

Научно-практический журнал

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

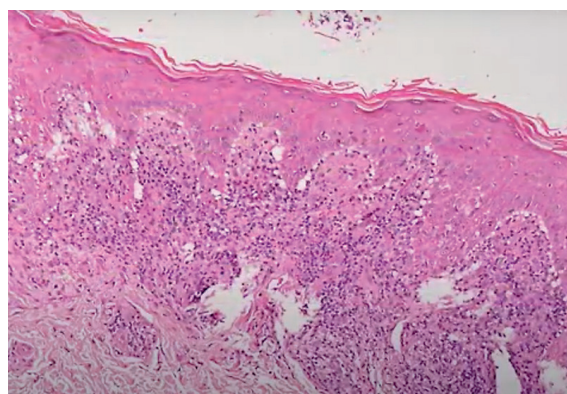
Том 27

2.2024

# RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 27

2.2024



Красный плоский лишай

Нежелательные явления  
противоопухолевой иммунотерапии

Циклоспорин при несегментарном  
витилиго

Диссеминированный актинический  
порokerатоз

Определение стероидорезистентности  
на геномном уровне при пузырчатке

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

[www.eco-vector.com](http://www.eco-vector.com)

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629705>

Оригинальное исследование

# Обоснование дозового режима применения изотретиноина Lidose и опыт использования препарата в клинической практике при терапии акне

О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, И.В. Кукус<sup>2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>2</sup> Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Акне является одним из наиболее распространённых дерматозов. Самым эффективным препаратом для лечения тяжёлых форм акне является системный изотретиноин, который воздействует на все звенья патогенеза акне. В статье представлены научные данные об инновационном препарате изотретиноина для лечения акне, в производстве которого используется запатентованная технология Lidose. Использование данного препарата позволяет на 20% снизить количество принимаемого пациентом изотретиноина без ущерба для его терапевтической эффективности.

**Цель исследования** — провести анализ сравнительных исследований биодоступности и соответствующих фармакокинетических параметров, позволивших доказать, что исходные дозировки 8 и 16 мг препарата изотретиноина по технологии Lidose (Акнекутан) биоэквивалентны дозировкам 10 и 20 мг обычной формы изотретиноина и оценить эффективность и безопасность препарата.

**Материалы и методы.** За последние 7 лет инновационный препарат изотретиноина по технологии Lidose (Акнекутан) по поводу среднетяжёлой и тяжёлой степени акне в суточной дозе 0,4–0,8 мг на 1 кг массы тела с суммарной дозой препарата 100–120 мг/кг на курс терапии получили 1044 пациентов, из них мужчин было 393 (37,6%), женщин — 651 (62,4%).

**Результаты.** Показана биоэквивалентность препарата изотретиноина по технологии Lidose (Акнекутан) 8 и 16 мг обычной форме изотретиноина 10 и 20 мг соответственно. После терапии у всех пациентов достигнута клиническая ремиссия, для чего потребовалось от 7 до 12 месяцев лечения в зависимости от суточной дозы препарата. Среди побочных эффектов все пациенты отмечали хейлит и ретиновый дерматит лица, которые разрешались полностью при использовании увлажняющих кремов и стиков. Повышение печёночных ферментов, триглицеридов и липопротеидов не более 20–30% от нормы, не требовавшее прекращения терапии, отмечалось у 5–10% участников, и по окончании лечения показатели приходили в норму. Другие побочные явления встречались крайне редко. Рецидивы заболевания чаще всего обусловлены низкой суммарной дозой препарата или наличием эндокринологических и гинекологических заболеваний.

**Заключение.** Инновационный препарат изотретиноина, произведенный по технологии Lidose, является одним из наиболее высокоэффективных и безопасных системных ретиноидов для лечения акне среднетяжёлой и тяжёлой степени. Сравнительные исследования биодоступности и соответствующих фармакокинетических параметров продемонстрировали биоэквивалентность изотретиноина в составе инновационного препарата Акнекутан для лечения акне, который полностью соответствует таковому в оригинальном препарате.

