

UREA – STÁLE AKTUÁLNÍ A DISKUTOVANÁ

prof. MUDr. Jiří Zámejský, DrSc.

1. dermatovenerologická klinika LF MU a FN Brno

Urea (carbamidum) je substance v rámci dermatologické zevní terapie a v kosmetice dlouhodobě využívaná v nejrůznějších recepturních modifikacích a koncentracích. Z toho vyplývají rozdílnosti v hodnocení farmakologické a klinické účinnosti. V tomto sdělení je prezentována významná biologická úloha urey ve fylogenetickém vývoji bariérových funkcí u obratlovců (u obojživelníků – amphibii) a v zajišťování optimální hydratace a bariérové funkce kožního povrchu u člověka. Ze závěrů práce vyplývají náměty jak pro další klinické možnosti využití urey, tak pro vědeckou výzkumnou práci zabývající se ureou jak v oboru farmakologie, tak dermatologie.

Klíčová slova: urea, zevní terapie.

UREA – ALWAYS ACTUAL AND DISCUSSED

Urea (carbamidum) is a substance used for a long time in dermatology and cosmetic products in various formulas and concentrations. That causes variabilities in the assessment of pharmacological and clinical effect. An important biological role of urea in the phylogenetic progress of barrier functions in vertebrata (in amphibians) and in the consolidating of optimal hydration and barrier function of the skin surface in human is presented in this report. Results of this work imply topics for further clinical possibilities of the utilization of urea and for scientific research concerning urea both in pharmacology and dermatology.

Key words: urea, topical treatment.

Dermatol. praxi 2008; 2(1): 28–30

Urea (močovina) je pro své specifické dermatologické a farmakologické účinky v odborné literatuře hojně citovaná a z různých pohledů kladně i kriticky hodnocená (v dermatologické zevní terapii, jakož i v kosmetice). Toto sdělení si klade za cíl prezentovat ureu jako substanci s obecně biologickým posláním v průběhu fylogenetického vývoje kůže, jako substanci s významným uplatněním v trvalé fyziologické hydrataci kůže člověka a s možností jejího využití v léčbě a úpravě řady chorobných projevů postihujících kůži.

Literární údaje a komentáře zde uvedené by měly tvořit základ pro úvahy a diskuze o perspektivních racionálních možnostech využití urey jak v oblasti farmakologické a dermatologické praxe, tak i v tématické vědecké výzkumné činnosti.

Urea – základní

biochemické a fyziologické údaje

Urea (Carbamidum) – $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$

V krystalické formě lehce rozpustná ve vodě. Ve vodném roztoku (i ve vodném prostředí vehikula) se rozpadá na CO_2 a amoniak.

Obsah urey v epidermis odpovídá asi 1 % váhového množství odtučněné sušiny tkáně epidermis (21). Její koncentrace v séru je 0,03 % a v potu 0,4 %.

Podle literárních údajů obsahuje 100 g sušiny tkáně 1,5 g (15), event. 1,42 g urey (10).

Urea v epidermis je syntetizovaná v průběhu procesu rohovatění v horní spinózní a granulomatózní vrstvě odbouráváním **proteinu argininu**. V mezibuněčných prostorách bariérové – spodní rohové vrstvy se podílí v komplexu s kyselinou alfa-pyrrolidinkarbonovou a kyselinou mléčnou (NHF-Natural Hydrophilic Factors), jako tzv. moisturizér – na trvalější vazbě vody (13, 18, 21, 22).

Urea obsažená v plazmě je vylučována potními žlázami na kožní povrch. Koncentrace urey v potu je závislá na intenzitě pocení a na pasivní reabsorpci při pasáži potu ve vývodných tubulech. Urea v potu se podílí na jeho osmotických kvalitách (9). Při větším odpařování potu se zvyšuje koncentrace urey na kožním povrchu, kde se kromě účinků hydratačních – plastifikujících podílí též na úrovni pH kožního povrchu.

