Клиническая дерматология и венерология
2018, Т. 17, № 5, с. 18-23
https://doi.org/10.17116/klinderma 20181705118

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2018, vol. 17, no 5, pp. 18-23
https://doi.org/10.17116/klinderma20181705118

Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы)

© Е.В. МАТУШЕВСКАЯ[1], Е.В. СВИРШЕВСКАЯ[2]

[1]ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова РАН», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные зарубежных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения системного изотретиноина (СИ) для лечения ряда дерматологических заболеваний. Рассмотрены механизмы действия ретинола и его производных, эффекты синтетических аналогов ретинола при заболеваниях, связанных с процессами кератинизации. В многоцентровых рандомизированных исследованиях показана эффективность СИ при лечении очаговой алопеции, генитальных папиллом, плоских бородавок, болезни Кирле и ряда других дерматозов. Определено место изотретиноина в системной терапии акне и розацеа. Даны рекомендации по ведению больных акне и розацеа в зависимости от формы и тяжести патологического процесса с применением СИ на основании современных отечественных и зарубежных рекомендаций. Широкий спектр активности (комедонолитический, противовоспалительный, себостатический, антипролиферативный, антиоксидантный) позволяет считать СИ препаратом первой линии в лечении тяжелых и резистентных форм акне и розацеа. Последние клинические исследования по СИ посвящены изучению влияния препарата на различные показатели безопасности терапии. Представлены данные о препаратах СИ нового поколения с повышенной биодоступностью, что позволяет снизить курсовую дозу и риск развития побочных эффектов. Показаны преимущества изотретиноина по технологии LIDOSE (комплаентность, эффективность, безопасность) при лечении акне и розацеа.

Ключевые слова: *системный изотретиноин, механизмы действия, акне, розацеа, эффективность, безопасность.*

Е.В. Матушевская — проф. каф. дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»
https://orcid.org/0000-0003-4583-0617
Е.В. Свирщевская — ст.н.с. отд. клеточных взаимодействий, Институт биоорганической химии РАН
https://orcid.org/0000-0002-5647-9298

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы). *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):18-23.
https://doi.org/10.17166/klinderma201817051:18

Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature)

E.V. MATUSHEVSKAYA[1], E.V. SVIRSHCHEVSKAYA[2]

[1]Institute of post-diploma education, Moscow, Russia;
[2]Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review presents the results obtained by the international clinical studies on the efficacy and safety of the systemic isotretinoin (SI) in the treatment of some dermatological disorders. The mechanisms of retinol and its derivative activity and the effects of synthetic analogs of retinol in diseases associated with keratinization processes are discussed. Multicenter randomized studies showed the effectiveness of SI in the treatment of focal alopecia, genital papillomas, plane warts, Kyrle's disease, and some other dermatoses. International recommendations for SI management of different forms and severity acne and rosacea are presented. A wide spectrum of activity (comedonolytic, antiinflammatory, sebostatic, antiproliferative, antioxidant) suggests that SI can be used as the first-line treatment for severe and resistant forms of acne and rosacea. Recent clinical studies focus on the effects of SI on various safety parameters. The review provides the information on the new generation of SI with increased bioavailability, which enables course dose and side effects reduction. The advantages of isotretinoin formulation LIDOSE (compliance, efficacy, safety) for the treatment of acne and rosacea are discussed.

Keywords: *systemic isotretinoin, mechanisms of action, acne, rosacea, efficacy, safety.*

E.V. Matushevskaya — Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute of post-diploma education, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russia. https://orcid.org/0000-0003-4583-0617
E.V. Svirshchevskaya — Senior Researcher, Department of Cell Interactions. Institute of Bioorganic Chemistry RAS.
https://orcid.org/0000-0003-4583-0617

TO CITE THIS ARTICLE:
Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(5):18-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma20181705118

Автор, ответственный за переписку: Матушевская Елена Владиславовна — ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства». e-mail: matushevskaya@mail.ru

Corresponding author: Matushevskaya Elena Vladislavovna — Institute of post-diploma education, Moscow, Russia.
e-mail: matushevskaya@mail.ru

