

RETINOIZII ȘI UTILIZAREA LOR ÎN DERMATOLOGIE

A. Dimitrescu*

Retinoizii sintetici constituie o revoluție terapeutică, care va putea fi comparată cu aceea a corticoizilor, în particular cu cei topici.

Punerea la punct și comercializarea celor doi retinoizi importanți, cu utilizare sistemică, etretinatul și isotretinoinul, au oferit dermatologilor posibilități neegale, mai ales în formele cele mai severe ale unor afecțiuni ca: psoriazis, keratodermii congenitale și acnee.

Drumul parcurs până la sinteza celor doi retinoizi a fost lung și anevoios, avându-și originea în vitamina A naturală (Retinol) ale cărei proprietăți terapeutice potențiale au fost bănuite încă din 1925, puțin timp după descoperirea ei.

Studiul metaboliților vitaminei A a constituit etapa următoare în drumul spre retinoizi, ajungându-se astfel la *acidul transretinoic* cu utilizare, atât locală, cât și orală, în dermatoze prin tulburări de keratinizare. El a fost însă abandonat din cauza efectelor secundare severe de hipervitaminizare A la dozele terapeutice eficiente.

Urmează o nouă etapă, aceea a unui program intensiv de cercetări de laborator având ca bază de plecare ipoteza că modificări ale moleculei vitaminei A și ale metaboliților săi, ar putea să-i crească potențialul terapeutic, diminuându-i totodată toxicitatea.

Ansamblul noilor molecule la care s-a ajuns, având structuri și proprietăți farmacologice apropiate vitaminei A, a condus la sinteza unei noi clase chimice și terapeutice, anume retinoizii, cu cei doi produși principali, *etretinatul și isotretinoinul* (ambii sintetizați în laboratoarele "Roche"). În urma cercetărilor de laborator și clinice, efectuate în ultimii zece ani s-au înregistrat progrese remarcabile în elucidarea mecanismului de acțiune și a proprietăților farmacologice. Ca urmare, s-a încercat extinderea ariei clinice de utilizare. Astfel, plecându-se de la unele acțiuni, ca aceea asupra morfogenezei și diferențierii celulare, confirmate prin studii asupra culturilor unor linii de celule maligne, s-au făcut încercări și în domeniul clinic pe leziuni premaligne și maligne nu numai cutanate ci și extracutanate. Rezultatele promițătoare reprezintă o speranță terapeutică fundamentală, cel puțin în dermatologie, în special pentru tratamentul preventiv și curativ al cancerelor cutanate.

Studiul concomitent al diferiților metaboliți ai acestor retinoizi sintetici, de prima și a doua generație, a condus la individualizarea unor noi produși care au intrat deja în utilizarea clinică (acitretinul și arotinoizii).

Unii retinoizi au fost produși și pentru uz topic, cum sunt tretinoinul (în exclusivitate extern) și isotretinoinul.

Mecanismul de acțiune al retinoizilor. În ce privește vitamina A naturală s-a stabilit că după absorbția prin mucoasa intestinală a precursorului ei, betacarotenul, acesta este transformat în retinil-ester. El ajunge în rețeaua limfatică prin intermediul chilomicronilor, apoi în sânge, unde cei doi metaboliți majori retinol și acidul retinoic circulă legați de proteine. Primul formează cu proteina un complex specific stocat în ficat, de unde este eliberat după necesități; în suprastocare poate induce fenomene de hipervitaminoză A.

La nivel celular mecanismul este mai complex, astăzi fiind în mare parte elucidat. Recent, au fost detectate proteine intracelulare asimilate ca receptori specifici ai retinolului și acidului retinoic. Evidențierea lor constituie un model de acțiune comparabil cu acela al hormonilor steroizi la nivelul celulelor țintă.

Cei doi metaboliți trec, facilitați de proteinele de care sunt legați, din sânge în celule, traversând membrana celulară, unde sunt preluați de receptori specifici citosolici și dirijați spre nucleu. Există opinii după care mecanismul de acțiune al retinoizilor ar putea fi dublu: atât prin intermediul proteinelor receptoare cât și cu titlu de cofactori.

