

Wpływ retinoidów na skórę i zapobieganie ich skutkom ubocznym

Effect of retinoids on the skin and prevention of side effects

AGNIESZKA KAŻMIERSKA, IZABELA BOLESŁAWSKA, JULIUSZ PRZYSŁAWSKI

Katedra i Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Retinoidy stanowią grupę aktywnych biologicznie związków. Są analogami retinolu i noszą wspólną nazwę wit. A. Do grupy tych związków należy retinol, retinal i kwas retinowy oraz ich metabolity i izomery. Retinoidy należą do najbardziej efektywnych substancji opóźniających procesy starzenia. Pobudzają one aktywność fibroblastów oraz produkcję włókien kolagenowych, uelastyczniają skórę, likwidują drobne zmarszczki. Działanie drażniące, to czynnik ograniczający ich swobodne stosowanie w kosmetykach oraz farmaceutykach. W ostatnim czasie powstaje wiele prac opisujących nowe pochodne wit. A, które są skuteczne, stabilne i dobrze tolerowane przez skórę.

Słowa kluczowe: retinol, β -karoten, retinoidy

Retinoids constitute a group of biologically active compounds. They are analogues of retinol and share a common name 'vitamin A'. The group also includes retinol, retinal and retinoic acid, as well as their metabolites and isomers. Retinoids are among the most effective substances that delay the process of aging. They stimulate the activity of fibroblasts and the production of collagen fibres, they make the skin more elastic and reduce fine wrinkles. The irritating effect of these substances is a factor limiting their widespread use in cosmetics and pharmaceuticals. Numerous papers published recently describe new derivatives of vitamin A. They indicate effectiveness, stability and good tolerance by the skin.

Key words: retinol, β -carotene, retinoids

© Hygeia Public Health 2019, 54(3): 165-172

www.h-ph.pl

Nadesłano: 10.08.2019

Zakwalifikowano do druku: 10.09.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Agnieszka Kaźmierska

Katedra i Zakład Bromatologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marcelińska 42, 60-354 Poznań

tel. 500 35 45 26, e-mail: biuro@anies.com.pl

Wprowadzenie

Ostatnie lata przyniosły znaczny wzrost zainteresowania rolą witamin nie tylko w medycynie, ale i w kosmetyce [1]. Wiąże się to z ich korzystnym wpływem na kondycję skóry. Jedną z witamin, której znaczenie w kosmetyce coraz bardziej wzrasta, jest wit. A.

Termin 'retinoidy' wprowadzony został w 1976 r. i obejmował retinol (wit. A) oraz jego naturalne i syntetyczne analogi [2]. W 1982 r. komisje do spraw nomenklatury: Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (*International Union of Pure and Applied Chemistry* – IUPAC) i Międzynarodowa Unia Biochemii i Biologii Molekularnej (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology* – IUBMB), usystematyzowały tę grupę związków i za retinoidy uznano związki zbudowane z 4 jednostek izoprenu, ułożonych w strukturę typu głowa-ogon [3]. Aktualnie do retinoidów zalicza się także związki o zupełnie innej budowie strukturalnej, ale takie, które bezpośrednio bądź po przekształceniu metabolicznym wiążą się

i aktywują określone receptory jądrowe, wywołując transkrypcję odpowiednich genów [4].

Aktywność wit. A posiada retinoidy, które stanowią niejednorodną grupę naturalnych i syntetycznych związków [5-7]. Podstawowa struktura cząsteczek retinoidów składa się z cyklicznej grupy terminalnej (pierścień β -jononu) oraz polienowego łańcucha bocznego zakończonego grupą polarną, który warunkuje ich właściwości chemiczne i funkcje biologiczne [7, 8]. Układ sprzężonych wiązań podwójnych łańcucha polienowego odpowiada za barwę retinoidów, poczynając od żółtej przez pomarańczową aż do czerwonej. Ze względu na budowę i właściwości wyróżnia się 3 generacje retinoidów. Do pierwszej generacji należą retinoidy naturalne (retinol i jego metabolity, retinal, tretinoina, alitretinoina, izotretinoina) działające nie-selektywnie; do drugiej – retinoidy monoaromatyczne oraz syntetyczne analogi wit. A (etretinat i acitretina), a do trzeciej retinoidy poliaromatyczne, charakteryzujące się selektywnym działaniem receptorowym (adapalen, beksaroten i tazaroten) [9].

