

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv430315>

Научный обзор

## Что нового мы знаем об изотретиноине?

О.Ю. Олисова, А.В. Шепелева

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

С 1982 года произошла революция в лечении акне, когда впервые для данного заболевания был одобрен изотретиноин.

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) до сих пор остаётся наиболее эффективным средством для лечения акне. Системный ретиноид (производное витамина А) является единственным препаратом, действующим на все звенья патогенеза данного заболевания. Считается, что изотретиноин улучшает состояние кожи при акне путём понижения выработки кожного сала сальными железами, нормализации фолликулярной кератинизации и подавления роста актинобактерий *Cutibacterium acnes* (семейство Propionibacteriaceae) за счёт изменения фолликулярной среды и уменьшения воспаления.

Изотретиноин имеет доказанную высокую эффективность, отмечена также его хорошая переносимость, однако, как и любой лекарственный препарат, он имеет определённые побочные эффекты (дозозависимые и обратимые). Несмотря на то, что на протяжении почти сорока лет препарат широко используется в медицине, всё ещё существует неопределённость в отношении того, как лучше назначать данный препарат и какова длительность ремиссии.

Предлагаем вашему вниманию современную информацию о возможных побочных эффектах изотретиноина, обсуждаем пути их предотвращения и лечения.

**Ключевые слова:** акне; изотретиноин; технология Lidose; побочные эффекты.

### Для цитирования:

Олисова О.Ю., Шепелева А.В. Что нового мы знаем об изотретиноине? // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 3. С. 285–296. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv430315>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv430315>

Review

# What do we know about isotretinoin?

Olga Yu. Olisova, Anastasia V. Shepeleva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Acne treatment has been revolutionized since 1982 when isotretinoin was approved for the first time for the condition.

Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) is still the most effective treatment for acne. Systemic retinoid (a derivative of vitamin A) is the only drug acting on all links of the pathogenesis of this disease. Isotretinoin is believed to improve the condition of the skin in acne by reducing sebum production by the sebaceous glands, normalizing follicular keratinization and suppressing the growth of *Actinobacterium acnes* (Propionibacteriaceae family) by changing the follicular environment and reducing inflammation.

Despite being widely prescribed by doctors for almost forty years, there is still a lot of uncertainty about how best to prescribe this drug, how long the remission lasts, and what side effects there may be. Isotretinoin has been proven to be highly effective and well tolerated, but like any medicine, it also has certain side effects, but it should be understood that they are dose-dependent and reversible.

We provide up-to-date information on the possible side effects of isotretinoin and discuss ways to prevent and treat these side effects.

**Keywords:** acne; isotretinoin; Lidose technology; side effects.

## To cite this article:

Olisova OYu, Shepeleva AV. What do we know about isotretinoin? *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(3):285–296. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv430315>

Received: 10.04.2023

Accepted: 15.05.2023

Published: 26.05.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) до сих пор остаётся наиболее эффективным средством для лечения акне; является единственным препаратом, действующим на все звенья патогенеза данного заболевания. Считается, что изотретиноин улучшает состояние кожи при акне, уменьшая размер и выработку кожного сала сальными железами, нормализуя фолликулярную кератинизацию, подавляя рост *Cutibacterium acnes* (ранее — *Propionibacterium acnes*) за счёт изменения фолликулярной среды и уменьшения воспаления [1].

## ИЗОТРЕТИНОИН: РЕВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ

### Эффекты и механизмы действия изотретиноина

Недавние исследования продемонстрировали механизмы, посредством которых изотретиноин оказывает своё себосупрессивное действие. Было высказано предположение, что 13-цис-ретиноевая кислота проявляет свою активность в отношении себоцитов, действуя как пролекарство, которое подвергается внутриклеточной изомеризации до полного превращения в транс-ретиноевую кислоту (all-trans retinoic acid, ATRA) и связывается с рецепторами ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor, RAR) [2].

Изотретиноин оказывает также комедолитическое действие, уменьшает размер сальных желёз (до 90%) и подавляет выработку кожного сала, что в свою очередь приводит к снижению роста *C. acnes* и их способности вызывать воспаление. В ходе терапии изотретиноином пустулы обычно исчезают первыми, а комедоны регрессируют последними, причём высыпания на лице и плечах, как правило, быстрее реагируют на изотретиноин, чем поражения на туловище [1].

Себосупрессивный эффект изотретиноина, согласно результатам недавних исследований, проявляется через механизм, не зависящий от рецепторов ретиноевой кислоты, вызывая остановку клеточного цикла и индуцируя апоптоз в себоцитах SEB-1 [3]. Апоптоз

себоцитов может быть опосредован повышенной индукцией ключевых генов, включая фактор некроза опухоли. Лиганд, индуцирующий апоптоз (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), а также ген липокалина 2 (lipocalin-2, LCN2) кодируют липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) [4, 5]. Остановка клеточного цикла может быть опосредована индукцией фактора транскрипции FOXO1 (forkhead box protein O1) [6], который подавляет пролиферацию первичных кератиноцитов человека, усиливая их дифференцировку и апоптоз [7].

Уменьшение количества *C. acnes* происходит в результате снижения скорости экскреции кожного сала и, возможно, за счёт уменьшения размера сально-волосяной единицы и ослабления последующего воспалительного цитокинового ответа на *C. acnes* [8]. Противовоспалительный эффект может проявляться также вследствие ингибирования хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов [9], в том числе за счёт снижения проматриксной металлопротеиназы-9 и матриксной металлопротеиназы-13 в кожном сале [10].

### Показания и противопоказания к применению изотретиноина

Нередко изотретиноин сравнивают по эффективности с системными антибиотиками, которые назначаются чаще всего в практике врача-дерматолога, однако это не соответствует действительности (табл. 1) [11]. Влияя на все звенья патогенеза, изотретиноин играет ключевую роль в лечении акне.