Cei doi retinoizi sintetici, etretinatul și isotretinoinul, deși analogi ai vitaminei A și cu unele proprietăți asemănătoare, se comportă, așa cum reiese din numeroasele cercetări experimentale și clinice, ca doi produși în multe privințe diferiți de unde și variatele lor indicații.

Etretinatul

Înregistrat sub denumirea de Tigason (în USA - Tegison) este un retinoid aromatic analog acidului retinoic.

Efecte farmacologice. Proprietățile terapeutice constatate și confirmate de numeroasele cercetări clinice și pe animale de laborator sunt azi bine conturate.

a) principala sa acțiune este aceea de modulare, de normalizare a tulburărilor de maturare (diferențiere) și de profilare a celulelor epidermice, de normalizare a turnoverului epidermic ceea ce-l recomandă ca medicație majoră în psoriazis.

La examenul electronoptic s-au observat: o reducere cantitativă a desmozomilor, modificări în membrana celulară; lărgirea spațiilor intercelulare, acumularea glucozaminglicanilor, sintetizați în celulele epiteliale; frecvente celule în citoliză.

*Prof. Dr. Al. Dimitrescu - Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București. Clinica de Dermatologie "Prof. Dr. Scarlat Longhin"

b) etretinatul inhibă metaplazierea și keratinizarea mucoasei vaginale indusă prin administrarea unor asociații estrogeni / androgeni.

c) exercită un efect protector asupra celulelor epidermului și ale unor epiteli (trahee, vezică urinară, prostată), împotriva acțiunii carcinogenetice a unor virusuri și a unor substanțe chimice.

d) are un efect preventiv în poliartrita șobolanului, indusă prin injectarea de adjuvant Freund, efect care ar putea explica influența favorabilă a etretinatului asupra artritei psoriazice și pe care l-am constatat adesea și în tratarea cazurilor personale.

e) efectul antiproliferativ asupra celulelor maligne observat și în cazul unor culturi de țesuturi tumorale, fără a se putea preciza mecanismul, este probabil, cel puțin în parte, de imunomodulare, efect dedus din constatările unor autori potrivit cărora retinoizii pot inhiba stimularea mitogenă a limfocitelor T (ex. în leucemia promielocitară Bauer și Orfanos).

Farmacocinetica. După o doză orală de 50-100 mg de etretinat concentrația plasmatică maximă este obținută la 3-4 ore (600 μg/ml în medie).

Principalul metabolit (acitretinul), activ biologic, prezintă aceeași caracteristică privind atingerea concentrației maxime și a T 1/2. Cinetica etretinatului pare să se desfășoare după un model cu trei compartimente. Substanța este stocată într-un compartiment profund (probabil ficatul). Astfel, la bolnavii care au făcut tratament de peste un an se găsesc concentrații de 40-50 μg/ml la 140 de zile după întreruperea tratamentului, iar concentrațiile metabolitului sunt de 20-30 μg/ml. Eliminarea acestor substanțe este deci lungă, T 1/2 fiind de 80-100 zile în medie. Aproximativ 60% din doza administrată se elimină prin fecale sub formă nemodificată (nu s-a absorbit). Vehicularea sa se face sub formă legată în mai mult de 99%, de proteine. Excreția substanței absorbite se face aproape în totalitate sub formă de metaboliti, metabolizarea efectuându-se prin hidroliză în acidul analog (acitretinul), din care: aproximativ 80% în bilă ca glucuronid și aproximativ 20% în urină, descompus printr-un proces de beta-oxidare a lanțului lateral. Metaboliii excretați în bilă ajung în intestin, unde o parte suferă o reciclare enterohepatică.

Toxicitatea cronică. Nu apar fenomene toxice la dozele orale de 0,5-1 mg/kg/zi la șobolan timp de 18 luni. Semne de toxicitate (fracturi cu creșterea fosfatazelor alcaline, creșterea temporară a transaminazelor, alopecie și altele) au apărut la doze superioare - 3 mg/kg/zi.

Etretinatul nu este mutagenic și nici carcinogenetic, nici la dozele terapeutice uzuale, nici la 3 mg/kg/zi - la șobolan.