**Ключевые слова:** дерматология; акне; изотретиноин; технология Lidose.

## Как цитировать:

Олисова О.Ю., Кукус И.В. Обоснование дозового режима применения изотретиноина Lidose и опыт использования препарата в клинической практике при терапии акне // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 2. С. 179–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629705>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629705>

Original study article

# On the issue of the effectiveness and bioequivalence of isotretinoin Lidose

Olga Yu. Olisova<sup>1</sup>, Ilya V. Kukes<sup>2</sup><sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup> International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Acne is one of the most common types of dermatoses. Systemic isotretinoin treatment, which affects all mechanisms of acne pathogenesis, is the most effective drug for severe acne treatment. This study presents scientific data on the innovative formulation of isotretinoin for acne treatment using the patented Lidose technology. The use of lidose isotretinoin allows for the reduction of the amount of isotretinoin used by the patient by 20% without losing its therapeutic effectiveness.

**AIM:** This study aimed to analyze comparative studies of bioavailability and relevant pharmacokinetic parameters, which made it possible to prove that initial dosages of 8 and 16 mg of lidose isotretinoin (Aknecutan) are bioequivalent to 10 and 20 mg of the usual isotretinoin preparations. The study also aimed to evaluate the efficacy and safety of the drug.

**MATERIALS AND METHODS:** Over the past 7 years, 1044 patients (women,  $n = 651$ , 62.4%; men,  $n = 393$ , 37.6%) have received acne treatment using new formulations of isotretinoin (lidose isotretinoin, Aknecutan) for moderate to severe acne at a daily dose of 0.4–0.8 per 1 kg of body weight with a total drug dose of 100–120 mg/kg per course of therapy.

**RESULTS:** The study demonstrated the bioequivalence of 8 and 10 mg lidose isotretinoin (Aknecutan) to the usual preparations of 10 and 20 mg isotretinoin, respectively. After therapy, clinical remission was achieved in all patients, which required 7–12 months of treatment, depending on the daily drug dose. Among the side effects, cheilitis and retinoic dermatitis of the face was observed, which were completely resolved by use of moisturizing creams and moisturizing sticks. An increase in the levels of liver enzymes, triglycerides, and lipoproteins was observed in 5–10% of patients, which did not exceed 20–30% of the norm and did not require discontinuation of therapy. After the treatment, these indicators returned to normal levels. Other side effects were extremely rare. Notably, disease relapses are most often caused by a low total dose of the drug or the presence of endocrinological and gynecological diseases.

**CONCLUSION:** The innovative isotretinoin Lidose is one of the most highly effective and safe systemic retinoids for the treatment of moderate to severe acne. Comparative studies of bioavailability and corresponding pharmacokinetic parameters have demonstrated the bioequivalence of the new formulation of isotretinoin (Aknecutan) for acne treatment, which fully corresponds to that of the original preparation.

**Keywords:** dermatology; acne; isotretinoin; Lidose technology.

## To cite this article:

Olisova OYu, Kukes IV. On the issue of the effectiveness and bioequivalence of isotretinoin Lidose. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(2):179–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629705>

Received: 23.11.2023

Accepted: 17.02.2024

Published online: 20.04.2024



## ОБОСНОВАНИЕ

Лечение акне проводится в зависимости от тяжести кожного процесса и в соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями, но по-прежнему представляет определённые трудности. При среднетяжёлой и тяжёлой степени заболевания рекомендован системный изотретиноин, при этом уровень убедительности и доказательности самый высокий [1].

