

RETINOIDY V DERMATOLOGII

MUDr. Martina Bienová, Ph.D., MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Retinoidy tvoří skupinu chemických látek příbuzných vitaminu A. V dermatologii se používají k systémové i lokální aplikaci u akné, psoriázy a jiných onemocnění s poruchou rohovění. Retinoidy se váží na specifické receptory a následuje jejich interakce s DNA. Tento proces vede ke vzniku nových molekul a výsledkem je zlepšení stavu kůže. Retinoidy účinkují na více úrovních. Kontrolují embryonální vývoj, účastní se procesu buněčné proliferace a diferenciaci. Nejzávažnějšími vedlejšími účinky retinoidů jsou vysoká teratogenita a toxicita, proto jsou kontraindikovány v těhotenství. Retinoidy jsou rozděleny do tří generací.

Klíčová slova: lokální retinoidy, systémové retinoidy, léčba akné, léčba psoriázy.

RETINOIDS IN DERMATOLOGY

Retinoids are a class of chemical compounds that are related chemically to vitamin A. They are both oral and topical formulations and are used to treat dermatological conditions such as acne, psoriasis or other keratinizing disorders. Retinoids work by binding to specific receptors which then interact with DNA. This process generates new molecules which in turn results in skin improvements. Retinoids have multiple actions. They are involved in the control of cell proliferation, cell differentiation, and embryonic development. The most serious side effects are teratogenicity and toxicity, so retinoids are contraindicated in pregnancy. There are three generations of retinoids.

Key words: topical retinoids, systemic retinoids, acne treatment, psoriasis treatment.

Dermatol. praxi 2008; 2(4): 171–174

Retinoidy jsou přírodní i syntetické látky, jejichž biologická aktivita je podobná aktivitě retinolu (vitaminu A). Řada retinoidů byla připravena synteticky s cílem získat přípravky účinnější a méně toxické, než je retinol. Retinoidy lze dělit do tří generací. První generací jsou nearomatické retinoidy. Patří k nim tretinoin (retinová kyselina) a isotretinoin (13-cis-retinová kyselina). Do 2. generace patří monoaromatické retinoidy jako etretinát a acitretin, které se uplatňují zejména v léčbě těžkých forem lupénky. Nověji syntetizované retinoidy 3. generace jsou polyaromatické retinoidy, tzv. arotenoidy, mezi které se řadí např. adapalen nebo tazaroten. Jako první se do klinické praxe dostal tretinoin, který je nyní používán k zevní terapii, protože jeho systémové podávání nepřineslo podstatné výhody oproti vitaminu A (4).

Biologická dostupnost většiny retinoidů po perorálním podání je poměrně nízká (okolo 25%), ale může být znásobena, pokud jsou přijímány současně s tučnou potravou. Pokusy na zvířatech prokázaly, že všechny známé retinoidy procházejí placentou a jsou secernovány v mateřském mléce. Jsou teratogenní a tato skutečnost představuje hlavní limitaci jejich klinického používání (4, 17).

Retinoidy cirkulují v krvi navázané na retinol-binding protein (RBP), který je dopravuje k cílovým buňkám. V buňce byly prokázány dva odlišné cytosolické proteiny vážící kyselinu retinovou (CRABPs), které mohou sloužit k regulaci intracelulární hladiny retinové kyseliny, a tím dále regulovat činnost retinoidů. Předpokládá se, že CRABP-I zvyšuje metabolismus retinoidů a vznik inaktivních derivátů, a tím je omezena specifická činnost kyseliny retinové – brzdí tedy diferenciaci buněk. CRABP-II může napomáhat signální transdukcí kyseliny retinové. Po transpor-

tu do buněčného jádra je ovlivněna exprese genů a syntéza ribonukleové kyseliny (3).

Retinoidy se váží na specifické jaderné receptory a působí jako ligand-dependentní transkripční regulátory. Existují 2 třídy retinoidních receptorů – RAR (retinoic acid receptor) a RXR (retinoid X receptor). Každá třída receptorů má tři subtypy: α , β a γ . Exprese retinoidních receptorů je tkáňově specifická. Zatímco mazové žlázy exprimují převážně RXR α a RAR γ , RAR β je výrazně exprimován v kultivovaných buňkách dermální papily vlasových folikulů kůže kšice (9). RAR receptory (speciálně subtypy β a γ) zprostředkovávají jak antiproliferační, tak i antidiferenční efekt retinoidů. RXR receptory mají hlavní efekt diferenciaci a slabý proliferací (9).

