

А.А. Суханова

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

О чем надо знать при лечении угревой болезни?

В клинической практике для лечения акне используют немало препаратов, которые могут оказывать как положительное, так и неблагоприятное действие. Частоту неблагоприятных реакций можно снизить за счет рационального и контролируемого применения лекарственных средств, которое невозможно без соответствующей подготовки медицинского персонала и достаточного обеспечения их информационными материалами. На сегодня безопасности лекарственных средств уделяют большое внимание во многих странах мира, где разрабатывают и успешно применяют на практике различные методы мониторинга врожденных аномалий и других побочных реакций у плода и новорожденного. В назначениях пациентам с акне и рецидивирующим акне системный изотретиноин занимает одну из лидирующих позиций. Лекарственные препараты, которые давно применяют в медицинской практике («Роаккутан»), достаточно хорошо изучены и их эффекты прогнозируемы. В отношении ретиноидов существует много мифов. Известно, что ни одно лекарство не является стопроцентно безопасным, поэтому его следует назначать только тогда, когда ожидаемая польза превышает риски его применения. Во время проведения терапии «Роаккутаном» обязательно необходимо назначать комбинированный оральная контрацептив «Белара» (при отсутствии противопоказаний, указанных в инструкции). Это является обоснованным и обязательным согласно последним рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА, 2018). Комбинированный оральная контрацептив обязательно нужно назначать за 5 нед до начала терапии системным изотретиноином и продолжать в течение 5 нед после окончания терапии ретиноидами, если не требуется поддерживающее лечение.

Ключевые слова

Акне, женщины, репродуктивный возраст, «Белара», системный изотретиноин, «Роаккутан», рецидивирующее акне, акне.

При акне и акнеформных дерматозах очень часто необходимо проводить многоступенчатую терапию в зависимости от продолжительности заболевания, возраста, индивидуальных особенностей организма и материальных возможностей больных. У определенного процента женщин отмечают длительное многолетнее течение акне с рецидивами, что приводит к психологической травме и снижению качества жизни.

Если спросить у гинекологов, в каком возрасте чаще всего к нему обращаются пациентки с акне, то многие из них ответят: «Начиная с 15–16 и, возможно, до 25 лет». И это не случайно, так как это период полового созревания или период начальных проявлений синдрома поликистозных яичников либо других эндокринологических заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией. Эти пациентки чаще всего обращаются именно к гинекологам, поскольку основной причиной обращения являются нарушения менструального цикла. В возрасте старше 25 лет акне, как правило, не сопровождается нарушениями мен-

струального цикла, поэтому женщины меньше обращаются к акушерам-гинекологам с проблемами позднего акне. Это состояние может быть как регрессом активности подросткового акне, так и первым эпизодом позднего акне. Различают три вида течения позднего акне. Персистирующее или стойкое акне выявляют у 80 % женщин. Обычно оно впервые появляется у подростков и может продолжиться в возрасте старше 25 лет. Рецидивирующее акне образуется в подростковом возрасте, затем исчезает, а после 25 лет снова возникает. Первые проявления поздно начавшегося акне появляются впервые в возрасте старше 25 лет. Все они могут быть воспалительными и невоспалительными.

Воспалительная форма характеризуется наличием красных бугорков и гнойников, узловых высыпаний, оставляющих рубцы, жирность кожи при этом незначительная. При воспалительной (ретенционной) форме кожа жирная, на ней много открытых и закрытых комедонов, выраженность воспалительного компонента минимальная.

Выделяют такие основные факторы, влияющие на патогенез акне: гиперпродукция кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация и воспаление. Сальная железа представляет собой гормонально-зависимую структуру кожи и является основной точкой воспалительного процесса, поскольку при гормональных изменениях активизируется выработка кожного сала. Необходимо отметить, что не всегда гормональные нарушения (гиперандрогения или дефицит эстрогенов) могут быть причиной акне, поэтому независимо от причин и механизмов его развития (дерматологическое заболевание) для гинекологов это один из симптомов эндокринопатии.

