

AGNIESZKA IRLIK<sup>1</sup>, ANNA PIOTROWSKA<sup>2</sup>

## Retinoidy – mechanizm działania i zakres efektów niepożądanych po stosowaniu doustnym i aplikacji na skórę

Retinoids – mechanism of action and range of side effects after oral and topical administration

<sup>1</sup>Koło Naukowe przy Zakładzie Biochemii i Podstaw Kosmetologii, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

### KEYWORDS

retinoids, depression, side effects, cheilitis

### SUMMARY

Vitamin A derivatives are increasingly used in cosmetic procedures and pharmacological treatment. They can greatly affect the appearance of the skin, but like all other active substances – they can cause side effects (SEF).

The aim of the study was to show the problems in which retinoids are used in dermatology and cosmetology, the way they work and the indication of possible side effects. Methods of minimizing side effects were analyzed and SEF differences after systemic and skin application were checked.

Side effects caused by the use of retinoids are very common, dose-dependent, and the level of danger for the body varies from mild (dry skin) to very serious (teratogenicity, depression). The decision about taking retinoid treatment is made by the specialist after the interview. The appearance of SEF may require modification of the form or dose, sometimes it requires cessation of treatment.

### WSTĘP

Wygląd zewnętrzny człowieka jest ważnym aspektem funkcjonowania w różnych sferach. Według badań Centralnego Biura Opinii Społecznej (CBOS) prawie 3/4 osób badanych przyznaje, że odpowiedni wygląd zewnętrzny ma wpływ na powodzenie w życiu osobistym i zawodowym (1). Istotny wpływ na samoocenę mają mass media, które rozpowszechniają idealny wizerunek. Zmienia się przez to postrzeganie własnego ciała, w szczególności w grupie dorastających nastolatki. Niedopasowanie do obowiązującego kanonu skutkuje obniżeniem samooceny, wycofaniem z życia towarzyskiego, trudnościami w nawiązywaniu relacji (2).

Pogoń za pięknem i chęć uzyskania jak najszybszych efektów napędza popyt na środki i zabiegi, które mimo powszechnej opinii, nie są obojętne dla zdrowia i życia. Część działań niepożądanych (ang. *side effects* – SEF) jest idiopatyczna i nie można wskazać grup pacjentów/klientów bardziej podatnych na ich wystąpienie. Część jednak może dotyczyć ze zwiększonym prawdopodobieństwem konkretnych grup osób. Dlatego wiedza o działaniach niepożądanych jest niezwykle ważna. Kosmetologia powinna

wypracować wzorem *pharmacovigilance* podobne narzędzia monitorowania i kontrolowania SEF preparatów i zabiegów kosmetycznych (3).

Retinoidy znalazły zastosowanie w kosmetyce ze względu na poprawę wyglądu oraz zadowalające efekty w walce z chorobami skóry. W niniejszej pracy dokonano analizy piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa stosowania retinoidów w terapii doustnej oraz po aplikacji zewnętrznej. Analiza miała na celu zwrócenie uwagi na częstość występujących poszczególnych SEF, możliwe konsekwencje natychmiastowe i długoterminowe oraz sposoby ich unikania lub niwelowania.

### METODA PRZEGLĄDU

Dokonano przeglądu naukowych, internetowych baz danych i zasobów bibliotecznych AWF w Krakowie. Wyszukano prace w języku polskim i angielskim do 2018 roku zawierające następujące słowa kluczowe: retinoidy (*retinoids*), witamina A (*vitamin A*), skutki uboczne retinoidów (*retinoids SEF*), przedawkowanie (*overdose*), izotretynoina (*isotretinoin*), toksyczność witaminy A (*vitamin A toxicity*). Analizie poddano prace oryginalne, kazuistyczne i przeglądowe.

## WYNIKI PRZEGLĄDU

Bronikowska i Wojnowska (4) wskazały najczęstsze zastosowania tej grupy środków farmakologicznie czynnych (tab. 1). Retinoidy hamują podziały komórkowe przy nadmiernej proliferacji oraz przyspieszają ten proces, gdy zachodzi on zbyt wolno. Mają zdolność modulowania odpowiedzi immunologicznej (7). W kosmetyce stosowane są w zabiegach do skóry dojrzałej, ze względu na pobudzanie wytwarzania białek naskórkowych. Oprócz regulowania kolorytu skóry i wpływu na gęstość, retinoidy mają zdolność do redukcji wydzielanego łoju oraz dobrze wpływają na trudno gojące się rany (8). Wykorzystane są w leczeniu łuszczycy, liszaju czy łupieżu. Odgrywają znaczącą rolę podczas wzrostu włosów, paznokci, kości czy tworzenia szkliwa nazębnego. Regulują rozłożenie melaniny w skórze (8, 9).

Związki z grupy witaminy A są lipofilne i stosunkowo łatwo ulegają procesowi utleniania. Dlatego też preparaty zawierające retinoidy, prócz dobrze dobranej bazy kosmetycznej, powinny posiadać w swoim składzie odpowiednią ilość antyoksydantów. W 2009 roku został wprowadzony ester galusanu retinylu. Spowalnia on reakcje chemiczne tyrozynazy i melanogenezy. Działa wybielająco, zmniejsza aktywność enzymu wpływającego na degradację elastyny i działa przeciwróżnowotworowo. Cechuje się większą stabilnością oraz właściwościami przeciwnowotworowymi. W 2010 roku opublikowano dane dotyczące estru kwasu all-trans retinowego i all-trans retinolu, który wykazuje większe możliwości regeneracji skóry w porównaniu do powszechnie znanego retinolu. Połączenie to daje

efektywną redukcję zmarszczek, a dzięki blokadzie grupy karboksylowej toksyczność związku została zminimalizowana (10).