Показания к применению изотретиноина включают акне тяжёлой, а также резистентной к лечению умеренной степени тяжести; акне с формированием рубцов или вызывающие психологические расстройства [12]. Препарат рекомендуется в качестве терапии первой линии для очень тяжёлых (кистозных и конглобатных) степеней акне [13], однако его всё чаще используют в лечении менее тяжёлых форм, особенно у взрослых женщин [14].

Решение о приёме изотретиноина должно приниматься лечащим врачом совместно с пациентом после обсуждения альтернативных вариантов лечения, а также с учётом тяжести заболевания, ответа на предыдущую терапию, наличия или вероятности образования рубцов,

**Таблица 1.** Влияние системных препаратов на основные патогенетические факторы

**Table 1.** The effect of systemic drugs on the main pathogenetic factors

Препараты	Повышенная продукция кожного сала	Фолликулярный гиперкератоз	Избыточная бактериальная колонизация	Воспаление
Антибиотики	-	-	++	+
Изотретиноин	+++	++	+	++
Антиандрогены	++	-	-	-

влияния болезни на качество жизни пациента. Не стоит забывать и о возможных побочных эффектах, поэтому всегда нужно взвешивать соотношение риска и пользы и в каждом конкретном случае подбирать индивидуальное лечение [14].

К сожалению, по-прежнему существует мнение врачей, что изотретиноин назначается в самом крайнем случае из-за его побочных эффектов, однако в настоящее время именно изотретиноин является препаратом выбора для лечения тяжёлых форм акне.

Абсолютных противопоказаний немного: беременные или пациентки, планирующие беременность; повышенная чувствительность к изотретиноину или ингредиентам препарата; гипервитаминоз А. Среди относительных противопоказаний указаны период грудного вскармливания, а также значительные лейкопения, гиперлипидемия и дисфункция печени. Кроме того, нежелательно назначать изотретиноин совместно с антибиотиками тетрациклиновой группы.

### Подходы и рекомендации по дозированию изотретиноина: технология Lidose

В настоящее время в нашей стране очень широко используется и хорошо себя зарекомендовал системный изотретиноин по инновационной технологии Lidose (Акнекутан). Как известно, изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям и не усваивается полностью в пищеварительном тракте. Увеличивая растворённую фракцию изотретиноина, можно увеличить его усвояемость в пищеварительном тракте. Технология Lidose заключается в добавлении в состав каждой капсулы препарата Акнекутан двух дополнительных компонентов (Гелюцир и Спан), благодаря которым увеличивается растворённая фракция изотретиноина в каждой капсуле, и Акнекутан более полно усваивается в пищеварительном тракте относительно обычной формы изотретиноина. Биодоступность увеличивается на 20% по сравнению с обычной формой изотретиноина, что и позволяет уменьшить количество действующего вещества в каждой капсуле, так как количество «работающего» изотретиноина полностью соответствует таковому в оригинальном препарате. Таким образом, биоэквивалентность Акнекутана соответствует оригинальному изотретиноину, что позволяет улучшить переносимость препарата и тем самым снизить риск побочных эффектов путём уменьшения на 20% общего количества применяемого ретиноида без ущерба для терапевтической эффективности препарата.

Исходя из отечественных и зарубежных рекомендаций, изотретиноин назначается в суточной дозе 0,5–1 мг/кг на фиксированный период времени, при этом уровни убедительности рекомендаций и достоверности

доказательств самые высокие — А1 [14]. Считается, что такие жёсткие рекомендации по назначению устарели и нуждаются в изменении, учитывая, что аналогичные клинические результаты могут быть достигнуты с более низкими дозами без необходимости стремления к определённой кумулятивной дозе. Преимуществом последнего подхода является снижение дозозависимых побочных эффектов изотретиноина и стоимости лечения [15].

### Фармакокинетика и побочные эффекты изотретиноина

Существенным препятствием для назначения изотретиноина являются опасения относительно профиля его побочных эффектов. Например, дозозависимые кожно-слизистые побочные эффекты изотретиноина хорошо известны и легко поддаются лечению, особенно при использовании более низких доз.

Возможная связь с депрессией привлекла широкое внимание средств массовой информации и является источником беспокойства для многих пациентов и их членов семьи, но данные проспективных исследований и недавних метаанализов обнадеживают. Кроме того, как у пациентов, так и врачей существует большая путаница в отношении возможной связи с воспалительными заболеваниями кишечника, тератогенностью, изменениями показателей крови.

Далее предлагаем обновлённую информацию о доказанных побочных эффектах изотретиноина и обсуждаем практические стратегии по предотвращению и лечению этих побочных эффектов.

Изотретиноин, хотя и является хорошо переносимым препаратом, но, как и любое лекарственное средство, имеет определённый спектр побочных эффектов. Однако стоит понимать, что многие эффекты, в частности сухость кожи и слизистых оболочек, довольно предсказуемы и зависят от дозы.

Большинство распространённых побочных эффектов редко требуют прекращения терапии и в большинстве случаев проходят спонтанно сразу после прекращения лечения.

Среди наиболее часто встречающихся побочных эффектов (у 90–100% больных, принимающих изотретиноин) можно выделить сухость кожи, хейлит, сухость слизистых оболочек носа и глаз. Это связано со снижением выработки кожного сала и толщины рогового слоя, изменением кожного барьера<sup>1</sup>. Данные явления всегда нивелируются с помощью корригирующей терапии (увлажняющие кремы или бальзамы для сухой/очень сухой кожи; препараты искусственной слезы, при необходимости отказ от ношения контактных линз; увлажняющие спреи со смягчающим компонентом для слизистой оболочки носа; гигиеническая помада, бальзам или крем

<sup>1</sup> Highlights of prescribing information [Интернет]. These highlights do not include all the information needed to use ABSORICA/ABSORICA LD safely and effectively. See full prescribing information for ABSORICA/ABSORICA LD. Режим доступа: [https://www.absorica.com/pdfs/Absorica\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.absorica.com/pdfs/Absorica_Prescribing_Information.pdf).