Z mechanismů účinku je nejdůležitější schopnost retinoidů ovlivňovat epidermální růst a kontrolovat diferenciaci buněk. Podporují proliferaci buněk epidermis, ale při patologické hyperproliferaci působí její normalizaci, čehož se využívá zejména v léčbě psoriázy (17).

Retinoidy mají výrazný účinek na aktivitu mazových žláz. Zatímco stopové množství podporuje růst a diferenciaci sebocytů, vyšší dávky vyvolávají atrofii mazových žláz a snížení sekrece mazu u zvířat i u lidí (17). Předpokládá se, že retinoidy inhibují syntézu lipidů v sebocytech buď přímo, inhibicí enzymů lipogeneze, nebo nepřímo snížením buněčné proliferace (18). Přestože se retinoidy užívají k léčbě acne vulgaris dlouhou dobu, přesný mechanismus jejich účinku nebyl zatím zcela objasněn.

Nežádoucí účinky retinoidů jsou závislé na dávce. Obvykle odezní po redukci dávky nebo vysazení léku. Po zahájení léčby je někdy pozorováno zhoršení příznaků choroby (tzv. flare-up). Spektrum ne-

žádoucích účinků retinoidů zahrnuje poškození kůže a sliznic (cheilitis, xerosis, conjunctivitis, urethritis, pruritus), ztenčení vlasů až alopecii, zvýšení hladin cholesterolu a triacylglycerolů v séru, poškození tvorby kostí, extraskeletální kalcifikace. Jako komplikace při léčbě isotretinoinem bylo popsáno i několik případů vzniku acne fulminans. Cheilitis se vyskytne téměř u všech léčených a její výskyt po 2–3 týdnech léčby je dokladem dobrého vstřebávání léku. U pacientů, kteří na léčbu neodpovídají, je na místě zjištění plazmatické hladiny retinoidů. Bylo opakovaně prokázáno, že klinický neúspěch je zaviněn špatným vstřebáváním, resp. nedostatečným dávkováním. Výrazná je teratogenní aktivita retinoidů, absolutní kontraindikací léčby je tedy gravidita a laktace. U isotretinoinu je doporučována zábrana početí nejméně 1 měsíc před zahájením léčby, během terapie a ještě nejméně 1 měsíc po skončení léčby. U acitretinu se antikoncepce ponechává ještě 2 roky po skončení terapie. V poslední době se zvyšuje opatrnost i při lokální aplikaci retinoidů, která také může mít teratogenní účinky. Proto je i lokální léčba retinoidy v graviditě zcela nevhodná. Podávání isotretinoinu je rovněž nevhodné u těžkých poruch jater a ledvin. Relativními kontraindikacemi jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus a těžká osteoporóza. Je třeba se vyvarovat současného podání s vitaminem A pro zvýšenou toxicitu, s tetracykliny pro možnost vzniku intrakraniální hypertenze a s kyselinou acetylsalicylovou pro riziko potenciace poškození sliznic (12).

Retinoidy proto patří do rukou odborníka, který dobře zná rizika léčby a má možnost pacienta periodicky komplexně sledovat. V každém případě je také třeba před zahájením léčby pacienta řádně poučit o jejich možných nežádoucích účincích, nasadit

Obrázek 1a. Pacient s acne conglobata v obličeji – před léčbou



Obrázek 1b. Pacient s acne conglobata v obličeji – po systémové léčbě isotretinoinem



retinoidy s jeho informovaným souhlasem a v několikaletých intervalech sledovat účinnost léčby, compliance pacienta a výskyt nežádoucích účinků včetně možných laboratorních změn.

Systémové retinoidy

Isotretinoin (13-cis-retinová kyselina)

Isotretinoin je nejúčinnější retinoid z hlediska potlačení činnosti mazových žláz a má výraznou účinnost v systémové léčbě těžkých forem akné (17). Dokáže snížit tvorbu mazu až o 90 %. In vitro je potlačena proliferace buněk žláz i jejich schopnost syntézy lipidů. Ke klinicky nejvýznamnějším účinkům isotretinoinu patří i přímý protizánětlivý účinek. Inhibuje proliferaci buněk endotelu kožních kapilár, inhibuje angiogenezi a působí proti vycestování neutrofilů z kožních kapilár.

