

Farmakologická léčba hyperpigmentace

MUDr. Elizabeth Pavlíčková, Ph.D.

Elizabeth Beauty Clinic, Praha

Kožní pigmentace závisí na syntéze a ukládání melaninu produkovaného melanocyty v epidermis. Aktivita melanocytů spolu s typem a rozložením melaninů je hlavním faktorem, který ovlivňuje rozmanitost kožní pigmentace. Tmavý melanin působí jako ochrana před škodlivými účinky ultrafialového (UV) záření tím, že je absorbuje a chrání buňky před poškozením způsobným slunečním světlem. UV záření aktivuje kožní melanocyty k vyvolání další pigmentace (tj. „cesta opálením“). Dobře charakterizovaná dráha MSH/MC1R-cAMP-MITF reguluje melanogenezi vyvolanou UV zářením. Farmakologická aktivace této dráhy (tzn. „opalování bez slunce“) představuje potenciální strategii prevence rakoviny kůže, zejména u osob se světlou kůží nebo fototypem I, které se po vystavení UV záření špatně opalují v důsledku inaktivujících polymorfismů MC1R. K hyperpigmentaci kůže může docházet také v důsledku zánětlivých procesů a dermatologických poruch, např. melasma či pozánětlivé pigmentace.

Poruchy hyperpigmentace, pozánětlivé pigmentové změny mohou představovat pro osoby různých etnik významné kosmetické problémy. Přírodní složky získávají na popularitě jako alternativní, bezpečné a účinné lokální depigmentační prostředky. V tomto článku se zabýváme melanogenezí a látkami, které na tuto cestu cílí.

Klíčová slova: kožní pigmentace, melanin, melanocyty, epidermis, UV-záření, melasma, hyperpigmentace, depigmentační prostředky.

Pharmacological treatment of hyperpigmentation

Skin pigmentation is the result of melanin produced by melanocytes in the epidermis. The activity of melanocytes, together with the type and distribution of melanin, is a major factor influencing the diversity of skin pigmentation. Dark melanin acts as protection against the harmful effects of ultraviolet (UV) radiation, including photoaging and skin cancer. UV radiation, in turn, activates skin melanocytes to induce further pigmentation (i.e., the „tanning pathway“). The well-characterized MSH/MC1R-cAMP-MITF pathway regulates UV-induced melanogenesis. Pharmacological activation of this pathway (i.e. „sunless tanning“) represents a potential strategy for skin cancer prevention, especially in light-skinned or phototype I individuals who tan poorly after UV exposure due to inactivating MC1R polymorphisms. Hyperpigmentation can also occur due to inflammatory processes and dermatological disorders such as melasma. Hyperpigmentation disorders such as melasma, post-inflammatory pigmentary changes and lentigo are significant cosmetic problems for people of different ethnicities. Natural ingredients are gaining popularity as alternative, safe and effective topical depigmenting agents. In this article, we discuss melanogenesis and agents that target this pathway.

Key words: skin pigmentation, melanin, melanocytes, epidermis, UV radiation, melasma, hyperpigmentation, depigmenting agents.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(2):97-104

<https://doi.org/10.36290/der.2024.019>

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 27. 5. 2024

MUDr. Elizabeth Pavlíčková, Ph.D.

pavlickova@elizabethclinic.cz

Úvod

Pigmentace kůže způsobená UV zářením (opálování): ultrafialové (UV) záření je jedním z nejlépe charakterizovaných faktorů ovlivňujících pigmentaci kůže. Vystavení UV záření vede k syntéze melaninových pigmentů (1). V lidské kůži se využívá jeden melanocyt dendritické struktury ke kontaktu s přibližně 36 keratinocyty, čímž tvoří epidermální melaninovou jednotku (2). V melanocytech je melanin syntetizován v melanosomech, což jsou specializované orgány vázané na membránu, které jsou přenášeny na okolní keratinocyty za účelem navození homogenní pigmentace a částečné ochrany před poškozením DNA.

Bylo prokázáno, že produkci melaninu ovlivňuje mnoho signálních drah, jak podrobně rozebírají Lin a Fisher (3). Klíčovými molekulami v dráze opálení závislými na UV záření jsou melanocyty stimulující hormon (MSH) a adrenokortikotropní hormon (ACTH), vycházející z proopiomelanokortinu (POMC) v keratinocytech, a odpovídající G-proteinem spážený melanokortinový receptor 1 (MC1R) na melanocytech. Hypomorfní varianty MC1R se častěji vyskytují u jedinců se světlejším odstínem pleti a/nebo zrzavými vlasy, často evropského/kavkazského původu a jsou spojeny se špatnou reakcí na opalování (4–6). Pozorování, že jedinci se zrzavými vlasy mají slabé reakce na opalování, vedlo ke zjištění, že UV záření intenzivně vyvolává indukci POMC/ α -MSH tumor supresorovým proteinem p53 v epidermálních keratinocytech (> 30násobně) (7, 8). Poškození DNA po expozici UV záření v keratinocytech vede k upregulaci exprese POMC pomocí p53. POMC je následně v keratinocytech enzymaticky štěpen za vzniku α -MSH. α -MSH se poté uvolňuje a váže MC1R na melanocytech, což vyvolává zvýšení hladiny cyklického AMP (cAMP). Zvýšená hladina cAMP v melanocytech aktivuje proteinkinázu A (PKA), která fosforyluje protein CREB (cAMP-responsive element-binding protein). To má následně za následek zvýšenou transkripci transkripčního faktoru spojeného s mikroftaliemi (MITF), který slouží jako hlavní regulátor přežívání melanocytů a produkce pigmentu. Cílové geny MITF zahrnují regulátory syntézy melaninu, jako je tyrozináza, a také další melanosomální komponenty a dokonce

i mechanismus pro export melanosomů, což v konečném důsledku vede ke zvýšené produkci melaninu a jeho exportu do okolních keratinocytů v epidermis, kde se nachází většina epidermálního melaninu (9, 10).

