

В.І. Степаненко, С.В. Іванов, О.С. Свирид-Дзядикевич
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасні підходи до застосування системного ізотретиноїну для лікування вугрової хвороби

Мета роботи — провести поглиблений аналіз зарубіжних і вітчизняних літературних даних, зокрема повідомлень, про результати рандомізованих контрольованих клінічних випробувань відносно застосування системного препарату ізотретиноїну для лікування акне, зосередивши увагу як на короткострокових, так і тривалих терапевтичних ефектах різних схем та режимів терапії, а також мінімізації побічної дії.

Матеріали та методи. Аналіз світового досвіду ефективності застосування системного ізотретиноїну для лікування акне та мінімізації побічної дії шляхом пошуку даних (2000–2017 рр.) у Кохранівському реєстрі (The Cochrane Library) контрольованих випробувань за ключовими словами: isotretinoin, acne; в ресурсах PubMed, High Wire Press, Google Scholar за термінами каталогу та медичної тематики: isotretinoin + acne + treatment; повідомленнями про результати рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, метааналізів та оглядів літератури.

Результати та обговорення. За аналізом результатів численних зарубіжних і вітчизняних досліджень, системний ізотретиноїн є високоефективним засобом для лікування середньотяжких і тяжких форм акне. На сьогодні, крім стандартних добових та кумулятивних доз ізотретиноїну, при системній терапії акне легкого та середнього ступеня тяжкості запропоновано низку схем, які припускають певне зниження відповідних доз, що дає змогу уникати ризику розвитку побічних ефектів за збереження досить високої терапевтичної ефективності.

Висновки. Результати численних зарубіжних і вітчизняних досліджень вказують, що системний ізотретиноїн є найбільш патогенетично обґрунтованим препаратом для лікування середньотяжких та тяжких форм акне, який дає змогу досягати стійкого терапевтичного ефекту в разі застосування стандартних схем терапії.

Тривалість терапії середньотяжких та тяжких форм акне стандартними дозами (0,5–1 мг/кг/добу) становить 6–8 міс, а в режимі низьких доз (до 0,5 мг/кг/добу) — до досягнення належної кумулятивної дози, яку визначають індивідуально на підставі клінічної картини і можливої побічної дії, може становити 8–11 міс та більше.

У разі легких форм акне застосування ізотретиноїну можливе в режимі низьких доз (до 0,5 мг/кг/добу), тривалість терапії — до досягнення клінічного ефекту.

У разі акне середнього та тяжкого ступеня, а також резистентних зменшити ризик побічних ефектів за рахунок зниження добової та кумулятивної дози (на 20 % порівняно з традиційними формами ізотретиноїну) за збереження ефективності терапії можливо за умов застосування ізотретиноїну LIDOSE® (в Україні маркетують під ТМ «Акнетін®»).

Такі можливості, а також менша залежність засвоєння ізотретиноїну LIDOSE® від прийому їжі забезпечують мінімум прогнозованих побічних ефектів, зумовлюють високу комплаєнтність препарату та швидке поліпшення індексів CADI, APSEA. Результати досліджень дають змогу рекомендувати ізотретиноїн LIDOSE® як препарат першого вибору для лікування акне середнього та тяжкого ступеня.

Відкритим залишається питання, чи можна використовувати ізотретиноїн LIDOSE® для лікування легкого ступеня тяжкості акне в режимі низьких доз (на 20 % менших, ніж звичайного ізотретиноїну) і без дотримання кумулятивної дози.

Ключові слова

Вугрова хвороба (акне), системне лікування, ізотретиноїн, «Акнетін®», LIDOSE®.

Акне — одне з найпоширеніших захворювань. Майже 80 % людей хоча б раз у житті мали епізод акне. Зазвичай такі явища трапляються у підлітків та молоді (70–80 %), майже у 11 % дорослого населення після 25 років, і тривають у середньому 4–5 років. У окремих випадках

епізоди захворювання тривають до 10–12, а іноді й до 50 років, переходячи із підліткового в зрілий вік, супроводжуючись виразним запаленням, утворенням кіст та вузлів і наслідками у вигляді рубцювання [27, 60, 62]. Акне входить до великої категорії інфекцій шкіри та підшкір-

ної основи, і ця група хвороб наразі посідає перше місце в структурі всієї дерматологічної патології [26, 53, 69].

Мета роботи — проаналізувати зарубіжні і вітчизняні літературні дані, зокрема повідомлення про результати рандомізованих контрольованих клінічних випробувань щодо лікування акне шляхом застосування системного ізотретиноїну (ІТ), зосередивши увагу як на короткострокових, так і тривалих терапевтичних ефектах різних схем та режимів терапії, а також мінімізації побічної дії.

Вугрова хвороба (*acnevulgaris*) — хронічне мультифакторіальне захворювання пілосебацейного комплексу шкіри, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням [30, 72]. Комедони при вугровій хворобі (ВХ) вказують на гіперкератинізацію проток, що призводить до обтурації сальних залоз [43, 74]. Однак механізм гіперпродукції кератиноцитів маловідомий. Важливим фактором гіперкератозу можуть бути зміни складу шкірного сала. Встановлено, що певні ліпіди найчастіше асоційовані з виникненням вугрів. Це лінолева кислота, вільні жирні кислоти, сквален, сфінгозин. Однак є точка зору, що проліферація й диференціювання кератиноцитів також регулюють ліпіди. Так, ацетильовані форми сфінголіпідів (кераміди) є промоторами диференціювання кератиноцитів, а сфінгозин і сфінгозилфосфорилхолін активізують їхню проліферацію [40, 70].

Цитокіни — також важливий фактор, що може стимулювати проліферацію кератиноцитів. У експерименті продемонстровано, що утворення комедонів індукується ІЛ-1 α та блокується ІЛ-1 рецептором-антагоністом. Значно знижує утворення комедонів *in vitro* епідермальний фактор росту. Але лише підвищеної продукції шкірного сала недостатньо для виникнення акне. У дослідженнях доведено, що пацієнти мають значну індивідуальну гетерогенність секреції сальних виділень, що припускає існування «схильних до акне» залоз [48, 50].