Źródła i metabolizm witaminy A

Dziennie zapotrzebowanie organizmu na wit. A wynosi ok. 700-900 µg i jest większe u dzieci w okresie wzrostu organizmu. Retinol (podstawowa forma wit. A) musi być dostarczany do organizmu człowieka wraz z pożywieniem w postaci nieaktywnej prowitaminy β-karoten lub estrów retinyli. β-karoten metabolizowany jest w jelicie cienkim z udziałem monoooksygenazy, w wyniku czego tworzy się retinal. Głównym źródłem retinoidów pochodzących z żywności są estry retinolu znajdujące się w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego, takich jak: mleko, sery, ryby, mięso i wątroba [10]. Ulegają one hydrolizie w świetle jelita, dając wolny retinol oraz kwasy tłuszczowe [5]. Po hydrolizie retinol jest wchłaniany przez enterocyty. Retinol zostaje następnie utleniony do retinalu przez dehydrogenazy [7]. Do metabolizmu retinoidów potrzeba białek o lipofilnym charakterze występujących w osoczu (*retinoid binding proteins* – RBP) oraz w cytoplazmie (*cellular retinoid binding proteins* – CRBP). Białka osocza są zdolne do transportu i wiązania retinoidów, a białka cytoplazmy do ich dalszych procesów. Retinol transportowany jest z białkiem RBP do komórek docelowych, w których następują jego przemiany metaboliczne. Może stanowić substrat w syntezie estrów retinyli z udziałem odpowiedniej acylotransferazy. Z kolei w procesie utleniania katalizowanym przez dehydrogenazę retinolu (*retinol dehydrogenase* – RDH) powstaje retinal. Reakcja ta może przebiegać w dwóch kierunkach z udziałem tego samego enzymu. Dalsze utlenianie przy pomocy dehydrogenazy aldehydu retinowego (*retinaldehyde dehydrogenase* – RALDH) zachodzi już w sposób nieodwracalny, a powstający w reakcji kwas retinowy to naturalny ligand receptorów jądrowych i stanowi o aktywności wit. K. Kwas retinowy jest degradowany z udziałem rodziny 26 enzymów cytochromu P450 (CYP26) [5, 11].

Aktywność biologiczna retinoidów

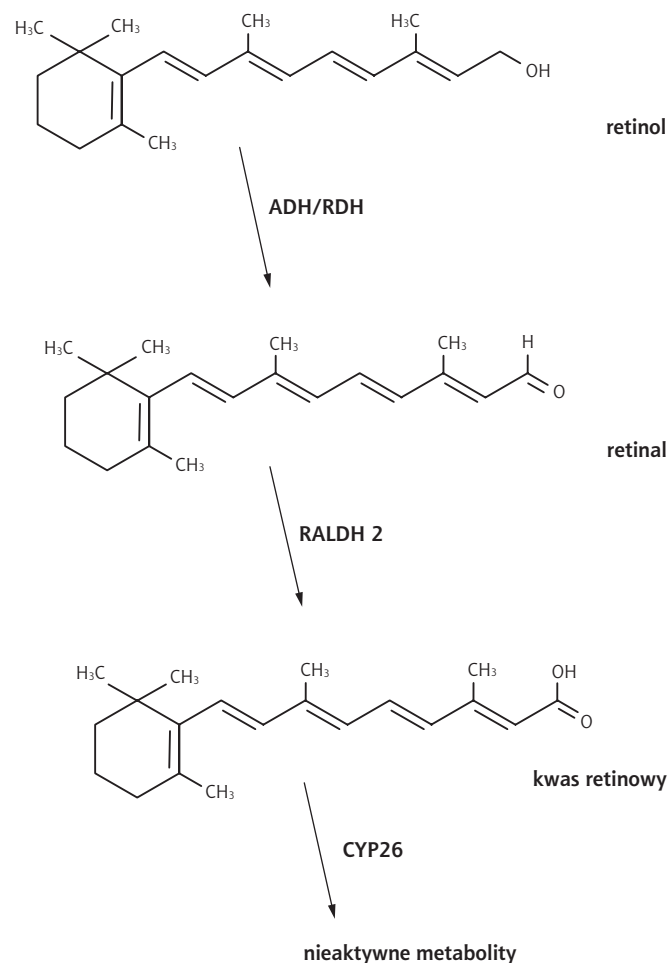
Aktywność biologiczną wit. A wykazują retinol, retinal i kwas retinowy, jak również prowitamina A. β-karoten neutralizuje wolne rodniki, jest też naturalnym przeciwutleniaczem zmniejszającym ryzyko powstawania chorób nowotworowych. Wpływa też korzystnie na pracę systemu immunologicznego organizmu, zwiększając m.in. liczbę limfocytów T i B [12]. Wykazuje również właściwości fotoprotekcyjne, co znalazło zastosowanie w leczeniu dermatoz światlnych i protoporfirii erytropoetycznej [1].

Naturalne retinoidy pełnią w organizmie wiele ważnych funkcji. Są niezbędne w prawidłowym mechanizmie widzenia związanym z rodopsyną, światłoczułym barwnikiem znajdującym się w pręcikach siatkówki oka. Jego funkcje polegają na utlenieniu retinolu pod wpływem dehydrogenazy retinolowej do *trans*-

s-retinalu, który następnie pod wpływem izomerazy retinalowej jest przekształcany w *cis*-retinal, ten z kolei w siatkówce oka z białkiem opsyną tworzy rodopsynę. Rodopsyna po absorpcji światła rozpada się na opsynę i *trans*-retinal, co powoduje powstanie impulsu nerwowego [2, 13]. Ponadto retinoidy odgrywają istotną rolę w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu skóry, wpływają na wzrost kości, paznokci i włosów. Biorą udział w tworzeniu szkliwa nazębnego i właściwego rozstawienia uzębienia [14]. Naturalne retinoidy stosowane są także w leczeniu ślepoty zmierzchowej, trudno gojących się ran, pomagają w stanach obniżonej odporności, przewlekłym nieżycie dróg oddechowych oraz schorzeniach przewodu pokarmowego [15]. Warunkują prawidłowy rozwój komórek rozrodczych i proliferację komórek nabłonka, pobudzają wzrost młodych organizmów. Biorą też udział w utrzymaniu prawidłowych czynności układu immunologicznego, m.in. poprzez pobudzanie wytwarzania ciał [4].

