

Алгоритм нисходящих доз ретиноидов в терапии акне, резистентных к стандартным методам лечения

А.Р. САКАНИЯ, К.Т. ПЛТЕВА, И.М. КОРСУНСКАЯ¹

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», Москва, Россия, 119991

В работе приведен обзор и собственные наблюдения авторов по применению изотретиноина в различных дозах для терапии тяжелых и торпидных к терапии форм акне. Подчеркнута особая роль информированности пациентов и врачей смежных специальностей о ретиноидах для адекватного подхода к терапии. Описаны различные алгоритмы назначения изотретиноина, приведены рекомендации отечественных и зарубежных специалистов. Полученные собственные результаты свидетельствуют о возможности длительного применения изотретиноина по ступенчатой схеме снижения доз, что позволяет избежать негативных эффектов от проводимой терапии и увеличить срок ремиссии.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, схема терапии.

Using Algorithm of Descending Doses of Retinoids in Treatment of Acne Resistant to Standard Therapies

L.R. SAKANIIYA, K.T. PLTEVA, I.M. KORSUNSKAYA

Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow, Russia

The paper provides the review and our own observations on the use of different doses of isotretinoin in treatment of severe and torpid forms of acne. We emphasized the special role of information awareness of patients and doctors, who work in the allied health specialties, about retinoids to provide an adequate approach to therapy. Various algorithms of isotretinoin administration were discussed and recommendations of Russian and international experts are provided. Our own results show that long-term administration of isotretinoin is possible with stepwise dose reduction regimen, which prevents from negative effects of the therapy and increased duration of remission.

Keywords: acne, isotretinoin, therapeutic regimen.

Огромное количество как зарубежных, так и отечественных публикаций посвящены терапии акне. Однако, как показала экспертиза качества медицинской помощи пациентам с акне, проведенная в Санкт-Петербурге в 2013 г., доля случаев оказания медицинской помощи надлежащего качества пациентам с акне составляла 49%. В структуре ошибок оказания медицинской помощи преобладали ошибки лечения и диагноза. Ошибки лечения были представлены преимущественно неверным сочетанием препаратов, наиболее часто одномоментным назначением антибактериальных препаратов для наружного и системного применения, поздним назначением комедонолитической терапии, а также применением патогенетически необоснованной терапии. Ошибками постановки диагноза считали отсутствие указаний на форму и/или степень тяжести акне, наиболее важными ошибками сбора информации — отсутствие обследования женщин у гинеколога для решения вопроса о необходимости применения комбинированных оральных контрацептивов, в том числе и при назначении изотретиноина [1].

Необходимо также отметить и не всегда адекватное отношение пациентов к лечению, назначенному врачом, что выражается в боязни системной терапии после прочтения отзывов в средствах массовой информации.

Так, один наш пациент с тяжелой формой акне отказался от приема изотретиноина, поскольку его жена необоснованно опасалась риска для ребенка при будущей беременности, обосновывая это тем, что в аннотации к препарату был указан возможный тератогенный эффект. По совету гинеколога они решили не проводить лечение мужа. Этот пример говорит о низкой информированности некоторых смежных специалистов о системных ретиноидах.

Тяжелые формы акне, а также склонность к рецидивирующему течению, как правило, обусловлены генетически. В этой связи традиционная терапия антибиотиками, топическими средствами, а также различные косметические воздействия не позволяют добиться стойкого терапевтического результата. Нередко применение топических средств (местно действующие ретиноиды и анти-

биотики, азелаиновая кислота, комбинированные препараты) оказывается весьма эффективным непосредственно в процессе лечения больных. Однако частые рецидивы заболевания на фоне стандартной терапии не только способствуют формированию постакне, но и оказывают неблагоприятное психологическое воздействие на пациентов подросткового возраста, приводят к формированию дисморфобии, депрессии, а в ряде случаев — суицидальным мыслям.

Системные ретиноиды являются эффективными терапевтическими средствами при тяжелых формах акне, при неэффективности антибактериальных препаратов, при формировании гипертрофических и келоидных рубцов [2—5].

