

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

Системний ізотретиноїн у сучасних клінічних настановах з менеджменту акне

Мета роботи — проаналізувати медико-технологічні документи, які ґрунтуються на принципах доказової медицини (настанови, рекомендації, консенсуси), щодо лікування хворих з акне різного ступеня тяжкості системними ретиноїдами (препаратами системного ізотретиноїну) з 2013 до 2023 р., а також зосередити увагу на фармакокінетичних особливостях оригінального системного ізотретиноїну за інноваційною технологією *Lidose*.

Матеріали та методи. Проведено аналіз клінічних європейських настанов (французьких, Європейського дерматологічного форуму), настанов Американської академії дерматології, Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) Великої Британії разом з Британською дерматологічною асоціацією і Канадською дерматологічною асоціацією, рекомендацій Американської академії педіатрії та Французького товариства дерматології, міжнародного консенсусу Глобального альянсу з поліпшення результатів лікування акне та заснованого на консенсусі практичного і щоденного керівництва для лікування пацієнтів з акне. Ключовими словами для пошуку визначено: «акне», «клінічна настанова», «консенсус», «системне лікування», «ізотретиноїн», «ізотретиноїн *Lidose*».

Результати та обговорення. В клінічних рекомендаціях (2013, 2015, 2016) з менеджменту акне зазначено, що при тяжких формах акне (вузлуваті/конглобатні акне) необхідно призначати ізотретиноїн у дозі 0,5–1 мг/кг на добу протягом 16–24 тиж до досягнення сумарної (кумулятивної) дози 120–150 мг/кг. Низькодозові режими застосування ізотретиноїну (< 0,5 мг/кг на добу) мають різний ступінь успіху в лікуванні хворих з тяжкими папуло-пустульозними/середньотяжкими вузлуватими акне.

Міжнародний консенсус Глобального альянсу для поліпшення результатів лікування акне (2017) підтримує стандартне дозування ізотретиноїну при тяжких формах акне до досягнення кумулятивної дози. Разом з тим пацієнтам з тяжкими папуло-пустульозними формами акне, поганою переносністю або за наявності ризику виникнення серйозних побічних ефектів чи регресу висипів до досягнення кумулятивної дози рекомендують продовжувати прийом препарату до повного очищення шкіри від елементів акне і додатково ще 1–2 міс. Такі положення викладено і в настановах, розроблених спільно з Британською асоціацією дерматологів (2021).

Згідно з настановами Американської академії дерматології (2023) пацієнтам, яким показаний ізотретиноїн, рекомендують призначати стандартний ізотретиноїн чи ізотретиноїн *Lidose*[®], що підтверджено доказами високої достовірності. Завдяки технології *Lidose* збільшується розчинна фракція ізотретиноїну, а нерозчинна фракція, відповідальна за виникнення побічних ефектів, навпаки, зменшується, біодоступність препарату посилюється, що дає можливість знизити добову та курсову дози препарату.

Висновки. Системний ізотретиноїн має переконливу доказову базу як вискоєфективний засіб для лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, що забезпечує стійкий терапевтичний ефект за умов застосування у стандартних або низьких дозах. У чинних американських настановах ізотретиноїн та ізотретиноїн *Lidose*[®] рекомендовані для лікування хворих з тяжкими формами акне, а також акне, що спричиняють психосоціальний тягар або утворення рубців, або акне, які не піддаються лікуванню за допомогою пероральної або місцевої терапії. Застосування ізотретиноїну *Lidose*[®] завдяки його екстрабіодоступності, високій розчинності, незалежності від прийому їжі дає змогу досягти кращих клінічних результатів і має сприятливий профіль безпеки, що характеризується мінімальною частотою побічних реакцій.

Ключові слова

Акне, настанови, консенсуси, системне лікування, стандартний ізотретиноїн, ізотретиноїн *Lidose*[®].

Проривом у клінічній медицині, зокрема дерматології, вважають розвиток з 80-х років минулого століття медицини, заснованої на доказах (evidence-based medicine). Cochrane Skin Group і Centre of Evidence Based Dermatology є підрозділами найбільшої світової організації — Міжнародного кохранівського співробітництва (Cochrane Collaboration), які використовують інтернет-ресурси, поширюють дані літератури, участь у конференціях, конгресах, симпозіумах, сприяють підвищенню кваліфікації фахівців та якості допомоги пацієнтам в усьому світі. Одним з перших видань, що закріпило поняття «доказова дерматологія» у світі, можна вважати унікальну книгу «Evidence-based Dermatology» (2003), яка написана та відредагована провідними світовими експертами з науково обґрунтованої дерматології і має кілька перевидань [15].

Доказова медицина є невід'ємним напрямом сучасної медичної науки і практики, ґрунтується на досконалій науковій інформації, орієнтована на підвищення рівня наукових досліджень, суттєве поліпшення діагностики, профілактики, лікування і прогнозу захворювань. Доказова медицина послуговується інформацією, вірогідність якої не викликає жодних сумнівів, і спрямована на ефективне лікування конкретного пацієнта. Водночас зменшується суб'єктивний вплив на вибір критеріїв діагностики та лікування відповідно до рекомендованих алгоритмів.

Принципи доказової медицини (використання наукової медичної інформації виключно найвищого рівня доказовості, систематичне оновлення інформації про успіхи науки та клінічної практики, безперервне ознайомлення учасників медичної галузі із сучасними досягненнями, оптимальна діагностична доцільність, раціональне лікування тощо) дозволяють розробляти найбільш ефективні, безпечні та економічні терапевтичні стратегії, які забезпечують вибір оптимального варіанта в кожному клінічному випадку.

Основною метою застосування принципів доказової медицини є підвищення якості надання медичної допомоги шляхом розроблення клінічних настанов, протоколів, стандартів для практичних лікарів, підвищення ефективності фармакоterapiї та лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями — тривала ремісія, поліпшення якості життя хворих, підвищення безпеки лікування та зниження ризику виникнення ускладнень. У практичному аспекті доказова медицина є інтеграцією індивідуальних клінічних знань і досвіду лікування та профілактики цілої низки захворювань з найбільш переконливими доказами, отриманими іншими клініцистами в систем-

них дослідженнях, однак останні не можуть повністю заперечувати власний досвід лікаря.

