



МЕДИА
СФЕРА

ОСНОВАН В 2002 ГОДУ

Клиническая дерматология и венерология

Том 22
4.2023

Russian journal of clinical dermatology and venereology

ISSN 1997-2849 (Print) ISSN 2309-4877 (Online)

М.В. УСТИНОВ, Е.А. САВИЦКАЯ, А.И. СУЛЕНКОВА

**Изотретиноин — интересные случаи
в повседневной практике:
десять лет спустя**



НАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛЬЯНС
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

Изотретиноин — интересные случаи в повседневной практике: десять лет спустя

© М.В. УСТИНОВ, Е.А. САВИЦКАЯ, А.И. СУЛЕНКОВА

ФКУЗ «Центральная поликлиника №2 МВД России», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Системный изотретиноин уже более 30 лет успешно применяется в России для терапии акне, и если в начале этого срока применение данной молекулы в практике было ограничено, то появление на фармацевтическом рынке новых препаратов изотретиноина, в том числе с улучшенными фармакокинетическими свойствами, позволило все большему количеству врачей-дерматологов, а сейчас и косметологов, освоить и понять особенности применения этого, безусловно важного для специалистов, класса лекарств. Широкое использование препаратов отражается и в более частом возникновении в практике определенного количества нестандартных коморбидных ситуаций у больных акне, которые потенциально могут повлиять на выбор дозового режима, частоту нежелательных явлений и используемых лабораторных методов их контроля. Большой интерес в последнее время вызывает использование системного изотретиноина по расширенному списку показаний с учетом опыта его применения по доступным мировым данным экспериментальных работ, количество которых увеличивается с каждым годом. Тем не менее для активно практикующих врачей встреча с нестандартными ситуациями может затруднить принятие того или иного решения. Поэтому обмен опытом с экспертами, обсуждение аналогичных сведений из других публикаций, на наш взгляд, будет очень полезен для специалистов. Первые шаги обобщения собственного опыта, сделанные нами 10 лет назад, уже тогда стали довольно востребованы, и мы надеемся, что продолжение этой тематики будет интересно и в текущем моменте.

Ключевые слова: акне, системный изотретиноин, рецидивы акне, степень тяжести акне, ретиноидчувствительные дерматозы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Устинов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-5066>

Савицкая Е.А. — lsavitskaya.80@gmail.com

Суленкова А.И. — anastasiya.sulenkova.92@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Устинов М.В. — e-mail: umderma@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Устинов М.В., Савицкая Е.А., Суленкова А.И. Изотретиноин — интересные случаи в повседневной практике: десять лет спустя.

Клиническая дерматология и венерология. 2023;22(4):478–483. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041478>

Interesting cases of everyday practice with isotretinoin use: ten years later

© M.V. USTINOV, E.A. SAVITSKAYA, A.I. SULENKOVA

The Central Polyclinic No. 2 of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Systemic isotretinoin has been successfully used in Russia for acne therapy for more than 30 years, and if at the beginning of this period the use of this molecule in practice was limited, then the appearance on the pharmaceutical market of new isotretinoin preparations, including those with improved pharmacokinetic properties, allowed an increasing number of dermatologists, and now cosmetologists, to master and to understand the specifics of the use of this class of medicines, which is certainly important for specialists. The widespread use of preparations is reflected in the more frequent occurrence in practice of a certain number of non-standard comorbid situations in patients with acne, which can potentially affect the choice of dose regime, frequency of adverse events and laboratory methods of their control. Recently, there has been a significant amount of interest in the use of systemic isotretinoin on an extended list of indications, taking into account the experience of its application from available world data of experimental studies, the number of which increases every year. However, non-routine situations can make it difficult to make a particular decision for clinicians. Therefore, sharing experience with experts and discussion of similar data from other publications will be very useful for specialists in our opinion. The first steps of our experience generalization, which were made 10 years ago, had already become requested, and we hope that the continuation of this topic is interesting at the current moment.