Доказано, что многообразные биологические эффекты ретиноидов являются результатом их сильного влияния на транскрипцию ДНК. Молекула изотретиноина является пролекарством, клиническая эффективность которого объясняется его внутриклеточной изомеризацией в две основные молекулы — транс-ретиноевую кислоту и 9-цис-ретиноевую кислоту, которые затем окисляются до самого активного метаболита 4-оксо-13-цис-ретиноевой кислоты и самого стабильного 4-окси-9-цис-ретиноевой кислоты [6]. Выраженный себостатический эффект (снижение секреции кожного сала и уменьшение размера сальных желез в 10 раз за 12 нед терапии) является результатом воздействия 4-оксо-9-цис-ретиноевой кислоты на рецепторы α -RXR себоцитов и влияет на процессы дифференцировки и кератинизации корнеоцитов протока сально-волосяного фолликула, что сопровождается уменьшением размера и количества комедонов [6—8]. Подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и лейкотриена В₄, препарат также оказывает выраженное влияние на воспалительные элементы при акне.

С начала 1990-х годов прошлого века дерматологи во всем мире стали активно использовать изотретиноин при умеренно выраженных и даже легких формах акне; акне, резистентных к стандартным методам лечения, а также при наличии у пациента склонности к образованию рубцов, что является косвенным подтверждением того, что зачастую польза, получаемая от применения препарата, значительно выше возможного риска побочных эффектов [9, 10].

Руководствуясь мнениями ряда дерматологов [12, 13], мы считаем, что применение системного изотретиноина в режиме стандартных доз показано при следующих состояниях:

- а) тяжелое узловато-кистозное акне;
- б) улучшение состояния менее чем на 50% после 6 мес стандартной терапии антибиотиками и наружными средствами;
- в) акне с осложнениями в форме рубцов;

г) акне с сопутствующими психологическими расстройствами;

е) рецидивирующее акне.

При этом оптимальной является суточная доза 0,5—0,75 мг/кг, обеспечивающая более быстрый терапевтический эффект при минимальном побочном действии [11, 12, 14]. Длительность лечения стандартными дозами изотретиноина устанавливают индивидуально, но, как правило, она составляет 5—8 мес при условии достижения суммарной курсовой дозы [11].

По мнению ряда зарубежных и российских дерматологов [15, 16], для минимизации проявлений ретиноидного дерматита оптимальна ступенчатая методика повышения изначально минимальной дозы (0,2—0,3 мг/кг) до предполагаемых значений. Корректировать дозу рекомендуют через 3—5 нед после начала терапии в зависимости от эффекта и переносимости препарата. Спустя несколько месяцев при условии достижения стойкого положительного терапевтического эффекта суточная доза может быть адаптирована до поддерживающей (0,1—0,3 мг/кг).

Некоторые дерматологи в России [15] используют другие схемы лечения, начиная терапию со стандартных доз изотретиноина (0,35—0,8 мг/кг в сутки) на протяжении 1—2 мес, после чего, при достижении положительной динамики в клинической картине заболевания, суточную дозу постепенно снижают до 0,2—0,4 мг/кг в сутки, при этом общая длительность курса терапии составляет 8—11 мес.

Мнения специалистов о допустимых сроках лечения и необходимости пролонгации терапии расходятся. Ряд авторов [17] считают, что максимальный период приема системного изотретиноина не должен превышать 8 мес, другие назначают его на срок 1—3 года при условии отсутствия значительных отклонений в соматическом и психологическом состоянии здоровья пациентов. При более длительном лечении (1—3 года) 720 больных и последующем наблюдении от 2—12 лет было показано, что изотретиноин является безопасным препаратом, который не дает каких-либо серьезных побочных эффектов.

Остается неоспоримым тот факт, что именно от достижения курсовой дозы зависят устойчивость результатов лечения и отсутствие рецидивов, а отнюдь не от длительности терапии. Причем кумулятивная доза может быть получена либо более коротким курсом терапии, либо более длительным с меньшими значениями суточной дозы [12, 16, 18].

Результаты исследования, проведенного А.Л. Бакулевым и соавт. [26], показали, что различные (высокие и малые) терапевтические дозы системного изотретиноина были одинаково эффективны в лечении пациентов с тяжелыми формами акне. Значение имела только длительность курса терапии с

учетом кумулятивной дозы препарата. Однако небольшие дозы, назначаемые длительно, позволяли избежать выраженных нежелательных эффектов применения ретиноидов.

В последнее время в литературе все чаще появляются исследования применения изотретиноина в режиме низких доз, при котором, во-первых, используют дозы ниже 0,5 мг/кг в сутки, во-вторых — отсутствует подсчет курсовой дозы препарата. При данном методе критерием излечения служат удовлетворительная клиническая картина и отсутствие новых высыпаний в течение 1—2 мес после снижения дозы препарата.