Retinoidy w chorobach skóry

Retinoidy modulują różne procesy fizjologiczne, takie jak proliferacja komórkowa i różnicowanie lub



Ryc. 1. Metabolizm retinolu [za 7]

Fig. 1. Retinol metabolism [based on 7]

regulacja stanu zapalnego w skórze. Biologicznie aktywne retinoidy wywierają swoje działanie, wiążąc się z jądrowymi receptorami kwasu retinowego i receptorami retinoidu X [16].

Rozpuszczalne w tłuszczach naturalne retinoidy są przez skórę doskonale wchłaniane, dobrze wnikają w warstwę rogową naskórka oraz w niewielkim stopniu do skóry właściwej i tkanki podskórnej [5, 17]. Na skutek poprawy struktury warstwy rogowej dochodzi do wzmocnienia funkcji ochronnej naskórka i zmniejszenia przeznaskórkowej utraty wody (*Transepidermal Water Loss* – TEWL) [17]. Ponadto, naturalne retinoidy pobudzają wytwarzanie białek naskórkowych [5]. Przyspieszają też odnowę naskórka, wykazują działanie normalizujące w procesach różnicowania keratynocytów, wpływają na funkcje regulacyjne skóry. Retinoidy wywierają wpływ na takie procesy, jak synteza białek, metabolizm komórkowy i podziały komórkowe. W naskórku mogą aktywować wydzielanie czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostu. Warunkują proliferację komórek warstwy żywej naskórka, eksfoliację warstwy rogowej naskórka.

Retinoidy pobudzają także produkcję włókien kolagenowych. W warstwach skóry właściwej zwiększają wytwarzanie kolagenu i elastyny i usuwają zdegenerowane włókna elastynowe [5, 17]. Stymulują też reakcję przekształcenia fibroblastów o niskiej aktywności w komórki odznaczające się stosunkowo dużą produkcją kolagenu. Wzrost ilości i aktywności fibroblastów wpływa korzystnie na stan tkanki łącznej skóry właściwej, poprawę elastyczności, jędrność oraz nawilżenie skóry. Ponadto retinoidy zabezpieczają powstały kolagen przed degradacją i hamują aktywność metaloproteinaz rozkładających macierz zewnątrzkomórkową tkanki łącznej. Pobudzają przebudowę włókien retikuliny w warstwie brodawkowatej skóry właściwej [17] i zmniejszają przebarwienia skóry, przyczyniają się do prawidłowego rozkładu melaniny w skórze, redukując jej pigmentację o ok. 60% [5]. Poprzez zmniejszenie ilości wydzielanego przez skórę łoju, retinoidy zmniejszają tendencję do tworzenia zaskórników [5, 17]. Dużą rolę odgrywają także w pielęgnacji skóry dojrzałej, redukcji zmarszczek oraz w zapobieganiu skutków nadmiernego opalania [5]. Z kolei β -karoten kumuluje się w skórze, ma zdolność do wiązania rodników tlenowych i zapobiega uszkodzeniom skóry wywołanym przez UVA i UVB [17].

Ponadto retinoidy są skuteczne w leczeniu hiperproliferacyjnych i zapalnych chorób skóry, zmniejszają reakcje zapalne i zwiększają penetrację innych czynników miejscowych [16].

W leczeniu powszechnie stosuje się je zewnętrznie w terapii trądzikowej, łuszczycy, nadmiernej suchości i rogowaceniu skóry oraz w chorobach włosów i pa-

znokci. Efektem stosowania retinoidów w kosmetologii jest także poprawa wyglądu i ogólnej kondycji skóry [5].

Co więcej, istnieją dowody na to, że wit. A odgrywa rolę w ochronie przed wolnymi rodnikami indukowanymi przez procesy zapalne i dlatego jej podawanie może przyspieszyć proces gojenia się skóry. Z tego względu wit. A i jej pochodne znajdują zastosowanie w poprawie gojenia się ran i zapobieganiu starzeniu się skóry [16].

W chorobach skóry zastosowanie znajdują również syntetyczne retinoidy II i III generacji. Poprzez działanie na swoiste receptory, wykazują zdolność regulowania procesów różnicowania i rogowacenia keratynocytów, ograniczają przyleganie i ułatwiają złuszczenie korneocytów. Hamują także aktywność enzymów degradujących włókna kolagenowe i elastynowe [5].

Retinoidy w terapii przeciwtrądzikowej

20% nastolatków cierpiących na trądzik pospolity wymaga leczenia farmakologicznego retinoidami, które hamują tworzenie mikrozaskórników, zmniejszają liczbę dojrzałych zaskórników oraz stanów zapalnych, a także przyspieszają złuszczenie martwego naskórka i jego proliferację, hamują rogowacenie ujęć gruczołów łojowych, usuwają zaskórniki oraz ograniczają wydzielanie łoju [16, 18, 19]. W terapii trądziku pospolitego znajdują zastosowanie retinoidy podawane miejscowo i doustnie.