У клінічній настанові містяться систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їхньої надійності та доведеності, і мають на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в ухваленні правильного рішення в різних клінічних ситуаціях. Клінічні настанови повинні зазначати ступінь впевненості в тих чи інших доказах, мають рекомендаційний характер і покликані допомагати лікарям ухвалювати раціональні клінічні рішення. 28 квітня 2017 р. набув чинності наказ МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., який дає змогу вітчизняним лікарям використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи Європи, Америки, Австралії.

З появою клінічних настанов багато уявлень про терапію акне та інших дерматозів, що є поширеними і тиражуються з видання у видання, виявилися спірними. Наукові досягнення поглиблюють знання про механізми розвитку, тригерні фактори акне та сприяють удосконаленню чи розробленню обґрунтованих варіантів терапії. Стратегії лікування акне, наведені у настановах, консенсусах, рекомендаціях і протоколах, дозволяють підвищити ефективність медичної допомоги та покращити якість життя хворих.

Мета роботи — проаналізувати медико-технологічні документи, які ґрунтуються на принципах доказової медицини (настанови, рекомендації, консенсуси), щодо лікування хворих з акне різного ступеня тяжкості системними ретиноїдами (препаратами системного ізотретиноїду) з 2013 до 2023 р., а також зосередити увагу на фармакокінетичних особливостях оригінального системного ізотретиноїду за інноваційною технологією Lidose.

Матеріали та методи

Проаналізовано клінічні європейські настанови (французькі, Європейського дерматологічного форуму), настанови Американської академії дерматології, Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) Великої Британії спільно з Британською дерматологічною асоціацією і Канадською дерматологічною асоціацією, рекомендації Американської академії педіатрії та Французького товариства дерматології, міжнародного консенсусу Глобального альянсу з поліпшення результатів лікування акне та заснованого на консенсусі практичного і щоденного керівництва для лікування пацієнтів з акне.

Ключовими словами для пошуку визначено: «акне», «клінічна настанова», «консенсус»,

«системне лікування», «ізотретиноїн», «ізотретиноїн *Lidose*».

Результати та обговорення

Акне — одне з поширених запальних хронічних захворювань сально-волосяного фолікулярного апарату з локалізацією переважно на шкірі обличчя, спини, грудей. Хворіють на акне представники обох статей, різних етнічних груп і фототипів. Відомо, що у чоловіків перебіг акне тяжчий, у жінок він має стійкіший характер та існує триваліше. Акне виявляють у 80–90 % осіб віком 16–20 років. Традиційне розуміння акне як хвороби лише підліткового віку поступово відходить у минуле. За даними різних авторів, поширеність акне у дорослих жінок коливається від 5,5 до 61,5 %, при цьому з віком його частота зазвичай знижується.

Відзначається збільшення кількості пацієнтів із середньотяжкими і тяжкими формами акне (20–35 %) [19]. Тяжкі форми — вузлувато-кістозні, конглобатні, фульмінантні акне — часто «згруповуються» в сім'ях, підкреслюючи спадкову природу дерматозу (один чи обоє батьків мають в анамнезі акне такого самого ступеня тяжкості) та прогностичну цінність сімейного анамнезу [19]. Тяжкі вузлуваті акне регресують протягом 2–3 років, здебільшого із формуванням рубців. Рубці зазвичай є результатом глибоких запальних уражень, хоча у пацієнтів, схильних до утворення рубців, вони можуть виникати внаслідок більш поверхневих запалених уражень.

За результатами сучасних досліджень загальноногенномних асоціацій з тяжкими формами акне було ідентифіковано шість генних локусів, а саме 11q13.1, 5q11.2, 11p11.2, 1q41, 1q24.2 і 8q24.6-8, що беруть участь у метаболізмі андрогенів, процесах запалення та утворення рубців [41]. У хворих з тяжкими (фульмінантними) формами акне частіше визначають каріотип ХУУ. Встановлено, що жирна шкіра пов'язана з тяжкими формами акне. За результатами більшості досліджень встановлено сильний зв'язок між надмірною масою тіла (індексом маси тіла) або ожирінням і тяжкістю акне [4, 25]. Відзначено, що застосування пероральних контрацептивів може сприяти профілактиці розвитку тяжких форм акне. Зв'язок між харчовими чинниками (споживання газованих напоїв, хліба/макаронних виробів, сиру/йогурту, червоного м'яса та гострої їжі), курінням і тяжкістю перебігу менш чіткий і потребує додаткової перевірки в подальших дослідженнях [19].

Тяжкі форми акне часто є компонентом системних захворювань або автозапальних синдромів, вторинних по відношенню до гормональних

порушень, або інших екзогенних факторів (SAPHO, PASH, PAPA, PAPASH та ін.) [41].

З'являється все більше доказів того, що акне через частий розвиток косметично значущих вторинних змін шкіри призводить до соціальної дезадаптації і негативно впливає на якість життя хворих [9]. Психологічні та психопатологічні наслідки можуть бути руйнівними і більш тяжкими, ніж фізична вада, однак їх часто недооцінюють. Раннє ефективне лікування акне має важливе значення для унеможливлення подальших ускладнень, включаючи постакне та психосоціальні проблеми.

Патогенез акне багато в чому зумовлений спадковими чинниками, порушенням функції себоцитів, при цьому гіперпродукція шкірного сала та зміна його ліпідного складу зумовлюють посилення проліферації епітелію проток і гіперколонізацію *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) сально-волосяного фолікула [36]. Сучасна концепція передбачає, що перманентну роль у розвитку захворювання відіграє запалення, про що свідчать результати нещодавно проведених досліджень [10]. Перифолікулярне збільшення кількості прозапальних цитокінів — інтерлейкінів (ІЛ) 6, ІЛ-8, ІЛ-12 як у зоні висипань, так і на незмінній на вигляд шкірі підтверджує гіпотезу доклінічного мікрозапалення і формування мікрокомедонів чи комедонів. Пусковим механізмом запалення стає стимуляція вродженого імунітету через активацію тол-подібних рецепторів (TLRs), розташованих на імунокомпетентних та епітеліальних клітинах, у відповідь на дисбаланс філотипів *C. acnes*. Каталізатором каскаду запальних реакцій на порушення бар'єрної функції стінки фолікула може бути посилена продукція епідермальними кератиноцитами ІЛ-1 α , що стимулює посилення експресії молекул адгезії (ICAM-1, E-селектин і VCAM) і призводить до міграції моноцитів у перифолікулярні зони дерми.

