Оценка эффективности терапии розацеа изотретиноином

Н.С. СИРМАЙС[1,2], М.В. УСТИНОВ[3]

[1]ИПК ФМБА России, [2]КВД №9, [3]КВД №30, Москва

The estimation of the efficacy of rosacea therapy using isotretinoin

N.S. SIRMAIS, M.V. USTINOV

Institute of Advanced Training, Russian Federal Medico-Biological Agency, Moscow

Ключевые слова: розацеа, этиология, патогенез, лечение, эффективность, Акнекутан, режим дозирования.

Key words: rosacea, etiology, pathogenesis, treatment, efficacy, Acnecutan, dosage regimen.

Розацеа — распространенное и иногда тяжело протекающее заболевание с преимущественным поражением кожи лица, экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами. Заболеваемость розацеа составляет 3—10% от всех дерматозов и занимает 7-е место по частоте среди кожной патологии [1]. По данным M. Berg и S.Liden, розацеа страдают 10—20% людей в возрасте от 30 до 60 лет преимущественно со светлой кожей, кельтского происхождения. Сходные данные приводит L. Millikan [2]: дерматозом болеют представители всех этнических групп, хотя чаще заболевание встречается в Скандинавии и Шотландии.

Многие авторы отмечают, что у женщин розацеа возникает в 2—4 раза чаще, другие связывают это с тем, что мужчины реже обращаются за лечением. Розацеа у мужчин протекает более реактивно, запускает пролиферативные процессы, проявляется гиперплазией сальных желез, что приводит к формированию фим (ринофима, отофима, гнатофима, блефарофима и др.) [3]. По данным N. Aziz [4], у мужчин ринофима встречается в 20 раз чаще, чем у женщин.

Многие работы отечественных и зарубежных исследователей [5—7] посвящены данному заболеванию, однако его этиология и патогенез до конца не изучены. Многие авторы ведущую роль в патогенезе розацеа отводят ангионеврозу [8, 9], нарушению функций желудочно-кишечного тракта [10—14], эндокринной [15] и нервной системы, экзогенным факторам, изменению иммунного статуса. Так, например под действием стресса происходит снижение выработки эндорфинов и нарушение функции калликреин-кининовой системы, которая регулирует тонус сосудов [16]. При этом у большинства больных розацеа отмечаются активация компонентов этой системы и усиление кининогенеза. Часто при розацеа выявляются клещи рода *Demodex*, поэтому есть разные теории о причастности этих клещей в возникновении и хронизации кожных процессов (в том числе и розацеа). Эти клещи были найдены и на коже здоровых людей, но при наличии кожных заболеваний клещи *Demodex* spp. активно размножаются, разрушая эпителий фолликула и попадая в дерму, тем самым вызывая воспаление. Таким образом, наличие в коже клещей рода *Demodex* может усугубить течение розацеа [21, 22].

Важную роль играет также конституциональная предрасположенность к развитию розацеа [17]. Так, по наблюдениям A. Rebora [18], наследственная предрасположенность отмечается у $^1/_3$ больных.

В настоящее время единой международной классификации розацеа не существует, и данный вопрос остается дискутабельным [5, 20].

G. Plewig, Th. Jansen и A. Kligman предложили классификацию с учетом последовательных стадий розацеа и атипичных вариантов заболевания. Клинически в течении розацеа выделяют три стадии: эритематозно-телеангиэктатическую (персистирующую умеренную эритему с единичными телеангиэктазиями), папулопустулезную (персистирующую эритему с телеангиэктазиями, папулами, пустулами), пустулезно-узловатую (персистирующую эритему с многочисленными телеангиэктазиями, папулами, пустулами и отечными узлами).

© Н.С. Сирмайс, М.В. Устинов, 2011

[1,2]e-mail: kvd9@mosgorzdrav.ru

Klin Dermatol Venerol 2011;6:67

Особыми формами розацеа являются стероидная, гранулематозная или люпоидная, грамнегативная розацеа, конглобатная, фульминантная, розацеа с солидным персистирующим отеком, офтальморозацеа, ринофима и «фимы» других локализаций (от греч. *phyta* — шишка): гнатофима (подбородок), метафима (область лба), отофима (ухо), блефарофима (веки) [15].

