

# Primjena topikalnih retinoida kod fotostarenja kože

---

Senčar, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:020836>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Sara Senčar**

**Primjena topikalnih retinoida kod fotostarenja  
kože**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u *Zavodu za farmaceutsku tehnologiju* pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. *Ivana Pepića*.

*Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada, na uloženu trudu i vremenu te na slobodi koju sam imala pri odabiru teme.*

*Veliko hvala obitelji i dečku na ljubavi, podršci i strpljenju koje su mi pružili tijekom cijelog studiranja.*

*Također zahvaljujem prijateljima i kolegama uz koje je ovih pet godina prošlo brzo, uz vas je sve bilo lakše.*

# Sadržaj

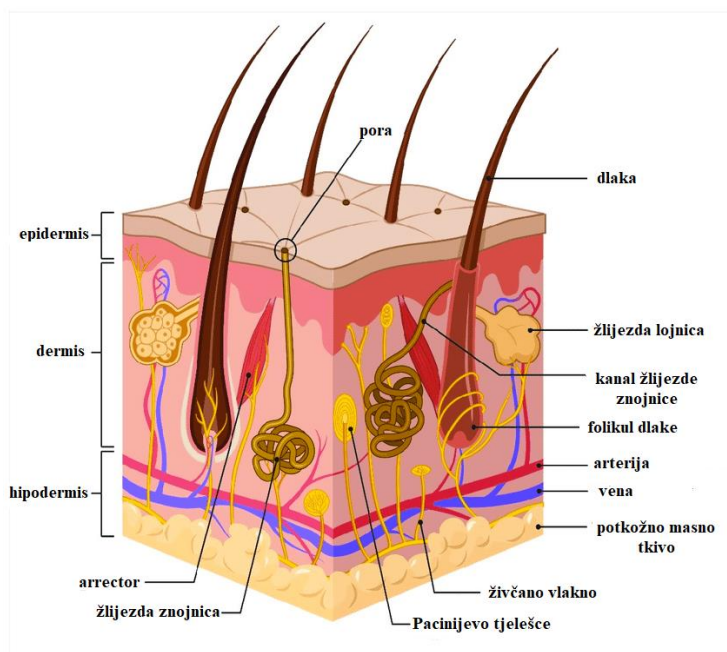
|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Uloga i građa kože .....  | 1  |
| 1.2.1 Epidermis .....  | 2  |
| 1.1.2. Dermis .....  | 3  |
| 1.1.3. Hipodermis .....  | 3  |
| 1.2. Starenje kože .....   | 4  |
| 1.2.1. Intrinzično starenje .....  | 4  |
| 1.2.2. Ekstrinzično starenje kože .....  | 5  |
| 1.2.2.1. Fotostarenje .....  | 5  |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME .....   | 8  |
| 3. MATERIJALI I METODE .....   | 9  |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA .....  | 10 |
| 4.1. Prevencija i liječenje fotostarenja .....                                       | 10 |
| 4.1.1. Fotozaštita .....   | 10 |
| 4.1.1.1. Praktične smjernice za zaštitu od sunca .....                               | 13 |
| 4.1.2. Topikalni retinoidi .....   | 14 |
| 4.1.2.1. Tretinoin (all- <i>trans</i> retinoična kiselina) .....                     | 14 |
| 4.1.2.2. Izotretinoin (13- <i>cis</i> retinoična kiselina) .....                     | 15 |
| 4.1.2.3. Alitretinoin (9- <i>cis</i> retinoična kiselina) .....                      | 15 |
| 4.1.2.4. Retinol (vitamin A) .....   | 16 |
| 4.1.2.5. Retinaldehid .....  | 18 |
| 4.1.2.6. Retinil palmitat, retinil propionat, retinil acetat, retinil retinoat ..... | 20 |
| 4.1.2.7. Tazaroten .....   | 21 |
| 4.1.2.8. Adapalen .....  | 22 |
| 4.1.2.9. Formulacije .....   | 23 |
| 4.1.2.10. Trudnice i dojilje .....   | 25 |
| 4.1.2.11. Nuspojave .....  | 26 |
| 4.1.2.12. Praktične smjernice kod uvođenja retinoida .....                           | 26 |
| 5. ZAKLJUČCI .....   | 28 |
| 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....   | 30 |
| 7. LITERATURA .....  | 31 |
| 8. SAŽETAK/SUMMARY .....   | 39 |
| TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD                            |    |

# 1. UVOD

## 1.1. Uloga i građa kože

Najveći ljudski organ koji predstavlja zaštitnu fizičku barijeru između tijela i okoline je koža. Sprječava gubitak vode i elektrolita, smanjuje prodor kemikalija i štiti od patogenih mikroorganizama. Također ima važnu ulogu u imunom sustavu i regulaciji tjelesne temperature. Osim toga, važna je komponenta vanjske ljepote te se često podvrgava kirurškim i nekirurškim zahvatima. Ti su zahvati potaknuti promjenama na koži kao što su opuštenost kože, hiperpigmentacije te bore (Khavkin i sur., 2011).

Sastoji se od tri sloja: epidermisa, dermisa i hipodermisa. Normalnu kožu karakteriziraju regionalne varijacije u epidermalnoj i dermalnoj debljini, distribuciji epidermalnih adneksa te sadržaju melanocita (Khavkin i sur., 2011).



Slika 1. Građa kože

(prilagođeno prema [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net))

## 1.2.1 Epidermis

Normalan epidermis je slojeviti skvamozni epitel koji se kontinuirano obnavlja. Glavne stanice u epidermisu su keratinociti koji su embriološki razvijeni iz ektoderma. Keratinociti čine 90% epidermalnih stanica te oni iz bazalne membrane progresivno prelaze na površinu kože formirajući nekoliko morfološki različitih epidermalnih slojeva: temeljni sloj (*stratum basale/stratum germinativum*), trnasti sloj (*stratum spinosum*), zrnati sloj (*stratum granulosum*) i rožnati sloj (*stratum corneum*). Na dlanovima i tabanima je prisutan dodatni svijetli sloj (*stratum lucidum*) koji se nalazi između rožnatog i trnastog sloja. Osim keratinocita, u epidermisu se nalaze i Langerhansove i Merkelove stanice te melanociti. Melanociti su specijalizirane dendritičke stanice koje nastaju iz neuralnog grebena i migriraju u epidermis gdje formiraju melanin. Raspoređeni su između bazalnih keratinocita s omjerom 1:4-10, što znači da je prisutan jedan melanocit na četiri do deset bazalnih stanica. Omjer varira s obzirom na anatomske položaje. Melanin se sintetizira u melanocitima iz tirozina djelovanjem tirozin kinaze, a pohranjuje se u melanosomima. Melanosomi štite jezgru od štetnog djelovanja UV zračenja. Gustoća melanocita se s godinama smanjuje za 6-8% po desetljeću, a veća je u koži koja je bila izložena suncu nego u neizloženoj koži. Langerhansove su stanice antigen prezentirajuće stanice dobivene iz koštane srži. Čine 3-6% svih stanica u epidermisu te su najviše prisutne u trnastom sloju. Svrha Langerhansovih stanica je predstavljanje antigena T limfocitima kako bi se aktivirao imunski odgovor. Broj tih stanica se povećava tijekom alergijskih reakcija, a smanjuje se starenjem i kroničnom izloženosti suncu. Smanjenje Langerhansovih stanica može imati ulogu u razvoju karcinoma kože kod pojedinaca koji su starije životne dobi, a imaju fotooštećenu kožu. Merkelove se stanice nalaze u temeljnom sloju epidermisa i epitelnoj ovojnici folikula dlake. Mogu funkcionirati i kao mehanoreceptori zato što su pridružene s osjetnim živčanim završecima u koži (Khavkin i sur., 2011).

### **1.1.2. Dermis**

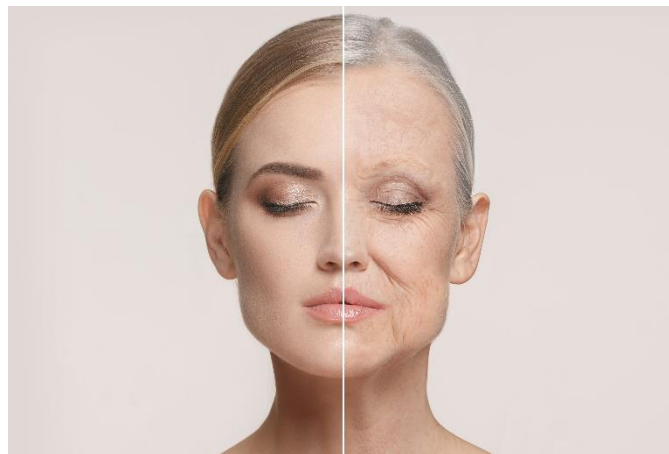
Dermis je sloj vezivnog tkiva koji je podijeljen na dvije različite regije: gornji papilarni dermis (*stratum papillare*) i donji retikularni dermis (*stratum reticulare*). Papilarni sloj se nalazi odmah ispod dermalno-epidermalnog spoja. Sastavljen je od labavo raspoređenih snopova kolagena, elastičnih vlakana, fibrocita, krvnih žila - za razliku od epidermisa koji je avaskularan - te živčanih završetaka. Retikularni dermis sadrži kompaktna kolagena vlakna, deblja elastična vlakna, epidermalne adneksa i vaskularne i živčane mreže. Glavni sastojak dermisa je kolagen koji je sastavljen od kolagenih vlakana sintetiziranih od fibroblasta. Intersticijski kolagen, uglavnom tipa I i III, čini više od 90% dermalnih vlakana i pruža čvrstoću. Aminokiseline koje ga pretežito izgrađuju su glicin, prolin i hidrokisiprolin. Osim kolagena, elastin je bitan sastojak dermisa. Izgrađuje jezgru elastičnog vlakna koja čini manje od 1-2% dermisa. Nakon deformacije vraćaju kožu u normalnu konformaciju. Elastična vlakna su tanka u papilarnom dermisu, no u retikularnom postaju deblja (Khavkin i sur., 2011; Pepić i sur., 2011).

### **1.1.3. Hipodermis**

Hipodermis je građen od nakupina masnih stanica. Smješten je ispod dermisa i iznad mišića. Izolira tijelo i štiti ga od mehaničkih ozljeda te služi kao rezervna opskrba energijom. Glavne stanice koje se nalaze u hipodermisu su adipociti (Khavkin i sur., 2011).

## 1.2. Starenje kože

Koža počinje stariti sredinom dvadesetih godina. Starenje kože je degenerativan proces kojeg karakteriziraju opadanje tonusa kože i elastičnosti, tanje usne, bore te hiperpigmentacije. Važno je napomenuti kako je to multisistemski proces u kojem zbog demineralizacije kostiju - koja nastupa oko 25. godine - koža počinje visjeti. Razlikuju se dva tipa starenja: intrinzično i ekstrinzično. Intrinzično (kronološko) starenje je prirodan proces koji ne ovisi o vanjskim faktorima dok ekstrinzično ovisi o vanjskim čimbenicima, posebice o izloženosti UV zračenju (Sjerobabski-Masnac i Šitum, 2010).



