

Самцов А.В.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К вопросу о влиянии изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

У больных акне часто развиваются различной степени выраженности нервно-психические нарушения, коррелирующие, как правило, с тяжестью дерматоза. Для лечения среднетяжелых форм акне наиболее широко применяется изотретиноин. В связи с тем, что в ряде работ изотретиноин рассматривали как триггер развития различных нервно-психических нарушений, были проведены многочисленные исследования с целью доказательства такой возможности или ее опровержения. Анализ литературы показал, что, по данным подавляющего большинства исследований, изотретиноин не приводит к нервно-психическим нарушениям. Однако, учитывая противоположное мнение некоторых авторов, целесообразно проводить активное выявление, в том числе в анамнезе, каких-либо психоэмоциональных расстройств, и их мониторинг в процессе терапии. В этих случаях показано начинать лечение с малых доз (рекомендации не разработаны).

Ключевые слова: акне; нервно-психические нарушения; изотретиноин

### **Authors**

Alexey V. Samtsov

### **Affiliation**

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

### **TITLE**

To the question of the effect of isotretinoin on the neuropsychic state of patients with acne

### **Abstract**

- Patients with acne often develop neuropsychiatric disorders of varying severity, correlating, as a rule, with the severity of dermatosis. Isotretinoin is the most commonly used drug for the treatment of moderate acne. Due to the fact that in a number of studies isotretinoin was considered as a trigger for the development of various neuropsychiatric disorders, numerous studies were conducted to prove this possibility or to refute it. An analysis of the literature showed that, according to the vast majority of studies, isotretinoin does not lead to neuropsychiatric disorders. However, given the opposite opinion of some authors, it is advisable to actively identify, including in the anamnesis, any psycho-

emotional disorders, and monitor them during therapy. In these cases, it is indicated to start treatment with small doses (recommendations have not been developed).

**Keywords:** acne; neuropsychiatric disorders; isotretinoin

## Раздел 1.

### *Нервно-психические изменения у больных акне.*

Акне – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1]. Акне являются одним из самых распространенных дерматозов и находятся на 8 месте среди наиболее часто встречающихся заболеваний в мире [2-4].

Акне оказывают значительное психологическое воздействие на больного, могут влиять на его нервно-психическое состояние, а также быть триггером депрессии, тревоги, соматизации, психоза, что требует эффективного лечения для улучшения состояния кожи и самооценки пациента [5]. Акне, особенно при локализации на лице и шее, могут приводить к психологическим дистрессам. У больных с акне в большей степени существует вероятность развития тревоги и депрессии, чем у здоровых лиц [5], а суицидальные идеи встречаются в 2 раза чаще, чем в общей популяции [6].

Акне вызывают тяжелые нервно-психические расстройства, статистически сопоставимые с таковыми у больных псориазом. Выраженная депрессия встречается у 14–15% пациентов [7,8]. Симптомы депрессии, по сообщению Sa и соавт., были выявлены у 3.3% больных акне [9], а у больных с тяжелыми формами дерматоза - у 23% [10]. Крайним проявлением депрессивных расстройств может стать самоубийство [11]. При тяжелых формах акне риск развития суицидальных идей в 1.8 раз выше, чем при легкой степени [7].

По данным F. Özyu и соавт. (2018), по крайней мере один психиатрический диагноз был установлен у 37,5% подростков с акне, что достоверно отличалось от контрольной группы (здоровые подростки), в которой хотя бы одно расстройство диагностировали только в 15% ( $p < 0,001$ ). Частыми диагнозами были генерализованное тревожное расстройство, большое депрессивное расстройство, расстройство вследствие травматического стресса, невротическая булимия. Различные варианты самоповреждений были выявлены у 47% подростков с акне, по сравнению с 21% здоровых лиц. Среди них описаны эксфолиации,

срезание элементов кожной сыпи, разрушение кожи с помощью иглы, самоповреждение волос и др. [12].

Различные тяжелые нервно-психические нарушения чаще встречаются у женщин, особенно с тяжелыми формами акне или поздними акне, разрешающимися с формированием рубцов и обезображиванием лица, приводящими к ежедневному стрессу [13]. Чем тяжелее акне, тем большее влияние они оказывают на самооценку, отношения с окружающими и в итоге - на качество жизни [14].

Таким образом, не вызывает сомнения, что акне существенно влияют на нервно-психическое состояние больных, причем наиболее выражены изменения в этой сфере при среднетяжелых акне, часто требующих назначения системного изотретиноина. По данным R. J. Lasek и M. M. Chren, важность устранения психологического дискомфорта у больных акне подчеркивает тот факт, что от 25 до 58% пациентов считают эмоциональный компонент основным фактором ухудшения качества жизни [8].