Teorie a etiopatogeneze

Příčiny hyperpigmentace kůže

Epidermální hyperpigmentace

Získaná hyperpigmentace kůže je často spojena s epidermální hyperpigmentací, která je histologicky charakterizována normálním nebo zvýšeným počtem melanocytů v bazální vrstvě, zvýšenou aktivací melanocytů a zvýšeným množstvím epidermálního melaninu ve všech vrstvách. Hyperpigmentované léze mohou být výsledkem kombinace epidermálních a dermálních procesů. Celkově jsou tyto změny pravděpodobně způsobeny patologickou aktivací taninové dráhy. To bylo nejlépe prokázáno u melasma, kde byla v rámci aktivních lézí zaznamenána zvýšená regulace α -MSH (11, 12). Ke zvýšené aktivaci melanocytů však mohou přispívat i jiné změny – například epigenetické změny v keratinocytech nebo melanocytech. Mezi další klinické příklady patří léze café-au-lait a lentigo solaris (13). Vyšetření pomocí Woodovy lampy (320–400 nm) odhaluje tmavší hnědou barvu v rámci lézí epidermální hyperpigmentace ve srovnání s procesy zahrnujícími hlubší hyperpigmentaci. Většina látek pro zesvětlení kůže se zaměřuje na epidermální pigmentaci buď na úrovni působení tyrozinázy, nebo na jiných místech cesty opálení.

Dermální hyperpigmentace

Stavy, jako je melasma a pozánětlivá hyperpigmentace, jsou spojeny se zvýšenou epidermální pigmentací, ale různě se na nich podílí i dermální hyperpigmentace (14). Dermální hyperpigmentace je spojena s přítomností melanofágů v povrchové dermis spolu s infiltrátem lymfocytů kolem cév a v dermálních papilách. Melanofágy jsou makrofágy myeloidního původu, které na rozdíl od ostatních dermálních makrofágů regulují geny související s metabolismem glutathionu a zráním fagozomů (15, 16). Mezi další klinické příklady patří fixní léková erupce

a ashy dermatóza. Tyto léze často nabývají modravého odstínu v důsledku Tyndallova efektu, protože krátké vlnové délky světla modrého barevného spektra se rozptylují a odrážejí více než delší vlnové délky. Proto zatímco povrchnější melanin v epidermis se může jevit jako černý, hlubší pigment nabývá modrošedé barvy a pigment v hluboké retikulární dermis (jak je vidět u modrých névů) se jeví jako modrý (17).

Další příčiny hyperpigmentace a hypopigmentace kůže

Tento přehled se zaměřuje na cestu opalování, která vede k produkci melaninu v melanocytech a na terapeutické strategie, které jsou na tuto cestu zaměřeny. Aktivace této dráhy poskytuje možnosti pro opalování bez slunce a prevenci rakoviny kůže, zatímco antagonizace této dráhy může nabídnout možnosti léčby běžných poruch pigmentace, jako je melasma a pozánětlivá hyperpigmentace.

Mezi další mechanismy vzniku kožní hyperpigmentace patří kožní melanocytóza v důsledku lokálního zvýšení počtu kožních melanocytů. Některé léky mohou rovněž vyvolat hyperpigmentaci prostřednictvím ukládání pigmentu v dermálních makrofázích. V závislosti na působící látce může být pigment tvořen hemosiderinem (dermatitida při žilní stáze), komplexy léků (např. minociklin) a lipofuscinem.

Vybraná terapie u melasma

Terapie melasmy se zdá být velmi obtížná vzhledem k její komplexní, multifaktoriální a víceúrovňové etiologii, rezistenci na léčbu a vysoké míře recidiv. Dříve byla terapeutická léčba založena na lokální léčbě, která neeliminovála recidivy a exacerbace onemocnění. Při léčbě melasmy je třeba brát v úvahu hormonální nerovnováhu. Zásadním faktorem je fotoprotekce a dalším důležitým krokem je použití kombinovaného multimodálního přístupu s vhodnou udržovací léčbou. Hlavními principy terapie dyskolorace u melasmy jsou: inhibice cest syntézy melaninu, pokles přenosu melanosomů z melanocytů do keratinocytů a podpora cest odstraňování melaninu. Ideální terapeutický přístup by měl zahrnovat různé patogenetické mechanismy, aby bylo dosaženo co nejlepších výsledků. Základem

Inzerce

je celoroční fotoprotekce pomocí širokopásmových filtrů s velmi vysokým ochranným faktorem (SPF 50+ a PPD+++ nebo PPD++++) (18), stejně jako ochrana před slunečním zářením v podobě ochranného oděvu a zamezení špičkové expozice záření. Tradičně se melasma léčí lokálními přípravky, včetně hydrochinonu (HQ) (inhibitor tyrosinázy), tretinoinu, glukokortikosteroidů a různých přípravků. HQ byl po dlouhou dobu lékem první volby, ale obavy z jeho vedlejších účinků vedly k používání potenciálně bezpečnějších alternativ a k jeho stažení v mnoha zemích. Současný přístup zahrnuje lokální aplikaci různých látek, chemický peeling, laserové a světelné ošetření, mezoterapii a mikroehličkování nebo použití systémové terapie (19, 20).