Systémově podávaný isotretinoin je lékem volby u těžké formy seborey. V závislosti na dávce podstatně sníží syntézu lipidů sebocyty: při dávce 0,1 mg/kg/den o 75 %, při dávce 0,3–0,5 mg/kg/den o 90 % po čtyřtýdenní léčbě. Současně se snižuje počet sebocytů a zmenší se i objem mazových žláz. Působení na buňky mazových žláz je nezávislým efektem isotretinoinu, není tedy součástí obvyklého spektra aktivit retinoidů.

Zavedení isotretinoinu do léčby akné v r. 1979 se považuje za revoluční změnu v léčebných mož-

nostech. U nás byl poprvé registrován v roce 1987 pod názvem Roaccutane® firmy Roche. Isotretinoin postihuje všechny hlavní patogenetické faktory akné. Potlačuje abnormální deskvamaci epitelu mazových folikulů i tvorbu mazu a v důsledku toho omezuje přítomnost *P. acnes*. Jako standardní léčebný postup je obecně doporučováno podávat isotretinoin v denní dávce 0,5–1 mg/kg. V poslední době se přikládá význam úspěchu terapie celkové kumulativní dávce, která by se měla pohybovat v rozmezí 120–150 mg/kg (8). Při uvedeném dávkování je délka podávání obvykle cca 12 měsíců, při nižším dávkování je obvykle nutné léčbu prodloužit. Při léčbě isotretinoinem u žen ve fertilním věku je nutné zajistit účinnou antikoncepci vzhledem k teratogenitě přípravku. Důležitá je vhodná volba hormonálního přípravku s obsahem antiandrogenů (cyproteronacetát, chlormadinonacetát, drospirenon, dienogest), přičemž antikoncepci nasazujeme ve spolupráci s gynekologem nejméně měsíc před zahájením terapie isotretinoinem. Po skončení terapie isotretinoinem doporučujeme ponechat nadále hormonální léčbu nejméně půl roku, ale i déle, pokud si žena nepřeje otěhotnět. Dle našich zkušeností pomáhá tato dlouhodobá terapie udržovat příznivý stav akné i po vysazení isotretinoinu.

V řadě studií je diskutována otázka vlivu isotretinoinu na vznik depresí a suicidiálních tendencí při jeho užívání (15). U žádného našeho pacienta se během terapie isotretinoinem nevyskytly deprese. Naše zkušenost se tedy shoduje s výsledky studií, které neprokázaly zvýšení rizika vzniku depresí při léčbě isotretinoinem oproti kontrolní skupině (15, 16).

U torpidních a přetrvávajících forem rosacey a v případech, kdy selhala léčba orálními antibiotiky, je rovněž indikována systémová terapie isotretinoinem (5). Mechanismus účinku isotretinoinu u rosacey není zatím zcela objasněn. Histologicky je prokázáno, že isotretinoin redukuje lymfohistocytární perivaskulární infiltrát, čímž se zmenšuje edém a snižuje se počet ektázií u pacientů s rosaceou (10). Tento efekt lze vysvětlit protizánětlivým účinkem isotretinoinu. Je prokázáno, že redukuje produkty leukotrienů a hydroxyeikosatetraenové kyseliny, a tím dochází ke snížení chemotaxe neutrofilů (10). Současný výzkum se zaměřuje na roli VEGF (vascular endothelial growth factor) u rosacey. Je pravděpodobné, že retinoidy modulují expresi VEGF v kůži. I toto zjištění by mohlo vysvětlit terapeutický úspěch isotretinoinu v léčbě rosacey, pozorovaný v několika studiích (7). Také rhinophyma odpovídá na systémovou léčbu isotretinoinem, zahájenou v časném stadiu zánětu. Podstatou zlepšení je pravděpodobně zmenšení mazových žláz, protože fibrózní změny jsou na léčbu rezistentní. Te-

leangiektázie odpovídají jen částečně jako součást ústupu zánětu (18).

