

Акнекутан в терапии акне: новая схема низких доз

Э.А. БАТКАЕВ¹, Ю.С. МОЛОДОВА

Российский университет дружбы народов, Москва, 117198, Российская Федерация

Using Aknekutan in Acne Therapy: a New Low-Dose Scheme

E.A. BATKAEV, U.C. MOLODOVA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation

Среди современных методов терапии акне системное применение изотретиноина занимает лидирующее место. Однако использование высоких терапевтических доз этого препарата может приводить к негативным побочным явлениям. Проведена оценка эффективности и безопасности назначения низких доз изотретиноина (*Акнекутан*) при резистентных к стандартным методам терапии легких, среднетяжелых и тяжелых формах угревой болезни. Под наблюдением находились 70 пациентов в возрасте от 18 до 38 лет с папулопустулезной формой акне различной степени тяжести. Больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 20 пациентов с легкой, во 2-ю — 47 пациентов со средней степенью тяжести, а в 3-ю — 3 пациента с тяжелым течением акне. Пациентам 1-й и 2-й групп был назначен *Акнекутан* в виде монотерапии по 0,16—0,32 мг на 1 кг массы тела в течение 3—6 мес (в среднем 4 мес). Пациенты 3-й группы первые 7—10 дней принимали антибиотики из группы макролидов, с последующим назначением изотретиноина в дозе 0,32 мг на 1 кг массы тела. У всех пациентов до лечения и ежемесячно исследовали биохимические показатели крови, проводили измерение секреции кожного сала. Клиническое выздоровление было достигнуто у 61 пациента, значительное улучшение — у 8, улучшение — у 1 больного. Терапия тяжелой формы акне низкими дозами *Акнекутана* у лиц 3-й группы была менее эффективной. Отмечено уменьшение побочных эффектов от низких доз изотретиноина. В то же время применение низких доз изотретиноина для терапии больных легкой и среднетяжелой формами акне дает возможность повысить эффективность и сократить сроки лечения, упростить его методику, уменьшить медикаментозную и экономическую нагрузку на больных.

Ключевые слова: *Акнекутан, угревая болезнь, схема низких доз, высокая эффективность.*

Systemic administration of isotretinoin holds the leading position among the modern methods of acne treatment. However, administration of high therapeutic doses of these drugs may lead to adverse side effects. The efficacy and safety of administration of low-doses of isotretinoin (*Aknekutan*) patients with mild, moderate and severe forms of acne resistant to standard treatment methods were assessed. The study involved 70 patients aged 18 to 38 years with papulopustular form of acne of varying severity. Patients were divided into three groups. The first group included 20 patients with mild form of acne; the second group, 47 patients with moderate form of acne; and the third group, 3 patients with severe acne. Patients in groups 1 and 2 received *Aknekutan* as monotherapy at a dose of 0.16—0.32 mg per kilogram body weight for 3—6 months (mean 4 months). Group 3 patients received macrolide antibiotics during first 10 days, followed by administration of isotretinoin at a dose of 0.32 mg per kilogram body weight. The biochemical parameters of blood and sebum secretion were measured in all patients before treatment and then monthly. Clinical cure was achieved in 61 patients; significant improvement, in 8 patients; improvement, in one patient. Therapy of severe acne with low doses of *Aknekutan* in third group patients showed lower efficacy. A decrease in side effects of low-dose isotretinoin administration was registered. Administration of low doses of isotretinoin to treat patients with mild and moderate acne improves efficacy and reduces the treatment duration, simplifies the treatment technique and reduces the medicamental and economic burden on patients.

Key words: *Aknekutan, acne, low-dose scheme, high efficacy.*

Акне — хроническое, генетически обусловленное заболевание сальных желез, связанное с их повышенной активностью в ответ на стимуляцию андрогенами, фолликулярным гиперкератозом, жизнедеятельностью микроорганизмов, воспалительной реакцией тканей и проявляющееся в возникновении невоспалительных и воспалительных элементов на участках кожи, богатых сальными железами [14].

Несмотря на то что существует множество работ, посвященных лечению акне, а в арсенале врачей-дерматологов имеется широкий спектр лекарственных препаратов, активных в отношении акне, проблема лечения данного дерматоза остается актуальной.