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, RO-43,780) относится к группе ретиноидов, который в свою очередь является синтетическим аналогом витамина А [2]. Изотретиноин воздействует на все звенья патогенеза за счёт высокоселективного связывания с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor, RAR) и их активацией [3]. При введении в терапевтических дозах изотретиноин ингибирует функцию сальных желёз и кератинизацию. Несмотря на то, что изотретиноин не обладает прямым антибактериальным эффектом, он способен влиять на процесс хемотаксиса и фагоцитоза и таким образом уменьшать численность *Cutibacterium acnes* (ранее известных как *Propionibacterium acnes*) [4]. Подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, а также снижая экспрессию toll-подобного рецептора 2 (toll-like receptor 2, TLR-2) на моноцитах, препарат оказывает выраженное влияние на воспалительные элементы при акне и вызывает стойкую ремиссию [5, 6]. Кроме того, установлено, что «изотретиноин обладает антиандрогенным действием за счёт конкурентного ингибирования энзимов ретинолдегидрогеназ, ответственных за оксидацию андрогенов в себоцитах» [7].

На сегодняшний день изотретиноин производится различными фармацевтическими компаниями, при этом важное практическое значение имеет конечная лекарственная форма данного препарата.

В 2009 году компания «ЯДРАН» зарегистрировала в России препарат Акнекутан 8 мг и 16 мг (S.M.B. Technology, SA, Бельгия) со специальной технологией модифицированного высвобождения Lidose (другие производители традиционных лекарственных форм при этом имеют иные дозировки — 10 мг и 20 мг). Разберёмся, в чём уникальность технологии.

Как известно, изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям и усваивается в пищеварительном тракте не полностью, в связи с чем увеличивая растворённую фракцию изотретиноина, можно увеличить его усвояемость в пищеварительном тракте. Технология Lidose заключается в добавлении в состав каждой капсулы препарата двух дополнительных компонентов (гелюцир и спан), благодаря которым увеличивается растворённая фракция изотретиноина в каждой капсуле, и препарат более полно усваивается в пищеварительном тракте относительно обычной формы изотретиноина. Биодоступность увеличивается на 20%, что и позволяет

уменьшить количество изотретиноина в каждой капсуле, так как количество «работающего» изотретиноина полностью соответствует таковому в оригинальном препарате (составляет примерно 12 мг), а количество неактивного изотретиноина уменьшается на 50% относительно обычной формы изотретиноина (около 4 мг в Акнекутане против 8 мг в в препаратах изотретиноина в обычной форме выпуска). Таким образом, применение изотретиноина в составе Акнекутана позволяет на 20% снизить количество принимаемого пациентом изотретиноина без ущерба для терапевтической эффективности препарата.

Вместе с тем рациональным будет вопрос об эквивалентности препарата торговой марки Акнекутан с технологией Lidose и изотретиноина в обычной дозировке, ведь фактическое содержание действующего вещества в инновационном препарате на 20% меньше, чем в других препаратах с аналогичным действующим веществом. Именно использование технологии Lidose позволило при снижении фактического содержания действующего вещества получить схожие параметры по биоэквивалентности. Эти выводы можно сделать по результатам исследования компании Laboratories SMB SA (Бельгия), где объектом сравнения для дозировок 8 мг и 16 мг Lidose выступал изотретиноин в обычной форме 10 мг и 20 мг (Roaccutan, Roshe, Швейцария). Данные ключевых параметров фармакокинетики представлены в табл. 1.

При анализе результатов сравнительных исследований биодоступности и соответствующих фармакокинетических параметров можно утверждать о соответствии максимальной концентрации, времени её достижения, периоде полувыведения лекарственной формы с традиционным высвобождением действующего вещества и лекарственной формы с технологией высвобождения действующего вещества Lidose.

Не стоит также забывать, что изотретиноин — это пролекарство, т.е. препарат в лекарственной форме терапевтически не активен до попадания в организм, где метаболизируется до активного действующего вещества (метаболита) — 4-оксоизотретиноина, поэтому при оценке биоэквивалентности изотретиноина с различными технологиями высвобождения проводились исследования концентрации и данного метаболита [8]. Если мы обратимся к известным исследованиям биоэквивалентности из табл. 2, то в них мы также найдём данные по биоэквивалентности 4-оксоизотретиноина. Таким образом, можно сделать вывод, что исходные дозировки 8 мг и 16 мг с технологией Lidose биоэквивалентны дозировкам 10 мг и 20 мг с традиционным высвобождением, причём как в отношении изотретиноина, так и его активного метаболита 4-оксоизотретиноина.

