

Marlena Matysek-Nawrocka, Maria Bernat

Wydział Nauk Społecznych i Nauk Medycznych, Wyższa Szkoła Nauk Społecznych z siedzibą w Lublinie, ul. Zamojska 47, 20-031 Lublin

Retinoidy – właściwości i zastosowanie we współczesnej medycynie oraz kosmetologii

Retinoids – properties and application in modern medicine and cosmetology

Streszczenie

W artykule scharakteryzowana została grupa związków chemicznych określanych terminem „retinoidy”. Jest to grupa bardzo złożona, mająca szerokie zastosowanie w medycynie, ale również we współczesnej kosmetologii. Szczególnie interesujący jest ich wpływ na leczenie niektórych schorzeń dermatologicznych, zwłaszcza trądziku pospolitego i łuszczycy, jak również możliwość niwelowania objawów starzejącej się skóry. Decydując się na terapię retinoidami należy jednak mieć na względzie działania niepożądane, jakie mogą powodować, szczególnie w terapii ogólnoustrojowej oraz interakcje z innymi farmaceutykami, które również zostały opisane w pracy.

Słowa kluczowe: retinoidy, pochodne witaminy A, kosmetologia

Abstract

The article describes a group of chemical compounds referred to as "retinoids". It is a very complex group widely used in medicine and modern cosmetology. Their influence on the treatment of some dermatological conditions, in particular acne vulgaris and psoriasis, as well as the ability to eliminate the symptoms of skin aging, appears to be of particular interest. However, before retinoid therapy is considered, it is important to thoroughly discuss possible adverse effects of the therapy, with a special focus on a systemic therapy, as well as interactions with other pharmaceuticals, which is also subject to discussion in the paper.

Key words: retinoids, vitamin A derivatives, cosmetology

Wprowadzenie

Historia badań nad retinoidami sięga tak naprawdę początków XX wieku. Wolbach prowadząc wówczas badania nad myszami, analizował zmiany zachodzące w tkankach tych zwierząt na skutek niedoboru witaminy A w ich karmie. Na podstawie dokonanych obserwacji sformułował wniosek, że w badanej grupie zwierząt doświadczalnych częściej występowały problemy z prawidłową keratynizacją naskórka, początkowe stany przedrakowe oraz inne schorzenia (Żaba, 2006: s. 161).

Termin „retinoidy” wprowadzony został w 1976 roku (Bronikowska, Wojnowska, 2003: s. 9). Retinoidy są grupą związków chemicznych wykazujących aktywność charakterystyczną dla witaminy A. By usystematyzować tę dużą i niejednorodną pod względem budowy chemicznej grupę substancji, w 1982 roku dwie

połączone komisje: IUPAC (ang. International Union of Pure and Applied Chemistry) oraz IUB (ang. International Union of Biochemistry and Molecular Biology) uznały, że mianem „retinoidy” określać należy związki składające się z czterech jednostek izoprenu, ułożonych w strukturę typu głowa - ogon. Aktualnie uważa się także, że związki posiadające podobny mechanizm działania do witaminy A, można również zaliczyć do retinoidów, pomimo, że mogą one mieć nieco inną budowę strukturalną. Za retinoidy uważane są zatem cząsteczki, które w sposób bezpośredni lub po odpowiednich przekształceniach metabolicznych, wiążą się i aktywują odpowiednie receptory jądrowe, prowadząc do transkrypcji genów. Istotny jest również fakt, że retinoidy są związkami pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego (Marona, Gunia, Pękala, 2010: s. 187).

Uwzględniając różnice strukturalne, wśród retinoidów wyróżnić możemy ich trzy generacje (Zajac, Gorczyca, 2008: s. 568):

- I generacja – są to pochodne naturalne retinolu,
- II generacja – są to syntetyczne pochodne monoaromatyczne,
- III generacja – są to syntetyczne pochodne poliaromatyczne.

Do I generacji retinoidów zaliczane są związki naturalne zawierające w swojej cząsteczce niearomatyczny fragment β -jononu. Należą do tej grupy: retinol, aldehyd retinowy i kwas retinowy. Retinol jest długołańcuchowym alkoholem, posiadającym pierścień 2,6,6-trimetylocykloheksenu, który stanowi podstawową formę witaminy A. Aldehyd retinowy (retinal) powstaje w wyniku utleniania retinolu. Z kolei kwas retinowy jest utlenioną pochodną retinalu. Znany jest w postaci trzech izomerów geometrycznych, w zależności od położenia podstawników przy występujących w jego cząsteczce wiązaniach podwójnych (kwas całkowicie *trans*-, *9-cis*- oraz *13-cis*-retinowy; znane są lepiej pod nazwami zwyczajowymi jako tretynoina, izotretynoina i alitretynoina) (Marona, Gunia, Pękala, 2010: s. 187).