Slika 2. Starenje kože  
([www.carbonworldhealth.com](http://www.carbonworldhealth.com))

### 1.2.1. Intrinzično starenje

Intrinzično starenje kože je prirodan proces kojeg karakterizira opadanje razine kolagena i elastina koji se javlja u dvadesetim godinama života iako znakovi tog starenja nisu vidljivi još desetljećima. Tanka koža prožeta borama, suha i transparentna koža sa smanjenim brojem žlijezda znojnica te sijeda kosa glavne su karakteristike ovog procesa. Količina supkutanog masnog tkiva se polako gubi te se vrlo vjerojatno zbog sniženih razina hormona rasta ono ponovo deponira intraabdominalno. Gubi se i masno tkivo lica pa se zbog lipoatrofije lica javlja konkavnost lica uz naglašenu muskulaturu i koštanu strukturu lica. Prvi znakovi gubitka volumena su ispod očiju i na obrazima te se zbog toga vidi opuštenost nazolabijalnog područja.



Povrh svega nepravilna melanizacija uzrokuje lentigo, poikilodermu, melazmu i teleangiektazije koje vode do eritema. Hijaluronat, iznimno važan dio ekstracelularnog matriksa, stabilizira intracelularne strukture tako što formira viskoelastičnu mrežu u koju su ugrađena vlakna kolagena i elastina. Gubitkom hijaluronata gubi se čvrstoća kože te ona postaje podložna kidanju i oštećenjima (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

## 1.2.2. Ekstrinzično starenje kože

Dok je intrinzično starenje prirodan proces, ekstrinzično se odvija u prisustvu određenih vanjskih čimbenika kao što su sunčevo zračenje (fotostarenje), pušenje, gravitacija, položaj spavanja i ponavljajući izrazi lica (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

### 1.2.2.1. Fotostarenje

Preuranjeno starenje je uglavnom uzrokovano djelovanjem sunčevih zraka. Pojedincima koji više vremena provode vani, svijetle su puti ili pak žive u sunčanom podneblju koža brže stari (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010). Na Slici 3. je prikazan vozač kamiona kojem je lijeva strana lica koja je bila izložena UV zrakama kroz prozor kamiona, vidljivo oštećenija od desne ([www.thesun.co.uk](http://www.thesun.co.uk)).



Slika 3. Primjer fotostarenja na vozaču kamiona  
([www.thesun.co.uk](http://www.thesun.co.uk))

Fotostarenje je izravno u korelaciji s količinom UV zraka izloženima tijekom života te se uglavnom ispoljava prije nego kronološko starenje (Sjerobabski-Masneć i Šitum, 2010). Oštećenje kože uzrokovano sunčevim zrakama može biti direktno i indirektno. Direktno oštećenje je zapravo rezultat toga što DNA apsorbira UV zračenje. Iako je direktno oštećenje uglavnom vezano uz UVB zrake (290-320 nm), pri čemu dolazi do promjena na pirimidinskim bazama, do njega može doći i zbog utjecaja UVA zraka (320-400 nm). Zbog nastalih oštećenja na mitohondrijskoj DNA dolazi do narušavanja oksidativne fosforilacije što vodi oksidativnom stresu cijele stanice. Osim mitohondrijske DNA, tu je i nuklearna DNA na kojoj dolazi do oštećenja, iako ne u tolikoj mjeri kao kod mitohondrijske, čiji mehanizmi popravka nisu toliko učinkoviti i samim time su podložniji trajnom oštećenju. Oštećenje nastalo UVA zrakama uglavnom je indirektno zbog stvaranja reaktivnih kisikovih specija i slobodnih radikala. Naše su stanice stvorene da se štite pomoću antioksidanasa i enzima za popravak DNA, ali zbog prekomjernog izlaganja UV zrakama, pušenja i smanjene funkcije stanica s godinama dolazi do oksidativnog oštećenja (Hubbard i sur., 2014).

Ostarijeli epidermis kod kojeg je bila primjenjivana fotoprotekcija uobičajeno je tanak te je smanjena zamjena starih stanica novima, *stratum corneum* je normalan, a kod maturacije keratinocita su uočene manje nepravilnosti. Kod fotooštećenog epidermisa keratinociti imaju usporenu proliferaciju te smanjeno stanično signaliziranje i stanični odgovor, a sam epidermis je deblji. Budući da epidermis gotovo u potpunosti apsorbira UVB zračenje, oštećenje koje se javlja u dermisu je uglavnom zbog UVA zračenja. Kod zaštićene kože smanjena je gustoća stanica te sadržaj ekstracelularnog matriksa. Manje je Langerhansovih stanica, fibroblasta te sadržaja elastina, kolagena i glikozaminoglikana (GAG). S druge strane, dermis je kod fotooštećene kože na staničnoj razini obilježen znakovima kronične upale. Osim toga, smanjeni su fibroblasti i Langerhansove stanice. Naziv koji se koristi za fotooštećen i ostarijeli dermis je solarna elastoza (Hubbard i sur., 2014).

Fitzpatrickov tip kože (fototip) opisuje način klasifikacije kože prema njenoj reakciji na izlaganje sunčevoj svjetlosti. Ovisi o količini melanina u koži. Blijeda ili bijela koža lako izgori i sporo i slabo tamni: potrebna joj je veća zaštita od izlaganja suncu. Tamnija koža manje izgara i lakše tamni. Također je sklonija razvoju postupalne pigmentacije nakon ozljede (smeđe mrlje). Osobe s fotosjetljivošću mogu lako izgorjeti pri izlaganju suncu zbog bolesti, stanja ili lijekova ([www.dermnetnz.org](http://www.dermnetnz.org)).

UV indeks je mjera koja pokazuje razinu UV zračenja. Vrijednosti se kreću od nule nadalje. Što je veći UVI, to je veća mogućnost oštećenja kože i očiju. Značajan porast učestalosti raka kože u populaciji svijetle puti u cijelom svijetu snažno je povezan s prekomjernom izloženosti UV zračenju od sunca i mogućih umjetnih izvora kao što su solariji. Sadašnji dokazi pokazuju da osobne navike u vezi s izlaganjem suncu predstavljaju najvažniji pojedinačni čimbenik rizika za oštećenje UV zračenjem. UVI je važno sredstvo za podizanje svijesti javnosti o rizicima prekomjerne izloženosti UV zračenju i upozoravanje ljudi na potrebu usvajanja zaštitnih mjera ([www.who.int](http://www.who.int)).

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| NIZAK UV INDEKS           | 0, 1 i 2  |
| UMJEREN UV INDEKS         | 3, 4 i 5  |
| VISOK UV INDEKS           | 6 i 7     |
| VRLO VISOK UV INDEKS      | 8, 9 i 10 |
| EKSTREMNO VISOK UV INDEKS | 11 i više |

Slika 4. Raspon UV indeksa

([www.meteo-info.hr](http://www.meteo-info.hr))

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

„Anti-age“ tema sve je više prisutna u medijima i sve se više pozornosti pridaje njezi i zaštiti kože. Poseže se za raznim proizvodima s vitaminom C, peptidima, hijaluronskom kiselinom te retinoidima, koji su izvrsna opcija za ujednačavanje tena, ispravljanje manjih bora te povećanje sinteze kolagena. Važno je naglasiti kako bi se retinoidi trebali koristiti nakon savjetovanja sa zdravstvenim radnikom imajući na umu da nuspojave nisu bezazlene ako se ne koriste na ispravan način. Ovdje je važna uloga ljekarnika prilikom izdavanja nekog od proizvoda koji sadrže retinoide, pri čemu bi se moralo uvijek pitati pacijentice jesu li trudne ili planiraju li trudnoću te ako je odgovor ne, opet intervenirati i naglasiti važnost proizvoda sa zaštitnim faktorom.

Topikalni retinoidi su retinoidi prve, treće i četvrte skupine te se koriste u mnoge svrhe, posebice u terapiji akni, fotostarenja kože i Kaposijeva sarkoma.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati proizvode sa zaštitnim faktorom i topikalne retinoide dostupne na našem tržištu te objasniti važnost formulacije koja utječe na samu stabilnost i učinkovitost krajnjeg proizvoda.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog preglednog diplomskog rada korištene su online baze podataka; bibliografska baza podataka (PubMed) i baza podataka s cjelovitim tekstom. Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu te koristeći ključne riječi; *retinoids, topical retinoids, skin, skin aging, intrinsic aging, extrinsic aging, photoaging, photoprotection, sunscreen, wrinkles, hyperpigmentation, tretinoin, adapalene, retinol, retinaldehyde, isotretinoin, alitretinoin, retinyl esters, retinoid teratogenicity, bakuchiol*.

Relevantni članci proučavani su analitično i kritično. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su prikazani u ovom diplomskom radu. U poglavlju materijali i metode su korištene i službene stranice proizvođača kozmetičkih proizvoda.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Prevencija i liječenje fotostarenja

#### 4.1.1. Fotozaštita

Fotozaštita uključuje kozmetičke proizvode za zaštitu od sunčevog zračenja, odjeću, pokrivala za glavu, sunčane naočale, šminku pa čak i vjetrobransko staklo (Gabros i sur., 2023).

Izrazito važan način obrane od sunčevog zračenja su proizvodi sa zaštitnim faktorom. Nakon topikalne primjene štite kožu apsorbirajući ili reflektirajući zračenje na površini kože. Dvije su osnovne podjele UV filtera – organski (kemijski) i anorganski (fizikalni). Organski filtri djeluju na način da apsorbiraju UV zrake, transformiraju ih u toplinu i tako preveniraju interakciju UV zračenja s molekulama u koži. Obično su dobro prihvaćeni s obzirom na nevidljivost, ali zbog apsorpcije UV zračenja oni se mogu aktivirati i reagirati s molekulama na koži i posljedično uzrokovati neželjene reakcije na koži. Anorganski filteri reflektiraju fotone od kože (Yaar i Gilchrest, 2007). Suprotno tome, Cole i suradnici su uz optičku integrirajuću sferu mjerenjem transmisije i refleksije cinkova oksida i titanijeva dioksida dokazali da je prosječna refleksija ZnO i TiO<sub>2</sub> iznosila tek 4-5% (SPF 2) što je zaista minimalna zaštita te da zapravo štite kožu apsorpcijom (Cole i sur., 2016).

SPF (engl. Sun Protection Factor) je brojčana vrijednost koja se uglavnom odnosi na UVB zaštitu koju pruža. Taj broj označava koliko dugo bi trebalo da koža pocrveni uz pravilnu primjenu proizvoda sa zaštitom u odnosu na nezaštićenu kožu. To bi značilo da ukoliko se primijeni SPF 30, koži bi trebalo 30 puta više vremena da izgori u odnosu na nezaštićenu kožu. SPF 30 propušta oko 5% UVB zraka, dok ih SPF 50 propušta oko 2% ([www.skincancer.org](http://www.skincancer.org)).