для губ) и служат определённым признаком «работы» препарата.

Чаще всего пациенты отказываются от изотретиноина из-за его тератогенного эффекта. Бытует миф, что после курса системных ретиноидов у пациентов появляется высокая вероятность рождения ребёнка с уродствами. Гипотеза, объясняющая тератогенность, заключается в увеличении апоптоза клеток нервного гребня за счёт сверхэкспрессии гена *p53*, который является проапоптотическим транскрипционным фактором [14, 16]. Важно подчеркнуть, что риска для будущих беременностей по завершении курса лечения нет, однако использование изотретиноина во время беременности в 20–30% случаев может привести к врождённым аномалиям у детей [17], в число которых входят нарушения центральной нервной системы, сердечно-сосудистые и черепно-лицевые дефекты, аномалии тимуса и некоторые другие, такие как редукция конечностей, определяемая как акутановая эмбриопатия [16]. Предыдущие исследования показали, что 18–22% беременностей, подвергшихся воздействию изотретиноина, заканчивались самопроизвольным абортom. Хотя данные ограничены, считается, что плод, подвергшийся воздействию изотретиноина, но родившийся без врождённых дефектов, в более позднем возрасте имеет задержку нейрораспологического развития [14].

Важно отметить, что ретиноиды выводятся из организма путём метаболической трансформации в печени и экскреции желчью, при этом период полувыведения изотретиноина составляет в среднем 19 часов, и даже при длительном приёме препарата признаков его кумуляции не наблюдается [18]. Тем не менее всем пациентам перед лечением необходимо сдать тест на беременность, а тем, кому был назначен изотретиноин, необходимо соблюдать двойной метод контрацепции в течение 1 месяца до начала терапии препаратом, весь период лечения, а также в течение 1 месяца по окончании терапии.

Известно, что изотретиноин, как и другие ретиноиды, влияет на уровень липидов в сыворотке крови. Недавние масштабные исследования показали, что уровни липидов редко превышают вдвое верхнюю границу нормы и редко бывают настолько значительными, чтобы потребовалось прекращение терапии [18, 19]. Наиболее значительное повышение уровня липидов наблюдалось у пациентов с уже повышенными исходными лабораторными показателями [19]. Показатели часто возвращаются к исходным уровням в течение 1 месяца после прекращения приёма изотретиноина [6].

В недавнем исследовании изучалось наличие полиморфизма гена *rs7799039*, который кодирует лептин, участвующий в метаболизме липидов кожного сала. После обследования 200 пациентов до и после приёма перорального изотретиноина был сделан вывод, что существует связь между наличием генотипа *rs7799039* СС

и более низким изменением процентного содержания липопротеидов низкой плотности и триглицеридов после лечения. Это означает, что лабораторные изменения могут иметь генетическую основу [20].

Известно также, что изотретиноин повышает уровень ферментов печени в сыворотке крови приблизительно у 15–20% пациентов. Эти уровни обычно незначительны и нормализуются, как правило, в течение нескольких недель, несмотря на продолжение лечения [21–24]. Редко развиваются изменения функции печени, если они не проявляются в течение первых 2 месяцев [25]. Если функция печени до лечения была в норме, риск заболеваний печени низкий, но опять же не исключает повышения уровня печёночных ферментов.

Перед началом лечения изотретиноином пациенты должны придерживаться хорошо сбалансированной диеты с низким содержанием холестерина и жиров и минимальным потреблением алкоголя. Те же меры рекомендуются для предотвращения повышения лабораторных показателей печени и липидов [26].

Было доказано, что пищевые добавки уменьшают некоторые побочные эффекты изотретиноина. Одно исследование показало, что употребление рыбьего жира (2,6 г эйкозапентаеновой кислоты и 2,4 г докозагексаеновой кислоты в течение 8 недель) снижает уровень триглицеридов на 70% и холестерина на 45%, в то время как уровень липопротеидов высокой плотности остаётся неизменным [27]. Использование этих пищевых добавок может быть простым способом лечения данных побочных эффектов, позволяя пациенту оставаться на эффективной дозе изотретиноина [28].

Среди глазных побочных эффектов, кроме сухости глаз, встречаются кератит, блефароконъюнктивит, плохая переносимость контактных линз, усиление колонизации *Staphylococcus aureus* [27] и светобоязнь [24]. Наиболее неприятными побочными эффектами со стороны глаз являются потеря адаптации к темноте и потеря цветового зрения. Изменения цветовосприятия и в большинстве случаев куриная слепота проходят после прекращения приёма препарата, однако известны редкие случаи необратимой потери ночного зрения [25, 29], что, по-видимому, является идиосинкразической потерей и не связано с кумулятивной дозой, поскольку о ней сообщалось как при терапии низкими, так и высокими дозами изотретиноина [30, 31]. Механизм потери ночного зрения, вероятно, связан с ингибированием ретинолдегидрогеназы глаза, что снижает количество зрительного хромофора 11-цис-ретинала [32]. В целом, подавляющее большинство глазных заболеваний разрешается после завершения курса изотретиноина. Обычно нет необходимости прекращать приём препарата из-за побочных эффектов со стороны глаз, хотя может потребоваться снижение суточной дозы. Пациенты с ранее существовавшими проблемами не являются идеальными кандидатами для лечения изотретиноином [33].