Do II generacji zaliczamy monoaromatyczne związki, które są otrzymywane w sposób syntetyczny, ale swoją budową przypominają naturalne retinoidy. Zaliczyć tu możemy acytretynę, etretynian i motretynid. Etretynian nie znalazł zastosowania w leczeniu, ze względu na proces akumulacji tej substancji w tkankach, zaś acytretyna - jego aktywny metabolit - jest już z powodzeniem wykorzystywana we współczesnej medycynie. Do III generacji zaliczyć możemy adapalen, tazaroten i beksaroten. Są to związki syntetyczne, o budowie strukturalnej znacznie różniącej się od naturalnych

retinoidów, lecz posiadające powinowactwo do odpowiednich receptorów jądrowych, jak naturalne retinoidy (Marona, Gunia, Pękala, 2010: s. 187).

Najważniejszym prekursorem aktywnych retinoidów obecnym w produktach pochodzenia roślinnego, jest β -karoten, który w komórkach nabłonka jelita cienkiego zostaje przekształcony w formy pośrednie apokarotenoidów, dalej metabolizowane w organizmie do kwasu retinowego (Stachurska, Ratajska, 2011: s. 382).

Właściwości fizykochemiczne retinoidów

Retinoidy są zwykle jasnożółtymi, krystalicznymi ciałami stałymi, o charakterystycznym zapachu. Rozpuszczają się dobrze w rozpuszczalnikach organicznych, natomiast praktycznie nie rozpuszczają się w wodzie. Retinoidy mają niskie temperatury topnienia (około 60°C), za wyjątkiem kwasu retinowego o temp. topnienia 182°C. Obecność wiązań podwójnych w strukturze retinoidów powoduje, że związki te łatwo ulegają utlenieniu. Degradację retinoidów w preparatach zmniejsza się poprzez stosowanie ich w postaci roztworów olejowych oraz poprzez dodatek przeciwutleniaczy (Boryczka, Pasker, Sosada, 2010: s. 9).

Znaczenie fizjologiczne retinoidów oraz mechanizm działania

Naturalne retinoidy pełnią wiele znaczących funkcji w organizmie. Szczególną uwagę należy poświęcić dla 11-*cis*-retinalu, który jest składnikiem rodopsyny. Rodopsyna jest białkiem, które znajduje się w siatkówce oka, uczestniczącym w procesie widzenia. Podczas absorpcji światła dochodzi do izomeryzacji formy 11-*cis*- do formy całkowicie *trans*-, co wywołuje generowanie impulsów nerwowych w komórkach światłoczułych. Niedobór retinalu pogarsza widzenie, które określa się jako tzw. kurzą ślepotę, czyli upośledzenie widzenia po zmroku. Inne ważne fizjologiczne znaczenie ma kwas retinowy, powstający w wyniku metabolizmu retinolu i retinalu. Uczestniczy on w wielu ważnych procesach m.in. związanych z odpornością organizmu, w przebiegu różnicowania się komórek, w reprodukcji - wpływa na wytwarzanie się komórek rozrodczych oraz embriogenezę i rozwój płodu, a także utrzymuje właściwy stan naskórka poprzez regulację i normalizację procesów złuszczenia oraz wymiany poszczególnych zewnętrznych warstw skóry (Marona, Gunia, Pękala, 2010: s. 190).

Retinol odgrywa również ważną rolę w procesie tworzenia tkanki kostnej oraz komórek nabłonkowych, a szczególnie błony śluzowej jamy ustnej, przewodu pokarmowego, układu moczowego, czy dróg oddechowych. Awitaminoza prowadzi, oprócz wspomnianej już kurzej ślepoty, także do zaburzeń wzrostu u dzieci, wysychania i rogowacenia naskórka, rogowacenia części nerek, powstawania kamieni i wysychania rogówki (Gryszczyńska, Gryszczyńska, Opala, 2001: s. 133).

