



Рахматов А.Б.

Республиканский научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

Обоснование применения системных ретиноидов в дерматологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.12.2025

Принята: 02.03.2026

Контакты: rakhmatov1953@gmail.com

Резюме

Приведены литературные данные о механизмах действия изотретиноина, исходя из патогенеза конкретного дерматоза, в частности вульгарных угрей. Представлены данные по расчетам суточной и курсовой доз изотретиноина, исключающих вероятность развития серьезных побочных явлений, наряду с получением выраженного терапевтического эффекта. Помимо лечения пациентов с вульгарными угрями, отмечены возможности использования системных ретиноидов при лечении таких дерматозов, как грибовидный микоз, псориаз, красный волосистой лишей Девержи, хронический гнойный гидраденит.

Ключевые слова: дерматология, акне вульгарные, диагностика, лечение, профилактика

Rakhmatov A.

Republican Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

Rationale for the Use of Systemic Retinoids in Dermatology

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.12.2025

Accepted: 02.03.2026

Contacts: rakhmatov1953@gmail.com

Abstract

Literature data describing the mechanisms of action of isotretinoin, its use, and its influence on the pathogenesis of acne are presented. In particular, dosage regimens of isotretinoin carefully selected to reduce the likelihood of serious adverse effects while providing a pronounced therapeutic effect. Along with the treatment of patients with vulgar acne, the possibilities of using systemic retinoids in the treatment of such dermatoses as mycosis

fungoides, psoriasis, pityriasis rubra pilaris (Devergies disease), and chronic suppurative hidradenitis are noted.

Keywords: dermatology, acne vulgaris, diagnostics, treatment, prevention

При многих хронических дерматозах активно используются в терапии системные кортикостероидные и цитостатические препараты, а также системные ароматические ретиноиды, которые за все эти годы были способны оказывать патогенетическое действие при данных заболеваниях, несмотря на возможность развития нежелательных побочных эффектов [1, 3, 7, 8, 13, 15]. Приверженность пациентов к лечению является ключевым фактором успешности терапии и позволяет существенно снизить риск развития осложнений от проводимого лечения и повысить его эффективность. Однако в условиях медицинской практики комплаентность пациентов с хроническими дерматозами и в том числе с акне остается на низком уровне и составляет от 40 до 60% в зависимости от метода лечения [32]. Проблема вульгарных угрей и сегодня не теряет своей актуальности [1, 6, 10, 20], так, данное заболевание охватывает большой пласт населения, тем более людей подросткового возраста, наиболее уязвимых в плане психосоматических нарушений. Нужно отметить, что под влиянием гормонов в пубертатном возрасте происходит стимуляция секреции сальных желез, изменение состава кожного сала, что приводит к пику проявления акне именно в этот период [1, 22]. Пик распространенности угревой болезни приходится на возраст 14–16 лет у девочек и 16–17 лет у мальчиков. К 18–20-летнему возрасту элементы сыпи регрессируют у большинства подростков, однако у 20% пациентов инволюция акне замедлена. Примерно у 10% пациентов высыпания сохраняются до 25–45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов составляет от 20 до 48% [23, 39].

Установлено, что в развитии акне большое значение имеют 4 основных фактора: патологический фолликулярный гиперкератоз, нарушение состава и продукции кожного сала, размножение *Cutibacterium acnes*, воспаление [9]. В последние годы отмечается участие в патогенезе акне Toll-подобных рецепторов (TLR), которые относятся к основным элементам системы врожденного иммунитета, способным различать *Cutibacterium acnes*. Основной компонент клеточной стенки *Cutibacterium acnes* – пептидогликан – активирует TLR на макрофагах кожи, что сопровождается повышением синтеза интерлейкинов IL-8 и IL-12 [37, 38, 40]. Следует подчеркнуть, что изотретиноин оказывает противовоспалительное действие за счет снижения уровня Toll-подобного рецептора-2 в моноцитах и ослабления последующего воспалительного цитокинового ответа на *Cutibacterium acnes*. Кроме того, данное лекарственное средство ингибирует хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, а также приводит к снижению содержания матриксной металлопротеиназы-9 и матриксной металлопротеиназы-13 в кожном сала [42].

Распространенность и значительное влияние угревой болезни на психоэмоциональную сферу и общественную адаптацию пациентов диктуют необходимость поиска новых эффективных средств и схем лечения [20]. Согласно Европейскому руководству по лечению акне 2012 г., при тяжелой и средней степени тяжести акне в качестве первой линии терапии рекомендуется использование системных ретиноидов [34].