Keywords: acne, systemic isotretinoin, acne recurrence, severity of acne, retinoid-responsive dermatoses.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ustinov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-5066>

Savitskaya E.A. — lsavitskaya.80@gmail.com

Sulenkova A.I. — anastasiya.sulenkova.92@mail.ru

Corresponding author: Ustinov M.V. — e-mail: umderma@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ustinov MV, Savitskaya EA, Sulenkova AI. Interesting cases of everyday practice with isotretinoin use: ten years later.

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2023;22(4):478–483. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/klinderma202322041478>

Современная дерматологическая практика не представляется без использования ретиноидов, и изотретиноин самый востребованный из них. Возможно, самой большой тайной в создании изотретиноина является ранняя история препарата. Большая часть информации о разработке, тестировании и одобрении изотретиноина начала появляться только через 10 лет после того, как препарат вышел на рынок, а материалы, описывающие его разработку, закрыты со ссылкой на право производителей сохранять конфиденциальность коммерческой тайны [1]. Под руководством Венеры Боллага, возглавлявшего отдел онкологических исследований, в 1960-е годы Roche Laboratories (Швейцария) работала с производными витамина А, одно из них — 13-цис-ретиноевая кислота — показало противоопухолевую активность при плоскоклеточном раке кожи. С этих работ секретность и коммерческая тайна не сняты до сих пор, но в 1969 г. изотретиноин был запатентован. А в 1971 г. Боллаг случайно выявил его высокую активность против тяжелой формы акне, но компания предпочла умолчать это открытие из-за выявленных параллельно проблем с тератогенностью [2].

Когда изотретиноин оказался неэффективным в качестве препарата для терапии рака, Боллаг отказался от проекта и в часто цитируемой статье из *Retinoids Therapy* объяснял: «В то время (1970-е гг. — прим. авт.) в психологическом климате, порожденном трагедией талидомида, было бы нелегко разработать агент с тератогенными свойствами для лечения такой распространенной жалобы, как акне» [1, 3]. В 1975 г. ученые из Национального института здоровья США (НИН) Фрэнк Йодер и Гэри Пек начали тестировать 13-цис-ретиноевую кислоту для лечения тяжелого ламеллярного ихтиоза. В своих исследованиях они случайно обнаружили, что это химическое вещество также очищает кожу от акне. Испытуемые, покрытые акне-элементами, возвращались на прием с чистой кожей. Йодер и Пек опубликовали свои выводы в британском медицинском журнале *Lancet* 27 ноября 1976 г. В течение многих лет Йодер и они считали, что были первыми, кто открыл изотретиноин в качестве лекарства от акне [4]. В мае 1982 г. FDA объявило об утверждении системного изотретиноина (СИ), так США стали первой страной, разрешившей его применение [5].

Приводя эти исторические сведения, мы хотим показать, что путь СИ к признанию был труден и что его потенциал не только акне. Более того, выдающийся эффект в отношении акне стал случайной находкой, впоследствии превратившейся в основное показание для препарата, который дерматологи с успехом применяют уже более 40 лет, а в Российской Федерации он в практике уже около 30 лет. Но только последние 10 лет мы наблюдаем активное использование СИ все большим числом дерматологов. И если на рубеже XX–XXI веков на такое лече-

ние отваживались лишь немногие из врачей и пациентов нашей страны, то сегодня мы говорим уже о рутинном применении препаратов СИ в повседневной практике дерматологами с любым опытом работы. Меняется и спектр назначения препарата: если изначально к терапии СИ относились как к «терапии отчаяния» практически исключительно при конглобатной форме акне, то сейчас к нему часто прибегают и при лечении акне средней степени тяжести и других заболеваниях, где применение СИ патогенетически оправдано. Становится очевидным снижение уровня ретиноидофобии как среди врачей, так и среди пациентов, что происходит во многом благодаря интернет-ресурсам. Вовлечение большего числа пациентов приводит как к более частому наблюдению и расширению спектра нежелательных явлений, так и к попыткам назначать СИ при сопутствующей, иногда довольно тяжелой коморбидной патологии у пациентов с наличием тяжелых форм акне.

