

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

## Небажані явища системних ретиноїдів при лікуванні акне: чого бояться лікар і пацієнт?

З 1982 р. пероральний ізотретиноїн призначався для лікування тяжких вузлувато-кістозних форм акне, однак за останніх три десятиліття показання для його призначення істотно розширилися. Дерматологи у всьому світі стали активно використовувати ізотретиноїн при помірно виражених і навіть легких формах акне, при акне, резистентних до стандартних методів лікування, а також при наявності у пацієнта схильності до утворення рубців, що є непрямим підтвердженням того, що найчастіше користь, отримана від застосування препарату, значно вище можливого ризику побічних ефектів. Незважаючи на 38-річний досвід застосування ізотретиноїну, сьогодні деякі дерматологи невиправдано уникають призначення препарату. Аналіз літератури і власний досвід показують, що таке ставлення до терапії акне системним ізотретиноїном, як правило, пов'язано з недостатньою або неадекватною інформованістю лікарів і пацієнтів. Найбільш частою причиною, через яку системна терапія ізотретиноїном не призначається, є страх перед ризиком розвитку небажаних ефектів на тлі лікування.

Отже, метою роботи було визначення профілю і частоти побічних ефектів при лікуванні акне системним ізотретиноїном. Для цього ретроспективно було проаналізовано 76 амбулаторних карт, пацієнтів, які отримували системний ізотретиноїн у комплексній терапії акне. Серед пацієнтів були 51 жінка віком від 13 до 42 років і 25 чоловіків віком від 14 до 39 років. У якості системної терапії акне використовувався препарат «Роаккутан» («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцарія). Режим терапії препаратом «Роаккутан» був таким: перших 2 міс — 0,3–0,4 мг на 1 кг ваги тіла на добу, потім за умови нормальних біохімічних показників функції печінки, нирок, показників ліпідного і вуглеводного обміну добова доза збільшувалась із розрахунку 0,5–0,7 мг на 1 кг маси тіла пацієнта до досягнення кумулятивної дози 120 мг на кг маси тіла. У всіх хворих, які отримували для лікування акне препарат «Роаккутан», побічні ефекти переносилися добре, легко коригувались та іноді вимагали лише тимчасового зниження його добової дози. Зміни в біохімічному аналізі крові носили транзиторний характер: показники відновлювались до нормальних значень після закінчення курсу терапії.

### Ключові слова

Акне, лікування, ізотретиноїн, добова доза, «Роаккутан», небажані явища, безпека.

На сучасному етапі вже визначено терапевтичні можливості ретиноїдів, що пояснює їхнє широке застосування в офтальмології, онкології, пульмонології і гастроентерології. Найширше синтетичні аналоги вітаміну А використовують у дерматології та косметології. Препарати цієї групи показані для лікування пацієнтів із псоріазом, іхтіозом, хворобою Дар'є, хворобою Девержі, кератодермією, розацеа та іншими дерматозами. Механізм дії лікарських засобів на основі вітаміну А дає змогу активно застосовувати їх у терапії акне. На сьогодні топічні ретиноїди є препаратами першої лінії при акне легкого та середнього ступеня тяжкості, а при тяжких його виявах досягти тривалої ремісії у хворих

можливо тільки при застосуванні системного ізотретиноїну [3, 20].

Ізотретиноїн (13-цис-ретиноева кислота) — це неароматичний ретиноїд, який в лікарській формі капсул для перорального застосування в травні 1982 р. був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) з показанням до лікування тяжких вузлових (нодулярних) форм акне, резистентних до терапії [10].