По данным литературы, основные сложности при лечении пациентов с угревой болезнью врачи испытывают при оценке тяжести заболевания и выборе мето-

да терапии в каждом конкретном случае. Также усложняют лечение определенные психологические проблемы у пациентов, такие как отсутствие веры в выздоровление, недоверие к врачу, нарушение самооценки. Таким образом, лечение пациентов с акне является трудноразрешимой задачей медицины [9, 15, 21].

Современные подходы к лечению акне включают назначение различных системных и наружных препаратов, влияющих на хорошо изученные к настоящему времени звенья патогенеза: гиперплазию и гиперсекрецию кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, размножение *Propionibacterium acnes* и других микроорганизмов, воспаление в дерме. Выбор методов лечения угревой болезни должен основываться на адекватной клинической оценке степени тяжести угревой болезни, а также типа высыпаний на коже. Следует всегда учитывать состояние эндокринного фона и сопутствующие заболевания [4, 5, 17].

Эпидемиология

Акне, или угревая болезнь (УБ), — одно из самых распространенных заболеваний в современном мире, в 100% случаев поражающее кожу лица, реже — кожу спины (60%) и грудной клетки (15%). Заболеванию подвержены до 85% людей в возрасте от 12 до 25 лет. Пик клинических проявлений заболевания приходится на 14—17 лет. Это обуславливает особое внимание к лечению данного дерматоза именно у подростков, тем более что только 10% подростков удается избежать развития угрей. Было установлено, что около 20% юношей страдают средней и тяжелой формой акне, из них у 25% заболевание регрессирует с формированием косметических дефектов, представленных рубцовыми изменениями [1, 16, 17].

Однако в последнее время все чаще встречаются случаи дебюта акне в возрасте старше 25 лет, преимущественно у женщин, страдающих гормональными заболеваниями половой сферы с выраженными проявлениями гиперандрогении [2, 3, 6, 18].

Наличие акне даже в легкой форме на протяжении нескольких лет нередко приводит к образованию вторичных изменений кожи (дисхромий, рубцов, кист), вызывая психологические проблемы у больных. Локализация высыпаний на лице практически у всех пациентов вызывает психоэмоциональные нарушения, преимущественно дисморфофобии и дисморфомании [7, 19].

Многие авторы отмечают, что возникновение вторичных изменений кожи (постакне) обусловлено не тяжестью течения угрей, а длительностью заболевания, что диктует необходимость раннего начала рациональной терапии с дифференциальным подходом к стадии заболевания [11, 13].

Этиология и патогенез

Патогенез акне является мультифакторным. На сегодняшний день выделяют четыре ведущих этио-

логических фактора: фолликулярный гиперкератоз, увеличение количества *P. acnes*, изменение продукции кожного сала и воспаление [8].

Начальным этапом формирования заболевания является появление микрокомедонов, которые в дальнейшем колонизируются *P. acnes*. Микрокомедоны являются результатом развития двух процессов — гиперпролиферации кератиноцитов акроэронки волосяного фолликула и избыточной продукции кожного сала, что в сочетании приводит к закупорке фолликула и формированию открытых и закрытых комедонов. Для кератиноцитов характерно увеличение тонофиламентов и десмосом, повышенное количество кератинов К6 и К16 [10, 12, 20].

Для сальных желез характерен голокриновый тип секреции. Их основной функцией является продукция кожного сала в результате полной дезинтеграции железистых клеток.

P. acnes являются анаэробными резидентными представителями микрофлоры кожи человека, способными проявлять свои патогенные свойства только в определенных условиях. *P. acnes* участвуют в развитии воспаления в очаге заболевания, способствуя освобождению хемотаксических факторов и цитокинов, а также превращению триглицеридов кожного сала в свободные жирные кислоты.

Бактерии *P. acnes*, которые несут на своей поверхности лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR), играют важную роль в патогенезе акне. Известно, что бактерии окружены макрофагами, экспрессирующими на своей поверхности TLR2. Активация не только макрофагов в сальных фолликулах, но и моноцитов крови показала, что *P. acnes* стимулируют продукцию интерлейкинов (ИЛ) 8 и 12.

