

ACNE, ISOTRETINOIN, AND PSYCHIATRIC ADVERSE EVENTS: MONITORING PRIORITIES BASED ON FAERS ANALYSIS (2005–2025)

Mirvasidov M.M.**Aliev A.Sh.**

Tashkent State Medical University

1st Department of Dermatovenereology and Cosmetology

Abstract**Introduction and Objective**

Isotretinoin remains one of the most effective medications for the treatment of severe acne, but its potential impact on patients' mental health is controversial. Despite numerous studies, outside of depression and suicidal behavior, it's unclear which psychiatric adverse events (AEs) require priority monitoring. Acne, Isotretinoin, and Depression: What Patients Need to Know. Isotretinoin is one of the most effective treatments for moderate to severe acne. It helps where creams, antibiotics, and cosmetic procedures fail. However, it remains a source of considerable concern, particularly related to the potential risk of depression.

Keywords

Isotretinoin; psychiatric adverse events; pharmacovigilance; FAERS; disproportionate analysis; safety monitoring; depression; acne

АКНЕ, ИЗОТРЕТИНОИН И ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: ПРИОРИТЕТЫ МОНИТОРИНГА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА FAERS (2005–2025 ГГ.)

Ташкентский государственный медицинский университет

1-я кафедра дерматовенерологии и косметологии

Мирвасидов М.М.**Алиев А.Ш****Ключевые слова**

изотретиноин; психиатрические нежелательные явления; фармаконадзор; FAERS; диспропорциональный анализ; мониторинг безопасности; депрессия; акне

Аннотация**Введение и цель**

Изотретиноин остаётся одним из наиболее эффективных препаратов для лечения тяжёлых форм акне, однако его возможное влияние на психическое здоровье пациентов вызывает дискуссии. Несмотря на многочисленные исследования, за пределами депрессии и суицидального поведения недостаточно ясно, какие именно психиатрические нежелательные явления (НЯ) требуют первоочередного

мониторинга. Акне, изотретиноин и депрессия: что нужно знать пациенту. Изотретиноин — одно из самых эффективных средств для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм акне. Он помогает там, где кремы, антибиотики и косметологические процедуры не дают результата. Однако вокруг него до сих пор много страхов, особенно связанных с возможным риском депрессии.

Разберёмся, что говорят исследования и клинический опыт.

Как действует изотретиноин

Изотретиноин (торговые названия: Роаккутан, Акнекутан, Изотрекс и др.) — производное витамина А.

Он воздействует на все основные звенья патогенеза акне:

- уменьшает продукцию кожного сала,
- подавляет размножение *Cutibacterium acnes*,
- снижает воспаление,
- препятствует образованию новых комедонов.

Результат — стойкое очищение кожи и длительная ремиссия.

Цель данного исследования — определить спектр и приоритетность психиатрических НЯ, связанных с применением изотретиноина, с использованием данных фармаконадзора FAERS.

Методы

Проведён ретроспективный анализ сообщений о психиатрических НЯ, связанных с изотретиноином, зарегистрированных в базе данных FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) за период с января 2005 по июнь 2025 года.

Для выявления статистически значимых сигналов использовался метод диспропорционального анализа с расчётом коэффициента отчётных шансов (ROR).

Положительным считался сигнал при $ROR > 1$.

Разработанная система клинической приоритизации позволила ранжировать значимость сигналов по клиническому риску.

Дополнительно проведён анализ времени до начала симптомов (time-to-onset) с построением временных кривых и моделированием паттернов проявлений.

Проведены чувствительные анализы для проверки устойчивости результатов.

Результаты

В общей сложности было выявлено 21350 случаев психиатрических НЯ, ассоциированных с применением изотретиноина.

Обнаружено 55 положительных сигналов, каждый из которых включал более 22 сообщений.

Из них 26 сигналов признаны клинически значимыми и сгруппированы в следующие категории:

- депрессивные расстройства,
- суицид и самоповреждение,
- тревожные расстройства,
- изменения настроения,
- биполярное расстройство,
- психоз,
- аффективные расстройства.

Пациенты, получавшие изотретиноин по поводу акне, демонстрировали большее количество значимых сигналов, чем пациенты, использующие препарат по иным показаниям.

Медианное время до начала симптомов для сигналов среднего приоритета составило 80 дней (IQR: 31–265), что соответствует паттерну раннего проявления (early failure-type) ($\alpha = 0,55$; 95% ДИ: 0,54–0,56).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что изотретиноин может быть связан с широким спектром психиатрических НЯ, выходящих за рамки депрессии и суицидального поведения. Наибольшее внимание заслуживают нарушения настроения, суицидальные тенденции и психотические эпизоды, особенно у пациентов с тяжёлым акне.