Biologické poslání urey v kůži

v průběhu fylogenetického vývoje (2)

Epidermis živočichů obecně vytváří ochranný předěl od zevního prostředí. Obecně se s touto ochranou a oddělovací funkcí epidermis setkáváme na úrovni obratlovců.

U **amphibií** – obojživelníků (většina druhů žab), které reprezentují první třídu mezi obratlovci přestupujícími z vodního do suchozemského prostředí, se vyvíjí závislost přežívání a množení na obsahu vody v kůži a na osmotickém tlaku tělesných tekutin. Příjem vody nespočívá na pití, nýbrž na absorpci vody kůží, která je pro vodu a soli propustná a podílí se na funkci respirační. Tuto permeabilitu vody a solí zvyšují neurohypofyzální hormony. Absorpce vody kůží je pasivní – závislá na osmotickém spádu mezi krví a zevně působící tekutinou (4, 11).

Schopnost průniku vody kůží je, kromě jiného, závislá na transportu malých organických molekul, např. na průniku čisté urey kůží (v podmínkách in vitro) (11).

Informace o vlivu jiných organických látek na osmoregulaci obojživelníků – amphibii (např. glukózy nebo aminokyselin) jsou zatím nejednoznačné. Permeabilita kůže pro vodu je nižší u druhů množících se ve vodě, podstatně vyšší je u druhů převážně su-

chozemských. Epidermální proliferace, rohovatění a cyklická deskvamace je odlišná v různých partiích povrchu a u různých druhů.

Rohovatění a olupování kožního povrchu obojživelníků (amphibií) má dále význam jako mechanická ochrana proti mikroorganizmům (4) a hlavně jako vrstva omezující jeho vysychání.

Omezování vysychání, které vyvolává dehydrataci kožního povrchu, je nezbytné pro zachování životně důležité respirační funkce kůže a jak již bylo řečeno, v tomto procesu ovlivňujícím permeaci vody kůží se urea významně uplatňuje.

Trvalé omezování vysychání kožního povrchu je v dalším vývoji významněji vyvinuto u hadů (reptilů) a u vyšších forem obratlovců.

Reptilové, např. hadi, jsou prvními obratlovci, kteří uskutečňují svoji reprodukci (množení) mimo vodní prostředí a jsou tedy prvními plně suchozemskými obratlovci (8). Úplné vyloučení vodního prostředí – plně suchozemské podmínky kladou nové nároky na kůži jako orgán obklopující a chránící organizmy reptilů.

Trvalá evaporace (ztráta vody) v suchozemských podmínkách vede k **formaci efektivní bariéry omezující transkutánní ztráty vody**, což má zásadní význam pro zachování života. Tento problém řeší formace lipidových membránových systémů mezi zrohovatělými buňkami (8). **Tento bariérový mechanismus se osvědčil biologicky a fyziologicky natolik účinný a významný, že ve svém principu přetrvával celou evoluci epidermis na úrovni savců.**

Na vrcholu fylogenetického vývoje – u člověka se vyprofiloval kožní povrch do bariérové struktury umožňující neochlupenému savci – člověku – trvalou existenci v suchozemských podmínkách. Rohová

vrstva, která se formuje a trvale obnovuje v procesu rohovatění, se funkčně uplatňuje jako účinná bariéra regulující průnik vody a plynů a ochraňuje člověka před nežádoucím vlivem zevně působících látek a faktorů (např. UV světla). Svoji biologicky danou schopností citlivě reagovat na zátěžové vlivy zevního prostředí a trvalese strukturálně i funkčně regenerovat, umožňuje člověku – jako biologickému druhu – tyto nežádoucí zátěžové vlivy a faktory překonávat (22).

Funkční schopnost kožního povrchu a jeho bariérová funkce je primárně závislá na obsahu vody – na hydrataci povrchových epidermálních struktur.

