

Изотретиноин: факты и противоречия

Е.В. Дворянкова, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Акне является одним из распространенных заболеваний кожи, приводящих к стойкой стигматизации и негативно влияющих на качество жизни больных. В настоящее время существует много методов лечения данного заболевания, однако наиболее эффективным в отношении тяжелых форм акне и тех случаев, когда предшествовали неудачи при использовании других форм терапии, является изотретиноин. Изотретиноин – это пероральный ретиноид, применяемый в клинической практике около 40 лет. Это лекарственное средство оказывает влияние на все ключевые звенья патогенеза акне, что определяет его высокую эффективность. Изучению механизмов действия данного лекарственного средства, особенностям его назначения, нежелательным побочным эффектам посвящено множество клинических исследований. Тем не менее на сегодняшний день как среди пациентов, так и среди докторов существует целый ряд заблуждений, связанных с использованием изотретиноина, что порождает опасения по поводу его назначения, ошибок в тактике лечения и низкой приверженности к лечению. В настоящей статье рассмотрены основные вопросы о механизмах действия изотретиноина, особенностях его назначения, показаниях и противопоказаниях к назначению, нежелательных побочных реакциях и способах их коррекции, а также разобраны противоречия в тактике назначения данного препарата, препятствующие его эффективному использованию. Особенное внимание уделено выбору оптимальной терапевтической дозы изотретиноина и продолжительности курса лечения. Кроме этого, в статье рассмотрены основные факторы, приводящие к неудачам в терапии системными ретиноидами: замедлению наступления клинического ответа, развитию рецидивов после лечения, среди которых выделяют особенности течения заболевания, возраст больного, его гормональный фон, а также особенности дозирования препарата и продолжительность его приема.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, лечение, дозировка, побочные эффекты

Для цитирования: Дворянкова ЕВ. Изотретиноин: факты и противоречия. *Медицинский совет*. 2025;19(14):8–14.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-357>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Isotretinoin: Facts and contradictions

Evgeniya V. Dvoriankova, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Acne is one of the most common skin diseases that leads to persistent stigmatization and negatively affects the quality of life of patients. Currently, there are many treatments for this disease, but isotretinoin is the most effective against severe forms of acne and those cases where other forms of therapy have failed. Isotretinoin is an oral retinoid used in clinical practice for about 40 years. This drug affects all the key links in the pathogenesis of acne, which determines its high effectiveness. Many clinical studies have been devoted to the study of the mechanisms of action of this drug, the specifics of its purpose, and undesirable side effects. However, today, both patients and doctors have a number of misconceptions about the use of this drug, which raises concerns about its administration, errors in treatment tactics and low adherence to treatment. This article discusses the main issues about the mechanisms of action of isotretinoin, the specifics of its administration, indications and contraindications for use, undesirable side effects and ways to correct them, as well as the contradictions in the tactics of prescribing this drug that prevent its effective use. Special attention is paid to choosing the optimal therapeutic dose of isotretinoin and the duration of the course of treatment. In addition, the article discusses the main factors leading to failures in systemic retinoid therapy: slowing the onset of clinical response, the development of relapses after treatment, among which are the features of the course of the disease, the age of the patient, his hormonal background, as well as the dosage of the drug and the duration of its administration.

Keywords: acne, isotretinoin, treatment, dosage, side effects

For citation: Dvoriankova EV. Isotretinoin: Facts and contradictions. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(14):8–14. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/ms2025-357>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пероральный ретиноид изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), одобренный для лечения акне в 1982 г., остается наиболее эффективным средством для терапии данного заболевания [1]. Кроме этого, из всех методов лечения акне изотретиноин оказывает наилучшее влияние на качество жизни пациентов [2]. Однако, несмотря на то, что изотретиноин успешно используется уже более четырех десятилетий, среди специалистов все еще существует ряд противоречий относительно схем его назначения. Отчасти это является результатом низкого качества имеющихся результатов клинических исследований, которые, как показал один из Кокрановских обзоров, затрудняют точно определить роль этого лекарственного средства в клинической практике, а также схем его назначения для достижения наиболее высокого профиля эффективности и безопасности [3]. Кроме этого, среди пациентов, и даже врачей распространено достаточно большое количество заблуждений относительно особенностей терапии изотретиноином, подбора адекватной дозы препарата, нежелательных побочных эффектов, что в ряде случаев несколько ограничивает назначение данного лекарственного средства, приводит к неоправданым преждевременным отменам.