Ważnym aspektem zastosowania retinoidów jest też terapia niektórych chorób nowotworowych, z uwagi na wpływ retinoidów na procesy, które regulują podziały komórkowe oraz wykazywany w danych epidemiologicznych znaczny spadek zachorowalności na nowotwory wśród osób stosujących dietę bogatą w karotenoidy (Staniaszek, Goździcka-Józefiniak, 2008: s. 30; Hoffman, Mielicki, 2010: s. 285).

Mechanizm działania retinoidów związany jest z ich powinowactwem do receptorów RAR (receptory dla kwasu retinowego) i RXR (receptory retinoidowe X). Są to dwa typy receptorów, które występują w jądrze komórkowym. Zidentyfikowane są trzy podtypy tych receptorów, oznaczone jako α , β i γ . W skórze i naskórku występują głównie receptory podtypu α i γ receptora RAR. Te dwa typy receptorów posiadają różne ligandy. Tretynoina, izotretynoina oraz tazaroten wiążą się z receptorami RAR; alitretynoina zarówno z RAR, jak i z RXR. Do selektywnych antagonistów RXR możemy zaliczyć beksaroten. Kwas *trans*-retinowy posiada z kolei powinowactwo do receptorów RAR, natomiast kwas *cis*-retinowy do receptorów RXR. Receptory RAR i RXR wiążą się z DNA jądra komórkowego, pobudzając procesy transkrypcji i translacji (Zajac, Gorczyca, 2008: s. 569; Marona, Gunia, Pękała, 2010: s. 188-189; Hoffman, Mielicki, 2010: s. 285).

Jak wspomniano, retinoidy wykazują swoje działanie poprzez wiązanie się z receptorami występującymi w jądrze komórkowym. Ze względu na swój lipofilny charakter, są one bardzo trudno rozpuszczalne w hydrofilowych płynach ustrojowych. By ich transport oraz aktywność były dobre, konieczne są odpowiednie białka występujące w osoczu (RBP – ang. retinoid binding proteins) i cytoplazmie (CRBP – ang. cellular retinoid binding proteins). Białka RBP mają zdolność do wiązania i transportu retinoidów, a kompleks retinoidu z białkiem CRBP jest z kolei substratem do kolejnych reakcji biochemicznych. Retinoidom przypisuje się także właściwości antymutagenne. Przy niedoborze kwasu retinowego upośledzona zostaje funkcja tkanki nabłonkowej. Nabłonek łuszczy się, nabłonek cylindryczny przekształca się w nabłonek

rogowaciejący. Dotyczy to w największym stopniu mieszków włosowych, gruczołu łzowego rogówki oraz spojówek (Bańkowski, 2006: s. 300-301; Bojarowicz, Płowiec, 2010: s. 353).

Retinoidy stosowane w wybranych schorzeniach w dermatologii

Retinoidy znalazły zastosowanie lecznicze w dermatologii. Najczęstszymi schorzeniami, które stanowią wskazania do ich stosowania są:

- trądzik pospolity oraz jego cięższe odmiany,
- trądzik różowaty,
- choroby grudkowo-złuszczające np. łuszczyca, łupież czerwony mieszkowy, liszaj płaski,
- genodermatozy z zaburzeniami rogowacenia np. choroba Dariera, rybia łuska,
- choroby rozrostowe np. rak kolczystokomórkowy, rogowiak kolczystokomórkowy, postaciach chłoniaków skórnych wywodzących się z komórek T,
- stany przednowotworowe np. rogowacenie słoneczne, leukoplakia błony śluzowej jamy ustnej,
- skóra pergaminowa (Xeroderma pigmentosum),
- choroby wirusowe np. mięczak zakaźny, brodawki płaskie,
- choroby autoimmunologiczne np. toczeń rumieniowaty (Zajac, Gorczyca, 2008: s. 568-569).

Przez długi czas potencjał terapeutyczny witaminy A i jej pochodnych, ze względu na poważne efekty toksyczne oraz działania niepożądane, nie był w pełni wykorzystany w farmakoterapii. Jednakże postęp w badaniach nad retinoidami doprowadził do syntezy związków, stosunkowo nietoksycznych, dzięki którym stało się możliwe leczenie chorób dermatologicznych opornych na standardowe formy terapii. Dla przykładu izotretinoina jest bardzo skuteczna w leczeniu trądziku torbielowatego i trądziku skupionego, a etretynat jest szczególnie przydatny w ciężkich postaciach łuszczycy. Niewątpliwym ograniczeniem pozytywnych skutków w terapii retinoidami jest wysoka teratogenność, związana z ich długim metabolizmem oraz akumulacją w organizmie, a co za tym idzie, ich stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym wymaga pewnych ograniczeń (Heller, Shiffman, 1985: s. 1129).

