

Dr n. med. Justyna Sicińska

Centrum Medyczne DERMIQ w Warszawie

Substancje stosowane w preparatach przeciw przebarwieniom

Zmiany przebarwieniowe, takie jak ostuda, plamy soczewicowate, przebarwienia posłoneczne lub pozapalne, mogą stanowić duży problem estetyczny. W ich zwalczaniu stosuje się różne strategie terapeutyczne: pielęgnację preparatami kosmetycznymi przeznaczonymi do użytku domowego, peelingi medyczne i procedury odbarwiające, a także leczenie zabiegowe, w tym laseroterapię, rzadziej krioterapię.

Mechanizm powstawania przebarwień

Zaburzenia barwnikowe spowodowane są zaburzeniami syntezy i dystrybucji melanimy w skórze. Melanina syntetyzowana jest w melanocytach, które stanowią 3% komórek naskórka. Miejscem występowania melanocytów w skórze jest warstwa podstawna i stąd komórki te przekazują barwnik keratynocytom. Dzieje się tak na drodze fuzji błon obu komórek i przekazywania melanosomów do keratynocytu.

W skórze człowieka występują dwa podstawowe typy melanimy: czarno-brązowa eumelanina i żółto-czerwona feomelanina. Eumelanina, która dominuje u osób ciemnoskórych, daje dobre zabezpieczenie przed promieniowaniem UVB. Osoby o jasnej karnacji mają duże ilości feomelaniny i ograniczoną zdolność do wytwarzania eumelaniny. Zawartość tych dwóch pigmentów w skórze danej osoby zależy od przynależności raso-

wej, ekspozycji na UV oraz od stanu hormonalnego.

Głównym zadaniem melanimy, poza działaniem antyrodnikowym, jest ochrona skóry przed niekorzystnym wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV)^[1]. Melanina absorbuje promieniowanie ultrafioletowe i powoduje zamianę związanej z nim energii na ciepło.

Prócz melanimy na barwę skóry wpływają także inne barwniki endogenne. W stanach patologicznych kolor skóry może być modulowany przez obecność methemoglobiny, hemosyderyny czy barwników żółciowych.

W powstawaniu przebarwień odgrywają rolę następujące procesy:

1. nadreaktywność prawidłowych melanocytów (ze wzrostem ich liczby lub bez) związana ze zwiększeniem produkcji melanosomów i ich transferu do keratynocytów,

- zmniejszona degradacja melaniny przez keratynocyty i makrofagi.

Ze względu na lokalizację przebarwienia dzielimy na naskórkowe, skórne, mieszane (skórno-naskórkowe). Głębokość lokalizacji przebarwień umożliwia badanie lampą Wooda, dzięki której w przypadku przebarwień naskórkowych można zaobserwować wyraźny kontrast pomiędzy przebarwieniem a skórą niezmienną. Przebarwienia skórne nie dają wyraźnego kontrastu we wspomnianym badaniu. Najlepiej na terapię odpowiadają przebarwienia zlokalizowane w naskórku.

Leczenie zachowawcze zmian przebarwieniowych

Kosmetyki przeznaczone do walki z przebarwieniami zawierają substancje o działaniu profilaktycznym (najczęściej substancje hamujące melanogenezę) oraz związki o działaniu „naprawczym” (złuszczające i przyspieszające odnowę skóry).

Hamowanie melanogenezy to ograniczanie bodźców stymulujących aktywność melanocytów. Zakłada ona ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym, a także wpływanie na procesy enzymatyczne, głównie na aktywność tyrozynazy. Zmniejszanie melanogenezy odbywa się również na drodze ograniczenia transportu melanosomów w obrębie melanocyta oraz do keratynocytów, a także przez modyfikację rozmieszczenia melanosomów w keratynocytach.

Substancje „naprawcze” przyspieszają usuwanie bogatych w melaninę keratynocytów, zwiększają degradację melanosomów w warstwie rogowej oraz przyspieszają złuszczenie naskórka. Ten ostatni proces wzmacnia przenikanie do skóry czynników o działaniu rozjaśniającym.

Inhibitory tyrozynazy

1) Hydrochinon i jego pochodne

Hydrochinon jest związkiem będącym pochodną fenolu, szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie. W naturze występuje zarówno w stanie wolnym, jak i w postaci beta-glukozydu, znanego jako arbutyna. Hydrochinon uznawany jest za jeden z najbardziej skutecznych związków o działaniu wybielającym. W wyrobach kosmetycznych jest stosowany od 1936 roku, zaś jako czynnik depigmentacyjny – od 50 lat. Hydrochinon blokuje tyrozynazę. W preparatach kosmetycznych występuje w stężeniach 2-4%, jednak wyższe stężenia hydrochinonu mogą powodować występowanie podrażnień.

Poważnym efektem ubocznym działania hydrochinonu może być ochronoza, czyli lokalne występowanie przebarwień, zmian rumieniowych i grudkowych w okolicach ekspozowanych na promieniowanie ultrafioletowe.

Jednak najważniejsze zastrzeżenia dotyczą potencjalnego działania kancerogennego – obserwowano uszkodzenia DNA w warunkach hodowli komórkowych oraz w eksperymentach na modelach zwierzęcych. Jest sprawą dyskusyjną, czy stosowanie hydrochinonu powinno być tak ograniczone (od 2001 roku w krajach UE zakazano jego stosowania w preparatach kosmetycznych), gdyż we wspomnianych badaniach hydrochinon nie był aplikowany na skórę, a parenteralnie lub doustnie. W wielu krajach hydrochinon jest nadal stosowany, zarówno samodzielnie, jak i w preparatach złożonych.

Arbutyna, czyli beta-glikozyd hydrochinonu, jest jednym z najszerzej stosowanych na świecie związków depigmentujących. Związek zmniejsza aktywność tyrozynazy na zasadzie kompetycyjnej. W badaniach na hodowlach melanocytów wykazano jej dawkozależną skuteczność^[3]. Arbutyna hamuje dojrzewanie

melanosomów i jest mniej dla nich toksyczna niż hydrochinon. Mimo że preparaty z większym stężeniem arbutyny mogą cechować się większą skutecznością, niekiedy, paradoksalnie, wywoływały zmiany przebarwieniowe.

Deoksyarbutyna to syntetyczna pochodna arbutyny. Związek ten zmniejszał ekspresję tyrozynazy, wykazując dobre właściwości depigmentacyjne i rozjaśniające^[4].

2) NCAP

NCAP (N-acetyl-4-S-cysteaminyphenol) to związek będący pochodną fenolu, który hamuje aktywność tyrozynazy. Cechuje się większą stabilnością i mniejszymi właściwościami niż hydrochinon. Efekt kliniczny można obserwować po 2-4 tygodniach terapii. W badaniach Jimbow i wsp. potwierdzono skuteczność 4-procentowego kremu zawierającego NCAP u pacjentów z ostudą^[2].

3) Kwas kojowy

Kwas kojowy wytwarzany jest przez kilka gatunków grzybów, zwłaszcza *Aspergillus*, *Acetobacter* oraz *Penicillium*. Kwas kojowy hamuje syntezę wolnej tyrozynazy, dzięki czemu działa depigmentacyjnie. Wykazuje także działanie antyrodnikowe, antybakteryjne i przeciwgrzybiczne^[5]. Związek ten jest stosowany w stężeniach 1-4%. W badaniu Lim i wsp. została wykazana skuteczność 2-proc. kwasu kojowego w żelu z kwasem glikolowym o stężeniu 10%^[6]. Skuteczność preparatów do użytku domowego obserwuje się najczęściej dopiero po 2-3 miesiący aplikacji.

4) Dekapeptyd

Dekapeptyd 12 to związek, który *in vitro* hamuje tyrozynazę 17 razy silniej niż hydrochinon bez wykazywania działania cytotoksycznego. Badanie pilotażowe Hantasha i Jimeneza wykazały 50-proc. poprawę

w zakresie przebarwień po 4 miesiącach terapii u pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli poprawą na preparat zawierający fluocinolon, hydrochinon i tretinoinę^[7].

5) Kwas glukonowy

Kwas glukonowy działa depigmentacyjnie dzięki chelatowaniu jonów miedzi niezbędnych do aktywowania tyrozynazy. Poza wybielaniem cechuje go działanie złuszczone, co w znaczący sposób zwiększa jego efektywność.

6) Kwas azelainowy

Kwas azelainowy, działając jako konkurencyjny inhibitor tyrozynazy, hamuje melanogenezę przede wszystkim w pobudzonych melanocytach. W preparatach kosmetycznych jego stężenie sięga 20%. Związek ten zmniejsza rogowacenie skóry, cechuje się także działaniem przeciwzapalnym i przeciwłojotokowym. Kwas azelainowy hamuje rozwój bakterii, m.in. *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis*. Z tego też powodu chętnie jest wykorzystywany w redukowaniu przebarwień potrądzikowych, jednak wykazywano jego skuteczność w leczeniu ostudy^[8].

7) 4-n-butylrezorcynol

Jest to związek będący pochodną rezorcyny, od dawna stosowanej w produktach kosmetycznych o działaniu przeciwtrądzikowym i złuszczone. 4-n-butylrezorcynol jako jeden z nielicznych flawonoidów cechuje się dobrą biodostępnością przy dużej zdolności do hamowania tyrozynazy i układu TRP-1 zaangażowanego w melanogenezę^[9].

W badaniu Kolbego i wsp. wykazano dużą aktywność w hamowaniu tyrozynazy komórek w warunkach *in vitro* i *in vivo*, przewyższając istotnie działanie hydrochinonu, arbutyny i kwasu kojowego^[10]. Jest warto odnotowania, że w hodowli tej zastosowano komórkę ludzką, co potwierdza skuteczność

preparatu w odniesieniu do ludzkiej tyrozynazy, co bywa specyficzne gatunkowo (w wielu badaniach stosuje się modele hodowli komórek grzybów lub bakterii). W dostępnych na rynku polskim produktach do codziennego stosowania 4-n-butylrezorcynol wpływa na melanogenezę, bez istotnej stymulacji złuszczenia skóry.

8) Witamina C

Witamina C to naturalnie występujący związek o silnych właściwościach antyoksydacyjnych. Działa hamująco na melanogenezę na kilku poziomach: rozkłada prekursor melaniny, wchodzi w reakcję z jonami miedzi niezbędnymi w procesie aktywacji tyrozynazy, zmniejsza aktywność tyrozynazy^[11].

Skuteczność witaminy C w leczeniu ostudy pod postacią 5-proc. kremu porównano z działaniem 4-proc. hydrochinonu. Skuteczność preparatu z witaminą C była niższa niż preparatu z hydrochinonem (63% vs 93%), jednak działania niepożądane odnotowano u 6% osób stosujących preparat z wit. C, a w drugiej grupie u 69% badanych^[12].

W przemyśle kosmetycznym dąży się do stosowania stabilnych pochodnych witaminy C, jak palmitynian askorbylu i MAP (askorbylofosforan magnezu). Obserwowano wyraźne działanie rozjaśniające preparatu z 10-proc. MAP^[13], jednak większość produktów zawiera MAP w stężeniu nie większym niż 1%.

Składniki o innym (mieszanym) mechanizmie działania

1) Retinoidy

Retinoidy, będące pochodnymi witaminy A, są stosowane od wielu lat w leczeniu ostudy i przebarwień pozapalnych. Związki te działają na zasadzie inhibicji tyrozynazy oraz TRP-1 i TRP-2 – białek związanych z tyrozynazą. Retinoidy regulują transfer melanosomów oraz przyspieszają złuszczenie powierzchniowych warstw naskórka. W trakcie

dłuższych okresów stosowania retinoidy zmniejszają zawartość melaniny w skórze. Przy długotrwałym, 40-tygodniowym stosowaniu tretinoiny u 38 pacjentów, Griffiths i wsp. obserwowali 68-proc. poprawę^[14].

Klasyczna formuła Klingmana, stosowana przed laty do terapii przebarwień, łączyła retinoidy, hydrochinon i glikokortykosteroidy. Retinoidy zmniejszały atrofię skóry wywołanej przez glikokortykosteroidy oraz poprawiały wchłanianie hydrochinonu. Z uwagi na działania niepożądane tzw. preparaty potrójne powinny być stosowane z dużą ostrożnością w leczeniu przebarwień.

2) Wyciągi roślinne

Często stosowanymi składnikami preparatów depigmentacyjnych są również ekstrakty roślinne, których działanie nie jest związane z obecnością hydrochinonu. Skuteczność lukrecji związana jest z obecnością

występujących w nim izoflawonoidów, szczególnie glabrydyny będącej silnym inhibitorem tyrozynazy^[15]. Innym źródłem inhibitorów tyrozynazy, m.in. oksyresweratrolu, są korzenie morwy. Wiele roślin (ananas, papaja) jest stosowanych z uwagi na zawartość enzymów proteolitycznych, w mniejszym stopniu – kwasów owocowych. Do preparatów depigmentujących dodaje się wyciągi z orchidei, aloesu, sosny nadmorskiej, zielonej herbaty, morwy białej^[16-17].

W badaniach Hwang i wsp. wykazano, że wyciągi z derenia zwyczajnego, derenia japońskiego, morwy papierowej i sosny gęstokwiatowej także hamują depigmentację przez hamowanie L-dopy^[18].

3) Niacynamid

Niacynamid, czyli amidowa postać witaminy B₃, hamuje transfer melanosomów do

keratynocytów na drodze PAR-2-zależej. Wykazano jego skuteczność w redukowaniu przebarwień i uzyskiwaniu rozjaśnienia skóry przy stosowaniu 2-proc. kremu przez okres 4 tygodni^[19]. Przy stosowaniu preparatów z niacynamidem należy brać pod uwagę zjawisko wygasania skuteczności po osiągnięciu określonego poziomu rozjaśnienia skóry.

Rozjaśniacze optyczne

Substancje z tej grupy to często związki fluorescencyjne, które absorbują niewidzialne światło promieniowania ultrafioletowego, a następnie emitują je jako rozproszone światło widzialne. Pozwala to na osiągnięcie efektu oświetlenia skóry, co kamufluje przebarwienia. Do tych substancji niekiedy dodaje się tzw. pigmenty funkcjonalne, np. silikon pokryty dwutlenkiem tytanu i trójtlenkiem żelaza, których kuliste cząsteczki pozwalają na odbijanie i rozproszenie światła. Pozwala to osiągnąć dodatkowy efekt optycznego zmniejszenia defektów zabarwienia skóry^[20].

Podsumowanie

W związku z dużą częstością występowania przebarwień istnieje znaczne zapo-

trzebowanie na związki depigmentujące. Substancje te wpływają modulująco na kluczowe etapy melanogenezy. Z powodu ograniczeń w stosowaniu hydrochinonu w Europie poszukuje się alternatywnych substancji, w tym związków pochodzenia naturalnego.

W pielęgnacji skóry z tendencją do przebarwień najkorzystniejsze jest stosowanie kosmetyków zawierających kilka składników o różnych mechanizmach działania w połączeniu ze skuteczną fotoprotekcją. Należy także informować pacjentów o zasadności unikania zachowań sprzyjających występowaniu przebarwień (ekspozycje na promieniowanie słoneczne kojarzone z przyjmowaniem leków, dodatków spożywczych o potencjale fototoksycznym). Prócz fotoprotekcji warto polecać pacjentom codzienne stosowanie kosmetyków depigmentacyjnych, niekiedy w połączeniu preparatami zawierającymi retinoidy lub kwas azelainowy. Najczęściej są one dobrze tolerowane, ale ich skuteczność może być ograniczona. W takim przypadku poprawę można osiągnąć, wdrażając postępowanie zabiegowe (peelingi, produkty odbarwiające typu Cosmelan czy Dermamelan), które w opornych przypadkach warto uzupełnić laseroterapią. Ogólne stosowanie retinoidów także daje efekt

redukcji przebarwień, jednak z uwagi na profil bezpieczeństwa obecność samych przebarwień bardzo rzadko jest jedynym wskazaniem do rozpoczęcia terapii.

Piśmiennictwo:

1. Brenner M., Hearing V.J.: The protective role of melanin against UV damage in human skin. *PhotochemPhotobiol.* 2008 May-Jun;84(3):539-49.
2. Jimbow K. N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. *Arch Dermatol* 1991;127:1528-34.
3. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: Mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J PharmacolExpTher* 1996;276:765-9.
4. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. Deoxy-Arbutin: A novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *ExpDermatol* 2005;14:601-8.
5. Kahn V. Effect of kojic acid on the oxidation of DL-DOPA, norepinephrine, and dopamine by mushroom tyrosinase. *Pigment Cell Res* 1995;8:234-40.
6. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *DermatolSurg* 1999;25:282-4.
7. Hantash BM, Jimenez F. A split-face, double-blind, randomized and placebo-controlled pilot evaluation of a novel oligopeptide for the treatment of recalcitrant melasma. *J Drugs Dermatol.* Aug 2009;8(8):732-5.
8. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J CosmetDermatol.* 2011 Dec;10(4):282-7.
9. Katagiri T, Okubo T, Oyobikawa M et al. Inhibitory action of 4-n-butylresorcinol on Melanogenesis and its skin whitening effect. *J Soc-CosmetChemJpn* 2001; 35: 42-49.
10. Kolbe L, Mann T, Gerwat W, Batzer J, Ahlheit S, Schemer C, Wenck H, Stäb F. 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *J EurAcad-DermatoVenereol.* 2013 Jan;27 Suppl 1:19-23.
11. Choi YK, Rho YK, Yoo KH, Lim YY, Li K, Kim BJ, et al. Effects of vitamin C vs. multivitamin on melanogenesis: Comparative study in vitro and in vivo. *Int J Dermatol* 2010;49:218-26.
12. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004;43:604-7.
13. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto K, Nishiyama S, Tagawa M, et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am AcadDermatol* 1996;34:29-33.
14. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-21.
15. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res* 1998;11:355-61.
16. Tadokoro T, Bonté F, Archambault JC, Cauchard JH, Neveu M, Ozawa K, et al. Whitening efficacy of plant extracts including orchid extracts on Japanese female skin with melasma and lentigosenilis. *J Dermatol* 2010;37:522-30.
17. Rendon MI, Gaviria JJ. Review of skin-lightening agents. *DermatolSurg* 2005;31:886-9.
18. Hwang JH, Lee BM. Inhibitory effects of plant extracts on tyrosinase, L-DOPA oxidation, and melanin synthesis. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:393-407.
19. Hakozaiki T., Minwalla L., Zhuang J., Chhoa M., Matsubara A., Miyamoto K. iwsp.: The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002;147:20-31.
20. Sikora M.: *Przemysł Kosmetyczny* 2012; 1.