## MECHANIZM DZIAŁANIA RETINOIDÓW

Pierwszym elementem wchłaniania retinoidów lub prowitamin dostarczanych doustnie jest rozpuszczanie w fazie tłuszczowej posiłku. Uważa się, że tylko wolne formy witaminy są wchłaniane przez błonę śluzową jelit, natomiast formy estrowe są najpierw hydrolizowane (głównie w dwunastnicy). W dawkach farmakologicznych retinol wchłaniany jest do komórek jelitowych poprzez dyfuzję prostą, dla prowitamin A, nośnikiem jest białko STRA6 (ang. *stimulated by retinoic acid*) – zostało ono zidentyfikowane jako specyficzny receptor dla RBP (ang. *retinoid binding proteins*). Po wchłonięciu przez enterocyty retinol jest estryfikowany przez LRAT (ang. *lecithin retinyl acyltransferase*) oraz ARAT (ang. *acyl-CoA acyltransferase*). Głównym produktem jest palmitynian retinylu (11).

Do transportu retinoidów konieczne są wyspecjalizowane białka występujące w osoczu – RBP oraz w cytoplazmie – CRBP (ang. *cellular retinoid binding proteins*). Zadaniem białek RBP jest wiązanie retinoidów oraz ich transport, natomiast białko CRBP z retinoidem tworzy substrat do dalszych procesów zachodzących w organizmie i odpowiada za transport do jądra komórkowego. Wyróżniono dwie formy białka CRBP: 1 i 2. CRBP-1 odpowiada za właściwy poziom kwasu rutynowego w tkankach, CRBP-2 jest przeważającą formą występującą w naskórku i warunkuje działanie witaminy A w tym obszarze. Wskazuje się, że wpływa na różnicowanie komórek naskórka. Wykazano między innymi, że bardzo wysoki poziom białka CRBP-2 (800% wyższy w porównaniu do poziomu w skórze zdrowej) występuje u chorych z zaburzeniami keratynizacji (łuszczycy, rybia łuska, choroba Dariera, łupież czerwony mieszkowy i rogowacenie mieszkowe) (12). Wyróżniono specyficzne receptory retinoidowe pozwalające na wiązanie się ligandów pochodnych witaminy A. Wśród nich wyróżnia się: RAR (ang. *retinoid acid receptors*) – receptory odpowiadające za wiązanie kwasu retinowego oraz RXR (ang. *retinoid X receptors*) – receptory retinoidowe X. Retinoidy mogą się wiązać z receptorami trojako – wyłącznie z RXR (beksaroten), wyłącznie z RAR (tretynoina, izotretynoina oraz tazaroten) lub zarówno z RAR, jak i z RXR (alitretynoina) (7). Receptory retinoidowe nie są rozmieszczone w organizmie równomiernie (13). W największych ilościach obecne są w komórkach, takich jak: naskórek, mieszki włosowe, komórki układu immunologicznego (np. komórkach Langerhansa), gruczoły łojowe. Ich ilość jest zmienna w zależności od występujących stanów zapalnych, chorób czy aktualnego stanu cyklu rozwojowego komórek (7, 14).

Koncepcja intrakrynną retinoidów (oznaczająca wywieranie efektów biologicznych wewnątrz komórki, w której hormon został wytworzony) zapewnia odpowiednią ilość ligandów dostępnych dla receptorów jądrowych. W komórkach retinoid jest przekształcany w cząsteczkę

Tab. 1. Wskazania do stosowania retinoidów (na podstawie: 4-6)

Trądzik pospolity ( <i>Acnes vulgaris</i> ) i trądzik różowaty ( <i>Rosacea</i> )
Choroby grudkowo-żłuszczające:
– łuszczycy ( <i>Psoriasis</i> ),
– liszaj płaski ( <i>Lichen planus</i> ),
– łupież czerwony mieszkowy ( <i>Pityriasis rubra pilaris</i> )
Genodermatozy z zaburzeniami rogowacenia:
– choroba Dariera ( <i>Keratosis follicularis</i> ),
– rybia łuska ( <i>Ichthyosis</i> )
Stany przednowotworowe:
– rogowacenie słoneczne ( <i>Actinic keratosis</i> ),
– leukoplakia błony śluzowej jamy ustnej ( <i>Leukoplakia</i> )
Skóra pergaminowa i barwnikowa ( <i>Xeroderma pigmentosum</i> )
Choroby rozrostowe:
– rogowiak kolczystokomórkowy ( <i>Keratoacanthoma</i> ),
– skórne postaci chłoniaków wywodzących się z komórek T
Choroby autoimmunologiczne:
– tocień rumieniowaty ( <i>Lupus erythematosus systemicus</i> )
Choroby wirusowe:
– brodawki płaskie ( <i>Verrucae planae</i> ),
– mięczak zakaźny ( <i>Molluscum contagiosum</i> )

łączące się z receptorami jądrowymi, wykazuje swoją aktywność, a następnie zostaje inaktywowany. Wymagana ilość ligandów potrzebnych do aktywacji właściwych szlaków jest niska, a organizm jest w stanie kontrolować homeostazę poprzez zdolność do dezaktywacji nadmiernej ilości retinoidów (9).

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STOSOWANIA RETINOIDÓW

Działania niepożądane (SEF) retinoidów mogą objawiać się wielokierunkowo. Najbardziej niebezpieczne dla zdrowia są skutki niepożądane ogólnoustrojowe. Najłatwiej jednak, oraz najszybciej, zauważalne są zmiany skórne. Pojawiają się szorstkość, suchość i łuszczenie. W 2008 roku opublikowano wyniki badań nad estrem kwasu all-trans retinowego i all-trans retinolu, który to ma większą zdolność do regeneracji skóry, niż sam retinol. Dzięki zablokowaniu grupy karboksylowej udało się zminimalizować poziom toksyczności tego preparatu (10). Wśród ogólnoustrojowych SEF wskazano: uczucie senności lub bezsenność, mdłości i bóle głowy. Niezależnym czynnikiem modulującym typ tych działań okazał się wiek pacjenta. Wpływ wieku uwidacznia się już na przykładzie typów objawów hiperwitaminozy (tab. 2).

