

## Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне

© М.В. УСТИНОВ

ФКУЗ «Центральная поликлиника №2 МВД России», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Системный изотретиноин (СИ) стал революционным лекарственным препаратом в лечении различных, преимущественно тяжелых, форм акне. Несмотря на относительно длительную историю его использования, продолжается полемика вокруг дозовых режимов. Их пластичность чаще всего рассматривают как фактор минимизации нежелательных эффектов гипervитаминоза А. Чем больше мы получаем сведений о механизмах действия СИ, тем больше перечень заболеваний, при которых ожидают возможный положительный эффект от назначения препарата.

В статье на основе научных данных и клинического опыта объяснены механизмы реализации противорецидивного эффекта СИ. Представлены также позиции препарата в классификациях ретиноидов и пути реализации его биологического действия; описаны факторы, влияющие на реализацию. Большой интерес вызывают межрецепторные взаимодействия различных видов ретиноидных рецепторов с другими группами ядерных рецепторов, влияющими на активность. Высказано предположение о связи противоопухолевого эффекта ретиноидов с противорецидивным действием при тяжелых формах акне, механизмах его реализации и объяснено, почему этот эффект не увеличивается при умеренных формах заболевания. Предложенные объяснения могут быть применимы в терапии других ретиноидчувствительных дерматозов. Решение проблемы биодоступности с помощью механизмов микронизации и улучшения средств доставки системного изотретиноина положительно влияют на показатели эффективности/безопасности и позволяют уменьшать как суточную, так и курсовую дозу препарата.

*Ключевые слова:* акне, системный изотретиноин, рецидивы акне, степень тяжести акне, ретиноидчувствительные дерматозы.

Устинов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-5066>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Устинов М.В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):493-499. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041493>

## Hypothesis of the implementation of the anti-relapse effect of systemic isotretinoin on acne

© М.В. USTINOV

The Central Polyclinic №2 of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Systemic isotretinoin treatment (SI) has become a revolutionary drug treatment for various, mostly severe, forms of acne. Despite the relatively long history of its use, controversy continues concerning the dosing regimens. Their flexibility is most often considered a factor in minimizing the undesirable effects of hypervitaminosis A. The more information that become available about the mechanisms of the effect SI, the greater the list of diseases for which a possible positive effect can be expected from the treatment.

In the article, on the basis of scientific data and clinical experience, the mechanisms for implementing the anti-relapse effect of SI are explained. The positions of the drug in the classifications of retinoids and the ways of its biological action are also presented; the factors affecting its implementation are described. Of great interest are the interreceptor interactions of various types of retinoid receptors with other groups of nuclear receptors that affect drug activity. It has been suggested that the anti-tumor effect of retinoids, and the mechanisms of its implementation, are related to the anti-relapse effect in severe forms of acne, and that this explains why this effect does not increase in moderate forms of the disease. The proposed explanations may be applicable in the treatment of other retinoid-sensitive dermatoses. Solving the problem of bioavailability using micronization mechanisms and improving the delivery of systemic isotretinoin treatment would have a positive effect on the efficacy and safety of the drug, and allow for a reduction in both its daily and course dose.

*Keywords:* acne, systemic isotretinoin treatment, Acnecutan, acne recurrence, severity of acne, retinoid-sensitive dermatosis.

Ustinov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-5066>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Ustinov MV. Hypothesis of the implementation of the anti-relapse effect of systemic isotretinoin on acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):493-499. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041493>

Автор, ответственный за переписку: М.В. Устинов —  
e-mail: [umderma@rambler.ru](mailto:umderma@rambler.ru)

Corresponding author: Ustinov M.V. — e-mail: [umderma@rambler.ru](mailto:umderma@rambler.ru)

В настоящее время опыт использования системного изотретиноина (СИ) в клинической практике составляет около 25 лет. Интерес к этому препарату обусловлен его большими перспективами [9]. Специалисты овладели методами купирования проявлений гипервитаминоза А со стороны кожи и слизистых оболочек, а пластичность дозовых режимов, периодически оцениваемая в научных публикациях, позволяет избежать нежелательных побочных эффектов.