Terapia miejscowa

Miejscowe retinoidy z powodzeniem wykorzystuje się w leczeniu trądziku od ponad 50 lat. Tretinoina i izotretinoina są stosowane jako związki pierwszego rzutu oraz do długotrwałego leczenia trądziku zapalnego i niezapalnego [16]. Tretinoiny używa się zewnętrznie w stężeniu od 0,001 do 0,4% w postaci żelu, kremu, maści. Doustna terapia ogólnoustrojowa izotretinoiną jest uznawana za najskuteczniejszy lek przeciwtrądzikowy, stosowany w leczeniu ciężkich i bardzo ciężkich odmian trądziku pospolitego, ale także w przypadku częstych nawrotów choroby, w wyniku braku reakcji na długie stosowanie terapii tradycyjnej. Jest także skuteczna u osób z występującym bliznowaceniem podczas zaburzeń psychicznych wynikających z choroby oraz w przypadku silnego łojotoku. Wpływa na wszystkie mechanizmy patogenyzy choroby. Wykazuje korzystne działanie na czynniki patogenetyczne, takie jak *Propionibacterium acnes*, nadprodukcja łoju, stan zapalny, rogowacenie ujęć włosowo-łojowych. Powoduje także involucję gruczołów łojowych [18]. W leczeniu trądziku z wykorzystaniem izotretinoiny dochodzi do zmniejszenia populacji bakterii *Propionibacterium acnes* i związanego z nią

zapalenia [8, 16, 20]. Clarke i Welll [17] wykazali skuteczność i bezpieczeństwo izotretinoiny doustnej u 55 dzieci z trądzikiem, u których nie obserwowano negatywnego wpływu na jej wzrost i rozwój. W badaniach Hendersona i wsp. [1] oraz Boryczki [5] wykazano korzystne działanie izotretinoiny na zespół Aperta, charakteryzujący się występowaniem ciężkiego trądziku przed 10 r.ż. Oprócz tego, izotretinoina pobudza także odnowę komórek naskórka, zmniejsza rogowacenie oraz stany zapalne skóry [5].

W badaniach akceptowanych przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Foods and Drug Administration* – FDA) wykazano niewielki odsetek zaburzeń psychicznych (depresja, myśli samobójcze) przy stosowaniu izotretinoiny w populacji nastolatków. W części przypadków konieczna była konsultacja psychologa przed kwalifikacją do leczenia [8].

Retinoidy w terapii łuszczycy

W leczeniu łuszczycy stosowany jest najczęściej tazaroten, którego mechanizm działania nie jest dokładnie poznany. Tazaroten to syntetyczny, acetylenowany retinoid, należący do III generacji syntetycznych retinoidów – pierwszym spośród nich stosowanym w miejscowej terapii u chorych z łuszczycą plackowatą. Jako prolek, tazaroten jest metabolizowany w skórze do postaci aktywnej (kwas tazarotenowy). Charakteryzuje się selektywnym powinowactwem do receptora dla kwasu retinowego. Wykazuje działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne [21]. Zmniejsza on ekspresję markera odpowiedzialnego za zapalenie, występującego w dużym stężeniu w naskórku chorych na łuszczycę. Ponadto w hodowlach ludzkich keratynocytów hamuje proces rogowacenia [22]. Tazaroten jest stosowany głównie w leczeniu łuszczycy w stężeniach 0,05 i 0,01% [16]. W miejscowym leczeniu łuszczycy dobre wyniki osiągnięto przy zastosowaniu 0,1% żelu tazarotenowego w monoterapii lub terapii skojarzonej [16]. Ze względu na podrażnienia skóry, tazaroten często łączy się z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Jest dostępny w postaci żelu i kremu 0,05 i 0,1%. Przeciętny okres leczenia wynosi 12 tygodni [4]. Do najczęstszych działań niepożądanych wywołanych przez tazaroten należy pieczenie, rumień i łuszczenie się skóry [23].

Acytretyna, czyli syntetyczny aromatyczny analog kwasu all-trans retinowego, jest stosowana doustnie u chorych na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Jej działanie polega głównie na normalizowaniu procesów odnowy, różnicowania i rogowacenia komórek naskórka [5].

Acytretyna wykazuje silne działanie w łuszczycy krostkowej i łuszczycy erythrodermicznej. Ponadto w otwartym badaniu stosowano małą dawkę acytretyny (0,2-0,3 mg/kg mc dziennie) u pacjentów

z izolowaną łuszczycą paznokci przez 6 miesięcy i wykazano dobre wyniki, a odsetek odpowiedzi wynosił ponad 50% [16]. Jednak w porównaniu z innymi konwencjonalnymi terapiami układowymi, acytretyna nie jest zalecana jako pierwszy wybór do monoterapii łuszczycy zwykłej [16].

Retinoidy w terapii przeciwstarzeniowej i antykancerogennej

Retinoidy stosowane miejscowo

Witamina A i jej pochodne należą do najbardziej efektywnych składników preparatów przeciwstarzeniowych [9]. W przemyśle kosmetycznym stosuje się prekursor kwasu retinowego, takie jak retinol, retinaldehydy czy estry retinolu. Wywierają one wpływ na odnowę komórek naskórka, działają antyoksydacyjnie oraz likwidują przebarwienia.

Najczęściej stosowanym retinoidem w kosmetykach jest retinol, który występuje w nich w małych stężeniach ze względu na możliwość występowania podrażnień skóry (0,01-0,08%) [2]. Kremy z 0,1% retinolem redukują zmarszczki oraz zmiany pigmentacyjne, zmniejszają aktywność metaloproteinaz, co powoduje wzrost syntezy kolagenu. Terapia powinna trwać ok. 12 miesięcy.

Retinoidy stosowane ogólnoustrojowo

Oprócz retinolu w terapii przeciwstarzeniowej stosuje się także inne preparaty, np. tretinoinę, która zwiększa syntezę kolagenu I i III, pobudza odnowę elastyny, hamuje aktywność enzymów degradujących kolagen i elastynę [20]. Poprawa widoczna jest między 9. a 10. miesiącem stosowania tego leku [24]. Wynik badań przeprowadzonych na zwierzętach lub hodowlach komórkowych *in vitro* oraz podczas badań klinicznych wykazały, że kwas retinowy i jego syntetyczne pochodne mogą być wykorzystywane w terapii nowotworów. Fenretinid, półsyntetyczna pochodna kwasu retinowego, wykazuje właściwości chemoprotekcyjne [24].