Один із патогенних факторів акне — проліферація нормальної флори, особливо *Propionibacterium acnes*. Спостерігається високий ступінь кореляції гіперпродукції шкірного сала із кількістю *P. acnes*, що визначається утворенням оптимального анаеробного середовища для їхнього росту. Проте чіткого зв'язку між кількістю *P. acnes* і ступенем тяжкості захворювання не встановлено, а також не визначено того порогу кількості *P. acnes*, що відокремлює здорову і

проблемну шкіру, уражену акне. Однак важливість ролі цих бактерій підтверджено успіхом антибіотикотерапії при ВХ, а також даними спостережень про те, що стійкі штами *P. acnes* погіршують наслідки лікування. Відкритими лишаються питання вірулентності та специфічності цього збудника, а також характеру запалення, спричиненого *P. acnes*. У низці досліджень продемонстровано, що життєздатні *P. acnes* значно підвищують виділення низки цитокінів: ІФН- γ , ІЛ-12р40 і ІЛ-8 порівняно зі зниженими нагріванням *P. acnes*, причому ІФН- γ — один із незамінних цитокінів, що індукує ефективну імунну відповідь проти бактерій та інших інфекційних агентів. Можливо, в зонах ураження акне є локальна гіперпродукція ІФН- γ . Дослідники довели, що *P. acnes* здорових і хворих на акне однаково зумовлювали вироблення прозапальних цитокінів. Це дає підстави припустити, що вирішальною у продукції цитокінів є не гетерогенність *P. acnes*, а особливості реакції місцевого імунітету [49, 57].

Оскільки точний підрахунок елементів висипу трудомісткий та не завжди можливий в умовах амбулаторного прийому, Погоджувальна комісія Американської академії дерматології в 1990 р. запропонувала виділяти чотири ступені тяжкості вугрів залежно від їхньої кількості та типу (табл. 1).

Також практичні лікарі використовують систему підрахунку балів Leeds, запропоновану В.М. Burke і W.J. Cunliffe.

Щоб оцінити якість життя хворих на акне, в світі найчастіше застосовують два суб'єктивних індекси — CADI та APSEA. CADI — Cardiff Acne Disability Index, Кардифський індекс соціальної дезадаптації. APSEA — Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne, індекс оцінки психологічного та соціального ефекту впливу акне. Вказані тести зазвичай використовують для контролю за лікуванням акне [35, 64].

Останній звіт експертів Глобального альянсу з поліпшення наслідків акне (ГАПНА — Management of Acne) наголошує на важливості розгляду акне як хронічного захворювання, яке серйозно впливає на якість життя пацієнтів і потребує активних терапевтичних підходів. На думку експертів, не існує жодного випадку акне, коли можна виправдати виникнення постакне-рубців, що може бути зумовлене пізнім звертанням пацієнтів, неналежним доглядом за шкірою або неправильним лікуванням акне на різних етапах. У кожному конкретному випадку мають бути застосовані сучасні методи/засоби із доведеною ефективністю, а лікування повинні контролювати кваліфіковані спеціалісти [24, 25, 54, 67].

Таблиця 1. Класифікація акне Американської академії дерматології в модифікації (61)

Ступінь тяжкості	Характеристика клінічної картини
Легкий	Від поодиноких до 20 комедонів Від поодиноких до кількох папул/пустул та немає вузлів (або до 15 запальних елементів) Або загалом до 30 елементів на шкірі
Помірної тяжкості	Численні та поширені комедони (від 20 до 100) Від поодиноких до кількох папул/пустул (або від 15 до 50 запальних елементів) Від поодиноких до кількох вузлів Або загалом від 30 до 125 елементів на шкірі
Тяжкий	Великі та дуже поширені комедони, багато хронічних вузлів (від 5 вузлів, або кіст/синусних вузлів, або від 100 комедонів) Численні та/чи поширені папули/пустули (або від 50 запальних елементів) Або від 125 елементів на шкірі Початкові рубці Хронічні гнійні та/чи ексудативно-геморагічні виділення із вогнищ ураження
Дуже тяжкий	Конглобатні вугри Фульмінантні вугри Інверсні вугри

Зазначене вище потребувало критичної оцінки всіх наявних підходів до діагностики та лікування акне, засобів та методів, які використовували і використовують в Україні. Така оцінка, яку проводили українські експерти за уніфікованою методикою, затвердженою МОЗ України, вимагала ретельного аналізу клінічних рекомендацій міжнародного та національного рівнів, а також адаптації останніх за методикою AGREE [12, 59].

Матеріали та методи

Аналіз світового досвіду ефективності застосування системного IT для лікування акне та мінімізації побічної дії шляхом пошуку даних (2000–2017 рр.) у Кохранівському реєстрі (The Cochrane Library) контрольованих випробувань за ключовими словами: isotretinoin, acne; в ресурсах PubMed, High Wire Press, Google Scholar за термінами каталогу та медичної тематики: isotretinoin + acne + treatment; за повідомленнями про результати рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, метааналізів та оглядів літератури.

Лікування акне на сьогодні є актуальним соціальним завданням у зв'язку із ураженням обличчя, формуванням постзапальних виявів (дисхромії, рубцеві зміни), неефективністю раніше проведеної терапії, що часто супроводжується виразною психосоціальною дезадаптацією навіть за нетяжких форм дерматозу. Таким чином, своєчасний вибір ефективної терапії є важливим і головним завданням дерматолога щодо ведення пацієнтів із акне будь-якого ступеня тяжкості [52, 65, 71].

Схеми лікування, за національним, європейським, американським протоколами, містять

рекомендації щодо застосування системних та топічних ретиноїдів, системних та топічних антибіотиків, антиандрогенів та ін., а також комбінованих препаратів для зовнішнього застосування [8, 12, 32, 47, 61]. Як свідчать дані світової наукової літератури, на сьогодні єдиним системним препаратом, що діє на всі ланки патогенезу акне, є IT, який належить до групи моноароматичних ретиноїдів. Уперше препарат дозволено для лікування акне Комітетом із харчових продуктів та медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) в 1982 р. Від 2001 р. почалося виробництво генериків IT. При цьому, за даними дослідження вчених (European Dermatology Forum, 2016), призначати ретиноїди рекомендують в якості першої лінії терапії акне [39, 56, 58].

