

Р.Р. Яремкевич<sup>1</sup>, Ю.В. Андрашко<sup>2</sup><sup>1</sup> Лікувально-діагностичний центр «Асклепій», Ужгород<sup>2</sup> Ужгородський національний університет

## Ретиноїдофобія — основні аспекти проблеми та факти доказової медицини як інструмент для її вирішення

Огляд присвячено проблемі фобії використання системних ретиноїдів у лікуванні пацієнтів з акне та має на меті надати лікарям-дерматологам необхідну інформацію для ефективного вирішення цієї проблеми. У статті описано наукові факти доказової медицини, які допоможуть лікарю дати аргументовані відповіді на найчастіші запитання пацієнтів перед призначенням курсу системних ретиноїдів.

Системна терапія ізотретиноїном залишається золотим стандартом у лікуванні пацієнтів з тяжкими формами акне. Лише всебічне лікарське інформування пацієнтів про усі можливі побічні ефекти внаслідок застосування ізотретиноїну зможе попередити розвиток ретиноїдофобії.

### Ключові слова

Системні ретиноїди, ізотретиноїн, лікування акне, ретиноїдофобія.

Системні ретиноїди обґрунтовано вважають «золотим стандартом» терапії тяжких форм вугрової хвороби, проте лише близько 30% пацієнтів погоджуються на лікування під час першого візиту, приблизно 30% — категорично відмовляються від нього, а решта (40%) — починають застосовувати ретиноїди, лише отримавши незадовільні результати після терапії менш ефективними, проте, на їхню думку, більш безпечними препаратами (антибіотики, топічні засоби та ін.). Основною причиною «ретиноїдофобії», на нашу думку, є дезінформованість населення внаслідок повної відсутності цензури публікацій медичного характеру в інтернет-просторі. Налякані пацієнти відкидають саму лише думку про ретиноїди при озвученні лікарем варіантів терапії, а аргументовано переконати їх у протилежному вдається не кожному спеціалісту. Важливу роль у прийнятті рішення пацієнтом щодо вибору терапевтичної методики без сумніву відіграють авторитет та клінічний досвід лікаря.

У цій статті описано наукові факти доказової медицини, які допоможуть лікарю дати аргументовані відповіді на найчастіші запитання пацієнтів перед призначенням курсу системних ретиноїдів.

Ретиноїди — це похідні сполуки природного вітаміну А, а також синтетичні аналоги, які вияв-

ляють аналогічні фармакологічні властивості. Природні ретиноїди людина отримує з їжею, в той час як синтетичні — дослідники синтезують для спеціальних терапевтичних цілей, щоб чітко визначити їхню дозу і знизити до мінімуму ризик розвитку побічних ефектів, а також максимально оптимізувати дію препаратів [15].

Найбільш ефективним та найчастіше використовуваним у терапії акне є природний системний ретиноїд — ізотретиноїн, впроваджений в дерматологічну практику та одобрений US Food and Drug Administration (FDA) для лікування пацієнтів з тяжкими формами акне ще у 1982 р. До сьогодні ізотретиноїн залишається єдиним препаратом, здатним впливати на усі найважливіші етіологічні чинники вугрової хвороби. Коригуючи цикл клітинного росту та диференціації, пригнічуючи секрецію сальних залоз та, як наслідок, знижуючи колонізацію протоки сальної залози бактеріями *Propion bacterium acne*, а також виявляючи протизапальні властивості, ізотретиноїн при системному застосуванні дає змогу ефективно позбутись навіть дуже тяжких форм акне [17].