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) jest to obraz przewlekłego stanu zapalnego gruczołu łojowego i mieszka włosowego. Choroba ta posiada złożoną etiologię. Zmiany trądzikowe powstają na skutek zwiększonego wydzielania łoju skórniego, nadmiernego rogowacenia ujęć gruczołów łojowych oraz zaczopowania ich ujęć. W zalegającym łoju tworzy się doskonałe środowisko do rozwoju bakterii beztlenowych, głównie *Propionibacterium acnes*, co prowadzi do rozprzestrzeniania się stanu zapalnego (Kurczewska, Orszulak-Michalak, 2003: s. 2).

Trądzik pospolity, według różnych źródeł, dotyczy około 80% młodzieży, w większości przypadków przybiera postać łagodną lub średnio nasiloną (Janda, Chwilkowska, 2014: s. 13-14). Leczenie miejscowe jest podstawą w leczeniu trądziku, zwłaszcza w jego łagodniejszych formach, natomiast w przypadkach cięższych środki miejscowe stosuje się w połączeniu z leczeniem ogólnoustrojowym (Janda, Chwilkowska, 2014: s. 16). By efekt leczenia miejscowego był zadowalający, podstawowym czynnikiem jest stosowanie odpowiednich preparatów w sposób systematyczny i długoterminowy. Leki stosowane w terapii miejscowej likwidują i zapobiegają pojawianiu się wykwitów pierwotnych, czyli zaskórników i mikrozaskórników. Tutaj właśnie do głównych preparatów komedolitycznych możemy zaliczyć pochodne witaminy A. Najsilniejszym i najlepiej poznanym lekiem z tej grupy jest kwas all-trans witaminy A, czyli tretinoina (preparaty zawierające ten związek noszą nazwy handlowe m.in. Atrederm, Retin, maść retynowa). Ich działanie wiąże się czasem ze skutkami ubocznymi, może dochodzić do miejscowych działań niepożądanych, czy odchyień w badaniach laboratoryjnych; zazwyczaj mają one charakter przejściowy. Przy nasilonej postaci trądziku, gdzie terapia miejscowa nie wystarcza, a zawodzą też inne leki podawane doustnie (antybiotyki, preparaty hormonalne), lekiem z wyboru podawanym doustnie jest izotretinoina (Kaszuba, Kisiel, Uczniak, 2009: s. 260). Znane są także preparaty miejscowe zawierające izotretinoinę do leczenia objawów trądziku pospolitego np. Isotrex.

Stosowane miejscowo retinoidy w leczeniu trądziku powodują w konsekwencji zahamowanie rozwoju bakterii *Propionibacterium acnes*. Tretinoina i izotretinoina, należące do najsilniejszych środków przeciwzaskórnikowych, aplikuje się w postaci kremów, żelów lub roztworów. Rodzaj leczenia jest niejednostronny, gdyż preparaty handlowe stosować można w terapii ciągłej, przerywanej, monoterapii czy terapii skojarzonej, a także jako peelingi (Placek, Romańska-Gocka, Grzanka, 2011: s. 444).

Łuszczyca jest drugim schorzeniem, w którego terapii zastosowanie mają właśnie retinoidy. Jest ona przewlekłą i nawrotową chorobą, często o dziedzicznym charakterze, która cechuje się nadmierną proliferacją komórek naskórka, nieprawidłowym różnicowaniem keratynocytów oraz stanem zapalnym. U podłoża powstawania zmian łuszczycowych leżą zaburzenia o charakterze immunologicznym. Cechą charakterystyczną łuszczycy jest drastyczne skrócenie cyklu komórkowego w naskórku. W zdrowym naskórku wędrówka komórek z warstwy najniższej położonej – tzw. podstawnej, do warstwy zewnętrznej, czyli rogowej, trwa ok. 28 dni. W przebiegu łuszczycy ten czas wynosi tylko 3-4 dni. Klincznym objawem łuszczycy są występujące zwykle symetrycznie żywo czerwone blaszki, pokryte srebrzystymi łuskami. Występuje kilka odmian łuszczycy, które różnią się lokalizacją, a także intensywnością zmian zapalnych. Jest to choroba, która dotyczy 1-5% populacji, a mimo licznych badań nie poznano do końca poznać etiopatogenezy tej choroby (Romańska-Gocka, 2009: s. 647).