На этапе установления диагноза могут быть назначены следующие обследования (сейчас их рекомендуют проводить на 3-й день менструального цикла, если необходимо определить уровень 17-гидроксипрогестерона, который признан диагностическим критерием неклассической формы адреногенитального синдрома, и концентрацию пролактина с кортизолом, являющихся «стрессовыми гормонами». Перед обследованием половой акт исключается за 3 дня. Чтобы дважды не приходиться в лабораторию в первую и вторую фазы цикла, остановились на первой, когда это необходимо на 100 % в отношении двух вышеперечисленных гормонов (кроме того, это удобно для женщины):

- 17-гидроксипрогестерон;
- индекс свободного тестостерона (включает общий тестостерон и глобулин, связывающий половые гормоны);
- дегидроэпиандростерона сульфат;
- андростендион;
- пролактин;
- тиреотропный гормон.

Не является обязательным определение уровня: тестостерона свободного (так как его определяют с помощью ИФА-метода), Т₄ свободного, антител к пероксидазе (только по показаниям), кортизола слюны и мочи (только по показаниям), пролактина в разведении 1 : 100 (только по показаниям).

Поэтому основная задача гинеколога — исключить или подтвердить эндокринопатию и в зависимости от выявленной причины назначить дополнительную терапию. Другими словами, согласно существующим протоколам при отсутствии гинекологической патологии пациентку направляют к дерматологу. В некоторых ситуациях, когда исключена эндокринопатия, могут быть назначены гормональные препараты, как правило, комбинированный оральные контрацептивы (КОК). Их назначение обусловлено ре-

зистентностью к дерматологическому лечению и чаще всего связано с периферической гиперандрогенией (локальное образование в коже активного тестостерона из неактивного вследствие патологии ферментных систем), наличие которой сложно подтвердить лабораторно. Это связано с тем, что лабораторная диагностика ограничена: анализ на определение уровня дегидротестостерона (ДГТ) имеет низкую чувствительность, так как это внутриклеточный гормон, а его повышенная концентрация в клетке не соответствует таковой в крови (чаще всего отмечается нормальный уровень). Это касается диагностики периферической гиперандрогении как при акне, так и при выпадении волос по женскому типу. Поэтому для установления диагноза акне в результате периферической гиперандрогении важен в первую очередь анамнез (наличие акне у отца, реже — у матери), так как основная его причина — изменения в генах, отвечающих за синтез именно в коже активной формы тестостерона. Определение уровня ДГТ и 3 α -диола является неинформативным.

Причиной проблем в диагностике и лечении акне является наследственная периферическая гиперандрогения. Эффективность лечения может быть повышена за счет назначения гормональных препаратов на первом этапе, правильного подбора местной топической терапии, а также проведения комбинированной терапии ретиноидами и КОК [18].

Основные рекомендации для лечения акне и при поддерживающей (противорецидивной) терапии разработаны на Европейском дерматологическом форуме (European Dermatology Forum, EDF) по лечению акне в 2016 г. Согласно этим рекомендациям в лечении угревой болезни необходимо учитывать ряд клинических факторов: степень тяжести заболевания, морфологический характер элементов сыпи, их количество и распространенность, результаты предшествующего лечения, а также данные о побочном действии используемых ранее препаратов [16]. Согласно этим рекомендациям определены четкие показания к назначению системных ретиноидов («Роаккутан®») и КОК. Гинекологи знают, что использование КОК с антиандрогеновым эффектом («Белара») способствует достижению быстрых (через 2–3 мес) клинических результатов и обеспечивает надежную контрацепцию на фоне безопасного их приема. КОК показаны не только пациенткам с лабораторно подтвержденной гиперандрогенией, но и больным с тяжелым, резистентным к проводимой терапии акне, а также при частых обострениях [12]. Хлормадинона ацетат, который входит в состав препарата

«Белара», близок по некоторым механизмам действия к натуральному прогестерону, в большей степени обладает антиандрогенным действием и лишен при этом антиминералокортикоидных свойств. Это важно, так как при лечении акне и проведении местной топической терапии необходимы достаточное увлажнение кожи (вода является натуральным растворителем и влияет на эффективность препаратов), а также блокада только андрогеновых рецепторов [11]. «Белара» обладает антиандрогенным свойством — снижает уровень андрогенов в крови до физиологического за счет конкурентного ингибирования рецепторов андрогенов, ингибирования фермента 5- α -редуктазы I типа, снижения секреции андрогенов в надпочечниках и яичниках, прямого влияния на уменьшение секреции кожного сала, повышения уровня глобулина, связывающего половые гормоны в плазме крови.