В механизме развития акне важными являются следующие компоненты патогенеза — относительный недостаток линолевой кислоты, действие андрогенов и свободных жирных кислот. На продукцию кожного сала огромное влияние оказывают андрогены, которые в большом количестве начинают поступать в кожу в пубертатном периоде; определенное значение имеют гормон роста, инсулиноподобный фактор роста и вещества, активирующие образование пероксисом.

Мишенями действия половых гормонов в коже являются эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, фибробласты. На продукцию кожного сала влияют гормоны тестикулярного или овариального и надпочечникового (дегидроэпиандростерон, андростендион) происхождения. Подобное действие оказывает и предшественник тестостерона, эстрогенов и адренкортикостероидов — прогестерон, обладающий андрогенным и антиэстрогенным воздействием на секрецию сальных желез. Этим объясняется повышение салоотделения и усиление образования акне в предменструальный период. Андрогенные гормоны контролируют размер сальных

желез и уровень секреции сала. В культуре клеток себоцитов было показано, что андрогенные гормоны вызывают пролиферацию себоцитов, а дифференцировка и липогенная активность определяются лигандами пероксисомного рецептора, активирующего пролиферацию (peroxisome proliferator-activated receptor — PPAR), например, линолевой кислотой.

Важное значение имеет не только повышение уровня андрогенов, но и повышенная чувствительность клеток-мишеней, в частности клеток сальной железы, к андрогенам, циркулирующим в крови.

Повышенная продукция сала является, по видимому, основной причиной акне. В этом случае не все липиды производятся с одинаковой скоростью, что приводит к нарушению баланса полярных и нейтральных липидов. В свою очередь липиды играют значительную роль в трансдукции внутриклеточных сигналов и регуляции различных сигнальных путей. Так, липиды сальных желез стимулируют продукцию себоцитами как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов за счет активации ядерных факторов транскрипции.

В патогенезе акне важная роль отводится дефициту цинка, который регистрируется у 80% больных. Цинк снижает активность 5α -редуктазы, что способствует нормализации соотношения гормонов и ведет к уменьшению салоотделения. На фоне дефицита цинка возрастает темп экскреции кожного сала, а тяжесть течения болезни коррелирует со степенью снижения содержания цинка в организме больного. Большую роль в развитии акне или обострении процесса играют пищевые факторы, в первую очередь молочные продукты. Молочные продукты содержат стероидные гормоны, а также около 60 других ростовых факторов. Из них наиболее однозначно показана связь с акне инсулиноподобного ростового фактора (IGF-1). Коровье молоко вызывает повышение сахара в крови и, соответственно, инсулина и IGF-1. Показано, что повышение IGF-1 ведет к повышению 5α -дигидротестостерона в крови. Уровень IGF-1 в крови коррелирует с активностью заболевания у подростков.

В развитии акне можно выделить две фазы. В 1-ю фазу происходит повышенная продукция и потребление гормонов, что предрасполагает к формированию угрей. В норме сальные железы обеспечивают смазку кожи и протекцию от попадания воды. При избытке продукции кожного сала наблюдается закупорка железы, что связано с наличием неэластичной коллагеновой мембраны — воронки — на выходе волосяного фолликула и сальной железы. На этом этапе вклад в продукцию сала вносят три типа гормонов: половые, пищевые и гормоны стресса. В качестве профилактических мер врачи рекомендуют снизить гормональную нагрузку. Для юношей в настоящий момент не существует терапии для

снижения уровня половых гормонов, а девушкам назначают комбинированные оральные контрацептивы.

Роль гормонов стресса в патогенезе акне подтверждается многочисленными данными об ухудшении течения болезни во время экзаменационных сессий у студентов. Снижение уровня стресса достигается с помощью адекватной физической нагрузки, специализированной терапии.

Во 2-ю фазу развития акне происходит плотная закупорка воронки, что приводит к возникновению гипоксии внутри фолликула. Это приводит к нарушению нормального процесса дифференцировки кератиноцитов и снижению десквамации. В результате в проток сбрасываются группы неразделенных клеток, которые еще больше закупоривают его. При нормальной оксигинации кератиноциты успешно контролируют стерильность сально-волосяного компартмента, однако при ее уменьшении снижается продукция противомикробных пептидов — в фолликулах начинают размножаться анаэробные бактерии и грибы. Далее сигнал о наличии инфекции приводит к появлению макрофагов в фолликулах, что еще более усугубляет закупорку воронки.

