

### Dermatologia

Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia doustną izotretynoiną 5

*lek. Klaudia Rubas, prof. dr hab. n. med. Joanna Maj*

Wpływ środków myjących na barierę skórą 12

*dr n. farm. Bogusław Pilarski*

Miejsce gentamycyny w leczeniu zakażeń miejscowych skóry 28

*lek. Katarzyna Podolec, lek. Monika Wołek, prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc*

Łupież pstry- diagnostyka i leczenie 50

*lek. Martyna Kamont, lek. Dominika Szkodzińska*

Światłoterapia w chorobach skóry – zastosowanie światła niebieskiego 60

*dr hab. n. med. Agnieszka Osmola – Mańkowska, lek. Aleksandra Kosmala, mgr Katarzyna Gerke,*

*prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski, prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba*

Praktyczne aspekty ochrony przeciwsłonecznej 86

*dr n. k. f. Anna Stolecka-Warzecha*

### Kosmetologia

Farmacja inspiracją kosmetyki profesjonalnej 20

*dr inż. Zbigniew Majka*

### Aparatura i technika

Lasery pikosekundowe do usuwania tatuaży i efektów fotostarzenia skóry 34

*mgr Marek Mindak*

Efektywne usuwanie zmian naczyniowych i pigmentowych za pomocą systemów IPL 66

*lek. Karolina Stefaniak, mgr inż. Krzysztof Makarski*

### Dietetyka

Składniki suplementów diety wspomagające terapię: polifenole z magnolii,  
kwas  $\alpha$ -liponowy i  $\gamma$ -linolenowy 54

*dr hab. n. chem, prof. zw. n. farm Iwona Wawer*

### Medycyna estetyczna

System regeneracji macierzy pozakomórkowej skóry – Sunekos® 72

*lek. Krystyna Pawełczyk-Pala, stud. med. Paulina Pala*

Analiza skuteczności terapii łączonej mikronakłuwania RF z fototerapią LED 78

*lek. Krzysztof Marosz*



lek. Klaudia Rubas  
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek  
Szepietowski

## Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia doustną izotretynoiną

**Doustna izotretynoina wprowadzona do leczenia w latach 80-tych ubiegłego wieku zrewolucjonizowała leczenie trądziku zwyczajnego. Do dziś pozostaje najbardziej skuteczną ze wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych w tej chorobie. Takie leczenie należy rozważyć w ciężkich postaciach trądziku, a także tych, które nie odpowiadają na inne dostępne formy leczenia. Izotretynoina działa na cztery podstawowe czynniki patogenetyczne w trądziku zwyczajnym: zmniejsza sekrecję łoju, formowanie się zaskórników, rozwój stanu zapalnego, a także kolonizację jednostki włosowo-łojowej przez *Propionibacterium acnes*<sup>[1,2]</sup>. Monitorowanie przebiegu leczenia jest niezbędnym warunkiem gwarantującym bezpieczeństwo w czasie terapii doustną izotretynoiną.**

Bazując na aktualnym konsensusie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczącego trądziku zwyczajnego z 2012 roku, najbardziej optymalne dawki izotretynoiny to 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę. Terapię zaczyna się od dawki 0,5 mg/kg m.c./dobę zwiększając ją stopniowo w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie i występowania działań niepożądanych<sup>[1]</sup>. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, a także Dyrektywa Europejskiej Agencji Lekowej (ang. *European Medicines Agency* – EMA) zaleca osiągnięcie dawki kumulacyjnej, która została ustalona na poziomie 120–150 mg/kg m.c. na jeden cykl leczenia. Skuteczność dawek

kumulacyjnych w odniesieniu do osiągnięcia trwałej remisji poddawana jest obecnie dyskusji. Analizując dostępne publikacje obserwuje się trend w kierunku stosowania niższych dawek dobowych i dostosowywania czasu terapii do uzyskanych efektów<sup>[3]</sup>. W pojedynczych badaniach wykazano, że ani dawka dobową, ani dawka kumulacyjna nie miały wpływu na częstość występowania nawrotów choroby u pacjentów z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu zmian, leczonych różnymi dawkami izotretynoiny, pod warunkiem, że kontynuowano leczenie co najmniej dwa miesiące lub dłużej po osiągnięciu zupełnego ustąpienia zmian trądzikowych<sup>[3,4]</sup>.