Głównym działaniem niepożądanym tej grupy preparatów jest teratogenność. Bezwzględnie nie można ich

stosować u kobiet w ciąży, natomiast każda kobieta, która zamierza poddać się terapii pochodnymi witaminy A, musi zadbać o antykoncepcję zarówno przed stosowaniem retinoidów, w trakcie, jak i po zakończeniu terapii. Długość okresu karencji jest zależna od typu stosowanego retinoidu. Dla acytretyny wymaga się antykoncepcji 4 tygodnie przed rozpoczęciem farmakoterapii oraz 3 lata po jej zakończeniu. W przypadku izotretynoiny nakazuje się antykoncepcję miesiąc przed oraz 1-2 miesiące po zakończeniu farmakoterapii (6). U kobiet ciężarnych, zwłaszcza w I trymestrze, stosowanie pochodnych witaminy A może skutkować poważnymi uszkodzeniami płodu, takimi jak (6): wady twarzoczaszki (wodogłowie, małogłowie), mikroftalmia (małocze), wady ucha zewnętrznego, wady układu sercowo-naczyniowego, wady CUN. Ludzkie zarodki są bardziej wrażliwe niż inne gatunki ze względu na powolną eliminację retinoidów z organizmu. W 2017 roku opisano przypadek noworodka, którego matka przez 2 pierwsze miesiące ciąży przyjmowała dziennie 20 mg izotretynoiny w celu wyleczenia trądziku (18). Dziecko urodziło się z wadami twarzoczaszki, bez lewej małżowiny usznej oraz z wadą wrodzoną prawej małżowiny usznej, wadą serca i zniekształceniem centralnego systemu nerwowego.

Działania niepożądane retinoidów można zaobserwować w większości układów organizmu człowieka (tab. 3).

Metabolizm retinoidów ma miejsce głównie w wątrobie, gdzie sam retinol jest magazynowany (najczęściej w formie palmitynianu retinylu). Wskazuje się, że długotrwałe ich przyjmowanie lub stosowanie wysokich dawek może prowadzić do zaburzeń czynności wątroby oraz do uszkodzenia układu krwiotwórczego (11). Retinoidy powodują wzrost stężenia triacylogliceroli i cholesterolu całkowitego we krwi oraz zmniejszają stężenie HDL – frakcji lipoprotein o dużej gęstości (16). Uczestniczą również w metabolizmie glukozy poprzez udział w rozpoznawaniu sygnału dla wydzielania insuliny (21, 22). Obecnie wskazuje się, że w 20-40% przypadków można spodziewać się hipertriglicerydemii, nieco rzadziej (10-30%) hipercholesterolemii. Bardziej narażone są osoby, u których występują czynniki predysponujące: otyłość, obecność zaburzeń w wywiadzie rodzinnym, nikotynizm, cukrzyca czy antykoncepcja hormonalna. Zmiany te są dawkozależne i cofają się zazwyczaj do 2 miesięcy po zakończeniu kuracji. Zgodnie z dyrektywą europejską (2001/83/WE) przed zapisaniem doustnych retinoidów należy zlecić badanie stężenia lipoprotein we krwi oraz poziom enzymów wątrobowych. Ponawia się je po miesiącu terapii oraz konsekwentnie po każdym 3 miesiącach. Terapia jest przerywana, jeśli norma została przekroczona trzykrotnie (23).

Istnieje odwrotna korelacja między poziomem retinolu a postępowaniem choroby stłuszczeniowej wątroby. Uważa się, że podczas procesu stłuszczenia zmniejsza się ilość retinolu ze względu na to, że jest on gromadzony w tłuszczu znajdującym się w komórkach gwiazdzistych. W efekcie może dojść do rozregulowania poziomu retinoidów w organizmie oraz większej ilości działań niepożądanych (23).

Tab. 2. Objawy hiperwitaminozy A (za: 10, 15-17)

Dzieci	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego</li> <li>– Opóźnienia lub zaburzenia wzrostu</li> <li>– Bolesne obrzęki w okolicy podudzi</li> <li>– Mrowienia słuchowe</li> <li>– Problemy z ostrością widzenia</li> <li>– Zapalenie czerwieni wargowej</li> </ul>
Dorośli	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Podwyższenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego</li> <li>– Zmiany w poziomie cholesterolu</li> <li>– Powiększenie wątroby</li> <li>– Zwiększenie stężenia wapnia</li> <li>– Pogrubienie kości długich</li> <li>– Kalcyfikacja tkanek miękkich</li> <li>– Zapalenie czerwieni wargowej</li> </ul>
Objawy późne	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wypadanie włosów</li> <li>– Przebarwienie skóry na żółto-czerwono</li> <li>– Jadłowstręt</li> <li>– Mdłości</li> <li>– Zaburzenia koordynacji ruchowej</li> <li>– Krwotoki z nosa</li> <li>– Zapalenie spojówek</li> <li>– Uczucie swędzenia skóry</li> <li>– Pobudzenie lub osłabienie organizmu</li> <li>– Powiększenie niektórych narządów i gruczołów (np. wątroba)</li> <li>– Bóle kostno-mięśniowe</li> <li>– Obrzęki tkanki nad kośćmi</li> <li>– Stłuszczenie komórek wątrobowych</li> </ul>