PA (engl. Protection Grade of UVA) odnosi se na zaštitu koju proizvod pruža protiv UVA zraka. Taj se sustav uglavnom koristi u Aziji. Razlikujemo PA+, PA++, PA+++ i PA++++. PA+ označava da proizvod pruža minimalnu UVA zaštitu, PA++ umjerenu zaštitu, PA+++ visoku, dok PA++++ pruža ekstremno visoku zaštitu ([www.paulaschoice.com](http://www.paulaschoice.com)).

Dokaz koliko je fotozaštita bitna i koliko razliku čini su blizanke (Slika 5.) kod kojih je vidljiva ogromna razlika u borama i pigmentaciji kože. Jeanne (lijevo) je izbjegavala sunce, dok je Susan (desno) puno vremena provela na suncu budući da živi na Floridi te je pušila 15 godina (www.today.com).



Slika 5. Blizanke čiji je različit način života utjecao na izgled kože  
(www.today.com)

Tablica 1. Kozmetički proizvodi za zaštitu od sunčevog zračenja

| <b>Proizvođač / Kozmetički proizvod</b>                        | <b>Kome je namijenjen?</b>  | <b>Ključni sastojci</b>   |
|--|---|---|
| Bioderma / Photoderm SPOT-AGE SPF 50+, 40 ml                   | Za osobe koje žele ujednačiti ten.  | Vitamin C, vitamin E, <i>Centella asiatica</i> , SUN ACTIVE DEFENSE tehnologija visoke zaštite. |
| Ducray / Melascreen zaštitni fluid protiv mrlja SPF 50+, 50 ml | Za sprječavanje nastanka hiperpigmentacija, za mrlje nakon akni, staračke pjege, za melazmu kod normalne do mješovite kože. | Tinosorb S, azelaična kiselina.   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Eau Thermale Avène / Anti-aging SPF 50+, 50 ml   | Za osjetljivu kožu lica (bez parfema, vodootporan, <i>dry-touch</i> ). | Četiri fotozaštitna filtera – Tinosorb M (nano), Tinosorb S, Uvasorb HEB, Avobenzon; pro-tokoferil, pro-laurin, Avène termalna voda Ascofilline™. |
| La Roche-Posay / Anthelios age correct SPF 50 anti-age krema za fotokorekciju, 50 ml                       | Za bilo koji tip kože, posebno za osjetljivu.                          | Drometrizol trisiloksan (Mexoryl XL), hijaluronska kiselina, niacinamid, feniletil rezorcinol.  |
| Vichy / Capital Soleil UV-AGE daily tinted tonirani vodeni fluid protiv fotostarenja SPF 50+ PA++++, 40 ml | Za sve tipove kože. Za one koji žele blagu prekrivnu moć.              | Netlock tehnologija, peptidi, niacinamid, probiotičke frakcije, vulkanska voda Vichy, 15 minerala.  |

Tablica 1. prikazuje neke od dostupnih topikalnih pripravaka sa zaštitnim faktorom.

Biodermin Photoderm SPOT-AGE Anti-aging SPF 50+ je zanimljiv proizvod zbog kombinacije vitamina C i E, jakih antioksidanasa. Vitamin C je u obliku L-askorbinske kiseline te sprječava nastanak novih tamnih mrlja, dok je vitamin E obliku  $\alpha$ -tokoferola koji je najaktivniji baš u takvom obliku. Sadrži i ekstrakt biljke *Centella asiatica* koja sprječava oštećenje dermisa i pomaže regeneraciji kože. Zaštita je širokog spektra, protiv UV zraka, vidljivog svijetla i IR zračenja ([www.bioderma.com.hr](http://www.bioderma.com.hr)).

Zatim, proizvod Ducray Melascreen fluid SPF 50+ sadrži Tinosorb S i azelaičnu kiselinu koja regulira prekomjernu sintezu melanina odgovoranog za nastanak hiperpigmentacija. Proizvod mogu koristiti i trudnice i dojilje ([www.oktal-pharma.hr](http://www.oktal-pharma.hr)).

Proizvod Eau Thermale Avènea karakterističan je po tome što ima četiri UV filtera. Prvi je Tinosorb M (nano) koji štiti od UVA i UVB zračenja. Sljedeći je Tinosorb S koji također štiti od UVA i UVB zračenja. Uvasorb HEB uglavnom štiti protiv UVB zraka i nešto manje UVA, dok avobenzon štiti od UVA zraka. Osim toga, proizvod sadrži antioksidanse pro-tokoferil i pro-laurin, Avène termalnu vodu te Ascofilline™ koji je „anti-age“ sastojak ([www.eau-thermale-avene.com.hr](http://www.eau-thermale-avene.com.hr)).

Proizvod La-Roche Posay Anthelios Age Correct SPF50 sadrži Mexoryl XL te



hijaluronsku kiselinu koja smanjuje bore, niacinamid koji umiruje kožu i smanjuje hiperpigmentacije te feniletil rezorcinol koji je 1000 puta jači pri uklanjanju tamnih mrlja od vitamina C ([www.laroche-posay.com.hr](http://www.laroche-posay.com.hr)).

Vichy Capital Soleil UV-AGE daily tinted SPF 50+ PA++++ lagan je, vodenast, blago toniran fluid specifičan po 4% peptida koji pomažu u obnovi kože. Osim peptida, obogaćen je s 2% niacinamida koji pomaže pri tamnim mrljama te probiotičkom frakcijom i vulkanskom Vichy vodom za umirenje i osnaživanje kožne barijere. Sadrži Tinosorb S koji osigurava fotozaštitu. Specifičan je i po Netlock tehnologiji kod koje su UV filteri obloženi finim kapljicama geliranih ulja što omogućava stvaranje kontinuiranog i fleksibilnog filma na površini kože. Film ne ostavlja tragove, nije ljepljiv i mastan. Također je jedan od rijetkih proizvoda koji ima naglašenu i PA zaštitu. Ima oznaku PA++++ što znači da pruža ekstremno visoku zaštitu od UVA zraka ([www.vichy.hr](http://www.vichy.hr); [www.inside-our-products.loreal.com](http://www.inside-our-products.loreal.com)).

#### **4.1.1.1. Praktične smjernice za zaštitu od sunca**

Kožu je potrebno zaštititi od sunca bez obzira na vremenske prilike. Osim korištenja proizvoda s visokim zaštitnim faktorom, valja se zaštititi i odjećom, šeširima te naočalama. Tamna odjeća štiti bolje od svijetle. Također, suha odjeća pruža bolju zaštitu od mokre. U periodu između 11 i 16 sati valja biti u zatvorenim prostorima te je važno smanjiti boravak na otvorenom što je više moguće. Ako se izlaže suncu, proizvode za zaštitu treba nanijeti 30 minuta prije izlaganja te redovito ponovno primjenjivati. Potrebno ih je nanijeti u debelom i ravnomjernom sloju kako bi faktor zaštite odgovarao faktoru zaštite koji je deklariran na proizvodu (Pepić, 2003). Također, nanosi se nakon tonika i seruma, a prije šminke. Šminku treba nanositi s oprezom tek kad se proizvod u potpunosti upije, bez trljanja ([www.olival.hr](http://www.olival.hr)). Snijeg, voda i pijesak reflektiraju sunčevo zračenje i samim time povećavaju izloženost suncu (Pepić, 2003).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, kako bi se zaštitila cijela površina tijela odrasle osobe, potrebno je nanijeti oko 35 ml zaštitnog proizvoda ([www.who.int](http://www.who.int)).

### **4.1.2. Topikalni retinoidi**

Retinoidi su spojevi čija je struktura i djelovanje slična ishodnom spoju - vitaminu A (Puizina-Ivić i sur., 2010).

Trenutno postoji puno odobrenih i neodobrenih primjena retinoida te se nove mogućnosti još uvijek istražuju (Khalil i sur., 2017).

Retinoidi su uključeni u proces embriogeneze tijekom razvoja oka, bubrega, jetre, srca, udova, živčanog sustava i crijeva. Zbog toga što su odgovorni za normalno funkcioniranje oka, koriste se u terapiji noćne sljepoće te se osim toga primjenjuju se u terapiji akni, psorijaze, rozaceje, sistemskog eritemskog lupusa, piodermije, ihtioze i raka kože (Zasada i Budzisz, 2019).

S obzirom da koža ima mogućnost apsorpcije retinoida, isti su se počeli koristiti u kozmetičke svrhe za prevenciju i liječenje fotostarenja. U tu se svrhu najviše koriste retinol i njegov još potentniji metabolit retinaldehid (Motamedi i sur., 2021).

Prvotno su se topikalni retinoidi koristili u terapiji akni pa se pokazalo kako su ženama koje su bile na topikalnoj terapiji tretinoina smanjene periorbitalne bore. Daljnje su studije pružile uvid u razne mogućnosti koje retinoidi nude (Riahi i sur., 2022).

Vežu se za receptor za retinoičnu kiselinu i aktiviraju ga izravnim ligand-receptor vezanjem (Motamedi i sur., 2021). Povećavaju sadržaj kolagena u gornjem papilarnom sloju dermisa tako što inhibiraju razgradnju kolagena i povećavaju sintezu istog (Hubbard i sur., 2014).

Ne postoji konsenzus oko toga koliko bi korištenje retinoida trebalo trajati, no preporuča se nakon poboljšanja dugotrajno održavati redovitim korištenjem retinoida u nižim koncentracijama (Milosheska i Roškar, 2022).

#### **4.1.2.1. Tretinoin (*all-trans* retinoična kiselina)**

Retinoid koji je najviše istražen za liječenje i prevenciju fotostarenja je tretinoin. Ujedno je i prvi razvijeni topikalni retinoid. Koristi se od 60-ih godina prošlog stoljeća u terapiji akni, dok je njegova primjena kod fotostarenja krenula 80-ih. (Mukherjee i sur., 2006).

Dostupne su formulacije u koncentracijama od 0,01% do 0,1%, dok su najkorištenije one od 0,025%, 0,05% i 0,1% (Milosheska i Roškar, 2022).

Prvi su Kligman i suradnici 1984. godine ispitali njegovu učinkovitost na životinjskom modelu. Nakon deset tjedana korištenja tretinoina na mišu zapažen je novi kolagen u papilarnom

dermisu. (Kligman i sur., 1984).

Ukoliko se koristi tretinoin krema (0,05%) svake noći u roku od tri mjeseca se može očekivati zadebljanje epidermisa i poboljšanje kod sitnih bora (razina II dokaza). Nakon šest mjeseci dolazi do poboljšanja finih i malo dubljih bora, smanjenja diskromije i bljedila te hrapavosti kože (razina I dokaza) (Hubbard i sur., 2014).

Prema Bhawanu i suradnicima, prvih šest mjeseci poboljšanje je ograničeno na epidermis, u dermisu nema poboljšanja već je ono vidljivo ukoliko se terapija nastavi barem godinu dana. Nakon 12 mjeseci nastaju nova kolagena vlakna (Bhawan i sur., 1995).