Системний ізотретиноїн — єдиний препарат, який впливає на чотири загально визначених патогенетичних механізми розвитку акне. Ізотретиноїн пригнічує комедоногенез, сприяє значному зменшенню розмірів сальних залоз, гальмує

термінальне диференціювання себоцитів і таким чином зменшує секрецію шкірного сала. Опосередковано препарат впливає на мікроклімат сально-волосяного фолікула, що робить його несприятливим для розмноження *P. acnes*. Крім того, він справляє кератолітичний ефект і має протизапальну дію, яка, ймовірно, зумовлена модифікацією хемотаксису моноцитів [17]. Ізотретиноїн можна розглядати як попередник ліків, оскільки внутрішньоклітинно він конвертується мінімум у п'ять біологічно активних форм. Можливо, індивідуальні відмінності в концентрації цих метаболітів у плазмі крові визначають неоднакову терапевтичну ефективність і вираженість побічних ефектів препарату. Метаболіти ізотретиноїну діють на генетичному рівні. Тимчасова зміна експресії низки генів у шкірі хворих визначається тривалістю терапії. Відмінності в експресії зацікавлених генів до і в процесі лікування лежать в основі клінічних, гістологічних та біохімічних змін, що відбуваються під впливом ізотретиноїну. В кінці 1-го тижня лікування підвищується експресія генів, що кодують маркери диференціювання і серинові протеази, а також генів-супресорів пухлинного росту, завдяки чому досягається швидкий вплив на клітинний цикл і відбувається індукція апоптозу себоцитів. До 8-го тижня терапії значно зменшується експресія генів, продукти яких беруть участь у метаболізмі ліпідів, що узгоджується зі значним зменшенням розмірів сальних залоз. Було висунуто гіпотезу, згідно з якою в подальшому сальні залози змінюються й ремодулювання відбувається за типом процесу загоєння ранового дефекту, що пояснює підвищення експресії позаклітинних протеїнів матриксу. Залишається не до кінця зрозумілим, яким чином при лікуванні ізотретиноїном досягається тривала ремісія або повне одужання, з огляду на те, що через кілька місяців після відміни препарату функція сальних залоз відновлюється [7, 10, 11].

Ізотретиноїн — єдиний препарат, який дає швидкий ефект і при лікуванні яким можливо досягти перманентної ремісії акне. За даними різних авторів, частка вилікування становить 38–86 %. Хворі в цілому краще переносять лікування ізотретиноїном з меншою кількістю побічних ефектів при інтермітуючій схемі призначення препарату. За результатами досліджень встановлено, що такий підхід є оптимальнішим для пацієнтів, але у них частіше реєструють рецидиви (до 39 %). У 85 % пацієнтів з акне, які отримують ізотретиноїн у дозі 0,5–1,0 мг/кг на добу, клінічне одужання реєструють через 16 тиж, у 13 % — через 5–6 міс, а 3 % хворих потребують більш тривалого лікування. Менш ніж 1 % хво-

рих потребують безперервного лікування впродовж 12 міс. Клінічний аналіз випадків з повільним терапевтичним ефектом показує, що цей феномен може бути зумовлений наявністю макрокомедонів і гіперандрогенією (у 70 % таких хворих). У 25 % пацієнтів спостерігають ранне загострення захворювання після початку терапії, порушення всмоктування препарату, колонізацію *S. aureus*, тяжкі і незвичайні варіанти акне. У 5 % хворих причини низької ефективності препарату залишаються нез'ясованими. До доведених плейотропних ефектів системного ізотретиноїну належать, окрім протизапальної, керато- та імуномодуляторної дії, активації процесів регенерації в шкірі, стимуляція синтезу колагену, збільшення продукції мукополісахаридів і глікозаміногліканів; усі ці численні ефекти ізотретиноїну опосередковані геномними і позагеномними виявами дії [4, 6].

Нещодавно було виявлено, що пероральний прийом ізотретиноїну залежно від дози призводить до змін рівня різних гормонів. У 105 пацієнтів з акне, розподілених на 3 групи за добовим дозуванням ізотретиноїну (0,5–1 мг/кг, 0,2–0,5 мг/кг і переривчастий (0,5–1 мг/кг) протягом 1 тиж на місяць), рівні гормонів визначали через 3 міс. Вміст лютеїнізувального гормону, пролактину, загального тестостерону, адренокортикотропного гормону, кортизолу, інсуліноподібного фактора росту-1, гормону росту та вільного  $T_3$  і  $T_4$  знижувався, тоді як рівень дегідроепіандростерону сульфату підвищувався. Хоча дослідники припустили, що такі зміни можуть виступати одним із механізмів дії ізотретиноїну при акне, але деякі з цих ефектів також можуть мати потенціал несприятливих наслідків. Тому подальше вивчення цих гормональних змін є вельми актуальним [9].