Для развенчания мифов и заблуждений относительно терапии акне системными ретиноидами в настоящей статье рассмотрим актуальную информацию о фармакокинетике, механизме действия, противопоказаниях, взаимодействиях и подходящем режиме дозирования изотретиноина при лечении угревой болезни.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – природный ретиноид, содержащийся в сыворотке крови человека, который вырабатывается после перорального введения витамина А. После приема внутрь биодоступность изотретиноина составляет приблизительно 25% [4]. В связи с тем что изотретиноин обладает высокой липофильностью, его относительная биодоступность в 1,5–2 раза повышается при приеме с пищей [5]. Это послужило причиной появления рекомендаций принимать данное лекарственное средство исключительно во время или сразу после приема пищи, желательно жирной. Однако современные препараты изотретиноина содержат липидные агенты, которые позволяют принимать его независимо от приема пищи [6]. Поступив в организм, значительная часть изотретиноина связывается с белками плазмы, особенно с альбумином. Он быстро распределяется как в эпидермисе, так и в дерме, но в более низких концентрациях по сравнению с плазмой крови [7].

Метаболизм действия изотретиноина связан с метаболизмом его изомера. Основным метаболитом изотретиноина является 13-цис-4-оксо-ретиноевая кислота. Однако существует и ряд других метаболитов: транс-ретиноевая кислота, глюкуронидные метаболиты 13-цис-

13-цис-4-оксо- и полностью транс-ретиноевая кислота. Было показано, что изотретиноин и 4-оксо-изотретиноин достигают равновесных концентраций в сыворотке крови в течение 10 дней при приеме в дозе 40 мг 2 раза в день [6]. Основной метаболит, 13-цис-4-оксо-ретиноевая кислота, достигает устойчивых концентраций, которые в 2–5 раз превышают дозу неизмененного лекарственного средства. При этом энтерогепатическая рециркуляция препарата может играть важную роль в фармакокинетике изотретиноина.

Изотретиноин и его метаболиты выводятся в одинаковых количествах с калом и мочой. У пациентов, получающих этот препарат в дозах 0,5–1 мг/кг/сут, концентрация как исходного лекарственного средства, так и метаболитов возвращается к эндогенным концентрациям в течение 2 нед. после прекращения приема [6].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Считается, что изотретиноин обладает высокой эффективностью в терапии акне за счет уменьшения размера сальных желез и выработки ими кожного сала, нормализации ороговения протоков сально-волосяных фолликулов, подавления роста бактерий *Cutibacterium acnes*, за счет изменения фолликулярной среды и уменьшения воспаления.

В отношении себоцитов изотретиноин действует как пролекарство, которое подвергается внутриклеточной изомеризации и затем связывается со специфическими рецепторами. Кроме этого, было показано, что изотретиноин оказывает себосупрессивное действие посредством независимого от рецепторов ретиноевой кислоты механизма, вызывая остановку клеточного цикла и индуцируя апоптоз в себоцитах [8]. При этом апоптоз себоцитов может быть опосредован повышенной индукцией ключевых генов, включая гены, кодирующие этот процесс. Так, остановка клеточного цикла может быть опосредована индукцией *FOXO1*, который также подавляет пролиферацию кератиноцитов, усиливая как их дифференцировку, так и запрограммированную гибель [9]. Было обнаружено, что дозировка принимаемого изотретиноина влияет на выраженность апоптоза себоцитов и их клеток-предшественников, что объясняет более длительный себосупрессивный эффект относительно больших доз препарата (в течение 40 нед. после курса 0,1 мг/кг/сут против 80 нед. после курса 1,0 мг/кг/сут) [10].

