

Ретиноидами называются любые агенты, способные вызывать специфические биологические ответы в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты. Ретиноиды – это химически родственный ретинолу класс соединений, его биологические формы, а также структурные синтетические производные, которые существенно отличаются от изопреновой структуры природного витамина А, однако действуют похожим образом: через активацию ядерных ретиновых рецепторов регулируют процессы пролиферации, дифференцировки и межклеточной коммуникации клеток.

Внутри самой группы ретиноидов наблюдается существенная гетерогенность как по свойствам, так и по результатам клинического использования.

Ретиноиды участвуют в регуляции транскрипции генов путем активации рецепторов, расположенных в ядре. Ретиноиды (лиганды) связываются с факторами транскрипции (рецепторы ядра), а затем образовавшийся комплекс «лиганд–рецептор» присоединяется к участку промотора соответствующего гена, в результате чего синтезируются вещества, обуславливающие фармакологическое действие (как лечебное, так и побочное).

Ретиноиды способствуют нормализации терминальной дифференцировки клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию. За счет этого снижается выработка и нормализуется состав кожного сала, облегчается его выделение. Кроме того, эти препараты оказывают противовоспалительное и иммунотропное действие в гнойном очаге путем ингибирования медиатора воспаления лейкотриена В₄.

Таким образом, при наружном и системном применении ретиноиды оказывают антикомедогенное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие, активируют процессы регенерации в коже, стимулируют синтез коллагена, увеличивают продукцию мукополисахаридов и гликозаминогликанов.

Изотретиноин (Isotretinoin)

Клинико-фармакологические группы:

29.051 (Препарат для лечения угрей)

29.055 (Препарат для лечения угрей. Ретиноид)

Фармакологическое действие:

Биологически активная форма витамина А, может синтезироваться в организме. Изотретиноин непосредственно не связывается с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (RAR или RXR), а также их подклассами (альфа-, бета- и гамма-рецепторами). Он быстро превращается в третиноин (транс-ретиноевую кислоту) и др. вещества-лиганды ядерных рецепторов ретиноевой кислоты и нарушает экспрессию гена, вызывающего изменения в синтезе белка (в зависимости от состояния ткани - либо индукцию, либо ингибирование). Уменьшает количество и продукцию сальных желез, в результате чего снижается содержание *Propionibacterium acnes* (сам изотретиноин не обладает антибактериальным эффектом). Оказывает противовоспалительное, кератолитическое действие и антисеборейное действие, тормозит терминальную дифференцировку кератиноцитов, стимулирует регенерационные процессы.

Показания:

Вульгарные угри тяжелого течения (в т.ч. с образованием пустул, геморрагические, сливные, склонные к рубцеванию и нарушению пигментации), устойчивые к обычным методам терапии. Розовые угри (тяжелое течение); фолликулит, вызванный грамотрицательными микроорганизмами; гнойный гидраденит (вспомогательное

лечение). Нарушение ороговения (в т.ч. ихтиоз, фолликулярный кератоз, ладонно-подошвенная кератодермия, красный волосяной лишай).

Противопоказания:

Гиперчувствительность, беременность установленная и планируемая (возможно тератогенное и эмбриотоксическое действие); период лактации; гипервитаминоз А. Для ректального применения - заболевания прямой кишки. С осторожностью. Состояния, вызывающие гипертриглицеридемию (в т.ч. семейная гипертриглицеридемия в анамнезе, алкоголизм, ожирение, сахарный диабет - изотретиноин повышает концентрацию триглицеридов в плазме, снижает содержание ЛПВП и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний), печеночная и/или почечная недостаточность, хронический панкреатит, печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН, сахарный диабет и предрасположенность к его развитию.