Результатами клинических исследований подтверждено, что применение системного изотретиноина («Роаккутан®») способствует формированию выраженного терапевтического эффекта уже через 1,5–2 мес. При этом у 90 % больных при использовании препарата в адекватных дозах в большинстве случаев наступает клиническое выздоровление. Точный механизм действия системного изотретиноина («Роаккутан®») еще не выяснен, однако установлено, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу. Гиперкератоз клеток эпителия волосяной луковицы и сальной железы приводит к закупорке последнего кератином и избытком сального секрета. За этим следует образование комедона и в ряде случаев присоединение воспалительного процесса. «Роаккутан®» подавляет пролиферацию себоцитов и действует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток. Кожное сало — основной субстрат для роста *Propionibacterium acnes*, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока.

Благодаря отсутствию у изотретиноина («Роаккутан®») влияния на активность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, а также наличию у него и его метаболитов линейной кинетики концентрации ретиноидов в плазме крови в ходе терапии можно предположить на основании данных, полученных после их однократного приема. На практике это дает возможность проводить ком-

бинированную терапию и выбрать надежный метод контрацепции без высокого риска возникновения негативных реакций при взаимодействии с другими препаратами.

Назначение системных ретиноидов невозможно без надежной контрацепции: в этом случае речь идет не только о лечебном эффекте, но и о профилактике тератогенного эффекта ретиноидов за счет надежной контрацепции. При выборе КОК («Белара») для комбинированной терапии необходимо учитывать: дозу прогестина (КОК с прогестином в низких дозах не рекомендованы из-за снижения их контрацептивного эффекта) [7], потенциальное влияние на обмен липидов и действие препаратов на печень (трудно определить, какое действие препараты оказывают на печень, потому что, несмотря на отсутствие у них гепатотоксического эффекта, возможна разная реакция на препарат), с какими транспортными белками связываются прогестины в крови (альбумины или глобулины) (когда препараты транспортируются одними и теми же транспортными белками, возможно конкурентное взаимодействие между ними за формирование связей — процент связывания и терапевтический индекс). Эффект связывания с белками является наиболее значимым для препаратов, обладающих большим сродством (> 95 %) и имеющих низкий терапевтический индекс, который свидетельствует о высоком риске токсического эффекта при применении препарата в комбинации с другими лекарственными средствами. Изотретиноин в значительной степени (99,9 %) связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами, так что в широком диапазоне терапевтических концентраций содержание свободной (фармакологически активной) фракции препарата составляет менее 0,1 % его общего количества. У изотретиноина выше пероральный терапевтический индекс, чем у третиноина и этретиноата, поэтому изотретиноин характеризуется минимальным риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при комбинации с КОК. В данной ситуации «эффект класса ретиноидов» не распространяется на всех представителей класса в отношении риска развития НЛР. Этот факт очень важен, так как НЛР на этретиноат и третиноин нельзя экстраполировать на изотретиноин и весь класс ретиноидов [13].

