

# Retinoidy. Mechanizm działania, właściwości oraz zakres stosowania w dermatologii i kosmetologii

## *Retinoids. Mechanism of action, properties and range of application in dermatology and cosmetology*

### WSTĘP

Za retinoid uważa się każdą cząsteczkę o działaniu biologicznym, która ma zdolność wiązania i aktywowania receptorów retinoidowych [1]. Poprzez oddziaływanie na transkrypcję DNA, retinoidy mogą modyfikować wzrost i różnicowanie komórek, wywierać wpływ na immunomodulację oraz wzrost nowotworu. Poprzez hamowanie tworzenia mikrozaskórników, zmniejszenie liczby dojrzałych zaskórników i wykwitów zapalnych oraz normalizowanie procesów dojrzewania i złuszczenia mieszków włosowych, retinoidy poprawiają obraz kliniczny trądziku pospolitego. Obecnie grupa retinoidów liczy ponad 2,5 tysiąca substancji. Liczne modyfikacje naturalnie występujących cząstek przyczyniły się do wyodrębnienia trzech generacji retinoidów. W miarę poznawania mechanizmu działania

i funkcji naturalnie występujących w organizmie retinoidów tworzono nowe związki, najpierw na podobieństwo znanych, a później także o odmiennej strukturze, mające jednak powinowactwo do wybranych receptorów. Synteza związków selektywnych względem poszczególnych receptorów retinoidowych pozwoliła na powstanie nowych, syntetycznych związków, mających lepszą skuteczność przy mniejszym podrażnieniu skóry. Dziś wiele z nich znajduje zastosowanie w leczeniu dermatoz, których etiopatogeneza związana jest z mechanizmami regulowanymi przez retinoidy, m.in.: trądzik pospolity, łuszczyca, nowotwory, zapalenie mieszków włosowych o etiologii bakteryjnej, oporny trądzik różowaty, liszaj rumieniowaty [2].

**Aleksandra Czarnota**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

ul. Św. Anny 12  
31-008 Kraków

<sup>2</sup> ul. Króla Kazimierza 31/4  
35-061 Rzeszów

M: +48 604 114 242

E: ola.czarnota@wp.pl

### STRESZCZENIE

Retinoidy stanowią szeroką grupę związków zawierającą witaminę A, jej pochodne oraz inne związki aktywujące receptory retinoidowe.

Celem pracy było przedstawienie mechanizmu działania, właściwości retinoidów oraz ich zastosowanie w leczeniu schorzeń dermatologicznych, jak również w pielęgnacji skóry.

Wykazano, że retinoidy należą do najbardziej efektywnych substancji opóźniających procesy starzenia. Witamina A wygładza i uelastycznia skórę, redukuje zmarszczki, zmniejsza przebarwienia, pobudza aktywność i zwiększa liczbę fibroblastów oraz produkcję włókien kolagenowych. Kwas retinowy, jako najbardziej skuteczna substancja czynna, umożliwia łagodzenie objawów starzenia, jednak retinol i jego estry również wykazują korzystne działanie.

Działanie drażniące i niestabilność witaminy A to czynniki ograniczające jej stosowanie w recepturze kosmetycznej i farmaceutycznej.

**Słowa kluczowe:** retinoidy, retinol, kwas retinowy, witamina A, izotretynoina, peelingi chemiczne

### ABSTRACT

Retinoids are a wide group of compounds containing vitamin A, its derivatives and other compounds activating retinoid receptors.

The aim of this paper was to present the mechanism of action, properties of retinoids as well as their application in the treatment of dermatological diseases and skin care.

It was shown that retinoids belong to the most effective anti-aging substances. Vitamin A smoothes the skin out and gives it elasticity, reduces wrinkles and hyperpigmentation, increases the amount and activity of fibroblast, stimulates collagen production. Retinoic acid, as the most effective active substance, contributes to alleviation of aging symptoms but retinol and its esters also show beneficial effects.

Irritating properties and instability of vitamin A restrict its application in the cosmetic and pharmaceutical formulas.

**Key words:** retinoids, retinol, retinoic acid, vitamin A, isotretinoin, chemical peels

otrzymano / received

10.05.2018

poprawiono / corrected

09.06.2018

zaakceptowano / accepted

28.06.2018

W 1937 r. Paul Karrer i jego współpracownicy otrzymali Nagrodę Nobla za określenie struktury retinolu [3]. Badania dotyczyły karotenoidów, flawonoidów oraz witamin A i B<sub>2</sub>. Dwanaście lat później retinol z powodzeniem udało się zsyntetyzować i wkrótce stał się powszechnie dostępny.

