

Retinoidy w profilaktyce fotostarzenia

Retinoids in the prevention of photoaging

WPROWADZENIE

Termin retinoidy obejmuje zarówno naturalne, jak i syntetyczne pochodne retinolu, które charakteryzują się aktywnością witaminy A. Są to związki które mają zdolność wiązania i aktywowania odpowiednich receptorów jądrowych i wywoływania transkrypcji odpowiednich genów bezpośrednio, bądź po przekształceniu metabolicznym. Związki te pod względem budowy chemicznej podzielono na [1-3]:

- **I generację:** retinoidy monocykliczne naturalne, działające nieselektywnie: retinol (witamina A), metabolit witaminy A, czyli aldehyd retinowy – retinal, kwas retinowy (3 izomery: tretinoina, izotretinoina, alitretinoina).
- **II generację:** retinoidy monocykliczne, syntetyczne analogi witaminy A: acytretyna, etretynat, motretynid.
- **III generację:** retinoidy poliaromatyczne o selektywnym działaniu receptorowym: adapalen, arotynoid, beksaroten, tazaroten.
- **IV generację** pochodne pironu (nazywaną tak przez niektórych autorów): trifaroten, seletinoid G.

Witamina A i jej pochodne wykazują właściwości wygładzające i uelastyczniające skórę. Likwidują drobne zmarszczki, zmniejszają przebarwienia, pobudzają aktywność fibroblastów oraz produkcję włókien kolagenowych i elastynowych [4]. Efektem działania jest zmniejszenie szorstkości skóry, spłycenie głębokich zmarszczek, rozjaśnienie przebarwień i zmniejszenie ilości zaskórników [5]. W badaniach klinicznych retinoidy stosowane są w leczeniu wielu dermatoz [6-8]. W pracy przedstawiono wpływ pochodnych witaminy A w profilaktyce starzenia skóry pod wpływem promieniowania słonecznego.

FOTOSTARZENIE

Starzenie skóry objawiające się utratą jej fizycznych i biologicznych właściwości jest skutkiem działania czynników wewnątrzpochodnych oraz środowiskowych. Proces starzenia skóry dzieli się na [9]:

- Starzenie egzogenne – warunkowane jest ono wpływem czynników egzogennych, takich jak: tryb życia, dieta, palenie tytoniu, promieniowanie słoneczne (tzw. starzenie słoneczne, fotostarzenie).

*Małgorzata
Glenc-Ambroży*
ORCID:
0000-0003-1470-8352

Laura Piejko
ORCID:
0000-0002-5338-1842

Amber Academy
Prywatna Szkoła
w Rybniku
ul. Piownik 3
44-200 Rybnik
M: +48 691 663 539
E: amber191@wp.pl

STRESZCZENIE

Fotostarzenie to termin opisujący zmiany kliniczne i dermatopatologiczne u osób w średnim i starszym wieku chronicznie narażonych na działanie promieni ultrafioletowych. Dotychczas przebadano wpływ wielu różnych naturalnych i syntetycznych pochodnych witaminy A w profilaktyce starzenia słonecznego skóry.

Celem pracy było omówienie wykorzystania retinoidów w profilaktyce fotostarzenia skóry. Tretinoina jest najlepiej zbadanym retinoidem o udowodnionej skuteczności klinicznej. Obiecujące wyniki badań uzyskano stosując również seletinoid G, adapalene i trifarotene. Retinoidy stosowane miejscowo na skórę wydają się być skutecznym narzędziem w walce z oznakami fotostarzenia i rogowaceniem słonecznym. Potrzebne są jednak dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić ich skuteczność w porównaniu z innymi metodami profilaktyki uszkodzeń słonecznych skóry.

Słowa kluczowe: fotostarzenie, retinoidy, kuracje odmładzające, tretinoina, trifaroten

ABSTRACT

Photoaging is a term used to describe clinical and dermatopathological changes in middle-aged and elderly people chronically exposed to ultraviolet radiation. So far, various natural and synthetic vitamin A derivatives have been studied in order to find a treatment for photoaging.