Инфицирование сально-волосяных луковиц чаще всего вызывают грамположительные анаэробные дифтериноподобные бактерии, которые производят пропионовую кислоту из кожного сала. Эти бактерии были названы *Propionibacterium Cornyobacterium acnes*. Стафилококк занимает 2-е место по частоте встречаемости и, обладая коагулирующим свойством, приводит впоследствии к формированию рубцовых изменений на коже. С наличием инфекции связана миграция в сальную железу клеток иммунной системы, которые продуцируют ряд цитокинов. Среди них ИЛ-1а вызывает гиперкератинизацию волосяной воронки, что показано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Несомненно, что гиперкератинизации способствует гипоксия внутри фолликула, нарушающая десквамацию кератиноцитов. Тот же ИЛ-1а вызывает пролиферацию кератиноцитов, выстилающих сальную железу.

В настоящий момент нет единого мнения, в чем состоят различия в патогенезе открытых и закрытых угрей. Есть данные, показывающие генетическую предрасположенность к черным угрям людей с мутацией в гене *FGFR2* [19, 21]. При этой мутации также наблюдается повышенная продукция ИЛ-1а.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая регуляция считается ответственной за нейроэндокринный ответ себоцитов на стресс. Наличие кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), а также белка, с ним связывающегося, и рецептора к нему показано как *in vivo*, так и на клетках линии себоцитов SZ95. КРГ влияет на пролиферацию себоцитов, на баланс различных липидов. Тестостерон подавляет экспрессию рецептора КРГ. Уровень КРГ достоверно

повышен в коже, подверженной акне, по сравнению с другими участками кожи.

Система проопиомеланокортина также вовлечена в функционирование сальных желез. Альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ) активизирует как дифференцировку, так и липогенез. Себоциты человека экспрессируют два рецептора к этому фактору: 1-го и 5-го типов, причем рецептор 5-го типа является маркером дифференцировки и липогенеза себоцитов. Исследования последних лет показали, что β -эндорфин подавляет пролиферацию себоцитов и стимулирует липогенез.

Рецептор 1-го типа к гистамину также обнаружен на клетках линии SZ95 и в клетках волосяных фолликулов. Показано, что антагонисты гистамина снижают уровень сквалена в себоцитах и могут напрямую модулировать функцию жировых клеток.

Недавно появились данные о ключевой роли в патогенезе акне транскрипционного фактора FoxO1. Этот транскрипционный фактор является мишенью действия ретиноидов.

Дефицит FoxO1 приводит к усилению сигнала ростовых факторов с активацией фосфоинозитол-3-киназы и Akt-киназы в процессе ответа на гормоны, а также увеличение ответа на инсулин/IGF-1, что связано с потреблением инсулиногенной пищи (молока, молочных продуктов, высокогликемических продуктов).

Дефицит FoxO1 усиливает трансактивацию андрогенных рецепторов и модулирует активность ядерных факторов и ключевых генов, вовлеченных в пролиферацию кератиноцитов сально-волосяного фолликула, липогенез себоцитов и экспрессию перифолликулярных воспалительных цитокинов.

Имеющиеся данные о генетической предрасположенности (мутации в гене *FGFR2*, дефицит FoxO1), а также корреляция тяжести заболевания с инсулиногенной пищей показывает, что первичной причиной акне является повышенная секреция кожного сала, приводящая к закупорке фолликула. Присоединение инфекции является вторичным событием, хотя именно инфекционная стадия приводит к гиперкератозу и формированию патологических элементов.

История развития ретиноидов

Среди современных методов терапии акне системное лечение препаратами с ретиноидами занимает лидирующее положение.

Ретиноиды как группа лекарственных препаратов появились сравнительно недавно, около 40 лет назад.