Понад 30 років IT залишається найефективнішим медикаментозним засобом терапії акне, оскільки впливає на всі основні етіопатогенетичні фактори дерматозу: первинно — на синтез шкірного сала та патологічний фолікулярний гіперкератоз, вторинно — на колонізацію *Propionibacterium acnes*, утворення комедонів та запальний хемотаксис нейтрофілів. Ізотретиноїн визнано єдиним препаратом, що сприяє тривалій ремісії у 70–80 % хворих і дає позитивний ефект майже у 100 % [31, 73, 75].

У 1987 р. з відкриттям ядерних рецепторів до ретиноевої кислоти почалася ера вивчення молекулярних механізмів дії ретиноїдів. Доведено, що різноманітність біологічних ефектів ретиноїдів є наслідком їхнього потужного впливу на транскрипцію ДНК [29, 51].

Молекула IT є прекурсором, клінічна ефективність якого пояснюється його внутрішньоклітинною ізомеризацією в дві основні молеку-

ли — транс-ретиноеву та 9-цис-ретиноеву кислоти, які потім окислюються до самого активного метаболіту 4-оксо-13-цис-ретиноевої кислоти та найбільш стабільного 4-окси-9-цис-ретиноевої кислоти. Виразний себостатичний ефект, тобто редукція секреції шкірного сала та зменшення розміру сальних залоз в 10 разів за 12 тиж терапії, є наслідком впливу 4-оксо-9-цис-ретиноевої кислоти на рецептори α -RXR себоцитів та впливає на процеси диференціювання і кератинізації корнеоцитів протоки сально-волосяного фолікула, що сприяє зменшенню розміру і кількості комедонів. Пригнічуючи продукцію протизапальних цитокінів та лейкотрієну В4, препарат також виразно впливає на запальні елементи при акне [16, 28].

Результати та обговорення

На початку 1980-х років пероральний ІТ використовували для лікування тяжких вузлуватих форм акне, однак за останні роки показання для його призначення суттєво розширилися. Від початку 1990-х років дерматологи в усьому світі активно використовують ІТ за помірно виразних та навіть легких форм акне; акне, резистентних до стандартних методів лікування, а також у разі схильності до утворення рубців у режимі низьких та середніх доз (не більше 0,5 мг/кг/добу). Як свідчить набутий майже 30-річний клінічний досвід, це дає змогу мінімізувати небажаний побічний вплив та є певним підтвердженням того, що часто користь, отримана від застосування препарату, значно вища від можливого ризику побічних ефектів [5, 15, 31, 63].

Згідно з інструкцією до препарату, стандартні схеми лікування акне передбачають призначення 0,5–1,0 мг/кг/добу ІТ залежно від тяжкості захворювання, при цьому досягнення сумарної кумулятивної дози 120–150 мг/кг забезпечує стійкий терапевтичний ефект [10, 19, 45]. Низка дерматологів [14, 33, 37, 47] наразі вважають, що застосування системного ІТ в режимі стандартних доз показано в разі: а) тяжкого ступеня акне; б) поліпшення стану менш ніж на 50 % після 6 міс стандартної терапії антибіотиками та зовнішніми засобами; в) акне з ускладненнями в формі рубців; г) акне з супутніми психологічними розладами; д) рецидивів акне.

Оптимальною є добова доза 0,5–0,75 мг/кг, яка забезпечує швидший терапевтичний ефект за мінімальної побічної дії. Тривалість лікування ІТ в режимі стандартних доз встановлюють індивідуально, але зазвичай вона становить 5–8 міс за умови досягнення сумарної курсової дози [6, 17, 33, 46].

Використовують й інші схеми лікування, починаючи від максимально високої дози ІТ (0,35–0,8 мг/кг/добу) протягом 1–2 міс. Після досягнення позитивної динаміки в клінічній картині захворювання її поступово знижують до 0,2–0,4 мг/кг/добу [4]. При цьому загальна тривалість курсу терапії становить 8–11 міс [8, 13, 38, 44].

Думки фахівців про допустимі терміни лікування та потребу в пролонгації терапії дещо відрізняються. Дехто вважає, що максимальний період прийому системного ІТ не повинен перевищувати 8 міс, інші ж призначають його на 1–3 роки, якщо немає значних відхилень у соматичному та психологічному габітусі пацієнтів. У дослідженні [41] в разі тривалого лікування (1–3 роки) 720 хворих та наступного спостереження (від 2 до 12 років) переконливо доведено, що ІТ є безпечним препаратом, який не дає будь-яких серйозних побічних ефектів.

Залишається дещо незаперечним той факт, що особливо за тяжких форм акне від досягнення курсової дози залежать сталість наслідків лікування (без рецидивів), а аж ніяк не від тривалості терапії. Причому кумулятивна доза може бути отримана або скороченим курсом терапії, або тривалим з нижчими дозами [36, 44, 46, 66]. Поява побічних ефектів, часто серйозних та тяжких, в ході звичайного лікування ІТ призвела до пошуку науковцями альтернативних планів терапії.

Так, у 2011 р. на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явилася нова інноваційна форма ІТ — «Акнетін®» (виробництва SMB Technology SA: Бельгія, на замовлення Jadran-Galenski Laboratorij d. d.: Хорватія). «Акнетін®» розроблено з метою підвищення біодоступності ІТ, зменшення міжсуб'єктивної варіабельності під час його застосування, зниження ймовірності виникнення побічних ефектів. «Акнетін®» — інноваційна запатентована технологія LIDOSE® — «твердий розчин», що поєднує властивості твердої оболонки препарату з характеристиками засвоюваності рідкої форми [1].