The aim of this study is to discuss the use of retinoids in photoaging prophylaxis. Of all of the retinoids, tretinoin has been studied the most and has proven clinical effectiveness. Promising research results were obtained with the use of seletinoid G, adapalene and trifarotene. Topical retinoids seem to be an effective tool in the fight against the signs of sun aging and acnetic keratosis. However, more clinical studies are needed to confirm their effectiveness compared to other methods of preventing sun damage to the skin.

Keywords: photoaging, retinoids, rejuvenating treatments, tretinoin, trifarotene

otrzymano / received

25.08.2020

poprawiono / corrected

13.09.2020

zaakceptowano / accepted

01.10.2020

- Starzenie endogenne – naturalne, związane z upływem lat (chronostarzenie), warunkowane czynnikami endogennymi, takim jak: wiek, hormony, czynnik genetyczny, stres oksydacyjny itd.).

Fotostarzenie (*photoaging*) to termin używany do opisanie zmian klinicznych i histologicznych u osób w średnim wieku i starszych, przewlekłe narażonych na promieniowanie ultrafioletowe UV. Klinicznie charakteryzuje się m.in. zgrubieniem warstwy rogowej naskórka, zmarszczkami, szorstkością, zwiotczeniem skóry, pojawieniem się teleangiektazji, zmianami soczewicowatymi i przebarwieniami [10]. W zaawansowanym stadium stwierdza się rogowacenie słoneczne, które niesie ryzyko rozwoju raka kolczysto-komórkowego skóry [11].

Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego UV (*ultraviolet radiation*) następuje wzrost produkcji metaloproteinaz macierzy MMP (*matrix metalloproteinases*) odpowiedzialnych za degradację i fragmentację włókien kolagenowych, głównie kolagenu typu I. Obserwuje się obniżenie aktywności i syntezy fibroblastów. Komórki te stają się okrągłe, wykazują cechy komórek będących w stanie spoczynku, a ponadto w ich cytoplazmie zmniejsza się liczba pęcherzyków sekrecyjnych. Promieniowanie UV wpływa negatywnie na włókna kolagenowe, wpływając na ich właściwości fizykochemiczne. Włókna te stają się twarde, sztywne, pofałdowane oraz chaotycznie rozmieszczone. Maleje również liczba włókien elastynowych, które stają się sztywne i nieregularnie rozmieszczone. Wraz z wiekiem dochodzi również do zróżnicowania grubości ścian naczyń. Część z nich jest zgrubiała, natomiast inne ulegają znacznemu ścinieniu. W skórze starzejącej się pod wpływem nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne zmniejsza się łożysko naczyń, zwłaszcza łożysko pętli naczyń docierających do brodawek skórnych. Dochodzi również do stopniowego nieregularnego rozmieszczenia komórek barwnikowych – melanocytów, które mogą się grupować, w wyniku czego na skórze pojawiają się przebarwienia. Promieniowanie UV hamuje funkcje układu immunologicznego skóry, indukując wiele zmian na poziomie molekularnym i komórkowym, co w efekcie powoduje wzrost wrażliwości na różnego typu infekcje i obniżenie efektywności układu immunologicznego w zwalczaniu nowotworów, które mogą powstać w skórze w wyniku mutacji wywołanych tymi promieniami. Komórki Langerhansa są głównymi komórkami prezentującymi antygen w naskórku. W wyniku długotrwałej ekspozycji skóry na promieniowanie UV dochodzi do zwiększonej deplekcji komórek Langerhansa. Wykazano ponadto, że UV tłumi ekspresję MHC (*major histocompatibility complex*) klasy II i aktywność adenozynotrójfosforanu ATP-azy oraz cząsteczek kostymulujących: B7 (CD80/86) i ICAM-1 na komórkach Langerhansa, przez co mają one