Ретиноиды — это химически родственный ретинолу класс соединений, его биологические формы, а также структурные синтетические производные, которые существенно отличаются от изопреновой структуры природного витамина А, однако действу-

ют похожим образом: через активацию ядерных ретиновых рецепторов регулируют процессы пролиферации, дифференцировки и межклеточной коммуникации.

Внутри самой группы ретиноидов наблюдается существенная гетерогенность как по свойствам, так и по результатам клинического использования.

Ретиноиды участвуют в регуляции транскрипции генов путем активации рецепторов, расположенных в ядре. Ретиноиды (лиганды) связываются с факторами транскрипции (рецепторы ядра), а затем образовавшийся комплекс «лиганд—рецептор» присоединяется к участку промотории соответствующего гена, в результате чего синтезируются вещества, обуславливающие фармакологическое действие (как лечебное, так и побочное).

Ретиноиды способствуют нормализации терминальной дифференцировки клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию. За счет этого снижается выработка и нормализуется состав кожного сала, облегчается его выделение.

Кроме того, эти препараты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в гнойном очаге путем ингибирования медиатора воспаления лейкотриена В4.

Таким образом, при наружном и системном применении ретиноиды оказывают антикомедогенное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие, активируют процессы регенерации в коже, стимулируют синтез коллагена, увеличивают продукцию мукополисахаридов и гликозаминогликанов.

Изучение механизма действия 14 синтетических аналогов витамина А позволило выявить, что биологическим эффектом обладают ретиноль, ретинол, ретиноевая кислота и их производные. Эти соединения модифицируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток мезенхимального и эктодермального происхождения.

К ретиноидам 1-го поколения относятся витамин А (ретинола ацетат, ретинола пальмитат), третиноин (транс-ретиноевая кислота), изотретиноин, алитретиноин (9-цис-ретиноевая кислота); к соединениям 2-го поколения — этретинат и ацитретин; 3-го поколения (аретиноиды) — тазаротен и бексаротен.

Особняком стоит адапален — производное нафтоевой кислоты, обладающее свойствами витамина А, но отличающееся по химическому составу от всех поколений ретиноидов.

С 1968 г. синтезировано более 1500 ретиноидов, изучена их способность вызывать биологические ответы в организме животных и человека, однако только несколько десятков из них используется сегодня в мировой лечебной практике.

Третиноин является естественным метаболитом ретинола. При приеме внутрь подавляет дифференцировку и рост клона измененных клеток крови, включая миелолейкозные клетки человека. В 1969 г. А. Kligman сообщил, что третиноин эффективен при акне, и впервые попытался объяснить его механизм действия. При местном применении 0,1% третиноин усиливает пролиферацию клеток в сосочковом слое кожи, снижает адгезию клеток, участвующих в образовании акне, способствует выравниванию поверхности кожи без признаков воспаления. Антикератотическое действие ретиноидов обусловлено уменьшением сцепления роговых клеток, что объясняется изменением состава межклеточного вещества. Ежедневное использование 0,05% крема третиноина для коррекции фотоповреждения довольно быстро приводит к уменьшению глубины морщин, коррелирующему с появлением в эпидермисе мукополисахаридов, однако быстрое первоначальное улучшение носит временный характер.

В начале 80-х годов прошлого столетия в литературе стали появляться сведения о наличии у производного цисретиноевой кислоты (Ro-4-3780) ярко выраженных регуляторных свойств по отношению к сальным железам животных и человека.

Спустя несколько лет этот препарат был введен в клиническую практику под международным названием изотретиноин (13-цис-изомер ретиноевой кислоты). Изучению уникальных свойств препарата, применяемого как местно, так и системно, было посвящено значительное количество работ во всем мире.

Установлено, что изотретиноин, взаимодействуя с ядерными рецепторами, в большей мере, чем другие ретиноиды, влияет на процессы дифференцировки клеток сальных желез, что приводит к выраженному уменьшению их размеров, подавлению активности и резкому снижению показателей экскреции кожного сала. В зависимости от длительности применения препарата развивается его себостатическое действие. Дополнительно изотретиноин оказывает умеренное иммуномодулирующее действие и обладает противовоспалительными свойствами.

Изотретиноин является единственным средством, обладающим почти 100% клинической эффективностью при любых формах акне, — оказывает выраженное себостатическое и противовоспалительное действие, нормализует процессы кератинизации корнеоцитов протока сально-волосяного фолликула.