**Tab. 3.** Działania niepożądane retinoidów objawiające się ogólnoustrojowo (za: 19, 20)

Układ/obszar	Działania niepożądane
Krew i układ chłonny	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zaburzenia w krzepnięciu krwi, łatwe zasinienia, krwawienia</li> <li>– Zaburzenia w obrazie czerwonych krwinek</li> <li>– Zaburzenia białych krwinek (podatność na infekcje)</li> <li>– Powiększenie węzłów chłonnych</li> </ul>
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ból głowy, senność</li> <li>– Drgawki, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe</li> </ul>
Narząd wzroku	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zapalenie spojówek, zapalenie powiek</li> <li>– Suchość i podrażnienie oczu</li> <li>– Osłabienie wzroku w ciemności (rzadko)</li> <li>– Ślepota barw</li> <li>– Wrażliwość na światło</li> <li>– Zmętnienie rogówki, zaćma</li> </ul>
Narządy zmysłów	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pogorszenie słuchu (rzadko)</li> </ul>
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suchość nosa, krwawienie, zapalenie jamy nosowo-gardłowej</li> <li>– Suchość gardła prowadząca do chrypki lub ucisku w klatce piersiowej ze świszczącym oddechem</li> </ul>
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Silne bóle brzucha z możliwością biegunki krwotocznej</li> <li>– Nudności i wymioty</li> <li>– Zapalenie trzustki</li> <li>– Krwotok z przewodu pokarmowego</li> <li>– Zapalenie okrężnicy i jelita krętego</li> <li>– Wzrost stężenia enzymów wątrobowych</li> <li>– Zapalenie wątroby (zażółcenie skóry i oczu, zmęczenie)</li> </ul>
Układ wydalniczy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Stan zapalny nerek, białkomocz lub krwimocz</li> </ul>
Układ mięśniowo-szkieletowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ból pleców, mięśni i stawów</li> <li>– Rozpad tkanki mięśniowej</li> </ul>
Zaburzenia metabolizmu	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cukrzyca</li> <li>– Wzrost poziomu cholesterolu i trójglicerydów</li> </ul>
Układ immunologiczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Reakcje uczuleniowe (wysypka, swędzenie, obrzęk)</li> <li>– Anafilaksja</li> </ul>
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zmiany nastrojów, przygnębienie, depresja</li> <li>– Zaburzenia snu</li> <li>– Wahania wagi i łaknienia</li> <li>– Problemy z koncentracją, gwałtowność i agresja</li> </ul>

## MANIFESTACJE SKÓRNE

Mimo że retinoidy stosowane są głównie w walce z problemami dermatologicznymi, to ich zbyt duża dawka bądź ekspozycja skóry podczas terapii na czynniki takie, jak: promieniowanie UV i RTG może powodować efekt odwrotny do zamierzonego (8).

Najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu retinoidów zarówno naskórnymi, jak i doustnie są suchość skóry i błon śluzowych oraz zapalenie czerwieni wargowej. Objawia się aż w 90% przypadków. Zapalenie czerwieni wargowej zaczyna się ukazywać zazwyczaj jako ścięczenie warstwy rogowej oraz zwiększenie TEWL (ang. *transepidermal water loss* – transepidermalna ucieczka wody), co skutkuje wysychaniem okolicy ust. Zjawisko to jest często wyznacznikiem dla dermatologów w kwestii siły działania leku. Poziom

nasilenia SEF zależny jest zarówno od dawki, jak i od rodzaju zastosowanego leku. Najczęściej objawia się podczas aplikowania izotretynoiny lub acytretyny. Izotretynoina nawet w najmniejszych dawkach działa hamująco na wydzielanie sebum, natomiast acytretyna ma tę właściwość dopiero przy wyższych stężeniach. Zaburzenia w wydzielaniu sebum, uszkodzenia warstwy rogowej i bariery ochronnej skóry oraz znaczne zwiększenie wrażliwości na działanie promieniowania ultrafioletowego prowadzi do zmian w naskórku, a następnie do zapalenia czerwieni wargowej, nadmiernej suchości błon śluzowych oraz skóry dłoni i stóp (24). Naruszona formacja korneocytów na powierzchni warg w przeciwieństwie do otaczającej skóry może być przyczyną słabej funkcji barierowej tego obszaru. Zmiany w obrębie ust zaczynają się manifestować już w ciągu kilku dni do kilku tygodni od rozpoczęcia kuracji.

Klinicznie ocenia się wtedy nadmierne zaczerwienienie, suchość, złuszczenie oraz pęknięcie (24). Ornelas i wsp. opracowali skalę, która daje możliwość określenia stopnia zaawansowania zapalenia czerwieni wargowej podczas terapii retinoidami – ICGS (Isotretinoin Cheilitis Grading Scale). Zawiera ona cztery elementy: rumień, zaawansowanie łuszczącego się naskórka, pęknięcia, zapalenie spoidła ust. Dla każdego stosuje się punktację od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak zmian, 1 – zmiany łagodne, 2 – zmiany umiarkowane, a 3 – zmiany zaawansowane (25). Badania kliniczne pozwoliły na opracowanie poradnika z przykładowymi fotografiami różnych poziomów zaawansowania dla każdej z czterech cech (25).

W niwelowaniu zmian stosuje się m.in. olej z wiesiołka dwuletniego (*Oenothera Biennis Oil*), który zawiera kwas gamma-linolenowy (GLA) i poprawia nawilżenie skóry zarówno u osób zdrowych, jak i u osób z problemami atopowymi (26). Skuteczność potwierdzono klinicznie. Prowadzi się także badania dotyczące stosowania preparatów z kwasem hialuronowym oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Oprócz zapalenia czerwieni wargowej, w 30% przypadków obserwuje się nadmierne rogowacenie błon śluzowych i skóry, zaś u 15% pacjentów krwawienie z nosa oraz zespół suchego oka. Innymi zauważanymi efektami ubocznymi są wypadanie włosów i pęknięcie skóry (27). Aby uniknąć komplikacji związanych z suchością skóry i błon śluzowych, od początku kuracji zaleca się stosowanie emolientów oraz nawilżających kropli do oczu, a także rezygnację ze stosowania szkieł kontaktowych. W przypadkach bardzo silnej i rozległej suchości zaleca się zmniejszenie dawki o 25%, w razie potrzeby okulista może podjąć decyzję o konieczności rezygnacji ze stosowania izotretynoiny.

## DZIAŁANIA PSYCHIATRYCZNE

Badania łączą występowanie zaburzeń afektywnych, od łagodnych (np. bóle głowy, dystymia), po bardziej zaawansowane i poważne (np. depresja, psychozy) z kuracjami retinoidowymi. Jednak nie wszyscy autorzy są w tym zakresie zgodni (28). Witamina A łatwo może przenikać przez barierę krew-mózg. Powoduje to ekspresję genów w układzie limbicznym oraz dochodzi do zmian funkcjonowania układów: dopaminergicznego, serotonergicznego i noradrenergicznego, które zaangażowane są m.in. w modulację nastroju (28).