Незважаючи на активне вивчення причин і механізмів розвитку вульгарних акне, лікування захворювання, як і раніше, становить певні складнощі. Вибір методу терапії залежить від віку хворого, клінічної форми та ступеня тяжкості дерматозу. Для терапії середньотяжких і тяжких форм показано призначення препаратів системної дії — антибіотиків, антиандрогенів (комбіновані пероральні контрацептиви, спіронолактон) і системних ретиноїдів. При цьому, згідно з чинними клінічними настановами усіх країн, ізотретиноїн визнаний найефективнішим засобом терапії тяжких форм з високим рівнем доказовості (I, A). Його вважають препаратом вибору і за середньотяжких форм акне. Крім того, препарат показаний на ранніх стадіях, щоб запо-

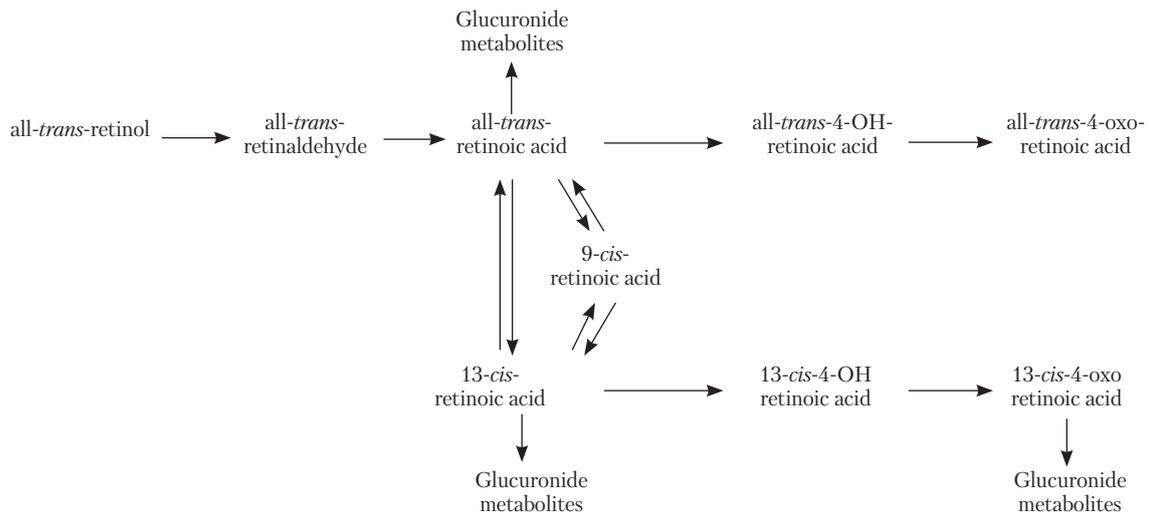


Рис. 1. Основні метаболічні шляхи 13-цис-ретиноєвої кислоти

бігти рубцюванню і психосоціальному впливу дерматозу на хворого. Широке застосування ізотретиноїну зумовлено його впливом тією чи іншою мірою на усі ланки патогенезу акне.

Пероральний ізотретиноїн (13-цис-ретиноєва кислота), похідне вітаміну А, схвалений для лікування звичайних акне у 1982 р. Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA), у 1983 р. — Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА). Рекомендована щоденна доза становить 0,5—1,0 мг/кг, препарат призначають протягом 4—6 міс до досягнення загальної (кумулятивної) дози 120—150 мг/кг. Шкірно-слизові та лабораторні побічні ефекти дозозалежні, але контрольовані та оборотні. Тератогенність є найбільш серйозним, незалежним від дози та необоротним ризиком і викликає занепокоєння у разі призначення препарату жінкам дітородного віку [21].

За даними літератури [11], значна частина лікарів уникають призначення ізотретиноїну з огляду на його побічні ефекти під час застосування в стандартних дозах, протипоказання та обмеження використання за наявності низки супутніх соматичних захворювань. У зв'язку з цим запропоновано альтернативні схеми призначення препарату, вивчається можливість застосування ізотретиноїну як у стандартних добових (0,5—1 мг/кг), так і низьких дозах (< 0,5 мг/кг). Доза може бути фіксованою на весь курс лікування або змінюватися залежно від схеми терапії. Можливе застосування перманентної (щоденний прийом) та інтермітуючої схем терапії (прийом препарату через день або протягом певної кількості днів на тиждень чи місяць). Незважаючи на тривале використання ізотретиноїну, все ще існує невизначеність щодо його оптимальної дози [16].

Ефективність ізотретиноїну задокументована протягом останніх 40 років у незліченних публікаціях, у тому числі систематичних оглядах та метааналізі [9, 32, 35]. Встановлено клінічно значуще зменшення кількості елементів висипу при лікуванні ізотретиноїном порівняно з показником в осіб контрольної групи (плацебо, пероральні антибіотики) [35]. Більше половини побічних явищ пов'язано із сухістю шкіри та слизових оболонок (хейліт, сухість шкіри, ретиноєвий дерматит, кон'юнктивіт). Результати нещодавно проведеного дослідження підтвердили, що пероральний ізотретиноїн серед усіх засобів для лікування акне має найсуттєвіший вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям [8].

Ізотретиноїн є проліками, характеризується швидким внутрішньоклітинним проникненням шляхом перетворення на повністю транс-ретиноєву кислоту (АТРА) і 9-цис-ретиноєву кислоту, які потім окислюються до найактивнішого метаболіта — 4-оксо-13-цис-ретиноєвої кислоти і найстабільнішого — 4-оксо-9-цис-ретиноєвої кислоти [37]. Однак існує низка інших, глюкуронічних метаболітів (рис. 1). Основний метаболіт, 13-цис-4-оксо-ретиноєва кислота, досягає рівноважних концентрацій, які у два—п'ять разів вищі, ніж доза незміненого препарату. Кишково-печінкова рециркуляція може відігравати важливу роль у фармакокінетиці ізотретиноїну. Після припинення лікування рівень ізотретиноїну та 13-цис-4-оксоретиноєвої кислоти знижується із середнім кінцевим періодом напіввиведення приблизно 19 і 29 год відповідно. У пацієнтів, які отримували ізотретиноїн у дозах 0,5—1 мг/кг на добу, концентрація препарату та його метаболітів повертається до ендогенних значень протягом 2 тиж після припинення терапії [16].

