

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

# Сорокарічний досвід застосування ізотретиноїну в лікуванні акне: ефективність, оптимальне дозування, рецидиви

**Мета роботи** — проаналізувати вітчизняні та іноземні джерела літератури щодо застосування системного ізотретиноїну (СІ) в лікуванні хворих з акне; зосередити увагу на аспектах еволюції молекули ізотретиноїну, нових шляхах дії та режимах дозування препарату, ефективності терапії, рецидивах і прогностичних факторах їхнього розвитку.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз публікацій (систематичні огляди, клінічні випробування та обсерваційні дослідження) з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, MEDLINE, Web of Science та Scopus до червня 2023 р. Критеріями пошуку визначено слова: «акне», «системна терапія», «ізотретиноїн», «ізотретиноїн-LIDOSE», «механізм дії», «ефективність», «добова доза», «кумулятивна доза», «рецидиви» та їхні аналоги англійською мовою. Остаточний вибір 60 джерел засновано на судженнях автора про їхню повноту і значущість для вирішення поставленої мети.

**Результати та обговорення.** Клінічна ефективність СІ зумовлена його потужною дією на провідні ланки патогенезу: гіперпроліферацію фолікулярних кератиноцитів, гіперактивність себоцитів, надмірну колонізацію *Cutibacterium acnes* та імуніоопосередковане запалення. Проведено порівняльний аналіз двох існуючих в Україні форм СІ, визначено переваги ізотретиноїну-LIDOSE порівняно зі стандартним ізотретиноїном, який застосовують у клінічній практиці. Неможливо зробити остаточний висновок щодо показань до застосування СІ при акне, оскільки існують суперечливі рекомендації і поправки між національними настановами (США, Велика Британія, Канада) та міжнародним консенсусом Глобального альянсу. Нині, крім СІ у стандартних добових дозах, у лікуванні хворих із середньотяжкими і легкими формами акне запропоновано використовувати низку схем, які передбачають певне зниження відповідних доз препарату, що зменшує ризик виникнення побічних ефектів і має достатню терапевтичну ефективність. Описано переваги та недоліки стандартних, високодозових і низькодозових схем призначення ізотретиноїну з точки зору ефективності, тривалості ремісії, частоти рецидивів.

**Висновки.** Ізотретиноїн має найвищий профіль клінічної ефективності, є засобом лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, забезпечує стійкий терапевтичний ефект при застосуванні в стандартних (0,5–1 мг/кг на добу) або високих добових дозах (вище 1 мг/кг). Лікування хворих з акне середнього і легкого ступеня тяжкості СІ у низьких добових дозах (нижче 0,5 мг/кг) зумовлює збереження ефективності терапії при поліпшенні переносності і зниженні можливого ризику виникнення побічних ефектів. Визначено, що швидкість регресу клінічних виявів акне не залежить від добової дози (низька, стандартна, висока), але частота рецидивів зростає у пацієнтів, які отримували СІ в низьких дозах. Ефективність лікування вища при застосуванні СІ у фіксованих (щодобових) стандартних, низьких або високих дозах порівняно з періодичним використанням (через день, протягом 1 тиж або 10 днів щомісяця). Досягнення кумулятивної дози (від 120 до 150 мг/кг) підтримується результатами клінічних досліджень, консенсусами і дерматологічною практикою. Тривалість терапії СІ в стандартних дозах становить 16–24 тиж, в низьких — понад 8 міс, її визначають індивідуально до досягнення клінічного ефекту. У випадках більш раннього регресу виявів акне, коли хворі не досягли кумулятивної дози, слід продовжувати лікування СІ до повного регресу висипів та ще протягом 4–8 тиж. Застосування ізотретиноїну-LIDOSE завдяки його екстрабодоступності, високій розчинності, незалежності від прийому їжі дає змогу отримати кращі клінічні результати та підвищити комплаєнтність лікування хворих на акне.

## Ключові слова

Акне, системне лікування, стандартний ізотретиноїн, ізотретиноїн-LIDOSE, механізм дії, ефективність, режим дозування, рецидиви.

**А**кне — хронічне запальне імуноопосередковане захворювання сально-волосяного фолікула шкіри, одне з найпоширеніших у світі, яким страждає 9,4 % населення Землі [3, 5, 41, 51]. Почавшись у пубертатному віці, захворювання самостійно регресує у 60 % хворих у міру дорослішання, але у 40 % пацієнтів може існувати до 30 років і довше. Нині відзначається збільшення кількості хворих, особливо жінок, з пізніми формами акне, а також пацієнтів із середньотяжкими і тяжкими формами дерматозу (20–35 %) [5, 51].

Хронічний, здебільшого прогресуючий перебіг акне, локалізація висипів переважно на обличчі, косметичні недоліки (дисхромічні і рубцеві зміни шкіри) знижують якість життя пацієнтів і спричиняють значний дискомфорт навіть за наявності нетяжких виявів дерматозу [11, 32, 35, 51]. Тяжкі форми акне пов'язані з високим ризиком завершених суїцидів. З огляду на це лікування має бути ефективним, своєчасним (раннім), тривалим, із переходом на підтримувальну терапію. За необхідності його слід проводити у взаємодії з іншими фахівцями.

Незважаючи на активне вивчення причин та механізмів розвитку акне, лікування хворих, як і раніше, супроводжується певними складнощами. Вибір методу терапії залежить від клінічної форми і тяжкості дерматозу: за легкого ступеня використовують тільки засоби зовнішньої дії, за помірною і тяжкою — показано призначення препаратів системної дії: антибіотиків, гормональних засобів, синтетичних ретиноїдів [6, 14, 39, 58].

Мета роботи — проаналізувати вітчизняні та іноземні джерела літератури щодо застосування системного ізотретиноїну (СІ) в лікуванні хворих з акне, зосередити увагу на аспектах еволюції молекули ізотретиноїну, нових шляхах дії та режимах дозування препарату, ефективності терапії, рецидивах і прогностичних факторах їхнього розвитку.

## Матеріали та методи

Проведено аналіз публікацій (систематичні огляди, клінічні випробування та обсерваційні дослідження) з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, MEDLINE, Web of Science та Scopus до червня 2023 р. Критеріями пошуку визначено слова: «акне», «системна терапія», «ізотретиноїн», «ізотретиноїн-LIDOSE», «механізм дії», «ефективність», «добова доза», «кумулятивна доза», «рецидиви» та їхні аналоги англійською мовою. Остаточний вибір 60 джерел засновано на судженнях автора про їхню повноту і значущість для вирішення поставленої мети.