osłabioną zdolność prezentowania antygenów limfocytom T. Wysokie dawki UV mogą prowadzić nawet do apoptozy komórek Langerhansa [11]. Zmniejszona liczba melanocytów obniża właściwości ochronne w stosunku do promieniowania UV, doprowadzając do zewnątrzpochodnych uszkodzeń struktur kwasu deoksyrybonukleinowego DNA (*deoxyribonucleic acid*), a w konsekwencji wraz z inhibicją komórek Langerhansa, do zwiększonej zapadalności na raka skóry. W naskórku aktywność podziałowa komórek warstwy podstawnej ulega redukcji oraz spłaszczeniu. Dodatkowo atrofia warstwy kolczystej i ziarnistej sprawia, że naskórek staje się cieńszy. Granica skórno-naskórkowa ulega spłaszczeniu. Zmniejszenie ilości proliferujących soplí naskórkowych oraz adhezji międzykomórkowej powoduje ograniczenie powierzchni kontaktu naskórka ze skórą właściwą, co z kolei prowadzi prawdopodobnie do zmniejszenia i ograniczenia wymiany metabolicznej oraz substancji odżywczych między tymi warstwami.

Retinoidy przyspieszają odnowę naskórka, wykazują działanie normalizujące w procesach różnicowania keratynocytów i wywierają wpływ na metabolizm komórkowy i podziały komórkowe, przez co wykorzystywane są do profilaktyki fotostarzenia. 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. Retinoidy usuwają upostaciowany kolagen wokół zmarszczki i obserwuje się jej spłyccenie [12, 16]. Wskutek oddziaływania retinoidów dochodzi m.in. do wzmocnienia funkcji ochronnej naskórka i wzrostu aktywności fibroblastów, co wpływa na poprawę jędrności, elastyczności oraz nawilżenia skóry [6, 8]. Zgodnie z zasadą „lepiej zapobiegać niż leczyć”, w walce z fotouszkodzeniami skóry, najważniejsza jest profilaktyka, czyli unikanie ekspozycji skóry na UV i stosowanie kosmetyków z wysokim filtrem przeciwsłonecznym. Jeżeli skóra uległa już fotostarzeniu, stosowane są różnego rodzaju zabiegi z zakresu medycyny estetycznej i dermatologii kosmetycznej. Oprócz stosowania retinoidów, wykonuje się m.in. zabiegi laserowe, peelingi chemiczne, mechaniczne złuszczenie skóry zaleca się stosowanie kosmeceutyków [13].

MECHANIZM DZIAŁANIA I EFEKTY STOSOWANIA RETINOIDÓW

Retinoidy oddziałują na tkanki poprzez odpowiednie grupy receptorów w jądrze komórkowym. Wyróżnia się wśród nich dwie rodziny [3, 14]:

- RAR (*retinoic acid receptors*) – receptory dla kwasu retinowego,
- RXR (*retinoid X receptors*) – receptory retinoidowe X.

Receptory RAR i RXR mają trzy izotypy: α , β i γ , kodowane przez różne geny. W największej ilości obecne są w naskórku, mieszkach włosowym, komórkach Langerhansa i gruczołach łojowych. Ich ilość jest zmienna, w zależności od występujących stanów zapalnych, chorób czy aktualnego stanu cyklu rozwojowego komórek [15]. W ludzkim naskórku dominuje podtyp RAR γ , zaś RAR β nie występuje w skórze. Stężenie wewnątrzkomórkowe retinoidów zależne jest od cytoplazmatycznego łączenia z komórkowym CRABP I, II, w skórze dominuje zaś CRABP II [1].

Efektom działania retinoidów jest:

- Regulowanie procesu odnowy komórek naskórka: złuszczenie warstwy rogowej, przyspieszenie obrotu (*turn-over time*) komórek naskórka, wspomaganie odnowy komórkowej w warstwie podstawnej, zmniejszenie liczby komórek atypowych, hamowanie transportu melaniny do komórek naskórka.
- Stymulowanie syntezy kolagenu I i III (kolageny strukturalne skóry) oraz kolagenu VII budującego włókna zakotwiczące.
- Poszerzenie strefy Grenza (położonej tuż pod błoną podstawną), która jest w istocie miejscem syntezy prokolagenu typu I.
- Stymulowanie powstawania mikrowłókien elastyny.
- Hamowanie aktywności enzymów degradujących kolagen i elastynę.
- Zwiększenie proliferacji i nasilenie różnicowania się keratynocytów co powoduje wzrost spistości warstwy rogowej i pogrubienie warstwy ziarnistej.
- Normalizacja procesów złuszczenia w przewodach gruczołów łojowych i ograniczenie komedogenezy.
- Angiogeneza – stymulowanie powstawania naczyń krwionośnych, dzięki czemu następuje poprawa krążenia w skórze.
- Hamowanie produkcji tyrozynazy [16, 17].