Ранее мы описали интересные случаи из собственной практики применения СИ при наличии заболеваний и состояний, которые вызывали сомнения о необходимости назначения такого лечения: сахарного диабета, ожирения и депрессии, гиперхолестеринемии, atopическом дерматите, кератодермии, доброкачественной гипербилирубинемии [6], псориазе [7] и даже оценили влияние метеорологических факторов на терапию [8]. Однако наиболее тяжелые и в то же время интересные с практической точки зрения ситуационные задачи мы встречаем и разбираем в разделе для специалистов интернет-портала <https://lechenie-ugrei.ru/spetsialistam/vopros-kollege/>, где реализована методическая поддержка врачей, встречающих сложности и сомнения при назначении СИ. В решении каждой из таких ситуационных задач используются данные мирового опыта, представленные в специализированной литературе, а также официальные данные производителей препаратов, в том числе по лекарственному взаимодействию, оцениваются патогенетические основы заболеваний и возможность влияния системных ретиноидов на их течение. Целью каждого обсуждения является принципиальное решение — начинать терапию или нет, продолжать начатую терапию или нет, выбор дозовых режимов в возникающих клинических ситуациях. Хотя каждое решение подбиралось индивидуально, мы сочли необходимым поделиться некоторыми из них в надежде на пользу в практике и расширение горизонтов понимания наших возможностей.

Как ни странно, одним из востребованных в плане помощи практикующим врачам стали консультации для больных не соматического, а психоневрологического профиля. Собственный опыт показывает, что наиболее часто в связи с этим обсуждается возможность применения СИ при эпилепсии. Мы намеренно избегаем деления случаев по фор-

ме заболевания, так как классификация эпилепсии и эписиндромов довольно сложна, но, по нашему наблюдению, это мало влияет на выбор терапевтической стратегии [9]. В 6 наблюдаемых нами тяжелых случаях акне с эпилепсией: возраст от 16 до 24 лет, гендерное распределение 5:1 с преимуществом мужского пола. В 4 случаях (все молодые мужчины) использовали стандартные схемы терапии из расчета суточной дозы 0,7–0,8 мг/кг СИ в форме выпуска на основе запатентованной технологии LIDOSE (далее — СИ-LIDOSE), в 2 случаях — суточные дозы 0,4–0,5 мг/кг СИ-LIDOSE. Снижение дозы было обусловлено не столько самой коморбидностью, сколько опасениями пациентов и их родителей (ретиноидофобия), что мы часто встречаем и у больных даже без отягощенного анамнеза. Курсовые дозы во всех случаях составили ≈ 120 мг/кг СИ-LIDOSE. Терапевтические цели достигнуты, удалось отследить только один рецидив в этой группе больных у юноши в возрасте 17 лет, рецидив в виде заболевания средней степени тяжести возник спустя 8 мес после окончания терапии, проведен повторный курс СИ-LIDOSE в курсовой дозе 120 мг/кг с выходом в ремиссию.