Pro tento účel se v kožním povrchu vývojově zformovaly struktury schopné vodu vázat a uvolňovat podle aktuálních podmínek okolního životního prostředí. V průběhu procesu rohovatění se od úrovně granulózní vrstvy formují dostupné **lipoidní membránové systémy** (tzv. lipoidní dvojvrstvy – Lipid bilayer) a syntetizují se zde a do mezibuněčných prostorů ukládají **substance vázající vodu (tzv. NHF – Natural Hydrophilic Factors)**. Jednou z nejvýznamnějších součástí zmíněných NHF je urea, **konečný produkt odbourávání proteinu argininu v konečné fázi procesu rohovatění** (19, 21, 22).

Na hydrataci a funkčním stavu kožního povrchu se podílí dále **povrchový ochranný film** – emulzní systém složený z mazu, potu a odloučených buněk strata disjuncta, v rámci kterého se **s vyloučeným potem dostává na kožní povrch urea**, která zde uplatňuje svůj účinek hydratační a rohovinu plastifikující (15). Připisuje se jí též **vliv na pH kožního povrchu a účinek antimikrobiální** (1, 5).

Množství urey na kožním povrchu je závislé na intenzitě pocení a odpařování vody z kožního povrchu (12, 15, 21).

Urea se tedy významně podílí na udržování optimálního množství vody v kožním povrchu a na funkční schopnosti epidermální bariéry (tzv. moisturizing effect).

Významnost urey v biologických a fyziologických mechanismech životně důležitého udržování vodní homeostázy v kůži byla zjištěna již na úrovni nižších obratlovců – obojživelníků a s určitou specifikací na úrovni bariérových struktur hadů. Na nejvyšším vývojovém stupni – u člověka – se urea podílí na trvalém udržování optimální hydratace epidermis nezbytné pro efektivní bariérovou funkci.

Farmakologické účinky urey na kůži se zaměřením na terapeutické možnosti využití

Urea v biologických koncentracích

Urea je fyziologická substance jednak syntetizovaná v kůži, jednak vylučovaná na kožní povrch potem. Fyziologická koncentrace urey v kůži se udává kolem 1 % (21).

Jedná se o konečný produkt metabolismu proteinů (odbourávání argininu v konečné fázi rohovatění) – není dále metabolizovaná. Nevykazuje žádné toxické ani alergogenní účinky (12, 16, 21). Má výraznou schopnost dlouhodobě vázat vodu (vázbou na povrchy keratinizovaných buněk) a zajišťovat v povrchových – bariérových strukturách nezbytné množství vody (tzv. moisturizér).

Byla prokázána též určitá antimikrobiální aktivita urey, např. na růst *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa* (1, 5). U *Staphylococcus aureus* nebyl tento účinek prokázán.

Dá se také předpokládat spoluúčast urey na tvorbě a stabilizaci pH kožního povrchu.

Účinek zvyšující vazebnou schopnost kůže pro vodu (moisturizing efekt)

Byl prokázán vliv urey na mezibuněčnou cementovou substanci a na povrchy rohových buněk. Urea se zde uplatňuje jako hlavní složka komplexu látek výrazně vázajících vodu (komplex NHF – Natural Hydrophilic Factors) – urea, kyselina alfa-pyrrolidin-karbonová a kyselina mléčná, které jsou signifikantně sníženy např. u atopické dermatitidy (6, 12, 13).

Farmakologické účinky urey na kůži ve vyšších koncentracích

Denaturační a solubilizační účinek na proteiny vede ke zlobtnání epidermálních buněk a ke strukturálním změnám na úrovni stratum Malpighi (dolní partie stratum spinosum). S denaturací proteinů souvisí i vliv na hydrolytické enzymy a účinek keratolytický. Nejedná se o keratolýzu jako po depilačních prostředcích, nýbrž o šetrný zvláčňující a deskvamující efekt. **Uvažuje se o vlivu na mezibuněčnou cementovou substanci bez postižení epidermálních buněk** (1, 3, 12, 13, 15, 18).

Vysoké koncentrace urey (nad 20 %) vedou k proteolytickému odloučení např. chorobně postižených nehtů nebo vulgárních bradavic (13).