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о связи между нейротрофическим фактором мозга (пептид, стимулирующий и поддерживающий развитие нейронов) и большой депрессией на генетическом уровне. Согласно этим исследованиям, психиатрические расстройства ассоциированы со сниженным уровнем нейротрофического фактора мозга (НФМ). Mikhael и соавт. установили у больных акне статистически достоверно снижен уровень НМФ по сравнению с контролем, что обуславливает высокий риск развития депрессивных состояний [15]. Polyakova и соавт. считают, что показатель уровня НМФ может стать неинвазивным биомаркером при скрининге депрессий у молодых людей, страдающих акне [16].

## **Раздел 2.**

*Влияние изотретиноина на развитие нервно-психических нарушений у больных акне – за и против.*

Предположение о возможности развития депрессивных симптомов на фоне лечения изотретиноином было выдвинуто в 1983 г [17]. В 1987 г. Rubinow и соавт. опубликовали статью, в которой отметили выраженное улучшение психосоциального состояния у больных тяжелыми формами акне, получавших изотретиноин. Тем не менее выявленный случай депрессии у одного из 72 пациентов послужил поводом для многолетней дискуссии о возможной роли препарата в развитии различных нервно-психических нарушений [18]. В 1998 г. FDA выпустило предостережение о возможной ассоциации изотретиноина с депрессией, психозом, суицидальными идеями и суицидом [19].

Большой обзор доказательств связи ретиноевой кислоты с аффективными расстройствами опубликовали Bremner и соавт. в 2012 г. в журнале «Journal of Clinical Psychiatry». Обзор включал анализ клинических случаев, ассоциации начала депрессии и длительности приема препарата, нейропсихиатрических эффектов, наблюдаемых при гипервитаминозе, влияние дозы. Примерно 500 случаев депрессии было выявлено среди миллионов пациентов, получавших изотретиноин. Авторы отметили, что депрессия, по данным крупных исследований, встречается в 1-11% случаев у лиц, получающих лечение изотретиноином по поводу акне, причем эти показатели варьировали в зависимости от дозы (в некоторых случаях развитие депрессии дозозависимо) и схемы терапии [20]. В ретроспективном исследовании 300 пациентов с биполярным расстройством, проведенном Schaffer и соавт. в 2010 г., установили, что у 9 из 10 пациентов, принимавших изотретиноин, определялось ухудшение настроения, 3 больных высказывали суицидные мысли. Настроение восстанавливалось у 8 из 10 пациентов после отмены препарата. Несмотря на эти данные, авторы отмечают, что нет убедительных данных о механизмах развития депрессии или суицида при приеме изотретиноина [21]. результаты функциональной магнитно-резонансной томографии позволили высказать предположение, что у больных, принимающих изотретиноин, снижена активность в орбитофронтальной зоне коры головного мозга – области, с которой ассоциированы симптомы депрессии [22].

Психиатрические/психосоматические побочные эффекты, по данным Rademaker и соавт., составили 4.3% от всех побочных эффектов, выявленных при приеме изотретиноина и наблюдались примерно на 50% чаще, чем у здоровых лиц. В большинстве случаев они проявлялись усталостью или заторможенностью. Только у 0.5% пациентов были диагностированы депрессия, инсомния и галлюцинации. В контрольной группе был 1 случай депрессии [23, 24].

Thiboutot и Zaenglein высказали категоричное мнение, основанное на анализе литературы, о том, что связи между приемом изотретиноина и депрессией нет и не может быть [25]. Существование такой ассоциации также было опровергнуто многочисленными доказательствами в исследованиях этой проблемы [27-30]. Magin и соавт. установили, что уровень суицидов выше среди подростков, страдающих акне, чем среди здоровых лиц, при этом доказательств связи приема изотретиноина с суицидными попытками, по мнению авторов, нет [31].

Ramrakha и соавт. на основании 23-летнего наблюдения сделали вывод, что изотретиноин не является причиной депрессии [32]. Эти данные были подтверждены на примере

трансгендеров, у которых уровень депрессии и суицидов выше [33]. Metekoglu и соавт. (2019) сообщают о том, что нет причинной связи у больных акне между приемом изотретиноина и развитием депрессивных состояний [34]. Huang и Cheng опубликовали большой обзор литературы и мета-анализ, в котором показали, что нет связи приема изотретиноина с увеличением риска депрессии, более того, лечение изотретиноином приводит к улучшению психического состояния больных акне [35]. Тем не менее следует отметить, что в систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Li и соавт. в 2019 г., ассоциация между приемом изотретиноина и риском развития депрессивных расстройств была статистически значима в ретроспективных исследованиях, однако она была неочевидна в проспективных исследованиях [36]. Daunton и соавт. считают, что надо с осторожностью назначать изотретиноин больным с депрессивными симптомами, хотя нет никаких рекомендаций по тактике ведения таких больных [37].