Противовоспалительное действие изотретиноина осуществляется за счет уменьшения количества *C. acnes* на фоне подавления выделения кожного сала и, возможно, уменьшения размера сально-волосяного фолликула, т. е. в результате уменьшения количества субстрата для жизнедеятельности этих микроорганизмов. Также изотретиноин оказывает противовоспалительное действие за счет снижения уровня Toll-подобного рецептора-2 в моноцитах и ослабления последующего воспалительного цитокинового ответа на *C. acnes*. Кроме этого, данное лекарственное вещество ингибитирует хемотаксис нейтрофилов и моноцитов [11], а также приводит к снижению

содержания матриксной металлопротеиназы-9 и матриксной металлопротеиназы-13 в кожном сале [12].

Типичным представителем современных системных ретиноидов является Акнекутан, действующим веществом которого является изотретиноин – стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Акнекутан обладает всеми вышеуказанными фармакологическими свойствами системных ретиноидов и эффективно применяется для лечения тяжелых форм акне (узловато-кистозные, конглобатные) или акне с риском образования рубцов, а также тех форм заболевания, которые не поддаются другим видам терапии. Собственный клинический опыт показывает, что Акнекутан эффективен при лечении акне, хорошо переносится, а также удобен в подборе и коррекции дозы в связи с тем, что выпускается в двух дозировках – 16 и 8 мг.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИЗОТРЕТИНОИНА

Показания к применению изотретиноина варьируют в зависимости от страны и локальных клинических рекомендаций, но включают лечение тяжелых форм угревой сыпи, акне средней тяжести, не поддающихся лечению, а также угревой болезни, которая приводит к образованию рубцов на коже или выраженным психоэмоциональным расстройствам [13]. Так, Акнекутан показан для лечения тяжелых форм акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов), а также акне, не поддающегося другим видам терапии.

Решение о том, начинать прием изотретиноина или нет, должно приниматься совместно лечащим врачом и пациентом после обсуждения альтернативных вариантов лечения и с учетом таких факторов, как тяжесть заболевания, реакция на предшествующую терапию, наличие или вероятность образования рубцов, а также влияние угревой болезни на качество жизни больного.

К абсолютным противопоказаниям к применению изотретиноина относится беременность, кроме этого, не следует назначать препарат тем пациенткам, которые с высокой долей вероятности могут забеременеть или планируют беременность. Изотретиноин обладает выраженным, абсолютным тератогенным действием, поэтому женщина, ведущая половую жизнь и принимающая данный препарат в любой дозе, даже непродолжительное время, а также в течение месяца после окончания терапии должна использовать надежные методы контрацепции. Так, тест на беременность проводят в день назначения Акнекутана или за 3 дня до визита пациентки к врачу. Во время терапии пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. И через 5 нед. после окончания лечения проводится тест для исключения беременности. Что касается мужчин, то существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что концентрация изотретиноина, поступившего в организм женщины из семени и семенной жидкости мужчины, принимающего этот препарат, недостаточна для развития тератогенных эффектов при наступлении возможной беременности [14].

Повышенная чувствительность к изотретиноину или компонентам препарата, гипервитаминоз А тоже являются абсолютными противопоказаниями к назначению препарата. Относительными ограничениями к применению изотретиноина являются выраженные лейкопения, гиперлипидемия, печеночная недостаточность, сопутствующая терапия тетрациклинами, повышенная чувствительность к активному действующему веществу или вспомогательным веществам препарата, детский возраст до 12 лет. Как правило, относительные противопоказания зависят от дозы назначаемого препарата. Кроме этого, многие лекарственные средства на основе изотретиноина, например Акнекутан, содержат в своем составе гидрированное или рафинированное масло соевых бобов, поэтому при их назначении следует уточнить у пациента, имеется ли у него непереносимость арахиса и сои. Тем не менее в научной литературе имеется несколько сообщений о безопасном применении изотретиноина у пациентов с установленной аллергией на арахис и сою. Это, вероятно, связано с тем, что белки, содержащиеся в соевом масле, обладают незначительной антигенностью у лиц с непереносимостью сои [15–17]. Таким образом, аллергия на арахис и сою является относительным противопоказанием к приему изотретиноина, однако перед назначением этого лекарственного средства целесообразно выяснить у пациента с аллергией на указанные продукты, в каком именно виде проявлялась аллергическая реакция, и не развивались ли у него симптомы анафилаксии.