Podstawą terapii w łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, przy dobrej reakcji na promieniowanie UV – fototerapia, a w ciężkich postaciach stosuje się leczenie ogólne. Retinoidem stosowanym w leczeniu łuszczycy jest acytretyna, najczęściej stosowana w leczeniu łuszczycy krostkowej. Szczególną ostrożność należy zachować przy leczeniu kobiet ze względu na wspomnianą wysoką teratogenność. Przed rozpoczęciem terapii wykonuje się badania wykluczające ciążę u pacjentki. Dodatkowym środkiem ostrożności jest też w trakcie trwania kuracji, jak i w okresie do dwóch lat po jej zakończeniu, zastosowanie skutecznej antykoncepcji (Łuczkowska, Żaba, 2005: s. 38; 48). Acytretyna wykazuje też skuteczność w leczeniu erytrodermii łuszczycowej. W przypadku łuszczycy zwyczajnej, w celu uzyskania poprawy klinicznej, wskazane jest zastosowanie terapii skojarzonej, np. z naświetlaniami promieniowaniem UV. Ponadto terapia acytretyną daje dobre efekty w leczeniu łuszczycy stawowej (Pastuszka, Kaszuba, 2011: s. 295).

Udowodniona została także skuteczność izotretynoiny w leczeniu trądziku różowatego. Pozytywne rezultaty w terapii tego schorzenia obserwuje się stosując preparaty miejscowe, jednakże w stężeniu mniejszym niż w przypadku trądziku pospolitego. Jeżeli chodzi o leczenie ogólne, wielu autorów utrzymuje, że najbardziej skuteczne jest leczenie izotretynołą w dawkach od 0,2 do 1,0 mg/kg na dobę. Leczenie

ogólne retinoidami jest długotrwałe, trwa około 3 do nawet 5 miesięcy (Czarnecka, Tymicka, 2005: s. 158-159).

Zastosowanie retinoidów w kosmetologii

Biorąc pod uwagę efekty fizjologiczne, jakie wywierają retinoidy, a są to między innymi wpływ na różnicowanie się komórek naskórka i jego odnowę, znajdują one szeroki zakres zastosowania również w preparatach kosmetycznych do użytku zewnętrznego. Ich celem jest zapobieganie starzeniu się skóry, jak i redukcja zmian powstałych przez nadmierną ekspozycję na słońce.

W produktach kosmetycznych zastosowanie mają naturalne retinoidy, takie jak retinol, estry retinyli, aldehyd retinowy, które w komórkach skóry są przekształcane do ich aktywnego metabolitu - kwasu trans-retinowego. Retinol i retinal mają podobną tolerancję i aktywność. Tretynoina nie stanowi składnika preparatów kosmetycznych i jest stosowana tylko w preparatach wydawanych na podstawie recepty lekarskiej. Preparaty zawierające retinoidy dają dobre efekty stosowania, jednak należy pamiętać, że mogą wywołać niepożądane reakcje skórne, więc powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności (Marona, Gunia, Pękała, 2010: s. 191-192).

W ostatnich latach przeprowadzonych zostało wiele badań, które dokumentowały korzystny wpływ retinoidów podawanych także doustnie w celu zmniejszenia efektów starzenia się skóry wywołanych promieniowaniem UV, zwłaszcza te dotyczące zastosowania beta-karotenu. Retinoidy podane doustnie wykazują dwa mechanizmy działania:

- miejscowy - wykorzystując receptory skórne regulują rogowacenie, wpływają na rozwój keratynocytów, pomniejszają liczbę sebocytów. Wzrasta również synteza kolagenu oraz elastyny. Dodatkowo działają hamująco na peroksydację lipidów i działają ochronnie na innego rodzaju antyoksydanty np. witaminę E. Pobudzają melanocyty, przez co wpływają bezpośrednio na pigmentację skóry,
- ogólny - łącząc się w surowicy z odpowiednimi białkami, przechodzą do jądra komórkowego, wiążąc się tam z receptorami RAR i RXR (Sieradzan-Skrzetuska, 2004: s. 30-31).