Действующим веществом изотретиноина является синтетическая 13-цис-ретиноевая кислота, являющаяся аналогом одной из форм витамина *A*. Изотретиноин при системном приеме оказывает противовоспалительный, противоугревой, дерматопротективный и противосеборейный эффекты. Использование ретиноидов дает возможность качественно и своевременно проводить терапию различных форм акне и розацеа, что способствует предотвращению образования рубцов и снижает эмоциональную нагрузку на пациента, повышает качество жизни. Тактика лечения и выбор препарата определяются тяжестью патологического процесса и характером его течения. Эффективность системного изотретиноина (СИ) в терапии акне хорошо документирована. В многоцентровых рандомизированных исследованиях, проведенных в Англии, Германии и других странах, показана эффективность СИ в терапии средних и тяжелых форм акне. Применение СИ эффективно для большинства пациентов с тяжелой и резистентной к лечению розацеа. На сегодняшний день сохраняет актуальность вопрос оптимального режима дозирования и выбора схемы применения СИ при лечении акне и розацеа.

Механизмы действия ретинола и его производных

Ретинол или витамин *A* синтезируется организмом человека в небольших количествах, взаимодействует с микрофлорой и превращается в трансретиноевую кислоту. В организме витамин *A* участвует во многих процессах, играет важную роль в эмбриогенезе, формировании костей и зубов, замедляет процесс старения, поддерживает ночное зрение, повышает иммунитет, усиливает барьерную функцию слизистых оболочек. Витамин *A* эффективен при лечении различных заболеваний кожи, ускоряет процессы заживления кожи, стимулирует синтез коллагена, является антиоксидантом. Витамин *A* и его предшественник β-каротин защищают мембраны клеток от действия свободных радикалов, что предотвращает нейродегенеративные, сосудистые, глазные заболевания, стимулируют противораковый иммунитет. Витамин *A* также принимает участие в синтезе стероидных гормонов, сперматогенезе, является антагонистом тироксина. До 90% витамина *A* и его производных депонированы в печени.

Ретинол в организме синтезируется из двух источников: эфиров ретинола, поступающих из животных продуктов (яйца, мясо, молоко, сыр), и провитамина *A*, поступающего из растительных продуктов (α-, β- и γ-каротин и β-криптоксантин). Предшественники ретинола, поступающие через пищеварительный тракт, быстро метаболизируются ферментами ретинол- и ретинальдегид-дегидрогеназами до ретинальдегида и затем до политрансретиноевой кислоты (ПТРК). В крови весь ретинол находится в связанной форме с белком RBP4 (retinol binding protein 4) или рядом других [1], который является лигандом клеточного рецептора STRA6 [2, 3]. После связывания комплекса ретинол-RBP4 с STRA6 ретинол перехватывают различные высокоаффинные цитоплазменные белки (cellular retinol-binding proteins CRBP1 и CRBP2, cellular retinic acid binding proteins CRABP1 и CRABP2, FABP5) [4]. Известно, что транспортный цитоплазменный белок, перехвативший ретинол, определяет дальнейшую активность ретинола [5, 6]. Основная часть комплексов с ретинолом доставляется к ядерной мембране, где перехватывается рецепторами RAR (α-, β- или γ-изотипами ядерного рецептора) [6, 7]. Под действием ретинола активируются различные факторы транскрипции, ретинол разрушается белками цитохромов (CYP26A1), а рецептор RAR инактивируется (фосфорилируется) или деградирует в протеосомах [1].

Кроме 9-cis-РК, 13-cis-РК и других метаболитов ПТРК, существуют и другие структурно отличающиеся молекулы, использующие тот же сигнальный путь и получившие наименование «ретиноидов», часть из которых взаимодействуют не с RAR, а со структурно отличным от RAR рецептором RXR [8, 9], названных «рексиноидами». Примером являются полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты — докозагексаеновая и арахидоновая [10, 11].

Рецепторы RAR и RXR относятся ко второму типу ядерных рецепторов, для которых характерно постоянное их присутствие в ядре в комплексе с белком-репрессором [12]. К этому же классу относятся стероидные и тиреоидные гормоны. Все ядерные рецепторы II типа при связывании с лигандом формируют димеры (обычно с RXR), которые уже взаимодействуют с ДНК [12]. Рецептор RXR может образовывать гомодимеры или димеры с другими молекулами (PPARs, LXRs, THRs, FXR и др.), способными активировать транскрипцию генов, что получило название «permissive — взаимодействие». Рецепторы RAR для активации транскрипции должны димеризоваться с RXR, за что получили название «non-permissive».