Prilikom ovog režima treba pripaziti na moguće nuspojave odnosno na retinoidnu reakciju koju karakterizira eritem (crvenilo), ljuskanje, kserozu (suha koža) i pruritus (svrbež). Javlja se u većine pacijenata koji koriste tretinoin (0,05%) svakodnevno te kod više od 90% pacijenata koji koriste tretinoin (0,1%). S vremenom se nuspojave smanjuju (Hubbard i sur., 2014).

Sistemska apsorpcija tretinoina nakon topikalne primjene je mala. Izlučivanje tretinoina preko urina i fecesa činilo je 1,1 do 4,3% nakon jedne lokalne doze koja je bila primijenjena na zdravim dobrovoljcima. Koncentracije u plazmi su bile minimalne u usporedbi s endogenim razinama tretinoina (Noble i Wagstaff, 1995).

#### **4.1.2.2. Izotretinoin (13-*cis* retinoična kiselina)**

Izotretinoin je *cis* stereoizomer retinoične kiseline. Iako je manje kliničkih dokaza da ima učinak na fotostarenje to ne znači da je taj učinak manje značajan (Hubbard i sur., 2014).

Za liječenje i prevenciju fotostarenja koristi se izotretinoin (0,05% i 0,1%) (Milosheska i Roškar, 2022). Maddin i suradnici su proveli multicentričnu, dvostruko slijepu, placebom kontroliranu studiju koja je trajala 36 tjedana. Pri tom se primjenjivala izotretinoin krema (0,1%) na 800 sudionika te se na kraju poboljšao cjelokupni izgled kože oštećene UV zrakama u odnosu na one kontrolirane vehikulumom (Maddin i sur., 2000).

#### **4.1.2.3. Alitretinoin (9-*cis* retinoična kiselina)**

Alitretinoin je odobren u obliku gela u dozama od 0,05% i 0,1% za liječenje KS. Što se tiče učinka na fotostarenje, napravljena je jedna mala studija s 20 sudionika pri kojoj se koristio gel alitretinoina (0,1%). Uočeno je poboljšanje kod određenih parametara, ali uz visoku učestalost

nuspojava (Milosheska i Roškar, 2022). ). U Hrvatskoj je bio dostupan Panretin gel koji je sadržavao 0,1% alitretinoina. 1. siječnja 2021. Europska komisija je povukla odobrenje za stavljanje lijeka u promet u EU. Bio je specifično indiciran kod bolesnika s KS povezanim s AIDS-om ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

#### **4.1.2.4. Retinol (vitamin A)**

Retinol je spoj koji ima djelovanje na fotooštećenu kožu, potiče proizvodnju hijaluronske kiseline, kolagena i elastina, kao i epidermalnu proliferaciju i diferencijaciju (Milosheska i Roškar, 2022).

Kako bi retinol postao biološki aktivan, prvo se treba oksidirati u retinoičnu kiselinu. Kang i suradnici su prvi dokazali sposobnost retinola da potakne zadebljanje epidermisa uz minimalno iritacije što se može pripisati hidroksilnoj skupini koja se nalazi na krajnjoj skupini umjesto karboksilne koja je prisutna kod tretinoina koji je poznat po tome što uzrokuje retinoidnu reakciju (Kang i sur., 1995). Oko deset puta je manje potentan od tretinoina. Smatra se da je retinol 0,25% istog djelovanja kao i tretinoin 0,025%. Najveća preporučena koncentracija retinola u kremama za lice i ruke te ostalim proizvodima je 0,3% (Milosheska i Roškar, 2022). Babcock i suradnici su proveli kliničku studiju te usporedili tri kozmetičke formulacije s produljenim otpuštanjem koje su sadržavale 0,25%, 0,5% i 1,0% retinola zajedno s kremama koje sadrže 0,025%, 0,05% i 0,1% tretinoina. Neke značajnije razlike nisu uočene u procijenjenoj učinkovitosti parametara između formulacija retinola i tretinoina (Babcock i sur., 2015).

Često se kombinira s drugim aktivnim tvarima za postizanje sinergističkih učinaka. (Milosheska i Roškar, 2022). Tako su Bouloc i suradnici usporedili učinkovitost proizvoda koji sadrži 0,2% retinola i 2% tetrahydrojasmonske kiseline s proizvodom koji sadrži 0,025% tretinoina. Rezultati su pokazali kako su učinci slični, no sudionici su bolje podnosili formulaciju s retinolom (Bouloc i sur., 2015).

Tablica 2. Kozmetički proizvodi koji sadrže retinol

| <b>Proizvođač / Kozmetički proizvod</b>  | <b>Karakteristike</b>   | <b>Ključni sastojci</b>  |
|--|---|--|
| Dermalogica / Dynamic skin retinol serum, 30 ml                                      | Djeluje na bore i fine linije, ujednačava teksturu i boju kože te smanjuje vidljivost pora. | Skvalan, beta glukan, Retinol Booster tehnologija – spoj retinola i hidroksi stearinske kiseline, granaktivni retinoid (ester retinola – hidroksipinakolon retinoat) (www.dermalogica.hr).   |
| ENDOCARE Cantabria Labs / Renewal Retinol Intensive Serum (0,5% Pure Retinol), 30 ml | Smanjuje bore, ujednačava ten kože te obnavlja teksturu i poboljšava čvrstoću kože.         | Tehnologija RetinSphere® - visoka koncentracija dva retinoida (inkapsulirani retinol i hidroksipinakolon retinoat) u mikrospužvama što omogućava učinkovitost kao kod retinoične kiseline, no bez nuspojava (www.cantabrialabs.com). |
| Filorga / NCEF-INTENSIVE regenerirajući serum, 30 ml                                 | Aktivna regeneracija.   | Retinol, DNA kompleks i vitamin C. Sadrži i retinil acetat te NCEF® - jedinstveni polirevitalizirajući kompleks (www.filorga.co.uk).   |
| La Roche-Posay / Redermic Retinol Eyes, 15 ml  | Smanjuje bore, tamne podočnjake i znakove umora, zaglađuje epidermis.                       | Kompleks čistog retinola i retinola s postupnim otpuštanjem. Sadrži i retinil palmitat te kofein koji smanjuje podočnjake (www.laroche-posay.com.hr).  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| La Roche-Posay / Redermic<br>Retinol koncentrat, 30 ml | Smanjuje duboke bore,<br>zaglađuje epidermis,<br>ujednačava ten, ublažava<br>staračke pjege.   | Kompleks čistog retinola i<br>retinola s postupnim<br>otpuštanjem. (www.laroche-<br>posay.com.hr)  |
| La Roche-Posay / Redermic<br>Retinol B3 serum, 30 ml   | Koža trenutno izgleda glađe<br>i blistavije. Postupno<br>obnavlja čvrstoću, ispravlja<br>znakove fotostarenja:<br>duboke bore, tanke linije,<br>neujednačen ten. | Kompleks čistog retinola i<br>retinola s postupnim<br>otpuštanjem te vitamin B3.<br>Sadrži i retinil palmitat<br>(www.laroche-<br>posay.com.hr). |
| SVR/ [A] LIFT serum, 30<br>ml                          | Za neujednačen ten,<br>proširene pore, bore.   | 0,2% čistog retinola<br>uklopljenog u fosfolipidne<br>membrane liposoma i 0,1%<br>čistog retinola (fr.svr.com).                                  |
| SVR / [A] MIKRO PILING<br>LIFT, 70 g                   | Za neujednačen ten,<br>proširene pore, bore.   | 0,1% čistog retinola, 2,5%<br>kvarca i vulkanskog pijeska<br>za mehanički piling, 5% ulja<br>mošusne ruže za umirenje<br>kože (fr.svr.com).      |

#### 4.1.2.5. Retinaldehid

Retinal je intermedijarni spoj koji nastaje prilikom oksidacije retinola u tretinoin pomoću dva koraka. Koristeći kožu podlaktice 229 volontera, provedeno je randomizirano, kontrolirano ispitivanje uz korištenje 0,5% retinala i 0,1% tretinoina te su morfološke promjene koje su se javile bile slične kod oba retinoida (Hubbard i sur., 2014).

Creidi i suradnici su proveli slično ispitivanje sa 125 pacijenata. Za usporedbu su korišteni retinal 0,05%, tretinoin 0,05% i vehikulum. Retinal i tretinoin su imali slična poboljšanja profilometrijskih rezultata u 18. i 24. tjednu. Tijekom cijelog razdoblja provođenja ovog ispitivanja, retinal se bolje podnosio zbog svoje aldehidne skupine naspram karboksilne koju sadrži tretinoin (Creidi i sur., 1998). Dokazi koji upućuju na to da retinal pomlađuje fotooštećenu kožu su obećavajući iako je potrebno napraviti i nešto dulja ispitivanja (Hubbard i sur., 2014).

Tablica 3. Kozmetički proizvodi koji sadrže retinal

| <b>Proizvođač / Kozmetički proizvod</b>                                    | <b>Karakteristike</b>  | <b>Ključni sastojci</b>   |
|--|--|---|
| Eau Thermale Avène / A-Oxitive noć – piling krema, 30 ml                   | Pojačava staničnu aktivnost, ujednačava teksturu i ten kože, pomaže u detoksikaciji. | Obnavljajući kompleks – 0,1% retinala i provitamin E; ulje noćurka ( <a href="http://www.eau-thermale-avene.com.hr">www.eau-thermale-avene.com.hr</a> ).                        |
| Eau Thermale Avène / Hyaluron activ B3 multi intenzivna noćna krema, 40 ml | Zaglađuje kožu, smanjuje bore.   | 0,1% retinala, 0,1% čiste hijaluronske kiseline, 0,1% Haritaki ekstrakta i 2% niacinamida ( <a href="http://www.eau-thermale-avene.com.hr">www.eau-thermale-avene.com.hr</a> ). |
| Geek & Gorgeous A-game 5 0,05% Retinal serum, 30 ml                        | Ubrzava proces izmjene stanica kože, potiče proizvodnju kolagena.                    | 0,05% retinala, allantoin, pantenol ( <a href="http://www.geekandgorgeous.com">www.geekandgorgeous.com</a> ).   |
| Medik8 / Crystal Retinal® serum, 30 ml                                     | Vidljivo svjetlija, čvršća i glatkija koža   | 0,01-0,2% inkapsuliranog retinala (više je verzija), glicerol, vitamin E, hijaluronska kiselina ( <a href="http://www.medik8.com">www.medik8.com</a> ).                         |
| Olival / Vitaminski serum RA, 30 ml  | Dugoročno pomaže u ublažavanju bora i finih linija                                   | 0,1% retinala, astaksantin, aloe vera, allantoin, bisabolol ( <a href="http://www.olival.hr">www.olival.hr</a> ).   |
| Transparent Lab / Retinal Age Reverse Cream, 50 ml                         | Regeneracija stanica, smanjenje bora, proizvodnja kolagena.                          | 0,03% inkapsuliranog retinala, 0,06% hijaluronske kiseline, peptidi, bakuchiol ( <a href="http://www.superskin.hr">www.superskin.hr</a> ).                                      |

#### 4.1.2.6. Retinil palmitat, retinil propionat, retinil acetat, retinil retinoat

Retinil palmitat (RP) je oblik estera retinola koji je najzastupljeni u koži. Termostabilan je, dok retinol nije, no RP je skloniji fotodegradaciji. Pod utjecajem fotozračenja RP može biti prooksidans te stvarati reaktivne kisikove specije, inducirati lipidnu peroksidaciju i potaknuti oštećenje DNA. Također postoje dokazi da kozmetika koja sadrži RP može pojačati fotokarcinogenezu izazvanu UV zračenjem. Dugoročne posljedice nisu temeljito istražene, no na temelju dosadašnjih spoznaja i dostupnih podataka smatra se sigurnim u koncentracijama od 0,05% za losione za tijelo te 0,3% u kremama i ostalim proizvodima. Nije objavljena nijedna studija u kojoj se ispitalo „anti-age“ djelovanje isključivo RP. Bez obzira na to je vrlo popularan sastojak kozmetičkih proizvoda (Milosheska i Roškar, 2022).