Понятие «пластичность дозовых режимов» пришло с появлением так называемой схемы малых доз. До определенного времени режимы применения изотретиноина были строго регламентированы суточными и кумулятивными дозами. В 2008 г. проф. А.Н. Львов и соавт. опубликовали обзор направлений применения СИ (методы «нисходящей», «интермиттирующей», «низкодозовой» и «ультранизкодозовой» терапии разных клинических форм акне), а также в зависимости от степеней тяжести течения заболевания [1]. В течение нескольких лет медицинские эксперты апробировали некоторые методики в своих клинических центрах, а затем широко представили их дерматологическому сообществу [2–5]. При выяснении анамнеза почти все больные принимали СИ в низкодозовых режимах, часто без набора кумулятивной дозы. Феномен привлек внимание, и вскоре это опасение было клинически подтверждено [6]. Набор кумулятивных доз вновь стал клиническим ориентиром для большинства специалистов, что согласуется с инструкциями по применению препаратов изотретиноина.

В 2016 г. были опубликованы новые клинические рекомендации по лечению акне в США. Опубликованные в них данные носят противоречивый характер: если сведения об уменьшении доли рецидивов при повышении кумулятивной дозы со 120–150 до 220 мг не вызывают сомнения, то сведения о противорецидивной активности различных схем дозирования изотретиноина при умеренных степенях тяжести акне не бесспорны. Так, в документе указано, что число рецидивов у пациентов с умеренными формами акне, получавших низкие дозы изотретиноина, равен частоте рецидивов у тех пациентов, которые лечились стандартными дозами. В то же время в рекомендациях отмечено, что при тяжелых формах противорецидивный эффект лучше проявляется именно при использовании стандартных дозировок и даже, как было упомянуто выше, прямо зависит от кумулятивной дозы [7]. Но вернемся к акне умеренной выраженности. Применение низких доз СИ в данном случае — логичное решение для форм, резистентных к другой терапии, и оно все чаще находит применение на практике [8]. Почему же доведение доз до стандартных режимов не увеличивает противорецидивный эффект? Поиск ответа на этот вопрос привел к появлению ряда гипотез, которые помога-

ют лучше понять особенности механизмов действия препарата и тонкости его применения.

Чтобы разобраться с парадоксом противорецидивного действия СИ необходимо разобраться с вероятными механизмами его реализации. Представитель ретиноидов — 13-цис-ретиноевая кислота. Ретиноиды — неароматические и ароматические соединения, являющиеся как дериватами витамина А, так и веществами с другими химическими структурами, — способны к взаимодействию с ретиноидными рецепторами. Объединяет эту группу соединительный итоговый механизм действия через RAR- и RXR-ретиноидные ядерные (геномные и внегеномные) рецепторы различных изоформ —  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  в каждом классе рецепторов [9, 10]. Посредством рецепторов ретиноиды влияют на экспрессию генов в ДНК. Кодруемые этими генами белки оказывают как желательные (терапевтические), так и нежелательные (побочные) эффекты [11]. Схожий механизм реализации отмечают у стероидных гормонов человека, благодаря чему их действие рассматривают как гормоноподобное, а сами ретиноиды относят к семейству суперстероидов [12].

Ретиноиды классифицируют по поколениям [9]:

- I поколение — неароматические ретиноиды: ретинол, третиноин, изотретиноин, алитретиноин;
- II поколение — моноароматические ретиноиды: этритинат, ацитретин, мотретирид;
- III поколение — полиароматические ретиноиды (тазаротен, бексаротен, адапален);
- IV поколение — пираноны (например, Selectinoid G — хорошо профилактирующее как собственно старение кожи, так и фотостарение; при этом вещество лишено раздражающих свойств).

Клиническое значение такой классификации условно: препараты I поколения преимущественно используют как профилактическое средство в отношении старения и угревой болезни, II — преимущественно как антипсориатическое. Однако относительно новые вещества (даже если они относятся к первому поколению, такие как алитретиноин) узко специализированы и не всегда совпадают с попытками привязать их к конкретному клиническому направлению. Появление веществ III поколения и вовсе привело к необходимости пересмотра подходов в сторону оценки их клинических эффектов не через призму химического строения, а через класс рецепторов, на которые преимущественно действуют препараты [10, 13]:

- RAR( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) — третиноин, изотретиноин, этритинат, ацитретин, тазаротен, адапален;
- RXR( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) — бексаротен;
- RAR+RXR — алитретиноин.