LIDOSE® — щільна желатинова капсула, що має напіврідкий або в'язкий вміст. Діюча речовина поєднується з амфіфільними наповнювачами, що мають як гідро-, так і ліпофільні властивості. «Акнетін®» є суспензією ІТ у жирових наповнювачах, що містить дві фракції: розчинену (частина ІТ, розчинена в суміші наповнювачів) і нерозчинену (зважені частки в суміші наповнювачів). Варто враховувати, що чим більша розчинна фракція ІТ у наповнювачах, тим вища його біодоступність. Саме тому нова лікарська форма містить жирові наповнювачі, здатні частково розчинити ІТ і підвищити його біодоступність.

Таблиця 2. Переваги «Акнетіну®» при 20 % скороченні дози (8)

Показник порівняння	Звичайна форма ІТ 20 мг	«Акнетін®» 16 мг
Біодоступність	12 мг	12 мг
Не абсорбується, але присутній у травному каналі	8 мг	4 мг

Неможливо змінити етап всмоктування, оскільки він прямо залежить від хімічної будови ІТ. Можлива зміна показників лише на етапі розчинення. Нова лікарська форма дає змогу утримати стабілізацію ІТ: значна частина активної речовини перебуває в розчиненому вигляді. У разі контакту цієї лікарської форми з водним середовищем відбувається швидке розчинення капсули — вивільняється щільний жировий вміст та ІТ виділяється з нього шляхом дифузії.

Після вивільнення розчинена фракція ІТ утворює тонкодисперсну емульсію. Нова форма має вищий показник розчинення діючої речовини і як наслідок — підвищення кількості розчиненого препарату, доступного для всмоктування у травному каналі. Це сприяє збільшенню біодоступності ІТ у разі вживання *per os*, що визначає досягнення еквівалентного рівня діючої речовини у плазмі крові в нижчій дозі. Лікарська форма є твердою за температури доквілля, тому має назву «твердої дисперсії».

Наразі фармакологічні властивості «Акнетіну®» досить вивчено. Отримані дані не тільки свідчать про біоеквівалентність препарату, а й демонструють, що розчинену фракцію ІТ в «Акнетіні®» збільшено на 13,5 % порівняно з іншими препаратами ІТ [8]. Цікавими є результати порівняльних досліджень біодоступності «Акнетіну®» й оригінальної форми ІТ, проведених у Бельгії (SMB-ISO-SDO11). У двобічному рандомізованому перехресному дослідженні із застосуванням однократної дози «Акнетіну®» використовували дві схеми терапії («Акнетін®» — 16 мг, звичайна форма ІТ — 20 мг) за умови прийому препарату з їжею. Було доведено ліпшу біоеквівалентність «Акнетіну®» за критеріями оцінки: AUC, AUCT, C_{max}, T_{max} [2].

Методика іншого перехресного дослідження (SMB-ISO-SDO12, Франція) із 30 учасниками віком від 18 до 50 років передбачала дві схеми терапії («Акнетін®» — 8 мг, традиційний ІТ — 10 мг) та однократний режим дозування. Отримані дані також підтверджують вищу біоеквівалентність «Акнетіну®» [3].

Показовими є результати перехресного дослідження (SMB-ISO-SS013) з оцінки фармако-

Таблиця 3. Переваги «Акнетіну®» — менша залежність ефективності терапії від споживання їжі (8)

Біодоступність	Звичайна форма ІТ 20 мг	«Акнетін®» 16 мг
Вживання з їжею	12 мг	12 мг
Вживання натще	4 мг	8 мг

кінетичного профілю та біоеквівалентності «Акнетіну®», яке проводили за численого дозування із застосуванням 16 мг «Акнетіну®» та 20 мг звичайної форми ІТ на тлі прийому їжі [3]. Вони однозначно свідчать про біоеквівалентність «Акнетіну®». Дані клінічних досліджень дають підстави зробити висновок, що капсула «Акнетіну®» 8 мг біоеквівалентна капсулі звичайного ізотретиноїну 10 мг, а капсула 16 мг — аналогу в 20 мг. Таким чином, добова і курсова доза ІТ зменшується на 20 % (табл. 2) [8].

Показовими є результати спостережень, що свідчать про меншу залежність біодоступності «Акнетіну®» від вживання їжі, ніж у звичайної форми ІТ (табл. 3) [8].

Клінічна ефективність «Акнетіну®» продовжує привертати увагу дослідників. Я.Ф. Кутасевич та співавт. [8] повідомили про ефективність препарату при лікуванні 33 хворих на ВХ віком від 18 до 27 років (чоловіків — 16, жінок — 17). За ступенем тяжкості дерматозу хворих розподілили так: середньотяжкий ступінь — 18 пацієнтів (чоловіків — 7, жінок — 11), тяжка форма акне — 15 (чоловіків — 9, жінок — 6). У всіх хворих проведено комплексне обстеження, що передбачало клінічний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження крові (зокрема вміст глюкози, загального білірубіну, АСТ, АЛТ, тригліцеридів, β-ліпопротеїдів, сечовини, сечової кислоти), рівень статевих гормонів, у жінок тест на вагітність перед початком терапії та щомісячно впродовж лікування й 5 тиж по тому.

«Акнетін®» призначали пацієнтам із середньотяжким перебігом дерматозу по 0,3 — 0,4 мг/кг/добу, за тяжкої форми захворювання — 0,4—0,8 мг/кг/добу. Тривалість терапії залежала від динаміки патологічного процесу і становила у пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби 1,5—2 міс, із подальшим зниженням дози препарату та кратності його прийому, загальна тривалість терапії сягала 3—4 міс. За тяжких форм акне — 2—3 міс, із подальшим зниженням дози препарату і кратності його прийому, загальна тривалість терапії — 4—6 міс.

Усі хворі на ВХ вже наприкінці першого місяця лікування «Акнетіном®» вказували на поміт-

не зниження сальності і були задоволені результатами терапії. Особливо це було помітно у хворих із тяжким ступенем тяжкості дерматозу. На другому місяці лікування спостерігалися регрес запальних елементів висипу, очищення шкіри від комедонів, відсутність нових висипів.

Із середньотяжкою формою акне закінчили лікування всі пацієнти: повне затухання патологічного процесу помічено у 14 хворих, значне поліпшення — у 4. Із тяжкою формою акне закінчили терапію 13 пацієнтів: повне купірування клінічних виявів захворювання зареєстрували у 10 хворих, значне поліпшення — у 2, без позитивної динаміки — 1.