Активным действующим компонентом этих препаратов является изотретиноин – стереоизомер полностью трансретиноевой кислоты (третиноина). Изотретиноин является единственным лекарственным средством, которое влияет на все патогенетические механизмы возникновения акне. Взаимодействие препарата с ядерными рецепторами клеток сальных желез уменьшает их дифференцировку и активность. Кроме того, уменьшение образования кожного сала снижает бактериальную колонизацию протока *Cutibacterium acnes*. Восстанавливается нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулируются регенераторные и противовоспалительные процессы.

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – природный ретиноид, содержащийся в сыворотке крови человека, который вырабатывается после перорального введения витамина А. После приема внутрь биодоступность изотретиноина составляет приблизительно 25% [35]. В связи с тем, что изотретиноин обладает высокой липофильностью, его относительная биодоступность в 1,5–2 раза повышается при приеме с пищей [30]. Это послужило причиной появления рекомендаций применения данного препарата исключительно во время или сразу после приема пищи, желательно жирной. Однако современные препараты изотретиноина содержат липидные агенты, которые позволяют принимать его независимо от приема пищи [44]. Поступив в организм, значительная часть изотретиноина связывается с белками плазмы, особенно с альбумином. Он быстро распределяется как в эпидермисе, так и в дерме, но в более низких концентрациях по сравнению с плазмой крови [45].

Считается, что изотретиноин обладает высокой эффективностью в терапии акне за счет уменьшения размера сальных желез и выработки ими кожного сала, нормализации ороговения протоков сально-волосных фолликулов, подавления роста бактерий *Cutibacterium acnes*, изменения фолликулярной среды и уменьшения воспаления. В отношении себоцитов изотретиноин действует как пролекарство, которое подвергается внутриклеточной изомеризации и затем связывается со специфическими рецепторами. Кроме того, было показано, что изотретиноин оказывает себосупрессивное действие посредством независимого от рецепторов ретиноевой кислоты механизма, вызывая остановку клеточного цикла и индуцируя апоптоз в себоцитах [41]. Было обнаружено, что дозировка применяемого изотретиноина влияет на выраженность апоптоза себоцитов и их клеток-предшественников, что объясняет более длительный себосупрессивный эффект относительно больших доз препарата (в течение 40 недель после курса 0,1 мг/кг/сут против 80 недель после курса 1,0 мг/кг/сут [31, 43].

В 2001 г. была создана новая форма изотретиноина – Акнекутан – технология LIDOSE, позволяющая сочетать твердую оболочку препарата с показателями усвояемости жидкой формы и обладающая увеличенной биодоступностью. Акнекутан представляет собой суспензию изотретиноина в жировых наполнителях, которая содержит две фракции: растворенную (растворена в смеси наполнителей) и нерастворенную (взвешенные частицы в смеси наполнителей) [9, 25]. Наполнители представлены соевым маслом, гелюциром и СПАН (сорбитан олеат – смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбента). Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляной основы. Гелюцир – воскообразное вещество с амфифильными свойствами, представляющее собой смесь различных эфиров и являющееся растворителем и гидрофильным поверхностно-активным веществом. СПАН – стабилизатор суспензии.

Жировые наполнители способны частично растворять изотретиноин. Это приводит к увеличению биодоступности изотретиноина при приеме внутрь, что определяет достижение эквивалентного уровня действующего вещества в плазме крови при его назначении в меньшей дозе [9]. При этом количество изотретиноина в Акнекутане меньше на 20% по сравнению с аналогичными препаратами за счет увеличения его биодоступности. Технология производства Акнекутана дает возможность снизить зависимость усвояемости изотретиноина от приема пищи. Таким образом, инновационная форма выпуска позволяет уменьшить дозу препарата с сохранением высокой эффективности и минимальным риском развития побочных явлений.

Сегодня не утихают дискуссии относительно выбора оптимальной дозы изотретиноина и продолжительности лечения этим лекарственным препаратом пациентов с акне. Выбор дозы данного препарата зависит от степени тяжести заболевания, массы пациента и колеблется от 0,1 до 1,0 мг/кг/сут. Так, Акнекутан для большинства пациентов назначается в дозе от 0,4 до 0,8 мг/кг/сут. Ожидать существенной дополнительной пользы от приема препарата при суммарной дозе свыше 100–120 мг/кг, которая является оптимальной, не следует. При этом длительность лечения зависит от индивидуальной ежедневной дозы, клинической картины заболевания, и для достижения ремиссии обычно бывает достаточно курса терапии продолжительностью 16–24 недели.