Ефекти ретиноїдів опосередковуються їхнім зв'язуванням і активацією рецепторів ретиноєвої кислоти (RAR) і ретиноїду X (RXR), які регулюють транскрипцію генів, залучених до нормального росту та диференціювання [22]. Ретиноїди здатні зменшувати або посилювати експресію різних генів і втручатися в численні клітинні процеси.

Механізм дії ізотретиноїну (зокрема 4-оксо-13-цис-ретиноєвої кислоти) полягає у нормалізації акроїнфундибулярної гіперкератинізації, інгібуванні продукції цитокератинів 1, 10 і 14, філагрину та матриксних металопротеїназ (ММР), а також збільшенні цитокератинів 7, 13 і 19 та ламініну В1. Наслідками цього є зменшення розміру і ослаблення адгезії корнеоцитів, а також індукція апоптозу клітин [37].

Виражений себостатичний ефект (зниження секреції і 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-ретиноєвої кислоти на α -рецептори RXR себоцитів. Важливими перевагами системного ізотретиноїну є здатність зберігати секрецію шкірного сала на низькому рівні протягом тривалого часу (кілька місяців і навіть років) після відміни препарату, а також зменшувати розмір сальних залоз [3]. Ймовірно, існує вплив дози на апоптоз себоцитів та їхніх клітин-попередників, що пояснює більш тривалий себосупресорний ефект вищих доз ізотретиноїну (тобто 80 тиж за дози 1,0 мг/кг на добу проти 40 тиж після курсу із застосуванням препарату в дозі 0,1 мг/кг на добу) [30].

Ізотретиноїн модулює запалення шляхом пригнічення експресії TLR-2 і -4 на кератиноцитах, себоцитах, макрофагах, запальної Т-клітинної реакції на *S. acnes*, опосередкованої Т-хелперами 17-го типу, синтезу цитокінів і медіаторів запалення (лейкотрієн В4), а також хемотаксису моноцитів [7]. Хоча ізотретиноїн не має безпосередньої протимікробної дії, на тлі його застосування достовірно зменшується кількість *S. acnes* і збільшується β -різноманітність мікробіому. Припускають, що цей ефект є наслідком зміни складу і кількості внутрішньофолікулярних ліпідів, а також підвищення рівня антимікробних пептидів (дермцидину, дефензину та ін.) [27].

Останніми роками визначено локальну антиандрогенну дію за рахунок конкурентного інгібування ензимів ретинолдегідрогеназ і зниження експресії андрогенних рецепторів у шкірі хворих через 12 тиж від початку лікування ізотретиноїном [28]. Доведено, що ізотретиноїн знижує активність ММР-1, -3, -13, що відіграють роль у формуванні рубців, і підвищує активність тканинних інгібіторів зазначених протеїназ. Існують докази, що

раннє застосування ізотретиноїну запобігає появі постеруптивних змін на шкірі.

Пероральне застосування традиційного (стандартного) ізотретиноїну протягом тривалого часу асоціювалося з проблемами низької біодоступності (25 %) та харчової залежності [23]. Рекомендовано приймати ізотретиноїн з висококалорійною їжею (800–1000 кал) і високим вмістом жиру (50 г), щоб максимізувати всмоктування препарату [5]. Майже у 60 % пацієнтів, які приймали стандартний ізотретиноїн без жирної їжі або взагалі натще, відзначено вищу частоту рецидивів акне та їхній більш ранній початок через зниження кумулятивного системного впливу [12].

Фармацевтична промисловість часто стикається зі значними проблемами, пов'язаними зі збільшенням кількості лікарських речовин із поганою розчинністю у воді. Ізотретиноїн — не виняток і для підвищення його біодоступності та зменшення побічних ефектів у 2001 р. було синтезовано інноваційну форму на основі запатентованої технології LIDOSE (Laboratoires SMB S.A., Бельгія). У травні 2012 р. FDA було схвалено ізотретиноїн з екстрабіодоступністю під міжнародною назвою «ізотретиноїн Lidose». Це відкрило новий етап ефективного лікування пацієнтів з акне, які отримали можливість приймати препарат незалежно від їжі, що значно полегшило підрахунок курсової дози та загалом покращило менеджмент акне.

Міжнародні клінічні настанови і консенсуси з менеджменту акне

За період з 2013 до 2023 р. розроблено чи оновлено 6 гайдлайнів: Європейський S3 (оновлена версія, 2016) [26], Французької міждисциплінарної групи (2017) [24], Американської академії дерматології (AAD), розроблений у 2016 р. [39] та оновлений у 2023 р. [31], Канадської дерматологічної асоціації (оновлений у 2016 р.) [2] і NICE спільно з Британською дерматологічною асоціацією (2021) [1], а також рекомендації Американської академії педіатрії (2013) [14], Французького товариства дерматології (2015) [33], засноване на консенсусі практичне і щоденне керівництво для лікування пацієнтів з акне (2016) [18], міжнародний консенсус Глобального альянсу з поліпшення результатів лікування акне (2017) [34]. У табл. 1 наведено основні відомості про системне лікування хворих з акне ізотретиноїном (показання, щоденна і кумулятивна дози, тривалість, рекомендований препарат системного ізотретиноїну), опубліковані в настановах, рекомендаціях і консенсусах.

Європейські рекомендації (2016) визначають дозу 0,3–0,5 мг/кг на добу за тяжких папуло-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика опублікованих міжнародних настанов, рекомендацій, консенсусів з менеджменту акне