Teratogenitate. Tigasonul s-a dovedit a fi teratogen, atât experimental la animal, cât și la om, cu risc de malformații severe ale fătului, la om, în proporție de aproximativ 20-25% din cazuri. Cea mai frecventă anomalie este hidrocefalia cu sau fără dehiscentă a palatului. Efectele teratogene s-ar datora, după concluziile unor cercetători

(Saurat și col.), unei acțiuni de interceptare a procesului de diferențiere a celulelor endometrului parietal și de maturare funcțională a granulocitelor.

Etretinatul și lipidele sanguine. Retinoizii sunt sursa unei hiperlipidemii secundare, respectiv o creștere a colesterolului și trigliceridelor, mai ales în cazurile tratate perioade mai lungi de timp (mai mult de patru săptămâni) și cu doze ce depășesc 1 mg/kg/zi. Modificările constau în creșterea trigliceridelor asociate cu fracțiunea VLDL și LDL, creșterea colesterolului asociat cu VLDL și LDL și o diminuare a colesterolului asociat cu HDL. Deși creșterea lipidelor este tranzitorie, dispărând după câteva luni de la începerea tratamentului, ea constituie totuși un factor de risc la cei cu hiperlipidemii preexistente, mai ales dacă sunt vârstnici sau cu boală coronariană.

Efecte secundare. Acestea sunt, în mare parte, similare aceluia din hipervitaminoza A cu unele variații individuale ca incidență și intensitate, acestea la rândul lor fiind influențate de doză, durată și toleranță. Ele sunt, de obicei, ușoare și medii, rar severe și dispar după scăderea dozelor sau întreruperea, chiar temporară a tratamentului.

Efectele secundare induse de etretinat sunt foarte variate; ele se produc atât la nivelul pielii și mucoaselor, cât și la nivelul organelor și țesuturilor profunde. Cel mai frecvent (peste 90% cazuri), după noi quasi-constant, este *cheilita exfoliativă*, care în unele cazuri mai severe, se complică prin fisuri (30-50%), uneori dureroase; survine precoce încă din prima săptămână; conjunctivita (15-20%) mai rar keratita sau ulceratii ale corneei și legat de conjunctivită sau numai de o sensibilitate mai crescută a conjunctivei, există o intoleranță la lentilele de contact. Uneori apar voalarea vederii și dificultatea adaptării la întuneric; uscăciune a mucoasei nazale (15-20%), mai rar și mai discretă a mucoasei bucale; eritem discret descuamativ cu aparentă subțiere a epidermului din restul corpului, inclusiv în pielea capului, de asemenea foarte frecvent; eritem cu descuamație de regulă moderată a palmelor și plantelor, "dermatita retinoidă" este relativ rară și constă într-o keratoză foliculară predominant prezentă în partea superioară a trunchiului însoțindu-se inconstant de vezicule; pruritul relativ frecvent semnalat, este moderat; alopecia (aproximativ 25%) rară la dozele terapeutice uzuale, este de obicei difuză, rar totală (5-6%) și reversibilă; pahionichia (10-15%) se însoțește uneori de un perionixis inflamator.

Tulburări neurologice: cefalee, uneori cu caracter migrenos, rar amețală și oboseală prin hipertensiune intracraniană care se însoțește cu tulburări de vedere (edem papilar).

Alterări ale funcțiilor hepatice: transaminaze și fosfataze alcaline ușor crescute și tranzitorii; valori mai ridicate pot fi observate la cei cu hepatite cronice. Nu există o veritabilă toxicitate hepatică la etretinat.

Modificări scheletale: sunt inconstante și numai în tratamente prelungite și la doze crescute (2 mg/kg/zi). Ele au fost studiate bine la animalele de laborator și constau în hiperostoze, calcificarea unor ligamente, osificarea

prematură a cartilagiilor de creștere la copii, osteoporoză (subțierea oaselor), modificări obișnuit fără semne clinice, detectabile numai prin investigații radiologice.

Interacțiuni medicamentoase: Acestea constituie contraindicații privind medicamentele incriminate: vitamina A (risc de hipervitaminoză), tetraciclinele (risc de potențare a hipertensiunii intracraniene), metotrexatul (risc crescut de toxicitate hepatică), fenitoina (scade capacitatea de legare cu proteinele serice), anticoagulante.

