

ODOS SENĖJIMO GYDYMUI VARTOJAMŲ VIETINIŲ RETINOIDŲ KLINIKINIS EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

Aušrinė Jackevičiūtė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: vietiniai retinoidai, odos senėjimas, fotosenėjimas, senėjimo stabdymas, gydymas, efektyvumas, saugumas.

Santrauka

Iš dabartiniu metu taikomų odos fotosenėjimo gydymo metodų, viena dažniausiai naudojamų priemonių yra vietiniai retinoidai, – vitaminas A ir jo natūraliai aptinkami arba sintetiniai derivatai. Tyrimo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti mokslinę literatūrą apie vietinių retinoidų klinikinį efektyvumą ir saugumą, stabdant odos fotosenėjimą. Literatūros paieška atlikta naudojant PubMed ir Google Scholar duomenų bazes.

Rezultatai ir išvados. Stipriausiais klinikiniais odos senėjimo gydymo efektyvumo kriterijais pasižymi tretinoinas. Tazarotenas ir adapalenas gali būti svarstomi kaip tretinoino alternatyvos odos senėjimui gydyti. Trūksta klinikinį įrodymų dėl kosmetikos priemonėse esančių retinoidų efektyvumo gydant odos senėjimą. Pagal turimus duomenis, retinaldehidas laikomas efektyviausiu retinoidu, prieinamu nereceptiniu preparatu. Šalutiniai reiškiniai neretai tampa nepakankamai nuoseklaus gydymo režimo laikymosi ir sumažėjusio efektyvumo priežastimi.

Įvadas

Odos senėjimas pasireiškia tokiais klinikiniais požymiais kaip raukšlėjimasis, pigmentacija, atrofija ir sumažėjęs elastingumas dėl įvairių vidinių ir išorinių veiksnių sukeltamų molekulinio lygmens procesų. UV spinduliuotė įvardijama kaip svarbiausias išorinis senėjimą greitinantis veiksnys dėl susidarantių reaktyviųjų deguonies rūšių poveikio [1,2].

Iš šiuo metu taikomų odos fotosenėjimo gydymo metodų vietiniai retinoidai yra viena dažniausiai naudojamų priemonių [1]. Retinoidams priklauso vitaminas A ir jo natūraliai aptinkami bei sintetiniai derivatai [2]. Retinoidai reguliuoja genų ekspresiją, jungdamiesi prie branduolio receptoriaus slopina kolagenazės aktyvumą ir kolageno degradaciją, skatina kolageno sintezę ir angiogenezę, gerindami epidermio barjerą. Papildomai retinoidai pasižymi transderminio

vandens praradimą slopinančiu poveikiu [1].

Tretinoinas ir tazarotenas turi patvirtintas indikacijas odos fotosenėjimui gydymui, o plačiausiai vartojami retinoidai – retinolis, retinaldehidas ir retinilo esteriai – reguliuojami kaip kosmetikos priemonės, kurioms klinikinės efektyvumo studijos neprivalomos, todėl įrodymų dėl šių retinoidų veiksmingumo gerokai mažiau [1].

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti mokslinę literatūrą apie vietinių retinoidų klinikinį efektyvumą ir saugumą stabdant odos fotosenėjimą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Ieškota straipsnių anglų kalba, naudojant raktažodžius ir jų kombinacijas: vietiniai retinoidai, odos senėjimas, fotosenėjimas, senėjimo stabdymas, gydymas, efektyvumas, saugumas (angl. topical retinoids, skin aging, photoaging, antiaging, treatment, efficacy, safety).

Tyrimo rezultatai

Tretinoinas. Nuo 1980 m. 1 kartos retinoidas tretinoinas (retinoinė rūgštis) laikomas auksiniu fotosenėjimo gydymo standartu ir šiuo metu yra plačiausiai ištirtas retinoidas [1,2]. Trumpalaikės ir ilgalaikės studijos parodė, kad senėjimo ženklai reikšmingai mažėja vartojant tretinoiną, o odą atjauninantys procesai gali išlikti ir nutraukus gydymą [2]. Ilgalaikis dažniausiai vartojamos tretinoino koncentracijos (0,05 proc.) saugumas ir efektyvumas gydant vidutinį-sunkų odos fotosenėjimą įrodytas S. Kang ir bendraautorių 2 m. trukmės randomizuotame placebo kontroliuojamame 204 dalyvių įtraukusiame tyrime [3]. Nors ir žemesnės koncentracijos, 0,025 proc. tretinoinas taip pat laikomas panašiai terapeutiškai efektyviu ir saugiu [1]. Gydymo tretinoinu trukmė tyrimuose varijavo nuo 6 iki 12 mėnesių, kol buvo pasiektas tenkinantis odos būklės pagerėjimas. Vartojant tretinoiną, rezultatai pasiekiami greitai, todėl galimas nuoseklus pacientų gydymosi režimas. Stiprūs retinoidai pasižymi ir dažniais šalutiniais reiškiniais, tokiais kaip odos niežulys, deginimas, eritema, deskvamacija [2].