Вероятно, в будущем значение изоформ рецепторов и особенностей связывания препаратов с ними будут изучены детальнее. Тем не менее, сведения, доступные нам уже сегодня, позволяют выдвинуть гипотезу о противорецидивном действии СИ. Оцен-

ка биологического действия каждой из групп рецепторов может быть выполнена в обратном порядке — по примерам основных и возможных показаний для применения препаратов, каждой из групп (рис. 1) [12—14]. Обычно из всех биологических эффектов ретиноидов в дерматологии говорят о четырех [12]:

- 1) улучшение дифференцировки клеток эпидермиса;
- 2) препятствие воспалению и действие на хемотаксис нейтрофилов;
- 3) угнетение продукции кожного сала;
- 4) противоопухолевое (цитостатическое) действие.

В отношении акне первые три пункта точно соответствуют звеньям патогенеза. Однако что по сути своей представляет элемент акне? Это ретенционная киста придатка кожи — сальной железы, — и, соответственно, полостное псевдоопухолевое образование. Более того, часто кисты рассматривают в разделах, посвященных опухолям [15]. Может ли противоопухолевый эффект быть основой противорецидивного действия? Вероятнее всего именно цитостатический эффект ретиноидов лежит в основе их противорецидивного эффекта. Обращает на себя внимание, что цитостатический (антипролиферативный) эффект наиболее ярко выражен для препаратов с RXR-активностью (см. рис. 1). Если противоопухолевый эффект действительно преимущественно связан с RXR-рецепторами, то как на них действует СИ, являющийся RAR-активным препаратом? На самом деле феномен неселективного действия селективных рецепторных препаратов в фармакологии широко известен и чаще всего связан с концентрацией действующего селективного эффектора. Соответственно, СИ теоретически обладает противорецидивным/противо-

опухолевым действием, как мы предполагаем, за счет неселективного действия на RXR-рецепторы.

Кроме того, следует оценить основные принципы, по которым назначают классические цитостатики при опухолевых процессах:

- главная цель назначения — лечение и/или профилактика рецидивов и прогрессирования основного заболевания;
- использование максимально возможных и строго регламентированных суточных доз;
- возможны побочные эффекты, иногда достаточно тяжелые;
- для контроля нежелательных явлений используют «входное» и периодические лабораторные обследования;
- побочные эффекты в большинстве случаев дозозависимы и обратимы;
- терапия на каждом цикле продолжается вплоть до набора строго регламентируемых кумулятивных доз;
- при недостаточности эффекта курсы повторяют;
- кумулятивные дозы рассчитывают чаще всего по площади поверхности или по массе тела больного.

СИ назначают по тем же принципам, а это является еще одним косвенным признаком, что для реализации противорецидивного эффекта необходимо цитостатическое действие, достижимое только в условиях достаточной суточной и курсовой дозы препарата.

В действительности же, если логическая цепочка «ниже суточные и кумулятивные дозы изотретиноина — выше вероятность рецидива, выше дозы препарата — ниже вероятность рецидива» уместна при тяжелых формах акне, то почему для умеренно выраженных, согласно данным американских уче-

RAR (изотретиноин)	RAR+RXR (алитретиноин)	RXR (бексаротен)
<b>Области применения (по литературным данным)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тяжелые акне</li> <li>• гидраденит Suppurativa</li> <li>• розацеа</li> </ul> <p>Возможно использование при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фотостарении</li> <li>• некоторых видов рака</li> <li>• ихтиозе</li> <li>• пигментной ксеродерме</li> <li>• кератозах</li> <li>• оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии</li> <li>• нейробластомах</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хроническая экзема</li> <li>• дерматиты кистей с сухостью и шелушением</li> </ul> <p>Возможно использование при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• СПИД-ассоциированной саркоме Капоши</li> <li>• себорейном кератозе</li> <li>• актиническом кератозе</li> <li>• фотостарении</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кожная Т-клеточная лимфома</li> </ul> <p>Возможно использовании при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• раке легких</li> <li>• раке молочной железы</li> <li>• саркоме Капоши</li> </ul>
<p>«Цитостатический (антипролиферативный) эффект»</p>		

Рис. 1. Оценка цитостатического потенциала ретиноидов по тропизму к рецепторам, основным и потенциальным показаниям к применению.

Fig. 1. Assessment of the cytostatic potential of retinoids for tropism to receptors, main and potential indications for use.