Urea jako promotor a akcelérátor penetrace zevně aplikovaných léčiv

Vydělení (liberace) účinné látky – urey – z aplikovaného základu je významně závislé na typu základu (vehikula). Uvolnění a penetrace urey je rychlejší ze základů hydrofilních (o/v) než ze základů mastných (v/o) (12, 13, 21).

Rychlost a kinetika **penetrace urey je dále závislá na ovlivnění bariérové struktury epidermis**.

Účinek urey zvyšující penetraci (průnik) epidermální bariérou

Vyšší koncentrace urey svým keratolytickým účinkem na povrchy rohových buněk a na mezibuněčné substance **zvyšují významně průnik všech**

zevně aplikovaných látek (léčiv) bariérou do hlubších epidermálních vrstev.

Tento penetrační efekt urey je srovnáván s účinností penetračního činidla DMSO (dimetylsulfoxidu) (7, 12).

Účinek urey na atrofizaci epidermis

Vlivem působení urey na buněčnou populaci v oblasti bazální membrány dochází během 14 dnů k potlačení regulačních mechanismů zajišťujících reprodukci nové populace epidermálních buněk, a tím **k přechodnému zeslabení – atrofizaci epidermis**. Není jasné, zda toto ztenčení je součástí léčebného efektu (12, 13, 20).

Účinek antipruriginózní, protisvědivý

Spočívá v úpravě hydratace rohové vrstvy a na přímém vlivu urey na volná zakončení senzitivních nervů (6, 12, 17, 19).

Nežádoucí účinky

Systémové ani lokální projevy toxicity se nevykylují. Vyšší koncentrace urey mohou svým průnikem zvyšujícím účinkem způsobit nežádoucí účinky vyvolané průnikem jiných látek současně aplikovaných anebo současně působících na kůži (7, 12, 14).

Palčivé až bolestivé pocity ojediněle zjišťované po nanesení výrazně hydratujících krémů s ureou, se připisují nízkému pH v důsledku přímisení tzv. stabilizátorů (např. kyseliny mléčné a jejich produktů) (7, 12).

Volba terapeutické koncentrace urey a odpovídajícího základu (vehikula)

Tak jako u každého jiného zevního léčiva je nutno nejprve zhodnotit rozsah a klinické stadium onemocnění, z čehož vyplyne naše úvaha o **zvolení optimální koncentrace účinné látky a odpovídajícího vehikula**, jakož i úvaha o frekvenci a rozsahu aplikace a předpokládané době léčení (13, 22). **V případě extern obsahujících ureu by se tyto úvahy měly týkat hlavně zvolené koncentrace a charakteru základu** (19, 21).

Hydrofilní základy a vyšší koncentrace urey (10%) mají velmi rychlý nástup účinku (tzv. Sofort-effekt), který však nemusí být vždycky předpokladem pro pozitivní výsledek léčebný (21).

Z hydrofobních masťových základů penetruje urea pomaleji, ale z pohledu delšího působení ve větším množství.

U dermatóz s plošně rozsáhlejší poruchou epidermální bariéry je nutno zvažovat možnost přechodu na jinou, **doplňující terapii, podporující regeneraci poškozené bariéry** (22).

Dlouhodobá aplikace vyšších koncentrací urey (5–10 %), zvláště v kombinaci s kortikosteroidy,

obnovování (reprodukcí) epidermis a bariéry dočasné, ale významně potlačuje (21).

Koncentrace urey 15–20% vykazuje jednoznačně keratolytický účinek a měla by se aplikovat jen u lokalizovaných hyperkeratóz a po omezenou dobu.

Koncentrace vysoké (40%) jsou určeny pro keratolytické odstraňování nehtových plotének a zřídka pro léčbu u plantárních forem vulgárních bradavic (13).