Pochodne witaminy A w leczeniu i zapobieganiu starzenia się skóry stosowane są miejscowo od kilku lat. Skóra, na którą aplikowana jest miejscowo tretynoina, zmienia swój odcień już po kilku tygodniach, staje się lekko różowa, wygładza się, staje

się delikatniejsza, drobne zmarszczki oraz przebarwienia znikają (Noszczyk, 2000: s. 41).

Patrząc od strony histologicznej, można zaobserwować pogrubienie się naskórka, co związane jest z odbudową warstwy ziarnistej. Jeżeli chodzi o warstwę rogową, to ulega ona scieńczeniu i przylega ściślej do niżej położonych warstw naskórka. Komórki układają się w sposób bardziej uporządkowany oraz spolaryzowany, liczba komórek nieprawidłowych zmniejsza się. Tretinoina stosowana miejscowo wywiera korzystny wpływ na zmiany przednowotworowe wywołane promieniowaniem UV. Tretinoina stosowana sama lub w połączeniu z 5-fluorouracylem wpływa także korzystnie na niwelowanie negatywnych skutków rogowacenia posłonecznego. Na całej powierzchni naskórka rozkłada się równomiernie melanina, a granica skórno-naskórkowa pozostaje spłaszczona. Zwiększa się ilość włókien kotwiczących. Tretinoina wpływa na pobudzenie skórnych fibroblastów, wzrasta ich liczba i rozmiarowo stają się one większe. Dodatkowym korzystnym działaniem jest także produkcja nowych, prawidłowych włókien kolagenu, odkładających się głównie w strefie podnaskórkowej. Włókna elastyczne, które są zdegenerowane odkładają się w skórze właściwej, przesuując się głębiej. Poprawia się również ukrwienie skóry przy wzroście liczby naczyń krwionośnych (Noszczyk, Majewski, 1993: s. 444).

Zwiększone w ostatnich latach zainteresowanie retinoidami dało początek wprowadzeniem do kosmetyków również łagodniejszej formy witaminy A, mianowicie retinolu. Kosmetyki te wykazują słabsze, choć w dalszym ciągu podobne działanie do tretinoiny. Niektóre preparaty zawierające retinol zawierają dodatkowo witaminę C (Noszczyk, 2000: s. 41).

Działanie preparatów kosmetycznych, które zawierają w swoim składzie retinoidy, opiera się na zmiękczeniu naskórka, wygładzeniu powierzchni skóry, poprawie kolorytu cery, usprawnieniu funkcji obronnych skóry oraz wielu innych pozytywnych aspektach (Dylewska-Grzelakowska, 1999: s. 112-113). Retinoidy, spośród dużej grupy substancji aktywnych stosowanych w terapii przeciwstarzeniowej, posiadają udokumentowany efekt korygujący. W przypadku skóry tłustej szczególnie korzystne jest działanie antyłojotokowe retinoidów, które mają zdolność redukcji liczby sebocytów gruczołów łojowych. Skóra po kuracji retinoidami staje się jaśniejsza, gładsza, z widocznie mniejszą ilością przebarwień. Miejscowe stosowanie preparatów retinolu przyczynia się do poprawy wyglądu skóry z cechami fotostarzenia, jak i

starzenia hormonalnego. Poprawiają one napięcie i gęstość skóry, zmarszczki spływają się, a naskórek staje się wygładzony (Wojnowska, 2011: s. 340).

Terapia retinoidami a działania niepożądane

Ze względu na aktywność w jądrze komórkowym, retinoidy wykazują wiele działań niepożądanych. Najgroźniejszym z nich jest teratogeny potencjał, który wynika bezpośrednio z wpływu tych związków na procesy podziału i różnicowania się komórek. Z tej przyczyny doustne retinoidy są bezwzględnie przeciwwskazane w terapii u kobiet ciężarnych, a także u kobiet karmiących. Pacjentki będące w wieku rozrodczym, w przypadku stosowania retinoidów, muszą stosować skuteczną antykoncepcję, której czas trwania obejmuje nie tylko okres właściwej terapii, ale też okres po jej zakończeniu. W przypadku stosowania doustnej acytretyny czas ten jest szacowany nawet na trzy lata. Spośród innych działań niepożądanych wymienić można:

- wpływ na skórę, narząd wzroku i błony śluzowe np. zapalenie i wysychanie czerwieni wargowej, suchość w nosie, suchość skóry, świąd skóry, wypadanie włosów, czy zapalenie spojówek,
- wpływ na gospodarkę lipidową - w surowicy krwi może być obserwowany wzrost poziomu całkowitego cholesterolu oraz triacylogliceroli,
- wpływ na mięśnie i układ kostno-stawowy - może dojść do odwapnienia kości i do większego prawdopodobieństwa wystąpienia osteoporozy, obserwowane były też bóle mięśniowe.