Среди обсуждаемых вопросов — развитие депрессии, суицидальные попытки и даже суицид. Так, качественный анализ когортных исследований и исследований случай-контроль, а также рандомизированного контролируемого исследования психических расстройств, связанных с приёмом изотретиноина, обнаружил только одно ретроспективное исследование, в котором утверждалось, что такая связь может существовать [34]. Ретиноиды жирорастворимы и проникают через гематоэнцефалический барьер. Изотретиноин может снижать нейрогенез в гиппокампе и/или изменять экспрессию компонентов серотонинергической системы, уменьшая их сигнализацию [35]. Однако различные последующие исследования, в том числе опубликованные психиатрами, никогда не подтверждали повышенный риск этих состояний [36–47]. Напротив, уменьшение признаков депрессии по сравнению с местной терапией последовательно демонстрировалось после перорального применения изотретиноина.

Хотя ретиноидные рецепторы присутствуют в головном мозге, и было показано влияние ретиноидов на дофаминовые системы, также не существует объяснимого биологического механизма, поддерживающего связь между изотретиноином и депрессивными симптомами [48]. Целесообразно обследовать всех пациентов, получающих изотретиноин и планирующих лечение данным препаратом, на наличие симптомов депрессии. При обнаружении депрессивных симптомов при необходимости пациент может быть проконсультирован психиатром.

Установлено, что изотретиноин может влиять на гомеостаз мышц и костей при использовании у детей более высоких суточных доз (>1 мг/кг) в течение длительного периода (более 2 лет), однако общая доза никогда не бывает такой высокой при лечении акне. Таким образом, отсутствует риск серьёзного неблагоприятного воздействия на опорно-двигательный аппарат, в том числе преждевременного закрытия эпифизов при лечении акне [49].

Миалгии (такие как боль в пояснице) и артралгии могут возникать при приёме изотретиноина (у 50% пациентов, особенно при повышенных физических нагрузках). Синдромы редко бывают тяжёлыми, и их можно лечить противовоспалительными средствами, однако при сильной или некупируемой боли лечение следует прекратить. Обнаружено, что приблизительно у 15–50% пациентов с миалгией, принимающих изотретиноин, повышен уровень креатинфосфокиназы, не являющейся патогномоничной для миалгии, вызванной изотретиноином, поэтому контроль уровня фермента не показан, если нет сильной мышечной боли [50]. Всем пациентам, принимающим изотретиноин, следует избегать интенсивных физических нагрузок на протяжении всего курса лечения.

Недавно появились работы о связи приёма системного изотретиноина с воспалительными заболеваниями

кишечника. По результатам двух исследований и метаанализа, не найдено доказательств связи между пероральным приёмом препарата и воспалительными заболеваниями кишечника [51, 52], тем не менее повышенный риск воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с акне задокументирован. Это вызвано заболеванием и/или применением антибиотиков, в основном циклина, в качестве сопутствующих факторов [53–55]. Непропорциональное количество сообщений об этой ассоциации, поступивших от юристов и сотрудников Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (87 против 3,6%), по сравнению с другими препаратами вызвало дискуссию о реальном воздействии препарата [56]. Таким образом, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе не являются противопоказанием к применению изотретиноина. Кроме того, одно ретроспективное исследование показало отрицательную корреляцию, т.е. снижение риска воспалительных заболеваний кишечника при приёме препарата, вероятно, связанное с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, путём регуляции баланса ответов Th1/Th2 и подавления чрезмерной экспрессии toll-like рецепторов (TLR) [57].

### **Длительность ремиссии и вероятность рецидивов после курса изотретиноина**

Одним из наиболее волнующих пациентов вопросов является длительность ремиссии и вероятность возникновения рецидивов после полноценного курса изотретиноина. Как показывают наш опыт и научные работы отечественных и зарубежных коллег, рецидивы возникают в основном в течение первых двух лет после отмены препарата [58, 59]. Имеются также данные, что в среднем рецидив наступает через 10 месяцев после завершения курса лечения [60].

Несмотря на то, что изотретиноин — очень эффективный препарат, существуют факторы, предсказывающие медленную реакцию на него. Медленно реагирующими пациентами считаются те, которые спустя 6 месяцев приёма изотретиноина всё ещё имеют значительные активные высыпания. Наличие закрытых комедонов, и в частности множественных макрокомедонов, предрасполагает к более медленному ответу на изотретиноин [61–63].

В различных исследованиях было показано, что рецидивы чаще возникали у пациентов с кумулятивной дозой ниже 120 мг/кг, низкой суточной дозой и ярко выраженной себореей. На развитие рецидива заболевания влияют такие факторы, как отмена препарата до достижения как минимум 90% регресса высыпаний, продолжительность и тяжесть акне, высыпания на коже туловища и отягощённый семейный анамнез, гиперандрогения (в 70% случаев), синдром поликистозных яичников и другие эндокринные нарушения (аденома гипофиза, опухоли надпочечников, заболевания

щитовидной железы), курение, стресс, низкокалорийная диета [59, 60, 64–69]. Исследования последних лет показали, что рецидив не зависит от кумулятивной дозы, именно поэтому на сегодняшний день нет однозначного мнения о факторах, влияющих на рецидив [70], вместе с тем вероятность рецидива заболевания значительно возрастает при применении низких доз, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем [67].

Для предотвращения рецидивов у пациентов с акне, применяющих пероральный изотретиноин, большое значение имеет продолжение терапии до полного клинического улучшения и её продление ещё как минимум на месяц независимо от кумулятивной дозы [67, 71].