Мы также хотим поделиться опытом использования СИ при тяжелом неврологическом заболевании (рассеянный склероз) и сопутствующей тяжелой форме акне. Пациент, выпускник вуза, заболел на I курсе, отмечал ухудшение состояния кожи в период лечения, особенно при применении системных глюкокортикостероидов (сГКС). Пациент находится на разнофазовой терапии, одним из побочных явлений которой является излишняя сухость кожи. Периодически продолжает принимать сГКС. Известно, что СИ и сГКС имеют отрицательную лекарственную совместимость и, кроме того, сухость кожи также является проявлением гипервитаминоза А. Возможности принятия решения на терапию мы нашли в том же источнике, что и для эпилепсии [10], однако применили так называемый европейский подход к терапии акне у этого больного: 0,3 мг/кг/сут СИ-LIDOSE на 6 мес без учета курсовой дозы. О разных возможностях выбираемых дозовых режимов мы писали в [11], а особенностью данной схемы является получение клинического результата с минимумом нежелательных явлений гипервитаминоза А, но при этом с низкой вероятностью противорецидивного эффекта, о чем больной был предупрежден. Кроме того, больной был сориентирован на правильный уход при медикаментозном ксерозе, который был бы адаптирован к сопутствующему акне. В установленный срок терапевтический эффект достигнут, в процессе лечения на первом этапе удалось избежать совместного применения сГКС и СИ-LIDOSE. Предупрежденный о возможности рецидива больной вновь обратился к нам через 6 мес, но степень тяжести рецидива была незна-

чительна. Предложено топическое лечение, от которого больной отказался, настаивая на повторном курсе СИ-LIDOSE. Предложена минимально возможная доза 8 мг/сут, на 3-й месяц приема отмечен эпизод прогрессирования основного заболевания, потребовавшего короткого курса внутривенного введения довольно больших доз сГКС. СИ-LIDOSE не отменяли (вероятно, больной не предупредил лечащего врача), но каких-либо нежелательных явлений при совместном с сГКС применением в назначенных дозах не отмечено ни нами, ни неврологами, ни пациентом.

Сложности для практикующих врачей по данным интернет-портала <http://lechenie-ugrei.ru/> представляют и больные с психическими заболеваниями. Мы можем поделиться информацией о лечении больного, 20 лет, с врожденным психическим расстройством (нарушение развития ЦНС с когнитивными нарушениями). Самая большая сложность для таких больных — контроль приема препаратов и выполнение врачебных назначений. В нашем случае больной был адаптирован к жизни в семье, а инициатива на лечение акне исходила от родителей, у которых процесс контроля за своевременным приемом лекарств сыном имеет многолетнюю практику. Лишь убедившись в этом и в соматическом здоровье пациента, мы назначили СИ-LIDOSE в стандартной схеме назначения с кумулятивной дозой 120 мг/кг. Полученный результат полностью удовлетворил родителей-опекунов. Каких-либо особенностей влияния терапии СИ на базовое психическое состояние не отмечено. При назначении лечения мы опирались на консолидированные данные М. Ludot и соавт. [12]. Здесь мы обязаны дать комментарий, что многие лекарственные препараты, используемые в психиатрии, являются галогенсодержащими и при длительном использовании могут сами привести к акне, этими же свойствами обладают и литийсодержащие препараты. Мы отдаем себе отчет в том, что коррекция подобранных и эффективных схем лечения в психиатрии очень сложна, но обсудить с наблюдающими психиатрами возможность такой коррекции на препараты, не обладающими акнегенными свойствами, необходимо.

Близким состоянием к психоневрологическому профилю является появление мышечно-суставного болевого синдрома у пациентов, принимающих СИ. Данный нежелательный эффект встречался в нашей практике не так часто, но всегда требует фармакокоррекции. Чаще в нашей практике он возникает у пациентов мужского пола, активно занимающихся физической культурой и спортом. Истинных артритов в нашей практике мы не видели, преимущественно были мышечно-сухожильные боли, но, по данным литературы, такое осложнение возможно, хоть и редко. Отмечается, что артриты возникают на высокодозовых режимах терапии СИ,

а следовательно, уменьшение дозы при таких состояниях также является терапевтической опцией для уменьшения болевого синдрома наряду с приемом нестероидных противовоспалительных средств, в редких случаях — сГКС [13]. Аналогичный подход мы применяем и у наших больных с мышечно-сухожильным болевым синдромом, но ситуаций, требующих применения сГКС, в нашей практике не было, и мы не прерывали терапию акне СИ-LIDOSE ни в одном из случаев, а только уменьшали суточную дозу до 0,4 мг/кг. При этом надо помнить, что некоторые атлеты, принимающие СИ для лечения акне, либо используют стероидные анаболики, либо употребляют спортивное питание, в котором может содержаться незарегистрированные добавки с тем же эффектом, поэтому, рассматривая угревые поражения у больных данной категории, необходимо исключать так называемые акне бодибилдеров.

