

15. Mougey E., Feng H., Irvin C. et al. Montelukast plasma concentration associates with a common SNP on SLC02B1 // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008; 83: 67.

16. Tantisira K., Lake S., Silverman E. et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // Hum. Mol. Genet. – 2004; 13: 1353–9.

17. Tantisira K., Lazarus R., Litonjua A. et al. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // Pharmacogen. Genomics. – 2008; 18: 733–7.

18. Taylor D., Drazen J., Herbison G. et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta (2) adrenoceptor polymorphism // Thorax. – 2000; 55 (9): 762–7.

19. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // Nat. Rev. Immunol. – 2008; 8: 169–82.

#### RESISTANCE TO THERAPY FOR UNCONTROLLED ASTHMA: GENETIC ASPECTS

**O. Pozdnyakova**, Candidate of Medical Sciences; **A. Bayda**, MD; Professor **V. Baturin**, MD

Stavropol State Medical University

Genetic and pharmacogenetic studies allow one to create marker profiles of the severe course of uncontrolled asthma, to predict the efficiency of therapy with glucocorticosteroids,  $\beta_2$ -agonists, and leukotriene receptor antagonists, and to improve the principles of individual anti-inflammatory therapy.

**Key words:** uncontrolled asthma, glucocorticosteroids,  $\beta_2$ -agonists, leukotriene receptor antagonists.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОТРЕТА У БОЛЬНЫХ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМИ И ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ АКНЕ

**С. Остапенко**

Медико-санитарная часть №5, Самара

**E-mail:** lanaost@mail.ru

*Сотрет (изотретиноин) – эффективное медикаментозное средство для системной терапии акне, действующее на все основные звенья патогенеза заболевания: образование кожного сала, комедогенез, колонизацию *Propionibacterium acnes*. Прием препарата рекомендуется при среднетяжелых и тяжелых формах акне, высокой степени рубцевания, отсутствии эффекта традиционных методов лечения.*

**Ключевые слова:** акне, системные ретиноиды, Сотрет.

**А**кне (вульгарные угри) – хроническое кожное заболевание, которое является самой распространенной дерматологической патологией в подростковом периоде. В 30% случаев угревая сыпь сохраняется и в зрелом возрасте. Более чем в 1/3 случаев это заболевание требует длительного лечения.

Наиболее часто при акне поражаются лицо и верхняя часть шеи, но в процесс могут быть вовлечены также грудь, спина и плечи. На коже появляются элементы сыпи – папулы, пустулы, кисты и др. В лечении акне используют местные бактерицидные средства (при легких формах – препараты, содержащие бензоилпероксид, менее эффективен триклозан), антибиотики (наружно применяются доксицилин, эритромицин, клиндамицин, спирамицин или антибиотики тетрациклинового ряда). У женщин эффективна гормональная терапия акне – применяют комбинированные препараты эстрогена и прогестогена. Наиболее эффективен ципротерон в сочетании с эстрогеном; можно использовать спиронолактон (особенно у больных с синдромом поликистоза яичника, а также локальные инъекции кортизона). В настоящее время разрабатываются новые концепции и перспективы в лечении акне, предусматривающие возможность использования генетических методов лечения. Ученые ищут возможные гены, ответственные за данную патологию; планируется также использование фагов, элиминирующих бактерии.

Ретиноиды – производные (изомеры) витамина А (третиноин, изотретиноин, адапален, тазаротен) влияют на жизненный цикл клеток кожи и таким образом нормализуют кератинизацию и десквамацию эпителиальных клеток. Для местного применения используют гели, содержащие ретиноиды: Эффзел (адапален и бензоила пероксид, оказывающий противомикробное действие и не вызывающий резистентности), Клензит (адапален), Изотрексин (включающий изотретиноин и антибиотик эритромицин). Показано, что эритромицин в сочетании с изотретиноином эффективен против эритромицинрезистентных штаммов *Propionibacterium acnes*, однако препараты с адапаленом (по данным Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) являются препаратами 1-го выбора при лечении акне.



# Сотрет

Изотретиноин

**RANBAXY**  
Trusted medicines. Healthier lives

*Сотрет изъяны...*

**Лечение тяжелых  
и не поддающихся другим  
видам терапии форм акне**



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ  
О ПРЕПАРАТЕ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Для терапии тяжелых и резистентных форм акне ретиноиды применяют внутрь. Синтетическое производное витамина А — изотретиноин (13-*cis* ретиновая кислота, Сотрет) признано самым эффективным средством для системного лечения акне. Оптимальной ежедневной дозой считается 0,5 мг на 1 кг массы тела; при приеме лекарства в такой дозировке улучшение наблюдается уже через 2–4 нед. Реакция на терапию примерно у 50% пациентов сопровождается кратковременным ухудшением состояния кожи, связанным с высвобождением филаментов и воспалительным преобразованием комедонов. Повышение дозы до 1 мг/кг показано при тяжелой себорее, выраженном конглобатном акне или при локализации акне на туловище. Более низкие суточные дозы (0,2 мг/кг) также эффективны, однако необходима более длительная терапия, иначе количество рецидивов существенно увеличивается.

Изотретиноин является единственным терапевтическим средством лечения акне, которое влияет на 4 главных звена патогенеза заболевания: себорею, нарушения ороговения, воспаление и размножение бактерий *P. acnes*. Он интенсивно снижает секрецию сальных желез, одновременно уменьшая их, причем не обладает гормональным эффектом. Препарат устраняет инфраинфундибулярный ретенционный гиперкератоз и оказывает противовоспалительное действие. Кроме того, он подавляет бактериальную кожную флору в рамках себостатического эффекта, не обладая антибактериальной активностью. Изотретиноин также характеризуется иммуномодулирующими свойствами.

При акне происходят качественные и количественные изменения продукции кожного сала сальными железами и нарушения кератинизации в сально-волосяных протоках. Эти процессы контролируются нейрогуморальными механизмами. Среди гормональных нарушений наиболее важен уровень продукции андрогенов в организме. В результате возросшего влияния андрогенов на сально-волосяные фолликулы в андрогензависимых участках кожного покрова (лицо, спина, грудь, плечи) отмечаются избыточная продукция кожного сала в сальных железах, а также повышенная адгезия корнеоцитов, выстилающих сально-волосяные протоки, что затрудняет их десквамацию в просвет протока. Эти нарушения влекут за собой замедление или прекращение перемещения кожного сала и ороговевших клеточных масс по протоку. В результате происходит его закупорка, что клинически проявляется формированием открытых и (или) закрытых комедонов. В таких условиях создается благоприятная среда для роста и размножения бактериальной флоры (*P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis*), что, в свою очередь, способствует развитию реактивного и иммунного воспаления в окружающей дерме. Клинически это проявляется образованием воспалительных элементов акне разной степени тяжести (папулы, пустулы, узлы, кисты, конглобатные, абсцедирующие, флегмонозные угри).

Нами изучена эффективность изотретиноина (Сотрета) как препарата для системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Под наблюдением находились 18 пациентов с акне. Диагностическое обследование включало:

- выяснение анамнеза заболевания (наследственная предрасположенность; длительность заболевания; факторы, обострившие или спровоцировавшие появление угревой сыпи; предшествующая терапия акне; сопутствующая кожная и соматическая патология);
- клиническую оценку с определением формы и тяжести течения заболевания на основе анализа патологических элементов, их количества и локализации;

- выявление осложнений в виде рубцевания и пигментации кожи.

Дополнительно проводили: общий анализ крови; биохимический анализ крови (содержание билирубина, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, липидов, триглицеридов аланин- и аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, глюкозы); у женщин — тест на беременность.

Больные были в возрасте от 19 до 26 лет: 8 пациентов мужского пола (2 больных — от 19 до 20 лет; 1 — 20 лет; 2 — 22 лет; 2 — 23 года и 1 — 25 лет) и 10 — женского (3 — в возрасте 19 лет; 2 — 20 лет; 2 — 21 года; 1 — 23 лет и 2 — 26 лет).

Длительность акне от 2 до 3 лет отмечалась у 5 пациентов; в пределах 4–6 лет — у 8; в 5 случаях угри существовали около 10 лет. На сезонное обострение акне (ухудшение состояния кожи в зимнее время) указали 12 больных.

Генетическая предрасположенность к заболеванию отмечена у 11 пациентов: у 4 обследованных акне страдала мать, у 3 — отец, у 2 — сестра и у 2 — брат. Обострение угревой сыпи на фоне нервно-психических перегрузок отметили 4 пациента, после переохлаждения — 2, в результате погрешностей в диете — 5.

Лекарственная аллергия в анамнезе отмечена у 2 обследованных: соответственно на пенициллин и сульфадиметоксин. Сопутствующие кожные проявления в виде себореи зарегистрированы у 5 больных (у 2 — выраженная себорея волосистой части головы), ладонно-подошвенного гипергидроза — у 3, атрофических полос — у 4, отека Квинке — у 1. Сопутствующая соматическая патология: хронический гастрит (у 4), хронический дуоденит (у 1), миопия средней степени (у 1), киста яичника и диффузный зоб (у 1), поликистоз (у 2 больных).

Клиническая картина заболевания включала невоспалительные (открытые и закрытые комедоны) и воспалительные элементы в виде папул, пустул, конглобатных, абсцедирующих и узловато-кистозных акне. Узловато-кистозная форма была зарегистрирована у всех пациентов, папулопустулезная — у 9, конглобатная — у 8 и абсцедирующая — у 5 пациентов. Высыпания у больных локализовались на лице, шее, спине; на груди угревая сыпь была у 9, на верхних конечностях в области плеч — у 7 пациентов. Среднее количество патологических элементов составляло: на коже лица — 25,1 на площади 5×5 см, на коже спины — 39,2 на площади 20×20 см. Распространенное поражение наблюдалось у 7 больных. Среднетяжелое течение акне зафиксировано у 10 пациентов, тяжелое — у 5, очень тяжелое — у 3. Осложнения в виде эскориаций были у 2, атрофических рубцов — у 10, индуративных рубцов — у 7 обследованных. У 6 пациентов отмечены келоидные рубцы, в том числе на лице. Дисхромия была представлена в виде как гиперпигментации (у 10), так и гипопигментации (у 8). Среднее количество атрофических рубцов на коже спины составляло 44, индуративных — 30. Все угревые высыпания отнесены к конституциональным юношеским угрям, а осложненные эскориациями акне у 2 пациентов — к эскориированным.

Предшествующая терапия акне включала системное лечение до 1 мес доксициклином (у 5), рифампицином (у 1), витаминами группы В (у 3); крем Ретин А местно применяли 3 пациента, растворы салициловой кислоты — 4, гель бензоилпероксид — 6, солнцезащитные кремы — 3. Таким образом, 6 больных никогда не использовали системных препаратов для лечения акне. У 2 пациентов отмечен раздражающий эффект Ретина А и у 4 — салициловой кислоты (жжение и зуд).

Основными критериями для выбора Сотрета в качестве препарата для системной терапии были:

- среднетяжелое, тяжелое и очень тяжелое течение акне;
- тяжелые формы угревой сыпи (узловатокистозная, конглобатная, абсцедирующая) с распространенной и генерализованной локализацией патологических элементов;
- высокая частота рубцевания, в том числе наличие келоидных рубцов;
- отсутствие выраженного эффекта от предыдущего лечения акне с использованием системных антибиотиков и комбинированной местной терапии.

Сотрет назначали с учетом массы тела пациента из расчета 0,5 мг/кг/сут, что составляло 20–40 мг/сут. Длительность курса терапии – от 5 до 8 мес (в зависимости от выраженности клинического эффекта). Больным, которые применяли препарат более 2 мес, снижали дозу на 0,1 мг/кг в сутки ежемесячно. До начала лечения и ежемесячно в процессе терапии проводили клинико-лабораторный мониторинг биохимических показателей сыворотки крови для исключения лабораторных признаков заболеваний печени, почек, гиперлипидемии, сахарного диабета.

В зависимости от клинических проявлений акне в качестве местных препаратов 6 пациентов использовали крем Скинорен, 12 – гамма-эфакар, 16 – солнцезащитный крем с фактором защиты 50.

Клинический контроль проводили ежемесячно с учетом уменьшения количества патологических элементов, а также снижения степени тяжести акне и выраженности рубцовых изменений.

У всех пациентов наблюдались побочные эффекты в виде сухости кожи, слизистых оболочек глаз, губ. Однако эти явления легко устранялись с помощью увлажняющих кремов. У 2 пациентов в 1-й месяц приема Сотрета появились носовые кровотечения, но после снижения дозы препарата они прекратились. Клиническое улучшение было достигнуто у всех пациентов уже через 1 мес после начала приема Сотрета с регрессом патологических элементов на 30–35%. После 2 мес лечения наблюдался значительный эффект с регрессом патологических элементов на 55–60%. У 4 пациентов с тяжелым течением акне улучшение на 70–75% наступило через 3 мес терапии. У 9 пациентов (у 3 – очень тяжелое течение и у 6 – тяжелое) прием препарата был продлен до 8 мес. Клинический эффект в виде улучшения в этой группе составил 80%. Кроме уменьшения количества элементов, снижались частота и выраженность рубцовых изменений, а также степень тяжести акне (см. рисунок).

Полученные результаты показали, что изотретиноин (Сотрет) оказывает выраженное себостатическое действие



Проявления акне у больной В., 26 лет (тяжелые папулопустулезные акне, III степень тяжести): а – до лечения; б – в ходе терапии; в – после лечения

и уменьшает количество *P. acnes*. Подавление секреции кожного сала (на 85%) происходит за счет сокращения размеров сальной железы (на 50–90%), снижения выраженности воспалительной реакции в этой области. Плотность заселения бактериями *P. acnes* сально-волосяного аппарата уменьшается на несколько порядков. Изотретиноин снижает сцепление кератиноцитов в сальных фолликулах, препятствуя таким образом формированию микрокомедонов, инициирующих воспалительный процесс.

Таким образом, Сотрет (изотретиноин) является эффективным медикаментозным средством для системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Препарат действует на все основные звенья патогенеза акне – образование кожного сала, комедогенез, колонизацию *P. acnes*.

Прием Сотрета рекомендуется при среднетяжелых и тяжелых формах акне, высокой степени рубцевания, отсутствии значительного клинического эффекта традиционных методов лечения угревой сыпи.

#### Рекомендуемая литература

1. Бакстон П. Дерматология. М.: БИНОМ, 2005; с. 69–73. ISBN 5-9518-0109-5 (рус.) ISBN 0-7279-1696-3 (англ.).
2. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые / М.: Медкнига, Н. Новгород, НГМА, 2003.
3. Российское общество дерматовенерологов. Акне. Клин. рекоменд. Под ред. А.А. Кубановой / М.: ДЭК-Пресс, 2010.
4. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы / М.: Ютком, 2009; 288 с.
5. Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского / СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008; 632 с.

#### EXPERIENCE WITH SOTRET IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE ACNE S. Ostapenko

Medical Sanitary Unit Five, Samara

*Sotret (isotretinoin) is an effective medication for systemic therapy of acne, which acts on the basic components of the pathogenesis of the disease: sebum production, comedogenesis, and P. acnes colonization. The drug is recommended in cases of moderate-to-severe acne, high scarring, and ineffective traditional treatments.*

**Key words:** acne, systemic retinoids, Sotret.