Для снижения риска рецидивов рекомендована местная поддерживающая терапия ретиноидами, назначаемая после лечения изотретиноином. Так, в недавних исследованиях адапален 0,1% гель или адапален 0,1% / бензоилпероксид 2,5% комбинированный гель использовали 1 раз в день в течение как минимум 3 месяцев после завершения приёма изотретиноина, что значительно снизило число рецидивов [58, 60, 72–76].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, базируясь на данных многочисленных современных исследований, с уверенностью можно говорить об эффективности системного изотретиноина и, в частности, изотретиноина по инновационной технологии Lidose (Акнекутан). Побочные эффекты в подавляющем большинстве носят кратковременный характер, регрессируют после окончания лечения, нивелируются или вовсе могут отсутствовать при выполнении определённых рекомендаций при лечении изотретиноином.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thielitz A., Krautheim A., Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne // *Dermatol Ther.* 2006. Vol. 19, N 5. P. 272–279. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00084.x
2. Tsukada M., Schroder M., Roos T.C., et al. 13-Cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intra-cellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors // *J Invest Dermatol.* 2000. Vol. 115, N 2. P. 321–327. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00066.x
3. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-Cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes // *J Invest Dermatol.* 2006. Vol. 126, N 10. P. 2178–2189. doi: 10.1038/sj.jid.5700289
4. Nelson A.M., Cong Z., Gilliland K.L., Thiboutot D.M. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells // *Br J Dermatol.* 2011. Vol. 165, N 3. P. 526–533. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10392.x
5. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

**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 статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности работы, подготовка и написание текста статьи; А.В. Шепелева — написание текста статьи, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The work was not supported by an external sources of funding.

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

**Authors' contribution.** The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, 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. Olisova — the concept and design of the study, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the work, preparation and writing an article; A.V. Shepeleva — writing the text of the article, analyzed data, literature review.

of human sebaceous gland cells // *J Clin Invest.* 2008. Vol. 118, N 4. P. 1468–1478. doi: 10.1172/JCI33869

6. Melnik B.C. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity // *Acta Derm Venereol.* 2017. Vol. 97, N 2. P. 173–181. doi: 10.2340/00015555-2535

7. Shi G., Liao P.Y., Cai X.L., et al. FoxO1 enhances differentiation and apoptosis in human primary keratinocytes // *Exp Dermatol.* 2018. Vol. 27, N 11. P. 1254–1260. doi: 10.1111/exd.13775

8. King K., Jones D.H., Daltrey D.C., Cunliffe W.J. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population // *Br J Dermatol.* 1982. Vol. 107, N 5. P. 583–590. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00410.x

9. 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

10. Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin // *J Invest Dermatol.* 2005. Vol. 125, N 4. P. 673–684. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23848.x
11. Zouboulis C.C., Korge B., Akamatsu H., et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro // *J Invest Dermatol.* 1991. Vol. 96, N 5. P. 792–797. doi: 10.1111/1523-1747.ep12471782
12. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* 2016. Vol. 74, N 5. P. 945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
13. Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne // *J Am Acad Dermatol.* 2018. Vol. 78. P. S1–23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
14. Fallah H., Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: Practical prescribing // *Int J Dermatol.* 2021. Vol. 60, N 4. P. 451–460. doi: 10.1111/ijd.15089
15. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. 20 с.
16. On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates // *Dermatol Ther.* 2013. Vol. 26, N 5. P. 377–389. doi: 10.1111/dth.12084
17. Choi J.S., Koren G., Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy // *CMAJ.* 2013. Vol. 185, N 6. P. 508. doi: 10.1503/cmaj.113-2112
18. Wijesinghe V.N., Farouk I.A., Zabidi N.Z., et al. Current vaccine approaches and emerging strategies against herpes simplex virus (HSV) // *Expert Rev Vaccines.* 2021. Vol. 20, N 9. P. 1077–1096. doi: 10.1080/14760584.2021.1960162
19. Bagatin E., Costa C.S. The use of isotretinoin for acne: An update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020. Vol. 13, N 8. P. 885–897 doi: 10.1080/17512433.2020.1796637
20. Melnik B.C. Overexpression of p53 explains isotretinoin's teratogenicity // *Exp Dermatol.* 2018. Vol. 27, N 1. P. 91–93. doi: 10.1111/exd.13420
21. Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., et al. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review // *Dermatol Ther.* 2017. Vol. 30, N 4. P. e12483. doi: 10.1111/dth.12483
22. Tkachenko E., Singer S., Sharma P., et al. US food and drug administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin // *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155, N 10. P. 1175–1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1388
23. Sladden M.J., Harman K.E. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? // *Arch Dermatol.* 2007. Vol. 143, N 9. P. 1187–1188. doi: 10.1001/archderm.143.9.1187
24. Zane L.T., Leyden W.A., Marqueling A.L., et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris // *Arch Dermatol.* 2006. Vol. 142, N 8. P. 1016–1022. doi: 10.1001/archderm.142.8.1016
25. Ertam I., Alper S., Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? // *J Dermatol Treat.* 2006. Vol. 17, N 4. P. 214–216. doi: 10.1080/09546630600838359
26. Barth J.H., MacDonald-Hull S.P., Mark J., et al. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: A re-evaluation of the need for the measurements of plasma lipids and liver function tests // *Br J Dermatol.* 1993. Vol. 129, N 6. P. 704–707. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03336.x
27. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin // *Am Acad Dermatol.* 2001. Vol. 45, N 5. P. S188–S194. doi: 10.1067/mjd.2001.113719
28. Khabour O.F., Alzoubi K.H., Firoz A.S., et al. Association between leptin gene rs7799039 polymorphism and lipid profile changes induced by isotretinoin treatment in acne patients // *Ther Clin Risk Manag.* 2018. N 14. P. 949–954. doi: 10.2147/TCRM.S165712
29. Bozkurt B., Irkec M.T., Atakan N., et al. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin // *Eur J Ophthalmol.* 2002. Vol. 12, N 3. P. 173–176. doi: 10.1177/112067210201200316
30. Fraunfelder F.W. Ocular side effects associated with isotretinoin // *Drugs Today.* 2004. Vol. 40, N 1. P. 23–27. doi: 10.1358/dot.2004.40.1.799435
31. Maclean H., Wright M., Choi D., et al. Abnormal night vision with isotretinoin therapy for acne // *Clin Exp Dermatol.* 1995. Vol. 20, N 1. P. 86. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb01297.x
32. Mollan S.P., Woodcock M., Siddiqi R., et al. Does the use of isotretinoin rule out a career in flying? // *Br J Ophthalmol.* 2006. Vol. 90, N 8. P. 957–959. doi: 10.1136/bjo.2006.092833
33. Halpagi P., Grigg J., Klistorner A., et al. Night blindness following low dose isotretinoin // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007. Vol. 22, N 7. P. 893–894. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02495.x
34. Fraunfelder F.T., Fraunfelder F.W., Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage // *Am J Ophthalmol.* 2001. Vol. 132, N 3. P. 299–305. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01024-8
35. Danby F.W. Night blindness. Vitamin A deficiency, and isotretinoin psychotoxicity // *Dermatol Online J.* 2003. Vol. 9, N 5. P. 30.
36. 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
37. Azoulay L., Blais L., Koren G., et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: A case-crossover study // *J Clin Psychiatry.* 2008. Vol. 69, N 4. P. 526–532. doi: 10.4088/jcp.v69n0403
38. Bremner J.D., Shearer K.D., McCaffery P.J. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association // *J Clin Psychiatry.* 2012. Vol. 73, N 1. P. 37–50. doi: 10.4088/JCP.10r05993
39. Huang Y.C., Cheng Y.C. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: A systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 76, N 6. P. 1068–1076. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028
40. Cohen J., Adams S., Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort // *Can J Clin Pharmacol.* 2007. Vol. 14, N 2. P. e227–233.
41. Marqueling A.L., Zane L.T. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: A systematic review // *Semin Cutan Med Surg.* 2005. Vol. 24, N 2. P. 92–102. doi: 10.1016/j.sder.2005.04.003
42. Oliveira J.M., Sobreira G., Velosa J., et al. Association of isotretinoin with depression and suicide: A review of current literature // *J Cutan Med Surg.* 2018. Vol. 22, N 1. P. 58–64. doi: 10.1177/1203475417719052
43. Suarez B., Serrano A., Cova Y., et al. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week