Кому показаний системний ізотретиноїн? Кожному пацієнтові з тяжкою формою акне необхідно терміново призначати системний курс

ізотретиноїну, що дасть змогу попередити появу масштабних ділянок рубців «постакне», значно знизити психологічне навантаження та завдяки цьому покращити якість його життя. Згідно з останніми гайдлайнами та рекомендаціями з терапії акне системний курс ретиноїдів слід призначати не лише при тяжких формах акне, а й при менш виражених станах, що не піддаються терапії топічними препаратами та/або системними антибіотиками, а також у випадках вираженого рубцювання або за наявності у пацієнта психологічних проблем [15, 24]. Крім того, важливу роль у виборі системної терапії ізотретиноїном відіграє наявність екстрафасціальних виявів акне на ділянках грудей та спини. Відповідно до European Directive for prescribing systemic isotretinoin не рекомендовано призначати системний ізотретиноїн дітям до 12 років, проте навіть у пацієнтів дитячого віку з вираженою клінічною картиною акне необхідно розглядати системний ізотретиноїн як препарат вибору [6, 15, 18, 24].

Дуже часто лікарі-дерматологи стикаються з проблемою отримання від батьків дозволу на лікування їхніх дітей системними ретиноїдами. При тяжких виявах акне затримка початку ефективної терапії лише погіршує прогнози як щодо психологічного розвитку дитини, так і косметичних дефектів після перенесеної хвороби. Згідно з даними статистики підлітки, яким батьки дають право самостійного вибору терапії, більш схильні, ніж дорослі, до погодження на лікування системними ретиноїдами після надання лікарем інформації про усі можливі побічні ефекти. Натомість пацієнти із так званим *acne tarda* — пізнім акне, що вперше виявилось у віці старше 25 років, у короткі терміни після його появи, зазвичай погоджуються на лікування системними ретиноїдами вже під час першого візиту до лікаря. Найбільш часті та безпелеційні відмови звучать від дорослих пацієнтів (> 25 років) із тривалим перебігом захворювання, що почалось ще у підлітковому віці. Психотерапевти пояснюють такий феномен своєрідним страхом перед повним вирішенням цієї проблеми. Такі пацієнти здебільшого на підсвідомому рівні після висловленої лікарем пропозиції назавжди позбутися вугрової хвороби займають контрпозицію і категорично відмовляються від терапії. Лише злагоджена співпраця дерматолога та психотерапевта може допомогти у таких випадках.

Типові побічні ефекти внаслідок застосування ізотретиноїну можна розділити на дві групи: часті тимчасові прогнозовані — ті, що не залежать від особистої участі хворого, виявляються

у більшості з них протягом курсу лікування та зникають без наслідків після зниження дози або припинення терапії (сухість шкіри, лущення та тріскання губ, загострення клінічних виявів хвороби на початку терапії, носові кровотечі від пересихання слизової оболонки, біль у суглобах у разі застосування препарату у високих дозах або при значних фізичних навантаженнях та ін.) і до появи яких обов'язково потрібно підготувати пацієнта, призначивши йому відповідний режим, догляд за шкірою чи слизовими оболонками ще до початку лікування, та прогнозованими, що виявляються значно рідше та безпосередньо залежать від дій пацієнта (сонячні опіки, вади розвитку плода у разі настання вагітності під час курсу терапії).

Багатьох пацієнтів лякає тривалість курсу лікування системним ізотретиноїном (у середньому від 6 до 9 міс залежно від маси тіла, ступеня тяжкості захворювання та вираженості побічних ефектів, які можуть потребувати корекції дозування). Проте лише застосування препарату в повній курсовій дозі, яку розраховував досвідчений лікар, може гарантувати стійкість клінічного ефекту та низький ризик рецидиву.

За рекомендаціями робочої групи American academy of dermatology з розробки останнього гайдлайну для терапії акне ініціальна добова доза ізотретиноїну має становити 0,5 мг/кг із подальшим її підвищенням до 1 мг/кг за умови відсутності побічних ефектів препарату. Кінцева кумулятивна доза по завершенні курсу повинна становити 120–150 мг/кг [12].

Згідно із European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne оптимальною для терапії тяжкого папуло-пустульозного та помірного кістозного акне є добова доза 0,3–0,5 мг/кг; для конглобатного акне —  $\geq 0,5$  мг/кг з мінімальною тривалістю терапевтичного курсу 6 міс [20].