Как рецепторы стероидных гормонов, так и рецепторы ретинола, могут оказывать как геномный эффект, так и внегеномный. Показано, что RAR-α и γ находятся не только в ядре, но и на внутренней поверхности клеточной мембраны в липидных рафтах [13—15]. При низкой физиологической концентрации ретиноевой кислоты (РК) доминирует геномный эффект, при повышении концентрации появляются внегеномные эффекты. Показано, что ПТРК активирует MAPK, ERK, (PKB)/AKT, PI3K киназы и другие сигнальные пути [13].

В настоящее время синтезированы аналоги различных производных ретинола: ПТРК (третиноин), 13-cis-РК (изотретиноин) и 9-cis-РК (алитретиноин). Следующее поколение синтетических аналогов включает моноароматические структуры (этритинат,

ацитритин), а также препараты 3-го поколения — полиароматические препараты (адапален, тазоротен, бексаротен).

Синтетические аналоги РК исключительно широко используются в косметологии, их добавляют в кремы и мази для предотвращения старения кожи. Системные препараты РК эффективны при патологиях кератинизации кожи, но могут оказывать токсическое и тератогенное действие, что требует подбора терапевтической дозы и адекватной схемы применения. Основной эффект РК наблюдается при терапии акне, псориаза, предраковых состояний, немеланомных форм рака кожи [13]. Изотретиноин, cis-изомер РК, нормализует дифференцировку эпидермальных кератиноцитов, снижает секрецию кожного сала и воспаление, обеспечивая длительную ремиссию. РК является первой линией терапии при пустулезном псориазе и псориатической эритродермии.

В настоящее время изотретиноин разрешен для системной терапии тяжелых форм акне и розацеа; этретинат для терапии псориаза и ацитретин для тяжелых форм псориаза. Третиноина токоферилацетат рекомендован для терапии кожного лишая, макулярного амилоидоза и кожных язв [16]. При избыточном приеме аналогов РК симптомы напоминают гипервитаминоз, выражающийся в повышенной сухости кожи и выпадении волос (из-за снижения синтеза кожного сала), конъюнктивита (из-за снижения синтеза слезной жидкости). При приеме РК у части больных наблюдают так называемый синдром ретиноевой кислоты (RAS), выражающийся в появлении одышки, повышении температуры, легочных проблемах, купируемых кортикостероидами. При назначении РК необходимо выявлять потенциальных RAS пациентов. Показано, что группой риска являются пациенты с высоким уровнем лейкоцитов крови [17]. В целом ретиноиды используются в дерматологии более 15 лет без значительных побочных эффектов [18]. Из-за высокой биологической активности ретиноидов не рекомендуется планирование беременности на фоне повышенной концентрации РК, поскольку РК участвует в регуляции дифференцировки клеток плода. Время выведения ретиноидов зависит от липофильности синтетических препаратов. Так, этретинат регистрируют в крови спустя 2—3 года после окончания терапии, что связано с его депонированием и высвобождением из жировых клеток [19]. Уровень РК в крови после терапии изотретиноином или ацетритином возвращается к норме спустя 2 нед после окончания лечения.

Изотретиноин в дерматологии

СИ отличается от других аналогов РК своей исключительной способностью подавлять секрецию кожного сала [20, 21]. Причиной такого различия является отсутствие связывания изотретиноина с цитоплазменными рецепторами CRBP1 и CRBP2, что приводит к его накоплению в ядре, а не в цитоплазме [5, 22]. Неизвестно, связывается ли изотретиноин с RBP4 и как попадает в клетки. Поскольку показано, что терапия СИ не приводит к изменению уровня RBP4 в крови, можно предположить, что изотретиноин доставляется другим белком-переносчиком [23]. При избытке изотретиноина в ядре активируются механизмы, приводящие к репрессии генов, чем объясняется терапевтический эффект СИ.