- study // *World J Psychiatry*. 2016. Vol. 6, N 2. P. 136–142. doi: 10.5498/wjp.v6.i1.136
44. Sundstrom A., Alfredsson L., Sjolín-Forsberg G., et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: Retrospective Swedish cohort study // *Br Med J*. 2010. N 341. P. c5812. doi: 10.1136/bmj.c5812
45. Ludot M., Mouchabac S., Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risk // *World J Psychiatry*. 2015. Vol. 5, N 2. P. 222–227. doi: 10.5498/wjp.v5.i2.222
46. Kaymak Y., Taner E., Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents // *Int J Dermatol*. 2009. Vol. 48, N 1. P. 41–46. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x
47. Marron S.E., Tomas-Aragones L., Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin // *Acta Derm Venereol*. 2013. Vol. 93, N 6. P. 701–706. doi: 10.2340/00015555-1638
48. Bertha E.A., Balázs J. Subthreshold depression in adolescence: A systematic review // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013. Vol. 22, N 10. P. 589–603. doi: 10.1007/s00787-013-0411-0
49. McGrath E.J., Lovell C.R., Gillison F., et al. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163, N 6. P. 1323–1329. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10060.x
50. Thiboutot D., Zaenglein A. Isotretinoin and affective disorders: Thirty years later // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 68, N 4. P. 675–676. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.023
51. Bremner J.D., Fani N., Ashraf A., et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin // *Am J Psychiatry*. 2005. Vol. 162, N 5. P. 983–991. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.983
52. Tekin N.S., Ozdolap S., Sarikaya S., et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne // *Int J Dermatol*. 2008. Vol. 47, N 6. P. 622–625. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03534.x
53. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne // *Int J Dermatol*. 2008. Vol. 47, N 4. P. 398–401. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03491.x
54. Lee S.Y., Jamal M.M., Nguyen E.T. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 28, N 2. P. 210–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000000496
55. Etmann M., Bird S.T., Delaney J.A., et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: A nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data // *JAMA Dermatol*. 2013. Vol. 149, N 2. P. 216–220. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1344
56. Nagler A.R., Milam E.C., Orlov S.J. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 74, N 2. P. 273–279. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.046
57. Margolis D.J., Fanelli M., Hoffstad O., et al. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105, N 12. P. 2610–2616. doi: 10.1038/ajg.2010.303
58. Truchuelo M.T., Vitale M.A., Bettoli V., Estebananz J.L. Acne relapses and maintenance therapy: An update on definition and prevention // *Sci J Clin Res Dermatol*. 2017. Vol. 2, N 1. P. 18–27.
59. 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.
60. Saadet D.E. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris // *Dermatologic Therapy*. 2021. Vol. 34, N 6. P. e15109. doi: 10.1111/dth.15109
61. Lee T.W., Russell L., Deng M., et al. Association of doxycycline use with the development of gastroenteritis, irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Australians deployed abroad // *Intern Med J*. 2013. Vol. 43, N 8. P. 919–926. doi: 10.1111/imj.12179
62. Stobaugh D.J., Deepak P., Ehrenpreis E.D. Alleged isotretinoin-associated inflammatory bowel disease: Disproportionate reporting by attorneys to the food and drug administration adverse event reporting system // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 69, N 3. P. 393–398. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.031
63. Rashtak S., Khaleghi S., Pittelkow M.R., et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease // *JAMA Dermatol*. 2014. Vol. 150. P. 1322–1326.
64. Lehucher-Ceyrac D., De La Salmoniere P., Chastang C., Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: Results from a cohort of 237 patients // *Dermatology*. 1999. Vol. 198, N 3. P. 278–283. doi: 10.1159/000018130
65. Layton A. The use of isotretinoin in acne // *Dermatoendocrinol*. 2009. Vol. 1, N 3. P. 162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
66. Clark S.M., Goulden V., Cunliffe W.J. The management of acne patients who respond slowly to oral isotretinoin // *Br J Dermatol*. 1996. Vol. 135, Suppl. 47. P. 20.
67. Zouboulis C.C. The truth behind this undeniable efficacy-recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with Oral isotretinoin // *Dermatology*. 2006. Vol. 212, N 2. P. 99–100. doi: 10.1159/000090646
68. Kadir G.A., Erdogan F.G., Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: Efficacy and determinants of relapse // *Int J Dermatol*. 2013. Vol. 52, N 3. P. 371–376. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05691.x
69. Azoulay L., Oraichi D., Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: A nested case-control study // *Br J Dermatol*. 2007. Vol. 157, N 6. P. 1240–1248. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08250.x
70. Quéreux G., Volteau C., N’Guyen J.M., Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin // *Dermatology*. 2006. Vol. 212, N 2. P. 168–76. doi: 10.1159/000090658
71. Bettoli V., Borghi A., Zauli S., et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: Efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature // *Dermatology*. 2013. Vol. 227, N 2. P. 97–102. doi: 10.1159/000350820
72. Truchuelo M.T., Jiménez N., Mavura D., Jaen P. Assessment of the efficacy and safety of a combination of 2 topical retinoids (RetinSphere) in maintaining post-treatment response of acne to oral isotretinoin // *Actas Dermosifiliogr*. 2015. Vol. 106, N 2. P. 126–132. doi: 10.1016/j.ad.2014.09.001
73. Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А., Олисова О.Ю., и др. Об использовании малых доз Роаккутана при лечении акне // *Пластическая хирургия и косметология*. 2012. № 1. С. 132–140.