Интересным случаем наблюдения представляется лечение поздних женских акне у пациентки в возрасте 35 лет, рецидивирующий подтип, перенесшей ранее лимфому Ходжкина, срок ремиссии неполные 4 года. Больная категорически отказывалась использовать КОК и не получала должного эффекта от длительного применения наружной терапии. Больной предложен и по получении информированного согласия проведен курс СИ-LIDOSE по схеме европейских рекомендаций для акне тяжелой степени тяжести 24 мг/сут в течении 6 мес с выходом в полную ремиссию. Спустя 1,5 года больная вновь обратилась на прием для повторного курса терапии и, хотя степень тяжести уже оценивалась как легкая, курс терапии повторили. В данном случае мы руководствовались исключительно противопоказаниями в инструкции к СИ, где лимфома Ходжкина не являлась противопоказанием. Аналогичный совет мы дали коллегам, обратившимся на портал <http://lechenie-ugrei.ru/> с похожей ситуацией. Тот пример показывает, что казалось бы редчайшие случаи фоновой патологии, пусть и в стойкой ремиссии, требуют обсуждения среди коллег для принятия решения на терапию СИ, если другие препараты не достигают терапевтических целей у больных, перенесших лимфому Ходжкина.

Один из частых вопросов, встречающихся на практике, является: совместимость терапии СИ со стоматологическими и особенно ортодонтическими вмешательствами. Нередко требования к внешнему виду у подростков возникают не только в отношении акне, но и в отношении красоты зубного ряда одновременно. Курсы ортодонтического лечения и курсы СИ довольно длительны, и даже если потребность в них возникает не одновременно, то нередко одно лечение накладывается на другое. Длительное время, работая на подростковом приеме и встречаясь с такими ситуациями, на основании полученного опыта, можем констатировать факт:

хороший комплаенс по выполнению косметического сопровождения терапии СИ и уходу за ортодонтическими системами со стороны пациентов позволяет нам не менять дозовых режимов, избранных для конкретного пациента. Тяжелые формы хейлита, требующие уменьшения суточных доз, по нашим наблюдениям, встречаются не чаще, чем у пациентов, получающих СИ и не проходящих ортодонтического пособия.

Не менее часто стоит проблема нарушений менструального цикла. Такие наблюдения, причем не только разовые сбои, но и четко взаимосвязанные с курсовой терапией СИ, были и в нашей практике. Кроме того, много наблюдений описано в литературе. Почему же тогда мы не видим этого побочного действия в перечне, приведенном в инструкции по применению СИ? Тут есть несколько аспектов. И первый из них — не верить пациентке на слово, а исключить беременность лабораторно. После исключения беременности делегировать больную к гинекологам для поиска причин ее состояния. И хотя, действительно, указание на нарушения цикла в литературе есть, однако единственное популяционное исследование указывает на частоту менее 1% из всех женщин, принимающих СИ [14], в то время до 14% женщин в возрасте от 19 до 54 лет могут отмечать популяционные нарушения менструального цикла [15]. Поскольку частота выявляемых случаев не выходит за рамки популяционных значений, то нарушения менструального цикла не включены в официальные побочные и/или нежелательные эффекты изотретиноина. Опираясь на эти данные, мы не изменяли назначенных дозовых режимов при нарушениях цикла в своей практике, но, несмотря на приводимые аргументы в пользу продолжения приема СИ, отмечено 3 случая, когда больные молодые женщины самостоятельно отменяли курс одномоментно, в 2 случаях так и не достигнув минимально положительного результата. Мы связываем это с ретиноидофобией, что, вероятно, будет встречаться и в будущем.