## Результати та обговорення

### Ізотретиноїн стандартний (традиційний)

Ізотретиноїн (2Z,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid), відомий також як 13-цис-ретиноева кислота, є ретиноїдом першого покоління і похідним вітаміну А [26, 40]. Ізотретиноїн — єдиний системний засіб першої лінії для терапії тяжких (нодулокістозних чи конглобатних) форм акне, які не реагують на традиційне лікування. Ізотретиноїн, схвалений у травні 1982 р. FDA (Food and Drug Administration, США) для перорального застосування, здійснив революцію в лікуванні хворих з акне. З часом СІ виявився основним фармакологічним засобом у лікуванні пацієнтів не тільки з тяжкими формами акне, а й став препаратом другої лінії при акне помірного перебігу, стійкому до пероральних антибіотиків, іноді при легких запальних формах акне [14, 25, 31, 58]. Протягом кількох десятиліть мільйони пацієнтів отримали СІ для лікування акне (звичайні вугрі) та інших захворювань шкіри (з nereкомендованих показань) — розацеа, себореїного дерматиту, гнійного гідраденіту, іхтіозиформних дерматозів, деяких форм злоякісних захворювань (шкірна Т-клітинна лімфома, нейробластома) тощо [24, 45].

СІ є найефективнішим препаратом, що потужно впливає на відомі сьогодні чотири провідні ланки патогенезу: гіперпроліферацію фолікулярних кератиноцитів, гіперактивність себоцитів, надмірну колонізацію *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) та імуноопосередковане запалення [16, 19, 31, 56]. З позицій доказової медицини ізотретиноїн визнаний єдиним препаратом, який зумовлює тривалу ремісію захворювання або одужання 80–90 % хворих та має позитивний ефект майже в 100 % випадків, причому за обмежений час (16–20 тиж). Ефективність препарату протягом останніх років задокументована у численних публікаціях, у тому числі систематичних оглядах та метааналізах [2, 5, 6, 18, 54].

Ізотретиноїн для перорального застосування є ізомером повністю транс-ретиноевої кислоти, синтезований в 1955 р., однак ера вивчення молекулярних механізмів дії ретиноїдів почалась у 1987 р. з відкриттям ядерних рецепторів до ретиноевої кислоти. Препарат регулює експресію генів, впливаючи на фактори ядерної транскрипції, що діють на клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз і морфогенез клітин, зокрема сально-волосяного фолікула. Ретиноїди також пригнічують ріст злоякісних клітин і прогресування пухлини, здійснюють імуномодульовальну дію та змінюють когезію клітин [32, 56].

СІ метаболізується в печінці мікосомальною ферментною системою цитохрому Р-450 (СYP), головним чином СYP2С8, СYP2С9, СYP3А4 і СYP2В6 ізоферментів. Клінічна ефективність пояснюється внутрішньоклітинною ізомеризацією ізотретиноїну на молекули — повністю транс-ретиноеву (АТРА) і 9-цис-ретиноеву кислоту, які потім окислюються до найактивніших і найстабільніших метаболітів (відповідно 4-оксо-13-цис-ретиноевої кислоти і 4-оксо-9-цис-ретиноевої кислоти) [26, 45, 56]. Ефекти ретиноїдів опосередковуються їхнім зв'язуванням і активацією рецепторів ретиноевої кислоти (RAR) і ретиноїду Х (RXR), які регулюють транскрипцію генів, залучених до нормального росту та диференціювання [14, 47]. Ретиноїди здатні знижувати або посилювати експресію різних генів і втручатися в клітинні процеси. Визначено, що СІ впливає на понад 500 генів, з яких 300 мають активну регуляцію, а 200 — знижену [47]. Ізотретиноїн має вищу спорідненість до RXR, але загалом спорідненість є низькою як для RAR, так і для RXR [14, 32]. Ефекти АТРА також опосередковуються негеномними сигнальними шляхами, такими як мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК) і протеїнкіназа А (РКА).

Виражений себостатичний ефект (зниження секреції на 80–90 %, зміна складу шкірного сала протягом 4–6 тиж, зменшення розміру сальних залоз у 10 разів за 12 тиж терапії) є результатом впливу 4-оксо-9-цис-ретиноевої кислоти на  $\alpha$ -рецептори RXR себоцитів. Через 6 тиж від початку прийому препарату ліпідний склад шкірного сала змінюється за рахунок зниження фракції гліцеридів на 36 %, підвищення вмісту вільних стеролів на 34 %, керамідів — на 19 % і корелює з ослабленням комедогенезу. Важливими перевагами СІ є здатність не тільки швидко знижувати секрецію шкірного сала, але й зберігати її на низькому рівні протягом тривалого часу (кілька місяців і навіть років) після відміни препарату, а також зменшувати розмір сальних залоз [9]. Встановлено дозозалежне зменшення розмірів та площі перерізу сальних залоз, продукції їхнього секрету, стимуляції апоптозу себоцитів та гістологічних змін, таких як локальний колапс залоз, фолікулярна атрофія та переважання недиференційованих ацинарних клітин [14, 20, 41].

Ретиноїди, включаючи ізотретиноїн, стимулюють експресію гена *p53*, який вважають ключовим провідником між активацією і пригніченням сигнальних шляхів, таких як апоптоз і ліпогенез [37]. Існує також кілька недостатньо вивчених механізмів, які, імовірно, можна пояснити взаємодією АТРА з Forkhead Box Protein O1 (FOXO1) і FOXO3. Активація цього

білка через вплив на рецептор  $\gamma$ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), рецептор протеїну 1с, який пов'язує регуляторний елемент стеролу (SREBP-1с), послаблює ліпогенез. Досліджують роль інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) і його рецептора, FOXO3 та інших сигнальних шляхів у пригніченні себогенезу та індукованому апоптозі себоцитів [9, 16, 35].

Хоча ізотретиноїн не виявляє безпосередньої протимікробної дії, на тлі його застосування відбувається достовірне зменшення кількості *C. acnes*. Цей ефект перевищує такий антибіотиків для зовнішнього та системного застосування і, як припускають, є наслідком зміни складу і кількості внутрішньофолікулярних ліпідів та підвищення рівня антимікробних пептидів (дермцидину, дефензину та ін.) [11, 41].

Інші відомі механізми дії СІ (зокрема 4-оксо-13-цис-ретиноевої кислоти) полягають в нормалізації акроїнфундибулярної гіперкератинізації, інгібуванні продукції цитокератинів 1, 10 і 14, філагрину та матриксних металопротеїназ (ММР), а також підвищенні рівня цитокератинів 7, 13 і 19, ламініну В<sub>1</sub> та інтерлейкіну-1. Ефектами цього є зменшення розміру і ослаблення адгезії корнеоцитів, індукція апоптозу клітин та імунної регуляції [32, 36, 56]. Ізотретиноїн модулює запалення через негативну регуляцію Toll-подібних рецепторів 2 і 4 (TLR-2 і -4) на кератиноцитах, себоцитах, макрофагах, пригнічує запальну Т-клітинну реакцію, опосередковану Т-хелперами 17-го типу, медіатори запалення (лейкотрієн В<sub>4</sub>) і хемотаксис моноцитів [17, 42].