ных, число рецидивов у пациентов, получавших низкие дозы изотретиноина, равно частоте обострений при использовании обычных доз [7]. Вопрос, заданный ранее (почему при умеренных акне нет ожидаемого дозозависимого противорецидивного, а значит достаточного противоопухолевого эффекта), остается без убедительных объяснений в данных условиях.

В чем отличие «умеренных» от «тяжелых» акне в американской классификации? Главным образом, в уровне воспалительной реакции и выраженности пустулизации. Обладая прямым действием на три (воспаление, фолликулярный гиперкератоз, гиперпродукция кожного сала) из четырех (плюс микробное обсеменение) звеньев патогенеза акне, ретиноиды гарантируют эффективность, но их взаимоотношение с микробиотой чаще всего остается вне зоны внимания ученых. Сложно предположить, как ретиноиды могут действовать на микрофлору в элементах акне, но если изменить направление вектора мысли и задать вопрос, как микрофлора может влиять на действие ретиноидов, то мы можем увидеть определенные закономерности.

Сегодня есть понимание, что степень тяжести акне и уровень пустулизации, а также воспалительной реакции связаны со стафилококковой инфекцией, а *Propionibacterium acnes* практически не играют ключевой роли в определении степени тяжести при акне. Чаще всего из возбудителей упоминается золотистый стафилококк, который достоверно чаще обнаруживают, что коррелирует с тяжестью течения заболевания [16]. Присутствие суперантигенов стафилококка провоцирует активацию системы toll-подобных рецепторов (TLRs), одного из четырех семейств паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). В патогенезе акне реакция активации преимущественно опосредуется через TLR2 и TLR4, причем гораздо сильнее, чем при действии *Cutibacterium acnes*. В дальнейшем в процесс включаются рецепторы активаторов пролиферации

пероксисом (PPARs) — группа белков ядерных рецепторов, которые функционируют как факторы транскрипции клеточной дифференцировки, развития, метаболизма и онкогенеза. В процессе патогенеза акне PPARs (чаще ассоциируется PPAR $\gamma$ ) димеризуются с рецепторами ретиноидов для регулирования выработки кожного сала и дифференцировки кератиноцитов и, вероятно связанного с реализацией через RXR-рецепторы, реализации антипролиферативного действия. Нельзя исключать действия металлопротеиназ и других ферментов и белков с реализацией воспалительного синтеза [17, 18]. В соответствии с такой версией для реализации противорецидивного эффекта СИ необходим довольно высокий уровень воспаления, чтобы активировать рецепторные системы, направленные на антипролиферативное действие. Схематично, с условной долей приближения и обобщения, процессы представлены на **рис. 2 и 3**.

Молекулярные события в деталях могут не совпадать, но концептуально такая схема дает объяснение феномену, почему при умеренных акне нет ожидаемого дозозависимого противорецидивного эффекта. Сценарии «битвы за кожное сало» в низкодозовом режиме: при умеренных акне концентрация системного изотретиноина для реализации антипролиферативного действия недостаточна, но просто нормализация кератинизации и секреции кожного сала приводит к нормализации его состава, естественного восстановления биоты и разрешения акне-элементов.

Следовательно, при умеренных формах акне использовать стандартные дозы не имеет смысла, что собственно и было отражено и в Европейских и Американских клинических рекомендациях, где введены разные подходы к использованию изотретиноина при умеренных и тяжелых формах акне [10, 19].

В тяжелых случаях акне низкодозовые режимы СИ не усилят противорецидивный эффект, но могут способствовать разрешению заболевания. И хотя си-



Рис. 2. Действие СИ при умеренных формах акне.

Fig. 2. Action of MI in moderate forms of acne.



Рис. 3. Действие СИ при тяжелых формах акне.

Fig. 3. Action of MI in severe forms of acne.

стемы реализации противоопухолевого эффекта будут активны, концентрация препарата не будет достаточна для их включения. Так как анатомический субстрат заболевания (сальная железа) при этом сохраняется, то вероятность рецидива не уменьшается. При стандартных режимах создаются условия для реализации антипролиферативного эффекта, что обуславливает уменьшение количества сальных желез в себорейных зонах, и, следовательно, вероятность рецидива.