Limitací použití isotretinoinu v léčbě rosacey jsou jeho nežádoucí účinky, zejména zvýšení sérových triglyceridů a cholesterolu (6). Jelikož rosacea typicky postihuje jedince ve středním a vyšším věku, který je dalším rizikovým faktorem elevace sérových lipidů. Jsou popsány i studie, ve kterých byla použita nízká dávka isotretinoinu (10 mg denně, event. 10 mg 3× týdně po dobu 2–3 měsíců) a nežádoucí účinky se při tomto dávkování nevyskytly (5, 6). Isotretinoin v nízké dávce je rovněž doporučován u torpidních očních komplikací rosacey (6).

Na našem pracovišti také upřednostňujeme spíše nižší průměrné denní dávky isotretinoinu jak v léčbě rosacey, tak i akné, tedy v úvodu 0,5 mg/kg/den s následným snížením cirka po dvou měsících, kdy většinou dochází k výraznému úbytku zánětlivých projevů. Tím se sice prodlouží celková doba léčby, ale obecně snížíme riziko vedlejších nežádoucích účinků. Podávání isotretinoinu doporučujeme v jedné denní dávce po hlavním jídle s obsahem přiměřeného množství tuku, který přispívá k rovnoměrnému vstřebávání retinoidu. U diagnózy rosacey bývá doporučována celková kumulativní dávka nižší než u akné, kolem 90–100 mg/kg.

Obrázek 2a. Pacientka s acne-rosacea v obličeji – před léčbou



Obrázek 2b. Pacientka s acne-rosacea v obličeji – po systémové léčbě isotretinoinem



Tabulka 1. Přehled retinoidů používaných v dermatologii

Generický název	Firemní názvy, formy	Způsob aplikace	Indikace
Tretinoin I. generace	Retin A®, crm. 0,5% a 0,025% Locacid®, crm. 0,05%, roztok 0,1% Airol®, crm. 0,05%, lotio 0,05% Aknemycin plus®, roztok 0,025% + erytromycin	lokální	acne vulgaris keratosis pilaris aktinické keratózy photoaging
Isotretinoin I. generace	Roaccutane®, cps. 20 a 10 mg Aknenormin®, cps. 20 a 10 mg Curacné®, tbl. 40, 20, 10 a 5 mg Isotrexin®, gel (kombinace s erytromycinem)	systémová i lokální	acne conglobata, acne papulopustulosa – torpidní formy, acne keloidea Další: rosacea, pyoderma faciale, gramnegativní folikulitis, hidradenitis suppurativa, steatocystoma multiplex, syndrom bazocelulárního névu
Acitretin II. generace	Neotigason®, cps. 25 a 10 mg	systémová	psoriasis vulgaris generalizovaná, pustulózní nebo palmoplantární, psoriasis arthropathica Další: keratoderma palmoplantaris, ichthyosis, m. Darier, pityriasis rubra pilaris, lichen planus, syndrom bazocelulárního névu
Adapalen III. generace	Differine®, krém, gel 0,1%	lokální	acne vulgaris
Tazaroten III. generace	Tazorac®, gel 0,05% a 0,1%	lokální	psoriasis vulgaris

Ke vzácnějším indikacím isotretinoinu patří gramnegativní folikulitida, steatocystoma multiplex nebo syndrom bazocelulárního névu. U gramnegativní folikulitidy dochází ke zlepšení nejspíše proto, že snížení tvorby mazu a suchost kůže představují faktory nepříznivé pro množení gramnegativních bakterií. Na vhodnost použití isotretinoinu v léčbě steatocystoma multiplex není v literatuře jednotný názor. U některých pacientů měla léčba uspokojivý efekt (1), ale jsou popsány i případy selhání léčby (13). Sami jsme isotretinoin u jednoho pacienta s touto diagnózou použili s velmi dobrým efektem.