## PODZIAŁ ORAZ MECHANIZMY MIEJSCOWEGO DZIAŁANIA RETINOIDÓW

Retinol, czyli witamina A, jest prototypem wszystkich innych retinoidów [4]. Jest niezbędna do regulacji wzrostu, rozwoju kości, utrzymania ciągłości błon śluzowych i naskórka. Niedobory witaminy A wpływają niekorzystnie na stan skóry. Retinoidy regulują różnorodne procesy biologiczne (proliferyację, różnicowanie komórek oraz apoptozę) poprzez zmianę aktywności genów, aktywując receptory jądrowe, odkryte w 1987 r. Wyróżniamy dwie rodziny tych receptorów: RAR (*retinoic acid receptors*) – typu  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oraz RXR (*retinoid X receptors*) –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Retinoid po dotarciu do keratynocyta przemieszcza się do jego wnętrza i łączy z odpowiednim receptorem. 90% RAR w naskórku to RAR  $\gamma$ , będący receptorem związanym z końcowym różnicowaniem, dlatego jest celem dla retinoidów stosowanych w dermatologii. Aktywność biologiczną retinoidów można śledzić na podstawie indukcji komórkowego białka wiążącego retinol CRABP II (*Cellular Retinoic Acid Binding Protein*). Gdyby uporządkować retinoidy według kryterium siły spowodowanej przez nie indukcji tego białka, kolejność byłaby następująca: kwas retinowy, retinaldehyd, kwas 9-cis-retinowy, retinol, beta-karoten.

Ze względu na budowę i właściwości wyróżniamy 3 generacje retinoidów:

### • I generacja

Retinoidy monoaromatyczne naturalne, działające nieselektywnie – retinol (witamina A) i jej metabolit retinal, tretynoina, izotretynoina, alitretynoina. Aldehyd retinowy, zwany inaczej retinalem, powstaje w wyniku utleniania retinolu. Kwas retinowy to najbardziej utleniona pochodna retinolu. Występuje on w postaci 3 izomerów geometrycznych, w zależności od konformacji podstawników, przy występujących w cząsteczce wiązaniach podwójnych. Wyróżniany jest kwas całkowicie trans (ang. *all-trans*), 9-cis oraz 13-cis retinowy, noszące nazwy zwyczajowe tretynoina, izotretynoina i alitretynoina [5].

### • II generacja

Retinoidy monoaromatyczne, syntetyczne analogi witaminy A. Etretynian został wycofany z leczenia z uwagi na akumulację w organizmie. Wykorzystuje się jego aktywny metabolit – acytretynę.

### • III generacja

Związki, będące syntetycznymi pochodnymi poliaromatycznymi, o budowie znacznie różniącej się od naturalnie występujących retinoidów, jednak mające powinowactwo do odpowiednich receptorów jądrowych: adapalen, arotynoid, beksaroten, tazaroten. Tazaroten został zakwalifikowany do leczenia łuszczyicy plackowatej.

W tabeli 1 przedstawione zostały mechanizmy miejscowego działania retinoidów.

Tabela 1 Mechanizmy oraz efekty kliniczne miejscowego działania retinoidów

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mechanizmy oraz efekty kliniczne miejscowego działania retinoidów | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regulowanie procesu odnowy komórek naskórka: złuszczenie warstwy rogowej, przyspieszenie turn-over time komórek naskórka, wspomaganie odnowy komórkowej w warstwie podstawnej, zmniejszenie liczby komórek atypowych, hamowanie transportu melaniny do komórek naskórka</li> <li>Stymulowanie syntezy kolagenu I i III (kolageny strukturalne skóry) oraz kolagenu VII, budującego włókna zakotwiczone</li> <li>Poszerzenie strefy Grenza (położonej tuż pod błoną podstawną), która jest w istocie miejscem syntezy prokolagenu typu I. Skuteczna ochrona przed promieniowaniem UV powoduje, że strefa Grenza ulega rozbudowaniu i „spycha” w dół patologiczne masy elastyczne [6]</li> <li>Stymulowanie powstawania fibryliny I – składnika mikrowłókien elastyny</li> <li>Hamowanie aktywności enzymów degradujących kolagen i elastynę (metaloproteinaz – MMP); stymulowanie produkcji tkankowych inhibitorów metaloproteinaz – TIMP (<i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i>)</li> <li>Zwiększenie proliferacji i nasilenie różnicowania się keratynocytów, co powoduje wzrost spistości warstwy rogowej i pogrubienie warstwy ziarnistej</li> <li>Normalizacja procesów złuszczenia w przewodach gruczołów łojowych, a poprzez umożliwienie ewakuacji wydzieliny gruczołów następuje ograniczenie komedogenezy</li> <li>Poprawa bariery naskórkowej</li> <li>Wzrost angiogenezy – stymulowanie powstawania naczyń krwionośnych, dzięki czemu następuje poprawa krążenia w skórze, co zapewnia lepsze zaopatrzenie skóry w składniki odżywcze i budulcowe. W 2007 r. Chung i Eun przeprowadzili badanie, które potwierdza wpływ kwasu retinowego na proces angiogenezy [7]</li> <li>Hamowanie indukcji tyrozynazy – „rozpraszanie” ziaren barwnika w keratynocytach; regulacja namnażania i mobilności melanocytów</li> <li>Efekty kliniczne: zmniejszenie szorstkości skóry, spłylenie głębokich zmarszczek, rozjaśnienie przebarwień, zmniejszenie ilości zaskórników</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [5-7]