Останніми роками виявлено локальну антиандрогенну дію за рахунок конкурентного інгібування ензимів ретинолдегідрогеназ і зниження експресії андрогенних рецепторів у шкірі хворих після 12 тиж лікування СІ, а також зниження рівня сироваткового вільного тестостерону у жінок із синдромом полікістозних яєчників через 6 міс терапії [7, 43]. Встановлено тривалий вплив ізотретиноїну на фактори вродженого імунітету та запалення, зокрема за рахунок зменшення експресії TLR-2 на моноцитах у пацієнтів з тяжкими формами акне протягом 6 міс після припинення системної терапії, що пояснює клінічне одужання або стійке поліпшення стану хворих [16, 32]. Крім того, ізотретиноїн впливає на біоплівку, знижуючи ризик розвитку резистентності, сприяє нормалізації реакції вродженого імунітету, а зовсім недавно встановлено позитивний вплив на мікробіом — збільшення  $\beta$ -різноманітності, зменшення відносної чисельності *C. acnes*, зміну різноманіття штамів *C. acnes* у ластерах SLST А та D [3, 41]. Доведено, що

ізотретиноїн знижує активність MMP-1, -3, -13, що відіграють роль у формуванні рубців, і підвищує активність тканинних інгібіторів зазначених протеїназ.

Ізотретиноїн та його метаболіти впливають на значну кількість типів клітин людини, ядерні рецептори можуть експресуватися не тільки в епідермальних кератиноцитах, а й у нейронах гіпокампа, клітинах нервового гребеня, слизової оболонки, волосяного фолікула, скелетних м'язів та ін. [14, 28]. Відносна відсутність рецепторної специфічності пояснює широкий спектр можливих побічних ефектів препарату (помірне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові, сухість шкіри, слизової оболонки очей і носа, носова кровотеча, кон'юнктивіт, головний біль, випадання волосся, міалгія тощо). Апоптоз є основним і об'єднувальним механізмом побічних ефектів CI [36]. Клінічні (шкірно-слизові) та лабораторні (функція печінки і ліпідний профіль) побічні ефекти залежать від дози, вони є передбачуваними, керованими і оборотними, за винятком тератогенності. У низці випадків небажані явища можуть стати перешкодою для досягнення пацієнтом необхідної сумарної курсової (кумулятивної) дози препарату та зрештою зумовити рецидив захворювання. У таких випадках препарат можна застосовувати у добових дозах нижче 0,5 мг/кг, що дає змогу не тільки мінімізувати можливі ефекти стандартної терапії, а й розширити терапевтичні можливості.

Пероральне застосування традиційного (стандартного) ізотретиноїну протягом тривалого часу асоціювалося з проблемами низької біодоступності (25 %) та залежності від споживання їжі [33]. Ізотретиноїн рекомендовано приймати щоденно з висококалорійною їжею (800–1000 кал) із високим вмістом жиру (50 г), щоб максимізувати всмоктування, але багато пацієнтів не дотримуються цієї рекомендації. Абсорбція CI в травному тракті зменшується на 63 % за умови його застосування натще. Слід зазначити, що понад 50 % хлопців і 66 % дівчат підліткового віку регулярно пропускають сніданок, навіть молоді люди без надлишкової маси тіла також уникають їжі з високим вмістом жиру [46, 60]. Майже у 60 % пацієнтів, які приймали CI без вживання жирної їжі або взагалі натще, відзначено вищу частоту та більш ранній початок рецидивів акне через зниження кумулятивного системного впливу [21]. Щоб вирішити проблему змінної біодоступності CI, протягом багатьох років дослідники за допомогою сучасних технологій намагалися вдосконалити препарат і покращити його здатність до всмоктування і розчинності.

### Ізотретиноїн-LIDOSE

Зважаючи на низьку біодоступність CI, в лабораторіях SMB S.A. (Бельгія) було створено форму CI (друга негенерична рецептура CI) за технологією LIDOSE® (тверда желатинова капсула, заповнена рідким або напіврідким ліпідним вмістом, що складається з ізотретиноїну) з підвищеною біодоступністю. Діюча речовина в капсулі поєднується з амфифільними наповнювачами з гідрофільними і ліпофільними властивостями (соєва олія, гелюцир та СПАН), кожен з яких сприяє збільшенню розчиненої частини ізотретиноїну (із 40 до 55 %), утворює тонкодисперсну емульсію в кишечнику, що підвищує всмоктування у водному середовищі травного тракту і концентрацію ізотретиноїну в плазмі крові [27, 57]. Завдяки технології LIDOSE розчинна фракція ізотретиноїну збільшується на 13,5 %, нерозчинна фракція, відповідальна за побічні ефекти з боку травного тракту, зменшується на 50 %, біодоступність препарату зростає на 20 %, що дає можливість знизити добову та курсову дози ізотретиноїну на 20 %. Це допомагає підтримувати стабільніший вміст ізотретиноїну під час лікування, що позитивно впливає на клінічні результати та покращує прогноз порівняно з таким у разі застосування звичайного ізотретиноїну. Є достовірні порівняльні дослідження з оцінкою фармакокінетичного профілю та біоеквівалентності ізотретиноїну-LIDOSE, результати яких підтверджують, що плазмовий рівень ізотретиноїну після застосування в дозі 8 і 16 мг є аналогічним такому традиційного ізотретиноїну в дозах 10 і 20 мг. Застосування ізотретиноїну-LIDOSE не пов'язане з прийомом їжі, препарат можна приймати натще [59].

Усі переваги дали змогу у травні 2012 р. FDA схвалити CI з екстрабіодоступністю під міжнародною назвою ізотретиноїн-LIDOSE. Це відкрило новий етап результативного лікування пацієнтів з акне, які отримали можливість незалежно від їжі приймати препарат, що значно полегшило підрахунок курсової дози та загалом покращило менеджмент акне. У нашій країні така інноваційна форма ізотретиноїну відома під назвою «Акнетін» (виробник – компанія «Ядран», Хорватія) і представлена у капсулах по 8 і 16 мг. Ефективність і безпеку ізотретиноїну-LIDOSE продемонстровано в клінічних дослідженнях [57, 59]. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому 20-тижневому клінічному дослідженні за участю 925 пацієнтів з тяжкими формами акне підтверджено високу ефективність ізотретиноїну-LIDOSE [30]. У IV фазі клінічного дослідження 197 пацієнтів з тяжкими вузлуватими-кістозними формами акне, які отримували ізотретиноїн-LIDOSE двічі на день незалежно

від їжі протягом 20 тиж, мали частоту рецидивів на нижньому рівні опублікованих значень для СІ протягом щонайменше 104 тиж після лікування і при більш довгостроковій ефективності [22]. Ізотретиноїн-LIDOSE, який 197 чоловіків та жінок з тяжкими формами акне приймали двічі на день незалежно від їжі протягом 20 тиж (сукупна доза — 120–150 мг/кг), суттєво покращив перебіг дерматозу та підвищив якість життя хворих. Позитивні зміни, які спостерігали вже на 4-му тижні, продовжувалися протягом усього періоду лікування [59].