У всіх пацієнтів переносність лікування була задовільною. Клініко-лабораторні показники були в межах норми, однак у 4 хворих незначно підвищився рівень тригліцеридів, що змусило знизити дозу.

Автори вважають, що інноваційна форма LIDOSE® («Акнетін®») має низку переваг: дає змогу знизити однократну та курсову дозу ІТ на 20 %; підвищує біодоступність препарату; нівелює залежність його засвоєння від прийому їжі; зменшення варіабельності метаболізму сприяє досягненню очікуваного ефекту.

Під спостереженням К.В. Семенухи та співавт. [19] перебували 28 хворих (12 чоловіків та 16 жінок) віком від 16 до 27 років із ВХ середнього, середньотяжкого та тяжкого ступеня.

Після комплексного клініко-лабораторного обстеження хворі із середньотяжкими та тяжкими формами хвороби отримували «Акнетін®» по 0,4–0,6 мг/кг протягом 20–28 тиж. Пацієнти із середніми формами акне приймали меншу добову дозу із поступовим зниженням за потреби до 16 мг/добу (до 0,3 мг/кг).

У 12 (43 %) пацієнтів на 10–16-ту добу прийому «Акнетіну®» з'явилися нові поодинокі пустули — за рахунок різкого зменшення розмірів сальної залози та викиду секрету на поверхню. Через 2–4 доби ці патологічні елементи регресували у всіх хворих, про що було поінформовано заздалегідь.

У 21 пацієнта (75 %) у процесі прийому «Акнетіну®» зауважено вияви хейліту, а у 16 (57 %) — ксероз різної виразності. Симптоми ретиноїдного дерматиту мали транзиторний характер із легким перебігом і були своєрідним маркером для контролю обраної дози, а не приводом до її зниження. Маніфестних клінічних симптомів дисфункції з боку травного каналу не було, лише 3 (11 %) хворих скаржилися на незначну нудоту на першому місяці прийому, а 2 (7 %) — незначну печію у перші тижні. Ці симптоми були короточасні і не вимагали призна-

чення додаткових препаратів або зниження дози ретиноїду.

Ефективність лікування автори оцінюють як дуже високу. Через 2–2,5 міс терапії «Акнетіном®» у всіх пацієнтів із середніми та середньотяжкими формами акне і у 3 хворих із тяжкими спостерігалось клінічне виліковування — 27 пацієнтів (96 %).

У процесі комплексного лабораторного дослідження у пацієнтів, які пройшли курс лікування, не виявлено суттєвих змін стану основних органів і систем. Тільки у 4 хворих (14 %) незначно підвищився рівень трансаміназ, а у 3 (10 %) — ліпідів сироватки крові, і через 2 тиж всі показники нормалізувалися. Автори вказують на швидкий та тривалий клінічний ефект, високий рівень комплаєнтності і безпечність застосування «Акнетіну®».

О.В. Самцов та співавт. [18] повідомляють про результати лікування 56 пацієнтів віком від 15 до 29 років (у середньому $(17,5 \pm 2,6)$ року) препаратом «Акнекутан» («Акнекутан» — це ізотретиноїн LIDOSE®, поставляє на російський ринок компанія «Ядран — Галенська лабораторія д. д.», Хорватія). Серед хворих було 32 (57,1 %) хлопців, 24 (42,9 %) дівчини. Тяжка форма захворювання спостерігалася у 18 (32 %) хворих, середньотяжкого ступеня — у 38 (68 %). Пацієнти із тяжкою формою акне отримували ізотретиноїн LIDOSE® у дозі 0,6–0,8 мг/кг, при середньотяжкому ступені — середньодобові дози 0,4–0,6 мг/кг. Усі хворі приймали препарат до досягнення курсової дози 100–120 мг/кг. Терапія тривала від 5 до 7 міс ($(6,3 \pm 0,6)$ міс). Усі пацієнти перебували під постійним клініко-лабораторним спостереженням. Реєстрували кількість як незапальних (відкритих та закритих комедонів), так і запальних елементів висипу (папули, пустули, вузли). На п'ятому місяці спостереження регрес клінічної картини відбувся на 79,7 та 100 % відповідно.

Усі пацієнти відзначали хорошу переносність препарату. Із побічних ефектів найчастіше спостерігалися хейліт — у 91 % пацієнтів, сухість шкіри обличчя (ретиноїдний дерматит) — у 34 %, сухість слизової оболонки носа та кон'юнктиви — у 21 та 9 % хворих відповідно. Всі побічні ефекти ізотретиноїну LIDOSE® були дозозалежні, коригували їх шляхом зниження добової дози препарату та симптоматичною терапією. Під час аналізу біохімічних показників крові у 6 (11 %) пацієнтів виявлено підвищення рівня холестерину та тригліцеридів на 12 і 16 % відповідно, у 4 (7 %) було транзиторне збільшення рівня трансаміназ. Спеціальну корекцію не проводили. У загальноклі-

нічних аналізах крові та сечі відхилень не виявлено. Клінічні результати застосування ізотретиноїну LIDOSE® підтверджено в аналогічних дослідженнях [20] у іншій групі хворих на акне, що, на думку автора, свідчить про ефективність препарату, високий рівень безпеки і переносності.

Клінічну ефективність та переваги застосування препарату «Акнетін®» вивчали також О.М. Шупенько і співавт. [23], Н.В. Кунгуров та співавт. [7], Л.Я. Федорич [22]. Вони вказують не лише на ефективність і прогнозованість результатів терапії, а й значне і швидке поліпшення психоемоційного стану пацієнтів.