## TRETENOINA W TERAPII TRĄDZIKU I FOTOSTARZENIA

W 1969 r. prof. Albert Kligman wraz z dr. Jamesem Fultonem odkryli tretynoinę (nazwa handlowa Retin-A), początkowo stosowaną tylko w terapii trądziku. W 1986 r. w pracy „Topical tretinoin for photoaged skin”, która ukazała się w *Journal of the American Academy of Dermatology* (JAAD), prof. Kligman razem ze swoimi współpracownikami, po raz pierwszy wykazał, że miejscowa aplikacja 0,05% tretynoiny przez 6-12 miesięcy jest w stanie przynajmniej częściowo odwrócić strukturalne uszkodzenia, związane z nadmiernym nasłonecznieniem, i może być przydatna w spowalnianiu procesu fotostarzenia. Uzyskano wygładzenie zmarszczek, które związane było ze zmianami w warstwie brodawkowatej skóry właściwej, a ściślej z angiogenezą oraz produkcją włókien retikuliny [8]. Pierwsze badania, dotyczące kwasu retinowego, dotyczyły jego wpływu na zaburzenia keratolityczne, które charakteryzują się pogrubioną skórą, pokrytą łuską. Po zaobserwowaniu, że kwas retinowy wyleczył zaburzenia keratolityczne, Kligman wysunął teorię, że kwas retinowy może zwalczać trądzik, poprzez spowolnienie produkcji martwych komórek skóry. Kligman testował kwas retinowy na pacjentach kliniki uniwersyteckiej w Pensylwanii i więźniach w Holmesburgu, aplikując kwas retinowy na połowę twarzy i inny eksperymentalny lek na drugą połowę. Niektórym więźniom chemicznie wywoływano zmiany trądzikowe, dlatego w późniejszym okresie wielu z nich domagało się odszkodowania za

przeprowadzone na nich eksperymenty chemiczne. Badania wykazały, że kwas retinowy może być stosowany w celu leczenia trądziku, co doprowadziło do jego zatwierdzenia przez amerykańską Agencję Żywności i Leków FDA (*Food and Drug Administration*) w 1971 r. Pozytywna opinia FDA, uznawana także poza Stanami Zjednoczonymi za wyznacznik jakości i potwierdzenie braku negatywnego wpływu na zdrowie, pozwoliła na wprowadzenie leku pod nazwą handlową Retin-A. Lekarze często przepisywali Retin-A nastolatkom, borykającym się z trądzikiem, jednak starsze kobiety również otrzymywały ten lek, w celu leczenia trądziku. Po jego zastosowaniu pacjentki zgłaszały swoim lekarzom, że stosowanie Retin-A zmniejsza zmarszczki, ujędrnia skórę i rozjaśnia przebarwienia. Kligman przetestował Retin-A na myszach i ludziach, aby ustalić ważność tych twierdzeń. Myszy Rhino są całkowicie pokryte zmarszczkami, a po aplikacji Retin-A dwa razy dziennie przez sześć tygodni były praktycznie pozbawione zmarszczek. Dodatkowo, w 1986 r., Kligman i jego współpracownicy z Philadelphia Skin Study Clinic przeprowadzili badanie, polegające na aplikacji Retin-A u 400 kobiet w wieku od 58 do 71 lat. Po potwierdzeniu wyników testów, które wykazały, że Retin-A poprawia jakość skóry oraz przepływ krwi i redukuje zmarszczki, Retin-A uzyskał nazwę handlową Renova.

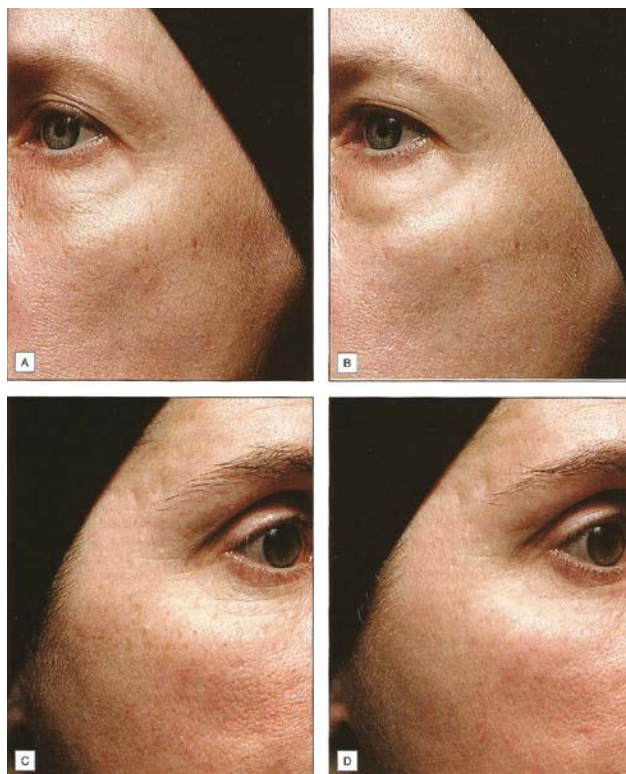
W celu określenia mechanizmu działania tretynoiny na poziomie tkankowym, Griffiths i wsp. przeprowadzili badania, w których stwierdzono, że uzyskanie poprawy klinicznej wynika ze zmniejszenia zbitej warstwy rogowej, z pogrubienia warstwy ziarnistej, podwyższonego indeksu mitotycznego warstwy podstawnej i utworzenia złogów mucyny [9]. Samuel i współpracownicy, po dokonaniu przeglądu 30 badań dotyczących stosowania retinoidów na skórę ze zmianami wywołanymi słońcem, stwierdzili, że miejscowo stosowana tretynoina jest substancją o najskuteczniejszym działaniu [10].