**74.** Borghi A., Mantovani L., Minghetti S., et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: Efficacy in achieving stable remission // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011. Vol. 25, N 9. P. 1094–1098. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03933.x

**75.** Vender R., Vender R. Double-blinded, vehicle-controlled proof of concept study to investigate the recurrence of inflammatory and

non-inflammatory acne lesions using tretinoin gel (microsphere) 0.04% in male patients after oral isotretinoin use // *Dermatol Res Pract.* 2012. Vol. 2012. P. 736532. doi: 10.1155/2012/736532

**76.** Gollnick H., Abanmi A.A., Al-Enezi M., et al. Managing acne in the Middle East: Consensus recommendations // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 31, Suppl. 7. P. 4–35. doi: 10.1111/jdv.14491

## REFERENCES

- Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):272–279. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00084.x
- Tsukada M, Schroder M, Roos TC, et al. 13-Cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intra-cellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoic acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):321–327. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00066.x
- Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-Cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126(10):2178–2189. doi: 10.1038/sj.jid.5700289
- Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):526–533. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10392.x
- Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1468–1478. doi: 10.1172/JCI33869
- Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):173–181. doi: 10.2340/00015555-2535
- Shi G, Liao PY, Cai XL, et al. FoxO1 enhances differentiation and apoptosis in human primary keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2018;27(11):1254–1260. doi: 10.1111/exd.13775
- King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982;107(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00410.x
- 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
- Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):673–684. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23848.x
- Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 1991;96(5):792–797. doi: 10.1111/1523-1747.ep12471782
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
- Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:S1–23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
- Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: Practical prescribing. *Int J Dermatol.* 2021;60(4):451–460. doi: 10.1111/ijd.15089
- Federal clinical guidelines for the management of acne patients. Moscow: Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2020. 20 p. (In Russ).
- On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther.* 2013;26(5):377–389. doi: 10.1111/dth.12084
- Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ.* 2013;185(6):508. doi: 10.1503/cmaj.113-2112
- Wijesinghe VN, Farouk IA, Zabidi NZ, et al. Current vaccine approaches and emerging strategies against herpes simplex virus (HSV). *Expert Rev Vaccines.* 2021;20(9):1077–1096. doi: 10.1080/14760584.2021.1960162
- Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne: An update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(8):885–897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637
- Melnik BC. Overexpression of p53 explains isotretinoin's teratogenicity. *Exp Dermatol.* 2018;27(1):91–93. doi: 10.1111/exd.13420
- Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, et al. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther.* 2017;30(4):e12483. doi: 10.1111/dth.12483
- Tkachenko E, Singer S, Sharma P, et al. US food and drug administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA Dermatol.* 2019;155(10):1175–1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1388
- Sladden MJ, Harman KE. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol.* 2007;143(9):1187–1188. doi: 10.1001/archderm.143.9.1187
- Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1016–1022. doi: 10.1001/archderm.142.8.1016
- Ertam I, Alper S, Unal I, et al. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatol Treat.* 2006;17(4):214–216. doi: 10.1080/09546630600838359
- Barth JH, MacDonald-Hull SP, Mark J, et al. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: A re-evaluation of the need for the measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol.* 1993;129(6):704–707. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03336.x
- McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S188–S194. doi: 10.1067/mjd.2001.113719
- Khabour OF, Alzoubi KH, Firoz AS, et al. Association between leptin gene rs7799039 polymorphism and lipid profile changes