Z kolei arotinoidy, czyli grupa poliaromatycznych retinoidów III generacji, są pozbawione działań niepożądanych charakterystycznych dla naturalnego kwasu retinowego [24].

W centrum zainteresowania znajduje się obecnie kwas całkowicie *trans*-retinowy (ATRA) oraz jego receptory. Retinoidy, w tym ATRA, wywołują apoptozę, działając poprzez wiązanie się z receptorami RARs lub niezależnie od receptorów RARs [24]. ATRA powoduje zahamowanie wzrostu komórek tych nowotworów, zazwyczaj niezwiązane ze śmiercią komórki, ale z zatrzymaniem jej cyklu w fazie G1. Obniża także syntezę DNA, indukuje zmiany morfologiczne oraz

wydłuża czas podwajania liczby komórek [24]. Działanie antynowotworowe wykazuje także tretinoina. Podawana doustnie jest środkiem bardzo drażniącym, ale likwiduje atypię komórkową, z której rozwijają się późniejsze stany przedrakowe. Lek najpierw powoduje zwiększenie wydzielania zmian trądzikowych, a następnie likwiduje komórki atypowe, zmniejszając ryzyko rozwoju komórek [15, 25].

Niedobór i nadmiar witaminy A

Niedobór wit. A występuje najczęściej na skutek niedostatecznej podaży retinoidów z pożywieniem bądź upośledzonego ich wchłaniania z przewodu pokarmowego. Może być także konsekwencją długotrwałego głodzenia lub uszkodzenia wątroby [15]. Witamina A jest w przeważającej większości (ok. 90%) magazynowana w wątrobie, dlatego objawy jej niedoboru pojawiają się zazwyczaj dopiero po kilku miesiącach [22]. Jednym z najważniejszych symptomów awitaminozy A jest kurza ślepotą, inaczej nazywana ślepotą zmierzchową. Jest to wynik zaburzenia procesu adaptacji oka do widzenia w warunkach słabego oświetlenia, np. o zmierzchu. Przewlekły niedobór wit. A może skutkować zgrubieniem spojówek, zapaleniem brzegów powiek, rozmiękczeniem i martwicą rogówki (keratomalacją), rozwojem suchości rogówki i spojówki (kseroftalmią). W najcięższych przypadkach może prowadzić do utraty wzroku [25]. Niedobory wit. A objawiają się także zmianami skórnymi, takimi jak złuszczenie i suchość naskórka. Niedobór retinoidów powoduje upośledzenie płodności, zmiany w tkance kostnej, nadmierny rozrost kości czaszki prowadzący do ucisku nerwów czaszkowych, keratynizacją nabłonka błon śluzowych przewodu pokarmowego i oddechowego, zwiększenie podatności na infekcje oraz utrudnienie gojenia się ran. W wieku dziecięcym niedobór retinoidów jest przyczyną zahamowania wzrostu oraz niedokrwistości [11].

Ze względu na fakt, iż retinoidy nie są wydalone z moczem, ich wysoka podaż może prowadzić do kumulacji w organizmie i tym samym pojawienia się niebezpiecznych objawów toksycznych. Nadmiar wit. A (hiperwitaminoza) uwidacznia się utratą łaknienia, pękaniem ust, bólami głowy, wypadaniem włosów. Następuje powiększenie wątroby i śledziony. Skutkiem hiperwitaminozy może być także nadmierna pobudliwość, pojawiające się uczucie zmęczenia i dyskomfortu oraz bóle kostne. Ostre zatrucie objawiające się wzrostem ciśnienia śródczaszkowego, wymiotami i nudnościami może wystąpić w wyniku jednorazowego spożycia bardzo dużych ilości wit. A, setki razy przekraczających zalecane dawki dzienne [6].

Z kolei zbyt duża podaż β -karotenu z żywności może powodować żółte zabarwienie skóry. Spożywanie β -karotenu przez dłuższy okres czasu w dużych

ilościach nie wywołuje efektów toksycznych, ponieważ ich nadmiar wydalany jest z kałem [6].

Terapia ogólnoustrojowa

Retinoidy wykazują liczne niepożądane skutki. Jednym z nich jest działanie teratogenne wynikające z podziału i różnicowania komórek. Doustne retinoidy są przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących [19]. U kobiet w wieku rozrodczym przy stosowaniu terapii retinoidami należy zadbać o antykoncepcję, również po skończonej terapii. Długotrwałe stosowanie leków zawierających retinoidy w dużych dawkach może wywołać także zaburzenia czynności wątroby oraz uszkodzenie układu krwiotwórczego. Retinoidy wpływają również na gospodarkę lipidową – zwiększają one stężenie triacylogliceroli (TG), cholesterolu całkowitego i zmniejszają stężenie frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) [26]. Retinoidy wpływają także na układ kostno-stawowy (odwapnienie kości) oraz mięśniowy (ból mięśniowy). Częstym następstwem terapii retinoidami są bóle kości, zwapnienia ścięgien i więzadeł, szczególnie w obrębie kostek. Mogą przyczynić się również do rozwoju osteoporozy. Czasami występują także objawy wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, takie jak bóle głowy czy nudności [16, 22]. Do względnych przeciwwskazań terapię retinoidami należą: leukopenia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, zaburzenia czynności wątroby, nerek, niedoczynność tarczycy, otyłość oraz cukrzyca [4].