## PROPIONIAN RETINYLU

Propionian retinyłu posiada mniejsze działanie drażniące niż inne postacie czynnych retinoidów. Zarówno propionian retinyłu, jak i palmitynian retinyłu zostają hydrolizowane do wolnego retinolu w procesie, który zachodzi dzięki skórnym esterażom. W porównaniu z innymi estrami, estry propionianu mają większą stabilność, co przekłada się na wydłużony okres półtrwania w skórze podczas miejscowej aplikacji. Na fotografii nr 1 (A, B, C, D) przedstawiony został efekt stosowania propionianu retinyłu o stężeniu 0,2%, dwa razy na dobę przez okres 12 tygodni. Badania histologiczne i kliniczne potwierdzają skuteczność stosowania tego estru na skórę z uszkodzeniami słonecznymi.

## RECEPTURY PEELINGÓW ZAWIERAJĄCYCH RETINOL

W książce *Illustrated guide to chemical peels* pod redakcją dr. Marka Rubina tretynoina została wymieniona jako substancja najczęściej wykorzystywana w celu przygotowania skóry do procedur peelingów chemicznych, jak i aplikowana po zabiegu [12]. Amerykańska Akademia Dermatologii AAD (*American Academy*



Fot. 1 Efekt stosowania propionianu retinyłu o stężeniu 0,2% dwa razy na dobę przez 12 tygodni na skórę z uszkodzeniami słonecznymi. Fotografie wykonano na początku kuracji oraz po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia. Pokazano działanie na bruzdy i zmarszczki (A) – wygląd początkowy; (B) – wygląd po 12 tygodniach i zmniejszenie przebarwień (C) – wygląd początkowy; (D) – wygląd po 12 tygodniach  
Źródło: [11]

Tabela 2 Przykładowe receptury peelingów złożonych zawierających retinol

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przykładowe receptury peelingów złożonych | <p>- pHFormula A.G.E. solution<br/>PH-DVC™ (nośnik), kwas migdałowy 7%, kwas pirogronowy 5% + retinol 0,5%, kwas laktobionowy 5%, kwas salicylowy 2%</p> <p>- Yellow Peel Mene&amp;May System<br/>kwas fitowy, kwas azelainowy, retinol, kwas kojowy, askorbyl palmitynowy (pochodna witaminy C) oraz bisabolol (składnik wyciągu z rumianku)</p> <p>- INNO-EXFO<br/>Skin Recovery Peel: kwas mlekowy 5%, kwas salicylowy 25%, kwas migdałowy 5%, retinol 0,05%</p> <p>- INNO-EXFO<br/>Lightening Peel: kwas retinowy 3%, kwas mlekowy 10%, kwas kojowy 3%, arbutyna 3%, kwas salicylowy 6%, kwas fitowy 0,5%, emblica 0,1%</p> <p>- SESDERMA/MEDIDERMA<br/>3 RETISES CT Yellow Peel<br/>Nowa wersja Yellow Peel, zawierająca 3-retinol system – połączenie 3 postaci retinolu: retinol 4%, retinaldehyd liposomowany, propionian retinyłu liposomowany oraz jedną z najbardziej stabilnych postaci witaminy C – 3-O etylowy kwas askorbinowy.</p> |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Źródło: Opracowanie własne

of Dermatology) opracowała wytyczne, dotyczące pielęgnacji skóry przy wykonywaniu peelingów chemicznych. W celu przyspieszenia gojenia skóry oraz podtrzymywania efektów dermokosmetycznych, zaleca się aplikowanie – przed i po zabiegu – tretynoiny. Dodatkowo, ścięrczenie warstwy rogowej zwiększa przenikanie substancji złuszczeniowych. W najbardziej efektywnym schemacie aplikacji, zaleca się stosowanie tretynoiny lub innego dobrze tolerowanego retinoidu jeden raz wieczorem, na 6 tygodni przed zabiegiem. Retinoidy należy odstawić

na co najmniej 48 godzin przed wykonaniem peelingu, tak by ciągłość skóry została zachowana. Zaleca się 12-miesięczny odstęp między leczeniem izotretynoiną a wykonywaniem umiarkowanie głębokich peelingu. U pacjentów po poważniejszych zabiegach chirurgicznych resurfacing należy odłożyć w czasie o co najmniej 6 miesięcy. Izotretynoina powoduje atrofię gruczołu łojowego, w wyniku czego może wystąpić opóźnione gojenie się ran i nieprawidłowe bliznowacenie [13, 14].