Externa obsahující ureu v nízké koncentraci 0,5–3% vytváří po plošné aplikaci na funkčně poškozené kůži (např. atopická dermatitida) určitý, de facto „náhradní systém“, schopný zvýšené vazby vody a pozvolna hydratující a zvláčňující kožní povrch, aniž dojde k výše popsaným změnám permeace do hlubších vrstev kůže, které ovlivňují regenerační aktivitu vitálních germinativních vrstev, a tím i průběh procesu rohovatění (14, 15, 22). **U těchto nízkých koncentrací se předpokládá doba aplikace delší a opakovaná.** Volba vhodného vehikula je u těchto extern velmi důležitá.

Připomínky a úvahy k racionální preskripci a aplikaci extern obsahujících ureu

Literární údaje, stejně jako publikované klinické zkušenosti zabývající se ureou v dermatologii a kosmetice, jsou v posledních desetiletích velice četné. Urea je obecně charakterizována a chápána jako **fyzilogický produkt metabolismu proteinů** nacházející se v horních partiích epidermis, v potu a na kožním povrchu, který je pro lidský organismus netoxický a nemá žádnou schopnost vyvolat projevy přecitlivělosti (včetně UV záření). Dále je známo, že **urea hraje významnou úlohu v ochraně bariérové funkce kožního povrchu u obojživelníků – am-**

phibií (žab) a zásadně se podílí na vazbě vody v kůži u savců (v kůži člověka zvláště).

Z takového pojetí urey vychází i předpoklady o jejím obecně nerizikovém využití v externích prostředcích aplikovaných na kůži v rámci dermatologické a kosmetologické péče.

Nutno si však uvědomit, že uvedené předpoklady obecné nerizikovosti terapeutické aplikace urey na kůži je nutno doplnit o povědomost o tom, že **účinky, které urea ve fyziologické hydrataci kožního povrchu a v jeho povrchové kontinuitě uplatňuje, jsou založeny na biologických mikromnožstvích urey v oblasti bariéry a v potu.**

Působení urey v koncentracích 5–10–15–20% lze tedy těžko srovnávat s účinností fyziologických koncentrací urey v epidermis a v potu.

S obdobnou diskrepancí v hodnocení účinnosti při aplikaci různých koncentrací extern na kůži se můžeme setkat i u jiných fyziologických látek (působků) syntetizovaných v lidském organismu, např. kortikoidů, catecholaminů aj.

Závěr

Urea se uplatňuje v průběhu fylogenetického vývoje jako biologicky významná látka umožňující od úrovně obratlovců přechod z vodního do suchozemského životního prostředí.

Uplatňuje se v úpravě osmotických podmínek při regulaci průniku vody kožním povrchem a na vrcholu vývojové řady **u člověka se uplatňuje ve formaci a funkci kožního povrchu a epidermální bariéry se specifickým zaměřením na vazbu vody v kožním povrchu.** Její biologická povaha dává záruky netoxičnosti a nealergizace.

Urea v externech v koncentracích mnohonásobně převyšujících její obsah v kůži a potu – v důsledku své mohutné permeační schopnosti – objektivně

ovlivňuje všechny epidermální struktury, včetně struktur vitálních, zajišťujících trvalou reprodukci epidermálních buněk.

To by mělo odbornou a výzkumnou veřejnost vést k úsilí dosavadní terapeutické postupy racionalizovat a klinicky ověřit. Mám na mysli především volbu koncentrace urey, optimalizaci použitého vehikula a doby aplikace, se zřetelem a zaměřením na určité dermatologické indikace.

S tím souvisí i **precizace receptury a přípravy extern magistraliter formou a větší specifikace přípravků vyráběných farmaceutickými podniky (stabilita).**

Do úvahy je možné dát i **zaměření klinického výzkumu na přípravky kombinované s látkami, které podporují regeneraci bariérových funkcí a klinické hodnocení takovýchto léčiv – ne podle rychlosti účinku, ale podle příznivého ovlivnění postižené kůže v delším časovém období** (nutno respektovat dobu trvání základního obnovy epidermis a bariéry 28 dní).

Urea, jakožto látka vysoce biologicky jedinečná, by si takovouto pozornost farmaceutů, dermatologů a institucí vědecko-výzkumných, zasloužila.

Poděkování autora patří paní prof. MVDr. Dagmar Ježkové, DrSc., za poskytnuté odborné informace o biologii a fyziologii kůže na úrovni řádu obojživelníků (amphibií).

prof. MUDr. Jiří Záhejský, DrSc.

1. dermatovenerologická klinika LF MU a FN Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: sekr.dvk@fnusa.cz

Literatura

1. Aston H et al. Urea as a topical agent (Quarterly Review). *Brit J Derm*, 1971; 84: 194–196.
2. Bereiter-Hahn J, Matoltsy AG, Richards KS. *Biology of the integument* (2. Vertebrates). Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer Verlag 1986: 839.
3. Böhm W et al. Über die Reaktion der Epidermis nach Harnstoffeinwirkung. *Derm Mschr*, 1974; 160: 373–377.
4. Fox H. The Skin of Amphibia. In: Bereiter-Hahn J, et al. *Biology of integument* (2. Vertebrates). Springer Verlag, 1986: 78–110.
5. Friedrich E. Harnstoffspaltung durch Mikroorganismen der menschlichen Epidermis. *Derm Mschr*, 1975; 161: 690.
6. Gloor M. Neurodermitis – Störung der Barriere lipide. In: Symposium: Neurodermitistherapie und Harnstoff. Dresden, 20. April 1991, Springer Verlag Berlin-Heidelberg: 11–12.
7. Hellgren L, Larsson K. On the Effect of Urea in Human Epidermis. *Dermatologica*, 1974; 149: 289–293.
8. Landmann L. The Skin of Reptiles. In: Bereiter-Hahn J, et al. *Biology of the integument* (2. Vertebrates). Springer Verlag, 1986: 172–176.
9. Lighton J. Osmotic pressure of human sweat. *J Appl Physiol*, 1957; 11: 422.
10. Jacobi O. Die Inhaltstoffe des normalen Stratum corneum und Callus menschlicher Haut. *Arch Derm Res*, 1971; 240: 107.
11. Katz U. The Role of Amphibian Epidermis in Osmoregulation and its Adaptive Response to Changing Environment. In: Bereiter-Hahn J et al. *Biology of integument* (2. Vertebrates). Springer Verlag, 1986: 472–493.
12. Müller KH, Pflugshaut Ch. Harnstoff in der Dermatologie I. *Zbl Haut*, 1979; 142: 157–168.
13. Müller KH, Pflugshaut Ch. Harnstoff in der Dermatologie II. *Derm Mschr*, 1981; 167: 85–90.
14. Puschmann M et al. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Urea-Ceramid Kombination bei trockener Haut. *Acta Derm*, 2000; 26: 70–75.
15. Raab W. Harnstoff in der Dermatologie. *Dt Derm*, 1990; 38: 59–61.
16. Raab W et al. Harnstoff-Renaissance eines Wirkstoffes in der externen Therapie. *Ärztliche Kosmetol*, 1989; 19: 69–72.
17. Schöpf E. Erscheinungsbilder trockener, juckender Dermatosen und die Behandlung mit einer neuen Harnstoff – und Polidocanolhaltigen Creme. *Haut (Sonderdruck) Verlag Papen Medizin*, 1992; 6: 1–7.
18. Schwartz G. Zum Einfluss von Harnstoff auf Proteine der Haut. In: Bericht über das II. Harnstoff-Symposium. *Derm Mschr*, 1974; 160: 598.
19. Trieloff I. Harnstoff in der Dermatologie. *Haut*, 1993; 4: 6–13.
20. Wohlrab L, Pekar J. Enzymologische Befunde in der harnstoffbehandelten Epidermis. *Derm Mschr*, 1974; 160: 598.
21. Wohlrab W. Galenik und Pharmakologie von Harnstoffpräparaten. *Dt Derm*, 1990; 38: 619–625.
22. Záhejský J. Zevní dermatologická terapie a kosmetika. Praha: Grada 2006: 133.