Acitretin

Acitretin, metabolit etretinátu s kratším poločasem vylučování, patří mezi monoaromatické retinoidy druhé generace. Nepatrné množství acitretinu se metabolizuje zpět na etretinát (3). Acitretin se užívá zejména v léčbě psoriázy, ale také při ichthyóze, palmoplantárních keratózách, m. Darier, keratosis lichenoides chronica, lichen planus nebo ekzému rukou. Acitretin ovlivňuje proliferaci, keratinizaci a diferenciaci epitelálních buněk, buněčnou a humorální imunitní odpověď, má protizánětlivý efekt. U nemocných s chronicky stacionární psoriázou se acitretin využívá v kombinaci s ditanolem, deriváty vitamínu D, PUVA či UVB (2). V případě erythrodermické formy psoriázy a těžké pustulózní psoriázy je monoterapie systémovými retinoidy lékem volby. Retinoidy jsou také vhodnou variantou dlouhodobé léčby po dosažení remise. Standardní dávky acitretinu jsou 0,25–0,6 mg/kg/den, maximální do 1 mg/kg/den. Maximální terapeutický účinek se projeví do 2–3 měsíců, poté je nutné udržovat dávky na 0,125–0,4 mg/kg/den po dobu 3–6 měsíců. Vzhledem k imunomodulačnímu, nikoli imunosupresivnímu působení se acitretin hodí i k léčbě těžké psoriázy u pacientů s imunodefekty.

Spektrum vedlejších účinků odpovídá hypervitaminóze A (cheilitida, suchost kůže a sliznic, iritace, pruritus, pálení kůže, výpad vlasů a lámavost nehtů,

epistaxe) a vymizí po ukončení léčby. Laboratorní změny zahrnují většinou přechodné zvýšení hladiny triglyceridů, ev. cholesterolu a jaterních enzymů. Pokud je léčba acitretinem používána po mnoho let (např. u relapsů pustulózní psoriázy), je třeba provést rtg vyšetření páteře na začátku terapie a poté tehdy, dostaví-li se bolesti zad. Důvodem je syndrom difúzní idiopatické skeletální hyperostózy (2). U dětí je nutné zvážit poměr terapeutického přínosu a rizika léčby pro nepříznivé účinky na skelet, může dojít k předčasnému uzavření epifyzárních šterbin (3). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je teratogenita. Antikoncepce musí být nasazena nejméně jeden měsíc před započatím léčby a ponechána dva roky po jejím skončení. Interakce retinoidů jsou známé s fenytoinem, barbituráty, nesteroidními antirevmatiky, ketokonazolem a cyklosporinem. Je kontraindikována kombinace s methotrexátem pro zvýšené riziko vzniku hepatitidy a s tetracykliny pro možnost zvýšení intrakraniální hypertenze a vzniku pseudotumoru mozku (2, 3).

Lokální retinoidy

Tretinoin (kyselina retinová)

Tretinoin, patřící do I. generace retinoidů, snižuje buněčnou přilnavost, čímž ruší retenční hyperkeratózu. Redukuje tvorbu komedonů a má výrazný komedolytický účinek. Dále stimuluje mitotickou aktivitu keratinocytů, tlumí tvorbu keratinu a vede ke ztenčení stratum corneum (11). Zvýšená tvorba rohových buněk vede k tomu, že uzavřené komedony se mění na otevřené a ty se poté uvolňují. Tretinoin navíc stimuluje tvorbu nových krevních kapilár a zlepšuje prokrvení. Nemá ale přímý vliv na množství propionibakterií, proto je u zánětlivých forem akné účelné kombinovat retinoidy buď s lokálními antibiotiky, nebo benzoylperoxidem. Tretinoin zvyšuje transepidermální penetraci a zvyšuje tak účinnost dalších látek, např. benzoylperoxidu. Nejdůležitějším účinkem retinoidů je jejich působení na mikrokomedo, které je prekurzorem všech typů akné (19).

Isotretinoin

Isotretinoin patří rovněž do I. generace retinoidů a je u nás dostupný v kombinaci s lokálním erytromycinem v přípravku Isotrexin® gel, který je vhodný k léčbě komedonické i papulopustulózní akné. Isotretinoin vede k redukci produkce mazu, snižuje počet komedonů, normalizuje folikulární keratinizaci a má i protizánětlivý účinek. Druhou složkou tohoto přípravku je makrolidové antibiotikum erytromycin, které působí bakteriostaticky na patogenní mikroorganismy podílející se na vzniku akné, zejména na *P. acnes* a stafylokoky.