Согласно инструкции по применению изотретиноин показан при наличии тяжелых форм акне, а также акне, резистентных к другим видам лечения.

В 2001 г. в Бельгии была запатентована новая технология производства изотретиноина для приема внутрь — Lidose («твердый раствор»), сочетающая свойства твердой оболочки препарата с харак-

теристиками усвояемости жидкой формы. Использование данной технологии при производстве препарата *Акнекутан*¹ позволяет увеличить биодоступность изотретиноина на 20% по сравнению с имеющимися на рынке продуктами, сохранить высокую эффективность препарата, при этом сократить количество принимаемого внутрь изотретиноина на 20% и, следовательно, снизить как суточную, так и курсовую его дозировку.

Терапевтическая доза препарата *Акнекутан* составляет 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела в сутки; 100—120 мг/кг — на курс терапии. Результаты трех сравнительных исследований биоэквивалентности *Акнекутана* и обычной формы изотретиноина показали, что капсула *Акнекутана* дозировкой 8 мг биоэквивалентна капсуле обычного изотретиноина дозировкой 10 мг, а капсула *Акнекутана* 16 мг — капсуле обычного изотретиноина 20 мг. Снижение содержания изотретиноина в каждой капсуле на 20% потенциально должно вызывать меньшее число побочных эффектов. Инновационная форма изотретиноина для системного применения позволяет значительно повысить эффективность лечения как больных с тяжелыми формами акне, так и с длительно рецидивирующими небольшими проявлениями заболевания.

Цель настоящего исследования — определить эффективность назначения низких доз изотретиноина (*Акнекутан*) при легких, среднетяжелых и тяжелых формах угревой болезни и оценить безопасность и переносимость низких доз синтетического ретиноида.

Материал и методы

Критериями включения в исследование были следующие: возраст пациентов (мужчины и женщины) от 18 до 38 лет; папулопустулезная форма акне легкой, средней и тяжелой степени тяжести; продолжительность заболевания от 4 до 15 лет; неэффективность ранее применяемых методов терапии; способность выполнять требования исследования и предоставление письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения: возраст больных до 17 лет; комедональная форма акне; нарушение функции печени; положительный тест на беременность, а также женщины, планирующие беременность в период приема препарата *Акнекутан*; тяжелые соматические заболевания и наличие психических расстройств.

Под нашим наблюдением находились 70 пациентов с папулопустулезной формой акне различной степени тяжести. Распределение по клиническим

¹В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.».

формам, оценка степени тяжести дерматоза проводилась по рекомендациям Американской академии дерматологии (2000 г.). При папулопустулезной форме акне степень тяжести соответствовала количеству воспалительных элементов:

- легкая степень — до 10 папулопустул;
- средняя степень — от 10 до 25 папулопустул при отсутствии узловатых элементов;
- тяжелая степень — от 26 до 50 папулопустул при наличии узловатых элементов.

Больные были распределены на три группы: в 1-ю группу вошли 20 человек с легкой; во 2-ю — 47 пациентов со средней степенью тяжести; в 3-ю — 3 пациента с тяжелым течением акне.

Пациенты 1-й и 2-й групп получали *Акнекутан* в виде монотерапии по 0,16—0,32 мг на 1 кг массы тела, а пациенты 3-й группы первые 7—10 дней принимали антибиотики-макролиды с последующим назначением, после уменьшения острого воспалительного процесса, изотретиноина в дозе 0,32 мг на 1 кг массы тела.

У всех пациентов до лечения, а затем ежемесячно, исследовали биохимические показатели крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, триглицериды, холестерин, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин), проводили измерение секреции кожного сала на приборе Multiscop Monitor Center (Германия). По показаниям женщинам проводили гормональное исследование с целью исключения гиперандрогении. На каждого пациента составлялась индивидуальная карта, от всех было получено информированное согласие на проводимую терапию, а женщинам проведен тест на беременность и дано предупреждение о возможном тератогенном действии препарата.