На сегодняшний день системный изотретиноин, и в частности Акнекутан, считается одним из наиболее эффективных средств терапии тяжёлых форм акне [9–18].

**Таблица 1.** Данные ключевых параметров фармакокинетики  
**Table 1.** Data of key pharmacokinetic parameters

Фармакокинетические параметры	10 mg*	8 mg*	20 mg**	16 mg**	20 mg***	16 mg***
AUC±SD, ng.h/ml	1925,68±993,48	1740,30±922,84	5501,9±2639,3	5540,1±1899,8	15138,0±7590,6	14978,0±5547,6
Cmax±SD, ng/ml	119,09±60,78	106,46±37,25	386,68±218,21	441,79±197,43	285,42±107,13	293,31±99,03
Tmax±SD, h	4,65±2,45	5±1,54	4,92±2,22	4,50±0,66	4,17±1,89	4,72±1,58
t1/2±SD, h	36,72±13,39	36,26±9,51	25,31±4,47	23,96±5,14	31,63±7,48	32,01±7,29
Выборка	Однократная доза, 2 курса лечения, 2 периода, 2 последовательности, рандо- мизированное перекрёстное исследование с 18-дневным интервалом между двумя пери- одами, n=30		Однократная доза, 2 курса лечения, 2 периода, 2 последовательности, рандо- мизированное перекрёстное исследование по крайней мере с 18-дневным интервалом между двумя периодами, n=24		Множественная доза, 2 курса лечения, 2 периода, 2 последовательности, рандо- мизированное перекрёстное исследование по крайней мере с 15-дневным интервалом между двумя периодами, n=30	

Здесь и в табл. 2:

\* Код исследования: «SMB-ISO-SD012»;

наименование исследования: «Comparative study of the bioavailability of isotretinoin after single oral dose of two formulations of isotretinoin in 30 healthy subjects: isotretinoin 8 mg capsules lidose/roaccutane 10 mg, single dose, two way, cross over study, in fed conditions»;  
наименование исследовательского центра: ATC, Institut de pathologie, B23, 3ème étage, B-4000 Sart-Tilman, Belgium, Tel: 32.4.366.24.70, Fax: 32.4.366.24.81, 2001 год;

данные предоставлены компанией ООО «Ядран», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 7.

\*\* Код исследования: «SMB-ISO-SD011»;

наименование исследования: «Comparative study of the bioavailability of isotretinoin after single oral dose of two formulations of isotretinoin in healthy subjects: isotretinoin 16 mg capsule lidose/roaccutane 20 mg»;  
наименование исследовательского центра: ATC, Institut de pathologie, B23, 3ème étage, B-4000 Sart-Tilman, Belgium, Tel: 32.4.366.24.70, Fax: 32.4.366.24.81, 2001 год;

данные предоставлены компанией ООО «Ядран», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 7.

\*\*\* Код исследования: «SMB-ISO-SD013»;

наименование исследования: «Comparative study of the bioavailability of isotretinoin after multiple oral dose of two formulations of isotretinoin in 30 healthy subjects: isotretinoin 16 mg capsules lidose/roaccutane 20 mg multiple dose, steady state, two way, cross over study, in fed conditions»;  
наименование исследовательского центра: ASTER/CEPHAC, 3, 5, rue Eugène Millon 75015 Paris – France, 2002 год;  
данные предоставлены компанией ООО «Ядран», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 7

**Таблица 2.** Данные фармакокинетических параметров 4-оксо-изотретиноина в зависимости от дозы и технологии высвобождения изотретиноина из лекарственной формы

**Table 2.** Data of pharmacokinetic parameters of 4-oxo-isotretinoin depending on the dose and technology of isotretinoin release from the dosage form

Фармакокинетические параметры	10 mg*	8 mg*	20 mg**	16 mg**	20 mg***	16 mg***
AUC±SD, ng.h/ml	3642,38±2282,9	3263,94±1436,38	5501,9±2639,3	5540,9±1899,8	20871,00±13277,0	21574,0±9432,8
Cmax±SD, ng/ml	56,80±35,90	55,69±27,14	111,52±69,62	115,15±66,25	401,52±240,18	415,54±189,68
Tmax±SD, h	23,90±15,09	17,07±10,41	17,83±10,60	16,33±10,11	9,98±6,25	9,20±6,21
t1/2±SD, h	32,50±9,62	33,25±11,40	32,58±9,45	29,155±7,16	31,50±6,91	31,34±5,73

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**Дизайн исследования**

Ретроспективное неконтролируемое одноцентровое.