W tabeli 2 przedstawiono przykładowe receptury peelingu złożonych zawierających retinol.

## RETINOIDY NA RECEPTĘ

### A KOSMECEUTYKI Z RETINOLEM

Spośród aktywnych składników kosmeceutyków najlepiej udokumentowane działanie przeciwstarzeniowe mają retinoidy. Termin „kosmeceutyki” wprowadził w 1984 r. wspomniany już w artykule prof. Albert Kligman, w celu określenia „środków kosmetycznych o działaniu leczniczym”, czyli „hybrydy” – produktu pośredniego pomiędzy kosmetykiem a lekiem. W ten sposób chciał podkreślić dokonujący się postęp w dziedzinie kosmologii, dermatologii i farmakologii, obejmujący zrozumienie m.in. mechanizmu starzenia skóry oraz możliwości jej leczenia i pielęgnacji [14]. Czynnikiem determinującym skuteczność kosmetyków z retinolem, poza chemiczną postacią, która wpływa na stopień przyswajania substancji przez skórę, jest jego odpowiednie stężenie. Producenci preparatów często nie podają stężeń składników, które nierzadko oscylują wokół dawek homeopatycznych, niezapewniających oczekiwanych rezultatów kuracji [15]. W preparatach kosmetycznych dostępnych w sprzedaży bez recepty znajdują się przede wszystkim retinol i jego estry (propionian i palmitynian retinyli), które naśladują efekt działania tretynoiny (kwasu trans-retinowego) – retinoidu stosowanego powszechnie w dermatologii [16]. Działanie drażniące i niestabilność witaminy A to czynniki ograniczające jej zastosowanie w kosmetyce i farmakologii. Spośród retinoidów najsłabszym działaniem charakteryzują się estry retinyli, podczas gdy retinol i aldehyd retinowy mają podobną aktywność. W profilaktyce starzenia się skóry można zacząć używać kremów z retinolem już po 35. roku życia. Wykazano, że produkty zawierające niską dawkę (0,1%) retinolu promują proliferację keratynocytów, wzmacniają skórę, zmniejszają oznaki starzenia, przy czym nie powodują podrażnienia skóry [16]. Tretynoina/kwas retinowy to składnik leków wydawanych wyłącznie z przepisu lekarza. Jest to jedyna substancja dopuszczona do obrotu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków FDA jako lek przeciwstarzeniowy [17].

Dr Cynthia Bailey, dermatolog z Sebastopolu w Północnej Kalifornii, prowadząca praktykę *Advanced Skin Care & Dermatology Physicians* oraz twórca marki dermokosmeceutyków sygnowanych swoim nazwiskiem, *Dr Cynthia Bailey Skin Care* twierdzi, że istnieją tylko 3 składniki aktywne, które mają możliwość stymulowania syntezy kolagenu w skórze [18]. Zmarszczki powstają przez ubytek kolagenu w skórze, który odbywa się głównie

przez uszkodzenia słoneczne, ale już sam proces starzenia się powoduje utratę kolagenu. W celu spłycenia zmarszczek, należy ponownie zagęścić skórę, poprzez stymulowanie produkcji kolagenu za pomocą trzech składników aktywnych, które stanowią złoty standard w pielęgnacji anti-aging:

1. **Retinoidy** – np. tretynoina oraz profesjonalne produkty z retinolem.  
Należy przyzwyczaić skórę do retinolu, stosując 3-miesięczną kurację wstępną kremem zawierającym 0,25%, następnie zastosować stężenie 0,5%. Retinol 1% aplikować dwa razy w tygodniu.
2. **Kwas glikolowy** – najbardziej efektywny w procesie odbudowy kolagenu musi mieć ponad 10% stężenie wolnego kwasu w produkcie.
3. **Witamina C** – w produkcie musi znajdować się co najmniej 10% stężenie i pH poniżej 3,5 (w stabilnej postaci np. L-askorbinianu), a opakowanie kosmeceutyku powinno całkowicie chronić przed światłem i powietrzem.