В исследовании Brzezinski и соавт. приняли участие 3525 больных в возрасте от 13 до 35 лет со среднетяжелой степенью акне, получавших изотретиноин (5 лет наблюдение). При этом лишь в одном случае была отмечена попытка суицида [38]. Мета-анализ, основанный на 4 контролируемых сравнительных исследованиях по оценке риска развития депрессии на фоне лечения изотретиноином показал, что нет статистической разницы по сравнению с группой контроля. Более того, было установлено, что препарат уменьшал симптомы депрессии, как было отмечено в ранних работах [35].

В исследовании во Франции, в котором приняли участие 328018 человек, получавших изотретиноин с 2010 по 2014, было установлено, что только 0.05% больных госпитализировали по поводу суицидальных попыток [39]. Поданным Kridin и соавт., эта цифра составила 0.5% [19]. Отсутствие риска суицида также подтверждалось исследованиями в Турции [40].

Kridin и соавт. показали, что у больных акне, получающих изотретиноин, риск развития депрессии снижается и сравним с риском у больных, принимавших оральные антибиотики, риск суицида также был сравним с таковым при приеме антибиотиков. Изотретиноин уменьшал риск развития тревоги, биполярных расстройств, шизофрении [19]. Halvorsen и соавт. на основании анализа исследований сделали вывод о том, что нервно-психические нарушения объясняются тяжелыми формами акне, а не приемом изотретиноина [7].

При оценке психиатрических нарушений, связанных с приемом изотретиноина, представленных в кохрановском систематическом обзоре [42], выявлено

только одно исследование, в котором была установлена такая ассоциация [43]. Однако в последующих исследованиях и систематических обзорах, в том числе и в работах психиатров, не отмечено увеличения риска развития психиатрических нарушений на фоне приема изотретиноина [44-49]. Кроме того, снижение симптомов депрессии было более выражено при приеме изотретиноина по сравнению с топической терапией [29].

Вместе с тем следует отметить, что Abedelmaksoud и соавт. не исключают существования подгруппы пациентов с повышенной восприимчивостью к нейропсихиатрическим проявлениям, которые могут индуцироваться изотретиноином посредством идиосинкразического механизма, однако рекомендаций по выявлению лиц с генетической предрасположенностью в настоящее время нет [52]. Указание в анамнезе на депрессию не является противопоказанием для назначения изотретиноина, как нет и психиатрических противопоказаний для назначения изотретиноина [37,53]. В настоящее время объяснения гипотезы, согласно которой изотретиноин может воздействовать на нервную систему, не существует.

#### **Заключение.**

Акне – хронический воспалительный дерматоз, при котором часто развиваются различной степени выраженности нервно-психические нарушения, коррелирующие, как правило, с тяжестью акне. Для лечения среднетяжелых форм акне наиболее широко применяются изотретиноин и изотретиноин- LIDOSE. В связи с тем, что в ряде работ 80-х годов XX века изотретиноин рассматривали как триггер развития различных нервно-психических нарушений, были проведены многочисленные исследования с целью доказательства такой возможности или ее опровержения. Анализ литературы показал, что, по данным подавляющего большинства исследований, изотретиноин не вызывает нервно-психических нарушений, а, наоборот, улучшает психоэмоциональное состояние больных акне, эффективно влияя на патологический процесс на коже. Вместе с тем следует отметить, что в ряде работ рассматривается возможность воздействия изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне, несмотря на то что объяснений этому эффекту нет. В связи с этим в случае выявления, в том числе в анамнезе, каких-либо психоэмоциональных расстройств следует начинать лечение с малых доз (рекомендации не разработаны) и регулярно проводить мониторинг этих состояний.

**Конфликт интересов:** А.В. Самцов получал гонорары и являлся консультантом/лектором/участником клинических

исследований и мероприятий, спонсируемых ООО «Ядран».

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования ООО «Ядран».

**Conflict of interest:** Alexey V. Samtsov received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by “Jadran” LLC.