Следует отметить, что увеличение суточной дозы изотретиноина редко влияет на частоту рецидивов, однако для достижения стойкого терапевтического эффекта рекомендуется продолжить лечение до полного исчезновения угревой сыпи, а затем еще в течение последующих 1–3 месяцев. Для достижения стойкой ремиссии целесообразно медленное, на протяжении нескольких месяцев, уменьшение стартовой дозы препарата, которое следует начинать после достижения стойкого улучшения состояния кожи и на фоне отсутствия новых воспалительных элементов.

В случае наступления рецидива заболевания в ряде случаев имеет смысл не проводить повторный курс лечения изотретиноином, а назначить ретиноиды местного действия или адапален. В случае выбора повторного курса изотретиноина препарат назначают в меньших дозах на менее продолжительное время спустя 5 месяцев после предыдущего [29]. Нужно отметить, что лишь небольшое количество пациентов (1–2%) нуждаются в многократных или даже многолетних непрерывных курсах изотретиноина для достижения полного контроля над акне, что еще раз подтверждает высокую эффективность данного лекарственного препарата [26].

Системные ретиноиды представляют собой класс препаратов – производных витамина А, применяемых в терапии различных кожных заболеваний, особенно акне. Общие механизмы, через которые ретиноиды влияют на липидный обмен, могут быть связаны с изменением липопротеидов. Важным аспектом является то, что системные ретиноиды влияют не только на метаболизм липидов, но и на различные другие метаболические процессы в организме, такие как гормональный баланс и метаболизм инсулина. Эти взаимодействия могут еще больше влиять на уровень липидов и общее состояние пациента [7, 12].

Изотретиноин как один из наиболее изученных представителей этой группы значительно улучшает состояние кожи, нормализуя различные метаболические процессы. Фармакологический профиль изотретиноина предполагает, что он действует в первую очередь за счет уменьшения размера сальных желез и выработки кожного

сала и в результате изменяет липидный состав поверхности кожи [36]. Механизм действия изотретиноина связан с его способностью модулировать кристаллогенные свойства сыворотки крови, что может положительно сказаться на липидном обмене и состоянии клеточных мембран, в частности у пациентов с акне [4, 5].

Применение изотретиноина для лечения тяжелых, резистентных к другим лекарственным средствам акне является современным и эффективным методом терапии данного заболевания. Кроме того, назначение изотретиноина обеспечивает наилучшее соотношение цены и качества проводимого лечения, поскольку в большинстве случаев удается достигнуть стойкой ремиссии заболевания уже после одного курса. Пероральный прием ретиноидов должен быть назначен пациентам с акне как можно раньше, в случаях отсутствия положительного ответа на другие варианты лечения. Идея использования малой суточной дозы изотретиноина для приема внутрь без учета общей кумулятивной дозы и продолжительности лечения не нова.

Однако, несмотря на эффективность, системные ретиноиды могут оказывать значительное влияние на липидный обмен организма человека, что делает изучение их воздействия особенно актуальным в свете растущего числа пациентов, получающих такую терапию. Введение в данную тему требует глубокого понимания как механизмов действия системных ретиноидов, так и основ физиологии липидного обмена.

Липидный обмен представляет собой сложный процесс, включающий синтез, транспорт и метаболизм жировых соединений в организме. Он играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, обеспечивая необходимые энергетические запасы и участвуя в синтезе ключевых мембран и гормонов. Изменения в липидном обмене могут привести к различным метаболическим нарушениям, включая дислипидемию [24].

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 [28]. Редко развиваются изменения функции печени, если они не проявляются в течение первых 2 месяцев лечения [33]. 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 [27]. В особых случаях могут с успехом использоваться и топические ретиноиды [16].

О.Ю. Олисова и А.В. Шепелева [14] указали, что можно говорить об эффективности системного изотретиноина, в частности изотретиноина по инновационной технологии LIDOSE (Акнекутан), при лечении пациентов с акне и другими дерматозами. Побочные эффекты в подавляющем большинстве случаев носят кратковременный характер, регрессируют после окончания лечения, нивелируются или вовсе могут отсутствовать при выполнении определенных рекомендаций при лечении изотретиноином.