Настанова	Показання	Щоденна доза	Кумулятивна доза	Тривалість прийому	Препарат
Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics, 2013	Тяжкі форми зі схильністю до рубцювання та/або рефрактерні акне у підлітків	0,5 мг/кг на добу впродовж 1 міс; потім дозу можна підвищити залежно від переносності до 1,0 мг/кг на добу	—	—	Стандартний ізотретиноїн
European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update, 2016	Тяжкі папуло-пустульозні/середньотяжкі вузлуваті форми акне. Тяжкі вузлуваті/конглобатні акне	0,3–0,5 мг/кг на добу ≥ 0,5 мг/кг на добу	—	Протягом не менше 6 міс з можливістю продовження	Стандартний ізотретиноїн
Management of acne: Canadian clinical practice guideline, 2016	Тяжкі папуло-пустульозні/середньотяжкі вузлуваті форми акне. Тяжкі вузлуваті/конглобатні акне	0,3–0,5 мг/кг на добу ≥ 0,5 мг/кг на добу	—	Протягом не менше 6 міс з можливістю продовження	Стандартний ізотретиноїн
Societe Francaise de Dermatologie. Recommendations de bonne pratique, 2015	Тяжкі форми акне	≥ 0,5 мг/кг на добу	120–150 мг/кг	—	Стандартний ізотретиноїн
Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group, 2017	Тяжкі форми акне. Середньотяжкі форми акне	≥ 0,5 мг/кг на добу < 0,5 мг/кг на добу (0,25–0,4 мг/кг на добу)	—	—	Стандартний ізотретиноїн
Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris, 2016	Тяжкі нодуло-кістозні акне. Середньотяжкі форми акне	> 0,5 мг/кг на добу протягом 1 міс; потім дозу можна підвищити до 1,0 мг/кг на добу. 0,25–0,4 мг/кг на добу	120–150 мг/кг	—	Стандартний ізотретиноїн
A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients, 2016	Вузлуваті/конглобатні акне	Визначати дозу і тривалість лікування індивідуально залежно від статі. Якщо пацієнт не реагує на пероральний прийом ізотретиноїну, слід розглянути можливість застосування препарату у вищій дозі	—	16–24 тиж	Стандартний ізотретиноїн
Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global alliance to improve outcomes in acne, 2017	Тяжкі кістозні/конглобатні акне. Тяжкі папуло-пустульозні акне	0,5–1,0 мг/кг на добу —	120–150 мг/кг —	4–6 міс Не менше 1 міс після повного розрішення акне незалежно від кумулятивної дози	Стандартний ізотретиноїн
Acne vulgaris: management. NICE guideline, 2021	Нодуло-кістозні, конглобатні, фульмінантні акне, акне з ризиком рубцювання	0,5–1 мг/кг на добу	120–150 мг/кг	Якщо шкіра залишається чистою протягом 4–8 тиж, лікування деяких хворих може бути завершено до досягнення загальної кумулятивної дози	Стандартний ізотретиноїн
Guidelines of care for the management of acne vulgaris, 2024	Тяжкі форми акне, акне, які спричиняють психосоціальні розлади або утворення рубців, неефективність пероральної чи місцевої терапії	0,5–1,0 мг/кг на добу < 0,5 мг/кг на добу			Стандартний ізотретиноїн Ізотретиноїн Lidose

пустульозних/помірних вузлуватих акне, 0,5 мг/кг на добу і вище — за тяжких вузлуватих/конглобатних акне. Рекомендована тривалість терапії становить щонайменше 6 міс, але не наведено жодних рекомендацій щодо досягнення конкретної кумулятивної дози. Канадські настанови адаптовані до європейських (версія S3, 2012) і містять подібні рекомендації.

Французькі настанови мультидисциплінарної групи були майже ідентичними рекомендаціям Французького товариства дерматології. Різниця полягала у відсутності кумулятивної дози ізотретиноїну, але наведені дози залежать від тяжкості дерматозу. У французьких рекомендаціях (2015) представлено добову ($\geq 0,5$ мг/кг) і кумулятивну дози (120–150 мг/кг).

Настанови Американської академії дерматології (2016) рекомендують пацієнтам із тяжкою формою акне починати застосування ізотретиноїну із дози 0,5 мг/кг на добу, підвищувати її до 1 мг/кг на добу та продовжувати лікування до досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг. Для пацієнтів із помірним акне рекомендована доза становить 0,25–0,4 мг/кг на добу. Такі самі вказівки відносно лікування тяжких, рубцевих та/або стійких акне у підлітків викладено в рекомендаціях Американського товариства акне та розацеа, схвалені Американською академією педіатрії, щодо діагностики та лікування акне у дітей, засновані на доказах (2013): добова доза — 0,5 мг/кг протягом перших 4 тиж, а потім — 1 мг/кг, кумулятивна доза не наведена.

У заснованому на доказах практичному і щоденному керівництві (2016) у пацієнтів із вузлуватими, конглобатними акне визначають дозу і тривалість застосування ізотретиноїну індивідуально протягом 16–24 тиж. Якщо пацієнт не реагує на пероральний прийом ізотретиноїну, доцільно розглянути призначення препарату у вищій дозі. Індивідуальну добову дозу визначають залежно від маси тіла пацієнта, тяжкості акне, наявності інших супутніх захворювань, а також з огляду на розвиток побічних ефектів.

У рекомендаціях 2013, 2015 і 2016 р. наведено дозування ізотретиноїну 0,5–1 мг/кг на добу, що сприяє зниженню частоти рецидивів. Більш високі дози можуть бути пов'язані з нижчою частотою рецидивів у пацієнтів з тяжкими формами акне, яких лікують протягом фіксованого часу (16–24 тиж) до досягнення сумарної (кумулятивної) дози 120–150 мг/кг. Частота дозування, затверджена FDA, становить двічі на день. Відсутні фармакокінетичні дослідження, результати яких змінили б цю рекомендацію щодо ефективності та безпеки. Дозування ізотретиноїну двічі на добу допомагає у підтримці стабіль-

ного рівня препарату в сироватці крові [6]. Однак багато клініцистів віддають перевагу дозуванню ізотретиноїну один раз на добу через занепокоєння щодо пропуску другої дози хворими. За наявності певних клінічних проявів дерматозу (сімейний анамнез акне, дебют у ранньому віці, гіперсеборея, акне тулуба, схильність до утворення рубців, психологічні труднощі, стійкі або пізні акне, акне у чоловіків, макрокомедони, надлишок андрогенів, наприклад, синдром полікістозних яєчників) доцільно застосовувати препарат у дозі 1 мг/кг на добу або навіть вище для досягнення кращих терапевтичних результатів [23]. У пацієнтів, в яких виникли побічні ефекти (наприклад, ксероз, біль у м'язах, хейліт і сухість очей), можливе застосування препарату в нижчій дозі, при цьому з метою досягнення кумулятивної дози знадобиться більше часу.