Retinil propionat je ester retinola za koji se smatra da ima jaču aktivnost od retinola i RP (Milosheska i Roškar, 2022). To su i pokazali Bjerke i suradnici u *in vitro* i *ex vivo* modelima kože (Bjerke i sur., 2021). Green i suradnici su proveli randomiziranu, dvostruko slijepu, studiju kontroliranu placebom koja je trajala 48 tjedana i uključivala korištenje kreme s 0,15% retinil propionata. Primjećeno je minimalno poboljšanje fotooštećene kože, no nije bilo značajne razlike u odnosu na vehikulum (Green i sur., 1998). Postoje studije koje ukazuju na to da kombiniranje retinil propionata s drugim agensima može povećati njegov učinak na pomlađivanje kože (Milosheska i Roškar, 2022).

Ne postoji studija koja bi procijenila učinkovitost retinil acetata protiv starenja kože iako se on koristi u nekim proizvodima za starenje kože. Proučavan je kao kokarcinogen. (Milosheska i Roškar, 2022).

Retinil retinoat je sintetiziran reakcijom kondenzacije između retinola i retinoične kiseline kako bi bio fotostabilniji. Smatra se da je stabilniji i ne stvara toliko iritacija. Inducira proizvodnju HA. Potrebna su daljnja istraživanja koja će poduprijeti činjenicu da retinil retinoat ima „anti-age“ djelovanje (Milosheska i Roškar, 2022).



Tablica 4. Kozmetički proizvodi koji sadrže estere retinola

| <b>Proizvođač / Kozmetički proizvod</b>                           | <b>Karakteristike</b>  | <b>Ključni sastojci</b>  |
|---|--|--|
| Eucerin / Q10 ACTIVE<br>noćna krema, 50 ml                        | Popunjava fine linije i bore, pospješuje proces obnavljanja kože tijekom noći.                 | Kombinacija Q10 i retinil palmitata – zaštita od slobodnih radikala (int.eucerin.com). |
| Olival / Vitaminski serum R <sup>2</sup> , 30 ml                  | Početnička njega retinoidima, dugoročno doprinosi čvrstoći i elastičnosti kože.                | Retinil palmitat, resveratrol i hijaluronska kiselina (www.olival.hr).                 |
| Paula's Choice / Triple Active Total Repair Serum, 30 ml          | Poboljšava fine linije, diskoloracije i učvršćuje kožu.  | Retinil propionat, niacinamid, heksilrezorcinol (www.paulaschoice.com).                |
| PHARMA développement / A313 krema, 50 g                           | Održava mladenački izgled kože, prevenira hiperpigmentacije, odstranjuje odumrle stanice kože. | PEG 400, PEG 4000, polisorbitat 80, retinil palmitat 200 000 I.U. (www.farmacia.hr).   |
| Uriage / AGE LIFT intenzivan učvršćujući zaglađujući serum, 30 ml | Djeluje na bore, čvrstoću te na plavo svjetlo, UV, zagađenje.                                  | Retinil palmitat (www.beautypharmacy.hr).  |

#### 4.1.2.7. Tazaroten

Tazaroten je za topikalne pripravke odobren u koncentracijama od 0,045%, 0,05% i 0,1% za terapiju akni i psorijaze. U koncentraciji od 0,1% je odobren kao pomoćno sredstvo kod hiperpigmentacija, finih bora, te kod dobroćudnog lentiga. Upotreba tazarotena 0,1% u terapiji fotostarenja se smatra sigurnom i djelotvornom s blagim do umjerenim nuspojavama (Milosheska i Roškar, 2022). Kang i suradnici su proveli multicentričnu, dvostruko slijepu, randomiziranu, vehikulumom kontroliranu studiju na 568 pacijenata čija je koža oštećena UV zračenjem koja je trajala 24 tjedana. Korištena je tazaroten krema (0,1%) jednom dnevno koja

se pokazala puno boljom od vehikuluma u smanjenju finih bora, hiperpigmentacija, hrapavosti, lentiga te elastoze. Također su proveli studiju u kojoj su usporedili djelovanje tazarotena i tretinoina. Korišteni su tretinoin 0,05% i tazaroten 0,1%. Učinkovitost je usporediva, dok je što se nuspojava tiče kod tazarotena izraženo žarenje, ali samo tijekom prvog tjedna liječenja (Kang i sur., 2005). S obzirom na sličan učinak ovih dvaju retinoida, za pretpostaviti je da se tazaroten rjeđe koristi zbog više cijene te zbog toga što formulacije koje ga uključuju nisu toliko široko korištene u praksi kao tretinoin (Milosheska i Roškar, 2022).

#### **4.1.2.8. Adapalen**

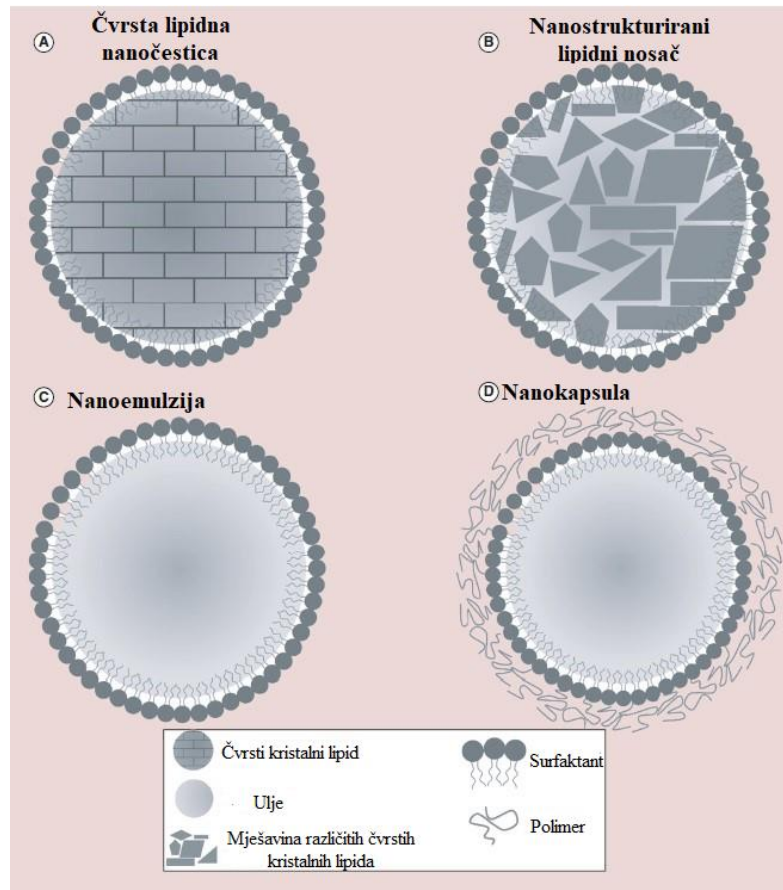
Adapalen je korišten u terapiji akni u koncentracijama od 0,1% i 0,3% koje su se pokazale izrazito efikasne i podnošljive. Koristi se i za fotostarenje (Milosheska i Roškar, 2022).

Kang i suradnici su proveli prospektivnu, randomiziranu, kontroliranu, dvocentričnu studiju s paralelnim skupinama. Ispitana je učinkovitost adapalena gela u dvije koncentracije (0,1% i 0,3%) u usporedbi s vehikulumom. U ispitivanju su sudjelovali bolesnici s aktiničkim keratozama i solarnim lentigom te je istraživanje trajalo devet mjeseci. Pokazalo se da je adapalen značajno poboljšao procijenjene parametre fotooštećene stare kože uz prihvatljivu podnošljivost u usporedbi sa skupinom koja je bila liječena vehikulumom (Kang i sur., 2003).

U SAD-u je adapalen dostupan u dva farmaceutska oblika: krema (0,1%) i gel (0,1%) te gel (0,3%). Mogu se kupiti bez liječničkog recepta (Motamedi i sur., 2021). U Hrvatskoj je adapalen (0,1%) dostupan kao gel u kombinaciji s benzoil peroksidom (2,5%) te samostalno u obliku gela (0,1%) te se izdaje na recept ([www.belupo.hr](http://www.belupo.hr); [www.mediately.co](http://www.mediately.co)).

#### 4.1.2.9. Formulacije

Retinoidi su lipofilni spojevi te se stoga često događa da su u konvencionalnim formulacijama slabo topljivi u vodi, kemijski i fotokemijski nestabilni te izazivaju iritacije. Dokazano je kako su retinoidi u čvrstim lipidnim nanočesticama (SLN), nanostrukturiranim lipidnim nosačima (NLC), nanoemulzijama (NE) i nanokapsulama (NC) manje skloni razgradnji te im je poboljšana učinkovitost i smanjene nuspojave (Morales i sur., 2015).



Slika 6. Lipidne nanočestice  
(prilagođeno prema Morales i sur., 2015)

SLN se sastoje od 0,1-30% čvrstih lipida (npr. cetilpalmitata, Compritola<sup>®</sup>888, glicerol monofosfata, glicerol palmitostearata, palmitinske kiseline, stearinske kiseline) dispergiranih u vodenom mediju te su po potrebi stabilizirani surfaktantima (npr. poloksamer 188, polisorbitat 20, polivinil alkohol, natrijev glikolat, sorbitan trioleat, derivati soje, etc.). NLC se smatraju

drugom generacijom SLN. U ovom se slučaju čestice proizvode korištenjem čvrstih lipida i ulja (npr. oleinska kiselina, Miglyol<sup>®</sup>, ricinusovo ulje, etc.). Zbog prisutnih ulja u ovim smjesama, opaža se pad tališta u odnosu na čiste čvrste lipide. NE su koloidne kapljice ulja dispergirane u vodenom mediju. Lipidna faza može biti sastavljena od prirodnih ili sintetičkih ulja (npr. Witepsol<sup>®</sup>, Myrtiol<sup>®</sup>, izopropil miristat, Miglyol<sup>®</sup>, etc.). Vodena faza se može sastojati od vode i pomoćnih surfaktanata poput glicerina i etilen glikola ako je potrebno. NC imaju vezikularnu organizaciju u kojoj je ulje okruženo polimernom ovojnicom. Ulje može biti prirodno ili sintetičko (npr. Miglyol<sup>®</sup>, trikaprilin, etil laureat, etil oleat, kukuruzno, suncokretovo, sezamovo ili sojino ulje). Polimerna ovojnica je također prirodnog ili sintetskog porijekla (npr. polialkilcijanoakrilat, derivati polimetakrilata, poliesteri, kitozan, PEG, etc.) (Morales i sur., 2015).