В исследованиях Ю.Н. Перламутрова и соавт. [17] был проведен анализ причин отсутствия и/или низкой приверженности пациентов с акне тяжелой степени к проведению терапии с использованием системного ретиноида. Полученные результаты опросника пациентов свидетельствуют о том, что недостоверная и низкого уровня информация об акне в интернете способствует формированию предвзятого мнения пациентов с акне о системных ретиноидах (изотретиноине). Использование

пациентами информации из неофициальных источников привело к тому, что 46,34% пациентов имеют первичное отсутствие приверженности к лечению изотретиноином, несмотря на тяжелую степень акне и наличие абсолютных показаний к этому виду терапии. Результаты данного исследования демонстрируют необходимость проведения регулярного врачебного контроля и создания условий для повышения приверженности пациентов к лечению во время терапии акне с использованием системных ретиноидов. Подобные мероприятия могут включать в себя ведение лекарственного дневника самим пациентом, а также разработку специализированных интернет-страниц с достоверной, доступной и современной информацией по проблеме лечения акне для пациентов, с подчеркиванием возможности развития ксероза кожи, когда необходимо использование увлажняющей терапии [19, 21].

В доступной литературе имеются сведения об успешном применении системных ретиноидов при лечении грибовидного микоза [3, 18]. Например, Н.Н. Потеев и соавт. [18] указали, что наиболее эффективным препаратом при лечении пациентов с грибовидным микозом из группы ретиноидов является бексаротен. Только необходимо помнить, что при увеличенных дозах препарата может развиваться дозозависимая токсичность (гиперлипидемия, нейтропения и др.). У некоторых пациентов отмечено развитие центрального гипотиреоидизма, что требует одновременного назначения левотироксина.

А.В. Мун и соавт. [11] отметили эффективность системных ретиноидов при лечении пациентов с красным волосатым лишаем Девержи, когда доза изотретиноина составляла 0,5 мг/кг/сут, с возможностью влияния на воспалительный процесс, обусловленный повышенной выработкой провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-23. В литературе приведены данные об успешном применении изотретиноина при лечении генерализованного пустулезного псориаза [2], фолликулярного дискератоза Дарье [13]. Описаны хронические дерматозы, при которых общими патогистологическими признаками являются гиперкератоз, паракератоз, гиперпролиферация кератиноцитов и лимфо-гистиоцитарные инфильтраты в дерме.

Таким образом, Акнекутан является современным представителем линейки изотретиноина, эффективным средством для лечения акне, к которому в полной мере относятся все вышеуказанные сведения об этой группе лекарственных средств. В то же время собственный опыт работы с препаратом говорит о благоприятном уровне его переносимости в сравнении с другими препаратами изотретиноина. Успешное лечение изотретиноином зависит от того, сможет ли врач уделить внимание на первой консультации подробному объяснению механизма действия этого препарата, продолжительности лечения, развеять мифы и противоречия, связанные с ним, а также дать исчерпывающие рекомендации по предотвращению и контролю ожидаемых нежелательных побочных эффектов и, конечно, установлению доверительных отношений с пациентом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adaskevich V.P. (2003) *Acne vulgaris and rosacea*. Nizhny Novgorod.
2. Vladimirova E.V., Murakov S.V., Markova Yu.A., et al. Acute generalized pustular psoriasis (Zumbusch type): successful treatment without the use of biological drugs. *Clinical dermatology and venereology*. 2023;22(1):26–32.
3. Vorontsova A.A., Karamova A.E. Combination therapy of patients with mycosis fungoides using ultraviolet radiation. *Vestn dermatol.* 2022;98(6):55–64.