СИ является «золотым стандартом» терапии тяжелых форм акне [24, 25]. Последние клинические исследования по СИ посвящены изучению влияния препарата на различные показатели безопасности терапии. Разрабатываются топические формы изотретиноина [26, 27]. СИ влияет на ряд биохимических параметров. Так, T. Sarkar и соавт. [28] показали на 60 пациентах повышение липидов крови (триглицериды — до 500—600 мг/дл, холестерин — до 250—300 мг/дл) у 25% больных после терапии СИ. В работе M. Kamal и M. Polat [29] влияния СИ на уровень витамина B_{12}, фолата и печеночных ферментов не выявлено. По данным H. Ahmad [24], печеночные ферменты могут повышаться. G. Faghihi и соавт. [30] провели исследование на 60 больных акне средней и тяжелой формы по оценке эффективности стандартной (0,5 мг/кг/сут) и низкодозовой (0,25 мг/кг/сут) терапии СИ в течение 6 мес. Клинических различий между группами не выявили. В низкодозовой группе наблюдали меньше побочных эффектов (сухость слизистой носа у 17% больных, сухость губ — у всех) по сравнению со стандартной терапией (дополнительно наблюдали выпадение волос), что позволяет рекомендовать низкодозовую терапию. Дополнительного снижения побочных эффектов при применении СИ можно достичь при использовании сочетанной терапии. При 6-месячной терапии СИ в дозе 0,5—1 мг/кг/сут 27 больных с папулопустулезной и узловато-кистозной формами акне 2 раза в день использовали крем, содержащий омега-церамиды (8%), никотинамид (5%) и гидрофильные сахара (группа А). В группе контроля (группа Б) использовали плацебо-крем. В группе А по сравнению с группой Б наблюдали снижение сухости, жжения и покраснения кожи, что влечет за собой повышение комплаентности терапии [31]. Проводятся исследования по разработке поддерживающей терапии после СИ. Одним из предложений является гель, в состав которого входят капсулированный в крахмальные наночастицы ретинол и стабилизированная форма ретинола гидроксипиноколона ретиноат. В данном исследовании 40 больным акне после терапии СИ до достижения ремиссии назначали топический препарат 2 раза в день на протяжении 12 мес. У 85% больных в течение года отсутствовали обострения, что авторы [32] сочли эффективной поддерживающей терапией.

В работе V. Mysore и соавт. [33] проведена ревизия ранних рекомендаций, в которых косметические

процедуры (обработка кожи воском, дермабразия, химический пилинг, лазерная коррекция и т.д.) рекомендуется проводить не ранее, чем через 6 мес после СИ. На основе анализа клинических исследований авторы считают, что выполнение таких процедур безопасно для пациентов с одновременной или недавней терапией СИ.

СИ также применяется для терапии розацеа. Розацеа относится к хроническим воспалительным заболевания кожи лица с психосоциальным фактором. СИ рекомендован для терапии случаев розацеа, трудно поддающихся лечению стандартными препаратами.

Так, E. Sbidian и соавт. [34] в мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании на 156 пациентах сравнили эффективность СИ (0,25 мг/кг/сут) с плацебо для терапии сложных случаев папулопустулезной розацеа. Первичным критерием эффективности 4-месячного лечения было уменьшение числа папул/пустул на 90% по сравнению с исходным уровнем. Вторичным критерием была оценка качества жизни больных по шкале Skindex. Критерий эффективности после терапии СИ был достигнут у 57,4% по сравнению с 10,4% в группе плацебо. Показатели Skindex были значительно больше для СИ. В клинических рекомендациях глобального консенсуса розацеа (ROSCO) СИ представлен как препарат первой линии для лечения тяжелых форм папулопустулезного и фиматозного субтипов розацеа [35].

Эффективность СИ показана при очаговой алопеции, генитальных папилломах, плоских бородавках, болезни Кирле и других дерматологических заболеваниях [36—39].

Еще одно интересное исследование проведено J. Amory и соавт. [40]: СИ использовали для терапии мужского бесплодия, вызванного олигоастенозооспермией. В пилотном исследовании оценивали эффект терапии СИ на показатели спермы у 19 бесплодных мужчин с олигоастенозооспермией. Мужчины в возрасте от 21 года до 60 лет с бесплодием (более 12 мес) получали СИ по 40 мг/сут в течение 20 нед. В результате терапии достоверно увеличилось количество сперматозоидов, но не изменялась их подвижность. Тем не менее за время исследования зарегистрировано 6 беременностей (три спонтанных и три интрацитоплазматических введения спермы) и 5 родов.