Miejscowe działania niepożądane retinoidów

Do miejscowych działań niepożądanych retinoidów należą suchość skóry i błon śluzowych, podrażnienie, rumień, zwiększona wrażliwość skóry, a także wzmożona potliwość, zapalenie i wysychanie czerwienu wargowej oraz stany zapalne spojówek. Mogą pojawić się także zaburzenia wzrostu włosów, przerzedzenie i ich wypadanie. Zaburzenia te dotyczą również paznokci, które stają się bardziej łamliwe, tracą połysk, a ich płytki zniekształca się. Często występuje również pieczenie oczu i łzawienie oraz suchość wokół oczu i gałek ocznych [15]. Niepożądane efekty stosowania miejscowo retinoidów dotyczą głównie skóry i błon śluzowych w miejscu aplikacji.

Przeciwdziałanie niepożądanym skutkom ubocznym – pielęgnacja skóry

W przeciwdziałaniu niepożądanych skutków retinoidów szczególnie ważna jest pielęgnacja skóry. Szereg emolientów, które zawierają oleje spożywcze i kosmetyki dostępne na rynku korzystnie wpływają na stan skóry, m.in.: przeciwdziałają złuszczeniu się naskórka, zmiękczają warstwę rogową naskórka oraz zapobiegają utracie wody przez skórę [5]. Jak już wspomniano, w pielęgnacji skóry ważnym aspektem

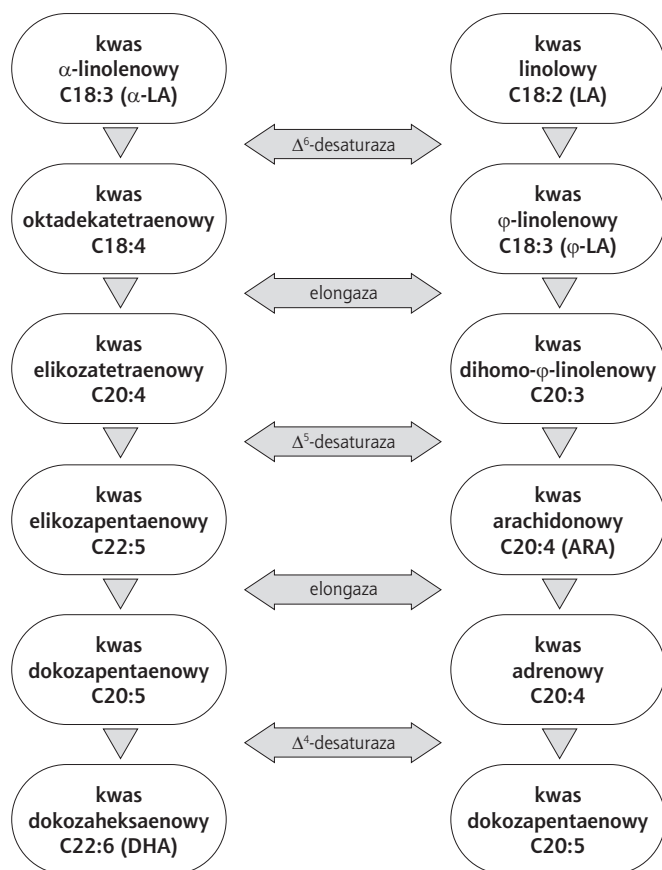
przy wyborze oleju roślinnego jest jego skład pod kątem profilu kwasów tłuszczowych. Jednym z olejów zasługujących na szerszą uwagę jest olej z wiesiołka, który posiada unikatowy profil kwasów tłuszczowych. Po pierwsze zawiera on dużo (ok. 10-15%) kwasu tłuszczowego γ -linolenowego (GLA) o działaniu wyjątkowo korzystnym dla stanu skóry [22]. Dodatkowo ma kwas z rodziny omega-3 (α -linolowy – ALA, ok. 2%), z rodziny omega-6 (linolowy – LA, ok. 70-75%) oraz z rodziny omega-9 (oleinowy – OA, ok. 3,5-5,4%) [5, 8, 20]. Oprócz kwasów tłuszczowych należy pamiętać również, że w olejach – również tym z wiesiołka – mogą występować witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, w szczególności wit. E o najwyższych właściwościach antyoksydacyjnych sprzyjających odnowie i ochronie naskórka [27].

Przeciwdziałanie niepożądanym skutkom ubocznym – rola olejów

Jedną z metod przeciwdziałania efektom ubocznym stosowania retinoidów w dermatologii może być używanie różnego rodzaju surowców roślinnych, w tym przede wszystkim olejów [2]. Oleje roślinne, czyli tłuszcze pochodzenia roślinnego, mają płynną konsystencję oraz stanowią połączenie wyższych kwa-