Spomenuti su sustavi često uključeni u sekundarne nosače kao što su hidrogelovi i kreme za lokalnu primjenu (Morales i sur., 2015).

Nasrollahi i suradnici su proveli kontroliranu *in vivo* studiju u kojoj su provjerili sigurnost dviju formulacija koje sadrže tretinoin (0,05%) – NLC i NE tijekom tjedan dana uključujući 20 dobrovoljaca. Ispitane formulacije su bile relativno sigurne za upotrebu na temelju ocijenjenih parametara: pH kože, indeks eritema, hidratacije kože i transepidermalni gubitak vlage (Nasrollahi i sur., 2017). Lima i suradnici su također proveli kliničku studiju u kojoj su procijenili iritaciju na koži koja se javlja tijekom primjene formulacije gela koji sadrži tretinoin (0,05%) NLC u usporedbi s konvencionalnim tretinoinom (0,05%). U studiju je bilo uključeno 28 sudionika tijekom 4 tjedna. Mjerili su TEWL te pokazali da je iritacija kože bila viša kod upotrebe konvencionalnog tretinoina (Lima i sur., 2021).

Boskabadi i suradnici su razvili SLN s retinolom (0,5%) postupkom ultrasonikacije i ugradili ih u gel. Rezultatima testiranja na štakorima zaključili su kako bi SLN mogli biti prikladni nosači za topikalnu primjenu retinola (Boskabadi i sur., 2021).

Nayak i suradnici su razvili NLC s uklopljenim koenzimom Q10 i retinalom (0,05%) te istražili učinkovitost na bore kod miševa. NLC formulacija gela s oba aktivna sastojka pokazala je značajno smanjenje bora i bolji sigurnosni profil od ostalih ispitivanih formulacija (Nayak i sur., 2018).

#### 4.1.2.10. Trudnice i dojilje

Trudnice i dojilje bi trebale u potpunosti izbjegavati retinoide zbog teratogenog djelovanja. Teratogenost je potvrđena prilikom oralne primjene retinoida, dok je zabrinutost oko retinoidne embriopatije nakon lokalne primjene retinoida temeljena na nekoliko individualnih slučajeva (Milosheska i Roškar, 2022).

Panchaud i suradnici su proveli prospektivnu, kontroliranu, multicentričnu studiju te su evaluirali učestalost kongenitalnih malformacija povezanih s lokalnom upotrebom retinoida tijekom prvog tromjesečja. Rezultati nisu potvrdili povećan rizik od retinoidne embriopatije, no bez obzira na to oni se preporučuju izbjegavati u potpunosti zbog nedostataka dokaza (Panchaud i sur., 2012).

Umjesto retinoida, preporučuju se sljedeći aktivni sastojci koji su sigurni. To su AHA kiseline poput azelaične i glikolne koje pomažu kod hiperpigmentacija, zatim vitamin C koji prevenira i tretira melazmu i hiperpigmentacije. Sigurna je i hijaluronska kiselina koja trenutačno čini kožu punijom i pomaže u smanjenju sitnih linija i bora. Što se tiče fotozaštite, preporuča se izbjegavati kemijske filtere i koristiti mineralne ([www.bouldermedicalcenter.com](http://www.bouldermedicalcenter.com)).

Bakuchiol je ekstrakt iz sjemena biljke *Psoralea corylifolia*, *Fabaceae* kojoj se sve više pozornosti pridaje posljednjih godina. Siguran je za trudnice i dojilje, a čini se da djeluje na sličan način kao i retinoidi te stimulira receptore koji proizvode kolagen u koži. Ima manji rizik od nuspojava te se dodaje serumima i kremama. *Psoralea corylifolia* je ljeskoliki djeteljnjak, u svijetu poznat pod nazivom Babchi i to je biljka koja se uzgaja u Indiji koja je bila glavni dio tradicionalne indijske ayurvedske i kineske medicine dugi niz godina. Mala studija pokazala je da je bakuchiol jednako učinkovit u brisanju finih bora i poboljšanju kod hiperpigmentacija kao retinol, ali s manje ljuštenja i peckanja. Zaključno, dobar je sastojak za trudnice, dojilje i ljude s osjetljivom kožom koji ne podnose retinoide ([www.health.harvard.edu](http://www.health.harvard.edu); [www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)). Na tržištu postoje brojni proizvodi s bakuchiolom, no valja izdvojiti hrvatski brend Skintegru koji je razvio proizvod Architect. Architect je emulzija koja sadrži 1,0% bakuchiola, ektoin, zeleni čaj, pantenol, allantoin, kofein i resveratrol. Pomaže kod sinteze kolagena, hiperpigmentacija, djeluje antimikrobno te protuupalno ([www.skintegra.hr](http://www.skintegra.hr)).

#### 4.1.2.11. Nuspojave

Najčešća nuspojava topikalne primjene retinoida je retinoidna reakcija. Karakterizirana je svrbežom, peckanjem na mjestu primjene, crvenilom te ljuštenjem. Češća je kod topikalne primjene tretinoina i tazarotena nego kod izotretinoina, adapalena, retinola i retinala. Razlog retinoidne reakcije vjerojatno je karboksilna skupina na polarnom kraju. Općenito se manifestira unutar prvih nekoliko tjedana liječenja i smatra se da se pokreće otpuštanjem proinflammatoryh citokina kao što su IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ . Osim retinoidne reakcije, javlja se i fotosenzibilizacija obično na početku terapije. Zato se svim pacijentima koji su na terapiji retinoidima savjetuje izbjegavanje pretjeranog izlaganja suncu te korištenje proizvoda sa zaštitnim faktorom. Nakon nekoliko mjeseci odgovor kože na UV zračenje vraća se u normalu. Zabilježeni su i slučajevi konjunktivitisa pri korištenju retinoida u području oka. Tijekom posljednjih 30 godina nisu zabilježene dugoročne sistemske nuspojave uslijed primjene topikalnih retinoida. Bez obzira na to savjetuje se izbjegavati ih kod trudnoće i dojenja zbog teratogenosti (Mukherjee i sur., 2006).

#### 4.1.2.12. Praktične smjernice kod uvođenja retinoida

Retinoide se preporuča uvoditi postupno. Prije nego se proizvod nanese na cijelo lice, potrebno ga je nanijeti na malu površinu kože i napraviti tzv. *patch test*. Ako nakon nekoliko dana koža na tom mjestu nije crvena i ne svrbi, retinol se može uvrstiti u rutinu njege kože prije spavanja. Prije samog nanošenja, kožu je potrebno očistiti nježnim proizvodom za čišćenje, osušiti ju tapkajući te retinol nanijeti na suhu kožu. Nanosi se u tankom sloju i ta količina otprilike odgovara veličini zrna graška te se nakon nekoliko minuta nanosi nekomedogena hidratantna krema. Prvih nekoliko tjedana nanosi se svaki drugi dan, a ako je koža osjetljivija može se koristiti i rijede. Kako bi se čim više smanjio rizik od nuspojave, preporuča se:

- koristiti samo jedan proizvod koji sadrži retinol u isto vrijeme
- pričekati 30 minuta nakon pranja lica, a prije nanošenja retinola
- izbjegavati primjenu ako su prisutne opekline od sunca ili oštećena koža
- koristiti SPF 30 i nositi odjeću koja štiti od UV zračenja te šešire

Ako se javi jaka reakcija na neki proizvod potrebno se javiti zdravstvenim djelatnicima. Također, važno je izbjegavati zajedničko korištenje retinola s glikolnom kiselinom te je njihovu

primjenu potrebno odvojiti. Osim glikolne, ne bi se trebalo koristiti proizvode niti sa salicilnom kiselinom zbog potencijalne iritacije i isušivanja kože. Vitamin C također treba odvojiti te ga je najbolje koristiti ujutro zajedno s proizvodom sa zaštitnim faktorom. Bez problema se može kombinirati s hijaluronskom kiselinom i niacinamidom koji mogu smanjiti iritacije uzrokovane retinolom ([my.clevelandclinic.org](http://my.clevelandclinic.org)).

## 5. ZAKLJUČCI

- Koža počinje stariti sredinom dvadesetih godina. Promjene su vidljive u smanjenoj gustoći kolagena i elastina, hiperpigmentacijama te borama.
- U svrhu prevencije i liječenja fotoštećene kože koriste se proizvodi sa zaštitnim faktorom i topikalni retinoidi.
- Proizvodi sa zaštitnim faktorom nanose se 30 minuta prije izlaganja sunčevom zračenju, bez obzira na vremenske prilike. Važno je birati čim viši zaštitni faktor i nanijeti ga prema uputama koje su navedene na proizvodu.
- Topikalni retinoidi su to spojevi koji se koriste u terapiji akni, psorijaze, rozaceje, Kaposijevog sarkoma te kod starenja kože.
- Prvi razvijeni topikalni retinoid je bio tretinoin. Osim njega koriste se adapalen, tazaroten, izotretinoin, alitretinoin, retinol, retinal i retinil esteri.
- Tretinoin je retinoid kod kojeg postoji najviše provedenih studija koje dokazuju djelovanje na fotostarenje. Potrebno je oko šest mjeseci za poboljšanje finih bora, dakle poboljšanje je ograničeno na epidermis. Nakon godine dana promjena se može očekivati i u dermisu zbog nastajanja novih kolagenih vlakana.
- Retinol i retinal su također popularni sastojci proizvoda za pomlađivanje kože. Za razliku od tretinoina, dostupni su bez recepta. Bolje se podnose zbog alkoholne/aldehidne skupine. Provedene su brojne studije koje dokazuju kako je djelovanje na bore i hiperpigmentacije izrazito učinkovito, iako valja napraviti i nešto dulje studije.
- Retinil esteri su retinil palmitat, retinil propionat, retinil acetat i retinil retinoat. Retinil palmitat je jedan od popularnijih retinil estera. Studije koje su napravljene nisu dovoljno



potvrdile učinak na pomlađivanje kože zato što nisu utvrđene točne količine RP u proizvodima koji su se ispitivali.