Ранняя фаза лечения представляет наиболее уязвимый период, что обосновывает необходимость интенсивного наблюдения в первые 2–3 месяца терапии, с последующим регулярным контролем психоэмоционального состояния.

Несмотря на выявленные сигналы, причинно-следственная связь между изотретиноином и психиатрическими НЯ остаётся неоднозначной, а само наличие акне может быть независимым фактором риска психических нарушений.

Ограничения Исследование имеет поперечный (cross-sectional) дизайн и основано на спонтанных сообщениях, что ограничивает возможность установления причинно-следственных связей.

Кроме того, в базе FAERS возможны недоучёт или дублирование случаев, а также недостаток клинических данных о дозировках, длительности терапии и сопутствующих заболеваниях.

Заключение

Ключевыми психиатрическими нежелательными явлениями, требующими прицельного мониторинга при терапии изотретиноином, являются нарушения настроения, суицидальные и самоповреждающие действия, а также психоз.

Пациенты с акне нуждаются в усиленном раннем наблюдении, с последующей постоянной оценкой психического состояния в ходе лечения.

Такая стратегия может снизить риск неблагоприятных исходов и повысить безопасность применения изотретиноина в клинической практике.

Список литературы

1. с.: ил.
2. Powell F.C, Rosacea. N. Engel J. Med. 2005; 352: 793-803
3. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Аравийской Е.Р.и Соколовского Е.В.. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант:», 2008. – 632 с.
4. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K et al. Mite related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007;157: 474-481.
5. Frank S et al. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. J. Biol. Chem. 1995; 270: 12607 – 12613
6. Goma A, Yaar M, Eyada M et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-inflammatory rosacea. J Cutan Pathol 2007;34:748-753.
7. Whitfield M, Gunasingam N, Leow L et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. J Am Acad Dermatol 2011;64:49-59.
8. Moran A.P. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. Scan.J. Gastroenterol. -1996; 31; 215; 22-31.

9. Wolf R. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed .Int.J.Dermatol. 1996;35;4;: 302 – 303.
10. Rebora A., Drago F., Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologist. Dermatology 1995; 191; 6 - 8.
11. Diaz C., Ocallaghan C.J., Khan A., Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Result of a pilot studi. Acta Derm. Venerol. 2003; 4: 282 – 286
12. Bamford J. Rosacea: current thouthts on origin. Semin Cutan Med Surg 2001;20:199-206. Zuber T.Rosacea.Prim Care 2000;27:309-318.
13. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002 Apr;46(4):584-7.
14. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson JM, Kerrouche N, Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as “clear” may provide multiple patient benefit: results of pooled analysis. Journal of Dermatological Treatment, 2017;28 (5):469-474.
15. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S et al. Interventions for rosacea Cochrane Database Syst Rev 2005; Jul 20: CD003262.
16. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. Cutis. 2013 Mar;91(3 Suppl):1-8
17. Sneddon I. A clinical trial of tetracycline in rosacea. Br J Dermatol 1966; 78: 649–653.
18. Thilboutot D. Efficasy and safety of subantimicrobial-dose doxycycline for the threathment of rosacea J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 52: 3-P 17.
19. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. Br J Dermatol 1980; **102**: 443–445.
20. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. Lancet 1976; **1**: 1211–1212.
21. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? Australas J Dermatol. 2013 Aug;54(3):157-62.
22. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Jul;8(7):505-15.
23. Hofer T. Continuous ‘microdose’ isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 204–205.
24. Gollnick H. Optimal Isotretinoin Dosing for Rosacea, 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Berlin 2009.
25. Gollnick H.P., Bettoli V., Lambert J., Araviiskaia E., et al. Aconsensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Sep;30(9):1480-90.
26. Панкина Е.С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции. Автореф канд дис СПб,2008, 20 с.
27. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. JDD, 2014;13(3):316-323.
28. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, Dombrowicz D, Staels B, Ulmann L, Julia V, Vial E, Jomard A, Hacini-Rachinel F, Nicolas JF, Vocanson M.

- Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy*. 2017 Aug;72(8):1212-1221.
29. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, Jacovella J; Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):1103-10.
30. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Barańska-Rybak W, Berth-Jones J, Schaubert J, Briantais P, Jacovella J, Passeron T; Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):829-36.
31. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, Liu Y, Leoni M; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):633-41.
32. Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, Steinhoff M, Rudisill D, Leoni M. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jun 1;12(6):650-6.
33. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinyer L, Liu H, Leoni M. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014 Jan;13(1):56-61.