sów tłuszczowych oraz glicerolu. Oleje roślinne można podzielić na: 1. oleje popularne, produkowane z np.: soi, słonecznika, kukurydzy, oliwek; 2. oleje specjalne, produkowane np.: z orzechów, bawełny, lnu, maku, dyni, sezamie, awokado, ostu, zarodków pszennych, pestek winogron oraz 3. oleje lecznicze, produkowane z: wiesiołka, ogórecznika czy pestek czarnej porzeczki. Oleje popularne przy wytwarzaniu często podlegają procesom rafinacji (chemiczna i fizyczna), natomiast oleje specjalne oraz lecznicze produkowane są w specjalnych warunkach np.: na zimno bez dostępu światła i powietrza, co umożliwia zachowanie właściwości odżywczych oleju. Oleje roślinne stanowią bogate źródło kwasów tłuszczowych jednonienasyconych (*monounsaturated fatty acids* – MUFA) oraz wielonienasyconych (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA). Wyjątkiem jest tłuszcz palmowy i kokosowy – pomimo, że są to tłuszcze roślinne, zawierają w swoim składzie głównie kwasy tłuszczowe nasycone (*saturated fatty acids* – SFA) [1]. Niektóre oleje roślinne ze względu na skład mogą być stosowane w dermatologii, ponieważ zawierają niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT; *essential fatty acid* – EFA). Do najważniejszych związków z tej grupy zalicza się: kwas oleinowy, kwas linolowy, kwas α -linolenowy, kwas γ -linolenowy oraz kwas arachidonowy. Kwasy te pełnią bardzo ważną rolę w produkcji łoju, a także wpływają na gospodarkę lipidową, ponieważ wchodzą w skład cementu międzykomórkowego warstwy rogowej oraz są prekursorami prostaglandyn. Ich niedobór w skórze prowadzi do zaburzenia procesu keratynizacji, szybszego łuszczenia się naskórka, znacznej suchości skóry oraz obniżenia odporności na zakażenie [3]. Są często składnikami emolientów stosowanych zewnętrznie w przypadku suchej skóry, a także preparatów aplikowanych doustnie [3]. Ponadto kwasy tłuszczowe wykazują właściwości fotoprotekcyjne oraz przeciwzapalne, podobnie zresztą jak wit. A. Niedobór NNKT może powodować zmniejszoną płynność łoju, co wiąże się zamknięciem ujść gruczołów łojowych, zaburzeniami procesu rogowacenia naskórka i powstaniem zaskórników [27].

Jeden z najważniejszych kwasów mających wpływ na stan skóry to kwas γ -linolenowy (GLA). Jest on niezbędnym dla organizmu egzogennym nienasyconym kwasem tłuszczowym i pierwszym produktem w przemianie kwasu linolowego do kwasu dihomogamma-linolenowego oraz kwasu arachidonowego. Bogatym źródłem kwasu γ -linolenowego są przede wszystkim oleje z nasion ogórecznika lekarskiego, czarnej porzeczki, wiesiołka oraz olej konopny [3]. Przy prawidłowo przebiegających procesach fizjologicznych, GLA uzyskiwany jest na drodze reakcji enzymatycznej z kwasu linolowego [26]. Wraz z wiekiem zmniejsza się ilość Δ -6-desaturazy, a więc



Ryc. 2. Schemat metabolizmu kwasu α -linolenowego (n-3) i kwasu linolowego (n-6) [25]

Fig. 2. Metabolism of α -linoleic acid (n-3) and linoleic acid (n-6) [25]

jednocześnie maleje stężenie GLA oraz innych aktywnych biologicznie substancji, powstających z kolei w toku dalszych przemian biochemicznych tego kwasu. Stan niedoboru LA, czy też wszelkie zaburzenia metabolizmu GLA, stanowią jedną z przyczyn wielu chorób skóry, przebiegających z jej suchości. Niedobór Δ -6-desaturazy oraz ceramidów występuje m.in. w atopowym zapaleniu skóry [3, 18].

Zaburzenia metabolizmu NNKT uważa się za jedną z możliwych przyczyn powstawania łuszczycy [26]. Zewnętrzne stosowanie kwasu linolowego nie prowadzi do jego przekształcenia w GLA. Zaznacza się jednak, że kwas ten aplikowany bezpośrednio na skórę doskonale się wchłania i głęboko penetruje. Enzym konieczny do dalszych przemian GLA – elongaza – również jest w skórze obecny, stąd może podlegać przekształceniu w DGLA (kwas dihomo- γ -linolenowy), a następnie za pośrednictwem Δ -5-desaturazy, w pozostałe produkty. Kwas α -linolenowy może być ponadto, podobnie jak linolowy, wbudowany w fosfolipidy błon komórkowych oraz ceramidy cementu międzykomórkowego [26]. W suchej skórze stwierdza się spadek zawartości wody, a także nieprawidłowości w składzie naturalnego czynnika nawilżającego (*Natural Moisturizing Factor* – NMF). Klinicznymi objawami są odczucie szorstkości i napięcia skóry, rogowacenie naskórka, złuszczenie, drobne pęknięcia i zmarszczki oraz zmniejszona naturalna odporność na szkodliwe czynniki zewnętrzne. Trudniej goją się wszelkie rany i uszkodzenia, łatwiej też dochodzi do podrażnień skóry i jej zaczerwienienia, co może w ostateczności prowadzić do zapalenia skóry, gdyż skóra sucha zwiększa możliwość penetracji alergenów i innych substancji drażniących.

Stosowanie preparatów zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 korzystnie wpływa na stan skóry. Ich używanie wywoływało zwiększenie odporności na zmęczenie oraz poprawę nawilżenia, gęstości oraz elastyczności skóry [3, 13, 27, 28].