**Критерии соответствия**

*Критерии включения:* подтверждённая тяжёлая форма акне; возраст больных от 18 лет и старше.

*Критерии исключения:* отказ пациента от участия в исследовании.

**Условия проведения**

Кафедра кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

## Продолжительность исследования

Ретроспективный анализ архивных материалов Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова за последние 7 лет.

## Описание медицинского вмешательства

В Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова со дня регистрации в России инновационного препарата со специальной технологией модифицированного высвобождения Lidose (Акнекутан) и внедрения его в практическое здравоохранение накоплен большой опыт лечения пациентов с тяжёлыми формами акне. Изучив архивный материал клиники за последние 7 лет, установлено, что на приёме у врачей и сотрудников кафедры было 1044 пациента, из них мужчин 393 (37,6%), женщин — 651 (62,4%), со среднетяжёлой и тяжёлой степенью акне, которым был назначен Акнекутан. Терапевтическая доза препарата составляла 0,4–0,8 мг на 1 кг массы тела в сутки, при этом рекомендуемая суммарная доза препарата — 100–120 мг/кг на курс терапии. Перед началом терапии пациенты проходили обследование (клинический и биохимический анализ крови с акцентом на печёночные ферменты, показатели углеводного и жирового обмена). В некоторых случаях при анамнестических данных, указывающих на нарушение менструальной функции, женщинам рекомендовали консультацию гинеколога, исследование гормонального статуса и ультразвуковое исследование органов малого таза. Всем пациенткам проводилось разъяснение по контрацепции на время всего курса терапии, за месяц до начала лечения и месяц после его окончания.

## Статистический анализ

В работе использованы описательные статистические методы.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Основные результаты исследования

У всех пациентов была достигнута клиническая ремиссия, для чего потребовалось от 7 до 12 месяцев лечения в зависимости от суточной дозы препарата: чем меньше суточная доза, тем дольше был курс терапии. К сожалению, на первом приёме врачи сталкивались с негативным отношением пациентов к системным ретиноидам из-за их побочных эффектов, в первую очередь тератогенного действия, но уже через 2–3 месяца лечения практически все пациенты отмечали выраженный положительный эффект в кожном статусе, и сомнений по поводу препарата уже не возникало. К окончанию терапии имеющиеся воспалительные элементы (папулы, пустулы, узлы) разрешались полностью, отсутствовали комедоны и сальность кожи, выравнивался рельеф, в том числе уменьшалась глубина атрофических рубцов

(рис. 1, 2), что приводило к улучшению внешнего вида и, соответственно, настроения пациентов.