Ранні клінічні дослідження, що передували випуску ізотретиноїну на фармацевтичний ринок, були зосереджені на визначенні оптимального початкового курсу лікування, який би забезпечував очищення шкірних покривів від тяжких вузлових форм акне. Дослідження з підбору дози ізотретиноїну показало, що прийом препарату в низькій (0,1 мг/кг), середній (0,5 мг/кг) і високій добовій дозі (1 мг/кг) протягом 20 тиж забезпечував лікування у переважної більшості пацієнтів до кінця активного курсу терапії або протягом 12 тиж після його завершення у всіх трьох групах дозувань. Неefективної дози не виявлено; також не визначено залежності доза-відповідь щодо ефективності лікування протягом початкового курсу терапії. Хоча більшість пацієнтів отримували лікування протягом 20 тиж (5 міс), в одній підгрупі воно

тривало 16 тиж (4 міс) з огляду на помітне зменшення наявності вузлових елементів акне. Основним спостереженням цього дослідження було те, що очищення шкіри від вузлових елементів у кінці п'ятимісячного курсу лікування (короткочасний успіх терапії) було задокументовано в широкому діапазоні добових доз (0,1; 0,5; 1 мг/кг) [1, 18].

У стандартних схемах лікування акне рекомендовано призначення 0,5–1 мг/кг ізотретиноїну на добу залежно від тяжкості захворювання, при цьому досягнення сумарної кумулятивної дози 120–150 мг/кг забезпечує стійкий терапевтичний ефект [9]. На думку низки зарубіжних дерматологів, з метою мінімізації виявів ретиноїдного дерматиту зручною є ступінчаста методика підвищення спочатку мінімальної дози (0,2–0,3 мг/кг) до передбачуваних значень. Коригувати дозу рекомендують через 3–5 тиж від початку терапії залежно від ефекту і переносності препарату. Через кілька місяців за умови досягнення стійкого позитивного терапевтичного ефекту дозу можна підвищити. Тривалість лікування ізотретиноїном у режимі стандартних доз визначають індивідуально, але зазвичай вона становить 5–8 міс за умови досягнення сумарної курсової дози. Деякі дерматологи використовують інші схеми лікування ізотретиноїном, починаючи з максимально високої дози (0,35–0,8 мг/кг на добу) протягом 1–2 міс. При досягненні позитивної динаміки в клінічній картині захворювання її поступово знижують до 0,2–0,4 мг/кг на добу. При цьому загальна тривалість курсу терапії становить 8–11 міс. Думки фахівців щодо допустимих термінів лікування і необхідності подовження терапії різняться. Одні автори вважають, що максимальний період прийому системного ізотретиноїну має становити не більше 8 міс, інші призначають його протягом 1–3 років за відсутності відхилень у соматичному і психологічному стані пацієнтів. Більш тривале лікування (1–3 роки) у 720 хворих і подальше спостереження від 2 до 12 років показало, що ізотретиноїн є безпечним препаратом, прийом якого не супроводжується будь-якими серйозними побічними ефектами [6, 13, 18].

Залишається незаперечним той факт, що стійкість результатів лікування і відсутність рецидивів залежать саме від досягнення курсової дози, а не від тривалості терапії. Причому кумулятивна доза може бути досягнена завдяки або більш короткому курсу терапії, або тривалому лікуванню з використанням препарату в більш низьких добових дозах [19].