**Source of funding:** prospecting and analytical work supported by the “Jadran” LLC.

#### Литература/References.

1. Strauss J, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–663. doi:10.1016/j.jaad.2006.08.048
2. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206(1):7–10. doi:10.1159/000067817
3. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):3–12. doi:10.1111/bjd.13462
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
5. Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of Acne: Psychological Aspects and Effects of Acne Vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1080–1083. doi: 10.1111/jocd.13765
6. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):363–370. doi: 10.1038/jid.2010.264
7. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician.* 2002;48:712–716.
8. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol.* 1998;134(4):454–458. doi: 10.1001/archderm.134.4.454
9. Sa A, Y A, Am A, Sa A, L P, Na A. Prevalence and associated risk factors of acne relapse among Saudi acne vulgaris patients using isotretinoin. *Saudi Pharm J.* 2020;28(3):374–379. doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.019

10. Lukaviciute L, Navickas P, Navickas A, Ganceviciene J, Zouboulis CC. Quality of life, anxiety prevalence, depression symptomatology and suicidal ideation among acne patients in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1900–1906. doi: 10.1111/jdv.14477
11. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):557–560. doi: 10.1001/archderm.141.5.557
12. Özyay Eroğlu F, Aktepe E, Erturan I. The evaluation of psychiatric comorbidity, self-injurious behavior, suicide probability, and other associated psychiatric factors (loneliness, self-esteem, life satisfaction) in adolescents with acne: A clinical pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(3):916–921. doi: 10.1111/jocd.12708
13. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1185–1194. doi: 10.1111/ddg.13664
14. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, Danopoulo I, Katsambas A, et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):862–869. doi: 10.1590/s0365-05962012000600007
15. Mikhael NW, Hamed AM, Mansour AI, Abdelrahman ES. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1998–2003. doi: 10.1111/jocd.12940
16. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;174:432–440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044
17. Hetzen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression--a side effect of 13-cis-retinoic acid 313 therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(2):278–279. doi: 10.1016/S0190-9622(83)80154-6
18. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(1):25–32. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70166-2
19. Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. *J Am Acad Dermatol*. 2022;88(2):388–394. doi: 10.1016/j.jaad.2022.10.031



20. 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
21. Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;122(3):306–308. doi: 10.1016/j.jad.2009.09.005
22. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, 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
23. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris--a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):747–754. doi: 10.1111/jdv.12170
24. Tan J, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1508–1516. doi: 10.1111/bjd.13191
25. 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
26. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):424–432. doi:10.1067/S0190-9622(03)02087-5
27. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1231–1236. doi: 10.1001/archderm.136.10.1231
28. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):557–560. doi:10.1001/archderm.141.5.557
29. 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
30. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry*. 2016;6(1):136–142. doi: 10.5498/wjp.v6.i1.136
31. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):134–138.

32. Ramrakha S, Fergusson DM, Horwood LJ, Dalgard F, Ambler A, Kokaua J, et al. Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):1079–1081. doi: 10.1111/bjd.13786
33. Veale JF, Watson RJ, Peter T, Saewyc EM. Mental health disparities among Canadian transgender youth. *J Adolesc Health*. 2017;60(1): 44–49. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.09.014
34. Metekoglu S, Oral E, Ucar C, Akalin M. Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients? *Dermatol Ther*. 2019;32(2):e12795. doi: 10.1111/dth.12795
35. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–1076.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028
36. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021549
37. Daunton A, Oyebode F, Goulding JMR. Depression and the dermatologist: a critical analysis of contemporary isotretinoin prescribing practices. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(8):903–905. doi: 10.1111/ced.13971
38. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*. 2017;30(4):e12483. doi: 10.1111/dth.12483
39. Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, et al. Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010–2014 French Health Insurance Data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1293–1301. doi: 10.1111/jdv.16005
40. Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, Akyıldız A. Comparison of Quality of Life, Depression, Anxiety, Suicide, Social Anxiety and Obsessive-Compulsive Symptoms Between Adolescents with Acne Journal Pre-proof Receiving Isotretinoin and Antibiotics: A Prospective, Non-randomised, Open-Label Study. *Paediatr Drugs*. 2019;21(3):195–202. doi: 10.1007/S40272-019-00340-Y
41. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1623–1635. doi: 10.1093/ije/dyz09325
42. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2

43. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. 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
44. 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.
45. 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
46. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, Telles Correia D, Filipe P. 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
47. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5812. doi: 10.1136/bmj.c5812
48. 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
49. 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
50. Bertha EA, Balázs J. Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(10):589–603.
51. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. 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
52. Abdelmaksoud A, Vojvodic A, Ayhan E, Dönmezdiş S, Jovicevic TV, Vojvodic P, et al. Depression, isotretinoin, and folic acid: a practical review. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13104134. doi: 10.1111/dth.13104
53. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Evers AWM, et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European academy of dermatology and venereology task force on quality of life and patient oriented outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1410–1419. doi: 10.1111/jdv.15048

## Контактная информация

**Самцов Алексей Викторович**, д.м.н., профессор

Alexey V. Samtsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; **eLibrary SPIN:** 2287-5062; **e-mail:** avsamtsov@mail.ru

Ahead of Print