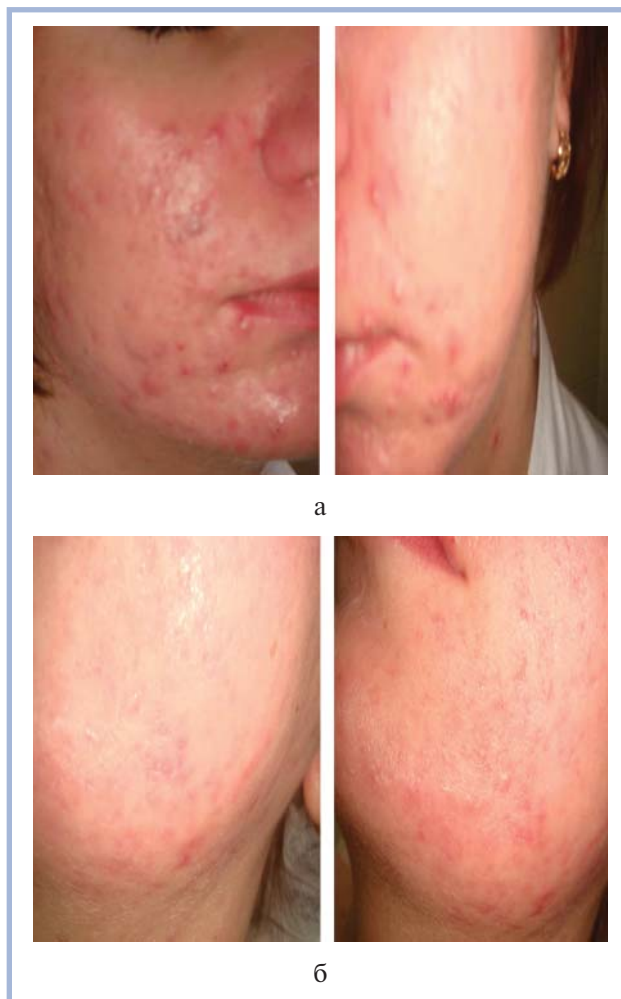
Эффективность лечения оценивалась по относительному количеству выздоровевших больных, а также по периоду стойкой ремиссии заболевания после проведенного лечения. Период наблюдения за пациентами после проведенной терапии *Акнекутаном* составил 36 мес.

Оценка результатов лечения проводилась по следующим критериям:

- 1) клиническое выздоровление — полное разрешение клинических проявлений;
- 2) значительное улучшение — отсутствие новых высыпаний, уменьшение площади поражения и количества элементов более чем на 50%;
- 3) улучшение — изменение вышеупомянутых клинических критериев менее чем на 50%;
- 4) без динамики — отсутствие улучшения клинической картины.

Результаты исследования

Эффективность лечения низкими дозами *Акнекутана* была следующей: клиническое выздоровле-



Угревая болезнь, папулезно-пустулезная форма до (а) и после (б) лечения.

ние удалось достигнуть у 61 пациента (см. рисунок), значительное улучшение — у 8 пациентов, улучшение наблюдалось у 1 больного.

В 1-й группе ($n=20$) клиническое выздоровление было достигнуто у всех пациентов (100%). На фоне проводимой терапии пациенты отметили регресс проявлений акне уже на 1-м месяце приема изотретиноина. Продолжительность лечения составила в среднем 4 мес. Все пациенты отметили хорошую переносимость проводимой терапии и стойкую ремиссию в течение 36 мес.

Во 2-й группе ($n=47$) клиническое выздоровление зафиксировано у 40 (85%) пациентов, значительное улучшение — у 7 (15%) человек. Средняя продолжительность приема препарата составила 6 мес. Уменьшение проявлений акне наблюдалось ко 2-му месяцу терапии. Отсутствие возобновления высыпаний после окончания лечения — в течение 36 мес. Пациенты женского пола после лечения отмечали предменструальные высыпания.

В 3-й группе ($n=3$) клиническое выздоровление наступило у 1 (33%) человека; у 1 (33%) больного от-

мечалось значительное улучшение и эффект от терапии у 1 (33%) больного был оценен как улучшение. Все пациенты получали изотретиноин в дозе 0,32 мг на 1 кг массы тела в день в течение 6 мес. Все отметили хорошую переносимость препарата. Двое из троих пациентов через год обратились снова, однако высыпания соответствовали легкой степени тяжести заболевания.