Látky působící proti hyperpigmentaci

Hydrochinon

Hydrochinon je jednou z nejčastěji používaných léčebných metod hyperpigmentace kůže. V EU je zakázán, zatímco ve Spojených státech je k dispozici ve formě volně prodejných „bělicích krémů“. Hydrochinon je malá (MW 110,1) hydrofilní molekula, která účinně proniká do lidské kůže, přičemž až 43 % se dostává do krevního oběhu (21). Hydrochinon působí inhibicí enzymatické oxidace tyrosinu na 4-dihydroxyfenylalanin (DOPA) a potlačením dalších metabolických procesů melanocytů (tj. cytotoxicitou) (22–24).

První klinická studie prokazující účinnost hydrochinonu byla publikována v roce 1961 a následné klinické studie tyto poznatky dále potvrdily (25). Hydrochinon lze také použít v kombinaci s dalšími sloučeninami k modulaci jeho účinku. Konjugace hydrochinonu s kyselinou azelaovou zvyšuje absorpci kůží a zlepšuje dermální dodávku obou sloučenin. Koléčivo syntetizované spojením hydrochinonu a kyseliny salicylové vykazuje lepší retenci v kůži při snesitelném podráždění (26). Navíc konjugace hydrochinonu s tranexamovými kyselinami (TXA) vede ke zvýšené kožní depozici obou léčiv, což má za následek lepší zacílení na kůži snížením transdermální penetrace (27).

Existují další sloučeniny strukturně příbuzné hydrochinonu, včetně arbutinu (hydrochinon β -D-glukopyranosid) a mechinolu

(hydrochinon monomethylether), u nichž bylo prokázáno, že inhibují tyrosinázu podobným mechanismem jako hydrochinon, ačkoli byly navrženy i jiné cesty (28–30). Tyto produkty lze také běžně nalézt ve volně prodejných přípravcích na zesvětlení pleti.

Kyselina azelaová

Kyselina azelaová (dikarboxylová kyselina) je nasycená dikarboxylová kyselina se středně dlouhým řetězcem, která má zesvětlující účinky na pokožku. Je zajímavé, že bylo zjištěno, že dikarboxylové kyseliny jsou produkovány kulturami *Pityrosporum* a že jsou příčinou hypopigmentace pozorované u *tinea versicolor* (31). Dikarboxylové kyseliny, včetně kyseliny azelaové, byly sice identifikovány jako inhibitory tyrosinázy, ale s relativně nízkou afinitou a k prokázání inhibice in vivo by bylo třeba cytotoxických dávek (32). Na rozdíl od jiných látek zesvětlujících kůži, jako je hydrochinon, není in vivo ani in vitro znám žádný melanocidní nebo depigmentační účinek (32). Kyselina azelaová má také protizánětlivou aktivitu a má schválené indikace FDA pro léčbu *acne vulgaris* a *rosacea*. Tato protizánětlivá vlastnost kyseliny azelaové může hrát velkou roli i v její účinnosti při pozánětlivé hyperpigmentaci a melasma. Ukázalo se, že off-label použití kyseliny azelaové u melasma je účinnější než 2% hydrochinon a rovnocenné 4% hydrochinonu předepsanému na lékařský předpis (33–35).

Cílení na dráhu cAMP: α -viniferin a cyklohexylester kyseliny diacetylkoferinové (DACE)

Opalovací dráha je ústředním prvkem mnoha pigmentových procesů, jako je melasma a lentigo, ačkoli přesná patogeneze ještě nebyla prokázána. O novém prostředku pro cílené ovlivnění dráhy MSH/cAMP/MITF nedávno informovali Cheong Yong et al. a ukázali, že lokální podávání přírodní sloučeniny α -viniferinu může snížit produkci melaninu in vivo i in vitro, aniž by narušilo životaschopnost nebo proliferaci melanocytů (36). α -Viniferin je aktivní oligostilbenová složka *Caragana sinica*, rostliny z čeledi Leguminosae. Ošetření buněčných linií myšího melanomu a melanocytů α -viniferinem inhibovalo produkci melaninu, aniž by ovlivnilo jejich životaschopnost.

Autoři také provedli malou klinickou studii s 23 pacienty s melasmou a eflorescencemi na obličeji oboustranně. Lokální léčba krémem C. sinica na jednu stranu obličeje po dobu 8 po sobě jdoucích týdnů vedla k významnému snížení melaninového indexu a zvýšení indexu zesvětlení ve srovnání s kontrolní léčbou kontralaterálního obličeje vehikulem. Všichni pacienti dokončili studii bez stížností na svědění nebo jiné nežádoucí účinky. Důležité je, že autoři také prokázali, že ačkoli bylo dříve hlášeno, že inhibuje tyrosinázu, α -viniferin působí především na urychlení zpětnovazebního ukončení signalizace cAMP/PKA tím, že se zaměřuje na PAK (36, 37).