TRETINOINA

Przeprowadzono wiele badań nad zastosowaniem tretinoiny w profilaktyce fotostarzenia [12, 18-21]. Na podstawie uzyskanych danych wydaje się, że najbezpieczniejsza, a zarazem najskuteczniejsza dawka tretinoiny, to krem lub emolient, o stężeniu 0,25-0,05%, aplikowany w cyklu dobowym, na noc [21]. Pierwsze pozytywne efekty, w postaci redukcji drobnych zmarszczek, obserwuje się już po upływie około 3 miesięcy stosowania [18]. Zmiany histologiczne w skórze właściwej (pod postacią nowych włókien kolagenowych, redukcji melaniny i elastozy posłonecznej) były widoczne po 12 miesiącach regularnego stosowania. W działaniu antystarzeniowym tretinoina okazała się skuteczna pod różnymi postaciami [12, 19], również w połączeniu z peelingiem chemicznym BHA [20]. Olsen i wsp. [21] badali codzienne przez 11 miesięcy stosowanie

tretinoiny 0,05% i 0,01% w profilaktyce fotostarzenia. Obydwa stężenia tretinoiny okazały się być równie skuteczne w porównaniu z placebo. Samuel i wsp. [22] z kolei, po dokonaniu przeglądu badań dotyczących stosowania retinoidów na skórę z objawami fotostarzenia, stwierdzili, że miejscowo stosowana tretinoina jest substancją o skuteczniejszym działaniu niż stosowanie serum z substancjami antyoksydacyjnymi i serum z niskimi koncentracjami kwasów owocowych. Jednak pacjenci stosujący tretinoinę w celach przeciwstarzeniowych muszą liczyć się z długotrwałym stosowaniem i wieloma skutkami niepożądanymi, takimi jak rumień, łuszczenie się, suchość, pieczenie, kłucie, swędzenie, podrażnienie i nadwrażliwość skóry na promieniowanie słoneczne [2, 23]. Potrzebne są jednak dalsze badania kliniczne, aby jednoznacznie potwierdzić skuteczność tretinoiny w porównaniu z innymi metodami wpływającymi na uszkodzoną słonecznie skórę.

ADAPALEN

Adapalen to organiczny związek chemiczny, wielopierścieniowy aromatyczny kwas karboksylowy, pochodna kwasu naftalenokarboksylowego. Działa selektywnie na receptory naskórka RAR β (*retinoic acid receptors*) i częściowo RAR γ . Adapalen działa silniej przeciwzapalnie niż poprzednie generacje retinoidów, a pośrednio także przeciwbakteryjnie i przeciwłojotokowo. Przywraca prawidłowe różnicowanie komórek naskórka, zapobiega rogowaceniu ujścia mieszkacza włosowego, dzięki czemu chroni przed powstawaniem mikrozaskórników, zaskórników i zmian zapalnych. Jest lepiej tolerowany niż retinoidy I i II generacji [24]. Zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu trądziku pospolitego, lecz badany był również pod kątem profilaktyki fotostarzenia [24-26]. Mechanizm działania adapalenu w profilaktyce fotostarzenia nie jest jeszcze dobrze poznany. Przypuszcza się, że obserwowana poprawa stanu skóry spowodowana jest przez działanie przeciwzapalne i wpływ na metabolizm komórkowy [24]. W badaniach klinicznych przy zastosowaniu żelu o stężeniu 0,3%, po 6 miesiącach zaobserwowano rozjaśnienie skóry, zmniejszenie plam soczewicowatych, zmniejszenie przeznaskórkowej utraty wody i liczby zmarszczek [24]. W badaniu Bagatin i wsp. [26] wykazano, że adapalen 0,3% żel wykazał taką samą skuteczność w profilaktyce fotostarzenia jak krem z 0,05% tretinoiny, przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Uważa się, że adapalen 0,3% w formie żelowej można uznać za bezpieczną i skuteczną opcję w przeciwdziałaniu fotostarzeniu.