Retinolis. 1 kartos retinoidas retinolis yra vitamino A alkoholis ir tam, kad būtų biologiškai veiksmingas, turi būti paverčiamas retinoine rūgštimi [2]. Kliniškai ir histologiškai retinolio efektai gydant odos senėjimą panašūs į tretinoino, nors retinolis ir yra apie 10 kartų silpnesnis. A. Chien ir kt. atliktame dvigubai aklame 24 sav. tyrime su 24 dalyviais 1,0 proc. retinolis lyginamas su 0,02 proc. tretinoinu, nenustatyti reikšmingi efektyvumo skirtumai tarp formuluočių [4]. M. Randhawa ir kt. dvigubai aklame placebo kontroliuojame tyrime su 62 dalyviais po 52 sav. vartojimo 0,1 proc. retinolis sumažino akių raukšles 44 proc., o pigmentaciją – 84 proc., o atliktas histologinis tyrimas patvirtino klininius rezultatus – nustatyta padidėjusi I tipo prokolageno, hialuronano ekspresija [5]. Didelių koncentracijų retinolis pasižymi teigiamu poveikiu dermai, o mažesnės, geriau toleruojamos dozės gali didinti epidermio biologinį aktyvumą [6]. Vartojamas didelėmis koncentracijomis (0,4-1,6 proc.) retinolis sukelia nepageidaujamus reiškinius, pavyzdžiui, odos sausumą, dirginimą, niežulį [2].

Retinolis ypač nestabilus oro ir šviesos poveikiui, gali lengvai suskilti į biologiškai neaktyvias formas, todėl būtinas retinolio derinimas su nešikliu (angl. vehicle). Su retinoliu atliktos klininės studijos turi trūkumų, kadangi trūksta tyrimų su nešiklių kontrole – vien nešikliai gali lemti ryškų odos būklės pagerėjimą, be to, dauguma tyrimų yra mažos imties [7].

Retinilo esteriai. Retinilo esteriai (retinilo palmitatas, retinilo acetatas, retinilo propionatas, retinilo N-formilo aspartamatas) itin plačiai vartojami kosmetikos pramonėje 1 kartos retinoidai sukurti siekiant stabilizuoti retinolį [2]. Pirmasis kliniškai įvertintas esteris yra retinilo propionatas. C. Green ir kt. dvigubai aklame placebo kontroliuojamame tyrime statistiškai reikšmingų senėjimą stabdančių rezultatų nestebėta, lyginant su placebo [8]. Kiti retinilo esteriai, išskyrus retinilo N-formilo aspartamatą, vėlesniuose tyrimuose taip pat neparodė statistiškai reikšmingo veiksmingumo, tačiau tiek retinilo N-formilo aspartamato, tiek ir kitos retinilo esterių studijos turi didelių metodologinių trūkumų [1].

Retinaldehidai. Retinaldehidai (retinalis) yra 1 kartos retinoidas ir tarpinis metabolitas, susidarantis retinoliui virstant retinoine rūgštimi [2]. J. Saurat ir bendraautorai vertino skirtingo stiprumo retinaldehido (0,5, 0,1 ir 0,05 proc.) veiksmingumą ir stebėjo reikšmingą nuo dozės priklausomą epidermio sustorėjimą [9]. Kitoje studijoje nustatyta, kad 0,1 proc. ir 0,05 proc. koncentracijos retinaldehidų kremai gerai toleruojami ir efektyviai gerina UV pažeistos odos būklę [10]. P. Creidi ir kt. tyrime, 0,05 proc. retinaldehidai ir 0,05 proc. tretinoinas vienodai statistiškai reikšmingai sumažino odos raukšles ir šiurkštumą. Pastebėta, jog pacientai gerai toleruoja retinaldehidą, net ir vartojant

didėsnes koncentracijas, priešingai, nei retinoinę rūgštį [11].

Tazarotenas. Tazarotenas yra 3 kartos retinoidas ir pro-vaistas, greitai metabolizuojamas į aktyvią formą – tazaroteninę rūgštį. Tiek 0,05 proc., tiek 0,1 proc. koncentracijos tazarotenas pasižymi vienodu senėjimo gydymo efektyvumu, tačiau vartojant žemesnių koncentracijų tazarotoną, rečiau ir lengviau pasireiškia šalutinis poveikis, galimai tai prisideda ir prie geresnio gydymo režimo laikymosi [2]. Palyginus 0,1 proc. tazarotoną su 0,05 proc. tretinoino kremu, nustatyta, kad 0,1 proc. tazaroteno kremas reikšmingai greičiau pagerina fotopazeistos odos būklę [12]. Abu retinoidai pasiekė vienodo lygio rezultatą storinant epidermį, didinant odos elastingumą ir mažinant raukšles, hiperpigmentaciją. Nepageidaujamos tazaroteno reakcijos yra nuo lengvų iki vidutinio sunkumo, vartojant aukštesnes koncentracijas, galimas deginimo jausmas [2]. Mažesnę tazaroteno nei tretinoino populiarumą galimai lemia aukštesnė kaina [1].