4. Dvoryankova E.V., Mil'dzhikova D.R., Korsunskaya I.M. On the issue of acne therapy with systemic retinoids. *Medical Council*. 2018;12:123–131.
5. Dvoryankova E.V. Isotretinoin: facts and contradictions. *Medical Council*. 2025;19(14):8–14.
6. Konstantinovskaya E.E., Olkhovskaya K.B., Protchenko A.N. Potential predictors of acne recurrence after systemic isotretinoin therapy: a literature review. *Medical Alphabet*. 2025;23:47–51.
7. Krivonogova P.D., Martusevich A.K., Kovaleva L.K., et al. Systemic retinoids as modulators of crystallogenic properties of biological fluids: an in vitro study. *Bioradicals and Antioxidants*. 2021;3:20–23.
8. Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Sotret: the effectiveness of systemic isotretinoin monotherapy in the treatment of severe acne. *Medical alphabet*. 2020;6:36–40.
9. Masyukova S.A., Sanakoeva E.G., Ilyina I.V. Isotretinoin in acne therapy. *Clinical dermatology and venereology*. 2012;2:79–85.
10. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (a review of foreign literature). *Clinical dermatology and venereology*. 2018;5:18–23.
11. Moon A.V., Kobilzhonova D.Sh., Nizamova D.F. Devergie's ruber pilaris in dermatological practice: a clinical case analysis. *Dermatovenereology. Cosmetology*. 2024;10(4):453–459.
12. Murashkin N.N., Opryatin L.A., Dubenko O.D., et al. Use of trifarotene in a patient with acne conglobate and autoimmune hepatitis: a clinical case. *Issues of modern pediatrics*. 2025;24(4):255–261.
13. Novikov Yu.A., Zubareva E.Yu., Pravdina O.V., et al. Darier's disease: a rare dermatosis with complicated manifestations. *Ross. J. Skin and Venereal Diseases*. 2024;27(5):575–582.
14. Olisova O.Yu., Shepeleva A.V. What new do we know about isotretinoin? *Ross J. Skin Ven Bol*. 2023;26(3):285–296.
15. Olkhovskaya K.B., Vashkevich A.A. Retinoids in dermatology: from structure to clinical application. *Ross J. Skin Ven Bol*. 2025;28(4):437–448.
16. Osmanova E.R., Seytmamedova S.I. Retinoids: clinical and pharmacological aspects of systemic and topical use. *Collected scientific papers*. 2024;130–131.
17. Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Patient compliance with acne therapy using systemic isotretinoin. *Clinical dermatology and venereology*. 2025;4:483–488.
18. Potekaev N.N., Morozova V.S., Baryakh E.A., et al. Modern methods of mycosis fungoides therapy. *Clinical dermatology and venereology*. 2022;21(4):538–546.
19. Sakaniya L.R., Olenich I.V., Korsunskaya I.M. Effect of medications on the skin: xerosis as a side effect. *Medical council*. 2025;19(2):37–40.
20. Samtsov A.V. (2009) *Acne and acneiform dermatoses*. Moscow: YUTKOM.
21. Snarskaya E.S., Olisova O.Yu., Bratkovskaya A.V. Experience in treating moderate papulopustular acne with systemic doxycycline and a modern fourth-generation topical retinoid, trifarotene. *Ross J Skin Ven Bol'shoi*. 2025;28(3):249–258.
22. Tlish M.M., Elistratova A.S., Gluzmin M.I. Practical aspects of using isotretinoin in the treatment of acne in adolescents. *Vestn dermatol*. 2013;4:1–8.
23. Tolmacheva S.A. Experience in using systemic retinoids. *Collection of scientific articles of the XII Int. Conf. Penza*. 2025;194–198.
24. Schneider N.A., Shapovalova E.A. Lipid metabolism: introduction. *Vestn Klin Hospital*. 2008;51(1):9–18.
25. Yutskovskaya Ya.A., Tarasenkova M.S., Naumchik G.A. Rationality of using new dosage forms of isotretinoin in systemic therapy of severe forms of acne. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2010;4:51–54.
26. 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;13(8):885–897.
27. Barth J.H., McDonald-Hull S.P., Mark J. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for the measurements of plasma lipids and liver function tests. *Brit J Dermatol*. 1993;129(6):704–707.
28. Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A. Adverse effects of isotretinoin: a large, retrospective review. *Dermatol Ther*. 2017;39(4):e12483.
29. Cakir 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;52(3):371–376.
30. Colburn W.A., Gibson D.M., Wiens R.E., et al. Food increases the bioavailability of osotretinoin. *J Clin Pharmacol*. 1983;23(11–12):534–539.
31. Daly AU, Baptista Goncalves R, Lau E, Bowers J. A systematic review of isotretinoin dosing in acne vulgaris. *J EADV Clin Pract*. 2023;2:432–449.
32. Dreno B., Thiboutot D., Gollnick H., et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):448–456.
33. Ertam I., Alper S., Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):214–6. doi: 10.1080/09546630600838359
34. European Evidence-based Guidelines for the treatment of acne. J EADV.
35. Gollnick H., Ehlert R., Rinck G., et al. Retinoids: an overview of pharmacokinetics and therapeutic value. *Methods Enzymol*. 1990;190:291–304.
36. Khalil N.Y., Darwish I.A., Al-Qahtani A.A. Isotretinoin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020;45:119–127.
37. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002;169:1535–1541.
38. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor-2 in acne triggers inflammatory cytokine response. *Dermatol*. 2005;211:193–198.
39. Kuwahara K., Kitazawa T., Kitagani H. Nadifloxacin an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2005;38:47–55.
40. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptor in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets*. 2008;8:144–155.
41. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., et al. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2178–2189.
42. Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patient with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):673–684.
43. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):518–523.
44. Webster G.F., Leyden J.J., Gross J.A. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation and the innovator isotretinoin formulation: a randomized treatment, crossover study. *J Amer Acad Dermatol*. 2013;69(5):762–767.
45. Wiegand U.W., Chou R.C. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Amer Acad Dermatol*. 1998;39(2):8–12.