TRIFAROTEN

Tifaroten to nowy produkt leczniczy zarejestrowany pod nazwą Aklief®, zaaprobowany przez Agencję Żywności i Leków FDA (*Food and Drug Administration*) do stosowania w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego, u pacjentów w wieku od 12 lat i starszych [27]. W Polsce jest obecnie

w fazie rejestracji. Produkt leczniczy zawiera trifaroten w stężeniu 0,005%, jako substancję czynną i podawany jest na skórę w postaci kremu. Trifaroten jest pochodną kwasu terfenylowego, który wybiórczo działa na receptor gamma kwasu retinowego (RAR γ) [28]. W badaniach klinicznych [27, 29-35] trifaroten wykazał silne działanie przeciwzapalne i komedolityczne, ze znacznym zwiększeniem grubości naskórka, przy około 10-krotnie mniejszej dawce, aniżeli inne dotychczas stosowane retinoidy. Oprócz tego działał również depigmentująco na skórę [35]. Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Aklief[®] przeprowadzono w randomizowanych, wielośrodkowych, kontrolowanych badaniach z podwójną ślepą próbą [29-33]. W badaniach tych uczestniczyło ponad 3000 pacjentów z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu. Podczas stosowania produktu leczniczego Aklief[®] zgłoszono takie działania niepożądane jak: rumień, łuszczenie się skóry, suchość oraz pieczenie skóry. Natomiast częstość ich występowania była mniejsza niż innych retinoidów i wynosiła od 1,5% do 5% [34]. Podrażnienie skóry było najwyższe w ciągu pierwszych 4 tygodni stosowania, a następnie zmniejszało się, bądź ustępowało [27]. Trifaroten w stężeniu 0,005% wykazał podobne działanie jak tretinoina czy tazaroten (zwiększenie grubości naskórka, działanie depigmentujące i przeciwzapalne), przy zdecydowanie mniejszej dawce i częstości podrażnień [35-36].

SELETINOID G

Prowadzone są badania nad nowymi pochodnymi witaminy A. W badaniu *in-vivo* a model ludzki wykazano, że miejscowe stosowanie nowego, syntetycznego retinoidu – seletinoidu G, wzmacnia syntezę prokolagenu typu I, tropoelastyny i fibryliny-1 oraz zmniejsza aktywność metaloproteinazy 1 w skórze, co skutecznie hamuje niekorzystne przemiany spowodowane długotrwałą ekspozycją na promieniowanie słoneczne. W porównaniu ze stosowanym w badaniu kwasem retinowym zaobserwowano mniejsze złuszczenie i mniejszy rumień [36]. W innym badaniu stwierdzono, że seletinoid G nie uszkadza bariery ochronnej naskórka, jak np. tretinoina [37].

STOSOWANIE RETINOIDÓW

Kluczową rolę w uzyskaniu maksymalnej skuteczności terapeutycznej odgrywa odpowiedni dobór i właściwa aplikacja retinoidów [16, 38-41]. Retinoidy aplikuje się na skórę raz na dobę, wieczorem, po umyciu twarzy, w ilości odpowiadającej wielkości ziarenka grochu, na miejsce dotknięte fotostarzeniem. Krem nawilżający aplikuje się po upływie 20-30 minut lub po całkowitym wchłonięciu się substancji leczniczej. Codzienna fotoprotekcja jest zalecana. Należy ograniczyć ekspozycję na promieniowanie UV i stosować kremy przeciwsłoneczne z wysokim faktorem UVA i UVB. W zależności od miejsca aplikacji retinoidu i długości