Niezależnie od przyjętego schematu leczenia, w trakcie terapii izotretynoiną należy pacjenta monitorować. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku, terapia izotretynoiną wymaga także prowadzenia diagnostyki laboratoryjnej. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia izotretynoiną działania niepożądane są zgłaszane częściej niż w przypadku leczenia trądziku doustnymi antybiotykami<sup>[6]</sup>. Większość częstych działań niepożądanych izotretynoiny jest dobrze tolerowana, zależna od dawki i odwracalna np. zapalenie czerwieni wargowej, wyprysk, bóle mięśniowe, krwawienia z nosa, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Mogą także wystąpić bóle głowy oraz zwiększona podatność na infekcje<sup>[7]</sup>. Najistotniejsze działanie niepożądane izotretynoiny stanowi teratogenność. Do ciężkich działań niepożądanych izotretynoiny, występujących bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 tysięcy pacjentów), lub których częstości nie udało się ustalić na podstawie dostępnych badań należy zapalenie trzustki, rumień wielopostaciowy, toksyczno-rozplywna martwica naskórka. W analizie randomizowanych badań kontrolnych działania niepożądane, stanowiące przyczynę odstawienia leku, występowały u ok. 3,2% leczonych<sup>[6]</sup>. Przyczyną rezygnacji z terapii były w tych przypadkach: ciężkie zapalenie czerwieni wargowej, nasilona suchość skóry, silne zaostrzenie trądzikowych zmian skórnych, wzrost stężenia enzymów wątrobowych oraz wystąpienie nastroju depresyjnego<sup>[6]</sup>.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym izotretynoiny jest jej teratogenność. Szacuje się, że ok. 50% cięż w trakcie leczenia doustną izotretynoiną ulega spontanicznemu poronieniu, w 25% dochodzi do poważnych wad sercowo-naczyniowych i wad układu kostno-stawowego płodu<sup>[2]</sup>. Dlatego najważniejszym badaniem, jakie należy bezwzględnie wykonać u pacjentek w wieku rozrodczym, przed włączeniem izotretynoi-

ny jest test ciążowy z moczu lub surowicy (oznaczenie poziomu  $\beta$ -HCG)<sup>[1]</sup>. Pacjentka przed leczeniem powinna także podpisać dokument, w którym oświadcza, że nie jest w ciąży, a także, że przez cały okres leczenia i przynajmniej miesiąc od jego zakończenia nie zajdzie w ciążę i że będzie stosować skuteczną antykoncepcję, co jest zgodne z zaleceniami dyrektywy europejskiej EMEA/CPMP/2811/03 oraz z zaleceniami Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych<sup>[1]</sup>. W Stanach Zjednoczonych kontrola zapobiegania ciąży w czasie terapii izotretynoiną odbywa się przez obligatoryjny program iPLEDGE, wprowadzony w 2006 roku (<https://www.ipledgeprogram.com>)<sup>[7,8]</sup>. Skuteczność tego rozwiązania jest jednak kwestionowana, gdyż częstość ciąż pacjentek leczonych izotretynoiną nie zmniejszyła się znacząco od czasu wprowadzenia tego programu<sup>[2,7]</sup>. Wydaje się więc, że najistotniejszą kwestią jest wytłumaczenie pacjentce, czym w istocie jest teratogenność i z jakiego powodu nie wolno podejmować leczenia izotretynoiną w ciąży ani zająć w ciążę podczas terapii i miesiąc po jej zakończeniu.

Amerykańska Akademia Dermatologii (AAD - American Academy of Dermatology) nie określa jednolitych wytycznych co do wykonywanych badań i ich częstotliwości w trakcie stosowania izotretynoiny. W konsensusie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego na temat leczenia trądziku zaleca się wykonywanie morfologii, stężenia transaminaz i lipidogramu przed terapią oraz po miesiącu trwania terapii<sup>[1]</sup>. Następnie, przy braku istotnych odchyleń, można wykonywać je co 3 miesiące przez cały okres leczenia. Przy stwierdzeniu odchyleń od normy monitorowanie należy prowadzić odpowiednio częściej<sup>[1]</sup>.

Część najnowszych badań kwestionuje potrzebę comiesięcznych badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych standardowymi dawkami izotretynoiny<sup>[9]</sup>. Z prowadzonych meta-analiz (w latach 1960-2013) wynika,

że comiesięczne monitorowanie pacjentów zażywających izotretynoinę jest niepotrzebne<sup>[9]</sup>. Zamiast tego sugeruje się wykonywanie badań (lipidogram i badanie poziomu aminotransferaz) przed rozpoczęciem leczenia a następnie po 2 miesiącach terapii<sup>[8,9]</sup>. Jeśli wyniki tych badań są prawidłowe, nie ma konieczności ich powtarzania w kolejnych miesiącach trwania terapii<sup>[9]</sup>. Najbezpieczniejszą alternatywą wydają się jednak zalecenia producentów, nakazujące kontrolę aktywności enzymów wątrobowych i stężenia lipidów w surowicy krwi przed leczeniem, po upływie 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia a następnie co 3 miesiące. U pacjentów z cukrzycą, otyłych, u alkoholików lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu lipidów, leczonych izotretynoiną, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężeń lipidów i (lub) stężenia glukozy we krwi. Tak samo w szczególnych okolicznościach takich jak: choroby wątroby, zażywanie przez pacjenta leków hepatotoksycznych czy zespół metaboliczny, badania kontrolne należy wykonywać częściej<sup>[6]</sup>. Rutynowa kontrola morfologii nie jest rekomendowana ani przez producentów, ani w cytowanym piśmiennictwie<sup>[9]</sup>. Takie podejście do monitorowania jest bezpieczne i wystarczające, a ponadto zmniejsza koszty związane z prowadzonym leczeniem oraz niepokój pacjenta związany z częstym pobieraniem krwi<sup>[8,9]</sup>.

Pacjenta przed leczeniem należy poinformować, że wpływ izotretynoiny na parametry wątrobowe czy zmiany w lipidogramie jest przejściowy i odwracalny po zaprzestaniu leczenia<sup>[1,2]</sup>. Wskazaniem do przerywania terapii jest wzrost transaminaz powyżej 3-krotnej wartości normy. W takiej sytuacji oznacza się poziom enzymów wątrobowych po miesiącu od zaprzestania leczenia i jeśli ulegną one normalizacji, można włączyć ponownie leczenie zaczynając od niższych dawek izotretynoiny<sup>[1]</sup>. Wskazaniem do odstawienia izotretynoiny jest także jednoczesny wzrost stę-

żenia cholesterolu powyżej 300 mg/dl i trójglicerydów powyżej 500 mg/dl. Według innych źródeł cholesterol w stężeniu nawet powyżej 500 mg/dl nie jest jeszcze przeciwskazaniem do dalszego leczenia, a kurację należy przerwać, jeśli trójglicerydemia na czczo osiągnie wartość 800 mg/dl<sup>[1]</sup>. Należy pamiętać, że wysoka hipertrójglicerydemia może indukować zapalenie trzustki, dlatego w takich sytuacjach konieczna jest modyfikacja diety oraz rozważenie włączenia fibratów<sup>[1]</sup>.

W szczególnych stanach chorobowych jak np. podejrzenie cukrzycy należy zlecić wykonanie badania stężenia glukozy na czczo z surowicy krwi. Przy podejrzeniu niskorosłości lub u pacjentów leczonych z powodu niskiego wzrostu należy zalecić badanie fosfatazy zasadowej, a u pacjentów aktywnych fizycznie należy rozważyć wykonanie badania fosfokinazy kreatyninowej (CPK)<sup>[1]</sup>.

Część pacjentów może przejawiać niepokojenie doniesieniami na temat indukowania przez izotretynoinę depresji. Należy pamiętać, że sam trądzik może być przyczyną obniżenia nastroju, niskiej samooceny czy depresji. W badaniach przekrojowych, opierających się na kwestionariuszach wykazano, że u nastolatków ze znacznie nasilonym trądzikiem stwierdza się zwiększone ryzyko występowania problemów natury psychologicznej (w tym zgłaszane myśli samobójcze) niż u grupy nastolatków z niewielkim trądzikiem lub bez zmian trądzikowych<sup>[10]</sup>. Potencjalny związek między terapią izotretynoiną a występowaniem depresji jest niejasny, a w dostępnej literaturze są sprzeczne doniesienia. Mimo, że kilka badań wykazało związek między stosowaniem izotretynoiny a zaostrzeniem depresji<sup>[11,12]</sup>, to jednak dostępne metaanalizy prowadzone przez Huang i współpracowników nie potwierdziły takiej zależności<sup>[13]</sup>. Co więcej w wielu badaniach wykazano związek z poprawą jakości życia, zmniejszeniem objawów lęku i depresji na skutek leczenia izotretynoiną<sup>[14,15]</sup>. Mimo to ze

względu na pojedyncze doniesienia o zaostrzeniu depresji warto pytać o ten aspekt zdrowia pacjenta przed włączeniem leczenia (wcześniejsze epizody depresji, występowanie myśli samobójczych) oraz w trakcie wizyt kontrolnych w czasie leczenia<sup>[10,16]</sup>.

Pacjenta należy przestrzec przed jednoczesnym stosowaniem doustnej izotretynoiny z preparatami witaminy A, gdyż takie działanie może prowadzić do niebezpiecznej w skutkach hiperwitaminozy A. Warto także wspomnieć o interakcjach izotretynoiny z tetracyklinami, skutkującymi ryzykiem wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Lekarz musi także zachować ostrożność podczas równoległego stosowania izotretynoiny z fenytyną i metotreksatem.