Indicațiile etretinatului. Medicația majoră în afecțiuni dermatologice ce au ca substrat fiziopatologic tulburări ale keratinizării, diferențierii celulelor pielii și mucoaselor.

O primă afecțiune care beneficiază de etretinat în proporție de 60-80% o constituie *psoriasisul* în formele sale mai severe: p. eritrodermic, p. palmar și plantar, p. pustulos, p. artropatic. Alte indicații: ihtiozele, boala lui Darier, pitiriazisul rubropilar, keratodermiile palmo-plantare congenitale. De-a lungul anilor rezultatele a numeroase încercări de tratament și a altor dermatoze, au condus la extinderea cadrului acelor care ar putea beneficia de etretinat: keratoze multiple de diverse naturi: arsenicale, solare, porokeratoze, nevi verucoși, veruci extinse (verucoame), xeroderma pigmentosum, leucokeratozele mucoaselor, inclusiv lichenul plan al mucoaselor, keratoacantoame gigante sau multiple, leucoplazia, granulomul inelar ș. a.

Contraindicații și precauții. Contraindicația majoră este gravitatea: etretinatul este contraindicat și femeilor apte de procreare, atât pe perioada tratamentului, cât și, după doi ani de la încetarea administrării. Femeile ce vor urma tratamentul vor fi examinate înaintea începerii acestuia în vederea depistării unei sarcini incipiente. Femeile cu viață sexuală și apte de procreare vor folosi pe perioada tratamentului și doi ani după încetarea sa anticoncepționale, iar în cazul unei sarcini se va proceda la întreruperea acesteia.

Etretinatul nu va fi administrat nici mamelor ce alăptează (risc de supradozare la copil). Vor fi supravegheați parametrii de creștere și dezvoltare ale oaselor copilului.

Alte contraindicații: insuficiența hepatică sau renală, boala coronariană (mai ales la cei cu hiperlipidemie), hipervitaminoza A, hipersensibilitate la etretinat.

-Dozaj și administrare. Unii autori încep cu jumătate din doza terapeutică uzuală de 1 mg/kg/zi ajungând la aceasta după 1-2 săptămâni, cei mai mulți însă o administrează de la început. Este recomandabil să nu se depășească 75 mg/zi, doză ce poate fi însă crescută la nevoie în forme severe sau rezistente.

-Durata tratamentului este de minimum 6 săptămâni fiind limitată de eficiența și toleranța medicamentului, precum și de complianța față de acesta. După obținerea rezultatelor scontate se obișnuiește continuarea încă o perioadă de timp a tratamentului, cu doze reduse (ex. 25-30 mg/zi). La copii se vor evita: prelungirea tratamentului după obținerea rezultatelor și supradozarea în cazurile

rezistente. Se mai poate proceda, pentru prelungirea curei, la administrarea discontinuă a medicamentului, o dată la două zile.

Asocieri ale etretinatului cu alte mijloace terapeutice în scopul creșterii eficienței sale. Cea mai importantă, cu vădită ameliorare a rezultatelor, este asocierea cu radiațiile ultraviolete, uzual artificiale, atât cu cele din zona B (UVB) cât mai ales cu acelea din zona A (UVA), metodă care implică și asocierea pe cale orală sau topică a unui psoralen (PUVA) cu scopul sensibilizării pielii la UV, (RE-PUVA). Asocierea cu corticoterapia sistemică nu este recomandabilă, în schimb cu cea topică este benefică.

ISOTRETINOINUL

Înregistrat sub numele de Roaccutane și Accutane (USA), este un stereozomer sintetic al acidului retinoic (tretinoin): 13-Cis-retinoid-acid.

Efectele farmacologice. Sunt parțial comparabile cu acelea ale etretinatului, motiv pentru care vom insista asupra acelor particulare și distinctive. Efectele majore și în mare măsură proprii ale izotretinoinului se exercită asupra leziunilor acneeii, dar mecanismul intim de acțiune nu este complet clarificat încă. Rezultatele clinice excepționale îndreptățesc, după experiența noastră, acreditarea acestui produs drept una dintre cele mai răsunătoare achiziții într-o afecțiune atât de incomodantă ca acneea pentru mai mult de o treime din tineri, în special în formele sale mai severe.