przebywania na słońcu, zaleca się również noszenie okularów przeciwsłonecznych, kapelusza i odzieży z filtrem UPF (*ultraviolet protection factor*). Jeśli wystąpi silne podrażnienie skóry, należy przerwać terapię retinoidem na 2-3 dni i w tym czasie stosować kremy kojące i nawilżające. Gdy podrażnienie ustanie, należy ponownie włączyć retinoidy, ale początkowo stosować je co 2-3 dni. Niektóre osoby nie będą w stanie tolerować częstszych aplikacji retinoidu niż dwa lub trzy razy w tygodniu. W takich przypadkach, można zastosować metodę krótkiej terapii kontaktowej. Polega ona na nałożeniu preparatu na krótki okres, a następnie jego zmyciu. Pierwszą oznaką klinicznej poprawy stanu skóry jest poprawa jej gładkości, która pojawia się w pierwszym miesiącu kuracji. Przebarwienia słoneczne i plamy soczewicowate powinny zacząć się rozjaśniać po 2-4 miesiącach po rozpoczęciu terapii. Widoczność zmarszczek powinna zacząć się zmniejszać najwcześniej po 4 miesiącach regularnego stosowania retinoidu. Jeśli po 4-6 miesiącach nie nastąpi pierwsza widoczna poprawa, należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, by rozważyć zmianę retinoidu na inny, albo zmianę terapii, ponieważ jest mało prawdopodobne, że uzyska się istotną poprawę stanu skóry. Skóra traktowana miejscowo retinoidami staje się bardziej wrażliwa na czynniki fizyczne (zimno, ciepło, UV) i chemiczne (kosmetyki) oraz obserwuje się dłuższe gojenie się ran. Po 6-9 miesiącach codziennego stosowania, częstotliwość aplikacji retinoidu może zostać zredukowana do nakładania go co drugi dzień, bez ryzyka zmniejszenia efektywności terapii. Obecnie nie podano ograniczeń co do czasu stosowania retinoidów w profilaktyce fotostarzenia. Przy zachowaniu odpowiedniej pielęgnacji, retinoidy stosowane miejscowo mogą być stosowane w sposób ciągły przez kilka lat.

PODSUMOWANIE

Skóra narażona jest na destrukcyjne działanie czynników zewnętrznych, w tym promieniowania UV. Najważniejszą rolę preparatów stosowanych zewnętrznie jest zapobieganie szkodliwym wpływom środowiska zewnętrznego i opóźnianie procesów fotostarzenia skóry. Kluczową rolę w uzyskaniu maksymalnej skuteczności terapeutycznej odgrywa odpowiedni dobór, właściwa aplikacja i odpowiedni czas stosowania retinoidów. Kuracja preparatami miejscowymi w postaci żelu lub kremu jest procesem długotrwałym (może trwać kilka lat) i wymaga systematyczności. Większość dostępnych retinoidów to substancje lecznicze, zatem zaleca się prowadzenie terapii pod kontrolą lekarza. Indywidualny dobór odpowiedniego preparatu powinien uwzględniać stopień nasilenia zmian oraz uwzględniać możliwe działania niepożądane. Współpraca z kosmetologiem oparta na odpowiednich zabiegach oraz wdrożenie odpowiedniej pielęgnacji w warunkach domowych stanowi pomocne narzędzie w terapii i łagodzeniu działań niepożądanych.