Согласно экспериментальным данным других зарубежных дерматологов, применение системного изотретиноина приводит к уменьшению экскретируемого себума до 75% при дневной дозе 0,1 мг/кг и до 90% при дневной дозе 0,3—0,5 мг/кг уже после 4—8 нед применения [19, 20]. Ни один из известных препаратов для лечения акне не дает подобного выраженного терапевтического эффекта. Ремиссия после отмены системного изотретиноина сохраня-

ется в течение многих месяцев и даже лет, при этом продолжительность антисеборейного эффекта является дозозависимой [21].

Существуют данные об одновременном назначении препаратов системного изотретиноина и местных препаратов для лечения акне. Согласно результатам работы К. Sardana и соавт. [22], эффективность использования изотретиноина через день в сочетании с топическим клиндамицином оказалась равной 87%. Препараты клиндамицина, эритромицина используют для уменьшения воспалительных элементов в первые месяцы терапии, также они могут применяться как поддерживающая терапия после окончания лечения системным изотретиноином.

Наружные ретиноиды также могут быть рекомендованы в качестве поддерживающей терапии после завершения курса приема системного изотретиноина [23].

В 2010 г. Экспертный совет Российского общества дерматовенерологов счел целесообразным рекомендовать практикующим врачам новую стратегию ведения пациентов со среднетяжелыми формами за-

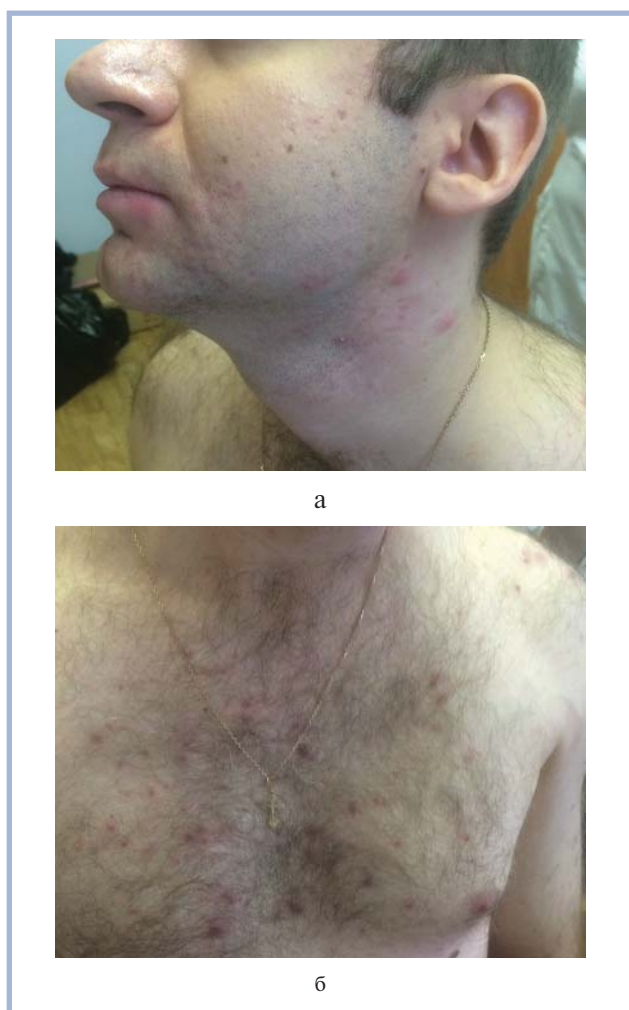


Рис. 1. Больной Г. до начала терапии.

На коже лица и груди видны многочисленные папуло-пустулезные элементы, соответствующие средней степени тяжести кожного процесса.



Рис. 2. Больной Г. через 2 мес от начала терапии.

Отмечается заметный регресс воспалительных угревых высыпаний, с формированием постэруптивной симптоматики.