În mod direct sau/și indirect izotretinoinul acționează, spre deosebire de alți agenți terapeutici antiseboreici și antiacneici, asupra tuturor factorilor acneeii: creșterea secreției sebacee, hiperkeratinizarea și obstrucția (comedonizarea) foliculilor, proliferarea florei microbiene rezidente a foliculului (stafilococ alb, mai rar stafilococ auriu, propionibacterium acnes) și reacția inflamatorie cu sau fără supurație.

a) Acțiunea asupra glandelor sebacee se manifestă prin involuția acestora, cu reducerea progresivă a volumului și a secreției până la încetarea acesteia. Histologic, involuția se traduce prin modificarea raportului între celulele nediferențiate și cele diferențiate (sebacee) iar chimic prin modificări în compoziția lipidelor sebumului.

b) Asupra keratinizării în exces, izotretinoinul intervine normalizând procesul de diferențiere a keratinocitelor de la nivelul infundibulului foliculului.

c) Asupra florei microbiene din folicul intervine printr-un mecanism indirect, foarte probabil prin modificarea cantitativă și calitativă (acizi grași liberi) a sebumului, necesar nutriției germenilor în cauză.

d) Procesul inflamator este influențat probabil prin inhibarea până la 100% a chemotaxiei monocitelor și neutrofilelor stimulate ce traversează bariera endotelului vascular și a membranei bazale.

-Isotretinoinul nu are efecte antiandrogenice și nu interferează pe acelea ale medicațiilor hormonale

antiandrogenice: de exemplu, asocierea estrogeni - progestativi - antiandrogeni (ciproteron acetat) utilizată azi larg în acnee.

-Nu are acțiune mutagenică și nici cancerigenă dar este foarte teratogen. Există un risc crescut de anomalii ale copilului, dacă isotretinoinul este administrat imediat înainte sau în primele luni ale sarcinii chiar după scurte perioade de tratament. Între malformațiile și anomaliile posibile literatura de specialitate menționează: atingeri severe ale sistemului nervos (hidrocefalie, microcefalie, malformații ale cerebelului, ale urechii externe (chiar absența conductului auditiv extern), ale inimii și vaselor mari, microftalmie, dismorfie facială, anomalii ale timusului și deficit al secreției paratiroidale. Isotretinoinul induce și un risc crescut de avort.

Farmacocinetică. Isotretinoinul este absorbit relativ rapid, "picul" concentrației plasmatice fiind atins la 2-4 ore după administrarea (la om) a 80-100 mg. Luat odată cu alimentele, cu două ore înainte sau după mese, crește disponibilizarea și produce o mai rapidă absorbție, fiind puternic lipofil. În schimb, disponibilitatea sistemică poate fi atenuată de această lipofilitate. Isotretinoinul este aproape în totalitate legat de albumine serice și numai într-o foarte mică măsură este vehiculat sub formă de metaboliți. Străbate ușor bariera hematică și, după absorbție, este rapid metabolizat la nivelul ficatului, metabolitul principal fiind 4-oxo-isotretinoinul. Isotretinoinul este eliminat aproape în totalitate prin bilă după metabolizarea hepatică. Lipofilitatea accentuată a isotretinoinului determină eliminarea probabilă prin lapte de unde se impune contraindicația pentru mamele care alăptează. Timpul de înjumătățire al medicamentului nemodificat este variabil, ca și concentrațiile plasmatice, datorită posibilității de reciclare enterohepatică. El este evaluat între 7-39 ore, cu o medie de 20 ore.

Indicațiile Isotretinoinului cuprind o arie mai restrânsă de afecțiuni dermatologice decât aceea a etretinatului. Indicațiile majore sunt formele severe ale acneei cu rezultate adesea spectaculare: acneea nodulochistică, în special cu dublă localizare (față și trunchi), acneea conglobată și hidrosadenita cronică supurativă. În anii din urmă, mulți specialiști, cărora ne-am asociat și noi, au extins cu rezultate foarte bune aria indicațiilor la celelalte forme de acnee, în special în acneea comedoniană și chistică, keratozele precanceroase, în psoriazisul pustulos.