Niepożądane skutki są uzależnione od częstotliwości stosowania preparatu, ale zwykle ustępują lub zmniejszają się po ograniczeniu dawki bądź odstawieniu na jakiś okres preparatu. Do efektów niepożądanych należą tutaj świąd, pieczenie skóry, jej podrażnienie, uczucie palenia, rumień oraz suchość. Retinoidy stosowane zewnętrznie są absorbowane do krążenia ogólnego w niewielkim stopniu, jednakże należy mieć to na uwadze i tak jak w przypadku retinoidów doustnych - przeciwwskazane jest ich stosowanie u kobiet ciężarnych i karmiących (Marona, Gunia, Pękala, 2010: s. 192).

Interakcje

Niepożądane efekty działania bywają nasilone przez dwa główne czynniki. Są to spożywanie w czasie trwania kuracji alkohol, a także leki, które wykazują podobne działania uboczne. Należy więc w czasie trwania kuracji retinoidowej unikać

stosowania po pierwsze alkoholu, który działa hepatotoksycznie i wzmacnia konwersję acytretyny do etretinatu. Tetracykliny i minocykliny również nie powinny się łączyć z retinoidami, gdyż mogą one podnosić ciśnienie śródczaszkowe. Metotreksat, działając synergistycznie z retinoidami, powoduje toksyczny wpływ na wątrobę. Nie należy też w żadnym wypadku podawać ich z suplementami witaminy A, gdyż powstaje wtedy ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A, o bardzo niekorzystnym wpływie na organizm. Leki takie jak azole czy makrolidy wpływają na zwiększenie poziomu retinoidów i w konsekwencji nasilają ich toksyczne działanie. W podobny sposób mogą zachowywać się również niektóre leki stosowane w leczeniu gruźlicy np. rifampicyna i leki przeciwdrgawkowe np. karbamazepina, fenytoina. Przy terapii retinoidami należy też odstawić wszystkie środki fotouczulające (Czarnecka, Tymicka, 2005: s. 159-160).

Podsumowanie

Od momentu wprowadzenia retinoidów do lecznictwa, są one często i z pozytywnym skutkiem stosowane w terapii wielu schorzeń skóry. Przedstawione w artykule właściwości retinoidów oraz rola, jaką odgrywają we współczesnej medycynie, pozwala traktować je jako substancje o dużym potencjale nie tylko leczniczym, ale także z punktu widzenia przemysłu kosmetycznego. Po kosmetyki zawierające w swoim składzie retinoidy sięga coraz szersze grono konsumentów. Kosmetyki i kosmeceutyki zawierające retinoidy mają główne zastosowanie w profilaktyce przeciwstarzeniowej skóry, jak również w pielęgnacji cery trądzikowej. Sięgając po retinoidy należy jednakże mieć na względzie możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Skutki negatywne, jakie mogą wywierać retinoidy w terapii ogólnej czy miejscowej, bywają poważne dla organizmu, dlatego niezbędna jest oczywiście konsultacja i opieka lekarska podczas stosowania omówionych preparatów.

Bibliografia

1. Bańkowski E. (2006), Biochemia. Podręcznik dla studentów studiów licencjackich i magisterskich. Wydawnictwo MedPharm Polska, Wrocław.
2. Bojarowicz H., Płowiec A., (2010), Wpływ witaminy A na kondycję skóry, „Problemy Higieny i Epidemiologii”, nr 91(3), s. 352-356
3. Boryczka M., Pasker B., Sosada M., (2010), Retinoidy jako substancje czynne produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety, „Farmaceutyczny Przegląd Naukowy”, nr 8, s. 8-16.
4. Bronikowska A., Wojnowska D. (2003), Zastosowanie retinoidów w dermatologii. „Nowa

Retinoidy – właściwości i zastosowanie we współczesnej medycynie oraz kosmetologii

Medycyna”, nr 1, s. 9-15.

5. Czarnecka A., Tymicka J. (2005), Trądzik różowaty - postacie kliniczne i leczenie, „Postępy Dermatologii i Alergologii” nr 3, s. 156-160.
6. Dylewska-Grzelakowska J. (1999), Kosmetyka stosowana. Wydawnictwa Szkolne i Pedagogiczne Spółka Akcyjna, Warszawa.
7. Gryszczyńska A., Gryszczyńska B., Opala B. (2011), Karotenoidy. Naturalne źródła, biosynteza, wpływ na i organizm ludzki, „Postępy Fitoterapii”, nr 2, s. 127-143.
8. Heller E.H., Shiffman N. J. (1985), Synthetic retinoids in dermatology, “Canadian Medical Association Journal”, vol. 132, s. 1129-1136.
9. Hoffman E., Mielicki W.P. (2010), Kwas całkowicie trans-retinowy (ATRA) w prewencji i terapii nowotworów, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 64, s. 284-290.
10. Janda K., Chwilkowska M. (2014), Trądzik pospolity – etiologia, klasyfikacja, leczenie, „Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej”, nr 60, s. 13-18.
11. Kaszuba A., Kisiel K., Uczniak S. (2009), Izotretinoina doustna w leczeniu różnych odmian klinicznych trądziku pospolitego, „Forum Medycyny Rodzinnej”, nr 4, s. 257-265.
12. Kurczewska U., Orszulak-Michalak D. (2003), Leki przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego, „Polish Journal of Cosmetology”, nr 1, s. 2-9.
13. Łuczowska M., Żaba R. (2005), Łuszczycza, „Przewodnik Lekarza”, nr 7, s. 38-49.
14. Marona H., Gunia A., Pękala E. (2010), Retinoidy - rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania, „Terapia i Leki”, nr 3, s. 187-192.
15. Noszczyk M., Majewski S. (1993), Mechanizmy starzenia się skóry oraz zapobiegawcze działanie retinoidów. „Przegląd Dermatologiczny”, nr 5, s. 441-446.
16. Noszczyk M. (2000), Starzenie się skóry i jej kosmetyczna terapia. „Terapia”, nr 11, s. 40-42.
17. Pastuszka M., Kaszuba A. (2011), Acytretyna - systemowy retinoid stosowany w leczeniu łuszczycy - aktualny stan wiedzy, „Postępy Dermatologii i Alergologii”, nr 4, s. 293-301.
18. Pastuszka M., Kaszuba A. (2011), Rola miejscowych retinoidów w przeciwdziałaniu procesowi fotostarzenia się skóry, „Dermatologia Praktyczna”, nr 4, s. 60 – 63.
19. Placek W., Romańska-Gocka K., Grzanka A. (2011), Leczenie miejscowe trądziku, „Przegląd Dermatologiczny”, nr 5, s. 442-448.
20. Romańska-Gocka K. (2009), Farmakoterapia łuszczycy, „Terapia i Leki”, nr 9, s. 647-654.
21. Sieradzan-Skrzetuska R. (2004), Suplementacja wybranych składników pokarmowych a fotostarzenie się skóry, „Polish Journal of Cosmetology”, nr 1, s. 27-35.
22. Stachurska E. , Ratajska A. (2011), Retinoidy – ich metabolity, działanie i rola w rozwoju serca, Postępy Biochemii, nr 4, s. 381-391.
23. Staniaszek K., Goździcka-Józefiak A. (2008), Wpływ beta-karotenu, retinoidów i receptorów retinoidowych na poliferyzację i transformację nowotworową komórek, „Biotechnologia”, nr 3, s. 28-45.
24. Wojnowska D. (2011), Kosmeceutyki w pielęgnacji skóry kobiet w okresie menopauzalnym, „Przegląd Menopauzalny”, nr 4, s. 338–342 .
25. Zajac A., Gorczyca M. (2009), Chemia Leków. Podręcznik dla studentów farmacji

Retinoidy – właściwości i zastosowanie we współczesnej medycynie oraz kosmetologii

i farmaceutów. Warszawa, wydanie III uaktualnione i rozszerzone, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

26. Żaba R. (2006), Bezpieczeństwo stosowania retinoidów, „Postępy Dermatologii i Alergologii”, nr 4, s. 161–174.