Surowce pochodzenia naturalnego, wykorzystywane w leczeniu łuszczycy, mają za zadanie przede wszystkim łagodzenie objawów zmienionej chorobowo skóry. Są one najczęściej stosowane profilaktycznie do codziennej pielęgnacji skóry, ale także jako preparaty wspomagające leczenie farmakologiczne. W badaniach Ilieva i wsp. [3] wykazano wpływ preparatu roślinnego zawierającego oleje pochodzące z ogórecznika lekarskiego, lnu zwyczajnego oraz czarnuszki siewnej, charakteryzujące się dużą zawartością kwasów omega-3 i omega-6 na poprawę zmian łuszczycowych. Wykazano, że w wyniku leczenia nastąpiła istotna redukcja wskaźnika nasilenia łuszczycy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) u pacjentów z łuszczycą stawową już po pierwszych 10 dniach kuracji [3]. Cennym olejem roślinnym, wykorzystywanym w pielęgnacji skóry łuszczycowej, jest także olej z konopi wykorzystywany do natłuszczenia nadmiernie suchych, popękanych i swędzących partii skóry. Olej ten wspomaga usuwanie obumarłych komórek oraz przywraca prawidłowe podziały komórkowe.

Podsumowanie

Retinoidy są składnikami wielu preparatów farmaceutycznych. Powszechnie wykorzystuje się je w kosmetykach przeciwzmarszczkowych. Działanie drażniące to czynnik, który stwarza pewne trudności w stosowaniu retinolu w recepturach farmaceutycznej i kosmetycznej. Pochodne retinolu mogą być najlepszymi formami witaminy, efektywnymi składnikami kosmetyków o działaniu opóźniającym efekty starzenia się skóry oraz produktów leczniczych stosowanych w dermatologii.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Henderson TA, Templin M, Young KD. Identification and cloning of the gene encoding penicillin-binding protein 7 of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1995, 177(8): 2074-2079.
2. Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis. *Cell* 2008, 134(6): 921-931.
3. Karlson P, Dixon HBF, Liebeck C, et al. Nomenclature of retinoids. *Eur J Biochem* 1982, 129: 1-5.
4. van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CE, et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008, 22(7): 859-870.
5. Boryczka M, Pasker B, Sosada M. Retinoidy jako substancje czynne produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety. *Farm Prz Nauk* 2010, 8(67): 8-16.
6. Marona H, Gunia A, Pękala E. Retinoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Farm Pol* 2010, 66(3): 187-192.
7. Stachurska E, Ratajska A. Retinoidy – ich metabolity, działanie i rola w rozwoju serca. *Post Biochem* 2011, 57(4): 381-391.
8. Clark DM, Wells A. A cognitive model of social phobia. [in:] *Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment*. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR (eds). Guilford Press, New York 1995: 69-93.
9. Kotarska-Markowicz L, Góra J. Retinoidy. *Pol J Cosmet* 2002, 4: 240-259.
10. Jarosz M (red). *Normy żywienia dla populacji polskiej*. IŻŻ, Warszawa 2017.

11. Nowak A, Popko M, Klimowicz A. Preparaty pochodzenia roślinnego w pielęgnacji skóry u chorych z łuszczycą. *Post Fitoter* 2016, 17(4): 332-337.
12. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67(6): 1129-1135.
13. Vivat-Hannah V, Zusi FC. Retinoids as therapeutic agents: today and tomorrow. *Mini Rev Med Chem* 2005, 5(8): 755-760.
14. Skrzycki M, Ścibior-Bentkowska D, Podsiad M, Czeczot H. Poziom białek czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF-κB w wybranych nowotworach przewodu pokarmowego człowieka. *Pol Merk Lek* 2008, 25: 510-515.
15. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, et al. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol* 2015, 25(5): 384-391.
16. Bojarowicz H, Płowiec A. Wpływ witaminy A na kondycję skóry. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(3): 352-356.
17. Janda K, Chwiłkowska M. Trądzik pospolity – etiologia, klasyfikacja, leczenie. *Ann Acad Med. Stetin* 2014, 60(2): 13-18.
18. Żaba R. Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. *Przew Lek* 2006, 7(9): 62-77.
19. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Acne: the role of medical nutrition therapy. *J Acad Nutr Diet* 2013, 113(3): 416-430.
20. Romańska-Gocka K. Farmakoterapia łuszczycy. *Farm Pol* 2009, 65(9): 647-654.
21. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996, 10(9): 940-954.
22. Syguła E, Brzezińska-Wcisło L. Nowe perspektywy leczenia miejscowego łuszczycy zwykłej – tazaroten. *Prz Dermatol* 2008, 95(4): 405-410.
23. Hoffman E, Mielicki WP. Kwas całkowicie trans-retinowy (ATRA) w prewencji i terapii nowotworów. *Postepy Hig Med Dosw* 2010, 64: 284-290.
24. Peng X, Yun D, Christov K. Breast cancer progression in MCF10A series of cell lines is associated with alterations in retinoic acid and retinoid X receptors and with differential response to retinoids. *Int J Oncol* 2004, 25(4): 961-971.
25. Bojarowicz H, Woźniak B. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz ich wpływ na skórę. *Probl Hig Epidemiol* 2008, 89(4): 471-475.
26. Dawidziak J, Balcerkiewicz M. Dieta jako uzupełnienie leczenia trądziku pospolitego (Acne vulgaris). Część II. Kwasy tłuszczowe, indeks glikemiczny, przetwory mleczne. *Farm Współ* 2016, 9: 67-72.
27. Rubin MG, Kim K, Logan AC. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. *Lipids Health Dis* 2008, 7: 36.