В настоящее время нет единого мнения об оптимальном подходе к лечению больных акне, нуждающихся в изотретиноине, у которых имеется известная аллергия на арахис или сою. При отягощенном аллергологическом анамнезе на эти продукты представляется разумным вводить первую дозу изотретиноина под наблюдением врача, который может оказать необходимую медицинскую помощь.

ВЫБОР ДОЗЫ

На сегодняшний день не утихают дискуссии относительно выбора оптимальной дозы изотретиноина и продолжительности лечения этим лекарственным средством больных с акне. Выбор дозы данного препарата зависит от степени тяжести заболевания, массы пациента и колеблется от 0,1–1,0 мг/кг/сут [17]. Продолжительность лечения изотретиноином зависит от скорости достижения желаемого терапевтического эффекта. В то же время существует распространенная рекомендация достижения кумулятивной дозы от 120 до 150 мг/кг, что в настоящее время не подкреплено убедительными доказательствами. Такая рекомендация часто подтверждается данными исследований, которые не были разработаны для оценки влияния кумулятивной дозы на частоту рецидивов [18]. Во многих случаях в этих исследованиях использовалась фиксированная продолжительность лечения, что не часто встречается в обычной клинической практике. Кроме этого, в таких исследованиях в основном оценивалась частота рецидивов только через 6–12 мес. после

прекращения лечения, а не в более долгосрочной перспективе, например, через 3–5 лет, что больше соответствовало бы естественному течению акне. Результаты исследований, в которых не использовалась фиксированная продолжительность лечения, обычно не демонстрировали взаимосвязи между риском рецидива и набранной кумулятивной дозой более 120 мг/кг по сравнению с аналогичным показателем менее чем 120 мг/кг [3, 19]. Также следует не забывать, что при описании дизайна клинических исследований или клинических случаев авторы часто указывают стартовую и общую кумулятивную дозу, получаемую пациентами, однако в рутинной клинической практике целесообразно ориентироваться не на эти показатели, а на клинический эффект от проводимой терапии. Поэтому в последние годы наблюдается тенденция к использованию более низких, но оптимальных для достижения терапевтических суточных доз изотретиноина без учета кумулятивной дозы.

Что касается выбора суточной дозы изотретиноина, то на сегодняшний день существует несколько сравнительных и непараметрических исследований, в которых изучалась эффективность этого препарата в различных суточных дозировках [20–22]. Было показано, что более продолжительное лечение акне, но относительно низкими дозами изотретиноина не только лучше переносилось больными, но и обладало высокой эффективностью и низким уровнем рецидивов после окончания терапии. Оптимальная продолжительность такой терапии, согласно данным клинических исследований, составляет от 16 до 32 нед. [23]. Однако и в этом случае следует ориентироваться на клинический эффект терапии, а не на ее продолжительность. Основными причинами развития рецидивов акне после терапии изотретиноином, как правило, являлось у женщин наличие гинекологической патологии, сопровождающейся изменением гормонального фона, а также перенесение больными обоего пола тяжелых соматических заболеваний, оперативное лечение.

В ряде клинических рекомендаций по лечению акне имеются указания о начале приема изотретиноина пациентами с тяжелыми формами акне в дозе 0,5 мг/кг/сут с последующим увеличением до 1 мг/кг/сут и о продолжении лечения до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг [13]. Однако в международном консенсусе, опубликованном Глобальным альянсом по улучшению результатов лечения акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne), напротив, нет конкретных рекомендаций относительно дозировок изотретиноина, а рекомендуется продолжать прием препарата до полного излечения плюс дополнительный месяц, независимо от накопленной дозы [19]. Так, например, Акнекутан для большинства пациентов назначается в дозе от 0,4 до 0,8 мг/кг/сут. Ожидать существенной дополнительной пользы от приема препарата при суммарной дозе выше 100–120 мг/кг, которая является оптимальной, не следует. При этом длительность лечения зависит от индивидуальной ежедневной дозы, клинической картины заболевания, и для достижения ремиссии обычно бывает достаточно курса терапии продолжительностью 16–24 нед. У пациентов,

которые очень плохо переносят рекомендованную дозу препарата, лечение можно проводить в меньшей дозе, но более продолжительное время.