V novější studii stejní autoři studovali účinky cyklohexylesteru kyseliny diacetylkoferinové (DACE), derivátu kyseliny kofeinové, u kterého bylo již dříve prokázáno, že inhibuje produkci melaninu v buňkách myšího melanomu aktivovaných α -MSH (38–41). Lokální ošetření dorzální kůže morčat pomocí DACE zabránilo hyperpigmentaci kůže po vystavení UV záření a zároveň prokázalo snížení MITF a jeho cílové tyrosinázy (40). In vitro DACE také inhiboval produkci melaninu u α -MSH stimulovaných lidských epidermálních melanocytů a melanomových buněčných linií. Pro pochopení antimelanogenního mechanismu DACE autoři prokázali, že DACE přímo blokuje jaderný import CRT1 v melanocytech.

Souhrnně tyto studie ukázaly, že cílené ovlivnění cAMP dráhy buď inhibicí PKA, nebo jaderné lokalizace CRT1 by mohlo být cennou léčbou poruch hyperpigmentace. Je však třeba poznamenat, že tyto molekuly mají pravděpodobně další proteinové cíle, a proto by měly být provedeny další studie k vyhodnocení bezpečnosti.

Další látky

Kyselina tranexamová

Kyselina tranexamová (TA) je antifibrinolytická látka se schválenými indikacemi FDA pro menoragii a stomatologické zákroky u pacientů s hemofilii. Existuje také řada off-label indikací pro léčbu krvácení a prevenci chirurgických krevních ztrát. V roce 1979 bylo poprvé zaznamenáno, že u pacientů užívajících kyselinu tranexamovou došlo ke zlepšení melasmu. Následné studie, včetně nedávných retrospek-

tivních a randomizovaných kontrolních studií, tato zjištění potvrdila (41, 42). Ačkoli TA může být podávána lokálně a intradermální injekcí, většina studií používala perorální podání TA. Dávky pro melasma jsou výrazně nižší než dávky používané pro hematologické indikace. Perorální dávkování u melasy je v průměru 250 mg dvakrát denně ve srovnání s 3 900 mg denně u krvácivých diatéz. Zdá se, že perorální TA má velmi příznivý profil nežádoucích účinků bez hlášených tromboembolických příhod, ačkoli před zahájením léčby je nutné pečlivé vyšetření k vyloučení osob s rizikovými faktory, jako je tromboembolie, užívání perorální antikoncepce, mozková mrtvice nebo srdeční onemocnění. Předpokládá se, že TA působí tak, že blokuje přeměnu plazminogenu na plazmin v keratinocytech; to může snížit volnou kyselinu arachidonovou a následně snížit produkci prostaglandinů, a tím snížit melanogenezi.

Kyselina tranexamová se používá k léčbě hyperpigmentací a nejvýhodnějším způsobem jejího podání je lokální cesta. Kyselina tranexamová snižuje plazmin a tyrozinázu, což snižuje melanin a hyperpigmentaci kůže. Nízká penetrace přes vnější vrstvu kůže a nízká dostupnost v cílových melanocytárních buňkách omezují lokální podání kyseliny tranexamové. Překonat tato omezení mohou pomoci různé nové systémy podávání, jako jsou liposomy, mikroehly, topické kuličky a mikročástice.

Největší retrospektivní studie léčby TA byla provedena v Singapuru. Autoři přezkoumali údaje od 561 pacientů s melasmatem, kteří byli léčeni TA, a zlepšení bylo zaznamenáno u 90 % pacientů. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 40 pacientů (7,1 %) a většina nežádoucích účinků byla mírná. U jednoho pacienta se však objevila hluboká žilní trombóza a později byl u něj zjištěn familiární nedostatek proteinu S. V osobní anamnéze byl zaznamenán spontánní potrat a v rodinné anamnéze tromboembolické problémy u dvou sourozenců (43).

Vzhledem k náchylnosti TA k vyvolávání tromboembolických jevů přetrvávají obecné obavy ohledně bezpečnostního profilu. Proto je TA kontraindikována u pacientů s poruchami srážlivosti krve nebo s tromboembolií v anamnéze. Závažné nežádoucí účinky

v klinických studiích melasy jsou hlášeny zřídka. Mezi další nežádoucí účinky spojené s užíváním TA patří mírné gastrointestinální potíže, hypomenorea, alergické kožní vyrážky, alopecie a mírné zvýšení hladiny alanin-transaminázy. Perorální TA je třeba předepisovat s opatrností a obezřetností. U každého pacienta by měla být odebrána podrobná anamnéza, aby se vyloučili jedinci s rizikem nežádoucích komplikací.

V samostatné studii s rozděleným obličejem byla na jednu stranu obličeje aplikována 3% suspenze TA a na opačnou stranu suspenze s 2 % hydrochinonem, 0,01 % dexametazonem a vitamínem C. Oba přípravky vykazaly významné zlepšení, což naznačuje podobnou lokální účinnost přípravků na bázi hydrochinonu (43). Topické nežádoucí účinky zahrnovaly erytém, šupinatění, podráždění a suchost.

Kyselina kojová

Kojová kyselina je chelatační látka, která byla poprvé identifikována jako produkt rodu *Aspergillus*. Působí tak, že vychytává měď v aktivním místě tyrozinázy a blokuje přeměnu tyrozinu na melanin (44). Bylo prokázáno, že kyselina kojová je účinná při léčbě melasy (45–48).

Tretinoin a další retinoidy

Retinoidy vykazují depigmentační účinek prostřednictvím zvýšení obratu keratinocytů a snížení přenosu melanozomů do keratinocytů. Retinoidy se používají samostatně nebo v kombinaci s dalšími léčebnými postupy při léčbě melasy, pozánětlivé hyperpigmentace a dalších poruch pigmentace. Kromě toho má tretinoin schválenou indikaci FDA pro fotostárnutí kůže a četné studie prokázaly, že jeho účinek proti stárnutí zahrnuje normalizaci pigmentace u chronicky fotonarušené kůže (49–52).

Další slibnou látkou je thiamidol, inhibitor tyrozinázy, který účinně zabraňuje pigmentovým změnám způsobeným UVB zářením (53). Lima et al. porovnávali krém s 0,2% thiamidolem s krémem se 4% HQ v zaslepené randomizované klinické studii, jejíž výsledky byly velmi překvapivé, neboť zlepšení po 90 dnech používání výše uvedených přípravků se v obou skupinách nelišilo (54). Thiamidol lze považovat za vhodnou terapeutickou možnost pro

pacienty s melasmatem, u nichž dochází ke špatné toleranci léčby nebo k selhání léčby pomocí HQ (55–56).

Další přípravky, které se ve studiích běžně podávaly perorálně a aplikovaly na kůži, však byly antioxidanty, jako je kyselina askorbová a zinek (57, 58). Kyselina askorbová je inhibitorem melanogeneze díky svému antioxidačnímu účinku a interakci s ionty mědi v aktivním místě tyrozinázy (59). Při lokální aplikaci vitaminu C i zinku došlo u studovaných pacientů ke zlepšení kožních lézí s relativně malými vedlejšími účinky (60, 61). Pozitivní výsledky údajně přineslo i používání přírodních antioxidantů.

Vitamin C (AA) syntetizují všechny rostliny a většina živočichů (59). Pro člověka je to esenciální vitamin, protože gen pro gulonolaktónoxidázu, koncový enzym v cestě syntézy AA, prošel mutacemi, které ho činí u člověka nefunkčním (60). Proto člověk získává tento vitamin ze stravy a/nebo vitaminových doplňků (61). Je nezbytnou živinou pro biosyntézu kolagenu, L-karnitinu a přeměnu dopaminu na noradrenalin (62).

Za fyziologických podmínek hraje vitamin C roli ve fotoprotekci, posilování kůže, imunomodulaci a terapii rakoviny a používá se k odstraňování hyperpigmentovaných skvrn. Je také silným antioxidantem (61).

Vitamin C interaguje s ionty mědi (Cu) v aktivním místě tyrozinázy a inhibuje působení enzymu tyrozinázy, čímž snižuje tvorbu melaninu. Působí také na perifolikulární pigment. Jedná se však o nestabilní sloučeninu. Proto se v dermatologii k depigmentaci používá v kombinaci se sójou a lékořicí.

Vitamin C se používá jako léčebná modalita při depigmentaci hyperpigmentovaných skvrn na kůži. Lze jej použít lokálně, transdermálně i intravenózně. Je to ve vodě rozpustný antioxidant a pro buňky nezbytná živina. Navzdory jeho obrovskému významu si lidé tento vitamin nedokážou syntetizovat kvůli mutaci genu potřebného pro jeho syntézu (63).

Hraje také významnou roli při syntéze kolagenu, poskytuje fotoprotekci a snižuje tvorbu melaninu, vychytává volné radikály a imunomoduluje (64).

Bylo zjištěno, že vitamin C je účinný při depigmentaci v důsledku svého přímého účinku na melanogenezi. Melanin je údajně

zásobárnou reaktivních forem kyslíku (ROS), Cu a vápníku (Ca) v buňkách. Po vstupu do cílové tkáně se vážou na melanin. To způsobuje nedostatek ROS, Cu a Ca, což vede ke snížení produkce melaninu (64).

Bylo prokázáno, že kombinace tyrosinu, zinku a vitamínu C zvyšuje biologickou dostupnost vitamínu C 20× oproti použití pouze vitamínu C.

Při perorální léčbě hyperpigmentací je vhodné zvážit doplnění systémově aplikovaných antioxidantů ke snížení oxidačního stresu, např. pycnogenolu. Tato látka je standardizovaný rostlinný extrakt z kůry borovice *Pinus pinaster*. Extrakt se skládá z prokyanidinů, polyfenolů, fenolových a skořicových kyselin a jejich glykosidů. Jeho hlavní výhodou je vysoká biologická dostupnost, synergické působení složek a nízký výskyt nežádoucích účinků při perorálním podávání. Ve studiích bylo u pacientů s melasmatem zaznamenáno snížení hyperpigmentace již po měsíci léčby pycnogenolem (65–67).

Další cílovou cestou při léčbě melasmy je interakce mezi keratinocyty a melanocyty. K dispozici je několik kosmetických přípravků, například niacinamid a sója, které se vážou na proteázou aktivovaný receptor 2 (PAR-2) a zastavují přenos melanosomů do okolních keratinocytů (70). Tento proces ovlivňují také inhibitory serinových proteáz, lektiny a neoglykoproteiny (71).

Dalším velmi zajímavým a slibným zjištěním je použití metforminu na kůži; tento antidiabetický lék působí tak, že snižuje hladinu cAMP, a tím snižuje obsah melaninu v melanocytech inhibicí dalších cest syntézy (68). Výzkumníci také aplikovali na odbarvenou kůži další perorální lék, inhibitor protonové pumpy (PPI) omeprazol, který může rovněž inhibovat tvorbu pigmentu. Předpokládá se, že IPP interferují s ATP7A tím, že blokují vychytávání mědi tyrosinázou, což vede k její degradaci, a tím snižují melanogenezi (69).