Однак за результатами клінічних досліджень встановлено, що добова доза ізотретиноїну 1 мг/кг за ефективністю очищення від вогнищ акне аналогічна 0,1 мг/кг, але зі значно вираженими побічними ефектами [14]. Отже, ефективність терапії та частота рецидивів не залежать від добової дози ізотретиноїну, а на вибір добової дози більшою мірою впливає вираженість побічних ефектів терапії, ніж тяжкість клінічних виявів вугрової хвороби. Отже, добова доза ізотретиноїну може бути знижена, проте тривалість лікування таких пацієнтів значно збільшується, що зумовлено необхідністю досягнення рекомендованої курсової дози.

На сьогодні єдиним доказовим методом зниження добової та кумулятивної доз ізотретиноїну без впливу на ефективність лікування та

частоту рецидивів є використання ізотретиноїну за технологією Lidose®, яка дає змогу знизити курсову дозу препарату на 20% (100–120 мг/кг) за повного збереження його ефективності. Окрім того, при застосуванні ізотретиноїну Lidose® знижується ризик розвитку побічних ефектів [1].

Таким чином, ізотретиноїн Lidose®, з огляду на його високу ефективність та покращений профіль безпеки, надає нові можливості терапії тяжких і резистентних форм акне. Найважливіші чинники, що впливають на частоту рецидивів акне після терапії ізотретиноїном:

- припинення терапії до повного очищення шкіри від елементів висипки вугрової хвороби;
- форми акне із множинними макрокомедонами (діаметром > 1 мм);
- тяжкі клінічні форми акне;
- виражена себорея обличчя після закінчення курсу лікування;
- куріння;
- вік до 14 років;
- вік старше 25 років у поєднанні із жіночою статтю;
- синдром полікістозу яєчників.

Ці чинники також асоціюються із повільною відповіддю на терапію або резистентністю до ізотретиноїну. Однією із частих причин рецидиву акне після курсу терапії ізотретиноїном є розвиток психологічної залежності пацієнта від застосування препарату [13, 14].

Ще одна часта причина рецидивів та повільної відповіді на терапію ізотретиноїном – неправильне застосування препарату. Ізотретиноїн є високоліпофільною сполукою та найкраще засвоюється із травного тракту під час їди, особливо з елементами рослинних та тваринних жирів. У разі прийому натще всмоктується менше 50% препарату, що суттєво впливає на кінцевий результат лікування. Перед початком терапії пацієнта необхідно проінструктувати щодо прийому препарату під час їди [5, 12].

Окремої уваги заслуговує ізотретиноїн, створений за інноваційною технологією Lidose®, що забезпечує його повноцінне засвоєння натще. В цій технології використовують ліпідні агенти для скріплення ліпофільних препаратів і створення оптимального середовища для абсорбції діючої речовини. Отже, одобрений FDA ізотретиноїн Lidose® дає змогу підтримувати його більш стійкий рівень у плазмі крові під час лікування, нівелюючи необхідність прийому препарату під час їди [5].

В Україні єдиним лікарським засобом ізотретиноїну, синтезованим за технологією Lidose®, є препарат бельгійського виробництва під брендовою назвою «Акнетін®». Для полег-

шення роботи лікаря також розроблено електронний онлайн-калькулятор розрахунку дози препарату «Акнетін®», доступний для використання за посиланням <http://acnetnet.com.ua>.