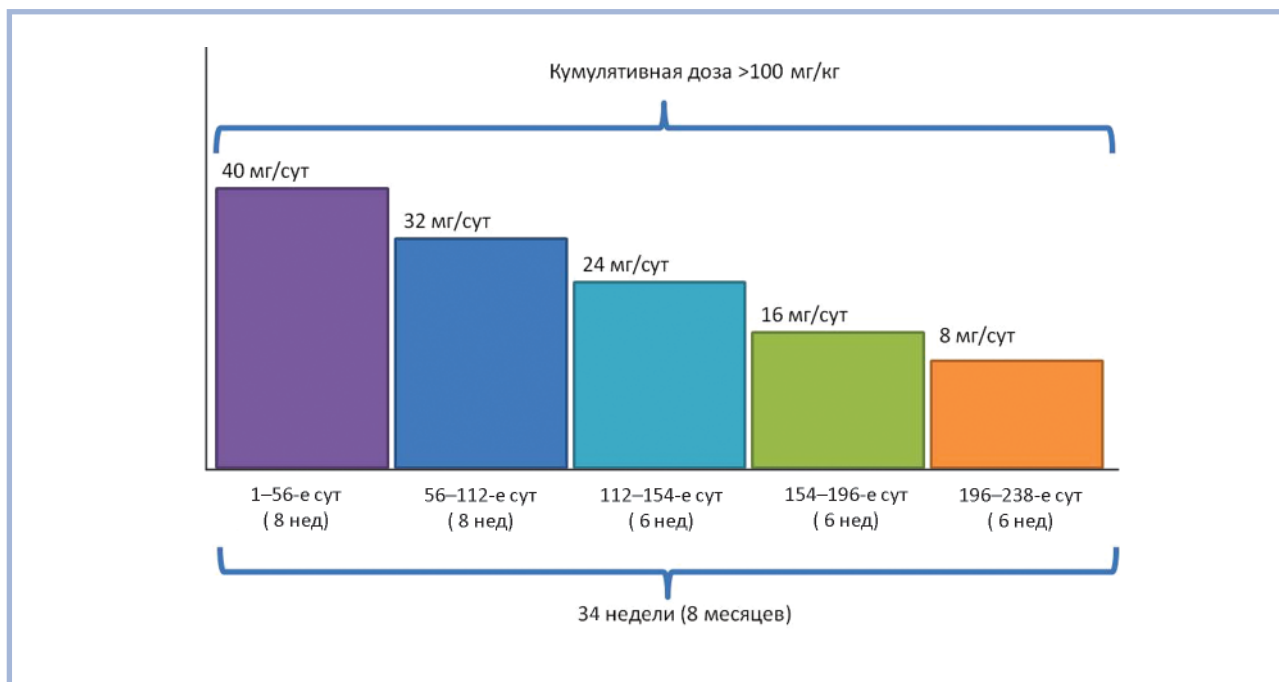


Рис. 3. Схема терапии Акнекутаном пациента с массой тела около 60 кг.

болевания на основе использования режима «малых доз» изотретиноина [24, 25]. Прежде всего данная стратегия направлена на ведение пациентов, страдающих рецидивирующими акне средней степени тяжести, у которых наблюдался неплохой терапевтический результат от применения топических средств, но процесс возобновлялся вновь после отмены топической терапии. В таких случаях инициальная доза препарата должна рассчитываться либо в интервале 0,1–0,15–0,3 мг/кг/сут в перманентном (ежедневно) или интермиттирующем (через день) режимах приема, либо назначаться в стандартной дозе 10 мг (8 мг) в сутки независимо от массы тела с последующим ступенчатым снижением (через 1 мес — до 5 раз в неделю; еще через 1 мес — до 3 раз в неделю, еще через 1 мес — до 2 раз в неделю; еще через 1 мес — до 1 раза в неделю). Продолжительность лечения изотретиноином по схеме «малых доз» в среднем не должна превышать 3–6 мес. С практической точки зрения, важным преимуществом данной методики использования изотретиноина является отсутствие необходимости расчета суммарной курсовой дозы лекарственного препарата.

Однако учитывая наш опыт в течение последних 5 лет, мы считаем целесообразным начинать терапию ретиноидами с дозы 0,5–0,6 мг/кг массы тела пациента 1–2 раза в сутки с контролем биохимических анализов крови раз в 1 мес. В качестве препарата выбора чаще назначаем Акнекутан, так как он лучше переносится пациентами, суточная доза препарата ниже, а клинический эффект выражен заметнее, чем у аналогов (рис. 1, 2).

Согласно инструкции к препарату, стандартные схемы лечения акне предполагают назначение 0,4–0,8 мг/кг Акнекутана в сутки в зависимости от тяжести заболевания, при этом достижение суммарной кумулятивной дозы в 100–120 мг/кг обеспечивает стойкий терапевтический эффект [27].