В этой связи очевиден вывод: при выборе низкодозовой терапии акне вопрос о необходимости набора кумулятивной дозы после достижения клинической ремиссии заболевания теряет свою актуальность. Пациент и врач при необходимости должны быть готовы к повторным курсам терапии или интермиттирующей профилактической терапии по предлагаемым схемам [1]. Возможность рецидивов тем выше, чем моложе пациент: мы знаем, что пик заболеваемости приходится на подростковый возраст, при этом возраст пациента при назначении первого курса СИ имеет значение. «Терапевтическое окно» (период между клиническими рецидивами) после курса терапии изотретиноином в стандартных рекомендованных дозах больше, чем при низкодозовых режимах. Согласно инструкциям к препаратам СИ, повторный курс может быть назначен через 2 мес со дня отмены препарата, и это очень важно помнить при выборе низкодозовых режимов: пациента необходимо информировать, что курс может быть не один. «Терапевтическое окно» уже в молодом возрасте может совпасть с началом возрастной ремиссии. Но и цели могут быть иные — минимизация проблем пост-акне.

Повторные курсы терапии изотретиноином в низкодозовом режиме являются частью стратегии использования СИ при других дерматозах. Большинство заболеваний кожи, где потенциально может быть применен этот препарат, являются хроническими. При выборе системного ретиноида для терапии в подобном случае необходимо помнить о влиянии на липидный профиль, следовательно, у пациентов старшего возраста необходим контроль показателей. Так дости-

жение антипролиферативного эффекта при других ретиноидчувствительных дерматозах обычно не является целью, то и ориентация на кумулятивные дозы также не очевидна, в связи с чем при большинстве заболеваний рекомендованы именно низкодозовые схемы. Отечественные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2016 г.) по ведению пациентов с другими дерматозами (розацеа, периоральный дерматит) не предусматривают курсовых кумулятивных доз и ограничения кратности повторных назначений для СИ.

Что считается низкодозовым лечением? В обзоре проф. А.Н. Львова указаны дозовые пределы (0,1—0,3 мг/кг/сут оригинального препарата). Для лечения умереннотяжелых акне в европейских рекомендациях указаны дозы 0,3—0,5 мг/кг/сут, в американских — 0,25—0,4 мг/кг/сут. Для терапевтических стратегий при других заболеваниях — от 0,1 мг/кг/сут, возможно титрование по ситуации для определения поддерживающих и лечебных доз. Альтернативный подход — назначение 1 капсулы 1—2 раза в сутки, невзирая на массу тела и тяжесть патологии. Ситуативный подход: подбирается максимально возможная суточная доза, которая не вызывает значимой сухости кожи и слизистых и/или других побочных эффектов. Надо понимать, что процессы контроля активации и реализации эффектов ретиноидных рецепторов, их количества генетически детерминированы и индивидуальны. Ввиду этих различий вывести обобщенную цифру включения антипролиферативного эффекта не представляется возможным, хотя очевидно, что она находится в диапазоне более 0,5 мг/кг/сут. Выраженность неселективного эффекта СИ на RXR-систему будет тем выше, чем выше будет суточная и кумулятивная доза.

Альтернативным путем понижения используемых доз СИ является работа по повышению биодоступности препарата и улучшению его фармакокинетики. Биодоступность лекарственного средства определяется как скорость и степень, в которой растворенное лекарство поглощается и становится доступным для реализации целевого механизма действия. Биодоступность

зависит не только от характеристик растворения и растворимости, но и от мембранной проницаемости, скорости поглощения и деградации. В настоящее время фармацевтическая промышленность сталкивается со значительными проблемами, связанными с увеличением числа лекарственных веществ с плохой растворимостью в воде [20]. Изотретиноин — не исключение, и для повышения его биодоступности и уменьшения побочных эффектов в 2001 г. была синтезирована инновационная форма, на основе запатентованной технология LIDOSE (Laboratoires SMB S.A., Бельгия). Действующее вещество объединяется с амфифильными наполнителями, обладающими как гидрофильными, так и липофильными свойствами, такими как соевое масло, гелюцир и СПАН, каждый из которых способствует увеличению растворенной части изотретиноина в препарате с 40 до 55%, образует микронизированную тонкодисперсную эмульсию в кишечнике, что повышает всасываемость в водной среде ЖКТ и концентрации изотретиноина в плазме. Совокупное повышение биодоступности препарата благодаря технологии LIDOSE составляет 20%, что позволяет сократить суточные и курсовые дозы СИ на 20%, уменьшив содержание препарата в капсулах. Имеются указания на снижение числа побочных эффектов с сохранением его эффективности, а также меньшей зависимости усвоения препарата от приема пищи. В нашу страну такая форма изотретиноина поставляется компанией «Ядран», Хорватия под названием *Акнекутан* [21]. *Акнекутан* производится в дозах 8 и 16 мг, и рекомендованный диапазон стандартных суточных доз для него составляет 0,4–0,8 мг/кг, что ниже на 20%, чем аналогичный уровень стандартных доз оригинального препарата. Кроме того, рекомендованный диапазон курсовой дозы для *Акнекутана* также снижен и составляет 100–120 мг/кг.