- induced by isotretinoin treatment in acne patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;(14):949–954. doi: 10.2147/TCRM.S165712
29. Bozkurt B, Irkec MT, Atakan N, et al. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(3):173–176. doi: 10.1177/112067210201200316
30. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with isotretinoin. *Drugs Today.* 2004;40(1):23–27. doi: 10.1358/dot.2004.40.1.799435
31. Maclean H, Wright M, Choi D, et al. Abnormal night vision with isotretinoin therapy for acne. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20(1):86. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb01297.x
32. Mollan SP, Woodcock M, Siddiqi R, et al. Does the use of isotretinoin rule out a career in flying? *Br J Ophthalmol.* 2006;90(8):957–959. doi: 10.1136/bjo.2006.092833
33. Halpagi P, Grigg J, Klistorner A, et al. Night blindness following low dose isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;22(7):893–894. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02495.x
34. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):299–305. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01024-8
35. Danby FW. Night blindness. Vitamin A deficiency, and isotretinoin psychotoxicity. *Dermatol Online J.* 2003;9(5):30.
36. 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
37. Azoulay L, Blais L, Koren G, et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: A case-crossover study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(4):526–532. doi: 10.4088/jcp.v69n0403
38. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(1):37–50. doi: 10.4088/JCP.10r05993
39. Huang YC, Cheng YC. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1068–1076. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028
40. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14(2):e227–233.
41. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: A systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24(2):92–102. doi: 10.1016/j.sder.2005.04.003
42. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, et al. Association of isotretinoin with depression and suicide: A review of current literature. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(1):58–64. doi: 10.1177/1203475417719052
43. Suarez B, Serrano A, Cova Y, et al. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry.* 2016;6(2):136–142. doi: 10.5498/wjp.v6.i1.136
44. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolin-Forsberg G, et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: Retrospective Swedish cohort study. *Br Med J.* 2010;(341):c5812. doi: 10.1136/bmj.c5812
45. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry.* 2015;5(2):222–227. doi: 10.5498/wjp.v5.i2.222
46. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):41–46. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x
47. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):701–706. doi: 10.2340/00015555-1638
48. Bertha EA, Balázs J. Subthreshold depression in adolescence: A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(10):589–603. doi: 10.1007/s00787-013-0411-0
49. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, et al. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1323–1329. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10060.x
50. Thiboutot D, Zaenglein A. Isotretinoin and affective disorders: thirty years later. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):675–676. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.023
51. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):983–991. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.983
52. Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S, et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 2008;47(6):622–625. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03534.x
53. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol.* 2008;47(4):398–401. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03491.x
54. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):210–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000000496
55. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: A nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):216–220. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1344
56. Nagler AR, Milam EC, Orlov SJ. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):273–279. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.046
57. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, et al. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2610–2616. doi: 10.1038/ajg.2010.303
58. Truchuelo MT, Vitale MA, Bettoli V, Estebarez JL. Acne relapses and maintenance therapy: An update on definition and prevention. *Sci J Clin Res Dermatol.* 2017;2(1):18–27.
59. Liu A, Yang DJ, Gerhardtstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: A retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(10):963–966.
60. Saadet DE. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. *Dermatologic Therapy.* 2021;34(6):e15109. doi: 10.1111/dth.15109
61. Lee TW, Russell L, Deng M, et al. Association of doxycycline use with the development of gastroenteritis, irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Australians deployed abroad. *Intern Med J.* 2013;43(8):919–926. doi: 10.1111/imj.12179
62. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Alleged isotretinoin-associated inflammatory bowel disease: Disproportionate reporting by attorneys to the food and drug administration adverse event

- reporting system. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):393–398. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.031
63. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol.* 2014;(150):1322–1326.
64. Lehucher-Ceyrac D, De La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology.* 1999;198(3):278–283. doi: 10.1159/000018130
65. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
66. Clark SM, Goulden V, Cunliffe WJ. The management of acne patients who respond slowly to oral isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1996;135(Suppl 47):20.
67. Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy-recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with Oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212(2):99–100. doi: 10.1159/000090646
68. Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: Efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):371–376. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05691.x
69. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: A nested case-control study. 2007;157(6):1240–1248. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08250.x
70. Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212(2):168–176. doi: 10.1159/000090658
71. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: Efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology.* 2013;227(2):97–102. doi: 10.1159/000350820
72. Truchuelo MT, Jiménez N, Mavura D, Jaen P. Assessment of the efficacy and safety of a combination of 2 topical retinoids (RetinSphere) in maintaining post-treatment response of acne to oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(2):126–132. doi: 10.1016/j.ad.2014.09.001
73. Akhtyamov SN, Arabian EA, Olisova OY, et al. On the use of low doses of Roaccutane in the treatment of acne. *Plastic Sur Cosmetol.* 2012;(1):132–140. (In Russ).
74. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: Efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1094–1098. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03933.x
75. Vender R, Vender R. Double-blinded, vehicle-controlled proof of concept study to investigate the recurrence of inflammatory and non-inflammatory acne lesions using tretinoin gel (microsphere) 0.04% in male patients after oral isotretinoin use. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:736532. doi: 10.1155/2012/736532
76. Gollnick H, Abanmi AA, Al-Enezi M, et al. Managing acne in the Middle East: Consensus recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl 7):4–35. doi: 10.1111/jdv.14491

## ОБ АВТОРАХ

### \* Шепелева Анастасия Владимировна;

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская,  
д. 4/1;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5251-5394>;  
e-mail: dr.shepelevaavl@gmail.com

**Олисова Ольга Юрьевна**, д-р мед. наук, профессор,  
чл.-корр. РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

### \* Anastasia V. Shepeleva;

address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991 Moscow,  
Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5251-5394>;  
e-mail: dr.shepelevaavl@gmail.com

**Olga Yu. Olisova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru