


Причины тератогенности ретиноевой кислоты и её производных



Подготовила студент 5 курса
Группы 371761-1
Факультета: Медицинской биохимии
Вдовина Ю.Н.

- Ретиноиды- производные ретиноевой кислоты, структурные аналоги витамина А (ретинола).
- Действие ретинола можно разделить на местное и общее. Местное действие на кожу включает в себя торможение процессов ороговения и стимуляцию синтеза гликозаминогликанов, снижение салоотделения и усиление пролиферации эпителиоцитов. Общее действие проявляется в стимуляции гуморального и клеточного иммунитета и функции макрофагов, усилении эритро- и миелопоэза, активации эпителизации во внутренних органах, сдерживании роста некоторых видов эпителиальных опухолей.

Ретиноиды часто используются в виде пероральной формы, крема и геля для лечения акне, псориаза и некоторых онкологических заболеваний.

- 
- Ретинил пальмитат (Retinyl palmitate) → Ретинол (Retinol) → Ретинальдегид/ретинал (Retinaldehyde/retinal) → Ретиноевая кислота (Retinoic acid)

1 поколение

- ❑ производные ретиноевой кислоты – витамин А (ретинола ацетат, ретинола пальмитат)
- ❑ ретиналь (ретинальдегид)
- ❑ третиноин (транс-ретиноевая кислота, ATRA)
- ❑ изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота)
- ❑ алитретиноин (9-цис-ретиноевая кислота).



2 поколение

- ❑ **Эtretинат и его метаболит Ацитретин.**
- ❑ Используются в качестве системных препаратов для лечения псориаза и дерматозов.

3 поколение

- ❑ **Адапален, Бексаротен
Тазаротен**
- ❑ Это синтетические ретиноиды, которые по своей структуре совсем не похожи на витамин А, но обладают ретиноидподобным действием

Изотретиноин



Препарат для лечения наиболее тяжелых форм акне, в некоторых случаях применяется при ихтиозе, красном плоском лишае, красной волчанке и др.

Абсолютно противопоказан при беременности из-за увеличения в первом триместре беременности потери веса и увеличения врожденных дефектов, таких как волчья пасть, гидроцефалия, дефекты сердца, недоразвитая ушная раковина и внешний стеноз слухового прохода.



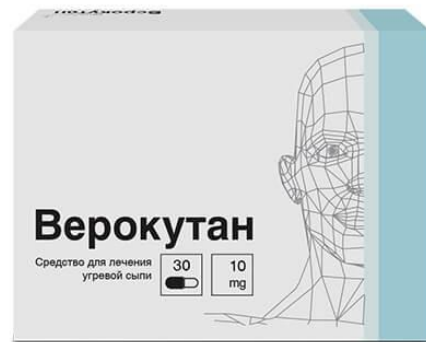
Тератогенный эффект изотретиноина

- Изотретиноин сравнительно **легко проникает через плаценту**. Его тератогенный эффект связывают с медленной элиминацией 13-цис-изомера, образованием в процессе метаболизма 4-оксо-производных, продолжающейся изомеризацией, значительной экспозицией тканей-мишеней к транс-ретиноевой кислоте и недостаточным взаимодействием с цитоплазматическими связывающими участками, что приводит к более высокому поступлению препарата в ядра клеток. В печени плода накапливается его метаболит 4-оксоизотретиноин, небольшие концентрации ретиноидов обнаруживаются и в головном мозге.

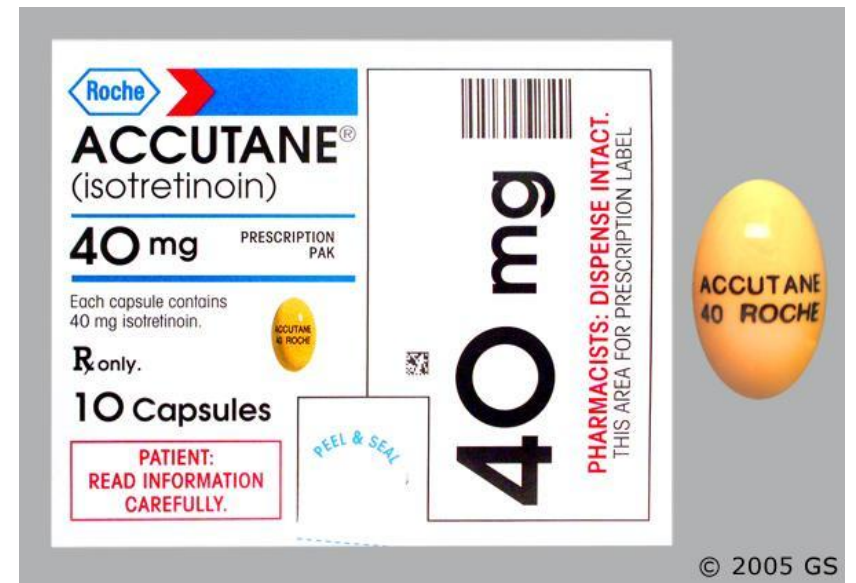
Максимальный риск развития врожденных аномалий наблюдается при применении изотретиноина в I триместре беременности, причем они зарегистрированы даже в случае приема одной капсулы препарата.



Препараты, содержащие ИЗОТРЕТИНОИН



Аккутан



- Наиболее распространенные врожденные дефекты включают череп и лицо, мозг и сердце. В частности, пороки развития ушей, недоразвитие черепа и лицевых костей, различные врожденные пороки сердца и гидроцефалия являются выдающимися находками, как и недоразвитие вилочковой железы.

Тератогенный эффект Аккутана

- Ретиноевая кислота, получаемая из витамина А, диффундирует в клетки и связывается с генными последовательностями, кодирующими рецепторы ретиноевой кислоты. Таким образом, ретиноевая кислота является фактором транскрипции, обладающим особой специфичностью для развития передне–задней оси и конечностей. Известно, например, что он влияет на экспрессию НОХ-гены у мышей. Аккутан вызывает врожденные дефекты, потому что тщательно регулируемое воздействие ретиноевой кислоты на раннее развитие нарушается при приеме этого лекарства и повышением концентрации ретиноевой кислоты в тканях, полученной из него.

Тазаротен

- Вызывает ретиноидоподобные пороки у экспериментальных животных, поэтому противопоказан при беременности .
- Хорошо связывается с белками плазмы (> 99%) и концентрация в плазме низка, через плаценту прохождение маловероятно. Здоровые дети были описаны в нескольких случаях непреднамеренного применения.



Адапален и третиноин



- Данные по безопасности, касающиеся адапалена и третиноина, ограничены. Ранние сообщения указывают, что использование местного третиноина во время беременности может вызывать пороки развития уха, церебральные и сердечные пороки.
- Однако, более крупные исследования не обнаружили повышенного риска ретиноидной эмбриопатии или других крупных врожденных дефектов при местном использовании третиноина. Хотя эти исследования показывают, что использование на ограниченной площади поверхности тела, скорее всего, безопасно, но большинство экспертов не рекомендуют местное применение третиноина у беременных.



Ацитретин

- Производное этретината
- Применяется при тяжелых формах псориаза и дискератозах
- Период полувыведения препарата Ацитретин составляет около 50 часов, а его основного метаболита в плазме, цис-ацитретина, который также является тератогенным- 60 часов. Учитывая наибольшую продолжительность периода полувыведения препарата Ацитретин (96 часов) и цис-ацитретина (123 часа) у больных, а также исходя из их линейной кинетики, можно прогнозировать, что более 99% препарата выведется из организма в течение 36 дней после прекращения длительного лечения.

- Воздействие **ацитретина на плод** может привести к синдрому, называемому «эмбриопатия ретиноевой кислоты», который характеризуется пороками развития центральной нервной системы и структур тимуса, а также черепно-лицевыми и сердечными аномалиями

Период полувыведения ацитретина составляет 50 ч. Через 3 недели после прекращения терапии в сыворотке он уже не выявляется.



- Пациентка страдает тяжелым нарушением ороговения, резистентным к стандартным видам лечения.
- · Можно быть уверенным в том, что пациентка понимает и выполняет указания врача.
- · Пациентка в состоянии аккуратно и непрерывно применять предусмотренные противозачаточные средства.
- · Абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение двух лет после завершения лечения ретиноидных препаратов.
- · Лечение данных препаратов не должно начинаться ранее 2-го или 3-го дня следующего нормального менструального цикла.
- · За две недели до начала лечения препаратом должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц. ·
- До начала лечения препаратами врач должен подробно, устно и письменно, проинформировать женщин, способных к деторождению, о необходимых мерах предосторожности, опасности очень тяжелых пороков развития плода и возможных последствиях наступления беременности во время лечения препаратами или в течение 2 лет после его окончания.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!