С.А. Масюкова та співавт. [11] провели ретроспективний аналіз наслідків лікування низькими і стандартними дозами ізотретиноїну LIDOSE® 98 хворих з легкими та середніми ступенями тяжкості акне. Автори стверджують, що ефективним було лікування препаратом у 100 % випадків. У пацієнтів з легким ступенем тяжкості папули і пустули розрешувалися до кінця 1-го місяця лікування, а в 70 % пацієнтів із середнім ступенем — до кінця 3–4-го місяця. Клінічне одужання і розрешення запальних акне-елементів у пацієнтів із ВХ середнього ступеня тяжкості після лікування ізотретиноїном LIDOSE® настало вже через 3 міс. Згідно з віддаленими результатами лікування (через 6 міс), у пацієнтів, які отримали монотерапію ІТ, клінічне одужання настало в 92,8 % випадків.

За результатами численних клінічних досліджень можна визначити суттєві переваги «Акнетіну®»: зменшення ймовірності виникнення побічних ефектів за рахунок можливості зниження дози ІТ на 20 % (однократно — із 10 до 8 мг та із 20 до 16 мг відповідно та курсову — до 100 мг) за збереження ефективності лікування та зменшення на 50 % кількості неактивного ІТ в капсулі [8, 21].

Висновки

За матеріалами численних зарубіжних і вітчизняних досліджень, системний ізотретиноїн є найбільш патогенетично обґрунтованим засобом для лікування середньотяжких та особливо тяжких форм акне, який дає стійкий терапевтичний ефект у разі застосування стандартних схем терапії.

Тривалість терапії середньотяжких та тяжких форм акне стандартними дозами (0,5–1 мг/кг/добу) становить 6–8 міс, а в режимі низьких доз (до 0,5 мг/кг/добу) — до досягнення належної кумулятивної дози, яку визначають індивідуально на підставі стану клінічної картини і можливої побічної дії. Вона може становити 8–11 міс та більше.

За легких форм акне застосування ізотретиноїну можливе в режимі низьких доз (до 0,5 мг/кг/добу), тривалість терапії — до досягнення клінічного ефекту.

У разі акне середнього та тяжкого ступеня, а також резистентних акне зменшити ризик побічних ефектів за рахунок зниження добової та кумулятивної доз (на 20 % порівняно з традиційними формами ізотретиноїну) за збереження ефективності терапії можна за допомогою застосування ізотретиноїну LIDOSE® (в Україні маркетується під ТМ «Акнетін®»).

Такі можливості, а також менша залежність засвоєння ізотретиноїну LIDOSE® від прийому їжі визначають мінімум прогнозованих побічних ефектів, зумовлюють високу комплаєнтність препарату та швидке поліпшення індексів САДІ, АРСЕА. Результати досліджень дають підстави рекомендувати ізотретиноїн LIDOSE® як препарат першого вибору для лікування акне середнього та тяжкого ступеня.

Відкритим залишається питання, чи можна використовувати ізотретиноїн LIDOSE® для лікування легкого ступеня акне в режимі низьких доз (на 20 % менших за звичайного ізотретиноїну) і без дотримання кумулятивної дози.

Список літератури

1. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 89–94.
2. Дослідження SMB-ISO-SDO11, Бельгія.
3. Дослідження SMB-ISO-SDO12, Франція.
4. Корчевая Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А. и др. Об использовании малых доз Роаккутана при лечении акне // Пластическая хирургия и косметология.— 2012.— № 1.— С. 132–140.
5. Кубанова А.А. Клинические рекомендации по ведению больных акне.— М.: Дэкс-Пресс, 2010.— 28 с.
6. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Самцов А. В., Аравийская Е.Р. Акне. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.— 5-е изд., перераб. и доп.— М.: Деловой экспресс, 2016.— С. 9–27.
7. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом «Акнекутан» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 3 (50).— С. 171–179.
8. Кутасевич Я.Ф., Броннова И.М. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2015.— № 2.— С. 74–78.
9. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66–72.
10. Львов А.Н., Кирилук А.В. Роаккутан® в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз // Рус. мед. журн.— 2008.— № 23.— С. 1541–1546.
11. Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Хахивили Н.Н. и др. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотрети-