## APLIKACJA MIEJSCOWYCH RETINOIDÓW

Kluczową rolę w uzyskaniu maksymalnej skuteczności terapeutycznej, a także zadowolenia pacjenta odgrywają odpowiedni dobór i właściwa aplikacja miejscowych retinoidów [19]:

- **Aplikacja/okres wstępny.** Kremy z retinoidami wprowadzamy do pielęgnacji stopniowo, zaczynając od 2 aplikacji w tygodniu, zwiększając częstość stosowania, w zależności od tolerancji skóry. Leczenie powinno zaczynać się od najniższych stężeń. Aplikacja na suchą skórę, od 20 do 30 minut po umyciu twarzy delikatnym, niezawierającym mydła płynem. Kwas retinowy (Atrederm) stosujemy do 3 razy w tygodniu. Preparat ten jest wskazany przy leczeniu trądziku pospolitego, zwłaszcza jego postaci grudkowej, krostkowej i zaskórnikowej oraz trądziku skupionego, ropowiczego i bliznowcowego.
- **Aplikacja/krótka terapia kontaktowa.** W przypadku pacjentów, którzy bardzo źle tolerują retinoidy, można zastosować metodę krótkiej terapii kontaktowej. Polega ona na nałożeniu preparatu na krótki okres, a następnie jego zmyciu.
- **Ilość preparatu.** „Wielkość ziarenka grochu” należy w równym stopniu rozdzielić na dwa palce wskazujące, po czym równomiernie nałożyć na obie strony twarzy i rozprowadzić cienką warstwą preparatu, do momentu aż krem przestanie być widoczny. Aplikowanie większej ilości preparatu nie zapewni lepszych efektów terapeutycznych, może tylko zwiększyć ryzyko wystąpienia podrażnienia i uczucie dyskomfortu. Po aplikacji należy umyć ręce, aby zapobiec zapaleniu skóry wywołanemu przez retinoidy.
- **Dodatkowa pielęgnacja.** W celu zminimalizowania objawów niepożądanych w postaci suchej skóry, rumienia i pieczenia, możemy zastosować preparaty nawilżające i odbudowujące barierę hydrolipidową. Preparaty apteczne, takie jak Alantan krem lekki, a w przypadku podrażnień Cicalfate, Cicaplast, Bariaderm Cica lub emulsja w aerozolu Belcura, zawierająca mikroizolowane srebro, przyspieszą regenerację podrażnionej skóry i nie dopuszczają do „wysypu” zapalnego, a więc poretinoidowego

zapalenia skóry, które jest prawdopodobnie zapaleniem mieszków włosowych, wywołanym bakteriami Gram-ujemnymi. Jest ono spowodowane uszkodzeniem bariery hydrolipidowej naskórka. Pacjenci nazywają często ten stan „oczyszczaniem się” skóry, jednak poretinoidowe zapalenie skóry jest klasyfikowane jako powikłanie leczenia retinoidami [19].

Dermatolog dr Audrey Kunin jest przeciwniczką stosowania dodatkowej pielęgnacji nawilżającej na lek, nazywa aplikację retinoidów „aktem solowym” [20]. Uzasadnia to w ten sposób, że woda (pierwszy składnik w formułach większości produktów do pielęgnacji skóry) w połączeniu z dowolnym retinoidem zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia podrażnienia. We wskazówkach pielęgnacyjnych dotyczących aplikacji Retin-A, przygotowanych, przez producenta leku dowiadujemy się jednak, że po odczekaniu 30-45 minut od nałożenia Retin-A możemy zastosować wybrany produkt nawilżający. W skrajnych przypadkach bardzo wrażliwej skóry, niektórzy użytkownicy wolą stosować krem nawilżający bezpośrednio po umyciu, a następnie odczekać 20 minut lub dłużej przed aplikacją Retin-A. Producent wspomina także o metodzie mix, polegającej na zmieszaniu Retin-A z kremem nawilżającym, co osłabi siłę działania leku, ale może stanowić dobre rozwiązanie dla bardzo wrażliwej skóry, nietolerującej retinoidów [21]. Sposób aplikacji jest kwestią znalezienia najlepszego, indywidualnego rozwiązania dla konkretnego pacjenta. Pierwsze objawy poprawy stanu miejscowego można zaobserwować po upływie 4-6 tygodni stosowania preparatów. Ponadto, w początkowym okresie leczenia, w ciągu pierwszych 2-4 tygodni, może wystąpić pogorszenie zmian trądzikowych. W trakcie stosowania retinoidów istnieje zwiększona podatność powstania podrażnień w następstwie ekspozycji na promienie słoneczne. Dlatego też bezwzględnie zaleca się jej ograniczenie i stosowanie kremów z SPF 30 lub wyżej.

## MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE RETINOIDÓW W LECZENIU TRĄDZIKU

W etiopatogenezie trądziku istotną rolę odgrywają cztery procesy: nadmierne rogowacenie przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych, zwiększona produkcja łoju, kolonizacja przez bakterie, głównie beztlenowe szczepy *Propionibacterium acnes* oraz rozwój odczynu zapalnego. Terapia nakierowana tylko na zniszczenie bakterii *P.acnes* zapewni krótkotrwałą poprawę stanu skóry, dlatego zarówno leczenie, jak i pielęgnacja powinny mieć charakter skojarzony. W leczeniu trądziku retinoidy mogą być stosowane miejscowo i ogólnie, w zależności od stopnia nasilenia zmian chorobowych. Preparaty miejscowe, zawierające retinoidy, pozwalają na zmaksymalizowanie efektów uzyskanych w trakcie leczenia trądziku za pomocą metody IPL. Retinoidy działają komedolitycznie (redukują powstawanie zaskórników), zmniejszają rogowacenie ujęć przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych i hamują rozwój bakterii. Dlatego z powodzeniem stosowane są