Для правильной постановки диагноза розацеа необходимо наличие не менее двух основных признаков и двух второстепенных [20].

Основные признаки розацеа: транзиторная эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии.

Второстепенные признаки розацеа: чувство жжения и болезненность, локализация в центральной части лица, отек, поражение кожи век и конъюнктивы, формирование фим.

Дифференциальная диагностика розацеа проводится с аллергическим и себорейным дерматитами, дискоидной красной волчанкой, акне, периоральным дерматитом, демодекозом, саркоидозом кожи, экстранодулярной Т-лимфомой кожи, блефаритом, конъюнктивитом, иритом, иридоциклитом и кератитом [19, 23—25].

Лабораторные исследования, рекомендованные при демодекозе и розацеа, включают общий и биохимический анализы крови (определение общего билирубина и его фракций, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, щелочной фосфотазы, креатинина, глюкозы), соскоб с кожи век и лица для идентификации *Demodex* spp.

Лечение розацеа представляет собой сложную задачу. Оно должно быть комплексным и проводиться с учетом вероятных этиологических факторов, клинических форм и проявлений заболевания, длительности и тяжести течения, переносимости тех или иных препаратов, сопутствующих соматических заболеваний, а также психоэмоциональных особенностей пациентов и их возможностей по уходу за кожей как во время лечения, так и с профилактическими целями в межрецидивные периоды.

Одной из основных проблем, с которыми сталкиваются дерматологи у пациентов с розацеа, это то, что даже используемые для лечения классические препараты не всегда приводят к желаемому эффекту. Нерациональная и недостаточная терапия приводит к хронизации заболевания и психосоциальной дезадаптации больных. Одним из методов преодоления такой терапевтической резистентности, по мнению некоторых ученых [27—30], является использование малых доз изотретиноина, однако отсутствуют точные рекомендации по режиму дозирования и понятию суммарной дозы в этом случае. Появление на рынке более доступной инновационной формы изотретиноина на базе технологии «Lidose» (*Акнекутан*, AO Jadran)* позволило более широко внедрить этот метод лечения торпидных форм розацеа в повседневную практику и послужило поводом для нашего исследования.

Цель исследования — изучить особенности фармакокоррекции длительно существующих и торпидных к лечению форм розацеа препаратом *Акнекутан*.

Материал и методы

Под наблюдением находились 52 пациента (29 женщин, 23 мужчины) в возрасте от 25 до 63 лет. Из них 45 имели диагноз розацеа папулопустулезная форма, 7 — стероидная розацеа. Длительность заболевания составила от 2,5 до 11 лет, более чем у половины обследуемых (63,5%) — от 6 до 10 лет.

Предшествующее неоднократное лечение с использованием полноценных комплексных схем с включением длительных курсов антибиотиков, сосудистых препаратов, антигистаминных средств, а также десенсибилизирующих средств и витаминов успеха не имело.

На первичном приеме все пациенты заполняли индивидуальные опросники. Проводилась беседа для определения возможных триггерных факторов. В ходе анкетирования выявлено, что наиболее частые обострения встречаются у лиц с эмоциональной неустойчивостью, подверженных постоянным стрессам, инсоляции, а также проводящих более 6 ч в день за компьютером. Связь с изменением температуры окружающей среды и алиментарными факторами отмечена в 15% случаев, 21% пациентов не могли определить причину обострения. Помимо традиционного клинического обследования, до лечения, а также в конце каждой 4-й недели терапии с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) оценивали дерматологический статус пациентов (выраженность эритемы, количество папул и пустул, телеангиэктазии, сухость кожи, жжение и покалывание, отек лица, выраженность симптомов офтальморозацеа) [26]. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствие симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. Максимальное количество баллов, указывающее на тяжелое течение розацеа — 21, минимальное — 0. Пациенты со средней степенью тяжести заболевания по ШДОР в среднем имели 13 баллов, при тяжелой степени — 18 баллов.

Для оценки влияния кожного заболевания на качество жизни использовали шкалу «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), состоящий из 6 основных параметров: симптомы и самочувствие (1, 2), ежедневная активность (3, 4), досуг

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

(5, 6), работа и учеба (7), личные отношения (8, 9), лечение (10). Максимальная сумма показателей – 30 баллов (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов). Результаты исследования свидетельствовали о том, что средняя тяжесть поражения на момент первичного осмотра у женщин, больных розацеа, составляла в среднем 15 баллов, у мужчин — 17 баллов, при этом в группах с тяжелой и средней степенью тяжести различие не было существенным.