Надмірна кількість вітаміну А в організмі жінки може спричинити викидень або розвиток вади плода (найчастіше уражаються обличчя, нервова та серцево-судинна системи), що є несумісна із життям після народження. Найвищий ризик розвитку цих серйозних побічних ефектів припадає на I триместр вагітності. Похідні вітаміну А впливають безпосередньо на процеси диференціації тканин плода в основному за рахунок активації транскрипції в генетичному матеріалі і при цьому абсолютно не чинять дії на репродуктивну систему жінки. Отже, міф про безпліддя та інші проблеми фертильності після закінчення курсу застосування системного ізотретиноїну залишається лише міфом. Відповідальність за розвиток таких побічних ефектів лежить безпосередньо на пацієнці та її партнерові, які повинні ретельно дотримуватись вказівок лікаря стосовно контрацепції протягом усього курсу лікування та як мінімум 1 міс по його завершенні. Усі лікарі та пацієнти, які задіяні в терапії системним ізотретиноїном, повинні бути ознайомлені із програмою управління ризиками iPLEDGE (<https://www.ipleadepro.com/iPledgeUI/aboutProgram.u>), спрямованою на превенцію впливу ізотретиноїну в період вагітності.

У чоловіків препарати цієї групи не впливають на процеси сперматогенезу, тому їм не слід побоюватись за майбутнє потомство [3, 7, 10, 21].

За винятком кількох випадків індивідуальної гострої реактивності з боку печінки, описаних у літературних джерелах, ізотретиноїн, на відміну від інших ретиноїдів (etretinate, acitretin), не виявляє гепатотоксичності і абсолютно безпечний у разі тривалого використання, а регулярний моніторинг лабораторних показників функцій печінки та стану ліпідного обміну дає змогу вчасно скоригувати дозу препарату або взагалі його відмінити.

Відхилення від норми показників печінкових проб спостерігається менше ніж у 15% пацієнтів та зазвичай має безсимптомний перебіг. У більшості випадків ці зміни є перехідними та нормалізуються навіть у разі продовження терапевтичного курсу. Точний механізм підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові під дією ізотретиноїну невідомий, проте простежується чітка залежність частоти виникнення цього побічного ефекту від застосування препарату у високих дозах. Отже, підвищення показників печінкових проб є дозозалежним,

проте не завжди потребує корекції добової дози чи відміни препарату. Однак підвищення рівнів амінотрансфераз *de novo* в 5 разів від верхньої межі норми є прямим показанням до тимчасової відміни препарату та направлення пацієнта для дообстеження у гастроентеролога [7, 11, 16, 22].

Базові лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, печінкові проби, ліпідограма) і регулярний лабораторний моніторинг (печінкові проби та ліпідограма: один раз на місяць або один раз на 2 міс для пацієнтів із показниками без відхилень від норми за результатами базового обстеження та без обтяженого анамнезу; обстеження один раз на 2 тиж або частіше — для пацієнтів із обтяженим анамнезом, захворюваннями печінки або відхиленнями показників лабораторних досліджень за даними базового обстеження) є обов'язковими під час курсу терапії ізотретиноїном [19].

Однією із найчастіших фобій пацієнтів перед прийомом системного ізотретиноїну є побоювання щодо збільшення маси тіла, і хоча ретиноїди можуть впливати на ліпідний обмін організму, у пацієнтів, яким проводили системну терапію ізотретиноїном, не було виявлено змін індексу маси тіла [4].

Надлишок вітаміну А в організмі, хоча й з дуже низькою частотою, проте може спровокувати нейропсихічні побічні ефекти, зокрема депресивні стани та вкрай рідко — суїцидальні думки. Саме тому дерматолог повинен лікувати не лише проблеми шкіри, а й приділяти увагу психологічному стану пацієнта, та, за необхідності, підключати до терапевтичного процесу психіатра. Особлива увага з боку лікаря та найближчого оточення пацієнта необхідна в період прогнозованого загострення, коли через погір-

шення зовнішнього вигляду може різко знижуватись соціальна активність [2, 12].