- тиноина // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53).— С. 127–135.
12. Проект клінічних настанов. Адаптована клінічна настанова з діагностики та лікування акне.— К., 2013.— С. 52–53.
 13. Проценко Т.В., Проценко О.А. Системные изотретиноины: терапия выбора при тяжелых формах акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 3.— С. 70–76.
 14. Самгин М.А., Громова С.А., Колесников Ю.Ю. Роаккутан в терапии тяжелых проявлений вульгарных угрей и розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1989.— № 12.— С. 56–60.
 15. Самгин М.А., Львов А.Н., Потекаев Н.С. и др. Новые возможности в терапии розацеа и заболеваний сальных желез // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2002.— № 3.— С. 60–65.
 16. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 2.— С. 31–38.
 17. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы.— М.: ООО «ЮТКОМ», 2009.— С. 32–45.
 18. Самцов О.В., Стаценко А.В., Волкова С.В. и др. Вопросы эффективности и безопасности применения «Акнекутана» в терапии акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46).— С. 53–56.
 19. Семенуха К.В., Ковальская Е.А., Салей Е.А. и др. Новые подходы в лечении среднетяжелых форм акне с применением препарата «Акнетин» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 94–104.
 20. Тлиш М.М. Опыт лечения больших акне препаратом Акнекутан // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 3.— С. 142–152.
 21. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Изотретиноин в терапии акне // Вестн. дерматол. и венерол.— 2017.— № 4.— С. 90–96.
 22. Федорич Л.Я. Досвід терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням системного изотретиноїну LIDOSE // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2017.— № 2 (65).— С. 70–78.
 23. Шупенько О.М., Степаненко В.І., Короленко В.В. Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних ретиноїдів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 2 (45).— С. 92–97.
 24. Andrea L. Zaenglein and Diane M. Thiboutot. Expert Committee Recommendations for Acne Management // Pediatrics.— 2006.— Vol. 118.— P. 1188–1199.
 25. Bahali A.G., Bahali K., Biyik Ozkaya D. et al. The associations between peer victimization, psychological symptoms and quality of life in adolescents with acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2016.— Vol. 30.— P. e184–e186.
 26. Barrat H., Hamilton F., Car G. et al. Outcome measures in acne vulgaris: systemic review // Br. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 153.— P. 445–448.
 27. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris // Brit. J. Dermatol.— 2013.— Vol. 168, N 3.— P. 474–485.
 28. Bickers D.R. Is isotretinoin a precursor? New results from experimental studies. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin» by F. Hoffman-La Roche.— Paris, 2002.
 29. Chambon P. The retinoid signaling pathway: molecular and genetic analysis // Semin. Cell. Biology.— 1994.— N 5.— P. 115–125.
 30. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— N 58.— P. 56–59.
 31. Cunliffe W.J., Layton A.M. Oral isotretinoin: patient selection for Management // J. Dermatol. Treat.— 1993.— Vol. 19, N 4.— P. 10–15.
 32. Cunliffe W.J., van de Kerkhof P.C., Caputo R. et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey // Dermatology.— 1997.— N 194.— P. 351–357.
 33. Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M. Acne: diagnosis and management.— London: Taylor and Francis, 2001.
 34. Dreno B., Daniel F., Allaert F.A., Aube I. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000 // Eur. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 13, N 2.— P. 166–170.
 35. Dunn L.K., O'Neill J.L., Feldman S.R. Acne in adolescents: quality of life, self-esteem, mood, and psychological disorders // Dermatol. Online J.— 2011.— Vol. 17.— P. 1.
 36. Falk E.S., Stenvold S.E. Long-term effects of isotretinoin in the treatment of severe nodulocystic acne // Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.— 1992.— Vol. 14, N 4.— P. 215–220.
 37. Ganceviciene R., Zouboulis C.C. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2010.— Vol. 8, N 1.— P. 47–59.
 38. Goldsmith L.A., Bologna J.L., Callen J.P. et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference of the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— Vol. 50, N 6.— P. 900–906.
 39. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— S. 31–37.
 40. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2015.— Vol. 29.— P. 1–7.
 41. Goulden V., Layton A.M., Cunliffe W.J. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris // Br. J. Dermatol.— 1994.— Vol. 131, N 3.— P. 360–363.
 42. Goulden V., Clark S.M., McGeown C., Cunliffe W.J. Treatment of acne with intermittent isotretinoin // Br. J. Dermatol.— 1997.— Vol. 137, N 1.— P. 106–108.
 43. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // Dermatol.— 1998.— Vol. 196.— P. 32–37.
 44. Hansen S.R., Mikkelsen C.S., Kroon S. Systemic treatment of acne // Tidsskr. Nor. Laegeforen.— 2011.— Vol. 131 (2).— P. 133–135.
 45. Hermes B., Praetel C., Henz B.M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 1998.— Vol. 11, N 2.— P. 117–121.
 46. Hirsch R.J., Shalita A.R. Isotretinoin dosing: past, present and future trends // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2001.— Vol. 20, N 3.— P. 162–165.
 47. James W.D. Clinical practice: acne // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1463–1472.
 48. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 20–27.
 49. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. Propionibacterium Acnes acts as an adjuvant in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // Biosci. Biotechnol. Biochem.— 2007.— Vol. 71.— P. 1963–1969.
 50. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // Dermatol.— 2005.— Vol. 211.— P. 193–198.
 51. Levin A.A., Sturzenbecker L.J., Kazmer S. et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha // Nature.— 1992.— Vol. 355, N 6358.— P. 359–361.
 52. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 336.— P. 1156–1162.
 53. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // Adolesc. Health Med. Ther.— 2016.— Vol. 7.— P. 13–25.
 54. Mallon E. et al. The quality of life in acne // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 672–676.
 55. Management of Acne: A Report From Global Alliance to Improve Outcomes in Acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— P. S1–S38.
 56. Melnik B.C. The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2010.— Vol. 145 (5).— P. 559–571.
 57. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 1226–1228.

58. Nast A., Drèno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26, N 1.— P. 1–29.
59. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3). Guideline for the Treatment of Acne. Update 2016.
60. Plewig G., Kligman A.M. Acne and rosacea / 3rd. ed.— Berlin (Germany): Springer-Verlag, 2002.— 460 p.
61. Plewig G., Dressel H., Pflieger M. et al. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2004.— Vol. 2, N 1.— P. 31–45.
62. Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— N 56.— P. AB13.
63. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // Austr. J. Dermatol.— 2013.— Vol. 54, N 3.— P. 157–162.
64. Revol O., Milliez N., Gerard D. Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care // Br. J. Dermatol.— 2015.— Vol. 172 (Suppl. 1).— P. 52–58.
65. Rocha M.A., Costa C.S., Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions // Inflamm. Allergy. Drug. Targets.— 2014.— Vol. 13, N 3.— P. 162–167.
66. Sinclair W., Jordaan H.F. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: Acne guideline 2005 update // SAfr. Med. J.— 2005.— Vol. 95, N 11, Pt. 2.— P. 881–892.
67. Smithard A., Glazebrook C., Williams H.C. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in midadolescence: a community-based study // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 145, N 2.— P. 274–279.
68. Strauss J.S., Leyden J.J., Lucky A.W. et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 45, N 2.— P. 187–195.
69. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne // Br. J. Dermatol.— 2015.— Vol. 172 (Suppl. 1).— P. 3–12.
70. Thiboutot D.M., Lookingbill D.P. Acne: acute or chronic disease? // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— N 32 (Suppl. 1).— P. 2–5.
71. Webster G.F. Acne Vulgaris // BMJ.— 2002.— Vol. 325.— P. 475–479.
72. Webster G.F. The pathophysiology of acne // Cutis.— 2005.— Vol. 76 (Suppl. 2).— P. 4–7.
73. Zaenglein A.I., Pathy A.I., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2016.— N 1.— P. 1–33.
74. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // Exp. Dermatol.— 2005.— Vol. 14.— P. 143–152.
75. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells // J. Invest. Dermatol.— 2006.— Vol. 126.— P. 2154–2156.

В.И. Степаненко, С.В. Иванов, А.С. Свирид-Дзядикевич

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Современные подходы к применению системного изотретиноина для лечения угревой болезни

Цель работы — провести углубленный анализ зарубежных и отечественных литературных данных, в том числе сообщений, о результатах рандомизированных контролируемых клинических испытаний относительно применения системного препарата изотретиноина для лечения акне, сосредоточив внимание как на кратковременных, так и долгосрочных терапевтических эффектах разных схем и режимов терапии, а также минимизации побочного действия.