Najczęściej pojawiającymi się w literaturze tematami skutkami ubocznymi związanymi z zaburzeniami nastroju są: bezsenność, bóle głowy i drażliwość. Zauważono, iż objawy te nie zawsze zgłaszane są przez pacjentów, co może być spowodowane tym, że uważane są one nie za efekt stosowania farmaceutyków, ale za naturalny mechanizm mogący być powodem choćby zmęczenia (29, 30). Neuropsychiatryczne działanie witaminy A, najczęściej w postaci zmian depresyjnych, zostało opisane już w latach 50. XX wieku. Już wtedy zwrócono uwagę na fakt, że po odstawieniu środków retinoidowych objawy te ustępują. Mogą się one

jednak utrzymywać nawet do 2 miesięcy po zakończeniu terapii (29-31). Stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie jest skuteczne w przypadku depresji generowanej retinoidami. Wskazuje się także, że kolejne próby wprowadzenia retinoidów mogą generować nawroty zaburzeń afektywnych (29).

Jak już wspomniano wcześniej, korelacja pomiędzy terapią retinoidową a rozwojem depresji nie jest dostatecznie potwierdzona, czasami związek ten jest obalany. W badaniach przeprowadzonych przez Kaymak i wsp. wykazano, że po 3 miesiącach kuracji izotretynołą (0,75-1,0 mg/kg/dzień) wzrasta poziom depresji, natomiast do pół roku poziom ten spada (32). Uważa się, że skutki dermatologicznego przyjmowania retinoidów powodują wzrost samooceny, co pozytywnie wpływa na samopoczucie. Badania przeprowadzone przez Rehna i wsp. na grupie 126 osób również nie wykazały wzrostu zachowań depresyjnych mierzonych Skalą Depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI), natomiast w czasie trwania badań jeden z pacjentów dokonał próby samobójczej (33). Jak wywnioskowali Bremner i wsp. (29), badania wykazujące brak wpływu izotretynoiny na depresję wykonywane były na zbyt małych grupach, aby potwierdzić tę teorię. Jednak w 2017 roku Huang i Cheng przeprowadzili badania o charakterze metaanalizy (34). Połączyli wyniki 1411 pacjentów, u których oceniano poziom depresji zarówno przed, jak i po leczeniu, a efektem była znaczna poprawa i zmniejszenie poziomu depresji po kuracji (34). Również Azoulay (35) twierdzi, że w przypadku dawek stosowanych w leczeniu trądziku nie ma ryzyka wystąpienia depresji. U wszystkich pacjentów z depresją ustępuje ona bez konieczności zaprzestania kuracji izotretynołą (36). Występowanie depresji lub jej wzmożenie może być spowodowane samą obecnością trądziku lub mieć inne podłoże. Należy się jednak zgodzić z Bremnerem i wsp. (29), że niektórzy pacjenci są bardziej podatni na występowanie depresji niż inni. Jeśli zaś istnieje powiązanie kuracji izotretynołą z występowaniem zaburzeń psychicznych, nie istnieją żadne testy mogące określić poziom ryzyka dla pacjenta przed rozpoczęciem leczenia (34).

Efekty czterech dużych badań ukazują powiązanie farmakoterapii izotretynołą z depresją. Osoby poddane terapii retinoidami mogą być aż 2,68-krotnie bardziej narażone na rozwój depresji, w przeciwieństwie do populacji ogólnej (35). Istnieją również badania ukazujące powiązanie izotretynoiny z zaburzeniami psychotycznymi. Schaffer i wsp. wskazali, że izotretynoina może wzmagać istniejące wcześniej zaburzenia. Na 10 pacjentów z chorobą dwubiegunową aż 3 miało tendencje samobójcze, natomiast u 9 na 10 zauważono zaostrzenie objawów psychiatrycznych. Izotretynoina to także jedyny niepsychiatryczny lek związany z napadami paniki (37).

Przez brak jednoznacznych danych dotyczących zagrożenia psychiatrycznymi działaniami niepożądanymi zaleca się, aby osoby stosujące farmakoterapię retinoidową były pod stałą opieką lekarza oraz członków rodziny,

aby w razie potrzeby możliwa była szybka reakcja (28). FDA (Food and Drug Administration) przestrzega przed samodzielnymi próbami terapii. Przed wprowadzeniem farmakoterapii należy przeprowadzić wywiad odnośnie występowania depresji w przeszłości lub u członka rodziny. W różnych krajach stosuje się specjalne środki ostrożności (Australia, USA), a w razie konieczności kuracja zostaje zawieszona.

Prowadzi się badania w celu zrozumienia mechanizmu łączącego retinoidy z zaburzeniami afektu. O'Reilly i wsp. dokonali przeglądu prac odnoszących się do wpływu izotretynoiny na zachowanie gryzoni (38). Długotrwała terapia wykazała działanie prodepresyjne w dwóch testach: FST – test wymuszonego pływania (Forced Swim Test), TST – test podwieszania za ogon (Tail Suspension Test). Podobny efekt zaobserwowano również w modelu rezydent-intruz (Resident-Intruder Test). Długotrwałe podawanie kwasu retinowego hamuje neurogenezę w hipokampie szczura. Obserwowano także zaburzenia komunikacji między neuronami hipokampu a jądrami szwu (38).

#### DZIAŁANIA RETINOIDÓW APLIKOWANYCH NA SKÓRĘ

Retinoidy bardzo dobrze wnikają w warstwę rogową naskórka, przechodzą do skóry właściwej i tkanki podskórnej (8). Odpowiadają za proliferację żywych warstw naskórka oraz eksfoliację warstwy rogowej. W odpowiednich dawkach wpływają na warstwę rogową oraz poprawiają jej stan, możliwe jest wzmocnienie funkcji ochronnej naskórka oraz zmniejszenia TEWL, co doprowadza do ogólnej poprawy stanu skóry (10). W skórze właściwej retinoidy mają zdolność intensyfikacji wytwarzania kolagenu i elastyny poprzez zdolność do stymulacji fibroblastów. Zabezpieczają kolagen przed zniszczeniem poprzez spowalniane działania metaloproteinaz. Oprócz samego wpływu na skórę, pochodne witaminy A oddziałują również na przebudowę włókien retikuliny oraz tworzenie nowych naczyń włosowatych w skórze właściwej (10).

Stosowanie zewnętrznie retinoidów przyczynia się do zniesienia ekspresji TLR (ang. *toll-like receptor*), spowolnienia produkcji interleukin i interferonów oraz migracji limfocytów T i makrofagów. Na skutek tych działań zmniejszeniu ulega przyrost *Propionibacterium acnes* (39). Ber-shad i wsp. w 2002 roku przeprowadzili badania na grupie 81 osób, mające na celu ustalenie skuteczności 0,1% tazarotenu naskórnego w formie żelu. Zgodnie z opublikowanymi wynikami zmiany niezapalne ulegały zmniejszeniu średnio o 55% (w grupie kontrolnej o 35%) podczas stosowania żelu przez okres 12 tygodni. Przy podawaniu 2 razy dziennie wykazano zmniejszenie zmian średnio o 46% (2% w grupie kontrolnej). Skuteczność terapii wykazała ciągłą tendencję do poprawy, co sugeruje konieczność długotrwałego leczenia (3 miesiące) w celu osiągnięcia maksymalnych efektów (40).

#### STOSOWANIE ZEWNĘTRZNE RETINOIDÓW A OGÓLNOUSTROJOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane retinoidowych leków dermatologicznych.

Wu i wsp. zbadali powiązanie działania retinoidów na dysfunkcję w obrębie skóry (pigmentacyjne, hormonalne i immunologiczne) z ich wpływem na pracę mózgu (41). Wspólne, ektodermalne pochodzenie obu narządów może być czynnikiem łączącym koegzystencję działania w ich obrębie. Komórki skóry wydzielają oraz reagują na neuroprzekazniki stresu, neuropeptydy oraz hormony. Produkcja ta może być stymulowana przez promieniowanie ultrafioletowe czy inne czynniki biologiczne, chemiczne i fizyczne. Czynniki z zewnątrz przedostają się przez skórę, która jest pierwszą linią obrony, oraz oddziałują z układem neuroendokrynnym.

Izotretynoina w eksperymencie, który miał za zadanie ocenić, czy podane substancje mają wpływ na zmiany psychiatryczne, po trzydniowej adaptacji do środowiska po 35 dniach kuracji nie doprowadziła do rozwoju toksyczności u leczonych myszy. Zmianie nie uległa również

Tab. 4. Działania niepożądane retinoidów występujące w ulotkach dołączonych do wybranych leków (opracowanie własne)

Częstość występowania efektów niepożądanych	Efekty niepożądane
Bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wysypka</li> <li>– Przesuszenie</li> <li>– Rumień</li> <li>– Łuszczenie skóry</li> <li>– Uczucie pieczenia skóry</li> <li>– Świąd</li> <li>– Podrażnienie skóry</li> <li>– Ból</li> </ul>
Często (rzadziej niż 1 na 10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wyprysk w miejscu podania</li> <li>– Erytrodemia – uogólnione zapalenie skóry</li> <li>– Przesuszenie skóry</li> </ul>
Niezbyt często (rzadziej niż 1 na 100)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>– Oparzenia słoneczne</li> <li>– Łuszczenie skóry</li> <li>– Nasilenie trądziku</li> </ul>
Rzadko (rzadziej niż 1 na 1000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pieczenie skóry</li> </ul>
Częstość nieznaną	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Reakcje alergiczne</li> <li>– Ból brzucha i dyskomfort w dolnej części podbrzusza</li> <li>– Biegunka</li> <li>– Nadwrażliwość na światło</li> <li>– Przebarwienia i odbarwienia skóry</li> <li>– Pokrzywka</li> <li>– Obrzęk twarzy</li> <li>– Zaczerwienienie i obrzęk powiek</li> </ul>

masa ciała. Po 16 dniach wykonano natomiast testy behawioralne oraz zbadano poziom białek w hipokampie. Zauważono, że myszy leczone izotretynoiną wykazywały mniejszą aktywność w teście otwartego pola (Open-Field Test) oraz zachowanie przypominające depresję w teście podwieszania za ogon (TST). Zauważono również uszkodzenie usytuowania komórek w tkankach oraz wzrost ekspresji białek związanych z apoptozą w hipokampie. Po 35 dniach kuracji, u 66,7% myszy zauważono zmniejszone tempo poruszania się (41). Na podstawie badań stwierdzono, że długotrwała terapia oraz większa dawka przyczyniły się do zaburzeń obserwowanych w testach behawioralnych (test otwartego pola, test zawieszania za ogon) oraz neurobiochemicznych (anomalie funkcji oraz metabolizmu hipokampa). Badania wykazały, że izotretynoina może wywoływać zachowania depresyjne, co jest efektem błędów przekazywania serotonergicznego w hipokampie oraz wywoływania apoptozy w tym rejonie mózgu (41).

Odpowiedź stresowa skóry na podawane preparaty dermatologiczne może powodować pobudzenie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary adrenal axis* – HPA), co może mieć bezpośredni wpływ na funkcjonowanie mózgu (42).

Pionierskie badania Wu i wsp. pokazują całkowicie nowe możliwości działania retinoidów. Wpływ propsychotyczny po zastosowaniu na skórę nie był jeszcze badany w modelu ludzkim, lecz takie działanie wydaje się niezwykle ciekawym kierunkiem.

## ELEMENTY TOKSYKOLOGII

W przypadku prowitaminy A – karotenoidów, nie ma żadnych doniesień sugerujących toksyczność tych związków. Jednak w przeciwieństwie do nich, czyste formy witaminy A mogą powodować ostrą toksyczność (17).

Witamina A, jak zostało to opisane powyżej, jest destryfikowana w świetle jelita oraz po włączeniu do miceli lipidowych transportowana do komórek jelitowych. Tam wolny retinol ulega estryfikacji i włączeniu do fazy lipidowej chylomikronów, które uwalniane są do limfy oraz krążenia układowego. Niewielka część retinolu jest utleniana, a następnie jako kwas retinowy wchłaniana przez żyłę wrotną. W wątrobie estry retinolu przekształcane są w retinol, który następnie może (17): związać się z białkiem wiążącym retinol i uwolnić do krążenia, zostać zestryfikowany i przejść w formę zapasową w wątrobie, ulec utlenieniu i zostać wydalony z żółcią.