Dozajul și modul de administrare. Doza uzuală terapeutică folosită de către cei mai mulți este de 0,5 mg/kg/zi, pentru alții aceasta fiind doar o doză de început. Ea va fi adaptată individual între 0,1 și 1 mg/kg/zi, această ultimă doză fiind rezervată cazurilor foarte severe și pentru o perioadă limitată. Durata obișnuită a unei cure este de 8 până la 16 săptămâni. În cazurile ce necesită depășirea a 8 săptămâni se obișnuiește o pauză minimă tot de 8 săptămâni sau mai mult, înainte de a se relua tratamentul. De obicei efectul benefic se menține perioade lungi de timp după încetarea administrării drogului. Doza zilnică poate fi

luată în priză unică sau repartizată în mai multe prize.

Efectele secundare ale Isotretinoinului sunt în mare parte superpozabile pe acelea produse de etretinat, respectiv hipervitaminoză, uscăciune a mucoaselor cu cheilită exfoliativă și fisurală, epistaxis, disfonie, conjunctivită, opacitate corneeană, intoleranță la lentile de contact, mai rar fotofobie, tulburări de adaptare la întuneric, cataractă lenticulară, scădere a numărului globulelor roșii și albe, alopecie, hiperuricemie, colite, creșterea transaminazelor, creșterea serică tranzitorie a trigliceridelor și colesterolului cu creșterea HDL. Deși relativ rare, sunt de menționat tulburările neurologice și cele osoase, similare celor provocate de administrarea etretinatului.

Sunt, însă, de menționat unele efecte secundare particulare: tulburări psihice (comportament, accese, depresii) și granulomele de tipul celor piogenice, exclusiv în acneea trunchiului sau perionixisuri cu formare de țesut granulomatos, foliculite și furuncule cu stafilococ auriu (anterior colonizat).

Contraindicațiile și precauțiile sunt, de asemenea, similare, cu unele excepții, cu ale etretinatului: sarcină și după naștere, timp însă de numai o lună (datorită timpului de înjumătățire mai scurt și a eliminării mult mai rapide ale isotretinoinului decât ale etretinatului), insuficiența hepatică și renală, hipervitaminoza A, hiperlipidemii preexistente.

Eventualele interacțiuni medicamentoase, similare cu acelea ale etretinatului, sunt posibile cu tetraciclina și vitamina A. Anticoncepționalele hormonale orale indicate în cursul tratamentului la femeile apte de procreare nu prezintă risc de interacțiune. Litiul poate concura la hipertensiunea intracraniană.

Alți retinoizi mai recent introduși în terapie (1987-1989) care necesită însă extinderea experienței clinice sunt prezentați în continuare:

ACITRETINUL (Ro 10-1670, Soritane, Neotigason)

Este un retinoid aromatic, metabolit principal - activ al esterului respectiv (al etretinatului). Este aproximativ de 50 ori mai puțin lipofil decât etretinatul și cu o semiviață de 50 ore. Doza medie zilnică este de 25-35 mg/kg/zi. Efectele secundare sunt, în general, aceleași ca și cele observate în cursul tratamentelor cu etretinat și isotretinoin, ca de altminteri și efectele terapeutice cu referire specială la psoriazis și ihtioze.

Interdicția sarcinii după tratamentul cu Acitretin este prelungită la doi ani, deci mai mult decât în cazul etretinatului.

AROTINOIZII (Ro 13-6298, Ro 13-7410)

Sunt derivați poliaromatici (a 3-a generație de retinoizi). Sunt activi în doze foarte mici, posedând un indice terapeutic de până la 8000 de ori superior celui al tretinoinului. Sunt eficienți la doze zilnice 0,005-0,05 mg/kg/zi. Indicația majoră în perspectivă a arotinoizilor pare a fi domeniul oncologic.

Retinoizii topici. Cel mai vechi și mai bine cunoscut este tretinoinul (acid retinoic). Efectele farmacologice esențiale constau în îngroșarea și compactizarea stratului

cornos, proliferarea keratinocitelor, iar în derm se constată creșterea numărului fibroblaștilor, activarea acestora și formarea unui nou pat extracelular, creșterea depunerii de colagen în dermul papilar ș.a. Aceste modificări fac din tretinoin un medicament util și cu indicație majoră în leziunile ce rezultă din acțiunea prelungită cumulată a ultravioletelor asupra structurilor pielii care, în final, conduce la îmbătrânirea ei (atrofiere, ridare, keratoze, pete pigmentare ș.a.). Paradoxal, în leziunile psoriazice, efectele farmacodinamice sunt opuse, dar benefice: inhibarea proliferării keratinocitelor și fibroblaștilor.