Режим дозирования изотретиноина

Известен дозозависимый эффект уменьшения продукции кожного сала при применении изотретиноина. В большинстве исследований показано, что больным акне для достижения оптимального ответа на лечение и минимизации риска рецидивов необходимо назначать более высокие дозы изотретиноина и достигать более высокую кумулятивную дозу. Оптимальный режим дозирования при лечении тяжелых форм акне обычно составляет 0,5—1,0 мг/кг/сут. Курсовая доза изотретиноина должна составлять от 120 до 150 мг/кг [41]. СИ является эффективным и безопасным методом терапии и соответствует требованиям современных принципов лечения резистентных субтипов розацеа. Данные свидетельствуют о том, что применение изотретиноина в низких дозах (0,3 мг/кг) ежедневно — это эффективный и хорошо переносимый метод лечения, который в отдельных случаях может служить альтернативой терапии резистентных форм.

Для получения длительной ремиссии при лечении розацеа, в отличие от акне, требуется постоянное применение СИ. В нескольких исследованиях предлагают непрерывное применение СИ в минимальной дозе [42]. Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых показана высокая эффективность СИ при лечении фиматоидной формы розацеа [43].

Вопросы безопасности лечения

В процессе терапии СИ следует контролировать лабораторные параметры — главным образом, показатели функции печени и липидограмму. Тератогенный эффект СИ и риск эмбриопатии, ассоциированной с приемом производных РК, — хорошо известные неблагоприятные последствия терапии ретиноидами. В связи с этим стоит принять во внимание программу управления риском iPLEDGE, утвержденную FDA (США), с целью предотвращения случаев приема изотретиноина во время беременности [44—47].

Выбор лекарственной формы изотретиноина

Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых биологических активных молекул или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм, способствующих увеличению биодоступности препарата. На фармацевтическом рынке появляются также и новые лекарственные формы изотретиноина, отвечающие данной задаче. В частности, в России последние несколько лет доступен изотретиноин, произведенный по технологии LIDOSE (*Акнекутан*). Технология LIDOSE повышает биодоступность препарата на 20% за счет увеличения растворенной фракции изотретиноина на 13,5%. Это позволяет снизить суточные и курсовые дозы изотретиноина LIDOSE на 20%: рекомендованный диапазон суточных доз СИ, произведенного по технологии LIDOSE, составляет 0,4—0,8 мг/кг, курсовых доз — 100—120 мг/кг. Уменьшение разовой и курсовой дозировки изотретиноина на 20% с полным сохранением терапевтической эффективности обусловливает уменьшение числа побочных эффектов [48, 49]. Изотретиноин плохо растворим в воде, поэтому всасывание препарата происходит лучше при его приеме с пищей. В состав лекарственной формы изотретиноина

LIDOSE входят липидные компоненты, которые устраняют эту зависимость, благодаря чему комплаентность пациентов терапии изотретиноином LIDOSE значительно выше, чем при использовании традиционной лекарственной формы препарата.