LITERATURA/REFERENCES

- Zasada M, Adamczyk A. Witamina A. Budowa i mechanizm działania. *Kosmetologia Estetyczna*. 2018;5(7):517-521.
- Mukherjee S, Date A, Patravale V, et al. Retinoids in the Treatment of Skin Aging: An Overview of Clinical Efficacy and Safety. *Clinical Interventions in Aging*. 2006;1(4):327-348. doi:10.2147/cia.2006.1.4.327. Accessed 14.08.2020.
- Marona H, Gunia A, Pękala E. Retinoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Farmacja Polska*. 2010;66(3):187-192.
- Bojarowicz H, Płowiec A. Wpływ witaminy A na kondycję skóry. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2010;91(3):352-356.
- Ciszek A, Rodzeń J. Zastosowanie kwasów owocowych i retinolu w zabiegach na okolice oczu u kobiet w wieku powyżej 50 lat. *Kosmetologia Estetyczna*. 2016;4(5):355-358.
- Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals: The Evidence behind the Retinoids. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010;30(1):74-77. doi:10.1177/1090820X09360704. Accessed 14.08.2020.
- Temova RŽ, Škufca P, Kristl A, Roškar R. Quality Control of Retinoids in Commercial Cosmetic Products. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jocd.13686. Accessed 11.08.2020.
- Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, et al. Retinoid Treatment of Skin Diseases. *European Journal of Dermatology*. 2015;25(5):384-391. doi:10.1684/ejd.2015.2544. Accessed 10.08.2020.
- Bernat M, Matysek-Nawrocka M, Cioczek W. Składniki aktywne w kosmetykach przeciwstarzeniowych. *Kosmetologia Estetyczna*. 2016;6(5):575-579.
- Darłenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical Retinoids in the Management of Photodamaged Skin: From Theory to Evidence-Based Practical Approach. *The British Journal of Dermatology*. 2015;163(6):1157-1165. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09936.x. Accessed 08.08.2020.
- Sumita J, Miot H, Soares J, et al. Tretinoin (0.05% cream vs. 5% peel) for photoaging and field cancerization of the forearms: randomized, evaluator-blinded, clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2018;32:1819-1826. doi:10.1111/jdv.15020. Accessed 02.08.2020.
- Wolnicka-Głubisz A, Smejda M. Mechanizmy związane z immunosupresją indukowaną promieniowaniem UV. *Alergia Astma Immunologia*. 2010;15(1): 26-34. Accessed 20.10.2020.
- Yaar M, Gilchrist BA. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *British Journal of Dermatology*. 2017;157(5):874-887. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08108.x. Accessed 02.08.2020.
- Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2016;17(3):265-276. doi:10.1007/s40257-016-0185-5. Accessed 13.08.2020.
- Irlík A, Piotrowska A. Retinoidy – mechanizm działania i zakres efektów niepożądanych po stosowaniu doustnym i aplikacji na skórę. *Borgis Medycyna Rodzinna*. 2019;22(4):173-181. doi:10.25121/MR.2019.22.4.173. Accessed 12.08.2020.
- Czarnota A. Retinoidy. Mechanizm działania, właściwości oraz zakres stosowania w dermatologii i kosmetyce. *Kosmetologia Estetyczna*. 2018;4(7):371-376.
- Chien AL. Retinoids in Acne Management: Review of Current Understanding, Future Considerations, and Focus on Topical Treatments. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2018;17(12):51-55.
- Buchanan P, Gilman R. Retinoids: Literature Review and Suggested Algorithm for Use Prior to Facial Resurfacing Procedures. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2016;9(3):139-144. doi:10.4103/0974-2077.191653. Accessed 05.08.2020.
- Bouloc A, Vergnanini, AL, Issa MC. A Double-Blind Randomized Study Comparing the Association of Retinol and LR2412 with Tretinoin 0.025% in Photoaged Skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015;14(1):40-46. doi:10.1111/jocd.12131. Accessed 16.08.2020.
- Kligman DE, Draeol ZD. Combination Superficial Peels With Salicylic Acid and Post-Peel Retinoids. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2016;15(4):442-450.
- Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: results of 48-week, multicenter, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2):217-226. doi:10.1016/s0190-9622(97)80128-4. Accessed 22.08.2020.
- Samuel M, Brooke RC, Hollis S, Griffiths CE. Interventions for photodamaged skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001782. doi:10.1002/14651858.CD001782.pub21. Accessed 11.08.2020.
- Kang SG, Fisher J, Voorhees JJ. Photoaging and Topical Tretinoin: Therapy, Pathogenesis, and Prevention. *Archives of Dermatology*. 1993;133(10):1280-1284.
- Dosik JS, Arsonnaud S. Tolerability Comparison of Adapalene Gel, 0.3% versus Tazarotene Cream, 0.05% in Subjects with Healthy Skin. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2007;6(6):632-638.
- Herane MI, Orlandi C, Zegpi E, et al. Clinical Efficacy of Adapalene (Differin®) 0.3% Gel in Chilean Women with Cutaneous Photoaging. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2012;23(1):57-64. doi:10.3109/09546634.2011.631981. Accessed 11.08.2020.
- Bagatin E, Gonçalves HS, Sato M, et al. Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging. *European Journal of Dermatology*. 2018;28(3):343-350. doi:10.1684/ejd.2018.3320. Accessed 13.08.2020.
- Trifarotene (Aklief)-A New Topical Retinoid for Acne. *JAMA*. 2020;323(13):1310-1311. doi:10.1001/jama.2019.22507. Accessed 21.08.2020.
- Aubert J, Piwnica D, Bertino B, et al. Nonclinical and Human Pharmacology of the Potent and Selective Topical Retinoic Acid Receptor-γ Agonist Trifarotene. *The British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):442-456. doi:10.1111/bjd.16719. Accessed 11.08.2020.
- Balak DMW. Topical Trifarotene: A New Retinoid. *The British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):231-232. doi:10.1111/bjd.16733. Accessed 11.08.2020.
- Bell KA, Caitlin MB, Haidari W, Boger L. Trifarotene for the Treatment of Facial and Truncal Acne. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(1):111-116. doi:10.1177/1060028020934892. Accessed 21.08.2020.
- Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Trifarotene 50 Mg/g Cream, a First-in-Class RAR-γ Selective Topical Retinoid, in Patients with Moderate Facial and Truncal Acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2020;34(1):166-173. doi:10.1111/jdv.15794. Accessed 11.08.2020.
- Scott LJ. Trifarotene: First Approval. *Drugs*. 2019;79(17):1905-1909. doi:10.1007/s40265-019-01218-6. Accessed 22.08.2020.
- Wagner N, Benkali K, Alió Sáenz A, et al. Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RAR-γ Selective Topical Retinoid [published online ahead of print, 2020 Feb 3]. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;60(5):660-668. doi:10.1002/jcph.1566. Accessed 21.08.2020.
- Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized Phase 3 Evaluation of Trifarotene 50 Mg/g Cream Treatment of Moderate Facial and Truncal Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(6):1691-1699. doi:10.1016/j.jaad.2019.02.044. Accessed 22.08.2020.
- Ogden S, Samuel M, Griffiths CEM. A Review of Tazarotene in the Treatment of Photodamaged Skin. *Clinical Interventions in Aging*; 2008;3(1):71-76. doi:10.2147/cia.s1101. Accessed 12.08.2020.
- Kim MS, Lee S, Rho HS, et al. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. *Clin Chim Acta*. 2005;362(1-2):161-169. doi:10.1016/j.cccn.2005.06.016. Accessed 20.08.2020.
- Lee ES, Ahn Y, Bae IH, et al. Synthetic Retinoid Seletinoid G Improves Skin Barrier Function through Wound Healing and Collagen Realignment in Human Skin Equivalents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3198. doi:10.3390/ijms21093198. Accessed 04.08.2020.
- Singh M, Griffiths CEM. The Use of Retinoids in the Treatment of Photoaging. *Dermatologic Therapy*. 2006;19(5):297-305. doi:10.1111/j.1529-8019.2006.00087.x. Accessed 11.08.2020.
- Baldwin HE, Nighland M, Kendall C, et al. 40 Years of Topical Tretinoin Use in Review. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2013;12(6):638-642.
- Ho ET, Trookman NS, Sperber BR, et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Comparative Trial of the Anti-Aging Properties of Non-Prescription Tri-Retinol 1.1% vs. Prescription Tretinoin 0.025%. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012;11(1):64-69.
- Hubbard BA, Unger JG, Rohrich RJ. Reversal of Skin Aging with Topical Retinoids. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(4):481e-490e. doi:10.1097/PRS.000000000000043. Accessed 11.08.2020.

SPOSÓB CYTOWANIA / CITE

Glenc-Ambroży M, Piejko L. Retinoidy w profilaktyce fotostarzenia. *Aesth Cosmetol Med*. 2020;9(6):489-493.