За период пандемии COVID-19 мы неоднократно сталкивались с проблемой выбора: продолжить или отменить лечение у инфекционного больного. У нас есть опыт ведения 2 больных с ветряной оспой, которая в постпубертатном возрасте протекает чуть более агрессивнее, и 1 больного, у которого на фоне приема СИ возникла вирусная пузырчатка полости рта и конечностей, поэтому наша рекомендация на период подъема температуры была отработана. Мы минимализировали прием СИ (до 8 мг/сут для СИ-LIDOSE) с восстановлением суточной дозы после излечения инфекционного процесса. Известно, что инфекция COVID-19 у подростков и молодых в первую волну была менее актуальна, а последующие варианты вируса отличались большей контагиозностью, но были менее опасны в прогнозах. Запреты посещения поликлиники без край-

ней необходимости и участие дерматовенерологической службы в составе выездных инфекционных бригад в первую волну, возможно, привело к тому, что мы не видели заболевших на фоне приема СИ по поводу тяжелого акне. Но, как только противоэпидемический режим смягчился и полноценный прием по дерматологическому профилю был возобновлен, а следовательно, стали вновь назначать СИ, был получен опыт его использования у таких больных. Мы применяем подход, отработанный на других температурных инфекциях, с минимализацией дозы без полной отмены препарата на период инфекционного заболевания, и не отметили влияние такого подхода на сроки выздоровления. Но инфекция COVID-19 у наблюдаемых нами пациентов была нетяжелая, поэтому в каждом случае нужен индивидуальный подход. Надеемся получить какие-либо консолидированные данные врачебного сообщества по этому поводу в будущем.

К нечастым, но все же встречающимся в практике ситуациям, вызывающим затруднения у врачей и больных, относится и необходимость в плановых/экстренных оперативных вмешательствах под местной или общей анестезией. И речь в данном случае не идет о вскрытии кистозных элементов при конглобатном акне. К сожалению, неотложные ситуации не всегда позволяют сохранить прием препарата непрерывным, но к этому надо стремиться. Нам удалось в одном случае, будучи в тесном контакте с родителями пациента, сохранить непрерывность приема СИ при возникновении у него острого аппендицита. Плановые операции, чаще всего варикоцеле и грыжи по направлению медкомиссий военкоматов у призывников, проходящих лечение от тяжелых форм акне, неоднократно попадали в поле нашего влияния, и сохранить непрерывность приема было легче. Мы понимаем и принимаем негативное отношение к препарату со стороны коллег, которые серьезно относятся к эффектам гипервитаминоза А и нередко несерьезно воспринимают акне как заболевание, которое требует столь сложного лечения. Поэтому в практике используем такой же подход, как и при температурных инфекциях: минимализация суточной дозы с ее восстановлением до заданной после выписки из стационара. У всех наблюдаемых больных применение 8 мг/сут СИ-LIDOSE не вызвало каких-либо отклонений в течение послеоперационного периода.

В той или иной степени каждый врач, назначивший СИ хотя бы 25 пациентам, должен был столкнуться с телогеновой потерей волос. Частота этого эффекта дозозависима, хоть и не так выражено, и по современным данным составляет у пациентов, принимавших СИ в дозе менее 0,5 мг/кг/сут 3,2% ($n=18/565$) против 5,7% ($n=192/3375$) у принимавших 0,5 мг/кг/сут и более. Врачи должны консультировать пациентов по поводу риска телогеновой