Таким образом, на основании современных опубликованных научных данных, а также собственного клинического опыта считаем целесообразным выбор дозы изотретиноина, адекватной тяжести заболевания и массе тела пациента, с последующим медленным ее снижением [24].

ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИВЕСТИ К ЗАМЕДЛЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ИЗОТРЕТИНОИН И РЕЦИДИВУ АКНЕ

Несмотря на то что изотретиноин по праву считается высокоэффективным лекарственным средством для лечения акне, в некоторых случаях может наблюдаться замедление наступления терапевтического эффекта, что, несомненно, снижает приверженность к терапии пациентов и вызывает сомнения в целесообразности назначения данного лекарственного средства у врачей. К факторам, способствующим замедлению наступления улучшения у больных акне на фоне лечения изотретиноином, относят наличие множественных закрытых комедонов и макрокомедонов [25]. Изменение фона половых гормонов у женщин, в частности синдром поликистоза яичников, развитие гиперандрогенеза, вызванной приемом анаболических стероидов или добавок, содержащих андрогены, также могут предрасполагать к замедлению реакции на препарат. Таким же эффектом обладает и курение пациентов. При наличии у больных персистирующих пустул или узловых элементов целесообразно взять мазки из очагов поражения, чтобы исключить стафилококковую инфекцию, которая также может уменьшать эффективность изотретиноина и требует назначения топических или системных антибиотиков [25]. Следует отметить, что большинство больных с медленным развитием терапевтического эффекта в конечном итоге удовлетворительно реагируют на терапию изотретиноином. При этом увеличение суточной дозы препарата редко приносит пользу. Поэтому при замедленном или недостаточном эффекте от приема изотретиноина следует выявить и исключить возможные факторы риска, рекомендовать больным отказ от курения, приема пищевых добавок с анаболическими гормонами, при наличии множественных комедонов – проводить косметические чистки, женщинам – проконсультироваться у гинеколога.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ПРИЕМА ИЗОТРЕТИНОИНА

Основными факторами, повышающими риск наступления рецидива акне после окончания курса лечения изотретиноином, считают молодой возраст пациента на момент начала терапии [20], препубертатные акне, наличие высыпаний как на лице, так и на теле, угревую болезнь в семейном анамнезе [26] и тяжелое течение заболевания с большим количеством узловых и кистозных

элементов. Кроме этого, неудачи при проведении лечения изотретиноином часто наблюдаются у женщин с поздними акне (особенно старше 25 лет), с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенезом [27], а также, как указывалось выше, у лиц, принимающих пищевые добавки с андрогенами.

Следует отметить, что увеличение суточной дозы изотретиноина редко влияет на частоту рецидивов, однако для достижения стойкого терапевтического эффекта рекомендуется продолжать лечение до полного исчезновения угревой сыпи, а затем еще в течение последующих 1–3 мес. Для достижения стойкой ремиссии целесообразно медленное, на протяжении нескольких месяцев снижение стартовой дозы препарата, которое следует начинать после достижения стойкого улучшения состояния кожи и на фоне отсутствия новых воспалительных элементов.

В случае наступления рецидива заболевания в ряде случаев имеет смысл не проводить повторный курс лечения изотретиноином, а назначить ретиноиды местного действия или адапален. В случае выбора повторного курса изотретиноина препарат назначают в более низких дозах, менее продолжительное время, спустя 3 мес. после предыдущего [28].

Нужно отметить, что лишь небольшое количество пациентов (1–2%) нуждаются в многократных или даже многолетних непрерывных курсах изотретиноина для достижения полного контроля над акне, что еще раз подтверждает высокую эффективность данного лекарственного средства [29].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В настоящее время эффективность изотретиноина в отношении акне не вызывает сомнения. Применение этого лекарственного средства у большинства пациентов позволяет достигнуть стойкий положительный клинический эффект. Однако использование данного препарата имеет ряд ограничений и может быть связано с развитием нежелательных побочных эффектов, что иногда приводит к снижению приверженности терапии у больных или даже к отказу от препарата, а также вызывает определенные сложности и опасения среди докторов, особенно тех, кто не имел надлежащего опыта работы с этим лекарственным средством.