Przy wysokim spożyciu witaminy A, zarówno estry retinolu, jak i kwas retinowy pojawiają się w krążeniu. Szczególnie niebezpieczny jest kwas retinowy poprzez silny wpływ na różnicowanie komórek oraz ekspresję genów (17). Ostra toksyczność może wystąpić w przypadku przyjmowania wstępnie przygotowanej witaminy A – suplementów czy środków farmakologicznych. U osób dorosłych objawia się ona w postaci wymiotów, nudności, bólów głowy, zwiększonego ciśnienia tętna

mózgowo-rdzeniowego, niewyraźnego widzenia oraz braku koordynacji mięśniowej (17). Objawy ciężkiej przewlekłej toksyczności manifestują się po długotrwałym przyjmowaniu wysokich dawek witaminy A w postaci suplementów i pokarmów. Mają wtedy miejsce wymioty, utrata masy ciała, gorączka, bóle głowy, bóle kości oraz zwiększone ciśnienie śródczaszkowe. Taka chroniczna toksyczność może prowadzić do poważnych uszkodzeń wątroby. Uważa się, że wymaga to przyjmowania 30 mg retinolu na dzień przez parę miesięcy lub nawet lat (17). Istnieją również doniesienia o wpływie nadmiernego spożycia witaminy A na gęstość kości, co może prowadzić do osteoporozy. Badając szczątki ludzi mieszkających na Biegunie, którzy spożywają bardzo wysokie dawki witaminy A pochodzenia zwierzęcego, wykazano znaczną hiperkalcemię oraz ubytki w kościach. Binkley i Krueger zauważyli powiązanie hiperwitaminozy A z występowaniem spontanicznych złamań kości (43). Badania na hodowlach komórkowych wykazały zwiększoną resorpcję kości oraz zmniejszenie poziomu procesów kościotwórczych. Receptory witaminy A występują zarówno w osteoblastach, jak i osteoklastach, co wskazuje na bezpośrednie działanie witaminy A w tej części organizmu.

## GRUPY OSÓB O ZWIĘKSZONYM PRAWDOPODOBIENSTWIE MANIFESTACJI DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH STOSOWANIA RETINOIDÓW

Niektóre badania wykazują, że pacjenci z chorobą dwubiegunową narażeni są na nasilenie objawów choroby po rozpoczęciu leczenia izotretynoiną. Okazuje się jednak, że jeśli terapii poddana zostaje osoba w wcześniejszymi epizodami depresyjnymi lub chorobami psychicznymi, obserwuje się mniejszy stopień zaburzeń afektywnych po zastosowaniu kuracji retinoidami. Oznacza to, iż nie ma potrzeby odmawiać leczenia osobom z zaburzeniami psychicznymi, a nawet tym, które w przeszłości miały epizody prób samobójczych. Bardziej narażone na zaburzenia psychiczne spowodowane terapią retinoidami są osoby, które uważane były wcześniej za zdrowe (31).

W związku z brakiem jednoznacznego powiązania retinoidów z zaburzeniami nastroju, ciężko wskazać czynniki ryzyka występowania działań niepożądanych. Oznacza to, że aktualnie nie można przewidzieć, które z osób nie powinny poddawać się terapii pochodnymi witaminy A. Ważną kwestią pozostaje zatem edukacja pacjentów odnośnie zarówno ogółu możliwych działań niepożądanych, jak i umiejętności rozpoznania wczesnych zaburzeń depresyjnych. Należy również pamiętać o konieczności częstej kontroli pacjenta zarówno na podstawie wykonywanych badań, jak i wywiadów. Aktualnie osobami, które mogą być bardziej narażone na rozwój depresji podczas kuracji retinoidami, są ci, u których występują nasilone bóle głowy podczas kuracji, objawy psychotyczne, ChAD (choroba afektywna, dwubiegunowa) oraz ciężkie postaci trądziku (28).

## PODSUMOWANIE

Witamina A jest szeroko stosowana. W gabinetach kosmetycznych retinol używany jest jako środek rewitalizujący skórę, redukujący zmarszczki i przebarwienia u osób starszych oraz nawilżający i przeciwtrądzikowy u osób z trądzikiem; różnego rodzaju retinoidy stosowane są w leczeniu farmakologicznym.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w literaturze są zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry i śluzówek, świąd i łuszczenie skóry. Ze względu na swój charakter są łatwiej dostrzegane oraz

w przypadku stosowania preparatów zewnętrznie, szybciej związane z przyczyną występowania. Podczas leczenia izotretynoiną niezwykle ważne jest odpowiednie doradztwo w zakresie środków nawilżających i pielęgnacyjnych z dodatkowymi filtrami UV.

Działania ogólnoustrojowe to najczęściej senność, bóle głowy i wymioty. Zauważono zróżnicowanie SEF w zależności od wieku pacjenta. Coraz częściej zwraca się również uwagę na działania niepożądane o podłożu psychiatrycznym. W tym kierunku wymagane są jednak dalsze badania, zwłaszcza że wskazuje się już możliwość takiego działania po aplikacji na skórę.

## KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Piotrowska  
Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii  
Akademia Wychowania Fizycznego  
im. Bronisława Czecha w Krakowie  
al. Jana Pawła II 78, 31-571 Kraków  
tel.: +48 509-337-470  
anna.piotrowska@awf.krakow.pl

## PIŚMIENICTWO

1. Pankowski K: Jak cię widzą, tak cię piszą – Polacy o znaczeniu wyglądu w życiu. CBOS BS/112/2009, 2009.
2. Romanowska-Tołłoczko A: Wizerunek kobiety w reklamie a percepcja i ocena własnego wyglądu przez dorastające dziewczęta. Rozprawy naukowe AWF we Wrocławiu 2015; 49: 34-41.
3. Toklu HZ, Antigua A, Lewis V et al.: Cosmetovigilance: A review of the current literature. J Family Med Prim Care 2019; 8(5): 1540-1545.
4. Bronikowska A, Wojnowska D: Zastosowanie retinoidów w dermatologii. Nowa Medycyna 2003; 1.
5. Van de Kerkhof PC: Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. Dermatol Ther 2006; 19(5): 252-263.
6. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol. 2019; 20(3): 345-365.
7. Marona H, Gunia A, Pękala E: Retinoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. Farmacja Polska 2010; 3(66): 187-192.
8. Boryczka M, Pasker B, Sosada M: Retinoidy jako substancje czynne produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety. Farm Przegl Nauk 2010; 8: 8-16.
9. Zouboulis CC: Retinoids – Which Dermatological Indications Will Benefit in the Near Future? Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001; 14(5): 303-315.
10. Bojarowicz H, Płowiec A: Wpływ witaminy A na kondycję skóry. Problemy Higieny i Epidemiologii 2010; 91(3): 352-356.
11. Reboul E: Absorption of Vitamin A and Carotenoids by the Enterocyte: Focus on Transport Proteins. Nutrients 2013; 5(9): 3563-3581.
12. Mortazavi H, Aghazadeh N, Ghiasi M: A review of three systemic retinoids in dermatology: acitretin, isotretinoin and bexarotene. Iran J Dermatol 2013; 16: 144-158.
13. le Maire A, Bourguet W: Retinoic acid receptors: structural basis for coregulator interaction and exchange. Subcell Biochem 2014; 70: 37-54.
14. Burda-Malarz K: Bezpieczeństwo farmakoterapii retinoidami w dermatologii. Farmakoterapia 2015; 5: 10-14.
15. Lietz G, Oxley A, Finney K et al.: Effects of Chronic Hypervitaminosis a on Global Plasma Metabolome Changes and Liver Gene Expression (OR05-06-19). Curr Dev Nutr 2019; 3(suppl. 1). pii: nzz029.OR05-06-19.
16. Finney K, Oxley A, Winder C et al.: The Effect of Chronic High Dose Vitamin a Supplementation on Lipid Metabolism in Adipose Tissue (P02-013-19). Curr Dev Nutr 2019; 3(suppl. 1). pii: nzz029.P02-013-19.
17. Allen LH, Haskell M: Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children. J Nutr 2002; 132(9 suppl.): 2907S-2919.
18. Mondal D, Shenoy SR, Mishra S: Retinoid Acid Embryopathy. Int J Appl Basic Med Res 2017; 7(4): 264-265.
19. Bergler-Czop B, Bilewicz-Stebel M, Stańkowska A, Bilewicz-Wyrozumska T: Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. Acta Pharm 2016; 66(4): 471-478.
20. Khalil S, Bardawil T, Stephan C et al.: Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. J Dermatolog Treat 2017; 28(8): 684-696.



21. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A et al.: Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(1): 83-86.
22. Yaldiz M, Kara A, Guven M et al.: Assessment of auditory function and lipid levels in patients receiving oral isotretinoin (13-cis retinoid) therapy for acne vulgaris. *Adv Dermatol Allergol* 2018. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.79566>.
23. Bobowski-Gerard M, Zummo FE, Staels B et al.: Retinoids Issued from Hepatic Stellate Cell Lipid Droplet Loss as Potential Signaling Molecules Orchestrating a Multicellular Liver Injury Response. *Cells* 2018; 7(9). pii: E137.
24. Madke B, Shah H, Singh AL et al.: Oral Retinoid-induced cheilitis. *Indian Journal of Drugs in Dermatology* 2016; 2(1): 50-53.
25. Ornelas J, Rosamilia L, Larsen L et al.: Objective Assessment of Isotretinoin-associated Cheilitis: Isotretinoin Cheilitis Grading Scale. *J Dermatolog Treat* 2016; 27(2): 153-155.
26. Park KY, Ko EJ, Kim IS: The Effect of Evening Primrose Oil for the Prevention of Xerotic Cheilitis in Acne Patients Being Treated with Isotretinoin: A Pilot Study. *Ann Dermatol* 2014; 26(6): 706-712.
27. Mohsen Elewa R, Zouboulis CC: Vitamin A and the skin. *Nutrition and Skin: Lessons for Anti-Aging, Beauty and Healthy Skin* 2018; 2: 7-23.
28. Piotrowska A, Czerwińska-Ledwig O, Pilch W: Wpływ leczenia izotretynoiną na zmiany nastroju. *Pol J Cosmetol* 2018; 21(2): 126-134.
29. Bremner J, Shearer K, McCaffery P: Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 37-50.
30. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P et al.: Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8: 2.
31. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F: Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015; 5(2): 222-227.
32. Kaymak Y, Taner E, Taner Y: Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009; 48(1): 41-46.
33. Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J et al.: Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(11): 1294-1297.
34. Huang Y-C, Cheng Y-C: Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(6): 1068-1076.
35. Azoulay L, Blais L, Koren G et al.: Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: A case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(4): 526-532.
36. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA: Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(6): 665-670.
37. Schaffer L, Schaffer C, Hunter S et al.: Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 122(3): 306-308.
38. O'Reilly K, Bailey SJ, Lane MA: Retinoid-mediated regulation of mood: possible cellular mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233(3): 251-258.
39. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL et al.: Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012; 132(9): 2198-2205.
40. Bershada S, Kranjac Singer G, Parente JE et al.: Results of a Randomized Vehicle-Controlled Trial of Short-Contact Therapy with 0.1% Tazarotene Gel. *Arch Dermatol* 2002; 138(4): 481-489.
41. Wu H, Feng J, Lv W et al.: Developmental neurotoxic effects of percutaneous drug delivery: behavior and neurochemical studies in C57BL/6 Mice. *PLoS ONE* 2016; 11(9): e0162570.
42. O'Kane M, Murphy EP, Kirby B: The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. *Exp Dermatol* 2006; 15(3): 143-153.
43. Binkley N, Krueger D: Hypervitaminosis A and bone. *Nutr Rev* 2000; 58(5): 138-144.

nadesłano: 15.11.2019

zaakceptowano do druku: 02.12.2019