Материалы и методы. Анализ мирового опыта эффективности системного изотретиноина для лечения акне и минимизации побочного действия путем поиска данных (2000–2017 гг.) в Кокрановском реестре (The Cochrane Library) контролируемых испытаний по ключевым словам: isotretinoin, acne; в ресурсах PubMed, High Wire Press, Google Scholar по терминам каталога и медицинской тематики: isotretinoin + acne + treatment; сообщениям о результатах рандомизированных контролируемых клинических испытаний, метаанализов и обзоров литературы.

Результаты и обсуждение. С учетом анализа результатов многочисленных зарубежных и отечественных исследований, системный изотретиноин является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне. На современном этапе, кроме стандартных суточных и кумулятивных доз изотретиноина, при системной терапии акне средней и тяжелой степени тяжести предложен ряд схем, которые предполагают определенное снижение соответствующих доз, что позволяет избежать риска развития побочных эффектов при сохранении достаточной высокой терапевтической эффективности.

Выводы. Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований указывают, что системный изотретиноин является наиболее патогенетически обоснованным препаратом для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне, который позволяет достигать стойкого терапевтического эффекта при применении стандартных схем терапии. Длительность терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне стандартными дозами (0,5–1 мг/кг/сут) составляет 6–8 мес, а в режиме низких доз (до 0,5 мг/кг/сут) — до достижения необходимой кумулятивной дозы, что определяется индивидуально на основании состояния клинической картины и возможного побочного действия, может составлять 8–11 мес и больше.

При легких формах акне применение изотретиноина возможно в режиме низких доз (до 0,5 мг/кг/сут), длительность терапии — до достижения клинического эффекта.

При лечении акне средней и тяжелой степени, а также резистентных уменьшить риск побочных эффектов за счет снижения суточной и кумулятивной дозы (на 20 % по сравнению с традиционными формами изотретиноина) при сохранении эффективности терапии возможно при применении изотретиноина LIDOSE® (в Украине маркируется под ТМ «Акнетин®»).

Такие возможности, а также меньшая зависимость усвоения изотретиноина LIDOSE® от приема пищи определяют минимум прогнозируемых побочных эффектов, обуславливают высокую комплаентность препарата и быстрое

улучшение индексов CADI, APSEA. Результаты исследований позволяют рекомендовать изотретиноин LIDOSE® как препарат первого выбора для лечения акне средней и тяжелой степени.

Открытым остается вопрос, может ли использоваться изотретиноин LIDOSE® для лечения легкой степени тяжести акне в режиме низких доз (на 20 % меньше, чем у обычного изотретиноина) и без соблюдения кумулятивной дозы.

Ключевые слова: угревая болезнь (акне), системное лечение, изотретиноин, «Акнетин®», LIDOSE®.

V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, O.S. Swyryd-Dzyadykevych

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern approaches to use of systemic isotretinoin for treatment of acne

Objective — for an in-depth analysis of the domestic and foreign literature, including reports of the results of randomized controlled clinical trials on the application of the system of the drug isotretinoin acne treatment focusing on both short-term and long-term therapeutic effects of different schemes, and modes of therapy, as well as minimizing side effects.

Materials and methods. Analysis of global experience of the effectiveness of the application of systematic isotretinoin acne treatment and minimization of side effects by data retrieval (2000–2017) the Cochrane register (The Cochrane Library) controlled trials by keyword isotretinoin, acne; in resource requirements for PubMed, High Wire Press, Google Scholar directory terms and medical topics: isotretinoin + acne + treatment ; reports on the results of randomized controlled clinical trials, Research Center and literature reviews.

Results and discussion. Taking into account the analysis of the results of numerous foreign and domestic research, systematic isotretinoin is a highly effective drug in treating moderate and severe forms of acne. Currently, in addition to the standard daily and cumulative doses of isotretinoin in systemic acne therapy of mild and moderate severity, a number of regimens have been suggested that suggest a slight reduction in the corresponding doses, which avoids the risk of side effects while maintaining a sufficiently high therapeutic efficacy.

Conclusions. The results of numerous foreign and domestic studies indicate that at the present stage of systematic isotretinoin is most pathogenetically justified drug in the treatment of moderate and severe forms of acne, which allows reach the therapeutical effect when applying the standard regimens.

The duration of treatment of moderate to severe forms of acne with standard doses (0.5–1 mg/kg/day) is 6 to 8 months, and in low doses (below 0.5 mg/kg/day) — until the required cumulative dose is reached, which is determined individually based on the state of the clinical picture and the possible side effect, may 8–11 months or more.

In mild forms of acne, the use of isotretinoin is possible in the mode of low doses (below 0.5 mg/kg per day), the duration of therapy — until the clinical effect.

In the treatment of acne of moderate and severe severity, as well as resistant acne, reducing the risk of side effects by reducing the daily and cumulative dose (by 20 % compared to traditional forms of isotretinoin) while maintaining the effectiveness of therapy is possible with the use of isotretinoin LIDOSE® (in Ukraine is marketed under TM *Acnetin*®).

These possibilities, as well as the less dependent on the absorption of isotretinoin LIDOSE® from food intakes, determine the minimum of predicted side effects; result in high drug compliance and rapid improvement of CADI, APSEA indices. The results of the studies allowed recommending isotretinoin LIDOSE® as the first-line drug for the treatment of acne with moderate to severe severity.

The question remains whether Isotretinoin LIDOSE® can be used to treat acute low-dose acne severity (20 % less than normal isotretinoin) and without cumulative dose compliance.

Key words: acne, systemic treatment, isotretinoin, *Acnetin*®, LIDOSE®. □

Дані про авторів:

Степаненко Віктор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корп. 2

Тел. (044) 287-30-34. E-mail: dvk2@ukr.net

Іванов Сергій Володимирович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології

Свирид-Дзядикевич Олександра Сергіївна, аспірант кафедри дерматології та венерології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця