

Tretman i terapija ostarele kože: derm kozmetički i dermofarmaceutski preparati

Dragana Vasiljević*, Snežana Savić, Marija Primorac

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Starenje kože je kompleksan biološki proces, koji je izazvan interakcijom unutrašnjih i spoljašnjih faktora. Od spoljašnjih faktora, na brzinu procesa starenja veliki uticaj ima prekomerno izlaganje kože UV zračenju, što dovodi do prevremenog - fotostarenja kože, a u izvesnim slučajevima i do pojave prekanceroznih i kanceroznih promena na koži.

Retinoidi (vitamin A i derivati) su godinama glavni pristup u prevenciji i tretmanu (foto)starenja kože. Derm kozmetički proizvodi sa retinoidima (retinol, retinaldehid, retinilpalmitat i acetat), kao i različitim antioksidansima (vitamini C i E, koenzim Q₁₀ i njegov sintetski analog idebenon, α -lipoinjska kiselina, itd.) su značajni za prevenciju fotostarenja kože. Međutim, u određenim slučajevima, fotoostarela koža predstavlja dermatološko oboljenje sa potencijalno ozbiljnim posledicama (prekancerozne promene), što zahteva lečenje. Američka uprava za hranu i lekove je odobrila 2002. god. upotrebu kremova sa tretinoinom (0,02% i 0,05%) i tazarotonom (0,1%) za terapiju fotooštećene kože.

Zahvaljujući propisima koje navodi DAC/NRF 2007, farmaceutima u apoteci se pruža mogućnost da izrade određene lekove sa tretinoinom za terapiju (foto)ostarele kože. Na ovaj način se omogućava da svaki pacijent dobije individualizovanu terapiju, kao i da se prevaziđe problem nedostatka gotovih lekova sa tretinoinom, za lečenje (foto)ostarele kože, na našem tržištu.

Ključne reči: (foto)starenje kože, prevencija, terapija, retinoidi, antioksidansi

*Autor za korespondenciju: Dragana Vasiljević, vasilj@pharmacy.bg.ac.rs

Uvod

Starenje kože je kompleksan biološki proces, koji je izazvan interakcijom unutrašnjih i spoljašnjih faktora. Unutrašnje (hronološko ili intrizičko) starenje je neizbežan, genetski programiran proces. To je relativno spor proces i ukoliko pokušaju da se izbegnu štetni spoljašnji faktori, ovaj proces može da se odgodi za što kasnije životno doba. Međutim, na brzinu procesa starenja veliki uticaj imaju različiti faktori sredine, pre svega štetno delovanje sunčevog zračenja, ali i uticaj atmosferskog zagađenja, kao i loših životnih navika (pušenje, neadekvatna ishrana, bogata ugljenim hidratima).

Prekomerno izlaganje kože suncu, tj. UV zračenju, može da dovede do prevremenog - fotostarenja kože (eng. *photoaging*), fotoalergija i, u izvesnim slučajevima, do pojave malignih melanoma i drugih tipova kancera kože. Celokupno UV zračenje ne dopire do površine Zemlje, zahvaljujući ozonskom omotaču. Do površine zemlje dopiru UVA (320 - 400 nm) i UVB (290 - 320 nm) zraci. Dok se UVB zračenje, zbog kraćih talasnih dužina, gotovo u potpunosti apsorbira u epidermu, UVA zraci dopiru do dermalnog sloja kože, a većina promena, koje karakterišu fotoostarelu kožu, nastaje pod uticajem UVA zraka (1).

Promene na koži koje nastaju usled dejstva hroničnog UV zračenja, označavaju se kao fotostarenje ili heliodermatitis i naročito su izražene na otkrivenim delovima tela (lice, vrat, dekolte, spoljašnje površine kože ruku).

Fotoostarela koža je suva, zadebljala, sa hipo- ili hiperpigmentacijama (lentigo), žuto-sive boje, sa dubokim borma (ponekad je izražena atrofija), teleangiektazijama (prošireni kapilari), a mogu se javljati i prekancerozne lezije (solarne keratoze). Hronološki ostarelu kožu karakterišu fine bore (uglavnom mimične), opuštenost (mlitavost), eventualne benigne hiperplazije (seboroične keratoze, angiomi), ali bez hiperpigmentacija i dubokih bora, karakterističnih za fotoostarelu kožu (2,3).

I histološki posmatrano, postoje razlike u hronološki i fotoostareloj koži.

Histološki, u hronološki ostareloj koži epiderm i derm su istanjeni, stanjuje se i ispravlja dermalno-epidermalna granica, smanjen je broj i aktivnost fibroblasta i povećan broj kolagenih vlakana. Fotoostarelu kožu karakteriše zadebljali ili, ponekad, jako istanjeni epiderm. Javlja se oštećenje kapilarnog spleta papilarnog dermisa, fibroblasti su brojni i hiperplastični, povećana je količina elastina neposredno ispod dermalno-epidermalne granice (solarna elastoza), a proteolitički uzrokovano smanjenje određenih tipova kolagena. Kolagen, koji čini više od 90% ukupnih proteina kože, postaje dezorganizovan (3,4).

UV zračenje je primarni spoljašnji pokretač stvaranja slobodnih radikala, tzv. reaktivnih kiseoničnih vrsta (eng. *Reactive Oxygen Species*; skr. ROS). ROS (singlet kiseonik, superoksidni anjon, hidroksil radikal) pokreću niz kaskadnih reakcija i oksidacijom različitih delova žive ćelije (lanca DNK, proteina, membranskih lipida) mogu da ih trajno oštete i/ili onesposobe za normalno funkcionisanje, pre nego što bi to bilo uslovljeno genomom ćelije (5).

Za produkciju kolagena, glavnog potpornog proteina humane kože, značajna su dva faktora: citokin TGF- β , koji potpomaže sintezu kolagena i protein AP-1, koji inhibira sintezu i reguliše njegovu razgradnju putem regulacije određenih enzima tzv. matriksnih metaloproteinaza (skr. MMP). ROS pokreću AP-1, koji izaziva povećanu produkciju MMP, što ima za posledicu povećanu razgradnju kolagena. Dodatno, UV zraci dovode do smanjene ekspresije TGF- β , što uzrokuje smanjenu sintezu kolagena. Povećana razgradnja i smanjena produkcija kolagena su osnova fotostarenja. Može se reći da „koža pamti”, jer svako izlaganje kože UV zracima dovodi do oštećenja, bez mogućnosti potpunog oporavka (nevidljivi solarni „ožiljak”). Ponovljena izlaganja UV zračenju tokom života vode vidljivim solarnim „ožiljcima”, koji se manifestuju pre svega kao bore (6).

Smatra se da je i hronološko starenje dobrim delom rezultat akumulacije oksidativnih oštećenja ćelija delovanjem slobodnih radikala, jer oni nastaju u organizmu tokom života i kao rezultat različitih metaboličkih procesa (7).

Prema tome, jedna od glavnih strategija u prevenciji starenja je zaštita od štetnih delovanja slobodnih radikala.

Dermokozmetički preparati za prevenciju i tretman (foto)ostarele kože

Pre svega treba istaći da prevencija (foto)starenja kože podrazumeva preduzimanje određenih mera zaštite, u cilju sprečavanja štetnog delovanja UV zračenja na kožu. Najbolja strategija zaštite od sunca uključuje nošenje odeće koja pokriva najizloženije delove tela, šešira (širokog oboda) i sunčanih naočari, kao i neizlaganje kože sunčevom zračenju, naročito leti, u periodu od 10-16 h. Svaka aktivnost starijih osoba na otvorenom, tokom čitave godine, podrazumeva obaveznu upotrebu odgovarajućih kozmetičkih proizvoda za zaštitu od sunca (3,8,9).

Multifunkcionalni kozmetički proizvodi za prevenciju (foto)starenja objedinjavaju efekte zaštite (UV zaštita, antioksidativni efekat) i nege (hidratacija kože), što se postiže pažljivim izborom kozmetički aktivnih supstanci (skr. KAS) i njihovih nosača (eng. *delivery systems*).

Savremeni dermokozmetički antiage proizvodi treba da ispune stroge zahteve u pogledu kvaliteta i efikasnosti, a mogu da sadrže brojne KAS, čiji je zadatak da poprave trenutno stanje i izgled kože i da spreče nastanak novih, neželjenih promena, pre svega usled štetnog delovanja sunčevih zraka. To su različiti antioksidansi, supstance koje blokiraju enzime MMP, supstance koje poboljšavaju tonus kože, kao i odgovarajući UVA i UVB filteri za dnevnu zaštitu kože od sunca (1).

Emulzije su najčešći isporučiooci KAS. Pored standardnih ulje/voda (u/v) i voda/ulje (v/u) kremova i emulzija (losiona), značajne su i „quick breaking” emulzije, „pickering” emulzije, višestruke emulzije, mikro- i nanoemulzije (10). Posebnu grupu isporučioaca KAS čine nosači dobijeni tehnikom inkapsulacije: liposomi, mikro- i nanočestice, porozne mikročestice (mikrosunderi) i ciklodekstrini. Prednosti korišćenja novijih nosača u kozmetičkim proizvodima su: zaštita osetljivih supstanci, odnosno stabilizacija KAS, smanjena mogućnost iritacije određenih KAS, kontrolisano oslobađanje, poboljšana penetracija, mogućnost inkorporiranja inkompatibilnih supstanci (11).

Kozmetički aktivne supstance u dermokozmetičkim preparatima za prevenciju i tretman (foto)ostarele kože

Antioksidansi

Antioskidansi na različitim nivoima zaustavljaju reakcije nastanka slobodnih radikala, zato njihova lokalna primena usporava proces starenja kože. Antioksidansi redukuju fine bore i povećavaju zategnutost kože. Razlikuju se enzimski (superoksiddizmutaza, katalaze, peroksidaze) i neenzimski (vitamin E i C, β -karoten, koenzim Q₁₀- ubihinon) antioksidansi (1,12).

Vitamin E je čest sastojak antiage preparata, jer sprečava lipidnu peroksidaciju kolagena u dermisu, dobar je ovlaživač kože, usporava nastanak bora. Alkoholni oblik vitamina E (α -tokoferol) je podložan oksidaciji, pa se koriste njegovi estri (acetat, linoleat, sukcinat i nikotinat). Vitamin E acetat štiti kožu od štetnog dejstva UV zraka, poseduje antiinflamatorni efekat i ima sposobnost vlaženja kože, u zavisnosti od upotrebljene koncentracije (obično 0,5 - 5%) (1,13).

Lipohroman-6 (dimetilmetoksi hromanol) je sintetski analog vitamina E. Strukturno se razlikuje od vitamina E po metil grupi na položaju 5. Ima veliki potencijal „hvatanja” slobodnih radikala i izraženu antioksidativnu aktivnost. U koncentraciji od 0,05% 1000 puta je efikasniji od α -tokoferola u inhibiranju lipidne peroksidacije, te se može koristiti u izuzetno niskim koncentracijama (14).

Vitamin C (askorbinska kiselina), kao sinergista vitamina E u „hvatanju” slobodnih radikala i kofaktor u sintezi kolagena, stimuliše obnavljanje vitamina E, čime utiče na povećanje elastičnosti kože. Može da vrši i supresiju sinteze melanina (smanjuje pigmentaciju kože) i koristi se u preparatima za posvetljivanje hiperpigmentacija (pega i fleka) na koži.

U antiage dermokozmetičkim proizvodima obično se koristi u koncentracijama od 0,2 - 2%, a u proizvodima za posvetljivanje/izbeljivanje hiperpigmentacija od 3 - 5%. Kako je izuzetno nestabilan (oksidabilan, termolabilan i osetljiv na prisustvo jona teških metala), u dermokozmetičkim proizvodima koriste se njegovi stabilni derivati natrijum-askorbilfosfat i magnezijum-askorbilfosfat, koji penetriju u kožu i pod uticajem enzima se oslobađa aktivna askorbinska kiselina (1,13).

Koenzim Q₁₀ (ubihinon) i njegov redukovani oblik (ubihinol) su transmiteri elektrona. Ubihinol se smatra prvim u redu antioksidanasa, posebno u slučajevima prekomernog ili iznenadnog izlaganja kože oksidativnom stresu, jer ima sposobnost da redukuje oksidisani oblik vitamina E. Preparati sa koenzimom Q₁₀ preventivno deluju na proces prevremenog starenja, odlikuju se izuzetnom podnošljivošću, a pogoduju i osetljivoj koži lica. Česta je preporuka dermatologa da upravo proizvodi sa koenzimom Q₁₀, budu početna linija odbrane od prvih vidljivih znakova starenja (1,15). Zbog izražene žuto-narandžaste boje, ubihinon se koristi u niskim koncentracijama (0,01%), da bi se izbegle estetske promene finalnog proizvoda, što može da umanjí efekat proizvoda.

Idebenon je sintetski analog koenzimu Q₁₀ sa izraženom antioksidantnom aktivnošću i potvrđenim efektima na (foto)ostareloj koži: smanjuje hrapavost i fine linije, povećava sadržaj vlage (foto)ostarele kože, dajući joj generalno bolji izgled (16).

α-lipoinjska kiselina je snažan antioksidans i efikasan „hvatač” slobodnih radikala. Može da regeneriše druge antioksidanse (vitamini C i E), a helira teške metale i štiti od njihovog katalitičkog delovanja u oksidativnom stresu. Označava se univerzalnim antioksidansom, zbog svoje amfifilnosti (rastvorljiva je i u vodi i u lipidima). Dokazano je da vidno smanjuje periorbitalne linije i vertikalne linije iznad gornje usne (17).

Polifenoli, proantocijanidini i flavoni, predstavljaju prirodne antioksidanse koji su prisutni u različitim biljkama (zeleni čaj, žen-šen, grožđe, centela, ginko biloba itd). Oni deluju slično vitaminu E, ali imaju znatno veći antioksidativni potencijal, koji je osnova za njihov antiage efekat (1).

Hidroksi kiseline

Hidroksi kiseline su higroskopne supstance, koje povećavaju vlažnost i elastičnost kože i čest su sastojak antiage proizvoda. Dugoročna primena proizvoda sa *α-hidroksi kiselinama* (eng. *Alpha Hydroxy Acids*, skr. *AHAs*), pre svega glikolne i mlečne, poboljšava izgled fotoostarele kože smanjenjem hrapavosti, bora i hiper- ili hipopigmentacija. AHAs povećavaju gustinu epiderma, indukuju produkciju kolagena u dermisu, zadržavaju vlagu, čime poboljšavaju elastičnost i ukupni izgled kože. Delovanje AHAs zavisi od primenjene koncentracije. U koncentraciji do 3% ove kiseline vrše promenu pH na površini kože, a u koncentraciji AHAs od 10% dovode do promena pH i u dubljim slojevima kože. Pošto delovanje proizvoda sa AHAs u velikoj meri zavisi od pH preparata, proizvodi niže pH vrednosti imaju veći sadržaj slobodnih AHAs (molekulski oblik), što je njihov aktivni oblik. Međutim, proizvodi niske pH vrednosti mogu da deluju iritantno na kožu. Da bi se izbeglo iritantno delovanje na kožu, određeni proizvođači plasiraju na tržište proizvode sa slobodnim AHAs, koji sadrže niske koncentracije ovih KAS i imaju neodgovarajuću pH vrednost (> 3,5), što ograničava njihovu aktivnost i efikasnost. Delimičnom neutralizacijom AHAs dobijaju se manje iritativni preparati čije su pH vrednosti od 3,5 do 5,5, pri čemu je očuvana njihova efikasnost (1,18,19).

Tipičan predstavnik *polihidroksi kiselina* (skr. PHAs) je *glukonolakton*. Ispoljava snažan antiage efekat. Zahvaljujući velikom broju hidoksilnih grupa u molekuli, privlači i zadržava vodu. Prevenirira i koriguje promene na koži izazvane UV zračenjem, pri čemu, za razliku od AHAs, ne izaziva peckanje i iritaciju kože. Ispitivanja su potvrdila da proizvodi sa glukonolaktonom, nakon 6 i 12 nedelja primene, značajno popravljaju karakteristike fotostarele kože, kao što su fine linije i bore, hrapavost, žuta obojenost, hiperpigmentacije (1,20,21).

Najnovija generacija PHAs su tzv. *bionske kiseline*, a tipičan predstavnik je *laktobionska kiselina*. Koristi se u antiage proizvodima jer je snažan antioksidans, koji zahvaljujući multiplim hidoksilnim grupama i sposobnosti kompleksiranja „hvata” slobodne radikale. Inhibira MMP i pojačava sintezu kolagena. Zbog veličine molekula sporo prolazi kroz kožu, nije iritans, pa se može koristiti i za osetljivu kožu (1).

UV filteri

Ključan faktor u adekvatnoj fotoprotekciji je upotreba širokospektralnih, bezbednih i kozmetički prihvatljivih UV zaštitnih supstanci. Procena efikasnosti fotozaštite preparata bazirana je na određivanju faktora zaštite od sunca - SPF

(eng. *Sun Protection Factor*), koji određuje sposobnost proizvoda da prevenira eritem tj. štetne uticaje delovanja UVB zraka. Međutim, treba imati u vidu da SPF ne uključuje zaštitu od štetnog delovanja UVA zraka (1).

UV filteri jesu „zlatni standard” za zaštitu kože od fotoštećenja, ali zaštita preparatima koji ih sadrže nije idealna, najčešće usled neodgovarajuće upotrebe proizvoda (neravnomerno nanošenje, neodgovarajuća debljina sloja na koži), nekompletne spektralne UV zaštite i potencijalne toksičnosti (22).

U formulaciji antiage proizvoda za prevenciju fotostarenja mogu da budu uključene dve grupe UV filtera koji se razlikuju po mehanizmu kojim ostvaruju svoj efekat na koži, a označavaju se kao (1):

- UV apsorberi (organski filteri), koji, zahvaljujući hemijskoj strukturi, selektivno apsorbuju UV zračenje i emituju ga u obliku dugotalasnog, manje štetnog zračenja. Najviše korišćeni organski filteri (apsorberi) su: derivati p-aminobenzojeve kiseline (PABA), salicilati, cinamati, benzofenoni, antranilati, dibenzoil metani, derivati kamfora, derivati sulfonske kiseline i dr.
- Pigmenti (neorganske čestice) fizički štite kožu, reflektuju i rasipaju sunčeve zrake, a noviji mikrodispergovani ili nanodispergovani oblici (ultramikropigmenti) delom mogu i da apsorbuju UV zrake (najčešće titan-dioksid, cink-oksidi, oksidi gvožđa).

Za UVA zaštitu (u opsegu 320-360 nm) najčešće se koriste benzofenoni, antranilati, dibenzoil metani, u kombinaciji sa mikroniziranim cink-oksidiom. Za UVB zaštitu preporučuje se upotreba derivata PABA, salicilata, cinamata i derivata kamfora, u kombinaciji sa mikroniziranim titan-dioksidiom. Benzofenon-3 (oksibenzon) je najpoznatiji širokospektralni UV filter (1,23).

Praktično, optimalna zaštita od UVA i UVB zračenja može se postići kombinacijom filtera za UVA i UVB područje ili filterima širokog spektra, kao i dodatkom fizičkih blokatora (23).

Od novijih širokospektralnih filtera, koji se koriste u proizvodima za prevenciju fotostarenja, u upotrebi je teraftaliden dikamfor sulfonska kiselina (Meroxyl[®] SX, L'Oreal, Francuska), koji je fotostabilan i apsorbuje talasne dužine od 290-390 nm. Klinička studija, koju je sproveo L'Oreal, pokazala je da dnevna upotreba krema, koji sadrži fotostabilnu kombinaciju UVA i UVB filtera (oktokrilen, avobenzon i Meroxyl[®] SX) štiti kožu od bioloških oštećenja svojstvenih fotostarenju, čime je potvrđen značaj dnevne fotoprotekcije u prevenciji fotostarenja (23-25).

MBBT (metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, Tinosorb[®] M, Ciba, Švajcarska) predstavlja noviji širokospektralni UV filter, koji se sastoji od sitnih organskih čestica (prosečna veličina 150 nm), koje deluju i kao mikropigmenti i kao UV apsorberi. Pokriva čitav UV spektar, pri čemu najveći deo UV zraka apsorbuje, a manji rasipa i odbija. Disperguje se u vodenoj fazi, pa se koristi u izradi u/v kremova i emulzija (losiona) (1, 24) .

Takođe, neorganske čestice (titan-dioksid, cink-oksidi) mogu biti adsorbovane ili inkapsulirane na/u mikro- ili nanočestice, što može dodatno da poveća njihovu efikasnost. Inkapsulirani pigmenti primenjuju se u nižim koncentracijama, jer same nanočestice, sinergistički, deluju kao fizički blokatori koji reflektuju sunčevu svetlost (1).

Preporuke za upotrebu fotoprotektivnih proizvoda

Rezultati kliničkih studija pokazali su značajno smanjenje pojava solarnih keratoza i karcinoma skvamoznih ćelija svakodnevnom upotrebom proizvoda sa SPF \geq 15 (8). Iz tog razloga, dermatolozi preporučuju za dnevnu zaštitu izloženih delova kože tokom cele godine proizvode sa SPF najmanje 15, uz obavezno pokrivanje i UVA oblasti spektra, u cilju što bolje zaštite kože. Preparati sa SPF 15 odstranjuju 93,3% UVB zračenja, dok oni sa faktorima 30 i 45 samo neznatno više (96,6%, odnosno 97,7%), a kozmetički su manje prihvatljivi. Fotoprotektivne proizvode treba primenjivati 30 min pre izlaganja suncu, i nanositi ih svaka 2-3 h, kada je planiran duži boravak na otvorenom (8).

Retinoidi u prevenciji i terapiji (foto)starenja kože

Vitamin A (retinol) je naziv koji se koristi za brojne supstance slične strukture i aktivnosti. Ove supstance spadaju u grupu retinoida. U upotrebi su sledeći retinoidi (26):

Prirodni

- Retinol (vitamin A alkohol)
- Retinilpalmitat (vitamin A estar)
- Retinilacetat (vitamin A estar)
- Retinaldehid (vitamin A aldehyd)
- Tretinoin (all-*trans*-retinolna kiselina)
- Izotretinoin (13-*cis*-retinolna kiselina)

Sintetski

- Tazaroten
- Adapalen

Tretinoin, izotretinoin, tazaroten i adapalen su registrovani kao lekovi, dok su ostali kozmetički aktivne supstance (26).

Sredinom sedamdesetih godina prošlog veka su prvi put zabeleženi pozitivni efekti retinoida na poboljšanje stanja fotoostarele kože (27). Od tada se ne smanjuje interes za ove supstance, pa su retinoidi godinama glavni pristup u prevenciji i tretmanu (foto)starenja kože.

Tretinoin svoje efekte ispoljava vezivanjem za specifične ćelijske (citoplazmatske) i jedarne receptore, pri čemu dolazi do smanjene sinteze kolagenaze i povećane sinteze kolagena, regulacije aktivnosti keratinocita i sprečavanja nastanka hiperpigmentacijskih promena na koži, smanjenja dermalne hiperplazije. Sve to dovodi do poboljšanja kliničkih znakova fotoostarele kože: smanjuju se fine i grublje bore, hrapavost kože, aktinične keratoze i posvetljuje solarni lentigo. Smatra se da je razlog efikasnosti ostalih retinoida njihova lokalna konverzija u tretinoin (1,28).

Dermokozmetički proizvodi sa retinoidima

Retinol, retinilaldehid i retinil-estri su „kozmetički retinoidi” i veoma popularne KAS u savremenim kozmetičkim proizvodima za ublažavanje znakova (foto)starenja kože.

Za tretman fotoostarele kože, retinol se koristi u obliku krema u različitim koncentracijama (obično od 0,075% do 1%) (26). Može se smatrati „lakom” alternativom tretinoinu, u slučaju osetljive kože (29).

Sa aspekta izrade kozmetičkih proizvoda, retinol je veoma problematična sirovina, jer je veoma nestabilan i ubrzano se razlaže pod uticajem kiseonika, svetlosti i toplote. U cilju njegove zaštite i kontinuiranog oslobađanja, može biti inkapsuliran u različite nosače, npr. nanokapsule (Revitalift, L’Oreal) ciklodekstrine (Eucerin[®], Beiersdorf) ili mikrosundere (Anew[®], Avon) (15, 30).

Retinaldehid se koristi u obliku antiage kremova, obično u koncentracijama od 0,015% do 0,1%. Po efikasnosti je sličan tretinoinu, ali znatno manje dovodi do iritacije kože (26, 31). Estri vitamina A su više stabilni, ali slabije penetriraju kroz kožu. Nanokapsule, kao nosači za retinilpalmitat (proretinol), mogu da pospeše penetraciju u dublje slojeve kože (Revitalift, L’Oreal). Mnogi proizvodi na tržištu sadrže kombinaciju estara vitamina i hidroksi kiselina, jer se smatra da je to efikasnija kombinacija u tretmanu fotooštećene kože (13,26,31).

Dermofarmaceutski proizvodi sa retinoidima

Fotoostarela koža nije problem samo estetske prirode, jer potencijalno može imati veoma ozbiljne posledice (pojava prekanceroznih i kanceroznih promena na koži). U određenim slučajevima, potrebno je lečenje promena na fotoostareloj koži, za šta su indikovani retinoidi: tretinoin, izotretinoin, tazaroten i adapalen.

U terapiji fotodermatoza uglavnom se koriste kremovi sa tretinoinom, u koncentracijama od 0,01% - 0,1%. Izotretinoin (uobičajeno 0,05%) se smatra manje iritantnim, ali i manje efikasnim u odnosu na tretinoin. Tazaroten (0,05% i 0,1%) ublažava hrapavost kože i fine bore, kao i atrofiju epiderma (26, 32).

Određena ispitivanja pokazuju da se i adapalen može koristiti u tretmanu fotooštećene kože. Primena 0,1%-tnog gela adapalena, jednom dnevno u toku 4 nedelje, nakon čega sledi primena dva puta dnevno u periodu do 9 meseci, značajno smanjuje aktinične keratoze i lentigo (33).

Dermofarmaceutski preparati za terapiju fotostarele kože nisu registrirani u našoj zemlji. Američka uprava za hranu i lekove (eng. *Food and Drug Administration*, skr. *FDA*) odobrila je 2002. god. upotrebu kremova sa tretinoinom (0,02% i 0,05%) i tazarotenom (0,1%) za terapiju fotooštećene kože (32).

Preparat pod nazivom Renova[®] (Ortho-Neutrogena), registrovan u SAD kao lek, sadrži tretinoin (0,025% ili 0,05%) u emolijentnoj podlozi. Koristi se za popravljavanje izgleda kod starenja i fotostarenja kože, isključivo uz nadzor dermatologa. Utvrđeno je da normalizuje stanje fotoostarele kože, tako što sprečava obrazovanje agregata ćelija, a to dovodi do efekta razdvajanja ćelija i poboljšanja epitelizacije. Ovakvo delovanje preparata omogućuje povećanje glatkoće kožne teksture i smanjenje sitnijih bora i površinskih oštećenja kože. Preporuka je da žene oko 30. godine, mogu da počnu da koriste kremove koje sadrže ovaj retinoid da spreče produbljivanje već nastalih sitnih bora (9,13).

Magistralni lekovi za lokalnu primenu retinoida

Nemački propis (nem. *Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium 2007*, skr. *DAC/NRF 2007*) (34) propisuje različite tečne (rastvor, etanolni) i polučvrste (lipofilna mast, hidrofilni i lipofilni krem, hidrofilni gel) preparate za primenu na koži sa tretinoinom. Indikacija za primenu rastvora, hidrofilnog krema i gela je terapija akni. Osnovne indikacije za primenu lipofilne masti (sadrži 0,025%, 0,05% i 0,1% tretiniona) i lipofilnog krema (sadrži 0,025%, 0,05% i 0,1% tretiniona) su: aktinične keratoze, hronološki i fotoostarela koža, hiperpigmentacije (34).

Zahvaljujući propisima koje navodi DAC/NRF 2007, farmaceutima u apoteci se pruža mogućnost da izrade određene lekove sa tretinoinom za terapiju (foto)ostarele kože.

Na ovaj način je omogućeno da svaki pacijent dobije individualizovanu terapiju, kao i da se prevaziđe problem nedostatka gotovih lekova sa tretinoinom za lečenje (foto)ostarele kože.

Upotreba dermofarmaceutskih preparata sa retinoidima

Opšte je pravilo da terapija lokalnim retinoidima treba da bude individualizovana. Kada će se početi sa terapijom zavisi od vrste kože i stepena fotooštećenja. Kod osoba svetle puti tretman obično počinje u toku četvrte decenije života; u određenim slučajevima i u trećoj deceniji. Uobičajen pristup je da se počne sa nižim koncentracijama retinoida i da se one postepeno povećavaju (35).

Lokalne retinoide trebalo bi upotrebljavati uveče, pre spavanja, u jednakom količinama (0,5 do 1g). Pre upotrebe, površinu kože treba očistiti blagim sapunom i ostaviti da se osuši 30 min. Treba biti oprezan kada se preparat koristi na osetljive delove, kao što su uglovi očiju i površina vrata. Preparat se uklanja ujutru, upotrebom blagog sapuna i velike količine vode (26, 35).

Tokom tretmana kože retinoidima, treba koristiti preparate za zaštitu od sunca i hidrantna sredstva, dok ostale kozmetičke proizvode, sa potencijalnim iritirajućim efektom, treba izbegavati (35).

Pacijente treba informisati da će lokalni retinoidi ublažiti neke, ali ne sve znakove fotostarenja i da će terapijski odgovor biti spor. Jedino kliničko poboljšanje, koje se primećuje nakon jednomesečne primene je povećana glatkoća kože. Da bi se postigli očekivani efekti, neophodna je dugoročna primena. Pacijenti treba da budu svesni da lokalni retinoidi deluju i kao profilaktička sredstva, koja usporavaju i sprečavaju napredak fotostarenja kože. Maksimalni efekat se očekuje između 8 i 12 meseci tretmana. Nakon 6 - 9 meseci svakodnevne upotrebe, učestalost primene lokalnih retinoida se može smanjiti. Dužina primene lokalnih retinoida nije vremenski ograničena.

Kada su propisani lokalni retinoidi, veoma je važno da se istovremeno koriste i preparati za zaštitu od sunca, da bi se sprečile opekotine (tretirana koža je istanjena) i pogoršalo stanje fotooštećene kože (UV zraci smanjuju ekspresiju retinoidnih receptora u ćelijama kože, čime se ograničava efekat retinoida) (26).

Ukoliko nema poboljšanja posle 3-4 meseca svakodnevne upotrebe, tretman bi trebalo prekinuti (35,36). Trajanje povoljnih efekata retinoida nije poznato. Uobičajeno traje nekoliko meseci do godinu dana i zavisi od ponašanja

pacijenta, pre svega od izlaganja sunčevoj svetlosti. Efekti terapije retinoidima će takođe biti pojačani ako se izbegava pušenje, preterano pranje i korišćenje abrazivnih sredstava (35).

Neželjeni efekti lokalnih retinoida

Najčešći neželjeni efekat primene lokalnih retinoida je retinoidni dermatitis (eritem, perutanje, suva koža, svrab, peckanje) i pojavljuje se u toku prvih nedelja tretmana. Ako se retinoidni dermatitis pojavi, uobičajen pristup je da se smanji učestalost aplikacije, ili potpuno prekine primena, dok se iritacija ne smanji. Neželjeni efekti su mnogo češći nakon primene tretinoina i tazarotena, nego izotretinoina i retinaldehida. Dodatak 3% indometacina ili 1% hidrokortizona formulaciji sa retinoidom, ili korišćenje prateće terapije sa slabo do umereno jakim lokalnim kortikosteroidom, može smanjiti simptome. Ako pacijent ne može da podnese čak ni najmanje koncentracije retinoida, tretman bi trebalo prekinuti (35).

Fotosenzitivnost, koja se pojavljuje kao povećana osetljivost na sunčevo zračenje, nije retka i obično se javlja na početku tretmana. Pacijentima se savetuje da izbegavaju suviše izlaganje suncu i da upotrebljavaju zaštitne preparate dok su na tretmanu retinoidima (35).

Terapija prekanceroznih lezija kod (foto)ostarele kože

Aktinične keratoze su hiperkeratotične lezije, koje nastaju usled abnormalne proliferacije keratinocita. Predstavljaju prekancerozne promene fotooštećene kože. Uzrok njihovog nastanka je UV zračenje, koje se nagomilava u koži od rođenja i dovodi do hromozomskih abnormalnosti u ćelijama kože (37).

Aktinične keratoze nastaju najčešće na fotoeksponiranim delovima kože: čelo, obrazi, nos, uši, koža glave kod ćelavih ljudi, šake, podlaktice, naročito kod osoba koje se bave određenim zanimanjima (ratari, ribari, mornari).

Prevenција i terapija aktiničnih keratoza je važan korak za smanjenje incidence karcinoma skvamoznih ćelija (37).

Kozmetička industrija može da doprinese prevenciji nastanka aktiničnih keratoza unapređenjem formulacija proizvoda za zaštitu od sunca, u smislu povećanja UVA zaštite, pre svega inkorporacijom mikroniziranog cink-oksida u proizvode (37).

Za lečenje aktiničnih keratoza FDA preporučuje 3% diklofenak gel (Solaraze™, Pharmaderm) (37), koji u svom sastavu ima i hijaluronsku kiselinu (2,5%), dobar ovlaživač za kožu.

Dobre rezultate u lečenju aktiničnih keratoza pokazuju i kremovi sa antineoplastikom 5-fluorouracilom (2–5%) (37). Na našem tržištu je registrovan Efudix[®] krem sa 5% 5-fluorouracila (ICN Pharmaceutical, Švajcarska) i indikovani su za solarne keratoze (38).

Kompanija Sanofi Aventis je registrovala lek pod nazivom Carac[®] krem, koji sadrži 0,5% 5-fluorouracila inkapsuliranog u mikrosundere, u cilju smanjenja neželjenih delovanja ovog leka. Prema navodima proizvođača, samo 1/40 leka dospeva u sistemsku cirkulaciju, što ga čini bezbednim za upotrebu. FDA preporučuje Carac[®] krem za terapiju aktiničnih keratoza kože lica i glave (37).

Tokom upotrebe lekova za terapiju aktiničnih keratoza, pacijentima se preporučuje izbegavanje sunca i korišćenje širokospektralnih preparata za zaštitu od sunca (UVA/UVB zaštita), sa visokim SPF faktorom, na tretiranim mestima.

Literatura

1. Vasiljević D, Savić S, Djordjević Lj, Krajišnik D. Priručnik iz kozmetologije, drugo izdanje, Beograd: Nauka, 2009.
2. Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty years of skin aging. *J Invest Dermatol* 2002; 7: 51-58.
3. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol* 2007; 211: 241-251.
4. Lavker RM. Cutaneous aging: Chronologic versus photoaging. In: Gilchrist BA. ed. *Photodamage*. vol 1, Cambridge: Blackwell, 1995, 123-135.
5. Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: Roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degeneration – a review. *Int J Cosmet Sci* 2005; 27: 17-34.
6. Kang S, Fisher GJ, Voorhees, JJ. Photoaging: Pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Ger Med* 2001; 17: 643-659.
7. Hensley K, Floyd RA. Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: A look back, a look ahead. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397: 377-383.
8. Elsner P, Hölzle E, Diepgen T, Grether-Beck S, Hönigsmann H, Kurtmann J, Scharffetter-Kochanek, Schwarz T, Luger T. Recommendation: Daily sun protection in the prevention of chronic UV-induced skin damage. *JDDG* 2007; 2: 166-173.
9. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgun PJS, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: Mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1-19.

10. Patravale VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30: 19–33.
11. Vuleta G, Milić J, Cekić N. Savremeni proizvodi za negu kože – formulacije i zahtevi za kvalitet. *Hemijska Industrija* 2003; 57: 463-470.
12. Matthews I. Developments in anti-aging skincare, 2002:28, http://scf-online.com/english/28_e/antiaging28_e.htm, poslednji pristup 10.9.2009.
13. Vuleta G, Savić S. Opravdanost primene vitamina i minerala u kozmetičkim proizvodima. *Arh Farm* 2009; 59: 212-225.
14. <http://www.centerchem.com/PDFs/Lipochroman>, poslednji pristup 11.9.2009.
15. www.eucerin.com, poslednji pristup 11.9.2009.
16. McDaniel DH, Neudecker BA, DiNardo JL, Maibach HI. Clinical efficacy assesment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4:167-173.
17. Perricone NV. Topical 5% alpha lipoic acid cream in the treatment of cutaneous rhytids. *Aesth Sur J* 2000; 20: 218:222.
18. Bermann PE. Aging skin: causes, treatments and prevention. *Nurs Clin North Am* 2007; 42: 485-500.
19. Sadick NS, Karcher C, Palmisano L. Cosmetic dermatology of the aging face. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3-12.
20. <http://www.happi.com/articles/2004/06/novel-active-cosmetic-ingredients>, poslednji pristup 9.9.2009.
21. <http://www.prplastic.com/neostrata.htm>, poslednji pristup 9.9.2009.
22. Pineell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1-19.
23. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin protection. *Clin Dermatol* 2008; 26: 614-624.
24. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 937-958.
25. Seite S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, Montastier C, Fourtanier A, Lappiere C, Nussgens B. A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 147-155.
26. Serri R, Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. *Clin Dermatol* 2008; 26: 633-635.
27. Klingman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111: 40-48.
28. Draelos ZD. Cosmeceuticals. In: Goldberg DJ. ed. *Facial Rejuvenation*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2007: 167-184.
29. Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP, Tavakkol AY, Jong Y, Griffiths CE M, JT, Voorhees JJ. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins

- characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 549-556.
30. <http://www.happi.com/articles/1997/03/skin-care-delivery-systems>, poslednji pristup 14.9.2009.
 31. www.lorealparis.com, poslednji pristup 14.9.2009.
 32. Kang S, Krueger GG, Tanghetti EA, Lew-Kaya D, Sefton J, Walker PS, Gibson JR. A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0.1% cream in the treatment of photodamage. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 268-274.
 33. Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ, Griffiths CE. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 83-90.
 34. Deutscher Arzneimittel-Codex, Neues Rezeptur-Formularium. Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker-Verlag, 2007.
 35. Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* 2005; 65: 1061-1072.
 36. Singh M, Griffiths EM. The use of retinoids in the treatment of photoaging. *Dermatol Ther* 2006; 19: 297-305.
 37. Jeffes EWB, Chen JT. The approaches to the treatment of actinic keratosis. *Am J Cancer* 2003; 2: 151-168.
 38. Nacionalni registar lekova. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva, Nacionalni centar za informacije o lekovima i medicinskim sredstvima, 2008.

Treatment and therapy of skin aging: dermocosmetic and dermopharmaceutical preparations

Dragana Vasiljević, Snežana Savić, Marija Primorac

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of
Pharmacy, Belgrade University, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

Skin aging is complex biological process, which is provoked by synergism of intrinsic and exogeneous factors. Out of other exogeneous factors, the process of skin aging is predominantly influenced by the excessive UV irradiation, resulting in premature skin aging (photoaging), and, in certain cases, in appearance of precancerous and cancerous skin damages.

Retinoids (vitamin A and derivatives) are main approach in the prevention and treatment of photoaged skin for years. Dermocosmetic products with retinoids (retinol, retinaldehyde, retinylpalmitate and acetate), and also with different antioxidants (vitamins C and E, coenzyme Q₁₀ and its synthetic analogue idebenon, α -lipoic acid, etc.) are of importance for the prevention of skin photoaging. However, in some cases photoaged skin presents the dermatological ailment with potentially serious consequences (precancerous changes), that requests therapy. Food and Drug Administration approved in 2002 use of tretinoin (0.02% i 0.05%) and tazarotene creams (0.1%) for the therapy of photoaged skin.

Thank to monographs of DAC/NRF 2007, pharmacists are offered with the opportunity to prepare some galenic drugs with retinoids for the therapy of photoaged skin. In this way, it is enabled for each patient to get an individual therapy, as well as to overcome the problem of lack of authorized tretinoin medicines at our market, which are intended for photoaged skin therapy.

Key words: skin photoaging, prevention, therapy, retinoids, antioxidants.