w miejscowej terapii trądziku o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Diferin (adapalen – retinoid III generacji) wykazuje najmniejsze działanie drażniące. Doustna antybiotykoterapia lub izotretynoina stanowią następny poziom terapii leczenia trądziku o 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Miejscowo stosowane retinoidy stanowią ważną grupę leków w terapii trądziku pospolitego. Obecnie znanych jest siedem retinoidów do stosowania miejscowego: tretynoina, adapalen, tazaroten, izotretynoina, motretynid, retynaldehid i glukoronid  $\beta$ -retinolu. Ich działanie polega na leczeniu i zapobieganiu powstawania mikrozaskórników – prekursorów wykwitów trądzikowych. W przeciwieństwie do retinoidów doustnych, miejscowo aplikowane retinoidy nie wpływają na zmniejszenie produkcji łoju. Powodują zmniejszenie stanu zapalnego, normalizują różnicowanie keratynocytów oraz wzrost proliferacji i migracji keratynocytów. Absorpcja tych preparatów odbywa się w zależności od wielkości cząstki przenikającej przez naskórek lub przez mieszki włosowe. Cząsteczki o średnicy 3-10  $\mu$ m przedostają się przez kanały włosowe, zapewniając skuteczność w leczeniu trądziku. Stosowanie miejscowych retinoidów może zostać utrudnione przez występowanie objawów ubocznych związanych z podrażnieniem skóry, takich jak rumień, suchość, pieczenie i złuszczenie.

## MECHANIZM DZIAŁANIA DOUSTNEJ IZOTRETYNOINY

Izotretynoina nie wiąże się z receptorami retinoidów. Mechanizm działania leku w leczeniu trądziku opiera się na jego wpływie na proliferację i różnicowanie się komórek. Zwracano uwagę na wiele potencjalnych efektów działania, takich jak zahamowanie aktywności gruczołu łojowego, zahamowanie wzrostu *Propionibacterium acnes* i stanu zapalnego, czy poprawę różnicowania komórek nabłonka w mieszkach. Badania wykazują, że izotretynoina kompetencyjnie hamuje wywołaną przez dehydrogenazę 3-alfa-hydroksysteroidową oksydację, przez co powstaje mniej dihydrotestosteronu, dzięki czemu zmniejsza się produkcja łoju [22]. Retinoidy zwiększają ekspresję transformującego czynnika wzrostu (TGF beta 1-3), a ten hamuje proliferację keratynocytów. Teratogeny efekt doustnej terapii retinoidami jest dobrze udokumentowany. Tretynoina przenika przez skórę i gromadzi się w górnych partiach skóry właściwej. Tylko niewielka jej ilość dostaje się do naczyń krwionośnych i limfatycznych. Dotychczasowe badania kliniczne nie wykazały działań teratogennych miejscowych retinoidów. Niemniej tazaroten jest przeciwwskazany w ciąży i okresie laktacji, a tretynoina powinna być w tym okresie stosowana bardzo ostrożnie. Od końca lat 70. do połowy lat 80. XX wieku izotretynoinę stosowano wyłącznie w najcięższych postaciach trądziku, takich jak trądzik skupiony (*acne conglobata*) i trądzik torbielowaty, zwany też trądzikiem cystowym (*acne cystica*). Obecnie według wytycznych *American Academy of Dermatology* z 2009 r. wskazania dla stosowania doustnej izotretynoiny rozszerzyły się i obejmują:

- trądzik ropowiczy (*acne phlegmonosa*): cystowy, guzkowo-cystowy, skupiony;
- średnio-bardzo nasilony trądzik, niepoddający się terapii antybiotykami;
- średnio-bardzo nasilony trądzik z bardzo dużym łojotokiem, tendencją do bliznowacenia, częstymi nawrotami;
- średnio nasilony trądzik, stanowiący dla pacjenta duże obciążenie psychiczne.

Leczenie trwa do uzyskania kumulacyjnej dawki 120-150 mg/kg. Mniejsze dawki wiążą się ze znacząco większym odsetkiem nawrotu choroby. Przy średnio nasilonym trądziku efektywne są niższe dawki dobowe, jednak wtedy leczenie powinno trwać odpowiednio dłużej. Najczęstszą przyczyną nawrotów, oprócz zbyt małej dawki kumulacyjnej i zbyt niskiej dawki dobowej są zaburzenia hormonalne, nieleczone hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego lub nadnerczowego. Małe dawki izotretynoiny (0,1 mg/kg/d) są stosowane w leczeniu trądziku różowatego. W tym wypadku leczenie powinno trwać minimum 6 miesięcy. Po zakończeniu leczenia doustną izotretynoiną często niezbędna jest aplikacja miejscowych retinoidów, czyli leczenie podtrzymujące. Do skutecznych należy stosowanie 3-4 razy w tygodniu adapalenu (Differin). U pacjentów z ciężką postacią trądziku, przyjmujących dawkę 1 mg/kg/d, odsetek nawrotów oceniany po 10 latach od zakończenia leczenia wynosi około 23-30% [23].