- S obzirom na lipofilnost retinoida, nove formulacije su omogućile bolju topljivost te kemijsku i fotokemijsku stabilnost uz manji iritacijski potencijal. Retinoidi se u novije vrijeme uklapaju u čvrste lipidne nanočestice, nanostrukturirane lipidne nosače, nanoemulzije i nanokapsule.
- Zbog teratogenosti retinoide ne smiju koristiti trudnice, dojilje te žene koje planiraju trudnoću. Umjesto retinoida mogu koristiti azelaičnu i glikolnu kiselinu te vitamin C, hijaluronsku kiselinu i bakuchiol etc.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AHA - alfa hidroksi kiselina

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

EMA - Europska agencija za lijekove

EU - Europska unija

GAG - glikozaminoglikani

HA – hijaluronska kiselina

IL - interleukin

IR - infracrveno

KS - Kaposijev sarkom

NC – nanokapsule

NE – nanoemulzije

NLC - nanostrukturirani lipidni nosači

PEG - polietilenglikol

Q10 - koenzim Q10

RP - retinil palmitat

SLN - čvrste lipidne nanočestice

TEWL - transepidermalni gubitak vlage

TiO<sub>2</sub> - titanijev dioksid

TNF- $\alpha$  - faktor nekroze tumora  $\alpha$

UV - ultraljubičasto

UVI – UV indeks

ZnO - cinkov oksid

## 7. LITERATURA

[A] Ampoule Lift, [https://fr.svr.com/products/a-ampoule-lift?logged\\_in\\_customer\\_id=&lang=en](https://fr.svr.com/products/a-ampoule-lift?logged_in_customer_id=&lang=en), pristupljeno 4.6.2023.

[A] Microgommage Lift, [https://fr.svr.com/products/a-microgommage-lift?\\_pos=2&\\_sid=a84df87ec&\\_ss=r](https://fr.svr.com/products/a-microgommage-lift?_pos=2&_sid=a84df87ec&_ss=r), pristupljeno 4.6.2023.

A313 krema, <https://farmacia.hr/anti-age/retinol-a313-krema-50g-c078843.html>, pristupljeno 7.6.2023.

Acitretin, 2021., <https://dermnetnz.org/topics/acitretin>, pristupljeno 25.5.2023.

A-Game 5, <https://geekandgorgeous.com/products/a-game-5>, pristupljeno 5.6.2023.

Age correct SPF50 anti-age krema za fotokorekciju, <https://www.laroche-posay.com.hr/products/anthelios/anthelios-age-correct-spf50>, pristupljeno 30.5.2023.

Age Lift – Protective smoothing day cream SPF30, <https://www.uriage.com/AA/en/products/age-lift-protective-smoothing-day-cream-spf30>, pristupljeno 4.6.2023.

Age Protect Instant filler, <https://farmacia.hr/serumi-i-boosteri/age-protect-instant-filler-c064641.html>, pristupljeno 9.6.2023.

Al Binali HA. Night blindness and ancient remedy. *Heart Views*. 2014, 15, 136-139

A-Oxitive noć – piling krema, <https://www.eau-thermale-avene.com.hr/lice/anti-age-njega/a-oxitive-gubitak-sjaja-prve-bore/a-oxitive-noc-piling-krema>, pristupljeno 5.6.2023.

Ask the Expert: Does a High SPF Protect My Skin Better?, 2023., <https://www.skincancer.org/blog/ask-the-expert-does-a-high-spf-protect-my-skin-better/>, pristupljeno 4.6.2023.

Babcock M, Mehta RC, Makino ET. A randomized, double-blind, split-face study comparing the efficacy and tolerability of three retinol-based products vs. three tretinoin-based products in

subjects with moderate to severe facial photodamage. *J Drugs Dermatol.* 2015, 14, 24-30.

Bakuchiol: Does it make skin look younger?, 2022., <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/bakuchiol-does-it-make-skin-look-younger>, pristupljeno 7.6.2023.

Bhawan J, Palco MJ, Lee J, et al. Reversible histologic effects of tretinoin on photodamaged skin. *J Geriatr Dermatol.* 1995, 3, 62-67.

Bjerke DL, Li R, Price JM, et al. The vitamin A ester retinyl propionate has a unique metabolic profile and higher retinoid-related bioactivity over retinol and retinyl palmitate in human skin models. *Exp Dermatol.* 2021, 30, 226-236.

Boskabadi M, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Hashemi SMH, Babaei A. Topical gel of vitamin a solid lipid nanoparticles: a hopeful promise as a dermal delivery system. *Adv Pharm Bull.* 2021, 11, 663-674.

Bouloc A, Vergnanini AL, Issa MC. A double-blind randomized study comparing the association of retinol and LR2412 with tretinoin 0.025% in photoaged skin. *J Cosmet Dermatol.* 2015, 14, 40-46.

Capital Soleil UV-AGE DAILY TINTED, <https://www.vichy.hr/sunce/uv-age-daily-tinted-capital-soleil/p44692.aspx>, pristupljeno 30.5.2023.

Clugston RD, Blaner WS. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism. *Nutrients.* 2012, 4, 356-371

Cole C, Shyr T, Ou-Yang H. Metal oxide sunscreens protect skin by absorption, not by reflection or scattering. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015, 32, 5-10.

Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM, Dupuy P. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1998, 39, 960-965

Crystal Retinal, <https://www.medik8.com/products/crystal-retinal>, pristupljeno 5.6.2023.

Dynamic skin retinol serum, <https://www.dermalogica.hr/proizvod/dynamic-skin-retinol-serum/>, pristupljeno 7.6.2023.

Effects of smoking, sun and stress on the skin of twins, 2009.,  
<https://www.today.com/slideshow/today/effects-of-smoking-sun-and-stress-on-the-skin-of-twins-33422340/>, pristupljeno 8.6.2023.

ENDOCARE RENEWAL Retinol Intensive Serum (0.5% Pure Retinol),  
<https://www.cantabrialabs.com/en/products/endocare-renewal-retinol-intensive-serum/>, pristupljeno 2.6.2023.

Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel,  
<https://mediately.co/hr/drugs/YQY4ZEnrLiEfCi5JBNN3VTfLLwj/epiduo-1-mg-g-25-mg-g-gel>, pristupljeno 25.5.2023.

Eucerin Q10 ACTIVE Night Cream, <https://int.eucerin.com/products/q10-active/night-cream>, pristupljeno 7.6.2023.

FACE THE TRUTH This shocking pic of a truck driver shows what 28 years of sun damage does to your face, 2018., <https://www.thesun.co.uk/news/5445161/sun-damage-truck-driver-face/>, pristupljeno 4.6.2023.

FACTORS THAT CONTRIBUTE TO SKIN DAMAGE AND AGING, 2018.,  
<https://www.carbonworldhealth.com/blog/factors-that-contribute-to-skin-damage-and-aging>, pristupljeno 4.6.2023.

Fitzpatrick skin phototype, 2012., <https://dermnetnz.org/topics/skin-phototype>, pristupljeno 21.6.2023.

Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Sunscreens And Photoprotection. *StatPearls*. 2023.

Green C, Orchard G, Cerio R, Hawk JL. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photoageing. *Clin Exp Dermatol*. 1998, 23, 162-167.

Hubbard BA, Unger JG, Rohrich RJ. Reversal of skin aging with topical retinoids. *Plast Reconstr Surg*. 2014, 133, 481e-486e.

Hyaluron activ B3 multi intenzivna noćna krema, <https://www.eau-thermale-avene.com.hr/lice/anti-age-njega/hyaluron-activ-b3-anti-aging-inovacija/hyaluron-activ-b3-multi-intenzivna-nocna>, pristupljeno 5.6.2023.

Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP, Tavakkol A, Yi JY, Griffiths CE, Elder JT, et al. 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.

Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 49, 83–90.

Kang S, Krueger GG, Tanghetti EA, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0.1% cream in the treatment of photodamage. *J Am Acad Dermatol.* 2005, 52, 268-274.

Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, Nemer G, Kurban M. Retinoids: A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017, 28, 684-696.

Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011, 19, 229-234

Kligman LH, Duo CH, Kligman AM. Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. *Connect Tissue Res.* 1984, 12, 139-150.

Lima FA, Vilela RV, Ore'fice RL, et al. Nanostructured lipid carriers enhances the safety profile of tretinoin: in vitro and healthy human volunteers' studies. *Nanomed (Lond).* 2021, 16, 1391–1409.

Lindsay Boyers, MD: Safe Skincare During Pregnancy, <https://www.bouldermedicalcenter.com/safe-skincare-pregnant/>, pristupljeno 10.6.2023.

Maddin S, Lauharanta J, Agache P, Burrows L, Zultak M, Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42, 56-63

Melascreen zaštitni fluid protiv mrlja SPF 50+, <https://www.oktal-pharma.hr/hr/zastupstva/pierre-fabre/ducray/melascreen-linija/melascreen-zastitni-fluid-protiv-mrlja-spf-50>, pristupljeno 30.5.2023.

Milosheska D, Roškar R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Adv Ther.* 2022, 39, 5351-5375

Morales JO, Valdés K, Morales J, Oyarzun-Ampuero F. Lipid nanoparticles for the topical delivery of retinoids and derivatives. *Nanomedicine (Lond).* 2015,10, 253-269.

Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg.* 2022, 26, 71-78.

Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006, 1, 327-348

Nasrollahi SA, Hassanzade H, Moradi A, Sabouri M, Samadi A, Kashani MN, Firooz A. Safety Assessment of Tretinoin Loaded Nano Emulsion and Nanostructured Lipid Carriers: A Non-invasive Trial on Human Volunteers. *Curr Drug Deliv.* 2017, 14, 575-580.

Nayak K, Katiyar SS, Kushwah V, Jain S. Coenzyme Q10 and retinaldehyde co-loaded nanostructured lipid carriers for efficacy evaluation in wrinkles. *J Drug Target.* 2018, 26, 333-344.

NCEF-INTENSIVE – Anti-ageing retinol face serum, anti-wrinkle, firmness, radiance 30ml, <https://www.filorga.co.uk/ncef-intensive/11419133.html>, pristupljeno 2.6.2023.

Netlock, our technology for more effective sun protection, <https://inside-our-products.loreal.com/our-approach/netlock-our-technology-more-effective-sun-protection>

Noble S, Wagstaff AJ. Tretinoin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the topical treatment of photodamaged skin. *Drugs Aging.* 1995, 6, 479-496.

Panchaud A, Csajka C, Merlob P, et al. Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol.* 2012, 52, 1844-1851.

Panretin, 2021., <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/panretin>, pristupljeno 7.6.2023.

Pepić I, Sinovčić T, Filipović Grčić J. Hormonsko starenje kože. *Farmaceutski glasnik.* 2011, 67, 11-26.

Pepić I. Štetni učinci sunčevog ultraljubičastog zračenja. *Farmaceutski glasnik*. 2003, 59, 235-247.

Photoderm SPOT-AGE SPF 50+, <https://www.bioderma.com.hr/nasi-proizvodi/photoderm/spot-age-spf-50>, pristupljeno 30.5.2023.

Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing, 2018., <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.16918>, pristupljeno 8.6.2023.