алопеции до начала лечения, как это обычно делается для других нежелательных явлений гипервитаминоза А [16]. Мы в своей практике чаще применяем стандартные дозировки СИ и соответственно видим телогеновое выпадение волос чаще. Точнее, мы чаще получаем жалобы на «потерю силы волос» и их выпадение, но при осмотре это не так заметно, как пациенты эту клиническую картину воспринимают. Обычно мы не меняем дозовых режимов в связи с такими проявлениями, стараемся успокоить пациентов. По современным сведениям, телогеновое выпадение волос, индуцированное СИ, носит временный характер, улучшение происходит спонтанно даже без отмены препарата. Опцию снижения суточной дозы СИ возможно рассмотреть у тех пациентов, которые обеспокоены выпадением волос. Необходимость снижения дозы рекомендована и тем, кто недавно переболел COVID-19 или недавно был вакцинирован против COVID-19 на фоне телогеновой алопеции при приеме СИ [17]. В то же время мы не можем не отметить того факта, что многие пациенты отмечают улучшение состояния волос на фоне приема СИ, особенно при акне, сопровождающихся выраженной себореей.

В практических решениях клинических задач из практики мы в основном используем СИ-LIDOSE, представленный в РФ под брендом *Акнекутан*¹ («ЯДРАН», Хорватия). Эта форма СИ обладает повышенной биодоступностью из-за увеличения растворенной фракции изотретиноина. Повышение растворимости происходит за счет объединения изотретиноина с растворителями, обладающими как гидрофильными, так и липофильными свойствами, такими как соевое масло, гелюцир и СПАН. Эти растворители составляют основу наполнителя капсулы для СИ, выполненной по запатентованной технологии LIDOSE, являющейся инновационной разработкой Laboratories SMB S.A. (Бельгия) для лекарственных веществ с плохой растворимостью [18]. Благодаря технологии LIDOSE СИ в кишечнике образует микронизированную тонкодисперсную эмульсию, что повышает его всасываемость в водной среде желудочно-кишечного тракта и, как следствие, итоговую концентрацию изотретиноина в плазме совокупно на 20%. Это позволяет сократить стандартную дозу, как суточную, так и кумулятивную, относительно оригинального препарата на 20%, что положительно влияет на корректировку нежелательных явлений, связанных с дозозависимыми эффектами терапии СИ без ущерба для терапевтической эффективности.

В этой связи также не можем не упомянуть известные проекты компании «ЯДРАН» по созданию портала поддержки препарата *Акнекутан* для специ-

¹ В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием *Iso supra Lidose* и производится компанией «Laboratories SMB S.A.»

алистов <https://lechenie-ugrei.ru/spetsialistam/> и виртуального кабинета врача <https://cabinet.aknecutan.ru/>. Целью проектов является пояснение принципов терапии изотретиноином, облегчение расчета суточной и курсовой доз препарата, а также пояснение наиболее частых вопросов, связанных с терапией изотретиноином.

Своевременное назначение СИ не только приводит к клиническому выздоровлению, но и уменьшает частоту возникновения грубых постакне-косметических дефектов. Знание этого факта и возможностей