Для устранения и предупреждения развития подобных затруднений необходимо соблюдать порядок обследования пациентов перед назначением изотретиноина, а также в процессе лечения, необходимо четкое представление о симптоматике возможных побочных эффектов и методов их коррекции. Кроме этого, чрезвычайно важной составляющей эффективного и безопасного применения изотретиноина является разъяснительная беседа с пациентом о характере возможных побочных эффектов, сроках лечения, необходимости соблюдения определенных протоколов терапии.

Одним из распространенных нежелательных побочных эффектов, развивающихся на фоне приема

изотретиноина, является так называемый ретиноидный дерматит, который наблюдается у 90% пациентов. Он характеризуется выраженной сухостью кожи и слизистых оболочек, вызванной снижением выработки кожного сала и толщины рогового слоя, а также изменением кожного барьера. Ретиноидный дерматит проявляется хейлитом, ксерозом, иногда эритемой кожи, зудом, шелушением, повышенной чувствительностью кожного покрова, сухостью слизистой носовой полости, носовыми кровотечениями, сухостью глаз, блефаритом, иногда конъюнктивитом. Эти симптомы являются дозозависимыми, предсказуемыми, контролируемыми и обратимыми [30]. Для профилактики и коррекции данных проявлений необходимо с первого дня лечения начинать использовать мягкие моющие средства, увлажняющие продукты специализированной косметики (например, Перфектоин® Интенсивное увлажнение), предназначенный для ухода за сухой, очень сухой и чувствительной кожей лица и тела, гигиенические помады и бальзамы для губ, увлажняющие капли для глаз (например, Оптикол®) и носа (например, Аква Марис® Плюс).

Другими побочными эффектами изотретиноина является головная боль, алопеция, артрит, мышечные боли (в основном у спортсменов), бессонница и гиперостоз [31]. Эти симптомы развиваются относительно редко. Так же как и ретиноидный дерматит, они являются дозозависимыми, обратимыми, корректируются приемом нестероидных противовоспалительных средств, а также стандартными методами лечения в случае развития поредения волос.

У больных с тяжелым воспалительным процессом на коже, обилием макрокомедонов, отягощенным семейным анамнезом может наблюдаться псевдообострение заболевания в течение первых 6–8 нед. терапии изотретиноином. Этот нежелательный побочный эффект связан с интенсивным апоптозом сеоцитов, последующим высвобождением антигенов и развитием локального воспаления, которое спонтанно проходит у 15–18% пациентов даже без дополнительного терапевтического воздействия. В ряде случаев такие проявления на коже побуждают лечащих врачей снижать дозу принимаемого препарата, что, на наш взгляд, не является оправданным, поскольку указанные симптомы в подавляющем большинстве удается контролировать с помощью топических средств для лечения акне (например, препаратов с антибактериальным компонентом Зеркалин®, Зеркалин® Интенсив) и адекватного ухода за кожей [1].

Еще одним чрезвычайно важным аспектом, который может повлиять на лечение больных акне изотретиноином, являются изменения лабораторных показателей крови, которые соответствуют примерно 2% нежелательных явлений: повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП, трансаминаз. Они редки или дискретны у пациентов без выраженной, декомпенсированной соматической патологии и, как правило, возникают в начале лечения [1, 31]. Различные ретроспективные клинические исследования подтверждают рекомендации проводить предварительные

биохимические анализы крови, которые следует повторить через 1–2 мес. после начала терапии. Нужно отметить, что полная отмена изотретиноина показана лишь при трехкратном увеличении указанных выше биохимических показателей крови по сравнению с исходным значением [32, 33].

И наконец, определенные опасения у клиницистов вызывает возможное развитие психиатрической патологии на фоне применения изотретиноина. Связь этого лекарственного средства с депрессией, суициальными мыслями и попытками противоречива, точный фармакологический механизм того, каким образом препарат приводит к подобным психическим симптомам, неизвестен. Необходимо соблюдать особую осторожность у пациентов с депрессией в анамнезе и наблюдать всех пациентов на предмет признаков депрессии в ходе лечения препаратом, при необходимости направляя их к соответствующему специалисту.