Adapalen

Adapalen patří do třetí generace retinoidů a používá se v 0,1% koncentraci ve formě krému i gelu v léčbě převážně komedonické formy akné. Je lépe tolerován a je efektivnější než tretinoin, což bylo potvrzeno řadou klinických studií (11). Je vhodný v kombinaci s ostatními lokálními i celkovými léky, např. antimikrobiálními přípravky nebo benzoylperoxidem. Při kombinované léčbě i aplikaci samotného adapalenu se zlepšuje spolupráce pacienta vzhledem k většímu komfortu použití a podstatně slabšímu iritačnímu potenciálu této látky. U adapalenu je dobrá snášenlivost i během letních měsíců (12). Aplikace může být dlouhodobá, kontraindikací je gravidita a kojení.

Tazaroten

Tazaroten je acetylenický retinoid, má své místo zejména v léčbě psoriázy. V klinických studiích byla prokázána účinnost tazarotenu také u pacientů s akné, i když v ČR se zatím běžně pro tuto diagnózu nepoužívá (12).

Tazaroten patří do nové generace retinoidů charakterizované selektivní afinitou k receptorům kyseliny retinové. Tazaroten je používán v koncentraci 0,1% a 0,05% ve formě gelu. Měl by být aplikován jednou denně nejvýše na 10–20% povrchu těla. Okolí plaků by mělo být chráněno emolientem.

Je kontraindikován v graviditě. Efekt tazarotenu se zvyšuje v kombinaci s kortikosteroidy III. třídy nebo s fototerapií UVB zářením, které má být aplikováno před použitím tazarotenu. Nežádoucím účinkem je iritace, projevující se erytémem, pruritem, pálením a bolestivostí kůže. Frekvence a intenzita této reakce je závislá na dávce a četnosti aplikací tazarotenu a vyskytuje se až u 30 % nemocných. K omezení této iritace se používají kombinace s lokálními kortikosteroidy, buď oba preparáty 1x denně nebo intervalová aplikace (14).

Závěrem lze shrnout, že v současné době retinoidy zaujímají nezastupitelné místo v léčbě řady závažných kožních chorob. Přehled jejich využití podává tabulka 1.

MUDr. Martina Bienová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: martina.bienova@fnol.cz

Literatura

1. Apaydin R, Bilen N, Bayramgurler D, et al. Steatocystoma multiplex suppurativum: oral isotretinoin treatment combined with cryotherapy. *Australas J Dermatol* 2000; 41(2): 98–100.
2. Benáková N. Psoriáza a současné léčebné možnosti. *Int Med pro praxi* 2005; 2: 88–91.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatolgia a venerológia*. Martin: Osveta, 2001: 512 s., 1404 s.
4. Gomez EC. Actions of isotretinoin and etretinate on the pilosebaceous unit. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 746–750.
5. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1986; 25: 660–663.
6. Kligman AM. Ocular rosacea. Current concepts and therapy. *Arch Dermatol* 1997; 133: 89–90.
7. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Inhibitory effects of retinoids on vascular endothelial growth factor production by cultured human skin keratinocytes. *Dermatology* 1999; 199(1): 25–27.
8. Lomo J, Smeland EB, Ulven S, et al. RAR-, not RXR, ligands inhibit cell activation and prevent apoptosis in B-lymphocytes. *J Cell Physiol* 1998; 175: 68–77.
9. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990; 345: 224–229.
10. Plewig G, Kligman AM. *Acne and Rosacea*. 3rd Completely Revised and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2000: 683–689.
11. Rulcová J. Terapeutické postupy v dermatovenerologii. *Acne vulgaris*. *Čs Derm* 2006; 81(5): 4–12.
12. Rulcová J, Vaněčková J, a kol. *Léčba acne vulgaris*. In: *Kazuistiky pacientů léčených isotretinoinem*. Praha: Maxdorf, 2001: 7–27.
13. Schwarz JL, Goldsmith LA. Steatocystoma multiplex suppurativum: treatment with isotretinoin. *Cutis* 1984; 34(2): 149–150.
14. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, et al. Tazarotene gel, a new retinoid for topical therapy of psoriasis: Vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 85–92.
15. Wysowski DK, Beitz J. Methodological limitations of the study „Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide”. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1102–1103.
16. Wysowski DK, et al. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 515–519.
17. Zouboulis CC, Korge BP, Mischke D, Orfanos CE. Altered proliferation, synthetic activity, and differentiation of cultured human sebocytes in the absence of vitamin A and their modulation by synthetic retinoids. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 628–633.
18. Zouboulis CC, Korge BP, 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: 792–797.
19. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp. Dermatol* 2005; 14: 143–152.