препарата дает положительный эффект в профилактике психотравмирующих состояний, связанных с акне. И мы благодарны коллегам за обращение за помощью в лечении тяжелых форм акне в интересных и сложных случаях, заставляющих для дачи полноценных рекомендаций активно работать с данными современных исследований, что тем самым повышает компетентность экспертного сообщества.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Green J, Hutt P. *Babies, Blemishes and FDA: A History of Accutane Regulation in the United States LEDA at Harvard Law School*; March, 2002.
- Timmermann C, Bieri AL, Keller GA. *Moonshots at Cancer: The Roche Story*. Editiones Roche, 2019.
- Diane Nygaard. Accutane: Is the Drug a Prescription for Birth Defects, TRIAL, Dec 1988.
- Peck GL, Yoder FW. Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatoses with an oral synthetic retinoid. *Lancet*. 1976 Nov 27;2(7996):1172-1174.
- Mannino N. *A Short History of Accutane*. Med Shadow: Balancing the risks & benefits of medicines. December, 2014.
- Устинов М.В., Сирмайс Н.С. Акнекутан — интересные случаи в повседневной практике. *РМЖ. Дерматология*. 2013;22:1100-1104. Ссылка активна на 15.05.23.
Ustinov MV, Sirmajs NS. Aknekutan — interesting cases in everyday practice. *RMZh. Dermatologiya*. 2013;22:1100-1104. Accessed May 15, 2023. (In Russ.).
https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Aknekutan__interesnye_sluchai_v_povsednevnoy_praktike/#ixzz5nj64eaTK
- Устинов М., Сирмайс Н.С., Шевченко О.С. *Псориаз и изотретиноин, наблюдения из практики*. Научно-практическая конференция дерматовенерологов ЦФО «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». Сборник статей. М.: МЗ МО, ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского; 2013;109-111.
Ustinov M, Sirmajs NS, Shevchenko OS. *Psoriasis i izotretinoin, nablyudeniya iz praktiki*. Nauchno-prakticheskaya konferentsiya dermatovenerologov TsFO «Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii». Sbornik statei. M.: MZ MO, GBUZ MO MONIKI im. Vladimirovskogo; 2013;109-111. (In Russ.).
- Устинов М., Епихина М.С., Елисеев Г.Д. *Фотосенсибилизация и изотретиноин, наблюдения из практики*. Научно-практическая конференция дерматовенерологов ЦФО «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». Сборник статей. М.: МЗ МО, ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского; 2013;107-109.
Ustinov M, Epikhina MS, Eliseev GD. *Fotosensibilizatsiya i izotretinoin, nablyudeniya iz praktiki*. Nauchno-prakticheskaya konferentsiya dermatovenerologov TsFO «Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii» / Sbornik statei. M.: MZ MO, GBUZ MO MONIKI im. Vladimirovskogo; 2013;107-109.
- Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. *Русский журнал детской неврологии*. 2022;17(1):6-95.
Mukhin KYu, Pylaeva OA, Kakaulina VS, Bobylova MYu. Definition and classification of epilepsy. Project of the International Antiepileptic League on classification and definition of epileptic syndromes from 2021. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2022;17(1):6-95. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95>
- Macdonald Hull S & Cunliffe WJ. The safety of isotretinoin in patients with acne and systemic diseases, *Journal of Dermatological Treatment*. 1989; 1(1):35-37.
<https://doi.org/10.3109/09546638909086687>
- Устинов М.В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):505-512.
Ustinov MV. Hypothesis of the implementation of the anti-relapse effect of systemic isotretinoin on acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):505-512. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/klinderma201918041505>
- Ludot M, Mouchabac St, Ferreri Fl. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatr*. 2015;5(2):222-227.
<https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i2.222>
- Yilmaz Tasdelen O, Yurdakul FG, Duran S, Bodur H. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;18(4):466-469.
- Chelliah P, Glass D. Comprehensive review of reports of menstrual irregularities associated with isotretinoin. *International Journal of Women's Dermatology*. 2020;6:365-367.
- Kwak Y, Kim Y, Baek KA. Prevalence of irregular menstruation according to socioeconomic status: A population-based nationwide cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214071.
- Lytvyn Y, McDonald K, Mufti A, Beecker J. Comparing the frequency of isotretinoin-induced hair loss at dosing in acne patients: A systematic review. *JAAD Int*. 2022;6:125-142. PMID: 35199047; PMCID: PMC8841364.
<https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.01.002>
- Abdelmaksoud A, Temiz SA, Dursun R, Wollina U, Rudnicka L, İşik B, Loti T, Vestita M. Isotretinoin-induced hair disorders in the era of COVID-19 and related vaccines: A case series. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3651-3654. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35844050; PMCID: PMC9349970.
<https://doi.org/10.1111/jocd.15214>
- Zhi Hui Loh, Asim Kumar Samanta, Paul Wan Sia Heng. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2015;10(4):255-274.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006>

Поступила в редакцию 15.06.2023

Received 15.06.2023

Принята к печати 04.07.2023

Accepted 04.07.2023

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jadran.ru

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1—29.
** Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.
*** Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.
РУ: ЛСР - 004782/09 от 16.06.2009.



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