Chemický peeling

Při léčbě hyperpigmentací se často používají chemické peelings; jejich hlavní výhodou je škála látek a hloubka jejich průniku, kterou lze vhodně upravit podle potřeb pacienta.

U melasmy používáme povrchové nebo středně hluboké peelings, především v synergii s lokální léčbou v ordinaci a fotoprotekci. Hlavní nevýhodou této metody je výskyt komplikací, jako je PIH, která se nejčastěji vyskytuje u pacientů asijského původu s typem pleti Fitzpatrick III–IV (72). Hluboký peeling se u melasmy obecně nepoužívá, protože je spojen s možnými komplikacemi, včetně PIH a hyperpigmentace, jizvení, sekundárních infekcí poškozené kůže, přetrvávajícího pozánětlivého erytému, tvorby milia nebo abnormálního hojení.

Chemické látky používané v peelingu, alfa a beta hydroxykyseliny, jako jsou glykolová, salicylová, lipohydroxy, pyrohroznová, mléčná, mandlová, Jessnerova formule, azelaová a trichloroctová kyselina (TCA), se v medicíně vyskytují již desítky let a jejich účinnost při léčbě rezistentní melasmy byla podrobně zkoumána (73–75).

Sarkar et al. (72) porovnávali terapeutickou účinnost a toleranci 35% kyseliny glykolové (GA) (skupina A) s kyselinou salicylovou v kombinaci s kyselinou mandlovou (20% kyselina salicylová a 10% kyselina mandlová) (skupina B) a s kyselinou fytoovou (skupina C) u indických pacientů s melasmou. Každá skupina byla 4 týdny před zákrokem připravována 4% HQ a 0,05% tretinoinem. Chemický peeling byl prováděn každých 14 dní až do 12. týdne studie. Zlepšení bylo pozorováno ve všech 3 skupinách, ale bylo statisticky významné ve skupině A ve srovnání se skupinou C a ve skupině B ve srovnání se skupinou C, ale mezi skupinami A a B nebyl statisticky významný rozdíl.

Sahu et al. (76) zkoumali rozdíly v účinnosti peelingu s použitím 15% TCA, 30% GA a 92% kyseliny mléčné. Ukázali, že 15 % TCA je stejně účinné jako 30 % GA, zatímco obě převyšovaly účinnost 92 % kyseliny mléčné. GA však byla pacienty lépe snášena, proto lze podle výzkumníků po zohlednění profilu pacienta použít v klinické praxi kterýkoli z těchto peelingu. Autoři naznačují, že 30 % peeling GA je ze všech tří peelingu nejlepší; u stárnoucí, tenké a citlivé pleti však lze dát přednost kyselině mléčné.

Další látkou, která se v poslední době používá k léčbě melasmy, je kyselina kojová, která působí jako inhibitor tyrosinázy prostřednictvím chelatace mědi. Při léčbě melasmy se nejlepších výsledků dosahuje v kombinaci s dalšími látkami, včetně HQ, které zesilují její účinek (76). Ve dvojité zaslepené studii Lima et al. prokázali, že 2% kyselina kojová v kombinaci s 2% HQ a 10% GA vykazuje lepší účinnost než kombinace 2% HQ s 10% GA (77). Vzhledem k vysoké účinnosti lze kyselinu kojovou použít u pacientů s intolerancí na léčbu první volby.

Kyselina retinová byla také použita ve formě peelingu ve vyšší koncentraci než při denní lokální léčbě. Účinky tretinoinového peelingu byly srovnatelné s účinky při použití 70% GA (78). Látka byla použita také ve formě masek ve vysoké koncentraci (10 %), což vedlo k velmi dobrým výsledkům a významnému klinickému zlepšení.

Lze shrnout, že chemické peelings používané samostatně i v kombinaci s lokální léčbou a laserovou terapií dosahují dobrých terapeutických účinků i v případě rezistentní melasmy a tyto účinky urychlují. Měly by se však používat s opatrností, zejména u osob s tmavší pletí, kvůli možným vedlejším účinkům a pozánětlivým změnám barvy.

Závěr

Farmakologická léčba hyperpigmentací se stále vyvíjí a přináší nové možnosti pro pacienty trpící těmito kosmetickými problémy. V poslední době se zvýšil zájem o přírodní složky a jejich účinnost při depigmentaci kůže. Mezi látky, které se ukázaly jako slibné a efektivní, patří například kyselina tranexamová, vitamin C a niacinamid.

Použití nových molekul v kombinaci s již známými látkami ve farmakologické léčbě hyperpigmentací je podporováno vědeckými studiemi a klinickými zkouškami. Tyto kombinace představují slibnou strategii pro redukci nadměrné pigmentace a zlepšení estetického vzhledu kůže. Je však důležité věnovat pozornost správnému dávkování, aplikaci a sledování případných vedlejších účinků při jejich použití.