Основные жалобы пациентов — наличие высыпаний и сопровождающие их субъективные клинические проявления (зуд или жжение, чувство стягивания кожи, ощущение жара — приливами или на постоянной основе). В то же время у 14,6% пациентов субъективные ощущения отсутствовали.

Всем пациентам проводились соскоб с кожи лица для идентификации клеща рода *Demodex*, общий и биохимический анализы крови в динамике (определяли общий билирубин и его фракции, триглицериды, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, холестерин, щелочную фосфатазу, креатинин, глюкозу), консультации смежных специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, офтальмолог).

В соскобах, в том числе и с элементов, у 74,3% пациентов были обнаружены *Demodex* spp. (более 10 в препарате), у 43,7% больных клещи рода *Demodex* были обнаружены на ресницах, при этом у всех данных пациентов наблюдались разные признаки блефароконъюнктивита. У остальных пациентов конъюнктива на протяжении всего периода наблюдений была спокойной. У всех пациентов, применявших ранее кортикостероидные препараты, обнаружены *Demodex* spp.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит — у 1, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения — у 1, хронический панкреатит вне обострения — у 1, хронический холецистит вне обострения — у 1, гипертоническая болезнь I—II стадии — у 4, СД — у 1, эпилепсия — у 1 больного. У 40 (76,9%) больных выявлены глазные коморбидности розацеа.

Пациенты были разделены на три группы (две по 17 человек и третья — 18 человек). Каждая группа была разделена по степени тяжести (по В.П. Адаскевичу, 2004) [21] на подгруппы папулопустулезного подтипа розацеа средней степени тяжести и тяжелой степени, отдельную подгруппу составляли пациенты со стероидным подтипом розацеа (3 пациента — в 1-й группе и по 2 пациента — во 2-й и 3-й группах).

Суточная доза изотретиноина (*Акнекутана*) в 1-й группе составляла 16 мг, во 2-й — 8 мг, в 3-й — 16 мг 1 раз в 2 суток. Дозировку *Акнекутана* в 1-й группе снижали через 3—3,5 мес до 8 мг/сут или до 16 мг через 1 сут после достижения стойкого клинического результата, за исключением пациентов со стероидной розацеа. Во 2-й и 3-й группах на протяжении всего лечения дозу не меняли. Курс лечения для достоверности исследования во всех группах составил 20 нед, далее проводили профилактическую терапию наружными средствами.

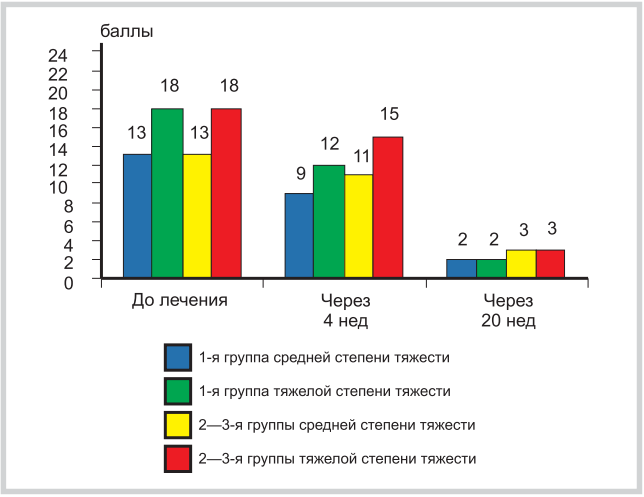
Всем пациентам, независимо от группы наблюдения, назначали анксиолитик небензодиазепинового ряда для коррекции психосоматического статуса (по 10 мг 3 раза в сутки в течение 20 дней).

Из наружных средств для умывания применяли сетафил и физиогель или раствор сенсибио H_2O для очищения кожи. Для лечения использовали крем метронидазола 1% (розамет) и гель демотен, а в качестве поддерживающего лечебного косметического средства – Sensibio AR («Bioderma»), в том числе в летнее время Fotoderm AR SPF 50+. В случае нежелательных проявлений со стороны глаз, например при развитии конъюнктивита, назначали глазные капли искусственная слеза или альбуцид и одновременно применяли блефарошампунь для гигиены и блефарогель 1, 2 — для массажа век.