Одной из задач настоящей работы являлся анализ побочных эффектов от приема системного ретиноида. Переносимость низких доз *Акнекутана* была хорошей. Явления ретиноидного дерматита носили значительно менее выраженный характер по сравнению с лечением по стандартным схемам применения. У всех пациентов на 2—3-й день терапии развились симптомы ретиноидного дерматита (особенно беспокоили явления хейлита, сухость и шелушение кожи лица), примерно у половины пациентов в течении 1—3-го месяцев терапии отмечалась умеренная сухость кожи кистей.

Выводы

Таким образом, полученные данные продемонстрировали эффективность применения низких доз изотретиноина для лечения легкой и среднетяжелых форм акне. У больных тяжелой формой акне применение низких доз *Акнекутана* было менее эффективным и сопряженным с риском рецидива заболевания, что подтверждает необходимость использования в данном случае стандартных суточных доз препарата, с достижением рекомендованной курсовой дозы изотретиноина 100—120 мг на 1 кг массы тела.

Отмечено уменьшение побочных эффектов при использовании низких доз изотретиноина.

Использование низких доз изотретиноина на примере *Акнекутана* для лечения больных легкой и среднетяжелой формами акне дает возможность повысить эффективность и сократить сроки лечения, упростить методику лечения, уменьшить медикаментозную и экономическую нагрузку на больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В.П.* Акне вульгарные и розовые. Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА 2003. 160 с.
2. *Адаскевич В.П.* Акне и розацеа. СПб 2000.
3. *Ахтямов С.Н., Сафарова Г.Г.* Вульгарные акне: вопросы этиологии и патогенеза. Рос журн кож и вен бол 1998; 5: 54—58.
4. *Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В.* Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. Клин дерм и венер 2010; 1: 74—78.
5. *Гущина Н., Корчевая Т.* Эффективная наружная терапия пациентов с угревой болезнью. Рус мед журн 2005; 13: 7: 23—26.
6. *Данилова А.А., Шеклакова М.Н.* Акне. Рус мед журн 2001; 11: 130: 452—456.
7. *Долженецкая Н.А., Кенсовская И.М., Панченко Д.С.* Опыт лечения угревой болезни: Мат. науч. тр. I Форума Нац. альянса дерматол. и косметол. Ростов-на-Дону, 2007. Иванов Д.В., Буданов С.В. Лечебная тактика при акне vulgaris. Клин дерматол венерол 2007.
8. *Масюкова С.А., Ахтямов С.Н.* Акне: проблема и решение. Consilium medicum 2002; 4: 5: 217—223.
9. *Масюкова С.А., Гладько В.В., Бекмагомаева З.А.* Опыт применения нового топического ретиноида — адапалена в лечении акне. Клин дерматол венерол 2002; 2: 36—39.
10. *Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Чистякова И.А.* Синтетические ретиноиды — новый этап в лечении тяжелых дерматозов. Вестн дерматол венерол 1994; 2: 3—6.
11. Лечение акне в 90-е годы: современные рекомендации. Под ред. Но V. Специальное приложение к Канадскому диагностическому журналу. Приложение. М 1995.
12. *Львов А.Н., Кирилук А.В.* Роаккутан в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. Рус мед журн 2008; 16: 23.
13. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne and Rosacea. 3rd ed. New York: Springer-Verlag 2000.
14. *Layton A.* The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinology 2009; 1: 1: 3: 162—169.
15. *Cunliffe W.J., Collnick H.M.* Acne. Diagnosis and management. London United Kingdom 2001.
16. *Williams C., Layton A.M.* Persistent Acne in Women: Implications for the Patient and for Therapy. Am J Clin Dermatol 2006; 7: 281—290.
17. *Cunliffe W.J., Holland K.T.* Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 143: 31—34.
18. *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: 541—545.
19. *Webster G.F.* Acne vulgaris. BMJ 2002; 325: 7362: 475—479.
20. *Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al.* Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49 Suppl 1: S1—37.
21. *Sampaio S., Rivitti E.* Dermatologia. São Paulo: Artes Médicas 2001.