LITERATURA

1. Fitzpatrick TB, Breathnach AS. The Epidermal Melanin Unit System. *Dermatol Wochenschr.* 1963;147:481-489.
2. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, et al. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2004;84:1155-1228.
3. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;445:843-850.
4. Valverde P, Healy E, Jackson I, et al. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. 1995 Nov;11(3):328-30. doi: 10.1038/ng1195-328.
5. Robbins LS, Nadeau JH, Johnson KR, et al. Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell.* 1993;72:827-834.
6. Rana BK, Hewett-Emmett D, Jin L, et al. High polymorphism at the human melanocortin 1 receptor locus. *Genetics.* 1999;151:1547-1557.
7. D'Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature.* 2006;443:340-344.
8. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of p53 in the sunburn response and pathologic hyperpigmentation. *Cell.* 2007;128:853-864.
9. Bertolotto C, Abbe P, Hemesath TJ, et al. Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes. *J Cell Biol.* 1998;148:827-835.
10. Price ER, Horstmann MA, Wells AG, et al. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone signaling regulates expression of microphthalmia, a gene deficient in Waardenburg syndrome. *J Biol Chem.* 1998;273:33042-33047.
11. Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, et al. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci.* 2018;40:420-424.
12. Im S, Kim J, On WY, et al. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2002;146:165-167.
13. Miot LD, Miot HA, Poletini J, et al. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol.* 2010;32:676-682.
14. Ortonne JP, Bissett DL. Latest insights into skin hyperpigmentation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2008;13:10-14.
15. Park JY, Park JH, Kim SJ, et al. Two histopathological patterns of postinflammatory hyperpigmentation: epidermal and dermal. *J Cutan Pathol.* 2017;44:118-124.
16. Baranska A, Shavket A, Jouve M, et al. Unveiling skin macrophage dynamics explains both tattoo persistence and strenuous removal. *J Exp Med.* 2018;215:1115-1133.
17. Weiss JS, James WD, Cooper KD. Melanophages in inflammatory skin disease demonstrate the surface phenotype of OKM5+ antigen-presenting cells and activated macrophages. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:633-641.
18. Weismann K, Lorentzen HF. Dermoscopic color perspective. *Arch Dermatol.* 2006;142:1250.
19. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:339-350.
20. Gilchrist BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol.* 1979;73:141-143.
21. Wester RC, Melendres J, Hui X, et al. Human in vivo and in vitro hydroquinone topical bioavailability, metabolism, and disposition. *J Toxicol Environ Health A.* 1998;54:301-317.
22. Kerschner M, Buntrock H. Topische Behandlung von Pigmentstörungen mit kosmetischen und pharmazeutischen Wirkstoffen [Topical treatment of pigmentation disorders with cosmetic and pharmaceutical agents]. *Hautarzt.* 2020 Dec;71(12):944-949. German. doi: 10.1007/s00105-020-04719-8. PMID: 33146766.
23. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, et al. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1073:85-90.
24. Sakuma K, Ogawa M, Sugibayashi K, et al. Relationship between tyrosinase inhibitory action and oxidation-reduction potential of cosmetic whitening ingredients and phenol derivatives. *Arch Pharm Res.* 1999;22:335-339.
25. Stratford MR, Ramsden CA, Riley PA. The influence of hydroquinone on tyrosinase kinetics. *Bioorg Med Chem.* 2012;20:4364-4370.
26. Smith CJ, O'Hare KB, Allen JC. Selective cytotoxicity of hydroquinone for melanocyte-derived cells is mediated by tyrosinase activity but independent of melanin content. *Pigment Cell Res.* 1988;1:386-389.
27. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, et al. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol.* 1974;62:436-449.
28. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:1048-1065.
29. Hsieh PW, Al-Suwayeh SA, Fang CL, et al. The co-drug of conjugated hydroquinone and azelaic acid to enhance topical skin targeting and decrease penetration through the skin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;81:369-378.
30. Hsieh PW, Aljuffali IA, Fang CL, et al. Hydroquinone-salicylic acid conjugates as novel anti-melasma actives show superior skin targeting compared to the parent drugs. *J Dermatol Sci.* 2014;76:120-131.
31. Hsieh PW, Chen WY, Aljuffali IA, et al. Co-drug strategy for promoting skin targeting and minimizing the transdermal diffusion of hydroquinone and tranexamic acid. *Curr Med Chem.* 2013;20:4080-4092.
32. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:765-769.
33. Chawla S, deLong MA, Visscher MO, et al. Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyArbutin and its second-generation derivatives. *Br J Dermatol.* 2008;159:1267-1274.
34. Nakajima M, Shinoda I, Fukuwatari Y, et al. Arbutin increases the pigmentation of cultured human melanocytes through mechanisms other than the induction of tyrosinase activity. *Pigment Cell Res.* 1998 Feb;11(1):12-7. doi: 10.1111/j.1600-0749.1998.tb00705.x. PMID: 9523330.
35. Schallreuter KU, Wood JW. A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:168-171.
36. Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis.* 1996;57:36-45.
37. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;143:58-61.
38. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol.* 1991;30:893-895.
39. Yun CY, Mi Ko S, Pyo Choi Y, et al. Alpha-Viniferin Improves Facial Hyperpigmentation via Accelerating Feedback Termination of cAMP/PKA-Signaled Phosphorylation Circuit in Facultative Melanogenesis. *Theranostics.* 2018;8:2031-2043.
40. Lee KT, Kim BJ, Kim JH, et al. Biological screening of 100 plant extracts for cosmetic use (I): inhibitory activities of tyrosinase and DOPA auto-oxidation. *Int J Cosmet Sci.* 1997;19:291-298.
41. Jo H, Choi M, Sim J, et al. Synthesis and biological evaluation of caffeic acid derivatives as potent inhibitors of alpha-MSH-stimulated melanogenesis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27:3374-3377.
42. Yun CY, Hong SD, Lee YH, et al. Nuclear Entry of CRTCL as Druggable Target of Acquired Pigmentary Disorder. *Theranostics.* 2019;9:646-660.
43. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:363-369.
44. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:385-392.
45. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, et al. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16:235-242.
46. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):385-392.
47. Battaini G, Monzani E, Casella L, et al. Inhibition of the catecholase activity of biomimetic dinuclear copper complexes by kojic acid. *J Biol Inorg Chem.* 2000;5:262-268.
48. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999;25:282-284.
49. Ellis CN, Weiss JS, Hamilton TA, et al. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:629-637.
50. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):753-757.
51. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. A multicenter study. *Arch Dermatol.* 1991;127:659-665.
52. Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019;32:224-236.
53. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, et al. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20:987-992. doi: 10.1111/jocd.13615.
54. Lima P, Dias J, Cassiano D, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: An evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:1881-1887. doi: 10.1111/jdv.17344.
55. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J. Investig. Dermatol.* 2019;139:1691-1698.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.013.
56. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, et al. Thiamidol® in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J. Dermatol.* 2021;48:1871-1876. doi: 10.1111/1346-8138.16080.
57. Sarkar R, Garg V, Chugh S. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012;78:417-428. doi: 10.4103/0378-6323.98071.
58. Yousefi A, Khoozani ZK, Forooshani SZ, et al. Is Topical Zinc Effective in the Treatment of Melasma? A Double-Blind Randomized Comparative Study. *Dermatol. Surg.* 2014;40:33-37. doi: 10.1111/dsu.12296.
59. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *J. Cutan. Aesthetic Surg.* 2013;6:4-11. doi: 10.4103/0974-2077.110089.
60. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, et al. Clinical Efficacy of 25% L-Ascorbic Acid (Censil) in the Treatment of Melasma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2009;13:74-81. doi: 10.2310/7750.2008.07092.
61. Breathnach AC, Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G. Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clin Dermatol.* 1989 Apr-Jun;7(2):106-19. doi: 10.1016/0738-081x(89)90061-8. PMID: 2667735.
62. Song M, Mun JH, Ko HC, et al. Korean Red Ginseng Powder in the Treatment of Melasma: An Uncontrolled Observational Study. *J. Ginseng Res.* 2011;35:170-175. doi: 10.5142/jgr.2011.35.2.170.