На початку 80-х років минулого століття перорально ізотретиноїн призначали для ліку-

вання тяжких вузловато-кістозних форм акне, однак останніми роками показання до його використання істотно розширилися. З початку 90-х років дерматологи в усьому світі стали активно застосовувати ізотретиноїн при помірно виражених і навіть легких формах акне; акне, резистентних до стандартних методів лікування, а також за наявності у пацієнта схильності до утворення рубців, що є непрямим підтвердженням того, що найчастіше користь застосування препарату значно вища можливого ризику розвитку його побічних ефектів [2, 8].

Незважаючи на 38-річний досвід застосування ізотретиноїну, на сьогодні деякі дерматологи не виправдано уникають його призначення. Аналіз літератури і власний досвід свідчать, що таке ставлення до терапії акне системним ізотретиноїном зазвичай пов'язано з недостатньою або неадекватною інформованістю лікарів і пацієнтів. З одного боку, у клініцистів немає чіткого уявлення про те, в яких випадках показаний і протипоказаний ізотретиноїн, які обстеження необхідні перед його призначенням, яких побічних реакцій слід очікувати під час лікування і як мінімізувати ризик їхнього розвитку, чи можливе досягнення повної ремісії акне і з чим може бути пов'язана відсутність ефекту від терапії. З іншого боку, стан проблеми посилюється наявністю значної кількості недостовірної інформації про препарат у мережі інтернет, яка доступна більшості пацієнтів. Усе це породжує безліч міфів, помилок і упереджень про ефективність і безпеку терапії ізотретиноїном і значно ускладнює та обмежує його практичне застосування [19].

Найчастішою причиною, через яку системну терапію ізотретиноїном не призначають, є побоювання щодо ризику розвитку небажаних ефектів у процесі лікування. На сьогодні доведено, що всі небажані реакції ізотретиноїну є дозозалежними [1].

Мета роботи — визначити профіль і частоту побічних ефектів при лікуванні системним ізотретиноїном.

### Матеріали та методи

Ретроспективно було проаналізовано 76 амбулаторних карт пацієнтів, які отримували системний ізотретиноїн у складі комплексної терапії акне. Серед пацієнтів були 51 жінка віком від 13 до 42 років і 25 чоловіків віком від 14 до 39 років. Для системної терапії різних форм акне використовували препарат «Роаккутан» (компанія «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцарія).

Саме «Роаккутан» містить оригінальну молекулу ізотретиноїну, яка ще з 1982 р. була схвале-

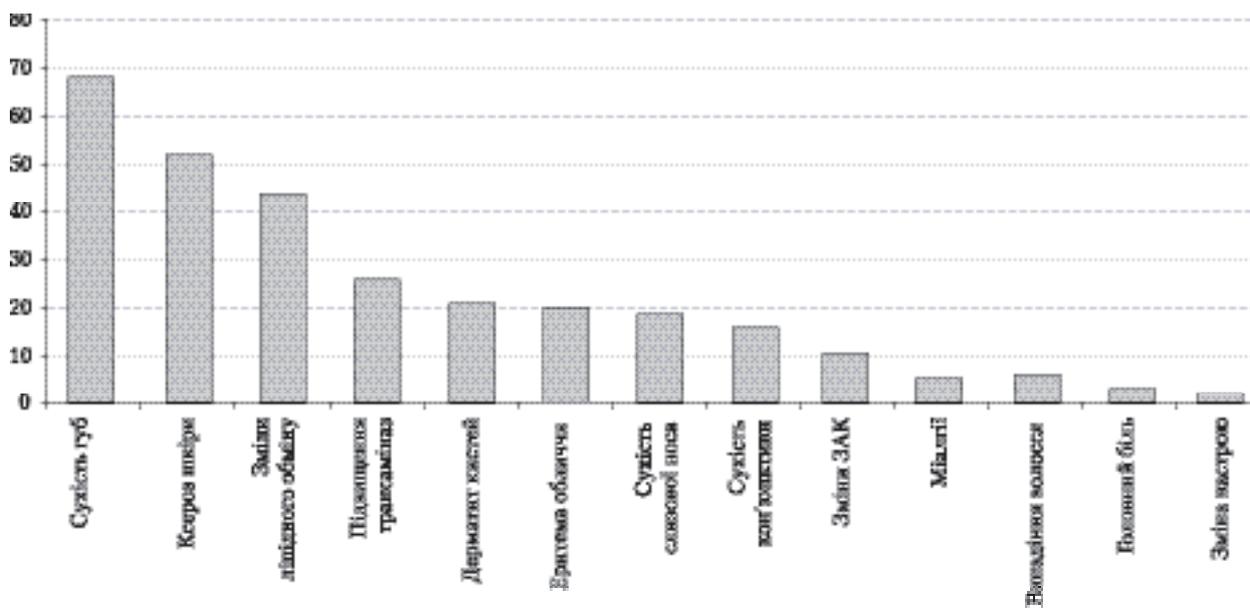


Рисунок. Частота і характер небажаних явищ під час лікування препаратом «Роаккутан» (n = 76), %

на Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA). З 1982 р. десятки мільйонів пацієнтів, включаючи дітей, отримали лікування оригінальним ізотретиноїном. Результати клінічних досліджень і світовий досвід показали, що це забезпечує повну або майже повну ремісію акне зі стійким терапевтичним ефектом після завершення лікування, який спостерігали у переважної більшості пацієнтів [2, 3, 21].

Режим терапії препаратом «Роаккутан»: перших 2 міс — 0,3–0,4 мг/кг на добу, потім, за умови нормальних даних біохімічних досліджень функції печінки і нирок, а також показників ліпідного і вуглеводного обміну, добову дозу підвищували із розрахунку 0,5–0,7 мг/кг до досягнення кумулятивної дози 120 мг/кг. Пацієнти приймали «Роаккутан» 1–2 рази на день залежно від добової дози разом із жирною їжею (яєчня, варені яйця, авокадо, оливкова олія, м'ясо птиці або свинина). Ізотретиноїн належить до ліпофільних речовин, його класифікують як лікарський засіб класу препаратів з високою всмоктуваністю і низькою розчинністю. Абсорбція «Роаккутану» в травному тракті посилюється за рахунок солюбілізації з харчовим жиром. Фармакокінетичні дослідження згідно з протоколами FDA свідчать, що раціон з високим вмістом жиру (50 г) і високою калорійністю (800–1000 калорій) значно покращує засвоєння ізотретиноїну [6, 9].

Біохімічне лабораторне дослідження функції печінки і нирок, показників ліпідного і вуглеводного обміну проводили один раз на місяць

протягом перших 3 міс, а потім один раз на 2 міс в процесі лікування. Лабораторне дослідження включало проведення загального аналізу крові, визначення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, ГГТ, білірубіну, креатиніну, сечовини, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ, холестерину, глюкози.

### Результати та обговорення

Найпоширенішими серед побічних ефектів були: сухість губ — у 52 (68 %) пацієнтів, ксероз шкіри — у 40 (52 %), транзиторні зміни показників ліпідного обміну — у 33 (44 %), транзиторне підвищення рівня трансаміназ — у 20 (26 %), дерматит кистей — у 16 (21 %), еритема обличчя — у 15 (20 %), сухість слизової оболонки носа — у 14 (19 %), сухість кон'юнктиви — у 12 (16 %), зміни в загальному аналізі крові — у 8 (11 %), міалгії — у 4 (5 %), випадіння волосся — у 4 (5 %), головний біль — у 2 (3 %), зміна настрою — у 2 (3 %) (рисунок).

Важливо відзначити, що всі хворі добре переносили препарат, побічні ефекти у них легко коригувались та лише іноді потребували тимчасового зниження добової дози. Зміни в біохімічному аналізі крові носили транзиторний характер: після закінчення курсу терапії показники відновлювались до нормальних значень.

Профіль безпеки ізотретиноїну завжди ретельно розглядали і досліджували, включаючи часті побічні ефекти (хейліт, ксерофтальмія, ксероз, біль у м'язах тощо). Суперечливі повідомлення про небажані явища, такі як зв'язок застосування ізотретиноїну з розвитком депресії, суїцидального мислення та запального захворюю-

вання кишечника, не отримали ґрунтового підтвердження причинного зв'язку, але якщо навіть такий існує, подібні реакції є рідкісними за своїм характером [16, 19]. Проте постійний фармагляд залишається дуже важливим при застосуванні ізотретиноїну. Послідовне клінічне спостереження і лабораторні дослідження залишаються важливими засобами контролю як терапевтичної користі, так і можливих побічних ефектів препарату. Зважаючи на те, що підвищення рівня ліпідів у сироватці крові (зокрема тригліцеридів) та сироваткових трансаміназ не є рідкістю, ці небажані явища в більшості випадків є незначними за ступенем вияву. Більшість пацієнтів завершують терапію акне із застосуванням ізотретиноїну з дуже сприятливими терапевтичними результатами і відсутністю клінічно значущих небажаних явищ, крім очікуваних «неприємних побічних ефектів», таких як сухість шкіри, очей і губ. У той же час клініцистам рекомендовано здійснювати оцінку та моніторинг будь-яких зазначених відхилень або підозрілих тенденцій в результатах лабораторних аналізів з метою запобігання таких рідкісних небажаних явищ, як панкреатит або симптоматичний гепатит [12, 14].

Основні проблеми при застосуванні ізотретиноїну зводяться до контролю репродуктивної функції. У разі прийому ізотретиноїну жінками в I триместрі вагітності не менше ніж у 50 % плодів розвиваються серйозні внутрішньоутробні аномалії, включаючи патологію серцево-судинної і центральної нервової систем, краніофациальних структур, скелета і органів чуття. З метою профілактики вроджених вад у США розроблена федеральна програма iPledge, згідно з якою всі пацієнти, які отримують ізотретиноїн, повинні бути зареєстровані і мати особистий реєстраційний номер, як і лікарі, фармацевти і дистриб'ютори цього препарату. Відповідно до

програми з попередження вагітності при використанні ізотретиноїну обов'язковою умовою є застосування двох видів контрацепції (бар'єрної і гормональної) за 1 міс до, під час і 5 тиж після застосування ізотретиноїну з проведенням щомісячного тесту на вагітність протягом усього курсу лікування і через 1 міс після його закінчення. У низці досліджень було встановлено відсутність впливу ізотретиноїну на сперматогенез. Отже, методи суворої контрацепції при використанні ізотретиноїну мають застосовувати тільки жінки. Слід наголосити, що подібну тератогенність мають і засоби, які широко використовують у клінічній практиці, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, метотрексат, антидепресанти і антиконвульсанти [5, 15].

За умови правильного призначення «Роаккутану» всі небажані явища терапії є передбачуваними і легко піддаються корекції, тому, попри велику кількість заявлених можливих побічних ефектів ізотретиноїну, курс лікування препаратом добре переноситься і є безпечним. Будь-які невдачі в терапії слід пов'язувати з неправильною або недостатньою діагностикою основного захворювання, проведенням лікування без урахування протипоказань і попереднього обстеження, а також з відсутністю заходів профілактики ускладнень (емолієнтів, адекватної фотопротекції).

## Висновки

1. Усі хворі з акне добре переносили «Роаккутан». Побічні ефекти препарату легко коригувались та іноді потребували лише тимчасового зниження його добової дози.

2. Зміни в біохімічному аналізі крові носили транзиторний характер: після закінчення курсу терапії показники відновлювались до нормальних значень.

## Список літератури

1. Agarwal U., Besarwal R., Bhole K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2011.— Vol. 77.— P. 688—694.
2. Asai Y., Baibergenova A., Dutil M. et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline // *CMAJ.*— 2016.— Vol. 188 (2).— P. 118—126.
3. Beckenbach L., Baron J.M., Merk H.F. et al. Retinoid treatment of skin diseases // *Eur. J. Dermatol.*— 2015.— Vol. 25 (5).— P. 384—391.
4. Blasiak R., Stamey C., Burkhart C. et al. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse and adverse effects in patients with acne vulgaris // *JAMA Dermatol.*— 2013.— Vol. 149.— P. 1392—1398.
5. Collins M., Moreau J., Opel D. et al. Compliance with pregnancy prevention measures during isotretinoin therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2014.— Vol. 70.— P. 55—59.
6. Costa C.S., Bagatin E., Martimbianco A.L.C. et al. Oral isotretinoin for acne // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2018.— Vol. 11 (11).— CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2.
7. Dispenza M., Wolpert E., Gilliland K. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2 mediated innate immune responses in acne patients // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132 (9).— P. 2198—205.
8. Gollnick H., Bettoli V., Lambert J. et al. A consensusbased practical and daily guide for the treatment of acne patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2016.— Vol. 30.— P. 1480—1490.
9. Justin W. Marson, Hilary E. Baldwin. An Overview of Acne Therapy, Part 2: Hormonal Therapy and Isotretinoin // *Dermatol. Clin.*— 2019.— Vol. 37 (2).— P. 195—203.

10. Khalil N.Y., Darwish I.A., Al-Qahtani A.A. Isotretinoin // Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.— 2020.— Vol. 45.— P. 119–157.
11. Layton A. The use of isotretinoin in acne // Dermato-Endocrinol.— 2009.— Vol. 1 (3).— P. 162–169.
12. Lee Y.H., Scharnitz T.P., Muscat J. et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatology.— 2016.— Vol. 152 (1).— P. 35–44.
13. Liu A., Yang D., Gerhardstein P. et al. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients // J. Drugs Dermatol.— 2008.— Vol. 7.— P. 963–966.
14. Opel D., Kramer O.N., Chevalier M. et al. Not every patient needs triglyceride check, but all can get pancreatitis: A systematic review and clinical characterization of Isotretinoin associated Pancreatitis // Br. J. Dermatol.— 2017.— Vol. 177 (4).— P. 960–966.
15. Shin J., Cheetham T., Wong L. et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrative health care system // J. Am. Acad. Dermatol.— 2011.— Vol. 65 (11).— P. 17–25.
16. Sundstrom A., Alfredsson L., Sjolín-Forsberg G. et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study // BMJ.— 2010.— Vol. 341.— P. c5812.
17. Tadini K.A., Gaspar L.R., Maia Campos P.M. Epidermal effects of tretinoin and isotretinoin: influence of isomerism // Pharmazie.— 2006.— Vol. 61 (5).— P. 453–456.
18. Torzecka J.D., Dzionkowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Wozniacka A. The use of isotretinoin in low doses and unconventional treatment regimens in different types of acne: a literature review // Postepy. Dermatol. Alergol.— 2017.— Vol. 34 (1).— P. 1–5.
19. Vallerand I., Lewinson R., Farris M. et al. Efficacy and adverse effects of oral isotretinoin for acne: a systematic review // Br. J. Dermatol.— 2018.— Vol. 178 (1).— P. 76–85.
20. Wangqing Chen, Shuang Zhao, Wu Zhu et al. Retinoids as an Immunity-modulator in Dermatology // Disorders Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).— 2019.— Vol. 67 (6).— P. 355–365.
21. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2016.— Vol. 74 (5).— P. 945–973.

М.Р. Анфилова

*Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова*

## Нежелательные явления системных ретиноидов в лечении акне: чего боятся врач и пациент?

С 1982 г. пероральный изотретиноин предназначался для лечения тяжелых узловато-кистозных форм акне, однако в последние десятилетия показания для его назначения существенно расширились. Дерматологи во всем мире стали активно использовать изотретиноин при умеренно выраженных и даже легких формах акне, при акне, резистентных к стандартным методам лечения, а также при наличии у пациента склонности к образованию рубцов, что является косвенным подтверждением того, что чаще всего польза, полученная от применения препарата, значительно выше возможного риска побочных эффектов. Несмотря на 38-летний опыт применения изотретиноина, в настоящее время некоторые дерматологи неоправданно избегают назначения препарата. Анализ литературы и собственный опыт показывают, что такое отношение к терапии акне системным изотретиноином, как правило, связано с недостаточной или неадекватной информированностью врачей и пациентов. Наиболее частой причиной, по которой системная терапия изотретиноином не назначается, является страх перед риском развития побочных эффектов на фоне лечения.

Поэтому целью работы было определение профиля и частоты побочных эффектов при лечении акне системным изотретиноином. Для этого ретроспективно были проанализированы 76 амбулаторных карт пациентов, получавших системный изотретиноин в комплексной терапии акне. Среди пациентов были 51 женщина в возрасте от 13 до 42 лет и 25 мужчин в возрасте от 14 до 39 лет. В качестве системной терапии акне использовался препарат «Роаккутан» («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария). Режим терапии препаратом «Роаккутан» был следующим: первые 2 мес — 0,3–0,4 мг на 1 кг веса тела в сутки, затем при нормальных биохимических показателях функции печени, почек, показателей липидного и углеводного обменов суточная доза увеличивалась из расчета 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела пациента до достижения кумулятивной дозы 120 мг на кг массы тела. У всех больных, получавших для лечения акне препарат «Роаккутан», побочные эффекты переносились хорошо, легко корректировались и иногда требовали лишь временного снижения его суточной дозы. Изменения в биохимическом анализе крови носили преходящий характер: показатели восстанавливались до нормальных значений после окончания курса терапии.

**Ключевые слова:** акне, лечение, изотретиноин, суточная доза, «Роаккутан», нежелательные явления, безопасность.

M.R. Anfilova

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

## Adverse effects of systemic retinoids in treatment of acne: what are doctor and patient afraid of?

Since 1982, oral isotretinoin has been indicated for the treatment of severe nodular-cystic acne, but indications for its use have expanded significantly in recent decades. Dermatologists around the world have begun to actively use isotretinoin for moderate and even mild forms of acne, for acne that is resistant to standard treatment methods, as well as if the patient has a tendency to scar formation, which indirectly confirms that most often the benefits obtained from the use of the drug are significantly higher than the possible risk of side effects. Despite 38 years of experience with isotretinoin, currently

some dermatologists unreasonably avoid prescribing the drug. Analysis of the literature and our own experience show that this attitude to acne therapy with systemic isotretinoin is usually associated with insufficient or inadequate awareness of doctors and patients. The most common reason why systemic isotretinoin therapy is not prescribed is fear of the risk of side effects during treatment.

Therefore, the aim of the work was to determine the profile and frequency of side effects in acne treatment with systemic isotretinoin. For this purpose, we retrospectively analyzed 76 outpatient records of patients receiving systemic isotretinoin in the complex therapy of acne. Among the patients there were 51 women aged 13 to 42 years and 25 men aged 14 to 39 years. *Roaccutane* (*F. Hoffmann-La Roche Ltd*, Switzerland) was used as a systemic therapy for acne. The regimen of therapy with *Roaccutane* was as follows: for the first 2 months – 0.3–0.4 mg per 1 kg of body weight per day, then with normal biochemical parameters of liver, kidney function, lipid and carbohydrate metabolism, the daily dose increased to 0.5–0.7 mg per 1 kg of the patient's body weight until a cumulative dose of 120 mg per kg of body weight is reached. In all patients who received *Roaccutane* for the treatment of acne, side effects were well tolerated, easily corrected and sometimes required only a temporary reduction in its daily dose. Changes in the biochemical blood test were transient: the indicators were restored to normal values after the end of the course of therapy.

**Key words:** acne, treatment, isotretinoin, daily dose, *Roaccutane*, side effects, safety. □

---

**Дані про автора:**

Анфілова Марина Родіонівна, д. мед. н., доц. кафедри шкірних та венеричних хвороб  
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56  
E-mail: m\_anfilova@ukr.net