Побочные действия:

Со стороны кожных покровов: зуд, фотосенсибилизация, шелушение кожи ладоней и подошв, истончение волос; редко - хейлит, инфекции кожи, кожная сыпь. Со стороны органов чувств: ксерофтальмия, жжение в глазах, гиперемия конъюнктивы, затруднения при ношении контактных линз; редко - катаракта; при длительном применении в высоких дозах - нарушение четкости зрительного восприятия, нарушение сумеречного зрения, неврит зрительного нерва. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия; при длительном применении в высоких дозах - гиперостоз. Со стороны нервной системы: головная боль, чрезмерная утомляемость; редко - депрессия, психоз, суицидальные мысли, псевдоопухоль головного мозга (нарушение четкости зрительного восприятия, головная боль, неукратимые тошнота и рвота). Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, кровотечение из десен, воспаление десен; редко - гепатит, колит, регионарный илеит. Лабораторные показатели: повышение концентрации ТГ, холестерина, снижение ЛПВП в плазме. Местные реакции: при вытекании суппозиторной массы - местнораздражающее действие (сохранять положение "лежа" в течение 30 мин после введения свечи). Тератогенный и эмбриотоксический эффекты: врожденные уродства - гидро- и микроцефалия, недоразвитие черепно-мозговых нервов, микрофтальмия, пороки развития ССС, паразитовидных желез, нарушения формирования скелета - недоразвитие пальцевых фаланг, черепа, шейных позвонков, бедренной кости, лодыжек, костей предплечья, лицевого черепа, волчья пасть, низкое расположение ушных раковин, недоразвитие ушных раковин, недоразвитие или полное отсутствие наружного слухового прохода, грыжа головного и спинного мозга, костные сращения, сращение пальцев рук и ног, нарушения развития вилочковой железы; гибель плода в перинатальный период, преждевременные роды, выкидыши), преждевременное закрытие эпифизарных зон роста; в эксперименте на животных - феохромоцитома. Прочие: носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости носа.

Способ применения и дозы:

Внутрь, во время еды. При вульгарных угрях - в суточной дозе 0.5 мг/кг за один или несколько приемов в течение 2-4 нед; затем дозу увеличивают до 1 мг/кг и продолжают лечение еще 12-20 нед; максимальная суточная доза - 2 мг/кг. Коррекция дозы осуществляется в зависимости от чувствительности к препарату и/или выраженности побочных эффектов. Заметный терапевтический эффект обычно отмечается через 1-2 мес лечения, иногда для достижения клинической ремиссии может потребоваться 4-5 мес. Если количество высыпаний уменьшилось на 70% и более за 15-20 нед, лечение прекращают. Общая курсовая доза в большинстве случаев не превышает 100-150 мг/кг. При подтверждении персистирующего или рецидивирующего течения болезни перед повторным лечением следует сделать перерыв не менее 8 нед (в зависимости от

индивидуальной чувствительности - до 16-20 нед). В случае обострения заболевания в начале лечения следует перейти на более низкие дозы препарата - 0.5 мг/кг (или ниже) в течение 2 нед. При фолликулите, вызванном грамотрицательными микроорганизмами, розовых угрях, гнойном гидрадените - в суточной дозе 0.5-1 мг/кг в течение 4 мес. При нарушении ороговения - до 4 мг/кг/сут (в зависимости от заболевания и тяжести течения), длительность лечения - до 4 мес. После достижения клинической ремиссии следует использовать как можно более низкие дозы. Ректально, 0.5-1 мг/кг 1 раз в сутки, на ночь. Курс лечения - 8-12 нед. Интервалы между повторными курсами - 1-2 мес.

Особые указания:

В процессе лечения следует контролировать функцию печени, содержание липидов в сыворотке крови (натошак). Не следует назначать при вульгарных угрях легкого и умеренного течения. Больным сахарным диабетом рекомендуется проводить более частый контроль содержания глюкозы в крови. Больным, носящим контактные линзы, в случае возникновения побочных эффектов со стороны глаз следует пользоваться очками. В период лечения и в течение 30 дней после его окончания необходимо полностью исключить забор крови у потенциальных доноров для полного исключения возможности попадания этой крови беременным пациенткам (высокий риск развития тератогенного и эмбриотоксического действия). Женщинам репродуктивного возраста необходимо применять надежные контрацептивные ЛС за 4 нед до, во время и в течение 1 мес после окончания лечения. В случае наступления беременности ее следует прервать по медицинским показаниям. Необходимо избегать повышенной инсоляции, в т.ч. УФ-терапию. В случае возникновения колита, нарушений зрения и симптомов псевдоопухли головного мозга лечение прекращают. При подозрении на псевдоопухоль головного мозга проводят неврологическое обследование. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (при приеме первой дозы).

Взаимодействие:

Антибиотики тетрациклинового ряда, ГКС снижают эффективность. Одновременное применение с препаратами, повышающими фоточувствительность (в т.ч. сульфонидами, тетрациклинами, тиазидными диуретиками) увеличивает риск возникновения солнечных ожогов. Одновременное применение с др. ретиноидами (в т.ч. ацитретином, третиноином, ретинолом, тазаротеном, адапаленом) увеличивает риск возникновения гипервитаминоза А. Тетрациклины (в т.ч. миноциклин) увеличивают риск повышения внутричерепного давления (одновременное применение с изотретиноином не рекомендуется).

Ацитретин (Acitretin)

Лекарственная (ые) форма (ы):

Капсулы 10 мг, 25 мг.

Клинико-фармакологическая группа:

Ретиноиды для лечения псориаза

Фармакологическое действие препарата Ацитретин – системный ретиноид.

Ацитретин, действующее вещество препарата Ацитретин, – синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. В доклинических исследованиях по переносимости препарата Ацитретин мутагенного или канцерогенного действия

обнаружено не было; отсутствовали также указания на его прямую гепатотоксичность. Ацитретин оказывал на животных выраженное тератогенное действие.

Клинические исследования подтвердили, что при псориазе и нарушениях ороговения препарат Ацитретин нормализует процессы пролиферации, дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса, причем его побочные действия, в целом, вполне переносимы. Действие препарата является чисто симптоматическим; его механизм остается, в основном, неизвестным.

Фармакокинетика:

Максимальные концентрации препарата Ацитретин в плазме наблюдаются через 1-4 часа после приема. Наилучшая биодоступность препарата Ацитретин достигается при приеме препарата во время еды. Биодоступность разовой дозы препарата Ацитретин составляет около 60%, однако она подвержена значительным индивидуальным колебаниям (36-95%).

Распределение:

Ацитретин обладает выраженной липофильностью и легко проникает в ткани. Его связывание с белками превышает 99%. В исследованиях на животных препарат Ацитретин проходил через плацентарный барьер в количествах, способных вызвать пороки развития у плода. Липофильные свойства препарата Ацитретин заставляют предполагать, что он в значительных количествах попадает в грудное молоко.

Метаболизм:

Ацитретин метаболизируется путем изомеризации в 13-цис-изомер (цис-ацитретин), а также путем образования глюкуронидов и отщепления боковой цепи.

Выведение:

Исследования с многократным приемом препарата Ацитретин больными в возрасте от 21 до 70 лет показали, что период полувыведения препарата Ацитретин составляет около 50 часов, а его основного метаболита в плазме, цис-ацитретина, который также является тератогенным, – 60 часов. Учитывая наибольшую продолжительность периода полувыведения препарата Ацитретин (96 часов) и цис-ацитретина (123 часа) у этих больных, а также исходя из их линейной кинетики, можно прогнозировать, что более 99% препарата выведется из организма в течение 36 дней после прекращения длительного лечения. Более того, в пределах 36 дней после прекращения лечения концентрации препарата Ацитретин и цис-ацитретина в плазме уменьшались ниже предела чувствительности метода (< 6 нг/мл). Ацитретин выводится исключительно в форме метаболитов, примерно в равных количествах через почки и желчные пути.

Показания к применению лекарственного средства Ацитретин:

- Тяжелые формы псориаза, в том числе, псориаз эритродермия, локализованный или генерализованный пустулезный псориаз.
- тяжелые дискератозы, такие, как врожденный ихтиоз; красный волосяной лишай; болезнь Дарье; другие тяжелые нарушения ороговения, резистентные к традиционным видам терапии.

Способ применения лекарственного средства Ацитретин:

Из-за индивидуальных различий во всасывании и скорости метаболизма препарат Ацитретин, дозу нужно подбирать индивидуально. Капсулы лучше принимать один раз в сутки во время еды или с молоком. Далее приводятся ориентировочные рекомендации.

Взрослые:

Начальная суточная доза препарата Ацитретин: 25 мг (т.е. 1 капсула по 25 мг) или 30 мг в сутки (3 капсулы по 10 мг) в течение 2-4 недель.

Поддерживающая доза препарата Ацитретин зависит от клинической эффективности и переносимости препарата. Как правило, оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе 30 мг, принимаемой еще в течение 6-8 недель. В некоторых случаях бывает необходимо увеличить дозу препарата Ацитретин до максимальной, равной 75 мг/сутки (т.е. 3 капсулы по 25 мг).

После достаточного регресса псориатических поражений лечение больных *псориазом* можно прекратить. Рецидивы лечат, как указано выше.

При *дискератозах* обычно требуется поддерживающая терапия, которую проводят как можно меньшими дозами препарата Ацитретин. Они могут быть ниже 20 мг в сутки и не должны превышать 50 мг в сутки.

Дети:

Учитывая возможность тяжелых побочных явлений, при длительном лечении препаратом Ацитретин следует тщательно сопоставить возможный риск с ожидаемым терапевтическим эффектом. Ацитретин нужно назначать только при неэффективности всех других методов лечения.

Суточная доза препарата Ацитретин зависит от массы тела и составляет около 0.5 мг/кг. В некоторых случаях на ограниченное время могут потребоваться более высокие дозы, до 1 мг/кг в сутки (не более 35 мг/сутки). Поддерживающая доза препарата Ацитретин должна быть как можно меньшей, учитывая возможные побочные реакции при длительном лечении.

Комбинированная терапия:

Если препарат Ацитретин применяется в комбинации с другими видами лечения, бывает возможно уменьшить его дозу, в зависимости от индивидуальной реакции больного.

При лечении препаратом Ацитретин можно продолжать применять обычное наружное лечение; оно не влияет на действие препарата Ацитретин.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к препарату (Ацитретин или наполнителям) или к другим ретиноидам; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; выраженная хроническая гиперлипидемия.

Ацитретин обладает сильным тератогенным действием и не должен назначаться беременным. Это же относится и ко всем женщинам, способным к деторождению, если только они не применяют надежные противозачаточные средства за четыре недели до начала лечения препаратом Ацитретин, в ходе лечения и в течение двух лет после его завершения (см. далее).

Побочные действия лекарственного средства Ацитретин:

Самыми частыми побочными действиями являются симптомы гипервитаминоза А, например, сухость губ, которую можно устранить применением жирного крема; хейлит и трещины в уголках рта, сухость и воспаление слизистых оболочек и переходного эпителия; иногда – носовые кровотечения, ринит и офтальмологические нарушения (ксерофтальмия, конъюнктивит), а также непереносимость контактных линз; редко – язвы роговицы. Наблюдались также случаи жажды и сухости во рту, иногда – стоматит, гингивит и нарушение вкусовых ощущений, увеличение частоты вульвовагинитов, вызванных *Candida albicans*.

Может возникать истончение и шелушение кожи по всему телу, особенно на ладонях и подошвах. Описаны частые случаи “клейкости” кожи, дерматита, экземы и зуда, выпадения волос, ломкости ногтей и паронихии. Есть отдельные сообщения о возникновении буллезных высыпаний и изменении структуры волос; редко развиваются реакции фотосенсибилизации. После отмены препарата Ацитретин эти побочные действия, как правило, обратимы.

Имеются отдельные сообщения о головных болях, хотя повышение внутричерепного давления отмечается редко. При появлении сильных головных болей, тошноты, рвоты и нарушения зрения препарат Ацитретин нужно немедленно отменить, а больного направить к невропатологу. Иногда отмечалось нарушение темновой адаптации.

Могут возникнуть боли в мышцах, костях и суставах. Поддерживающая терапия может приводить к увеличению уже имевшихся гиперостозов позвоночника, появлению новых гиперостозов и кальциноза мягких тканей, как это наблюдается при длительном системном применении и других ретиноидов.

Описаны случаи появления периферических отеков и приливов, редко развиваются желудочно-кишечные расстройства, гепатит, желтуха, временное и, как правило, обратимое повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

При лечении большими дозами препарата Ацитретин возникало обратимое повышение триглицеридов и холестерина сыворотки, особенно у больных группы высокого риска (с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом). Если данные нарушения персистируют, нельзя исключить повышенный риск атерогенеза.

Меры предосторожности:

Женщины детородного возраста в ходе лечения препаратом Ацитретин не должны употреблять алкоголь, поскольку имеются клинические данные о том, что при одновременном приеме препарата Ацитретин и алкоголя в организме может образовываться этретинат. Механизм этого метаболического превращения не установлен, поэтому неясно, могут ли в нем участвовать и другие вещества. Приема этанола следует избегать на протяжении 2 месяцев после прекращения терапии препаратом Ацитретин.

Женщинам детородного возраста нельзя переливать кровь от больных, получающих препарат Ацитретин. Следовательно, во время лечения препаратом Ацитретин и в течение года после его завершения донорство крови запрещено.

Следует контролировать функцию печени до начала лечения препаратом Ацитретин, каждые 1-2 недели в течение первого месяца после начала лечения, а затем – через каждые 3 месяца. Если результаты анализов указывают на патологию, контроль следует проводить еженедельно. Если функция печени не нормализуется или ухудшается дальше, препарат Ацитретин нужно отменить. В этом случае рекомендуется продолжать контролировать функцию печени на протяжении, по крайней мере, еще 3 месяцев.

Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов сыворотки натощак, особенно у больных группы риска (нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, алкоголизм) и при длительном лечении препаратом Ацитретин.

У пациентов с сахарным диабетом ретиноиды могут улучшить или ухудшить толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения препаратом Ацитретин концентрацию глюкозы в крови следует проверять чаще обычного.

Взрослым, получающим длительную терапию препаратом Ацитретин, следует регулярно проводить соответствующие обследования, учитывая возможность аномалий окостенения (см. “Побочные действия”). При возникновении таких нарушений следует обсудить с больным вопрос о продолжении лечения, тщательно соотнеся возможный риск и пользу от применения препарата.

У детей нужно внимательно следить за параметрами роста и развитием костей.

Из-за возможности нарушения ночного зрения больных следует предупреждать о необходимости проявления осторожности при вождении автомобиля или работе с машинами и механизмами в ночное время. Необходимо проводить тщательный мониторинг за нарушением зрения.

В настоящее время известны не все последствия применения препарата Ацитретин, которые могут возникнуть на протяжении жизни.

Беременность и лактация:

Ацитретин высокотератогенен. Он противопоказан не только беременным и женщинам, которые могут забеременеть во время лечения или в течение 2 лет после его прекращения, но и всем женщинам, потенциально способным к деторождению. Риск рождения ребенка с пороками развития особенно высок, если препарат Ацитретин принимают до или во время беременности, вне зависимости от дозы и продолжительности терапии. Действие препарата Ацитретин на плод всегда сопряжено с риском врожденных пороков развития.

Ацитретин противопоказан любой женщине, способной к деторождению, если только не удовлетворяются каждое из следующих условий:

- Пациентка страдает тяжелым нарушением ороговения, резистентным к стандартным видам лечения.
- Можно быть уверенным в том, что пациентка понимает и выполняет указания врача.
- Пациентка в состоянии аккуратно и непрерывно применять предусмотренные противозачаточные средства.
- Абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение двух лет после завершения лечения препаратом Ацитретин.
- Лечение препаратом Ацитретин не должно начинаться ранее 2-го или 3-го дня следующего нормального менструального цикла.
- За две недели до начала лечения препаратом Ацитретин должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц.
- До начала лечения препаратом Ацитретин врач должен подробно, устно и письменно, проинформировать женщин, способных к деторождению, о необходимых мерах предосторожности, опасности очень тяжелых пороков развития плода и возможных последствиях наступления беременности во время лечения препаратом Ацитретин или в течение 2 лет после его окончания.
- Те же самые эффективные и непрерывные противозачаточные меры должны применяться каждый раз при повторении курса лечения препаратом Ацитретин, независимо от его продолжительности, и соблюдаться в течение двух лет после окончания курса.
- Если, несмотря на все меры предосторожности, во время лечения препаратом Ацитретин или в течение 2 лет после его окончания наступит беременность, существует большой риск тяжелых пороков развития плода (например, грыжи головного мозга).

Кормление грудью:

Ацитретин нельзя назначать кормящим матерям.

Дети:

Учитывая возможность тяжелых побочных явлений, при длительном лечении препаратом Ацитретин следует тщательно сопоставить возможный риск с ожидаемым терапевтическим эффектом. Ацитретин нужно назначать только при неэффективности всех других методов лечения.

Суточная доза препарата Ацитретин зависит от массы тела и составляет около 0.5 мг/кг. В некоторых случаях на ограниченное время могут потребоваться более высокие дозы, до 1 мг/кг в сутки (не более 35 мг/сутки). Поддерживающая доза препарата Ацитретин должна быть как можно меньшей, учитывая возможные побочные реакции при

длительном лечении. Необходимо внимательно следить за параметрами роста и развитием костей.