Доступність ізотретиноїну-LIDOSE має переваги в клінічній практиці. По-перше, покращується дотримання пацієнтом правил прийому препарату завдяки меншій харчовій залежності, більш гнучкому дозуванню, легшій інтеграції терапії акне в режим дня пацієнта. По-друге, краща абсорбція та біодоступність активної речовини дають можливість досягти оптимального накопичення кумулятивної дози та еквівалентної ефективності у разі застосування препарату в нижчій дозі (0,4–0,8 мг на 1 кг маси тіла) і тим самим підвищити ефективність терапії та знизити частоту виникнення рецидивів порівняно з такими за використання стандартного СІ.

### Показання

Щодо показань до застосування СІ при акне неможливо зробити остаточний висновок, оскільки існують суперечливі рекомендації і поправки між національними настановами (США, Велика Британія, Канада) та міжнародним консенсусом глобального альянсу. Результати численних досліджень дали змогу розширити показання до призначення СІ при акне. Нині показаннями до перорального застосування ізотретиноїну є тяжкі форми акне (нодулокістозні, конглобатні); середньотяжкі (помірні) акне (вузлуваті-кістозні і папулопустульозні), що не піддаються традиційному лікуванню (пероральні антибіотики і топічні засоби), акне тулуба; акне, що супроводжуються вираженими психоемоційними розладами (депресія, дисморфофобія) з приводу дерматозу (зокрема і при легких формах акне); схильність до регресу акне з утворенням рубців [25, 39, 52]. Нещодавно розширено показання до застосування перорального ізотретиноїну. Низькодозовий режим застосування препарату ефективний при гіперсеборей та помірних запальних формах акне, які не реагують на системні антибіотики. Важливо лікувати акне якомога раніше, щоб уникнути шрамів і психологічних наслідків.

Проте є низка невирішених проблем, пов'язаних із призначенням СІ. Індивідуальну добову

дозу препарату визначають залежно від маси тіла пацієнта, тяжкості акне, наявності інших супутніх захворювань, а також розвитку побічних ефектів. У науковій літературі досі точаться суперечки щодо оптимальних добових та курсових доз препарату, переслідуючи мету, з одного боку, знизити ймовірність розвитку небажаних явищ, а з іншого — досягти стійкої клінічної ремісії або одужання у більшості пацієнтів.

### Режими дозування

Після схвалення перорального ізотретиноїну для лікування хворих з акне визначено такі тенденції дозування: 1 мг/кг на добу, знижена добова доза (0,5 мг/кг) протягом першого місяця, низьке дозування, переривчасте дозування, високе дозування. Порівняння різних режимів дозування СІ наведено в систематичному огляді, який включав 32 дослідження із загальною вибіркою 5245 пацієнтів з різними виявами акне, в тому числі 15 рандомізованих контрольованих випробувань, опублікованих до липня 2022 р. [20].

Рекомендована оптимальна початкова доза ізотретиноїну (традиційне дозування) становить 0,5 мг/кг терміном до 4 тиж, щоб мінімізувати загострення на початку лікування. За умови гарної переносності препарату дозу підвищують до 1 мг/кг на добу. Стандартна рекомендована доза СІ становить 0,5–1 мг/кг на добу (для традиційного ізотретиноїну) чи 0,4–0,8 мг/кг на добу (для ізотретиноїну-LIDOSE) протягом 16–24 тиж. Лікування продовжують до досягнення кумулятивної дози, яка підтверджена результатами клінічних випробувань, настановами (Американська академія дерматології), Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), дерматологічною практикою, і становить відповідно для різних форм СІ 120–150 мг/кг (СІ) і 100–120 мг/кг (ізотретиноїн-LIDOSE) [4, 5, 16, 26, 31, 45, 58]. Слід зазначити, що існує надзвичайно висока ймовірність рецидиву акне після припинення терапії, якщо кумулятивна доза не досягнута. G.M. White та співавт. [55] дійшли висновку, що рецидиви акне вище (92 %) у пацієнтів, які отримували СІ в кумулятивній дозі < 100 мг/кг, порівняно з показниками у хворих, що досягли кумулятивної дози > 100 мг/кг (61 %). Значущість досягнення кумулятивної дози підкреслена і в дослідженні, проведеному A. Liu та співавт. [34], що включало 405 хворих, які отримували СІ в дозі > 150 мг/кг. При цьому рецидиви виникли в 23,2 % випадків, здебільшого протягом перших 2 років після завершення курсу лікування. Отже, за досягнення цільової кумулятивної дози СІ ймовірність тривалої ремісії є максимальною.

При застосуванні препарату у 80 % пацієнтів з акне спостерігали стійку ремісію [4, 6, 31, 47, 54]. Результати першого дослідження ефективності ізотретиноїну при тяжких формах акне наведено в літературі у 1979 р. [44]. Спочатку хворим призначали препарат в дозі 1 мг/кг на добу, потім її підвищували з інтервалом 2–4 тиж до досягнення помітного терапевтичного ефекту або виникнення виявів токсичності, що обмежували дозу. При цьому в 92,8 % випадків було досягнуто регресу висипів, середня кумулятивна доза у 14 пацієнтів, які завершили 16-тижневу терапію, становила 140 мг/кг, а добова доза коливалася в межах 1–3,3 мг/кг (в середньому 2 мг/кг).

Результати багатоцентрового сліпого клінічного дослідження лікування 150 хворих з нодулокістозними акне визначили залежність ремісії від добової дози препарату [50]. Потребували повторного лікування ізотретиноїном 42 % пацієнтів, які отримували його щодоби по 0,1 мг/кг, 20 % – серед тих, кому рекомендували препарат у дозі 0,5 мг/кг на добу, і 10 %, які приймали СІ у добовій дозі 1 мг/кг щодня. Інші дослідники отримали подібні результати під час 5-річного спостереження за 299 хворими, які лікувалися СІ. Призначали повторні курси лікування в 22,7% випадків, при цьому вищу частоту рецидивів відзначено у хворих, які приймали препарат у добовій дозі 0,5 мг/кг, порівняно з пацієнтами, що отримували його в дозі 1 мг/кг на добу.