За 10 лет применения препарата на территории РФ накоплен значительный клинический опыт использования *Акнекутана* в различных дозовых режимах, в том числе и при розацеа и других дерматозах с чувствительностью к ретиноидам [22–29]. Создано уникальное мобильное приложение для пациентов *Акнекутан* и виртуальный кабинет врача (cabinet.aknecutan.ru) для специалистов, что позволяет усилить мониторинг терапии

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

со стороны врачей и служит дополнительным инструментом контроля за переносимостью лечения со стороны пациентов. Гипотезы, изложенные в настоящей статье, также преимущественно сформулированы на основании опыта, полученного при использовании формы СИ с улучшенной биодоступностью. В заключении хочется акцентировать важные для практикующего врача положения.

- Стандартные режимы дозирования СИ разработаны на рубеже 1980–90-х гг., но постоянно дорабатываются с учетом форм заболевания.

- Выбор низкодозовых режимов может быть оправдан в случае терапии умеренных форм акне, если не ставится задача обеспечить противорецидивный эффект.

- Для обеспечения противорецидивного эффекта терапии, максимальная возможность которого связана в том числе с тяжестью заболевания, необходимо обеспечить достаточную дозу изотретиноина, что диктует необходимость назначения препаратов изотретиноина, как минимум, в стандартных рекомендованных суточных и курсовых дозах.

- Важно понимать, что действие СИ не укладывается в рамки формального взаимодействия эффектор — рецептор.

- На полноту действия препарата, а соответственно на реализацию его различных эффектов, значительно влияют рецепторные системы, способствующие экспрессии, или, наоборот, блокировки экспрессии ядерных ретиноидных рецепторов разного типа, особенно систем TLRs — PPARs.

- Все терапевтические возможности препарата пока не изучены. Умение их использовать, а также корректировать побочные эффекты, не отменяя приема — мастерство врача.

- Понятие «ретиноидчувствительные заболевания» требует тщательной проработки для возможного расширения показаний для этих эффективных препаратов.

- Корректировка нежелательных явлений, связанных с дозозависимыми эффектами терапии изотретиноином, может быть реализована через применение форм изотретиноина с повышенной биодоступностью, что позволяет снизить дозу препарата без ущерба для терапевтической эффективности.

**The author declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Львов А.Н., Кирилук А.В. Роаккутан в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. *РМЖ*. 2008;16(23):1541-1546.  
L'vov AN, Kirilyuk AV. Roaccutane in treatment of acne: standard regimens and the new low-dose scheme. *Rus med zhurn*. 2008;16(23):1541-1546. (In Russ.).
2. Малова И.О., Абдухаликова М.Л., Кенсовская И.М. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность лечения низкими дозами изотретиноина среднетяжелой формы *acne vulgaris*. *Сиб мед журн.* 2013;116(1):76-78.  
Malova IO, Abdukhalikova ML, Kensovskaya IM. Clinical and pharmacoeconomic efficacy of treatment with low doses of isotretinoin of moderate *acne vulgaris*. *Sibir med zhur*. 2013;116(1):76-78. (In Russ.).
3. Баткаев Э.А., Молодова Ю.С. Акнекутан в терапии акне: новая схема низких доз. *Клин дерматол венерол*. 2014;12(2):84-90.

- Batkayev EA, Molodova YuS. Acnecutan in acne therapy: a new low dose regimen. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2014;12(2):84-90. (In Russ.).
4. Корчевая Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А., Олисова О.Ю., Пескова И.В., Полонская Н.А., Соколовский Е.В. Об использовании малых доз роаккутана при лечении акне. *Пласт хирург косметол*. 2012;1:132. Korchevaya TA, Akhtyamov SN, Araviyskaya YeA, Olishova OYu, Peskova IV, Polonskaya NA, Sokolovskiy EV. On the use of small doses of roaccutane in the treatment of acne. *Plast khirurg kosmetol*. 2012;1:132. (In Russ.).
  5. Молодова Ю.С. Применение низких доз изотретиноина в лечении больных вульгарными угрями. *Вестн последиплом мед образов*. 2012;3:62-72. Molodova YuS. The use of low doses of isotretinoin in the treatment of patients with acne vulgaris. *Vestn poslediplom med obrazov*. 2012;3:62-72. (In Russ.).
  6. Сирмайс Н.С., Лямина Н.П. Инновационные технологии в управлении рецидивирующими формами акне. *Клин дерматол венерол*. 2014;12(4):64-67. Sirmays NS, Lyamina NP. Innovative technologies in the management of recurrent forms of acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2014;12(4):64-67. (In Russ.).
  7. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):945-73.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
  8. Абдухаликова М.Л., Малова И.О., Михалевиц И.М. Терапия средне-тяжелых форм акне vulgaris системным изотретиноином: выбор доз и схем приема препарата. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;134(3):63-67. Abdukhalkikova ML, Malova IO, Mikhalevich IM. Therapy for moderate forms of acne vulgaris systemic isotretinoin: the choice of doses and regimens. *Sibir med zhur* (Irkutsk). 2015;134(3):63-67. (In Russ.).
  9. Устинов М.В., Сирмайс Н.С. Акнекутан — интересные случаи в повседневной практике. *РМЖ*. 2013;21(22):1100-1104 [Sirmays NS, Ustinov MV. Acnecutan — interesting cases in everyday practice. *Rus med zhur*. 2013;21(22):1100-1104. (In Russ.).
  10. Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, De Lera AR, Lotan R, Mangelsdorf DJ, Gronemeyer H. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic Acid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 2006;58(4):712-725. <https://doi.org/10.1124/pr.58.4.4>
  11. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*, том 4. Под ред. профессор А.Г. Гилман. М.: 2006. *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu*, tom 4. Pod red. profesor AG. Gilman. M.: 2006. (In Russ.).
  12. Рекен М., Шаллер М., Заттлер Э., Бурддорф В. *Атлас по дерматологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. Ryoken M, Shaller M, Zattler E, Burgdorf V. *Atlas po dermatologii*. M.: 2012. (In Russ.).
  13. Alexander R Moise. *Pharmacology of Retinoid Receptors*. Tocris Bioscience Scientific. Review Series. 2011, Tocris Cookson. Tocris Reviews, № 36.
  14. Болотная Л.А., Сидельник В.М., Осипенко Т.С. Ретиноиды в практике дерматовенеролога. *Клин иммунол. Аллергол. Инфектол*. 2012;1 (февраль):10-13. Bolotnaya LA, Sidel'nik VM, Osipenko TS. Retinoidy v praktike dermatovenerologa [Retinoids in the practice of dermatovenerologist]. *Klin immunol. Allergol. Infektolog*. 2012;1:10-13. (In Russ.).
  15. *Дерматология Fitzpatrick в клинической практике*: В 3 т. / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест, Э.С. Паллер, Д.Дж. Леффель; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М.: 2012. Т. 2. 2012. с ил.:1167-1188. *Dermatologiya Fitzpatrick v klinicheskoy praktike*: V 3 t [Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine: In 3 volumes. 7<sup>th</sup> edition]. / K Wolf, LA Goldsmit, SI Kats, BA Dzihlkrest, ES Paller, DJ Leffell; per. s angl.; obshch. red. akad. AA Kubanovoy. M.: 2012;V.2:1167-1188. (In Russ.).
  16. Арзуманян В.Г., Масюкова С.А., Сергеев А.Ю., Гребенюк Д.В., Ильина И.В., Вартанова Н.О., Шмелева О.А. Активность секреторируемых антимикробных пептидов, иммуноглобулины и микробиота кожи при акне. *Иммунопатол аллергол инфектол*. 2017;1:88-93. Arzumanyan VG, Masyukova SA, Sergeyev AYU, Grebenyuk DV, Il'ina IV, Vartanova NO, Shmelova OA. The activity of secreted antimicrobial peptides, immunoglobulins and the skin microbiota for acne. *Immunopatol, allergol, infektol*. 2017;1:88-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.1.87>
  17. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Dec;15(6):479-488. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0099-z>
  18. Ларина С.Н., Чебышев Н.В., Ших Е.В., Каркищенко В.Н.. Модулирование действия ядерных рецепторов и регуляция биотрансформации лекарств. *Биомед*. 2009;2:70-80. Larina SN, Chebyshev NV, Shikh YeV, Karkishchenko VN. Modulation of the action of nuclear receptors and regulation of drug biotransformation. *Biomed*. 2009;2:70-80. (In Russ.).
  19. Nast A, Dréno D, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Esteban JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European Dermatology Forum. European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne (ICD L70.0). Update 2016. Long version.
  20. Zhi Hui Loh, Asim Kumar Samanta, Paul Wan Sia Heng. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian j pharm sci*. 2015;10(4):255-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006>
  21. Масюкова С.А., Санакоева Э.Г., Ильина И.В. Изотретиноин в терапии акне. *Клин дерматол венерол*. 2012;10(2):79-85. Masyukova SA, Sanakoyeva EG, Il'ina IV. Isotretinoin in the treatment of acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(2):79-85. (In Russ.).
  22. Абдухаликова М.Л., Малова И.О. Морфометрическая оценка эффективности терапии акне системным изотретиноином в форме LIDOSE. *Вестн дерматол венерол*. 2016;1(1):99-104. Abdukhalkikova ML, Malova IO. Morphometric efficacy evaluation of acne treatment with systemic isotretinoin in the form of LIDOSE. *Vestn dermatol venerol*. 2016;1(1):99-104. (In Russ.).
  23. Сакания Л.Р., Пletteва К.Т., Корсунская И.М. Алгоритм нисходящих доз ретиноидов в терапии акне, резистентных к стандартным методам лечения. *Клин дерматол венерол*. 2016;15(2):72-76. Sakaniya LR, Pletteva KT, Korsunskaya IM. Using algorithm of descending doses of retinoids in treatment of acne resistant to standard therapies. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;15(2):72-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615272-76>
  24. Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне. *РМЖ. Дерматол*. 2016;1:602-606. Olishova OYu. Efficacy of systemic retinoids for acne. *Rus med zhur. Dermatol*. 2016;1:602-606. (In Russ.).
  25. Самцов А.В., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Кохан М.М. Ключевые моменты успешной терапии изотретиноином: мнение экспертов. *Эфф фармакотер*. 26/2016. Дерматовенерология и дерматокосметология. № 3:46-50. Samtsov AV, Araviyskaya YeR, Bakulev AL, Kokhan MM. Key Points in Successful Isotretinoin Therapy: Expert Opinion. *Eff farmakoter*. 26/2016. Dermatovenerol dermatokosmetol. 3:46-50. (In Russ.).
  26. Самцов А.В., Горбунов Ю.Г. Изотретиноин в лечении розацеа. *Вестн дерматол венерол*. 2012;4(4):102-104. Samtsov AV, Gorbunov YuG. Isotretinoin in the treatment of rosacea. *Vestn dermatol venerol*. 2012;4(4):102-104. (In Russ.).
  27. Сирмайс Н.С., Устинов М.В., Киселева Л.Ф. Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа. *Клин дерматол венерол*. 2012;10(3):78-82. Sirmays NS, Ustinov MV, Kiseleva LF. Comparative clinical efficacy of up-to-date therapeutic modalities for low-grade forms of rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(3):78-82. (In Russ.).
  28. Соркина И.Л., Родионова Е.Е., Буткалюк А.Е. и др. Опыт применения изотретиноина в терапии розацеа. *Клин дерматол венерол*. 2012;10(6):39-41. Sorkina IL, Rodionova YeYe, Butkalyuk AYе. et al. Experience with isotretinoin used in therapy for rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(6):39-41. (In Russ.).
  29. Дворянкова Е.В., Сергеева И.Г., Коротаяева Н.В., Агафонова Е.Е., Корсунская И.М. Ретиноиды в комплексной терапии хронических дерматозов. *Клин дерматол венерол*. 2012;10(4):58-60. Dvoryankova YeV, Sergeeva IG, Korotayeva NV, Agafonova YeYe, Korsunskaya IM. Retinoids in the treatment of chronic dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(4):58-60. (In Russ.).

Поступила в редакцию 29.05.19

Received 29.05.19

Принята к печати 30.06.19

Accepted 30.06.19