Комбинированная терапия («Белара» и «Роаккутан®») позволяет снизить дозы изотретиноина, что повышает эффективность лечения на фоне хорошей переносимости. Применение комбинированного метода лечения у женщин с акне способствует повышению их приверженности к лече-

Таблиця 1. Категорії лікарських засобів для застосування в період вагітності

Категорія	Характеристика
A	Відсутність ризику для плоду
B	В експерименті на тваринах виявлено ризик для плоду, але при адекватних дослідженнях у людей він не виявлено або в експерименті ризик відсутній при недостатньо вивченому впливі в клінічній практиці
C	Очікуваний терапевтичний ефект препарату може виправдовувати його призначення, незважаючи на потенціальний ризик для плоду
0	Убедительні доказальства ризику для плоду, однак очікувана користь від його застосування для майбутньої матері може перевищити потенціальний ризик для плоду
E	Застосування в період вагітності не може бути виправдане, ризик для плоду перевищує потенціальну користь для майбутньої матері
X	Абсолютно небезпечний для плоду засіб, причому негативний вплив цього лікарського препарату на плод перевищує потенціальну користь для майбутньої матері

нію по порівнянню з такою в групі хворих, у яких використовували тільки ретиноїд за стандартною методикою. Це пов'язано з тим, що на фоні комбінованої терапії знижують дозу системного ізотретиноїна (до 10 мг/сут незалежно від маси тіла пацієнтки) і швидше виникає клінічний ефект на фоні доброї переносимості. Крім того, зменшується ризик розвитку побічних явищ, що особливо важливо при проведенні терапії ретиноїдами в період 16–24 нед [4].

Існують деякі необґрунтовані страхи, пов'язані з прийомом ретиноїдів. В першу чергу необхідно відзначити різні впливи: генотоксичний, ембріотоксичний, фетальний і тератогенний.

Першим ефектом, яким можуть володіти або не володіти препарати, — генотоксичний (пошкодження на рівні ДНК, генів, геному), впливаючий як на соматичні, так і на статеві клітини. В разі пошкодження останніх мова йде про вплив на репродуктивні органи. Генотоксиканти — фактори, які викликають негативний вплив на генетичну інформацію і механізми її реалізації. Наслідки застосування генотоксикантів залежать від часу впливу (період внутрішнього розвитку, вік) або цільового впливу (соматична або статеві клітини): мутагенний, епимутагенний, канцерогенний, тератогенний, ембріотоксичний, фетотоксичний.

Ембріотоксичний вплив виникає в перші 3 нед після запліднення і пов'язаний з негативним впливом препаратів на зиготу і бластоцисту, що знаходяться в просвіті фаллопієвих труб або в порожнині матки (до імплантації) і живляться маточним секретом.

Тератогенний вплив може розвинути з 3-ї до 10-ї тижня і спричинити різні порушення

нормального розвитку плоду, виникнення аномалій внутрішніх органів і систем. Варіант порока залежить від терміну вагітності (від того, які органи закладаються і інтенсивно формуються в період прийому лікарського засобу). Тератогенний вплив найбільш ймовірно виникає після імплантації яйцеклітини, тобто коли жінка зазвичай ще не знає про те, що вагітна. Ризик розвитку порока залежить не тільки від призначеного препарату, але і від віку вагітної (ймовірність зростає, якщо вагітна молодше 17 або старше 35 років), стану її здоров'я, функціонування органів елімінації препаратів, дози препарату, тривалості його застосування, генетичної схильності до розвитку того або іншого порока. Тератогенний вплив препаратів є абсолютним протипоказанням до їх застосування. Препарати можуть впливати на плод в період всієї вагітності, але найбільш вивчено їх вплив в період органогенезу (18–55-й день вагітності), а також в період росту і розвитку плоду (більше 56 днів). Багато лікарських засобів є потенційно тератогенними, їх вплив може проявлятися при певних умовах. Практично не існує препаратів, які можна було б віднести до категорії «А» (табл. 1).

Фетотоксичний вплив є наслідком надмірно вираженого і характерного для даного лікарського засобу впливу на плод (після 12-ї, частіше в останні тижні вагітності) або специфічного для препарату небажаного ефекту.