В останнє десятиліття почастишали випадки застосування альтернативних схем дозування перорального ізотретиноїну. Низькодозові (переривчасті та фіксовані схеми) режими призначення СІ (0,2–0,4 мг/кг) застосовано з різним ступенем успіху лікування акне (регрес досягнуто у 75–85 % хворих), в основному при помірних або легких формах, а також для зниження ризику виникнення деяких побічних ефектів (індуковане ізотретиноїном загострення та надмірне утворення рубців) [10, 47]. Для лікування ефективна низькодозова переривчаста схема, яку призначають, починаючи з 0,5 мг/кг на день 10 днів кожного місяця протягом 6–7 міс [10, 12]. Схеми фіксованих низьких доз мають різні протоколи: 20 мг на день і 20 мг через день можуть бути ефективними за помірною ступеня тяжкості дерматозу [12]. Це зазвичай означає лікування протягом 8–11 міс залежно від тяжкості акне та інших характеристик пацієнтів. Доцільно приймати СІ до повного зникнення висипів. Бажано продовжувати лікування протягом наступних кількох місяців у дозі 5–10 мг/добу (або 10 мг через день) для зниження ризику рецидиву [31]. На відміну від високих нижчі дози СІ сприяють швидкому відновленню функції

сальних залоз, тому необхідне тривале застосування препарату (1–2 міс після повного вирішення процесу) для оптимізації накопичувального впливу протягом курсу лікування. Перевага гнучкого підходу до вибору дози полягає в тому, що у пацієнтів відбувається максимізація терапевтичного результату і мінімізація побічних реакцій [14, 31, 44]. Лікування необхідно продовжувати тривалий час, впродовж якого можуть виникати ідіосинкратичні побічні реакції. Жінкам дітородного віку протягом тривалого часу слід обов'язково уникати зачаття.

Іншим альтернативним варіантом є призначення СІ у високих дозах (вище 1 мг/кг на добу) до досягнення кумулятивної дози не нижче 150 мг/кг, що може сприяти зниженню частоти рецидивів і зменшенню необхідності проведення повторних курсів лікування [15]. Протягом 6 міс 116 пацієнтів приймали СІ у різних дозах: одна група отримувала препарат в кумулятивній дозі < 220 мг/кг (у середньому 170 мг/кг, добова доза – 1 мг/кг), інша – в кумулятивній дозі > 220 мг/кг (у середньому 309 мг/кг, добова доза – 1,7 мг/кг). Встановлено, що рецидиви виникли у 47,4 % хворих у разі прийому СІ в низькій дозі проти 26,9 % – при застосуванні у високій.

Результати свідчать про значну ефективність СІ у вищих дозах для лікування акне та зниження частоти рецидивів. Тяжка форма акне краще реагує на звичайні або високі фіксовані добові дози ізотретиноїну. За акне легкого та середнього ступеня тяжкості, коли було призначено пероральний ізотретиноїн, швидкість регресу висипів була порівнянною з такою за використання препарату в низькій, звичайній або високій дозі. Незважаючи на це, частота рецидиву була вищою у тих, хто отримував СІ у нижчій дозі. Тяжкість шкірно-слизових побічних ефектів посилюється з підвищенням дози ізотретиноїну.

Пацієнтам з акне, які мають тяжку супутню патологію (цукровий діабет, хвороба Крона, виразковий коліт, хронічна ниркова недостатність, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура та ін.), необхідно проводити корекцію добової та кумулятивної доз перорального ізотретиноїну [33].

Протоколи лікування хворих з акне із використанням СІ значно відрізняються, не існує стандартизованих протоколів використання препарату. Рекомендації щодо застосування СІ в міжнародних настановах при акне узагальнено в таблиці.

Експерти Глобального альянсу з поліпшення результатів лікування акне (2017) і Британської асоціації дерматологів (2021) дійшли висновку, що кращих результатів можна досягти, призначаючи СІ у стандартній рекомендованій дозі –

Таблиця. Настанови щодо використання ізотретиноїну в лікуванні хворих з акне

| Джерело                                                                                                                                                        | Рекомендації і коментар*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Європейська науково-обґрунтована (S3) настанова щодо лікування акне — оновлення 2016 р. (Nast A., 2016) [39]                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжкі вузлуваті акне/конглобатні акне</li> <li>• Тяжкі папулопустульозні акне/помірні вузлуваті акне</li> </ul> <p><i>*При тяжких папулопустульозних акне чи помірних вузлуватих акне можна рекомендувати дозу 0,3–0,5 мг/кг на добу. За наявності конглобатних вузлів рекомендована доза становить <math>\geq 0,5</math> мг/кг на добу. Тривалість терапії — не менше 6 міс. У разі недостатньої відповіді термін лікування може бути подовжено</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Рекомендації щодо лікування вульгарних акне Американської академії дерматології (Zaenglein A.L. et al., 2016) [58]                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжкі нодулярні акне</li> <li>• Акне середнього ступеня тяжкості, які не піддаються лікуванню, або акне, що спричиняють утворення рубців чи психосоціальний дистрес</li> </ul> <p><i>*Ізотретиноїн у низьких дозах можна використовувати для ефективного лікування та зменшення вираженості побічних ефектів. Не рекомендовано періодичне (інтермітуюче) застосування СІ.</i><br/> <i>*Пацієнтам з тяжкою формою рекомендована добова доза СІ становить 0,5 мг/кг з можливим підвищенням до 1 мг/кг через 1 міс терапії з метою досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Оснований на консенсусі практичний і щоденний посібник для лікування пацієнтів з акне (Gollnick H.P. et al., 2016) [25]                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вузлуваті акне/конглобатні акне</li> </ul> <p><i>*У жінок прийом СІ необхідно поєднувати з гормональною терапією. Мінімальний термін лікування становить 12–16 тиж. Дозу і тривалість лікування необхідно визначати індивідуально (продовжувати до повного чи майже повного очищення шкіри). Бажаним є проведення місцевої підтримувальної терапії</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Практичне лікування акне для клініцистів: міжнародний консенсус Глобального альянсу для поліпшення результатів лікування акне (Thiboutot D. et al., 2017) [52] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вузлувано-кістозні акне</li> <li>• Конглобатні акне</li> <li>• Блискавичні акне</li> <li>• Акне з ризиком утворення рубців</li> </ul> <p><i>*Рекомендована стандартна добова доза — 0,5–1 мг/кг. Особам з поганою переносністю або ризиком виникнення серйозних побічних ефектів показано призначення препарату в зниженій добовій дозі. Кумулятивна доза від 120 до 150 мг/кг є ефективною. Іноді адекватна відповідь (очищення шкіри, відсутність нових виситів) можлива до досягнення ефективної дози. Лікування може бути завершено, якщо шкіра залишається чистою протягом 4–8 тиж</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дуже тяжкі кістозні акне/конглобатні акне</li> </ul> <p><i>*Пацієнтам з тяжкими вузлуватими/конглобатними акне рекомендована як ініціальна терапія СІ в дозі 0,5–1 мг/кг на добу протягом 4–6 міс до досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг і після повного розрешення тяжких акне. Основним правилом лікування середньотяжких форм, якщо хворі не досягають кумулятивної дози, є повне очищення шкіри плюс додатково 1 міс</i></p> |
| Вульгарні акне: лікування NICE guideline. 2021 (Британська асоціація дерматологів) [8]                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Папулопустульозні акне обличчя від середнього до тяжкого ступеня</li> </ul> <p><i>*Тривалість лікування — не менше 12 тиж (продовжувати до повного чи майже повного очищення шкіри).</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

добовій і кумулятивній (для традиційного СІ 0,5–1 мг/кг на добу і 120–140 мг/кг). У випадках більш раннього регресу виявів, коли хворі не досягли кумулятивної дози, лікування слід продовжувати до повного очищення шкіри та ще впродовж 4–8 тиж [23].