Окрім загострення клінічних виявів, негативний вплив на психологічний стан пацієнта має ще один прогнозований побічний ефект ретиноїдів — порідіння та стоншення волосся. Точні механізми розвитку ретиноїд-спровокованого випадіння волосся до кінця невідомі, проте можна припустити, що в такому процесі відіграє роль властивість похідних вітаміну А впливати на процеси диференціації та апоптозу клітин, зокрема й волосяного фолікула. Цей побічний ефект є дозозалежним і виникає здебільшого при застосуванні препарату у високих дозах. Такий вид алопеції належить до перехідної «телогенної алопеції» із нормалізацією росту волосся по закінченні курсу лікування [8, 13].

## Висновки

Системна терапія ізотретиноїном залишається золотим стандартом лікування пацієнтів з тяжкими формами акне. Лише всебічне лікарське інформування пацієнтів про усі можливі побічні ефекти внаслідок застосування ізотретиноїну може попередити розвиток «ретиноїдофобії». Використання сучасних ретиноїдів із формулою Lidose® (лікарський засіб «Акнетін®») дає змогу підвищити абсорбцію ізотретиноїну з травного тракту і знизити його кумулятивну дозу на 20% (до 100–120 мг/кг) та, як наслідок, зменшити ризик виникнення побічних ефектів при повному збереженні ефективності препарату.

Навколо будь-якого ефективного засобу завжди буде існувати безліч міфів, боротися з якими можна лише шляхом професійного консультування та постійного контролю стану здоров'я пацієнта під час курсу лікування.

*Статтю підготовлено за підтримки представництва компанії «Ядран-Галенська Лабораторія» в Україні д.д.»*

## Список літератури

1. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 89–94.
2. Bremner J.D., Shearer K.D., McCaffery P.J. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association // J. Clin. Psychiatry.— 2012.— Vol. 73, N 1.— P. 37–50.
3. Browne H., Mason G., Tang T. Retinoids and pregnancy: an update // Obstet. Gynaecol.— 2014.— Vol. 16, N 1.— P. 7–11.
4. Cemil B.C., Ayvaz H.H., Ozturk G. et al. Effects of isotretinoin on body mass index, serum adiponectin, leptin, and ghrelin levels in acne vulgaris patients // Adv. Dermatol. Allergol. Dermatol. Alergol.— 2016.— Aug.— Vol. 33, N 4.— P. 294–299.
5. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin

formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a random... — PubMed. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953888>.

6. Hodgkiss-Harlow C.J., Eichenfield L.F., Dohil M.A. Effective monitoring of isotretinoin safety in a pediatric dermatology population: A novel patient symptom survey approach // J. Am. Acad. Dermatol.— 2011.— Vol. 65 (3).— P. 517–524. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.040.
7. Fernández-Crehuet P., Fernández-Crehuet J.L., Allam M.F., Fernández-Crehuet Navajas R. Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: a comparative study // BMJ Open.— 2014.— Vol. 4 (3).— P. e004441. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004441.
8. Foitzik K., Spexard T., Nakamura M. et al. Towards Dissecting the Pathogenesis of Retinoid-Induced Hair Loss: All-Trans Retinoic Acid Induces Premature Hair Follicle Regression (Catagen) by Upregulation of Transforming