Adapalenas. Adapalenas yra sintetinis 3 kartos retinoidas, mažinantis raukšlėtumą ir hiperpigmentaciją, gerinantis odos hidrataciją [2]. Lyginant 0,3 proc. adapaleno gelio veiksmingumą su 0,05 proc. tretinoino kremu, nenustatyta reikšmingų skirtumų gydant UV spinduliuotės pažeistą odą. Panašus ir abiejų retinoidų saugumas [13]. Dėl didelio receptorių selektyvumo, adapaleno vartojimas sukelia mažesnę odos sudirginimą ir yra gerai toleruojamas. Adapalenas gali būti pasirenkamas lengviems ar vidutinio sunkumo odos senėjimo požymiams gydyti, arba kai netoleruojami tradiciniai retinoidai [2].

Išvados

1. Stipriausiais klinikiniais odos senėjimo gydymo efektyvumo kriterijais pasižymi tretinoinas. Tazarotenas ir adapalenas gali būti svarstomi kaip tretinoino alternatyvos odos senėjimui gydyti.

2. Trūksta klininių įrodymų dėl kosmetikos priemonėse esančių retinoidų efektyvumo fotosenėjimo gydymui. Pagal turimus duomenis, retinaldehidai laikomi efektyviausiu retinoidu, prieinamu nereceptiniu preparatu.

3. Šalutiniai reiškiniai neretai tampa nepakankamai nuosekliu gydymo režimo laikymosi ir sumažėjusio efektyvumo priežastimi.

Literatūra

- Milosheska D, Roškar R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Adv Ther* 2022;39:5351-75. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02319-7>
- Serdar ZA, Karabay EA. Retinoids in Antiaging Therapy. *Retinoids in Dermatology*. CRC Press 2019. <https://doi.org/10.1201/9780429456732-25>

3. Kang S, Bergfeld W, Gottlieb AB, Hickman J, Humeniuk J, Kempers S, et al. Long-term efficacy and safety of tretinoin emollient cream 0.05% in the treatment of photodamaged facial skin: a two-year, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:245-53.
<https://doi.org/10.2165/00128071-200506040-00005>
4. Chien AL, Kim DJ, Cheng N, Shin J, Leung SG, Nelson AM, ir kt. Biomarkers of Tretinoin Precursors and Tretinoin Efficacy in Patients With Moderate to Severe Facial Photodamage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2022;158:879-86.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.1891>
5. Randhawa M, Rossetti D, Leyden JJ, Fantasia J, Zeichner J, Cula GO, ir kt. One-year topical stabilized retinol treatment improves photodamaged skin in a double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2015;14:271-80.
6. Bellemère G, Stamatas GN, Bruère V, Bertin C, Issachar N, Odos T. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:200-9.
<https://doi.org/10.1159/000231525>
7. Spierings NMK. Evidence for the Efficacy of Over-the-counter Vitamin A Cosmetic Products in the Improvement of Facial Skin Aging: A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14:33-40.
8. Green C, Orchard G, Cerio R, Hawk JL. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photoageing. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:162-7.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.1998.00331.x>
9. Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, ir kt. Topical retinaldehyde on human skin: biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol* 1994;103:770-4.
<https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12412861>
10. Kwon HS, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Efficacy and safety of retinaldehyde 0.1% and 0.05% creams used to treat photoaged skin: A randomized double-blind controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2018;17:471-6.
<https://doi.org/10.1111/jocd.12551>
11. Creidi P, Vienne M-P, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde J-M, ir kt. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39:960-5.
[https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70270-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70270-1)
12. Lowe N, Gifford M, Tanghetti E, Poulin Y, Goldman M, Tse Y, ir kt. Tazarotene 0.1% cream versus tretinoin 0.05% emollient cream in the treatment of photodamaged facial skin: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *J Cosmet Laser Ther* 2004;6:79-85.
<https://doi.org/10.1080/14764170410032406>
13. Bagatin E, Gonçalves H de S, Sato M, Almeida LMC, Miot HA. Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging. *European Journal of Dermatology* 2018;28:343-50.
<https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3320>

AN OVERVIEW OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF TOPICAL RETINOIDS IN THE TREATMENT OF SKIN AGING

A. Jackevičiūtė

Keywords: topical retinoids, skin aging, photoaging, antiaging, treatment, efficacy, safety.

Summary

Topical retinoids are vitamin C and its naturally occurring and synthetic derivatives that are widely used in the treatment of skin aging. This study aims to review the scientific literature on the clinical efficacy and safety of topical retinoids in the treatment of skin aging. A PubMed and Google Scholar search was conducted for relevant publications. Tretinoin is the golden standard in the treatment of photodamaged skin, as it is well studied and proven to be a potent antiaging agent. While tazarotene and adapalene may be considered as tretinoin alternatives, there is a lack of clinical evidence for the most used topical retinoids that are regulated as cosmetics. Potential adverse reactions may lead to insufficient compliance to the treatment and thus the antiaging effect may not be achieved.

Correspondence to: ausrine.jackeviciute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2023-04-05