Акне действительно является заболеванием кожи, при котором часто наблюдаются различные психоэмоциональные расстройства, связанные в первую очередь с переживанием больными своего косметического дефекта на фоне изменений внешности. Однако в настоящее время достоверной связи между приемом изотретиноина и развитием психических расстройств у больных акне не установлено [34–37]. Кроме этого, множество проспективных контролируемых исследований продемонстрировали значительное улучшение качества жизни пациентов на фоне приема изотретиноина. Таким образом, этот лекарственный препарат не должен быть противопоказан пациентам с какими-либо психическими расстройствами в анамнезе или на момент куратории, что подтверждается собственным клиническим опытом работы с пациентами, страдающими различными психическими заболеваниями.

Что касается Акнекутана, то этот препарат отличается хорошей переносимостью. Безусловно,ственные системным ретиноидам нежелательные побочные эффекты возникают на фоне приема этого средства, но они выражены в меньшей степени по сравнению с аналогами. Это, безусловно, является преимуществом препарата и существенно повышает приверженность к лечению у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение изотретиноина для лечения тяжелых, рецидивирующих к другим лекарственным средствам акне является современным и эффективным методом терапии данного заболевания. Кроме этого, назначение изотретиноина обеспечивает наилучшее соотношение цены и качества проводимого лечения, поскольку в большинстве случаев удается достигнуть стойкой ремиссии заболевания уже после одного курса.

Пероральный прием ретиноидами должен быть назначен больным акне как можно раньше, в случаях отсутствия положительного ответа на другие варианты лечения. Идея использования низкой суточной дозы изотретиноина для приема внутрь без учета общей

кумулятивной дозы и продолжительности лечения не нова. Однако наш собственный клинический опыт, а также данные ряда литературных источников показывают, что назначение низких доз данного препарата, их постепенное повышение не дает стойкого клинического эффекта, а в ряде случаев бывает ассоциировано с рецидивами заболевания. Также низкие дозы изотретиноина не предотвращают развитие наиболее частого нежелательного побочного эффекта – ретиноидного дерматита, течение которого эффективно контролируется при использовании специальных средств лечебной косметики без изменения дозировки принимаемого лекарственного препарата.

Беспокойство по поводу тератогенности изотретиноина также не является препятствием для назначения этого лекарственного средства. Но действительно важным является установление доверительных отношений между врачом и пациенткой и обсуждение различных эффективных методов контрацепции, а также разъяснение необходимости в применении таких средств.

Еще одним поводом для беспокойства, связанным с назначением изотретиноина, является его возможное влияние на биохимические показатели крови, демонстрирующие состояние гепатобилиарной системы. Однако действительным показанием для отмены этого препарата является лишь 2–3-кратное увеличение содержания трансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина, липопротеидов в сыворотке крови больного, причем не одного из этих показателей, а сразу нескольких. Также непрерывное мониторирование этих лабораторных показателей не является необходимым, согласно литературным данным и на основании нашего опыта. Достаточно проведения лабораторного скрининга перед началом терапии, а также спустя месяц, затем через 2–3 мес. Развитие лекарственной патологии печени, являющейся показанием для отмены препарата, должно быть установлено при проведении комплексного обследования пациента и заключения, сделанного соответствующим специалистом.

Акнекутан является современным представителем линейки изотретиноина, эффективным средством для лечения акне, к которому в полной мере относятся все вышеуказанные сведения об этой группе лекарственных средств, в то же время собственный опыт работы с препаратом говорит о благоприятном уровне его переносимости в сравнении с другими препаратами изотретиноина.

Таким образом, успешное лечение изотретиноином зависит от того, сможет ли врач уделить время, главным образом на первой консультации, для подробного объяснения механизма действия этого препарата, продолжительности лечения, развеять мифы и противоречия, связанные с ним, а также дать исчерпывающие рекомендации по предотвращению и контролю ожидаемых нежелательных побочных эффектов и, конечно, установлению доверительных отношений с пациентом.

Поступила / Received 16.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2025
Принята в печать / Accepted 15.08.2025



Список литературы / References

- Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):76–85. <https://doi.org/10.1111/bjd.15668>.
- Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Evers AWM et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1410–1419. <https://doi.org/10.1111/jdv.15048>.
- Costa CS, Bagatin E, Martimbiano ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, Riera R. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD009435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009435.pub2>.
- Gollnick H, Ehler R, Rinck G, Orfanos CE. Retinoids: an overview of pharmacokinetics and therapeutic value. *Methods Enzymol.* 1990;190:291–304. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)90034-x](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)90034-x).
- Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol.* 1983;23(11-12):534–539. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb01800.x>.
- Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):762–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.036>.
- Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 3):S8–S12. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70438-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70438-4).
- Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126(10):2178–2189. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700289>.
- Shi G, Liao PY, Cai XL, Pi XX, Zhang MF, Li SJ et al. FoxO1 enhances differentiation and apoptosis in human primary keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2018;27(11):1254–1260. <https://doi.org/10.1111/exd.13775>.
- Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):518–523. <https://doi.org/10.1111/ijd.12942>.
- Norris DA, Osborn R, Robinson W, Tonnesen MG. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol.* 1987;89(1):38–43. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12580370>.
- Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):673–684. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23848.x>.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
- Altman EM. Isotretinoin and pregnancy prevention: do we need to take a long, hard look at ourselves? *JAMA Dermatol.* 2014;150(4):361–362. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6973>.
- Spierings NM, Natkunarajah J, Bansal A, Ostlere L. Should we be prescribing isotretinoin to patients with peanut allergies. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):824–825. <https://doi.org/10.1111/ced.12750>.
- Pierret L, Grosber M, Gutermuth J. Isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):140–141. <https://doi.org/10.1111/jdv.12630>.
- Hulstaert E, Van Autryve E, Temmerman L. Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? Reply. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(2):376. <https://doi.org/10.1111/jdv.12807>.
- Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet.* 1980;2(8203):1048–1049. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92273-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92273-4).
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
- Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giali S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1094–1098. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03933.x>.
- De D, Kanwar AJ. Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin in the management of moderate to severe acne: a preliminary open-label, prospective, non-comparative, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(8):599–604. <https://doi.org/10.2165/11539570-000000000-00000>.
- Ballanger F, Baudry P, NGuyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology.* 2006;212(2):145–149. <https://doi.org/10.1159/000090655>.
- Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris – a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):747–754. <https://doi.org/10.1111/jdv.12170>.
- Сакания ЛР, Мильдзихова ДР, Пирузян Ал, Корсунская ИМ. Стратегия терапии среднестойких и тяжелых форм акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(3):400–403. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031400>.
- Sakaniya LR, Mildzikhova DR, Piruzyan AL, Korsunkaya IM. Therapy strategy for moderate to severe acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2022;21(3):400–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031400>.
- Layout A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162–169. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364>.
- Quéreux G, Volteau C, NGuyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212(2):168–176. <https://doi.org/10.1159/000090658>.
- Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15029. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.29>.
- Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):371–376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05691.x>.
- Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(8):885–897. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637>.
- Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol.* 2021;60(4):451–460. <https://doi.org/10.1111/jid.15089>.
- Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology.* 2009;218(2):178–180. <https://doi.org/10.1159/000182270>.
- Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.025>.
- Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):35–44. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3091>.
- Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):701–706. <https://doi.org/10.2340/00015555-1638>.
- Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136(10):1231–1236. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.10.1231>.
- Ault A. Isotretinoin use may be linked with depression. *Lancet.* 1998;351(9104):730. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78502-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78502-0).
- Дворянкова ЕВ, Шевченко НА, Жукова ОВ. Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне. *Медицинский совет.* 2022;16(13):38–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-38-46>.
- Dvoriankova EV, Shevchenko NA, Zhukova OV. Psychiatric comorbidity and psycho-emotional status of patients with acne. *Meditinskij Sovet.* 2022;(13):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-38-46>.

Информация об авторе:

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; edvoriankova@gmail.com

Information about the author:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher Laboratory of Physical, Chemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; edvoriankova@gmail.com