Нижчі дози ізотретиноїну зумовлюють подібні результати, але їх призначають на більш тривалий час із значно меншою кількістю побічних ефектів і зниженням вартості терапії. Низькодозовий режим ізотретиноїну ефективний у хворих із гіперсебореєю та помірними запальними формами акне, які не реагують на системні антибіотики. Низькодозові режими призначення ізотретиноїну (0,2–0,4 мг/кг на добу) застосовано з різним ступенем успіху в лікуванні хворих з акне (регрес досягнуто у 75–85 % з них) здебільшого з помірними або легкими формами, а також для зниження ризику виникнення деяких побічних ефектів (індуковане ізотретиноїном загострення та надмірне утворення рубців) [29]. Перевага гнучкого підходу до вибору дози препарату полягає в максимізації терапевтичного результату та мінімізації побічних реакцій у пацієнтів.

Міжнародний консенсус, опублікований Глобальним альянсом для поліпшення результатів лікування акне (2017), підтримує дозування за тяжких вузлуватих/конглобатних акне 0,5–1,0 мг/кг на добу протягом 4–6 міс до досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг. Разом з тим пацієнтам з тяжкими папуло-пустульозними формами акне, поганою переносністю або ризиком виникнення серйозних побічних ефектів чи адекватною відповіддю (очищення шкіри) до досягнення кумулятивної дози рекомендують продовжувати прийом ізотретиноїну до повного очищення шкіри від елементів акне, а також додатково протягом 1 міс незалежно від кумулятивної дози. Такі положення викладено і в настановах, розроблених спільно з Британською асоціацією дерматологів (2021), згідно з якими лікування може бути завершено до досягнення загальної кумулятивної дози 120–150 мг/кг, якщо шкіра залишається чистою протягом 4–8 тиж.

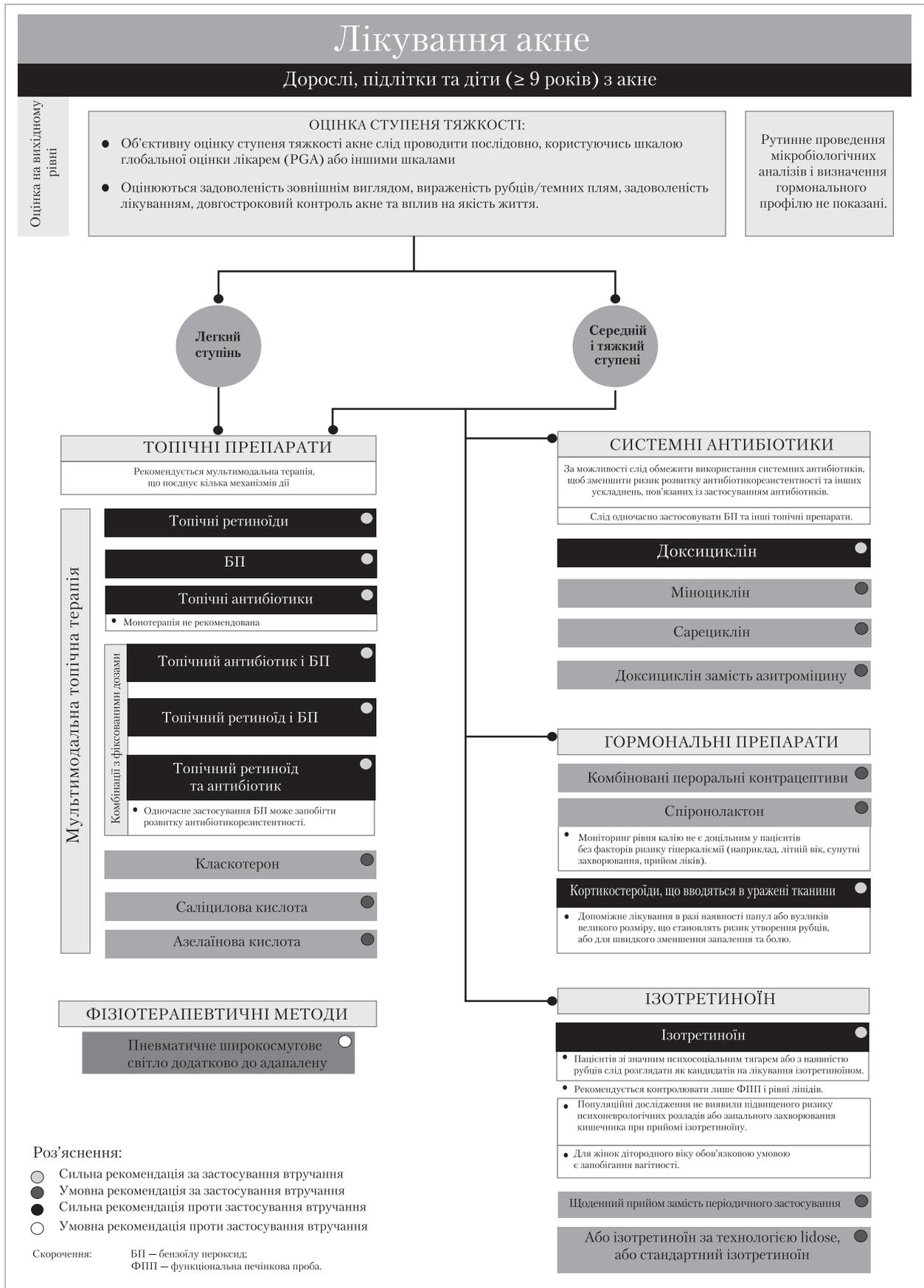


Рис. 2. Менеджмент акне

Таблиця 2. Порівняння ізотретиноїну та ізотретиноїну *Lidose*[®]

Показник	Ізотретиноїн <i>Lidose</i> [®]	Ізотретиноїн
Фармакокінетика	Ліпідна система <i>Lidose</i> Висока розчинність	Звичайна система доставки ізотретиноїну [5]
Біодоступність	Висока (50 %) незалежно від прийому їжі [5]	Низька (25 %) без прийому їжі [5]
Ризик рецидивів	17,5 % [14]	41 % [5]
Особливості	Сучасний ізотретиноїн з високою біодоступністю [5]	Перший системний ізотретиноїн для лікування хворих з акне [5]
Дозування	0,4–0,8 мг/кг на добу у два прийоми незалежно від прийому їжі [5]	0,5–1,0 мг/кг на добу у два прийоми під час їди [5]
Кумулятивна доза	100–120 мг/кг	120–150 мг/кг

Рекомендації Американської академії дерматології (2024 р.) щодо менеджменту акне оновлено шляхом систематичного огляду, результатом якого стали 18 рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, і 5 тверджень про належну практику. Лікуванню пероральним ізотретиноїном надано сильні рекомендації (рис. 2). Наявних доказів недостатньо для порівняння традиційного дозування (0,5–1,0 мг/кг на добу) і низьких доз (нижче 0,5 мг/кг на добу) ізотретиноїну. Хворим з тяжкими формами акне рекомендоване традиційне щоденне дозування ізотретиноїну над переривчастим дозуванням.