Puizina-Ivić N, Mirić L, Čarija A, Karlica D, Marasović D. Modern Approach to Topical Treatment of Aging Skin. *Collegium antropologicum*. 2010, 34, 1145-1153

Radiation: Protecting against skin cancer, 2017., <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-protecting-against-skin-cancer>, pristupljeno 22.6.2023.

Radiation: The ultraviolet (UV) indeks, 2022., [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index#:~:text=What%20is%20the%20UV%20index,takes%20for%20harm%20to%20occur.](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index#:~:text=What%20is%20the%20UV%20index,takes%20for%20harm%20to%20occur.), pristupljeno 22.6.2023.

Redermic Retinol B3 Serum, <https://www.laroche-posay.com.hr/retinol/retinol-b3-serum>, pristupljeno 4.6.2023.

Redermic Retinol Eyes, <https://www.laroche-posay.com.hr/retinol/redermic-retinol-eyes>, pristupljeno 4.6.2023.

Redermic Retinol intenzivni korektor, <https://www.laroche-posay.com.hr/retinol/redermic-retinol-koncentrirana-njega>, pristupljeno 4.6.2023.

Retinal Age Reverse Cream, <https://www.superskin.hr/retinal-age-reverse-cream.html>, pristupljeno 5.6.2023.

Retinol, 2022., <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/23293-retinol>, pristupljeno 19.6.2023.

RetinSphere® Technology, <https://www.cantabrialabs.com/en/rd/retinsphere/>, pristupljeno



2.6.2023.

Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol.* 2016, 17, 265-276.

Schematic representation of basic human skin anatomy depicting the different skin layers and their components, 2022., [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-basic-human-skin-anatomy-depicting-the-different-skin-layers\\_fig1\\_362551152](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-basic-human-skin-anatomy-depicting-the-different-skin-layers_fig1_362551152), pristupljeno 7.6.2023.

Sjerobabski-Masnec I, Šitum M. Starenje kože lica. *Acta Clin Croat.* 2010, 49, 515-518.

Skintegra Architect, <https://skintegra.hr/products/architect?>, pristupljeno 8.6.2023.

Sona 1 mg/g krema, 2020., [https://www.belupo.hr/media/products/Sona\\_krema-U\\_cBZoEo8.pdf](https://www.belupo.hr/media/products/Sona_krema-U_cBZoEo8.pdf), pristupljeno 25.5.2023.

SPF vodič: Zašto ga koristiti, kako nanositi i kada obnavljati, 2021., <https://olival.hr/blogs/skincare/spf-vodic-zasto-ga-koristiti-kako-nanositi-kada-obnavljati>, pristupljeno 22.6.2023.

Szymański Ł, Skopek R, Palusińska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S, Kraj L, Kamiński P, Zelent A. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. *Cells.* 2020, 9, 2660.

Što je UV indeks i kako se određuje?, 2021., [https://www.meteo-info.hr/article/55/Sto\\_je\\_UV\\_indeks\\_i\\_kako\\_se\\_odredjuje](https://www.meteo-info.hr/article/55/Sto_je_UV_indeks_i_kako_se_odredjuje), pristupljeno 21.6.2023.

Triple Active Total Repair Serum, <https://www.paulaschoice.com/resist-triple-active-total-repair-serum/1020-1020.html>, pristupljeno 7.6.2023.

Uriage AGE LIFT intenzivan učvršćujući zaglađujući serum, <https://www.beautypharmacy.hr/hr/uriage-age-lift-intenzivan-ucvrscujuci-zagladujuci-serum.html#product.info.inci>, pristupljeno 7.6.2023.

Uriage, <https://incidecoder.com/products/uriage-age-protect-instant-multi-correction-filler-care>, pristupljeno 9.6.2023.

Vitaminski serum R<sup>2</sup>, <https://olival.hr/products/vitaminski-serum-r>, pristupljeno 7.6.2023.

Vitaminski serum RA, <https://olival.hr/products/vitaminski-serum-ra>, pristupljeno 5.6.2023.

Vrlo visoka zaštita – anti-aging SPF 50+, <https://www.eau-thermale-avene.com.hr/zastita-od-sunca/osjetljiva-koza/narancasta-linija/vrlo-visoka-zastita-anti-aging-spf-50>, pristupljeno 30.5.2023.

What Does the PA+ Sunscreen Symbol Mean?, 2023., <https://www.paulaschoice.com/expert-advice/skincare-advice/sunscreen/what-does-pa-sunscreen-symbol-mean.html>, pristupljeno 4.6.2023.

Wolf G. A history of vitamin A and retinoids. *FASEB J.* 1996, 10, 1102-1107.

Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007, 157, 879.

Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019, 36, 392-397.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Starenje kože je multisistemska proces koji započinje sredinom dvadesetih godina. Razlikuje se intrinzično i ekstrinzično starenje. Intrinzično (kronološko) starenje je prirodan proces, dok je ekstrinzično uvjetovano vanjskim čimbenicima te se često naziva i fotostarenje. Fotostarenje kože je izravno u korelaciji s izlaganjem UV zračenju tijekom života te se uglavnom ispoljava prije nego kronološko starenje. Fotooštećenu kožu karakteriziraju hiperpigmentacijske mrlje, opadanje razine kolagena i elastina te bore. Pojedincima koji više vremena provode na otvorenom, svijetle su puti ili pak žive u sunčanom podneblju koža brže stari. Kako bi se preveniralo oštećenje kože uzrokovano UV zračenjem koriste se proizvodi sa zaštitnim faktorom. Razlikuju se proizvodi s kemijskim i mineralnim filterima koji se mogu naći u različitim kozmetičkim oblicima (npr. krema, fluid, losion, mlijeko). U svrhu prevencije i usporavanja fotostarenja koriste se proizvodi koji sadrže vitamin C, azelaičnu kiselinu te retinoide. Studije potvrđuju kako su kod fotostarenja najučinkovitiji retinoidi. Najviše se koriste tretinoin, retinol i retinal. Potrebno ih je uvoditi s oprezom zbog moguće retinoidne reakcije koju karakteriziraju svrbež, crvenilo i ljuskanje kože. Trudnicama, dojiljama i ženama koje planiraju trudnoću ne preporuča se korištenje retinoida zbog teratogenog djelovanja te se sugerira korištenje glikolne kiseline, vitamina C te bakuchiola.

## **SUMMARY**

Skin aging is a multisystemic process that begins in the mid-twenties. We differentiate intrinsic and extrinsic aging. Intrinsic (chronological) aging is a natural process, while extrinsic aging is conditioned by external factors and is often called photoaging. Photoaging of the skin is directly correlated with the amount of UV rays exposed during life and is generally manifested earlier than chronological aging. Photodamaged skin is characterized by hyperpigmentation spots, decreasing levels of collagen and elastin, and wrinkles. Individuals's skin who spend more time outside, have fair skin, or live in sunny climates ages faster. In order to prevent skin damage caused by UV rays, products with a protective factor are used. We distinguish between products with chemical and mineral filters that can be found in different cosmetic forms (eg cream, fluid, lotion, milk, etc.). In order to prevent and treat photoaging, products containing vitamin C, azelaic acid and retinoids are used. Studies confirm that retinoids are the most effective in photoaging. The most commonly used are tretinoin, retinol and retinal. They should be introduced with caution due to a possible retinoid reaction characterized by itching, redness and scaling of the skin. Pregnant women, lactating women and women planning to become pregnant are advised to avoid the use of retinoids due to their teratogenic effect, and the use of glycolic acid, vitamin C and bakuchiol is suggested.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diplomski rad

### PRIMJENA TOPIKALNIH RETINOIDA KOD FOTOSTARENJA KOŽE

Sara Senčar

#### SAŽETAK

Starenje kože je multisistemski proces koji započinje sredinom dvadesetih godina. Razlikuje se intrinzično i ekstrinzično starenje. Intrinzično (kronološko) starenje je prirodan proces, dok je ekstrinzično uvjetovano vanjskim čimbenicima te se često naziva i fotostarenje. Fotostarenje kože je izravno u korelaciji s izlaganjem UV zračenju tijekom života te se uglavnom ispoljava prije nego kronološko starenje. Fotooštećenu kožu karakteriziraju hiperpigmentacijske mrlje, opadanje razine kolagena i elastina te bore. Pojedincima koji više vremena provode na otvorenom, svijetle su puti ili pak žive u sunčanom podneblju koža brže stari. Kako bi se preveniralo oštećenje kože uzrokovano UV zračenjem koriste se proizvodi sa zaštitnim faktorom. Razlikuju se proizvodi s kemijskim i mineralnim filterima koji se mogu naći u različitim kozmetičkim oblicima (npr. krema, fluid, losion, mlijeko). U svrhu prevencije i usporavanja fotostarenja koriste se proizvodi koji sadrže vitamin C, azelaičnu kiselinu te retinoide. Studije potvrđuju kako su kod fotostarenja najučinkovitiji retinoidi. Najviše se koriste tretinoin, retinol i retinal. Potrebno ih je uvoditi s oprezom zbog moguće retinoidne reakcije koju karakteriziraju svrbež, crvenilo i ljuskanje kože. Trudnicama, dojiljama i ženama koje planiraju trudnoću ne preporuča se korištenje retinoida zbog teratogenog djelovanja te se sugerira korištenje glikolne kiseline, vitamina C te bakuchiola.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 40 stranica, 6 grafičkih prikaza, 4 tablica i 86 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: retinoidi, topikalni retinoidi, starenje kože, ekstrinzično starenje, fotostarenje

Mentor: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Laura Nižić Nodilo**, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2023.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmaceutical Technology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE USE OF TOPICAL RETINOIDS IN SKIN PHOTOAGING

**Sara Senčar**

#### SUMMARY

Skin aging is a multisystemic process that begins in the mid-twenties. We differentiate intrinsic and extrinsic aging. Intrinsic (chronological) aging is a natural process, while extrinsic aging is conditioned by external factors and is often called photoaging. Photoaging of the skin is directly correlated with the amount of UV rays exposed during life and is generally manifested earlier than chronological aging. Photodamaged skin is characterized by hyperpigmentation spots, decreasing levels of collagen and elastin, and wrinkles. Individuals' skin who spend more time outside, have fair skin, or live in sunny climates ages faster. In order to prevent skin damage caused by UV rays, products with a protective factor are used. We distinguish between products with chemical and mineral filters that can be found in different cosmetic forms (eg cream, fluid, lotion, milk, etc.). In order to prevent and treat photoaging, products containing vitamin C, azelaic acid and retinoids are used. Studies confirm that retinoids are the most effective in photoaging. The most commonly used are tretinoin, retinol and retinal. They should be introduced with caution due to a possible retinoid reaction characterized by itching, redness and scaling of the skin. Pregnant women, lactating women and women planning to become pregnant are advised to avoid the use of retinoids due to their teratogenic effect, and the use of glycolic acid, vitamin C and bakuchiol is suggested.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 6 figures, 4 tables and 86 references. Original is in Croatian language.

Keywords: retinoids, topical retinoids, skin aging, extrinsic aging, photoaging

Mentor: **Ivan Pepić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivan Pepić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Laura Nižić Nodilo, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2023