## Нежелательные явления

Среди побочных эффектов у всех пациентов отмечался хейлит, а также в начале терапии — ретиновый дерматит лица, однако применение специальных стиков для губ и увлажняющих кремов помогало справиться с такими реакциями. К окончанию курса терапии пациенты уже не предъявляли жалоб на выраженную сухость губ и ксероз. Другим обращающим на себя внимание побочным эффектом (5–10% пациентов) было транзитное повышение уровней трансаминаз (аланин- и аспартатаминотрансфераз), триглицеридов и липопротеидов, которые имели дозозависимый характер, не превышали 20–30% от нормы и при снижении суточной дозы препарата или завершении курса лечения возвращались к нормальным показателям. Такие нежелательные реакции, как миалгия, артралгия, носовое кровотечение, конъюнктивит, головная боль, лабильность настроения, встречались крайне редко и не приводили к прекращению лечения, однако для нивелирования побочных эффектов иногда назначались гепатопротекторы, «искусственная слеза», нестероидные противовоспалительные средства.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Системный изотретиноин является высокоэффективным препаратом почти со 100% клинической эффективностью при среднетяжёлых и тяжёлых формах акне. Обладая выраженным себостатическим, противовоспалительным, антиандрогенным действием, он нормализует процессы кератинизации корнеоцитов протока сально-волосяного фолликула, усиливает десквамацию кератиноцитов, снижает продукцию кожного сала на 70–93% через 3–4 недели от начала лечения, уменьшает размер сальных желёз на 90% от первоначального уровня, оказывает тормозящее действие на продукцию кожного сала и влияние на фолликулярный эпителий, что ведёт к изменению микросреды фолликула и косвенным образом уменьшает концентрацию *Cutibacterium acnes*.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, изотретиноин показан при наличии тяжёлых форм акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающихся другим видам терапии; акне в сочетании с выраженным психоэмоциональным расстройством по поводу заболевания, а также при склонности к заживлению акне с образованием рубцов [1].

Одним из наиболее эффективных системных ретиноидов является Акнекутан. В 2001 году в Бельгии была запатентована новая технология производства изотретиноина Lidose, которая в сравнении с имеющимися на рынке продуктами позволяет на 20% увеличить биодоступность изотретиноина, сохранить высокую эффективность препарата и сократить при этом на 20% количество принимаемого





**Рис. 1.** Пациентка с акне тяжёлой степени до (а, с) и после (b, d) курса лечения изотретиноином.

**Fig. 1.** Patient with severe acne before (a, c) and after (b, d) isotretinoin treatment.

внутри изотретиноина, а следовательно, снизить не только суточную, но и курсовую дозировку.

Возникающие периодически вопросы о биоэквивалентности препарата со специальной технологией модифицированного высвобождения Lidose и обычной

формы изотретиноина способствовали проведению сравнительных исследований, результаты которых показали, что капсула инновационного средства с дозировкой 8 мг биоэквивалентна капсуле обычного изотретиноина с дозировкой 10 мг, а капсула 16 мг — капсуле 20 мг



**Рис. 2.** Пациентка с акне среднетяжёлой степени до (а) и после (б) курса лечения изотретиноином.

**Fig. 2.** Patient with moderate to severe acne before (a) and after (b) isotretinoin treatment.

соответственно. Снижение содержания изотретиноина в каждой капсуле на 20% потенциально должно вызывать меньшее число побочных эффектов. Инновационная форма изотретиноина для системного применения позволяет значительно повысить эффективность лечения как тяжелых формами акне, так и с акне, не поддающимися другим видам терапии.

Несмотря на то, что Акнекутан является высокоэффективным препаратом в лечении акне, в очень редких случаях может развиваться рецидив заболевания. В одном из наших исследований, посвященных эффективности Акнекутана, мы показали, что из 190 пациентов, получавших Акнекутан, только у 9 человек, развился рецидив через 1–3 года после окончания лечения. Риск развития рецидивов после полноценного курса системных ретиноидов может быть обусловлен синдромом поликистозных яичников, аденомой гипофиза, опухолью надпочечников или врожденной гиперплазией коры надпочечников, заболеванием щитовидной железы, нарушением толерантности к глюкозе и др. [19], поэтому при рецидивировании акне необходима консультация как гинеколога, так и эндокринолога. Другими важными причинами рецидивов являются недостаточная суммарная доза изотретиноина или несоблюдение режима приема препарата. Вероятность рецидива при применении низких доз значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем. Установлено, что рецидивы чаще возникают при отмене препарата до достижения выраженного клинического