- Growth Factor- $\beta$ 2 in the Dermal Papilla // J. Invest. Dermatol.— 2005.— Vol. 1, N 124 (6).— P. 1119–1126.
9. Goulden V., Layton A.M., Cunliffe W.J. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris // Br. J. Dermatol.— 1994.— Sep.— Vol. 131, N 3.— P. 360–363.
  10. Heckel S., Favre R., Weber P., Dellenbach P. Teratogenicity of retinoids. A case and review of the literature // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).— 1993.— Vol. 22, N 1.— P. 43–47.
  11. <https://livertox.nih.gov/Isotretinoin.htm>.
  12. <https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin>.
  13. İslamoğlu Z.G.K., Altınyazar H.C. Effects of isotretinoin on the hair cycle // J. Cosmet. Dermatol.— 2018. doi: 10.1111/jocd.12800 [Epub ahead of print].
  14. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // Australas. J. Dermatol.— 2013.— Vol. 54 (3).— P. 157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x.
  15. Katsambas A., Lotti T. et al. (eds.) European Handbook of Dermatological Treatments.— 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. Available from: // [www.springer.com/us/book/9783642056574](http://www.springer.com/us/book/9783642056574).
  16. Kızılyel O., Metin M.S., Elmas Ö.F. et al. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients // Cutis.— 2014.— Vol. 94, N 5.— P. 234–238.
  17. Layton A. The use of isotretinoin in acne // Dermatoendocrinol.— 2009.— Vol. 1 (3).— P. 162–169.
  18. Layton A.M., Dreno B., Gollnick H.P.M., Zouboulis C.C. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2006.— Vol. 20, N 7.— P. 773–776.
  19. Lee Y.H., Scharnitz T.P., Muscat J. et al. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Dermatol.— 2016.— Vol. 152, N 1.— P. 35–44.
  20. Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2016.— Vol. 30, N 8.— P. 1261–1268.
  21. Soprano D.R., Soprano K.J. Retinoids as Teratogens // Ann. Rev. Nutr.— 1995.— Vol. 15, N 1.— P. 111–132.
  22. Vieira A.S., Beijamini V., Melchioris A.C. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases // An. Bras. Dermatol.— 2012.— Vol. 87, N 3.— P. 382–387.
  23. Wise E.M., Graber E.M. Clinical Pearl: Comedone Extraction for Persistent Macrocomedones While on Isotretinoin Therapy // J. Clin. Aesthetic. Dermatol.— 2011.— Vol. 4, N 11.— P. 20–21.
  24. Zaengle A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad.

Р.Р. Яремкевич<sup>1</sup>, Ю.В. Андрашко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-диагностический центр «Асклепий», Ужгород

<sup>2</sup>Ужгородский национальный университет

## Ретиноидофобия — основные аспекты проблемы и факты доказательной медицины как инструмент для ее решения

Обзор посвящен проблеме фобии использования системных ретиноидов в лечении пациентов с акне и имеет целью предоставить врачам-дерматологам необходимую информацию для эффективного решения этой проблемы. В статье описаны научные факты доказательной медицины, которые помогут врачу дать аргументированные ответы на часто задаваемые вопросы пациентов перед назначением курса системных ретиноидов.

Системная терапия изотретиноином остается золотым стандартом в лечении пациентов с тяжелыми формами акне. Только всестороннее врачебное информирование пациентов о всех возможных побочных эффектах вследствие применения изотретиноина сможет предупредить развитие ретиноидофобии.

**Ключевые слова:** системные ретиноиды, изотретиноин, лечение акне, ретиноидофобия.

R.R. Yaremkevich<sup>1</sup>, Yu.V. Andrashko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical diagnostic center «Asklepiy», Uzhgorod

<sup>2</sup>Uzhgorod National University

## Retinoids-phobia — main aspects of the problem and facts of evidence-based medicine as tool for its solution

The review focuses on the problem of phobias in the use of systemic retinoids in the treatment of patients with acne and is intended to provide dermatologists with necessary information on effective solution of this problem. The article describes scientific facts of evidence-based medicine that will help the doctor to give reasoned answers to frequently asked questions from patients before prescribing a course of systemic retinoids.

Isotretinoin systemic therapy remains the golden standard in treating patients with severe forms of acne. Only comprehensive medical information to patients about all possible side effects due to the use of isotretinoin can prevent the development of retinoids-phobia.

**Key words:** systemic retinoids, isotretinoin, acne treatment, retinoids-phobia. □

### Дані про авторів:

**Яремкевич Роман Романович**, дерматовенеролог, гол. лікар лікувально-діагностичного центру «Асклепій», Ужгород

88002, м. Ужгород, вул. Другетів, 97

E-mail: r.yaremkevych@gmail.com

**Андрашко Юрій Володимирович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології Ужгородського національного університету