Заключение

СИ широко применяется в дерматологической и косметологической практике при лечении целого ряда дерматологических заболеваний. Применение СИ в терапии акне и розацеа с тяжелым резистентным течением является эффективным и безопасным и соответствует требованиям современных принципов лечения. В международных рекомендациях по лечению акне и розацеа СИ предложен как препарат первой линии терапии. Появление на фармацевтическом рынке РФ новых препаратов СИ, обладающих более высокой биодоступностью, позволяет повысить эффективность лечения и снизить риски появления побочных дозозависимых эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uray IP, Dmitrovsky E, Brown PH. Retinoids and rexinoids in cancer revention: from laboratory to clinic. *Semin Oncol*. 2016;43(1):49-64. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.002
2. Sun H, Kawaguchi R. The membrane receptor for plasma retinol-binding protein, a new type of cell-surface receptor. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;288:1-41. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386041-5.00001-7
3. Goodman AB. Retinoid receptors, transporters, and metabolizers as therapeutic targets in late onset Alzheimer disease. *J Cell Physiol*. 2006;209(3):598-603.
4. Napoli JL. Cellular retinoid binding-proteins, CRBP, CRABP, FABP5: Effects on retinoid metabolism, function and related diseases. *Pharmacol Ther*. 2017;173:19-33. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.01.004
5. Napoli JL. Functions of Intracellular Retinoid Binding-Proteins. *Subcell Biochem*. 2016;81:21-76.
6. Blaner WS. Retinoid Actions: A New Horizon. *Endocrinology*. 2017; 158(9): 2719-2721. https://doi.org/10.1210/en.2017-00622
7. Flajollet S, Staels B, Lefebvre P. Retinoids and nuclear retinoid receptors in white and brown adipose tissues: physiopathologic aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013;14(3):75-86. https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0013
8. Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Dyck JA, Stein RB, Eichele G, Evans RM, Thaller C. 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell*. 1992;68(2):397-406.
9. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*. 1992; 358(6389): 771-774.
10. de Urquiza AM, Liu S, Sjöberg M, Zetterström RH, Griffiths W, Sjövall J, Perlmann T. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science*. 2000;290(5499):2140-2144.
11. Lengqvist J, Mata De Urquiza A, Bergman AC, Willson TM, Sjövall J, Perlmann T, Griffiths WJ. Polyunsaturated fatty acids including docosahexaenoic and arachidonic acid bind to the retinoid X receptor alpha ligand-binding domain. *Mol Cell Proteomics*. 2004;3(7):692-703.
12. Amoutzias GD, Pichler EE, Mian N, et al. A protein interaction atlas for the nuclear receptors: properties and quality of a hub-based dimerisation network. *BMC Systems Biology*. 2007;1:34. https://doi.org/10.1186/1752-0509-1-34
13. di Masi A, Leboffe L, De Marinis E, Pagano F, Cicconi L, Rochette-Egly C, Lo-Coco F, Ascenzi P, Nervi C. Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Mol Aspects Med*. 2015;41:1-115. https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.003
14. Al Tanoury Z, Piskunovm A, Rochette-Egly C. Vitamin A and retinoid signaling: genomic and nongenomic effects: thematic review series: fat-soluble vitamins: vitamin A. *J. Lipid Res*. 2013;54:1761-1775.
15. Schenk T, Stengel S, Zelent A. Unlocking the potential of retinoic acid in anticancer therapy. *Br. J. Cancer*. 2014;111:2039-2045. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.412
16. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol*. 2011;38(2):179-184.
17. Patatanian E, Thompson DF. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(4):331-338.
18. Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6 Pt 2):S29-S33.
19. Eisenhardt EU, Bickel MH. Kinetics of tissue distribution and elimination of retinoid drugs in the rat. II. Etretinate. *Drug Metab Dispos*. 1994;22(1):31-35.
20. Hirschel-Scholz S, Siegenthaler G, Saurat JH. Isotretinoin differs from other synthetic retinoids in its modulation of human cellular retinoic acid binding protein (CRABP). *Br J Dermatol*. 1989;120(5):639-644.
21. Burney W, Bosanac SS, Nguyen C, Isseroff RR, Sivamani RK. Short-term exposure of human sebocytes to 13-cis retinoic acid induces acnegenic changes. *Br J Dermatol*. 2018. https://doi.org/10.1111/bjd.16837
22. Rühl R, Plum C, Elmazar MM, Nau H. Embryonic subcellular distribution of 13-cis- and all-trans-retinoic acid indicates differential cytosolic/nuclear localization. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2001;63:82-89.
23. Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z, Bilgili SG, Namuslu M, Ata N, Sekeroglu R. The effect of isotretinoin on retinol-binding protein 4, leptin, adiponectin and insulin resistance in acne vulgaris patients. *Dermatology*. 2015; 230(1):70-74. https://doi.org/10.1159/000367687
24. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*. 2015;28(3):151-157. https://doi.org/10.1111/dth.12213
25. Tagliolatto S, Santos Neto Ode O, Alchorne MM, Enokihara MY. Sebaceous hyperplasia: systemic treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):211-215. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153192
26. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(6):369-381. https://doi.org/10.2165/0128071-200809060-00003
27. Raza K, Singh B, Singla N, Negi P, Singal P, Katare OP. Nano-lipoidal carriers of isotretinoin with anti-aging potential: formulation, characterization and biochemical evaluation. *J Drug Target*. 2013;21(5):435-442. https://doi.org/10.3109/1061186X.2012.761224
28. Sarkar T, Sarkar S, Patra A. Low-dose isotretinoin therapy and blood lipid abnormality: A case series with sixty patients. *J Family Med Prim Care*. 2018; 7(1):171-174. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_104_16
29. Kamal M, Polat M. Effect of different doses of isotretinoin treatment on the levels of serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid in patients with acne vulgaris: A prospective controlled study. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(9): 950-953.
30. Faghihi G, Mokhtari F, Fard NM, Motamedi N, Hosseini SM. Comparing the Efficacy of Low Dose and Conventional Dose of Oral Isotretinoin in Treatment of Moderate and Severe Acne Vulgaris. *J Res Pharm Pract*. 2017; 6(4):233-238. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_17_30