*Частота рецидивів та прогностичні фактори їхнього розвитку*

Незважаючи на високу ефективність СІ, рецидиви захворювання виникають досить часто, але не завжди потребують повторного лікування пероральним ізотретиноїном. За даними різних авторів, частота рецидивів коливається від 9 до 92 % залежно від використовуваного режиму дозування, проведення підтримувальної терапії, трива-

лості спостереження, характеристик досліджуваної популяції, відсутності стандарту визначення рецидиву та ін. [13, 38, 48, 53].

На підставі спостережень найбільшої групи хворих (17 351 особа) після лікування протягом 20 тиж СІ у кумулятивній дозі понад 2450 мг визначено відносно високу частоту рецидивів у 7100 (41 %) пацієнтів, більше половини з них (26 %) потребували проведення повторного курсу СІ [13]. Разом з тим серед пацієнтів з тяжкими вузлувано-кістозними акне, які отримували іншу форму СІ — ізотретиноїн-LIDOSE в стандартній дозі протягом 20 тиж, рецидиви відзначено лише у 17,5 %, причому призначення повторного курсу СІ було показано тільки 4,2 % [22]. Повторна частота призначень ізотретиноїну-

LIDOSE виявилася в 6,2 разу нижчою, тобто ефективність забезпечується вищою біодоступністю препарату.

Фармакокінетика ліпідної системи LIDOSE® забезпечує високу розчинність та гарне всмоктування незалежно від споживання їжі, що сприяє високій біодоступності та зниженню частоти виникнення рецидивів. Результати інших досліджень також свідчать про більш високу частоту рецидивів при застосуванні стандартного CI. Ретроспективний аналіз наслідків лікування 212 пацієнтів CI у добовій дозі 0,3–1 мг/кг виявив рецидиви у 37,3 % хворих [48]. Результати рандомізованого контрольованого порівняльного дослідження ефективності лікування 107 пацієнтів з акне протягом 24 тиж CI у стандартних і низьких дозах (0,5–1 мг/кг; 0,25–0,4 мг/кг і 0,5–0,7 мг/кг протягом 1 тиж з кожних 4 тиж) на основі глобальної системи класифікації акне (Global Acne Grading System score – GAGS) показали повну клінічну ефективність з мінімальною частотою рецидивів, яка визначена у 58 % хворих з початковим балом GAGS 25–30 (відповідно помірний ступінь тяжкості) порівняно з 5,5 % для тих, хто мав 19–24 бали (легкі форми акне) [29]. За даними J. Strauss та співавт. [50] та J. Stainforth та співавт. [49], рецидиви після лікування препаратом у низьких дозах спостерігали у 39–42 % пацієнтів, а більше двох курсів ізотретиноїну знадобилося 88 % хворих. Навпаки, на тлі застосування ізотретиноїну у високих дозах частота рецидивів не перевищувала 10 %, а в стандартних – 20 %. Цікавим видається той факт, що клінічна ефективність ізотретиноїну, що призначають у низьких, стандартних та високих дозах у перших 20 тиж лікування, є порівнянною, тобто не залежить від добової дози препарату [20]. Незважаючи на це, рецидиви були частішими у тих, хто отримував препарат у нижчій дозі, що свідчить про короткострокову ефективність лікування. Майже всі дослідники вказують на наявність прямої залежності між розвитком рецидивів та низькою кумулятивною дозою ізотретиноїну, а також тривалістю ремісії та кумулятивною дозою препарату вище 120–150 мг/кг. Саме досягнення цільової кумулятивної дози є важливим для оптимізації довгострокової ефективності лікування хворих на акне.

З огляду на усе викладене вище дуже важливим є визначення несприятливих прогностичних чинників розвитку рецидивів після лікування CI. Такими чинниками, на думку багатьох дослідників [1, 3, 47–49, 53], є тяжкі форми акне і їхній тривалий перебіг, сімейний анамнез, препубертатні акне в анамнезі, режими нижчих (більш низьких) доз (0,1 та 0,5 мг/кг), неповна кумуля-

тивна доза (нижче 120 мг/кг), припинення прийому ізотретиноїну до повного зникнення акне, відсутність підтримувальної терапії місцевими ретиноїдами, наявність макрокомедонів, переважно акне тулуба, надмірна себорея після закінчення прийому ізотретиноїну, куріння, вік до 14 і старше 25 років, синдром полікістозних яєчників у жінок (відсутність корекції гормональних порушень). Число рецидивів і тривалість курсу терапії залежать від прихильності пацієнта до терапії, максимальний ефект досягається за умови виконання всіх призначень лікаря або застосування ізотретиноїну-LIDOSE. Урахування цих факторів на ранніх етапах лікування дасть можливість підвищити відсоток пацієнтів з повною клінічною ремісією чи одужанням.

Із моменту появи ізотретиноїну вже минуло понад 40 років, у світі зареєстровано більше 50 відтворюваних (генеричних) аналогів препарату, з'явилися нові форми (ізотретиноїн-LIDOSE). Препарат продовжує залишатися високоефективним засобом першої лінії терапії, золотим стандартом лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, використання ізотретиноїну ніколи не припинялося, інтерес до нього зумовлений великими перспективами. Враховуючи хронічний рецидивний перебіг дерматозу, вкрай важливим є застосування індивідуального терапевтичного підходу з використанням переваг коригування дози, щоб отримати найкращі клінічні результати, мінімізувати побічні ефекти та покращити дотримання пацієнтом режиму лікування.

## Висновки

1. Ізотретиноїн має найвищий профіль клінічної ефективності, є засобом лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, забезпечує стійкий терапевтичний ефект за умови застосування у добових стандартних (0,5–1 мг/кг) або високих дозах (вище 1 мг/кг).

2. Лікування хворих з акне середнього і легкого ступеня тяжкості CI у низьких добових дозах (нижче 0,5 мг/кг) зумовлює збереження ефективності терапії за поліпшення переносності і зниження можливого ризику побічних ефектів. Визначено, що швидкість регресу клінічних виявів акне не залежить від добової дози препарату (низька, стандартна, висока), але частота рецидивів зростає у пацієнтів, які отримували CI у низьких дозах.

3. Ефективність лікування вища при застосуванні CI у фіксованих (щодобових) стандартних, низьких або високих дозах порівняно з такою за періодичного використання (через день, 1 тиж або 10 днів щомісяця). Досягнення кумулятивної дози (від 120 до 150 мг/кг) підтримується ре-

зультатами клінічних досліджень, консенсусами і дерматологічною практикою.

4. Тривалість терапії СІ у стандартних дозах становить 16–24 тиж, в режимі низьких доз — тривало (понад 8 міс) і визначається індивідуально до досягнення клінічного ефекту. У випадках більш раннього регресу виявів акне, коли хворі не досягли кумулятивної дози, слід продов-

жувати лікування СІ до повного регресу висипів та ще протягом 4–8 тиж.

5. Застосування ізотретиноїну-LIDOSE завдяки його екстрабіодоступності, високій розчинності, незалежності від споживання їжі дає змогу отримати кращі клінічні результати та покращити комплаєнтність лікування хворих з акне.

*Стаття виходить за підтримки компанії  
«Ядран-Галенський Лабораторій д.д.»*

## Список літератури

1. Запольський МЕ, Лебедюк ММ, Прокоф'єва НБ та ін. Аналіз чинників, що впливають на розвиток тяжких форм акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;3: 21-27.
2. Кутасевич ЯФ, Бронева ИМ. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2015;2(57):74-79.
3. Кутасевич ЯФ, Джораева СК, Бронева ИМ. Акне: динамика изменений микробиоценоза в процессе саногенеза у пациентов, получающих системные ретиноиды. Дерматология та венерология. 2016;4:43-54.
4. Федорич ЛЯ. Досвід терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;2:70-78.
5. Саріан ОІ. Сучасні аспекти фармакотерапії акне і розацеа — фокус на ізотретиноїн. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2020;1:94-102. doi: 10.30978/UJDVK2020-1-94.
6. Степаненко ВІ, Іванов СВ, Свирид-Дзядикевич ОС. Сучасні підходи до застосування системного ізотретиноїну для лікування вугрової хвороби. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2018;3(70):71-80. doi: 10.30978/UJDVK2018-3-71.
7. Acmaz L, Cinar L, Acmaz B, et al. The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. Biomed Res Int. 2019. 2513067. doi: 10.1155/2019/2513067.
8. Acne vulgaris: management. NICE guideline. 2021.
9. Agamia NF, Hussein OM, Abdelmaksoud R, et al. Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. Exp Dermatol. 2018;27(12):1344-51. doi: 10.1111/exd.13787.
10. Agarwal US, Besarwal RK, Bholra K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011; 77(6):688-94.
11. Alatas ET, Polat K, Kalavci M, et al. Plasma dermcidin levels in acne patients, and the effect of isotretinoin treatment on dermcidin levels. Dermatol Ther. 2019;32(5):e13044. doi: 10.1111/dth.13044.
12. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2006;54(4):644-6.
13. Azoulay L, Oraichi D, Berard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. Br J Dermatol. 2007;157:1240-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08250.x
14. Bagatin E, Costa CS, Picosse FR, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology — Brazilian Society of Dermatology. Ann Bras Dermatol. 2020;95:19-38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001.
15. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, et al. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. JAMA Dermatol. 2013;149(12):1392-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6746.
16. Bubna AK. Isotretinoin: In acne and beyond — An overview. Indian J Drugs Dermatol. 2020;6:59-69. doi: 10.4103/ijdd.ijdd\_11\_19.
17. Chen W, Zhao S, Zhu W, et al. Retinoids as an immunity-modulator in dermatology disorders. Arch Immunol Ther Exp. (Warsz). 2019;67:355-65. doi: 10.1007/s00005-019-00562-5.
18. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco A, et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11): CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2.
19. Cruz S, Vecerek N, Elbuluk N. Targeting inflammation in acne: current treatments and future prospects. Am J Clin Dermatol. 2023. doi: 10.1007/s40257-023-00789-1.
20. Daly AU, Gonçalves RB, Lau E, et al. A systematic review of isotretinoin dosing in acne vulgaris. JEADV Clin Pract. 2023;1-18. doi: 10.1002/jvc.2.154.
21. Del Rosso J.Q. Status report on oral isotretinoin in the management of acne vulgaris: why all the discussion about drug absorption and relapse rates? Curr Dermatol Rep. 2013;2(3):177-80.
22. Del Rosso J, Gold L, Segal J, Zaenglein A. An open-label, phase IV study evaluating lidose-isotretinoin administered without food in patients with severe recalcitrant nodular acne: low relapse rates observed over the 104-week post-treatment period. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12(11):13-8 PMID: 32038751.
23. Dessinioti C, Zouboulis C, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2229-40. doi: 10.1111/jdv.16430.
24. Forbat E, Frai-Niaini FA. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. J Dermatol Treat. 2018 Nov;29(7):698-705. doi: 10.1080/09546634.2018.1445194.
25. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. JEADV. 2016;30(9):1480-90. doi: 10.1111/jdv.13675.
26. Isotretinoin. Annex I, II, III. European Medicines Agency (EMA). [WWW document]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/isotretinoin-article-29-referral-annex-i-ii-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/isotretinoin-article-29-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf).
27. Jones M, Armstrong AW, Baldwin H, et al. Advances in Oral isotretinoin therapy. J Drugs Dermatol. 2021;20(5):s5-11. PMID: 33938693.
28. Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse events in isotretinoin: a single-arm meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:6463. doi: 10.3390/ijerph191164463.
29. Kassem B, Ismail M, Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system:

- Randomized, controlled, comparative study. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15974. doi: 10.1111/dth.15974.
30. Laboratories S.M.B. Brussels, Belgium. Web site. Lidose. Available at: <https://www.smlab.be/international/lidose/>. Accessed July 29, 2013.
  31. Landis MN. Optimizing isotretinoin treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):411-419. doi: 10.1007/s40257-020-00508-0.
  32. Larange A, Cheroutre H. Retinoic acid and retinoic acid receptors as pleiotropic modulators of the immune system. *Ann Rev Immunol.* 2016;34:369-394.
  33. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinol.* 2009;1(3):162-9
  34. Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:963-66. <https://goo.gl/MksxJ8>. PMID: 19112761.
  35. Melnik BC. Acne vulgaris: an inflammasomopathy of the sebaceous follicle induced by deviated FoxO1/mTORC1 signalling. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1186-1188. doi: 10.1111/bjd.14564.
  36. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97:173-181. doi: 10.2340/00015555-2535.
  37. Melnik BC. p53: key conductor of all anti-acne therapies. *J Transl Med.* 2017;15(1):195-81. doi: 10.1186/s12967-017-1297-2.
  38. Morales-Cardona CA, Sánchez-Vanegas G. Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):61-66.
  39. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad. Dermatol. Venereol.* 2012;26(Suppl. 1):1-29.
  40. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound summary for CID 5282379, isotretinoin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isotretinoin>.
  41. Nolan ZT, Benerjee K, Cong Z, et al. Treatment response to isotretinoin correlates with specific shifts in Cutibacterium acnes strain composition within the follicular microbiome. *Exp Dermatol.* 2023 Jul;32(7):955-964. doi: 10.1111/exd.14798.
  42. Oliveira LM, Teixeira FM, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2018 Aug 9;2018:3067126. doi: 10.1155/2018/3067126.
  43. Pakhiddey R, Paul S, Mandal A, Kumar V. Epidermal androgen receptors in acne vulgaris patients before and following oral isotretinoin. *J Anat Soc Ind.* 2015;64(1):42-47.
  44. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med.* 1979;300(7):329-33.
  45. Pile HD, Sadiq NM. Isotretinoin; StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525949>.
  46. Peltzer K, Pengpid S. Trying to lose weight among non-overweight university students from 22 low, middle and emerging economy countries. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):177-83. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.16.
  47. Rademaker M. Isotretinoin: Dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Austr J Dermatol.* 2013 Aug;54(3):157-62. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x.
  48. Saadet ED. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther.* 2021:e15109. doi: 10.1111/dth.15109.
  49. Stainforth JM. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Brit J Dermatol.* 1993;129:297-301.
  50. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):490-6. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80100-0.
  51. Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne vulgaris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2023 Aug 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083670/>. Bookshelf ID: NBK459173.
  52. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global alliance to improve outcomes in acne. *JAAD.* 2017;78(2, suppl. 1). S1-S23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
  53. Truchuelo MT, Vitale MA, Bettoli V, Estebarez JL. Acne relapses and maintenance therapy: an update on definition and prevention. *Sci J Clin Res Dermatol.* 2017;2(1):18-27.
  54. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):76-85. doi: 10.1111/bjd.15668.
  55. White GM, Chen W, Yao J, Tasadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998 Mar;134(3):376-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521042/>. PMID: 9521042.
  56. Webster G, Leyden JJ, Baldwin H, Zaenglein A. Isotretinoin: mechanism of action and patient selection. *Semin Cutan Med Surg.* 2015;34(5 Suppl):S86-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26625253/>. PMID: 26625253.
  57. Webster GF, Leyden JJ, Gross J.A. Results of a phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):65-70. PMID: 24918555.
  58. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
  59. Zaenglein A, Segal J, Darby C, Del Rosso J. Lidose-isotretinoin administered without food improves quality of life in patients with severe recalcitrant nodular acne: an open-label, single-arm, phase iv study. *J Clin. Aesthet Dermatol.* 2020;13(9):15-20. PMID: 33133336 PMID: PMC7577326.
  60. Zeichner J. Optimizing absorption of oral isotretinoin. *Pract Dermatol.* 2019:73-4.

L.A. Bolotna

*Kharkiv National Medical University*

## 40 years' experience of using isotretinoin in treatment of acne: efficacy, optimal dosage, relapses

**Objective** – to analyze domestic and foreign literature sources on the use of systemic isotretinoin (SI) in the treatment of acne, focus on aspects of the evolution of the isotretinoin molecule, new routes of action and dosing regimens of the drug, the effectiveness of therapy, relapses and prognostic factors of their development.

**Materials and methods.** We conducted the analysis of publications (systematic reviews, clinical trials and observational studies) from the databases of the Vernadskyi National Library of Ukraine, PubMed, MEDLINE, Web of Science and Scopus by June 2023. The search criteria were the words «acne», «systemic therapy», «isotretinoin», «isotretinoin-

LIDOSE», «mechanism of action», «efficacy», «daily dose», «cumulative dose», «relapses» and their analogues in the English language. The final choice of 60 sources was based on the author's judgments about their completeness and significance for solving the goals.

**Results and discussion.** The clinical efficacy of SI is due to its powerful effect on the leading links of the pathogenesis: hyperproliferation of follicular keratinocytes, hyperactivity of sebocytes, excessive colonization of *Cutibacterium acnes* and immune-mediated inflammation. A comparative analysis of two forms of SI existing in Ukraine was carried out, the advantages of isotretinoin-LIDOSE over standard isotretinoin in clinical practice were determined. It is not possible to draw a clear conclusion about the indications for SI use in acne because there are conflicting recommendations in national guidelines (USA, UK, Canada) and the international consensus of the Global Alliance. At present, in addition to the standard daily doses of SI, a number of regimens have been proposed in the treatment of moderate and mild acne, suggesting a certain reduction in the corresponding doses that decreases the risk of side effects and has sufficient therapeutic efficacy. The advantages and disadvantages of standard, high-dose and low-dose isotretin regimens are described in terms of effectiveness, duration of remission, and relapse rate.

**Conclusions.** Isotretinoin has a high profile of clinical efficacy. It is a treatment for severe and moderate forms of acne that provides a stable therapeutic effect at standard (0.5–1 mg/kg/day) or high doses (more than 1 mg/kg/day). The treatment of acne of moderate and mild severity with low daily doses of SI (less than 0.5 mg/kg) leads to the preservation of the effectiveness of therapy while improving tolerability and reducing the possible risk of side effects. It was determined that the rate of regression of clinical manifestations of acne does not depend on the daily dose (low, standard, high), but the frequency of relapses increases in patients who received low doses. The effectiveness of treatment is higher with the use of fixed (daily) standard, low or high doses of SI compared with intermittent use (every other day, 1 week or 10 days per month). Achieving a cumulative dose (120 to 150 mg/kg) is supported by clinical studies, consensus and dermatological practice. The duration of therapy with standard doses is 16–24 weeks, in the low-dose regimen — for a long time (more than 8 months). It is determined individually until a clinical effect is achieved. In cases of earlier regression of acne manifestations, when patients have not reached the cumulative dose, treatment with SI should be continued until complete regression of the rash and for the following 4–8 weeks. The use of isotretinoin-LIDOSE due to extrabioavailability, high solubility, independence from food intake allows obtaining better clinical results and improving compliance in the treatment of acne patients.

**Keywords:** acne, systemic treatment, standard isotretinoin, isotretinoin-LIDOSE, mechanism of action, efficacy, dosing regimen, relapses. □

---

#### Дані про автора:

Болотна Людмила Анатоліївна, проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології  
<http://orcid.org/0000-0002-7357-5652>  
61022, м. Харків, просп. Науки, 4  
E-mail: l.a.bolotna@gmail.com