63. Tadokoro T, Bonté F, Archambault JC, et al. Whitening efficacy of plant extracts including orchid extracts on Japanese female skin with melasma and lentigo senilis. *J. Dermatol.* 2010;37:522-530. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00897.x.
64. Khosravan S, Alami A, Mohammadzadeh-Moghadam H, et al. The Effect of Topical Use of Petroselinum Crispum (Parsley) Versus That of Hydroquinone Cream on Reduction of Epidermal Melasma: A Randomized Clinical Trial. *Holist. Nurs. Pract.* 2017;31:16-20. doi: 10.1097/HNP.0000000000000186.
65. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol®. *Phytotherapy Res.* 2002;16:567-571. doi: 10.1002/ptr.1085.]
66. Babbush KM, Babbush RA, Khachemoune A. Treatment of melasma: A review of less commonly used antioxidants. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:166-173. doi: 10.1111/ijd.15133.
67. Yi X, Zhao G, Zhang H, et al. MITF-siRNA Formulation Is a Safe and Effective Therapy for Human Melasma. *Mol. Ther.* 2011;19:362-371. doi: 10.1038/mt.2010.263.
68. Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, et al. Inhibition of Melanogenesis by the Antidiabetic Metformin. *J. Investig. Dermatol.* 2014;134:2589-2597. doi: 10.1038/jid.2014.202.
69. Matsui MS, Petris MJ, Niki Y, et al. Omeprazole, a Gastric Proton Pump Inhibitor, Inhibits Melanogenesis by Blocking ATP7A Trafficking. *J. Investig. Dermatol.* 2015;135:834-841. doi: 10.1038/jid.2014.461.
70. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, et al. Melasma: Treatment strategy. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2011;13:265-279. doi: 10.3109/14764172.2011.630088.
71. Arefiev KLB, Hantash BM. Advances in the Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature. *Dermatol. Surg.* 2012;38:971-984. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x.
72. Sarkar R, Garg V, Chugh S. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012;78:417-428. doi: 10.4103/0378-6323.98071.
73. Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016;15:269-282. doi: 10.1111/jocd.12217.
74. Huh SY, Shin JW, NA JI, et al. Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face trial. *J. Dermatol.* 2010;37:311-315. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00787.x.
75. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, et al. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: A randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2007;156:997-1004. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07814.x.
76. Sahu P, Dayal S. Most worthwhile superficial chemical peel for melasma of skin of color: Authors' experience of glycolic, trichloroacetic acid, and lactic peel. *Dermatol. Ther.* 2021;34:e14693. doi: 10.1111/dth.14693.
77. Lim JTE. Frcpi Fams Treatment of Melasma Using Kojic Acid in a Gel Containing Hydroquinone and Glycolic Acid. *Dermatol. Surg.* 1999;25:282-284. doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.08236.x.
78. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. *Dermatol. Surg.* 2004;30:756-760. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30212.x.