Concentrația preparatelor comerciale de tretinoin (Retin - A. Locacid, Derugin, Aiol etc) variază între 0,01 - 0,05%.

Isotretinoinul utilizat în concentrații de 0,5 - 5% a fost introdus mai recent în tratamentul topic (Isotrex) în concentrații de 0,5 - 5%. Efectele farmacologice și terapeutice benefice, respectiv indicațiile, sunt similare cu acelea ale tretinoinului.

Indicația majoră a retinoizilor topici o constituie "fotoîmbătrânirea" pielii reprezentând implicit o medicație profilactică a keratozelor actinice, dotate cu potențial cancerigen.

În esență, retinoizii topici se anunță a fi nu numai un remediu clasic pentru acnee microchistică, ci și un tratament curativ al fotoîmbătrânirii pielii și unul preventiv al cancerelor cutanate, efectele benefice ale unei cure terapeutice în astfel de cazuri necesitând o durată de aproximativ 4 luni.

REZUMAT

Principalii retinoizi sintetici, etretinatul (Tigason) și isotretinoinul (Roaccutane) reprezintă un progres important în tratamentul unor afecțiuni dermatologice.

Etretinatul are efecte favorabile în psoriazis (ichtioze, boala Darier, keratodermite palmo-plantare).

Contraindicație absolută în timpul gestației (teratogenitate).

Sarcina este contraindicată timp de 2 ani de la întreruperea tratamentului.

Isotretinoinul indicat în acnee (mai ales forme severe) prezintă risc de teratogenitate.

Alți retinoizi introduși în terapeutică: acitretin (Neotigason) util în psoriazis, arotinoizii indicați în domeniul oncologic și retinoizii utilizați topic.

Cuvinte cheie: Retinoizi, Etretinat, Isotretinoin, Psoriazis, Acnee, Keratodermii congenitale.

ABSTRACT

The most important Synthetical retinoids - the ethretinate (Tigason) and the isothretinoine (Roaccutane) represent an important progress in the medical attendance of some dermatological diseases.

The ethretinate has convenient effects in psoriasis (60-70%), but it is also useful in other diseases. (ichtiosis, Darier-disease, palmo-plantar keratodermis).

The retinoids are strictly contraindicated in pregnant women (theratogenity). The pregnancy is also contraindicated for 2 years from the end of the treatment.

The isothretinoine is indicated in severe forms of acne; the drug presents theratogen risk.

Other retinoids introduced in therapeutics: acitretine (Neotigason) - useful in psoriasis, arotinoids - indicated in oncology and topical retinoids.

Key words: Retinoids, Ethretinate, Isothretinoine, Psoriasis, Acne, Congenital Keratodermis

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

1. Bauer E.A., Orfanos C.E. - Int. J. Dermatol., 1984, 1,72.
2. Beurey și col. - Nouv.Dermatol. (Strasbourg). 1986, 6, 5381.
3. Bollag W. - Nouv.Dermatol. (Strasbourg). 1986,5, 357.
4. Cunningham și col. - Retinoids: 10 years on - Symposium J.H. Saurat Krager (Basel), 1991, 190, 183.
5. Hugues de The, Dejan A. - Retinoids: 10 years on, symposium J.H. Saurat Krager (Basel), 1991, 10, 2.
6. Kilgman A.M. și col. J. Am. Acad. Dermatol., 1986, 15, 836.
7. Leyen J.J. - Br.J. Dermatol., 1990, 122, 83.
8. Nazmi N., Lever L.R. - Br.J. Dermatol., 1990, 123, (supl.97), 23.
9. Shalita A.R., Armstrong R.B., Pochi P.E. - Cutis (USA), 1988, 42, 1.
10. Sulik K.K., Alles A.J. - Retinoids: 10 years on - Symposium J.A. Saurat Krager (Basel), 1991, 190, 183.