результата [20]. Вместе с тем в нашем наблюдении все пациенты получали адекватные дозы в зависимости от степени тяжести кожного процесса и массы тела.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Акнекутан является одним из наиболее высокоэффективных и безопасных системных ретиноидов для лечения акне средне-тяжелой и тяжелой степени. Инновационная технология Lidose позволяет на 20% снизить количество принимаемого пациентом изотретиноина в составе Акнекутана без ущерба для терапевтической эффективности препарата и снизить количество побочных эффектов. Сравнительные исследования биодоступности и соответствующих фармакокинетических параметров продемонстрировали биоэквивалентность изотретиноина в составе Акнекутана, который полностью соответствует таковому в оригинальном препарате.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все



авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Ю. Олисова — концепция и дизайн исследования; И.В. Кукус — сбор и обработка материала.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. 20 с.
2. Reed M.L., Stanley J., Stengel F., et al. Mal de meleda treated with 13-cis retinoic acid // *Arch Dermatol*. 1979. Vol. 115, N 5. P. 605–608.
3. 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. Vol. 30, N 8. P. 1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
4. Norris D.A., Osborn R., Robinson W., Tonnesen M.G. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne // *J Invest Dermatol*. 1987. Vol. 89, N 1. P. 38–43. doi: 10.1111/1523-1747.ep12580370
5. Сакания Л.Р., Плиева К.Т., Корсунская И.М. Алгоритм нисходящих доз ретиноидов в терапии акне, резистентных к стандартным методам лечения // *Клиническая дерматология и венерология* // 2016. Т. 15, № 2. С. 72–76. EDN: VZLKED doi: 10.17116/klinderma201615272-76
6. Dispenza M., Wolpert E.B., Gilliland K.L., et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, N 9. P. 2198–2205. doi: 10.1038/jid.2012.111
7. Аравийская Е.Р. Тяжелое течение акне: анализ ряда современных методов лечения // *Фарматека*. 2017. № S1. С. 38–43. EDN: YIATLR
8. Colburn W.A., Vane F.M., Shorter H.J. Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man // *Eur J Clin Pharmacol*. 1983. Vol. 24, N 5. P. 689–694. doi: 10.1007/BF00542224
9. Costa C.S., Bagatin E., Martimbianco A.L., et al. Oral isotretinoin for acne // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 11, N 11. P. CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2
10. Oon H.H., Wong S.N., Aw D.C., et al. Acne management guidelines by the dermatological society of Singapore // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019. Vol. 12, N 7. P. 34–50. EDN: RYLJUF
11. Thiboutot D., Dreno B., Araviiskaia E., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.Yu. Olsiva made a substantial contribution to the conception of the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work; I.V. Kukes — acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work.

- from Global Alliance to improve outcome sinacne // *J Am Acad Dermatol*, 2018. Vol. 78, N 2, Suppl. 1. P. S1–S23.e1. EDN: XXFYMP doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
12. Кубанова А.А., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., и др. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 5. С. 102–114. EDN: RGTAXT
13. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Изотретиноин в терапии акне // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. № 4. С. 90–96. EDN: YUVEEY
14. Дрожжина М.Б. Применение Акнеутана для лечения фульминантных акне // *Ремедиум Приволжье*. 2019. № 2. С. 25. EDN: GIPCSM
15. Самцов А.В., Стаценко А.В., Волкова С.В., и др. Вопросы эффективности и безопасности применения Акнеутана в терапии акне // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. № 3. С. 053–056. EDN: RCFWAD
16. Баткаев Э.А., Молодова Ю.С. Акнеутан в терапии акне: новая схема низких доз // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. Т. 12, № 2. С. 84–90. EDN: SDKGYX
17. Данилова А.А., Косорукова И.М. О результатах открытого не-сравнительного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Акнеутан у больных, страдающих тяжелыми формами акне и акне, резистентными к другим видам терапии // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. № 2. С. 60–63. EDN: PAGKVR
18. Устинов М.В., Сирмайс Н.С. Акнеутан — интересные случаи в повседневной практике // *Русский медицинский журнал*. 2013. № 22. С. 1100–1104. EDN: RDYVRH
19. Олисова О.Ю., Ма Ц. Эффективность vs неэффективности системных ретиноидов при акне // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 9. С. 18–24. EDN: BIUECI doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-18-22
20. Liu A., Yang D.J., Gerhardstein P.C., Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: A retrospective study of 405 patients // *J Drugs Dermatol* 2008. Vol. 7, N 10. P. 963–966.