## PODSUMOWANIE

Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że retinoidy mogą zawdzięczać swoją skuteczność osłabieniu produkcji metaloproteinaz macierzy w następstwie zahamowania aktywności czynników transkrypcji, stymulowaniu aktywności fibroblastów, w celu pobudzenia naprawy skóry uszkodzonej słońcem przez stymulację syntezy różnych typów kolagenu, fibryliny i glikozoaminoglikanów. Dodatkowo, retinoidy usuwają upostaciowany kolagen wokół zmarszczki, podczas gdy nowe włókna kolagenowe i inne cząsteczki tworzące macierz zewnątrzkomórkową są prawidłowo odkładane w czasie spłykania zmarszczek. Kwas retinowy jest najbardziej skuteczną substancją czynną, umożliwiającą łagodzenie objawów starzenia, jednak retinol i jego estry również wykazują korzystne działanie.

## LITERATURA

1. Biro D, Shalita A. Clinical aspects of topical retinoids. *Skin Pharmacol* 1993; 53-60.
2. Webster GF, Rawlings A. Trądzik – diagnostyka i leczenie. Wyd. Czelej, Lublin 2009.
3. Karrer P, Morf R, Schoop K. Zur kenntnis des vitamin-a aus fischtranin. *Helv Chim Acta*. 1931, vol. 14: 1036.
4. Wojnowska D. Kosmeceutyki w pielęgnacji skóry kobiet w okresie menopauzalnym. *Przegląd Menopauzalny* 2011, vol. 4: 338-342.
5. Marona H, Gunia A, Pękala A. Retonoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Terapia i Leki* 2010, vol. 3: 187-192.
6. Bernat M, Matysek-Nawrocka M, Cioczek W. Składniki aktywne w kosmetykach przeciwstarzeniowych. *Kosmetologia Estetyczna* 2016, vol. 6: 575.
7. Chung J, Eun H. Angiogenesis in skin aging and photoaging. *J Derm* 2007, vol. 34: 593-600.
8. Grove G, Hirose R, Kligman A, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1986, vol. 15(4): 836-859.
9. Griffiths C, Russman A, Majmudar G. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin. *NEJM* 1993, vol. 329: 530-535.
10. Samuel M, Brooke R, Hollis S. Interventions for photodamaged skin. *Cochrane Database* 2005.
11. Draelos Z, red. wydania polskiego: Ignaciuk A. Kosmeceutyki. Wyd. Elsevier, Wrocław 2011: 41-48.
12. Rubin M, Schurer N, Wiest L, Gout U. Illustrated guide to chemical peels. KVM, Berlin 2014.
13. Murad A, Gladstone H, Tung R. *Dermatologia kosmetyczna*. wyd. Elsevier, Wrocław 2011:108-110.
14. Marzec A. Chemia nowoczesnych kosmetyków. Dom Organizatora TNOiK, Toruń 2010.
15. Baumann L. *Dermatologia estetyczna*. Wyd. PZWL, Warszawa 2013.
16. Rhein L, Fluhr J. Starzenie skóry. Wyd. MedPharm, Wrocław 2013.
17. Draelos Z, Pugliese P. *Fizjologia skóry. Teoria i praktyka*. Wyd. MedPharm, Wrocław 2013.
18. Dr Bailey, Skin Care. <https://www.drbaileyskincare.com> (dostęp 05.05.2018).
19. Dr Katarzyna Szczepanowska. <http://drszczepanowska.pl/index.php/blog/91-blog-article-3> (dostęp 03.05.2018).
20. Dermadoctor. <https://www.dermadoctor.com> (dostęp 26.04.2018).
21. Retin-a. [https://retin-a.co.uk/HTU\\_5.php](https://retin-a.co.uk/HTU_5.php) (dostęp 20.04.2018).
22. Pfenninger J, Fowler G. *Procedury zabiegowe i diagnostyczne w dermatologii i medycynie estetycznej*. wyd. Elsevier, Wrocław 2012.
23. Abdulkarem N, Glick A, McCune B, et al. Complex regulation of TGF $\beta$  expression by retinoic acid in the vitamin A deficient rat. *Development* 1991, vol. 111: 1081-1086.

# CRISS

## carbo-oxy



**Karboksyterapia  
Oxybrazja  
Infuzja tlenowa**



## www.crisp.pl

KONTAKT Z NAMI

e-mail: [biuro@aycom.pl](mailto:biuro@aycom.pl)

tel: 883 215 883; 22 671 50 44

Dział Marketingu i Centrum Szkoleniowe  
ul. Biskupia 48 lok. U9  
04-216 Warszawa