Динамика индекса APSEA у пациентов на фоне терапии препаратом Сотрет; $p < 0,05$.

Средние показатели ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), ОХ (общий холестерин) на протяжении лечения и наблюдения оставались в пределах нормальных значений, но при этом наблюдалось незначительное статистически значимое с первого к третьему визиту увеличение показателей ОХ в пределах нормальных значений.

Результаты динамики показателей индекса APSEA до и после окончания исследования представлены на рис. 5. До лечения было отмечено значительное снижение качества жизни пациентов с тяжелой степенью акне, что выражалось в высоких значениях индекса APSEA. Среднее значение шкалы APSEA составило 132 балла (максимальное 144), что расценивается как сильное влияние акне на повседневную жизнь. На 12-й неделе терапии значение шкалы APSEA снизилось до 47 баллов, после терапии составило 6,9 балла.

Нежелательные явления

Самыми распространенными нежелательными реакциями (НР), выявленными в ходе клинических исследований на фоне лечения препаратом Сотрет, были хейлит (100%) и сухость кожи (37%) (табл. 5). Все выявленные НР не были серьезными и не требовали отмены терапии.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности применения препарата Сотрет® у пациентов с тяжелыми формами акне. В результате 24-недельного курса лечения все пациенты отметили уменьшение или исчезновение высыпаний и жирности кожи. На фоне выраженной положительной динамики со стороны кожной симптоматики отмечалось улучшение качества жизни.

Нежелательные явления носили дозозависимый характер и преимущественно зарегистрированы в первые 12 недель терапии. Клинически они выражались хейлитом у всех (100%) больных, ретиновым дерматитом – у 59 (37%). Нежелательные явления легко купировались (назначение специализированной дерматокосметики) и не являлись серьезными. В ходе исследования была отмечена высокая приверженность пациентов проводимой терапии, ни один пациент не выбыл из исследования.

Значения показателей печеночных ферментов на всем протяжении лечения и наблюдения у 100% больных не являлись значимыми оставались в пределах нормальных значений.

Для получения стойкого эффекта (снижение риска рецидива) Сотрет назначался в соответствии с международными рекомендациями в суточной дозировке от 0,5 до 1,0 мг/кг и суммарной курсовой дозы не менее 120 мг/кг (до 150 мг/кг). Эффективность лечения достоверно не отличалась среди пациентов, принимающих Сотрет в разных дозировках. Каждый миллиграмм изотретиноина, попадающий в системный кровоток, улучшает прогноз и увеличивает длительность ремиссии, поэтому очень важно рекомендовать принимать системный изотретиноин (СИ) вместе с пищей, содержащей достаточное количество жиров.

Таким образом, Сотрет полностью соответствует целям терапии среднетяжелой и тяжелой степени акне, снижая риск психоэмоциональных расстройств. Ранняя и адекватная монотерапия акне препаратом Сотрет может позволить предупредить развитие рубцов, значимо улучшив психоэмоциональное состояние пациентов и, таким образом, повысить качество их жизни.

Список литературы

- Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Клинические рекомендации по введению больных акне. М, 2013; 20.
- Schafer T., Nienhaus A., Vieluf D. et al Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking // Br. J. Dermatol. 2001. Vol. 145 (1). P. 100–104.
- Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Изд-во НГМА 2005; 160.
- Walker N., Lewis-Jones M. S. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADL). J Eur Acad Dermatol and Venereol. 2006; 20: 1: 45–50.
- Рябова О. А. и соавт. Современные аспекты фармакотерапии акне. Редакция колегия 2013; 264.
- Gollnick H. P., 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): 1480–90. DOI: 10.1111/jdv.13675.
- Del Rosso J. Q. Management of truncal acne vulgaris: current perspectives on treatment. Cutis. 2006; 77: 285–89.
- 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.
- Oprica C. et al. Clinical and Microbiological Comparisons of Isotretinoin vs. Tetracycline in Acne Vulgaris. Acta Derm Venereol 2007; 87: 246–254.
- Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных с акне: Аравийская Е. А., Самцов А. В.). Дерматовенерология. 2015. Деловой экспресс, М., 2016.
- Oprica C. et al. Clinical and Microbiological Comparisons of Isotretinoin vs. Tetracycline in Acne Vulgaris. Acta Derm Venereol 2007; 87: 246–254.
- Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016; 74: 945–73. e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
- World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance – options for action. Geneva: WFO, 2012. URL: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/97892640203014.pdf;jsessionid=106654481297892640203014.pdf.
- Bikowski J. B. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. Skinmed. 2003; 2: 234–45. DOI: 10.1111/j.1540-9740.2003.03014.x.
- Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. JEADV. 2016; 30 (8): 1261–68. DOI: 10.1111/jdv.13776.
- С. А. Монохов и соавт. Системный изотретиноин: 35 лет на страже борьбы с акне. 4. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 4. С. 54–58.
- Кохан М. М. и соавт. Опыт терапии больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 2.
- Хайруллин В. Р., Шестопапов Н. Е., Антонова О. В., Волкова С. В., Горбунов Ю. Г. Место изотретиноина в терапии акне. РМЖ. 2015. Т. 23. № 9. С. 504–507.

Для цитирования: Круглова Л. С., Грязева Н. В. Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне. Медицинский алфавит. 2020; (6):36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-36-40>

For citation: Kruglova L. S., Gryazeva N. V. Effectiveness of isotretinoin monotherapy in treatment of severe acne. Medical alphabet. 2020; (6):36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-36-40>