## REFERENCES

1. *Federal clinical guidelines for the management of acne patients*. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2020. 20 p. (In Russ).
2. Reed ML, Stanley J, Stengel F, et al. Mal de meleda treated with 13-cis retinoic acid. *Arch Dermatol*. 1979;115(5):605–608.
3. 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(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
4. Norris DA, Osborn R, Robinson W, Tonnesen MG. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol*. 1987;89(1):38–43. doi: 10.1111/1523-1747.ep12580370
5. Sakania LR, Plieva KT, Korsunskaya IM. Using algorithm of descending doses of retinoids in treatment of acne resistant to standard therapies. *Russ J Clin Dermatol Venereol*. 2016;15(2):72–76. EDN: VZLKED doi: 10.17116/klinderma201615272-76
6. Dispenza M, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2198–2205. doi: 10.1038/jid.2012.111
7. Aravitskaja ER. Severe acne: analysis of some modern methods of treatment. *Pharmateca*. 2017;(S1):38–43. EDN: YIATLR
8. Colburn WA, Vane FM, Shorter HJ. Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):689–694. doi: 10.1007/BF00542224
9. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2
10. Oon HH, Wong SN, Aw DC, et al. Acne management guidelines by the dermatological society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(7):34–50. EDN: RYLJUF
11. Thiboutot D, Dreno B, Araviiskaia E, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from Global Alliance to improve outcome sinacne. *J Am Acad*

- Dermatol*. 2018;78(2, Suppl 1):S1–S23.e1. EDN: XXFYMP doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
12. Kubanova AA, Araviyskaya ER, Sokolovsky EV, et al. Systemic treatment of severe forms of acne: Experience of using isotretinoin in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2013;(5):102–114. EDN: RGTAXT
13. Tlish MM, Spavilova ME. Isotretinoin in acne therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(4):90–96 EDN: YUVEEY
14. Drozdina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Remedium Privolzhye*. 2019;(2):25. EDN: GIPCSM
15. Samtsov AV, Statsenko AV, Volkova SV, et al. Questions of the effectiveness and safety of the use of acnecutan in acne therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(3):053–056. EDN: RCFWAD
16. Batkaev EA, Molodova YS. Aknekutan in acne therapy: A new low-dose scheme. *Russ J Clin Dermatol Venereol*. 2014;12(2):84–90. EDN: SDKGYX
17. Danilova AA, Kosorukova IM. On the results of an open-label single-arm study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of acnecutan in patients suffering from severe forms of acne as well as acne resistant to other therapies. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(2):60–63. EDN: PAGKVR
18. Ustinov MV, Sirmais NS. Aknekutan--interesting cases in everyday practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(22):1100–1104. EDN: RDYVRH
19. Olisova OY, Ma T. Effectiveness vs inefficiency of systemic retinoids in acne. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(9):18–24. EDN: BIUECI doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-18-22
20. Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: A retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol*. 2008;(7):963–966.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Олисова Ольга Юрьевна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН;  
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: 0000-0003-2482-1754;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Кукес Илья Владимирович**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0003-1449-8711;  
eLibrary SPIN: 1166-3569;  
e-mail: ilyakukes@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Olga Yu. Olisova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences; address: 8 build 2 Trubetskaya street, 119992 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-2482-1754; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Ilya V. Kukes**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0003-1449-8711; eLibrary SPIN: 1166-3569; e-mail: ilyakukes@gmail.com

# Акнекутан®

## ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

### ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне\*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов\*



### ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина\*\*
- Сокращение суточной и курсовой доз\*\*
- Снижение зависимости от приема с пищей\*\*\*

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.  
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

[www.jadran.ru](http://www.jadran.ru)



Реклама

\*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1: 1—29.

\*\*Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.

\*\*\* Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.

РУ: ЛСР - 004782/09 от 16.06.2009.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