Уперше пацієнтам, яким показано застосування ізотретиноїну, рекомендують не тільки стандартний ізотретиноїн, а й ізотретиноїн *Lidose*[®], що підтверджено доказами високої достовірності.

У лабораторіях SMB S.A. (Бельгія) створено форму ізотретиноїну (друга негенерична рецептура системного ізотретиноїну) за технологією *Lidose*[®] (тверда желатинова капсула, заповнена рідким або напіврідким ліпідним вмістом, в якому розчинений ізотретиноїн) з підвищеною біодоступністю. Діюча речовина поєднується з амфіфільними наповнювачами з гідрофільними і ліпофільними властивостями (соєва олія, желюцир та СПАН), кожен з яких сприяє збільшенню розчиненої частини ізотретиноїну в препараті (з 40 до 55 %), утворює тонкодисперсну емульсію в кишечнику, що підвищує всмоктування у водному середовищі травного тракту і концентрацію ізотретиноїну в плазмі крові [29]. 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 змогу знизити добову та курсову дози ізотретиноїну на 20 %. Це допомагає підтримувати стабільний та прогнозований вміст ізотретиноїну під час лікування,

що позитивно впливає на клінічні результати порівняно з такими за використання стандартного ізотретиноїну.

Є достовірні порівняльні дослідження щодо оцінки фармакокінетичного профілю та біоеквівалентності ізотретиноїну *Lidose*[®], результати яких підтверджують, що плазмовий рівень ізотретиноїну після прийому препарату в дозі 0,4–0,8 мг/кг на добу аналогічний такому традиційного ізотретиноїну в дозі 0,5–1,0 мг/кг на добу [5]. Застосування ізотретиноїну *Lidose*[®] пов'язане з прийомом їжі, препарат можна приймати натще [13, 40]. Крім того, рекомендований діапазон курсової дози для ізотретиноїну *Lidose*[®] також нижчий і становить 100–120 мг/кг (табл. 2). Ефективність і безпека ізотретиноїну *Lidose*[®] продемонстровані в клінічних дослідженнях [38, 40].

В Україні інноваційна форма ізотретиноїну *Lidose*[®] відома під назвою «Акнетін» (компанія «Ядран», Хорватія) у капсулах по 8 і 16 мг. Біодоступність ізотретиноїну *Lidose*[®] має переваги в клінічній практиці. По-перше, поліпшується дотримання пацієнтом правил призначення завдяки меншій харчовій залежності, більш гнучкому дозуванню, легшій інтеграції терапії акне в режим дня пацієнта. По-друге, посилене поглинання та біодоступність складу препарату дають можливість досягти оптимального накопичення кумулятивної дози, еквівалентної за ефективністю нижчій добовій дозі, що підвищує ефективність терапії, знижує частоту рецидивів і побічних ефектів порівняно з такими у разі застосування стандартного ізотретиноїну.

Отже, лікування пацієнтів з акне системними ретиноїдами несуттєво відрізняється залежно від різних клінічних настанов і консенсусів. Підходи до терапії акне найповніше викладено у клінічних настановах Європейського дерматологічного форуму та Американської академії дерматології, що рекомендують за тяжких форм акне

дозування 0,5–1 мг/кг на добу до досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг. У міжнародному консенсусі Глобального альянсу для поліпшення результатів лікування акне і настановах, розроблених спільно з Британською асоціацією дерматологів, лікування може бути завершено до досягнення загальної кумулятивної дози 120–150 мг/кг, якщо шкіра залишається чистою протягом 4–8 тиж. У чинних американських настановах відзначено, що пацієнтам, яким показаний ізотретиноїн, рекомендовано призначити стандартний ізотретиноїн або ізотретиноїн *Lidose*[®].

Висновки

Системний ізотретиноїн має переконливу доказову базу як високоефективний засіб для ліку-

вання хворих із важкими і середньотяжкими формами акне, що забезпечує стійкий терапевтичний ефект за умов застосування у стандартних або низьких дозах.

У чинних американських настановах ізотретиноїн та ізотретиноїн *Lidose*[®] рекомендовані для лікування хворих з важкими формами акне, а також акне, що спричиняють психосоціальний тягар чи утворення рубців, або акне, які не піддаються лікуванню за допомогою пероральної або місцевої терапії.

Застосування ізотретиноїну *Lidose*[®] завдяки екстрабододоступності, високій розчинності, незалежності від прийому їжі дає змогу досягти кращих клінічних результатів і має сприятливий профіль безпеки, що характеризується мінімальною частотою виникнення побічних реакцій.

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

Список літератури

- Acne vulgaris: management. NICE Guideline. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198>.
- Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2016;188:118-126. doi: 10.1503/cmaj.140665.
- 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):1344-1351. doi: 10.1111/exd.13787.
- Al Hussein SM, Al Hussein H, Vari CE, et al. Diet, smoking and family history as potential risk factors in acne vulgaris – a community-based study. *Acta Medica Marisicensis*. 2016;62(2):173-181. doi: 10.1515/amma-2016-0007.
- Belomo R, Brunner M, Tadjally E. New Formulations of isotretinoin for acne treatment: expanded options and clinical implications. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(12 Suppl 1):S18-S23. PMID:35291260.
- Brazzell RK, Vane FM, Ehma M, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24:695-702.
- Chen W, Zhao S, Zhu W, et al. Retinoids as an immunity-modulator in dermatology disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67:355-365. doi: 10.1007/s00005-019-00562-5.
- Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1410-1419. doi: 10.1111/jdv.15048.
- 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.
- Cruz S, Vecerek N, Elbuluk N. Targeting inflammation in acne: current treatments and future prospects. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(5):681-694. doi: 10.1007/s40257-023-00789-1.
- 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/jvc2.154.
- Del Rosso JQ. 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.
- Del Rosso J, Gold L, Segal J, Zaenglein AL. 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):13-18. PMID: 32038751.
- Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131(3):S163-S186. doi: 10.1542/peds.2013-0490B.
- Evidence-Based Dermatology. Williams H. (Editor), Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, et al. *BMJ Books*. London, 2003. 738 p.
- Fallah Y, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021;60(4):451-460. doi: 10.1111/ijd.15089.
- Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1480-1490. doi: 10.1111/jdv.13675.
- Greiwal T, Kusari A, Han AM, et al. Severe acne and its variants: Exploring its natural history and heritability. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(4):535-540. doi: 10.1111/pde.14990.
- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific Reports*. 2020;10:5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
- Jones M, Armstrong AW, Baldwin H, et al. ARTICLE: Advances in Oral Isotretinoin Therapy. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(5):5-11. <https://jddonline.com/articles/article-advances-in-oral-isotretinoin-therapy-S1545961621S00s5X>.
- 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/ijerph19116463.
- Larange A, Cheroutre H. Retinoic acid and retinoic acid receptors as pleiotropic modulators of the immune system. *Ann Rev Immunol*. 2016;34:369-394. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162-169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364.
- Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, et al. Guidelines

- for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol.* 2017;177:908-913.
25. Lu L, Lai HY, Pan ZY, Ju Q. Obese/overweight and the risk of acne vulgaris in Chinese adolescents and young adults. *Hong Kong J Dermatol Venereol.* 2017;25:5-12.
 26. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1261-1268. doi: 10.1111/jdv.13776.
 27. 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;22(7):955-964. doi: 10.1111/exd.14798.
 28. 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. doi: 10.1016/j.jasi.2015.04.002.
 29. Rademaker M. Isotretinoin: Dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Austr J Dermatol.* 2013;54:157-162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x.
 30. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):518-523. doi: 10.1111/ijd.12942.
 31. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Am Acad Dermatol.* 2023;90(5):1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017.
 32. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiencia de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. A 65-year experiencetreating acne, including 26 years with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):361-367.
 33. Société Française De Dermatologie. Prise en charge de l'acné. Recommandations De Bonne Pratique Prise En Charge De Lacne «Traitement De Lacne Par Voie Locale Et Generale» Texte Des Recommandations Version. Collège 10 juin 2015. 14 p.
 34. 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.
 35. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):76-85. doi: 10.1111/bjd.15668.
 36. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep.* 2023;36:101578. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101578.
 37. Webster G, Leyden JJ, Baldwin H, Zaenglein A. Isotretinoin: mechanism of action and patient selection. *Sem Cutan Med Surg.* 2015;34:S86-S88. doi: 10.12788/j.sder.2015.0163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26625253/>
 38. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. 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.
 39. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
 40. 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.
 41. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(S1):27-36. doi: 10.1111/bjd.13639.

L.A. Bolotna

Kharkiv National Medical University

Systemic isotretinoin in modern clinical guidelines on acne management

Objective – to analyze the medical and technological documents developed on the basis of evidencebased medicine (guidelines, recommendations, consensus) regarding the treatment of patients with acne of various degrees of severity with systemic retinoids (systemic isotretinoin preparations) dating from 2013 to 2023, as also to focus attention on the pharmacokinetic features of the original systemic isotretinoin according to innovative *Lidose* technology.

Materials and methods. An analysis was conducted of clinical European guidelines (French guideline and those of the European Dermatology Forum), guidelines of the American Academy of Dermatology, the National Institute for Health Protection and Improvement of Medical Care (NICE) of Great Britain in conjunction with the British Dermatology Association and the Canadian Dermatology Association, recommendations of the American Academy of Pediatrics and the French Society of Dermatology, the International Consensus of the Global Alliance for the Improvement of Acne Treatment Outcomes, and consensusbased practical and daily guideline for the management of acne patients. The key words for the search were «acne», «clinical guideline», «consensus», «systemic treatment», «isotretinoin», «isotretinoin *Lidose*».

Results and discussion. Clinical guidelines (2013, 2015, 2016) for the management of acne recommend isotretinoin at a dose of 0.5–1 mg/kg/day for 16–24 weeks to a total (cumulative) dose of 120–150 mg/kg for severe acne (nodular/conglobate acne). Low-dose regimens of isotretinoin (< 0.5 mg/kg/day) have been used with varying degrees of success in the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

The International Consensus of the Global Alliance to Improve Acne Treatment Outcomes (2017) supports standard isotretinoin dosing for severe acne until the cumulative dose is reached. At the same time, for patients that have severe papulopustular acne, poor tolerance, risk of serious side effects, or rash regression before the cumulative dose is achieved it is recommended to continue taking the drug until the skin is completely cleansed of acnelements and for additional 1–2 months. Such provisions are set out in the guidelines developed jointly with the British Association of Dermatologists (2021).

According to the American Academy of Dermatology (2023) guidelines, standard isotretinoin or isotretinoin *Lidose*[®] is recommended for patients for whom isotretinoin is indicated, which is supported by high-quality evidence. Due to the *Lidose* technology, the soluble fraction of isotretinoin increases, while the insoluble fraction responsible for side effects, on the contrary, decreases. The bioavailability of the drug increases, which allows lowering the daily and course doses of the drug.

Conclusions. Systemic isotretinoin has a convincing evidence base as highly effective treatment for severe and moderate forms of acne, providing a sustained therapeutic effect at standard or low doses. In current US guidelines, isotretinoin and isotretinoin *Lidose*[®] are recommended for the treatment of severe acne, as well as acne that causes psychosocial burden or scarring, or acne that does not respond to treatment with oral or topical therapy. The use of isotretinoin *Lidose*[®] due to extrabioavailability, high solubility, independence from food intake allows to obtain better clinical results, has a favorable safety profile, characterized by a minimal frequency of adverse reactions.

Keywords: acne, guidelines, consensus, systemic treatment, standard isotretinoin, isotretinoin *Lidose*[®]. □©

Стаття надійшла до редакції / *Received* 15.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 06.06.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;2:22-33. doi: 10.30978/UJDVK2024-2-22.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;2:22-33. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-2-22>.

Дані про автора / Author's informations

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0002-7357-5652>

E-mail: l.a.bolotna@gmail.com