31. Cannizzaro MV, Dattola A, Garofalo V, Del Duca E, Bianchi L. Reducing the oral isotretinoin skin side effects: efficacy of 8% omega-ceramides, hydrophilic sugars, 5% niacinamide cream compound in acne patients. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):161-164. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05742-X
32. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Ricci M, Bertoldi AM, Virgili A. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(1):13-17. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.16.05201-9
33. Mysore V, Mahadevappa OH, Barua S, Majid I, Viswanath V, Bhat RM, Talwar S, Thurakkal S, Aurangabadkar SJ, Chatterjee M, Ganjoo A. Standard Guidelines of Care: Performing Procedures in Patients on or Recently Administered with Isotretinoin. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(4):186-194. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_110_17
34. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, Chosidow O. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(6): 1124-1129. https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.025
35. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Wu Y, van Zuuren E, Tan J Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017 Feb;176(2):465-471.
36. Flores-Terry MÁ, García-Arpa M, Franco-Muñóz M, González-Ruiz L. Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Good Response to Isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr*. 2018. pii: S0001-7310(17)30668-3. https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.08.018
37. Jha AK, Sonthalia S, Ganguly S. Oral isotretinoin as an adjunctive treatment for recurrent genital warts. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):e35-e36. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.057
38. Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. Kyrle's disease effectively treated with oral isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2018 Jan 10;1-3. https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1422080
39. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat*. 2018;1-8. https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1445194
40. Amory JK, Ostrowski KA, Gannon JR, Berkseth K, Stevison F, Isoherranen N, Muller CH, Walsh T. Isotretinoin administration improves sperm production in men with infertility from oligoasthenozoospermia: a pilot study. *Andrology*. 2017;5(6):1115-1123. https://doi.org/10.1111/andr.12420
41. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Gancevicience R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebaranz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Zivković MV, Zouboulis CC, Gollnick H; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 1):1-29. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x
42. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):73-77. https://doi.org/10.2340/00015555-1204
43. Pohl L, Karsai S, Raulin C. Rhinophyma: Successful treatment with low-dose oral isotretinoin. *Hautarzt*. 2018. https://doi.org/10.1007/s00105-018-4162-1
44. Howard R, Smith G. The readability of iPledge program patient education materials. *J Am Acad Dermatol*. 2018. pii: S0190-9622(18)30834-X. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.038
45. Watson KD, Miest RY, Tollefson MM. Isotretinoin for acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(2):79-86. https://doi.org/10.12788/j.sder.2016.023
46. Pierson JC, Ferris LK, Schwarz EB. We Pledge to Change iPLEDGE. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):701-702. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0736
47. Eichenfield LF, Krakowski AC. A novel patient support program to address isotretinoin adherence: proof-of-concept analysis. *J Drugs Dermatol*. 2015; 14(4):375-379.
48. Verbeeck RK, De Niet S, Lebrun S, Tremege M, Rennie TW, Coffiner M, Streel B, Cahay B. The Lidose hard capsule formulation of fenofibrate is suprabioavailable compared to the nanoparticle tablet formulation under high-fat fed conditions. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):61-67.
49. 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):665-670.

Поступила в редакцию 30.07.18
Received 30.07.18

Отправлена на доработку 08.08.18
Revision received 08.08.18

Принята к печати 05.09.18
Accepted 05.09.18