Таким чином, «генотоксичний вплив» і «тератогенний вплив» — це різні терміни, які мають різний зміст. Препарати, які викликають тератогенний вплив, не завжди володіють

Таблиця 2. Сопряженность генотоксической и тератогенной активности

Ксенобиотики, являющиеся тератогенными для человека	Результаты оценки генотоксической активности		
	Микроорганизмы, дрозофила	Эукариотические клетки <i>in vitro</i> , в том числе с метаболической активацией	Наблюдения <i>in vivo</i>
Ретиноиды+++	—	—	Антимутагены

Примечание. Доказательства тератогенности для человека (в индексе): +++ — высокодостоверные.

ют генотоксическим эффектом. Это объясняется тем, что существует гематотестикулярный и гематофолликулярные барьеры, потенциально способные влиять на соотношение «доза/концентрация» в области мишени, то есть предохранять зародышевые клетки от действия мутагенов. Также отмечается различная чувствительность к мутагенам зародышевых клеток на разных стадиях созревания и этапах гаметогенеза. Известно, что яйцеклетка способна к внутренней репарации (восстановлению) собственной поврежденной ДНК, а также может исправлять поврежденную ДНК сперматозоида на стадии зиготы [2]. Определить наличие или отсутствие генотоксического эффекта — сложная задача. Разделить эффекты, возникающие в результате мутаций в родительских зародышевых и эмбриональных клетках, достаточно сложно и не всегда возможно. Мутагенез в зародышевых клетках имеет ряд принципиальных особенностей, вытекающих из природы организации гаметогенеза. Сперматозоиды постоянно обновляются и, вероятно, более эффективно выбраковываются в мейозе, они менее подвержены последствиям кратковременного воздействия мутагена, тогда как яйцеклетки закладываются одномоментно и, возможно, способны аккумулировать генотоксические воздействия в течение всего периода существования. Уровни спонтанного мутирования выше в сперматозоидах, что связано не только с отсутствием репарации, но также с большей вероятностью ошибок репликации, поскольку сперматозоид — это продукт примерно 300 делений, а ооцит — примерно 24 делений [3]. С мутационными поражениями зародышевых и (или) эмбриональных клеток связывают невынашивание беременности и врожденные пороки развития [14]. Поэтому в клинической практике сложно убедительно и бесспорно доказать, а также связать мутагенез в зародышевых клетках человека с действием конкретного повреждающего фактора. Доказательная база, подтверждающая связь между мутагенезом и тератогенезом, недостаточная. Для одних веществ совпадение тератогенной и генотоксической активности является абсолютным, для других оно

полностью отсутствует. Заведомые мутагены не проявляли эмбриотоксической и тератогенной активности в стандартных, хорошо верифицированных тест-системах. Также известно, что некоторые механизмы тератогенеза заведомо не являются генотоксическими. Ретиноиды не имеют доказательств генотоксического эффекта, а проявляют только тератогенный эффект (см. табл. 1) [8]. Однако в области изучения связи генотоксикологических и тератогенных событий существует много нерешенных вопросов.

Таким образом, каждый генотоксикант, способный повреждать зародышевые или эмбриональные клетки, является тератогеном, но далеко не каждый тератоген обладает генотоксичностью. Поэтому отсутствие генотоксического поражения генома на фоне применения препарата — это одна из важных его характеристик.

Итак, «Роаккутан®» проявляет тератогенный эффект без генотоксичности (табл. 2). Это указано в инструкции к препарату (есть сведения только о тератогенном эффекте), а также подтверждено результатами исследования эякулята (в терапевтической дозе у мужчин изотретиноин не влияет на количество, подвижность, морфологию сперматозоидов, объем эякулята и уровень фруктозы в семенной жидкости, что является косвенным признаком подвижности сперматозоидов и их морфологической зрелости). Этот факт также развеивает миф и подтверждает безопасность применения изотретиноина у мужчин, так как отсутствует угроза формирования патологии сперматозоидов и развития патологии эмбриона у женщин (www.medicines.org.uk/emc/product/1114/smpc, www.drugbank.ca/drugs/DB00982).

Подтверждением отсутствия генотоксичности может быть также то, что витамин А в минимальных дозах необходим для полноценного развития яйцеклетки. Согласно рекомендациям ВООЗ суточная доза витамина А составляет 3300 МЕ. Он имеет длительный период полужизни и способен накапливаться в организме. Есть интересные исследования, результаты которых свидетельствуют, что метаболиты ретинола (транс-ретиноевая кислота) необходимы для

полноценного развития яйцеклетки, что косвенно подтверждает отсутствие генотоксического эффекта и антимутагенные эффекты ретиноидов (препятствует возникновению или устраняет некоторые мутации, что нуждается в дальнейшем изучении) (см. табл. 2). Так, у женщин с эндометриозом уровень метаболитов ретиноидов снижен, что проявляется не только в уменьшении размера фолликулов, но и в снижении способности к оплодотворению. Также изучен благоприятный эффект ретиноидов в минимальных дозах на эндометрий, развитие ооцитов, овуляцию, процессы имплантации и рождение здорового ребенка. При дефиците ретиноидов повышается риск развития эндометриоза [17].

Ретиноиды могут еще какое-то время сохраняться в организме человека и после прекращения лечения. Их влияние на репродуктивную систему имеет важное значение для практикующих врачей. Поэтому препараты данной группы противопоказаны не только в период беременности, но и в течение определенного времени перед ее планированием. В этой ситуации опять «не срабатывает» «эффект класса». Так, этретинат, применяемый для лечения псориаза, сохраняется в организме еще очень длительное время — его обнаруживают в крови спустя два года после прекращения терапии. В связи с этим после лечения этретинатом показано предохранение от беременности в течение 6–12 мес [1]. При использовании изотретиноина («Роаккутан®») контрацепция необходима за 5 нед до и 5 нед после его приема. Кинетика изотретиноина и его метаболитов носит линейный характер, его концентрацию в плазме крови в ходе терапии можно определить на основании данных, полученных после разового приема препарата. Это свойство изотретиноина также свидетельствует о том, что он не влияет на активность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств. После приема внутрь радиоактивно меченного изотретиноина в моче и кале определяли приблизительно одинаковое его количество. $T_{1/2}$ терминальной фазы для измененного препарата у больных с акне составляет около 19 ч, для оксо-изотретиноина — в среднем 29 ч. Изотретиноин относится к природным (физиологическим) ретиноидам. Эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются приблизительно через 2 нед после окончания применения «Роаккутана®».

Фирма-производитель препарата Hoffman-La Roche совместно с FDA принимают меры для предупреждения врачей о том, как избежать тератогенного эффекта. Эти меры включают рассылку писем медицинским работникам, об-

новление информационных материалов, публикации в бюллетене FDA. В дальнейшем было принято решение о том, что лечение этим препаратом необходимо проводить в строго контролируемых условиях. Учитывая, что ретиноиды применяют женщины детородного возраста, была разработана специальная программа, предусматривающая меры по исключению беременности в период лечения, проведение тестов в целях выявления нежелательной беременности и обеспечение надежной контрацепции, о чем сказано в инструкции. Тератогенная активность ретиноидов явилась основанием для разработки в США и Великобритании специальных программ, цель которых — взятие под контроль больных, которые принимали эти препараты, и выявление последствий их применения. Это позволяет более точно определить их показания к назначению и профиль безопасности (чем лучше изучен препарат и чем больше времени для отслеживания отдаленных результатов, тем выше его прогнозируемая безопасность).

Согласно последним рекомендациям ЕМА (2018) [9] оральные ретиноиды ацитретин, алистретиноин и изотретиноин нельзя назначать женщинам, которые могут забеременеть, если они не соблюдают условия специальной программы профилактики беременности и не пользуются современными надежными методами контрацепции (как вариант — совместное применение КОК и презерватива — двойной метод). Таким образом, «Роаккутан®» можно назначать нерожавшим женщинам, но при этом необходимо обеспечить надежную контрацептивную защиту на протяжении не менее 5 нед до начала терапии «Роаккутаном®». Использование противозачаточных средств до и во время лечения изотретиноином следует рекомендовать даже тем женщинам, которые обычно не применяют методы контрацепции из-за бесплодия. Это связано с тем, что, с одной стороны, даже при тщательном соблюдении всех рекомендаций на фоне приема изотретиноина без КОК общий годовой коэффициент беременностей при приеме изотретиноина составляет от 7,4; 8,8 до 32,7 на 1000 женщин-лет лечения [6, 10, 15]. С другой стороны, не существует одного метода контрацепции со 100 % надежностью, поэтому следует использовать один из надежных методов, а лучше — двойной.

Итак, в результате назначения «Белара» возможно решение нескольких клинических задач:

- надежная контрацепция в сочетании с использованием презерватива;
- повышение эффективности лечения (КОК с антиандрогеновым эффектом, с метаболичес-

кой нейтральністю на фоні низкого ризику тромбоза);

- проведення підтримуючої терапії і використання контрацепції після скасування ретиноїдів (беременність протипоказана в період 5 нед після припинення лікування) [5].

Таким чином, ретиноїди мають тератогенний ефект (клас Х, см. табл. 1), тому їх призначення в період вагітності протипоказано і вимагає надійної контрацепції

(«Белара» + презерватив) у вагітних жінок за 1 мес до призначення і в період 5 нед після скасування препаратів. Ретиноїди не мають підтвердженого генотоксичного ефекту (см. табл. 2, інструкція до застосування препарату), тому не впливають негативно на статеві клітини, а в майбутньому на репродуктивну функцію. Призначення «Белари» забезпечує як надійну контрацепцію, так і лікувальний і протипрецидивний ефект.

Список літератури

1. Астахова А.В. Беременность и лекарства // Медицинские аспекты здоровья женщины.— 2011.— Вып. 6, № 46.— С. 12—28.
2. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середина В.С. Генотоксические поражения и болезни // Молекулярная медицина.— 2013.— № 3.— С. 3—19.
3. Макконки Э. Геном человека.— М.: Техносфера, 2008.— 288 с.
4. Чижова С.К. Обоснование комбинированной терапии акне у женщин с учетом патогенетических особенностей заболевания: автореф. ...к. мед. н.— М., 2013.— 26 с.
5. Kanelleas A.I., Thornton S., Berth-Jones J. Suggestions for effective contraception in isotretinoin therapy // Br. J. Clin. Pharmacol.— 2009.— Vol. 67 (1).— P. 137—138. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03235.x.
6. Bérard A., Azoulay L., Koren G. et al. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth effects: a population-based perspective // Br. J. Clin. Pharmacol.— 2007.— Vol. 63.— P. 196—205.
7. Berbis P. Annales de dermatologie et de venerologie.— 1991.— Vol. 118 (4).— P. 271—272.
8. Bishop J., Witt K., Sloane R. Genetic toxicities of human teratogens // Mutat. Res.— 1997.— Vol. 396 (1—2).— P. 9—43.
9. Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use // EMA/261767/2018. www.ema.europa.eu.
10. FDA Dermatologic Drugs Advisory Committee Meeting.— Gaithersburgh, MD, September 18, 2000.
11. Kuhl H., Jung-Hoffmann C. Pharmakologieder Gestagene. Kontrazeption: Theime, 1999.— P. 28—31.
12. Lakshmi C. Hormone therapy in acne // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2013.— Vol. 79.— P. 322—337.
13. Lucek R.W., Colburn W.A. Clinical pharmacokinetics of the retinoids // Clin. Pharmacokinet.— 1985.— Vol. 10 (1).— P. 38—62.
14. Macklon N., Geraedts J., Fauser B. Conception to on going pregnancy: the «blackbox» of early pregnancyloss // Hum. Reproduc. Update.— 2002.— Vol. 8 (4).— P. 333—343.
15. Mitchel A.A., Van Bennekom C.M., Louik C. An assessment of the Accutane (isotretinoin) Pregnancy Prevention Program. FDA Dermatologic Drugs Advisory Committee Meeting; 2000 September 18; Gaithersburg (MD). www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3639b1c_03.pdf.
16. Nast A., Dreno B., Bettoli V. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne // JEADV.— 2012.— Vol. 26 (Suppl. 1).— P. 1—29.
17. Samuel A. Pauli, Donna R. Session, Weirong Shang. Analysis of follicular fluid retinoids in women undergoing in vitro fertilization: retinoic acid influences embryo quality and is reduced in women with endometriosis // Observational Study.— 2013.— Vol. 20 (9).— P. 1116—1124. doi: 10.1177/1933719113477487.
18. Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. A call to limit antibiotic use in acne // J. Drugs. Dermatol.— 2013.— Vol. 12.— P. 1331—1332.

А.А. Суханова

Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шухевича МОЗ України, Київ

Про що потрібно знати при лікуванні вугрової хвороби?

У клінічній практиці для лікування акне використовують чимало препаратів, які можуть справляти як позитивну, так і негативну дію. Частоту негативних реакцій можна знизити за рахунок раціонального і контрольованого застосування лікарських засобів, яке неможливо без відповідної підготовки медичного персоналу і достатнього забезпечення їх інформаційними матеріалами. На сьогодні безпеці лікарських засобів приділяють велику увагу в багатьох країнах світу, де розробляють і успішно застосовують на практиці різні методи моніторингу вроджених аномалій та інших побічних реакцій у плода і новонародженого. В призначеннях пацієнтам з акне і рецидивним акне системний ізотретиноїн посідає одну з лідируючих позицій. Лікарські препарати, які давно застосовують у медичній практиці («Роаккутан»), досить добре вивчені і їхні ефекти є прогнозованими. Щодо ретиноїдів існує багато міфів. Відомо, що жоден засіб не є стовідсотково безпечним, тому його слід призначати тільки тоді, коли передбачувана користь перевищує ризики його застосування. Під час проведення терапії «Роаккутаном» обов'язково необхідно призначати комбінований оральний контрацептив «Белара» (за відсутності протипоказань, зазначених в інструкції). Це є обґрунтованим і обов'язковим згідно з останніми рекомендаціями Європейського агентства лікарських засобів (ЕМА, 2018). Комбінований оральний контрацептив обов'язково потрібно призначати за 5 тиж до початку терапії системним ізотретиноїном і продовжувати протягом 5 тиж після закінчення терапії ретиноїдами, якщо немає потреби в підтримувальному лікуванні.

Ключові слова: акне, жінки, репродуктивний вік, «Белара», системний ізотретиноїн, «Роаккутан», рецидивне акне, акне.

A.A. Sukhanova

P.L. Shupyk National Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

What you need to know about treatment of acne?

In clinical practice, many drugs are used to treat acne, which can have both positive and negative effects. The frequency of adverse reactions can be reduced through the rational and controlled use of drugs, which is impossible without proper training of medical staff and provision of sufficient information to them. Today, the safety of medicines is given much attention in many countries around the world, where various methods of monitoring congenital anomalies and adverse reactions in fetuses and newborns are developed and successfully applied in practice. Systemic isotretinoin occupies one of the leading positions in prescriptions to patients with acne and recurrent acne. Drugs that have long been used in medical practice (*Roaccutane*) are well studied and their effects are predictable. There are many myths about retinoids. It is known that no drug is 100% safe, so it should be prescribed only when the expected benefits outweigh the risks of its use. It is necessary to prescribe the combined oral contraceptive *Belara* (in the absence of contraindications specified in the instructions) during treatment with *Roaccutane*. This is justified and mandatory in accordance with the current guidelines of the European Medicines Agency (EMA, 2018). The combined oral contraceptive must be prescribed 5 weeks before the start of systemic isotretinoin therapy and continued for 5 weeks after the end of retinoid therapy, if no maintenance treatment is required.

Key words: acne, women, reproductive age, *Belara*, systemic isotretinoin, *Roaccutane*, recurrent acne, acne. □

Дані про автора:

Суханова Ауріка Альбертівна, д. мед. н., проф. кафедри акушерства, гінекології і репродуктології
04210, м. Київ, вул. Героїв Сталінграда, 16, Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини
E-mail: kagir@ukr.net