Результаты

Срок наблюдения составил 12 мес, из которых 5 мес отводилось на лечение. В 1-й группе отмечалось более быстрое нарастание эффекта, в течение 3—3,5 мес приводившее к клинической ремиссии с сохранением стойкого эффекта после лечения. В 1-й группе параметры по ШДОР после 1 мес терапии снизились до 9 у пациентов со средней степенью тяжести, и до 12 — при тяжелой степени; в конце курса лечения показатели по ШДОР достигали 2 баллов в обеих группах. К концу 5-го месяца лечения показатели по ДИКЖ достигали 3 баллов по всем подгруппам, как у мужчин, так и у женщин. В то же время во 2-й и 3-й группах в первые месяцы клинический эффект был менее выраженным, поэтому для достижения клинической ремиссии потребовалось более длительное лечение (4—5 мес). При этом пациенты субъективно не отмечали побочных эффектов. Показатели во 2-й и 3-й группах были сопоставимы и к концу 1-го месяца лечения по ШДОР в группе средней степени тяжести составили 11 баллов, а в группе с тяжелой степенью — 15; к концу 5-го месяца лечения в обеих группах данный показатель соответствовал 3 баллам (см. рисунок). Показатели по ДИКЖ к концу 5-го месяца лечения соответствовали 4 баллам по всем группам как среди мужчин, так и среди женщин.

Объективные побочные явления по группам были равнозначны. Отмечались невыраженная сухость кожи (22 случая, 42,3%), хейлит (2 случая, 3,9%). Основываясь на результатах анкетирования пациентов, можно предположить, что все побочные действия были связаны с индивидуальными особенно-



Показатели по ШДОР.

стями кожи и другими факторами, не связанными с приемом *Акнекутана*. У 2 (3,9%) пациентов во время лечения отмечались динамические изменения ряда биохимических показателей крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), в целом по группе они были статистически недостоверны и при контрольном исследовании оказались в пределах нормы. У пациентов 1-й группы улучшение в клинической картине наступало обычно через 1 мес лечения, с каждым месяцем становилось более выраженным и продолжалось после отмены препарата. Во 2-й и 3-й группах улучшение отмечалось, как правило, к концу 2-го — началу 3-го месяца, хороший клинический результат наблюдались в среднем после 4,5—5 мес лечения.

При клинической оценке эффективности лечения розацеа выявлена достоверно положительная динамика клинических проявлений в разной степени выраженности в зависимости от дозирования изотретиноина (*Акнекутана*) у всех больных. Эффективность терапии при дозе 16 мг/сут была более выраженной, клиническое выздоровление достигалось быстрее, нежелательные явления нивелировались наружными средствами и не доставляли пациентам дискомфорта.

Рецидивы заболевания в течение последующих 7 мес наблюдения после проведенного курса лечения не зарегистрированы. Для профилактики заболевания пациентам было рекомендовано использовать специальные очищающие средства, а также средства ухода, например крем сенсибио AR или гель демотен.

Заключение

В результате проведенного исследования было показано, что изотретиноин на базе технологии Lidose (*Акнекутан*, АО Jadran) является эффективным средством для лечения пациентов с торпидными формами розацеа. Наилучший результат был достигнут в 1-й группе, где для лечения использовали следующую схему: *Акнекутан* по 16 мг ежедневно до достижения клинического выздоровления с последующим переходом на 8 мг/сут или по 16 мг 1 раз в 2 сут. У пациентов этой группы наблюдалась более быстрая положительная динамика клинической картины в ответ на лечение. Показатели ДИКЖ и ШДОР в 1-й группе были ниже как через 1 мес, так и после окончания лечения, чем таковые в двух других группах. Применяемый в 1-й месяц анксиолитик небензодиазепинового ряда положительно влиял как на общий эмоциональный фон пациентов, так и на показатели ДИКЖ, особенно в первые недели лечения, пока эффект от изотретиноина был не столь очевиден. Рецидивов заболевания в последующие месяцы наблюдения ни в одной из групп зарегистрировано не было, поэтому в выборе режима дозирования «малых доз» врач может опираться на свои предпочтения с учетом переносимости этих доз пациентами и в соответствии со своим опытом. Согласно результатам проведенного исследования *Акнекутан* может быть рекомендован пациентам с тяжелыми, рецидивирующими и торпидными формами розацеа как препарат выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Berg M., Liden S.* An epidemiological study of rosacea. Acta Dermatol Venerol 1989; 69: 5: 419—423.
2. *Millikan L.E.* Rosacea as an inflammatory disorder: a unifying theory? Cutis 2004; 73: 1: 5—8.
3. *Бобров В.М.* Розовые угри носа, осложненные демодикозом. Вестн дерматол и венерол 1994; 4: 43—44.
4. *Aziz N., Khachemoune A.* A man with changes on nose. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 551—553.
5. *Рыжкова Е.И.* Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1987.
6. *Середнякова Н.И.* Ультраструктура эндотелиоцитов капилляров кожи в норме и при розацеа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1987.
7. *Sobye P.* Aetiology and pathogenesis of rosacea. Acta Derm Venerol 1950; 30: 2: 137—140.
8. *Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др.* Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа. Вестн дерматол и венерол 1999; 6: 28—30.
9. *Borrie P.* The state of the blood vessels of the face in rosacea. Br J Dermatol 1955; 67: 1: 5—8.
10. *Kogan B.G., Stepanenko V.I., Gorgol V.T., Pavlyshin A.V.* Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicoses, perioral dermatitis and acne disease. Eur Acad Dermatol Venerol 2003; 15: 3: 165.
11. *Карлова В.В., Ворушилина И.Е., Чеботарев В.В., Попов С.П.* Пилобакт в терапии больных розацеа. Сиб журн дерматол и венерол 2005; 6: 33—34.

12. *Адаскевич В.П., Дуброва В.П.* Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога). Рос журн кож вен бол 2003; 1: 52—56.
13. *Rebora A., Drago F., Picciotto A.* Helicobacter pilori in patients with rosacea. Am J Gastroenterol 1994; 89: 9: 1603—1604.
14. *Parish L.C., Witkowski J.A.* Acne rosacea and Helicobacter pilori betrothed. Int J Dermatol 1995; 34: 4: 237—238.
15. *Потекаев Н.Н.* Розацеа (этиология, клиника, терапия). М: Бином — Ст-Петербург: Невский Диалект 2000; 15—22.
16. *Быстрицкая Е.А., Быстрицкая Т.Ф., Чернакова Н.Н.* Комплексный подход к лечению розацеа, демодикоза и акне у пациенток средней возрастной группы. Клин дерматол и венерол 2006; 4: 29—31.
17. *Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D.* Rosacea. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 3: 327—341.
18. *Rebora A.* The red face: rosacea. Clin Dermatol 1993; 11: 2: 225—237.
19. *Litt J.Z.* Steroid-induced rosacea. Am Fam Physician 1993; 48: 1: 67—71.
20. *Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al.* Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 4: 584—587.
21. *Powell F.C.* Rosacea and the pilosebaceous follicle. Cutis 2004; 74: 3: Suppl: 9—12.
22. *Hu Q., Wang Y., Tong L.* Relationship between the Demodex and bacteria infection in human rosacea. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi 2004; 22: 1: 50—53.
23. *Адаскевич В.П.* Акне вульгарные и розовые. М: Медицинская книга — Н. Новгород: НГМА 2003; 77—90.
24. *Powell F.C.* Clinical practice. Rosacea. N Engl J Med 2005; 352: 8: 793—803.
25. *Plevig G., Kligman A.M.* Acne and rosacea. 3 ed. Berlin (Germany): Springer-Verlang 2000; 460.
26. *Адаскевич В.П.* Диагностические индексы в дерматологии. М: Медицинская книга 2004; 164.
27. *Baker B.* San Francisco Bureau. Skin & Allergy News 1999; 30: 12: 23.
28. *Erdogan F.G., Yurtsever P., Aksoy D., Eskioglu F.* Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. Arch Dermatol 1998; 134: 7: 884—885.
29. *Hoting E., Paul E., Plewig G.* Treatment of rosacea with isotretinoin. Int J Dermatol 1986; 25: 10: 660—663.
30. *Hofer T.* Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 2: 204—205.