При достижении заметных улучшений (отсутствие узелковых и пустулезных элементов) мы начинаем постепенное снижение суточной дозы на 8 мг/сут. Как правило, такие изменения в терапии наблюдаются через 2–3 мес от начала приема препарата (рис. 2). В дальнейшем продолжаем снижение суточной дозы до достижения приема 8 мг/сут (см. рис. 3). Достижение этой дозы наступает в среднем через 8–10 мес от начала терапии. Постепенное снижение дозы препарата позволяет избежать нежелательных изменений со стороны гепатобилиарной системы. При наборе суммарной дозы 100–120 мг/кг следует перейти на прием препарата 1–2 раза в неделю, сочетая его с топическими препаратами адапалена на 1–2 мес до полной отмены Акнекутана.

Применение системных ретиноидов даже в небольших суточных дозах необходимо сочетать с назначением топических увлажняющих средств.

Отдаленные результаты терапии 96 пациентов показали, что у большинства из них ремиссия сохраняется свыше 1 года. Появившиеся единичные комедоны или папулы легко нивелируются применением топических ретиноидов или даже лечебной косметики с анти-акне эффектом.

Выводы

Назначение препаратов системного изотретиноина (*Акнекутан*) в стандартных дозировках, с постепенным ступенчатым снижением дозы дает вы-

раженный клинический эффект и позволяет избежать негативных явлений при проведении длительной терапии. Достижение курсовой кумулятивной дозы изотретиноина в 100–120 мг/кг обеспечивает длительную ремиссию заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смирнова И.О., Карачевцева М.А., Михайлов С.М., Куликова Е.А., Колова И.С., Смирнова Т.С., Дудко В.Ю., Петунова Я.Г., Шин Н.В. Оказание медицинской помощи пациентам с акне. Результаты экспертизы качества медицинской помощи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;1:76-84.
2. Goodfield MJ, Cox NH, Bowser A. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the UK. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1172–1179.
3. Sardana K, Garg VK. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(1):7-13.
4. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):351-354.
5. Berbis P. Systemic retinoids (acitretin, isotretinoin). *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(12):935-941.
6. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2003;2:31-38.
7. Bikers DR. *Is isotretinoin a precursor?* New results from experimental studies. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin» by F. Hoffman-La Roche. Paris. 2002.
8. Levin AA, Sturzenbecker LJ, Kazmer S, Bosakowski T, Huselton C, Allenby G, et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature*. 1992;355(6358):359-361.
9. Самгин М.А., Львов А.Н., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Мазаева С.В., Громова С.А. Новые возможности в терапии розацеа и заболеваний сальных желез. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;3:60-65.
10. Chu A, Cunliffe WJ. The inter-relationship between isotretinoin/ acne and depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12(3):263.
11. Львов А.Н., Кириллук А.В. Роаккутан в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. *Русский медицинский журнал*. 2008;23:1541-1546.
12. Кубанова А.А. *Клинические рекомендации по ведению больных акне*. М.: Дэкс-Пресс. 2010.
13. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatol*. 1997;194:351-357.
14. Самгин М.А., Громова С.А., Колесников Ю.Ю. Роаккутан в терапии тяжелых проявлений вульгарных угрей и розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1989;12:56-60.
15. Корчевая Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А., Олисова О.Ю., Пескова И.В., Полонская Н.А., Соколовский Е.В. Об использовании малых доз Роаккутана при лечении акне. *Пластическая хирургия и косметология*. 2012;1:132-140.
16. Hirsch RJ, Shalita AR. Isotretinoin dosing: past, present, and future trends. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20(3):162-165.
17. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):360-363.
18. Falk ES, Stenvold SE. Long-term effects of isotretinoin in the treatment of severe nodulocystic acne. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 1992;14(4):215-220.
19. Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:513-515.
20. Jones DH, Cunliffe WJ, Löffler A. *A comparative study on 13-cis-retinoic acid and erythromycin therapy in severe acne*. Lancaster: MTP Press. 1984;293-301.
21. Strauss JS, Stranieri AM, Farrell LN, Downing DT. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. *J Invest Dermatol*. 1980;74:66-67.
22. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, Mahajan S, Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):556-560.
23. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1094-1098.
24. *Акне: клинические рекомендации Российского общества дерматологов*. Под ред. Кубановой А.А. М.: DJeKS- Press. 2010.
25. Самцов А.В. *Акне и акнеформный дерматозы*. М. 2009.
26. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н., Игонина И.А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;1:1-9.
27. РЛС 2015 [электронный ресурс], <http://www.rlsnet.ru>.