Pacjent w czasie terapii powinien powstrzymać się od spożywania alkoholu, ze względu na możliwość potęgowania wzrostu stężenia transaminaz. Istnieją pojedyncze doniesienia o zmniejszeniu działania izotretynoiny przez spożywanie alkoholu<sup>[17]</sup>.

Na zakończenie warto także wspomnieć o zaleceniach dla pacjenta. W trakcie leczenia doustną izotretynoyną nie zaleca się stosowania terapii miejscowej, gdyż może ona nasilić działania niepożądane takie jak suchość czy stany zapalne skóry. Pacjentowi można zalecić emolienty do stosowania na skórę z pominięciem miejsc, gdzie uprzednio występowały zmiany trądzikowe. W związku z wysychaniem śluzówek należy unikać stosowania soczewek kontaktowych (zastąpić je soczewkami dla pacjentów z zespołem suchego oka) oraz zalecać stosowanie sztucznych łez. Ponadto w czasie stosowania izotretynoiny pacjent powinien zrezygnować z wykonywania peelingów mechanicznych i chemicznych oraz z zabiegów laserowych do pół roku po skończonej terapii.

Ponadto należy stwierdzić, że pacjenci czasami obawiają się terapii izotretynoyną, opierając swoją wiedzę o leku na niepew-

nych źródłach internetowych, forach, czy źródłach nienaukowych. Doświadczony dermatolog powinien przeprowadzić z pacjentem wyczerpującą rozmowę, nakreślając mu przebieg planowanej terapii, opisać badania, które trzeba będzie wykonywać, a także możliwe działania niepożądane leku. W ten sposób współpraca lekarz – pacjent będzie przebiegać lepiej, co jest niezwykle istotne w trakcie leczenia izotretynoyną doustną. Prawidłowo przeprowadzona terapia i właściwe monitorowanie pacjenta są warunkiem niezbędnym do skutecznego i bezpiecznego leczenia trądziku zwyczajnego tym lekiem.

#### Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J.I., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langer A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł., Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012; 99, 649–673.
2. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1435–1442.
3. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016 May;55:18–23.
4. Faghihi G, Fard N., Motamedi N. Comparing the Efficacy of Low Dose and Conventional Dose of Oral Isotretinoin in Treatment of Moderate and Severe Acne Vulgaris *J Res Pharm Pract* 2017; 6: 233–238.
5. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1094–8.
6. Vallerand JA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB. Br J Dermatol. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. 2018 Jan;178(1):76–85.
7. Hobson JG, Cunningham MJ, Lesiak K, Lester EB, Tegeder AR, Zeek E, Hugh JM, Lin JH J Isotretinoin Monitoring Trends: A National Survey of Dermatologists. *Drugs Dermatol*. 2017 1;16:557–564.
8. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152:35–44.
9. Hansen T.J., Lucking S.M. Miller J.J, Kirby, J.S., Thiboutot D, Zaenglein, A.L. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:323–8.
10. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:363–370.
12. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 ;45:515–519.
13. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Berard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 526–532.
14. Huang YC., Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1068.
15. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009;36: 255–261.
16. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009; 48: 41–46.
17. Ludot M., Mouchabac S., and Ferreri F Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015 Jun 22; 5(2): 222–227.
18. Soria C., Allegue F., Galiana J., Ledo A.: Decreased isotretinoin efficacy during acute alcohol intake. *Dermatologia* 1991, 182, 203.

dr n. farm. Bogusław Pilarski

Cerko Sp. z o.o. Sp. k.

## Wpływ środków myjących na barierę skórą

**Najczęściej występującymi dolegliwościami dermatologicznymi są podrażnienia oraz suchość skóry. Ich przyczyny mogą być zarówno endogenne, jak i egzogenne. Powody tych problemów mogą mieć różne podłoże. Pierwszym z nich może być częsty kontakt skóry z detergentami, np. w związku z wykonywaną pracą, ale również co mniej oczywiste, podrażnienia i suchość mogą być wywoływane przez surfaktanty, powszechnie występujące w środowisku człowieka.**

Przyczyną problemów dermatologicznych są nie tylko zabiegi higieniczne (mycie ciała, twarzy, rąk, włosów), ale i kontakt z detergentami obecnymi w środkach chemii gospodarczej (środki utrzymania czystości w domu i środowisku pracy). Z tego względu pewne grupy zawodowe są szczególnie narażone na kontakt z detergentami. Zrozumienie interakcji skóra–bariera skóra–surfaktant oraz konsekwencje kliniczne tych zjawisk wydają się być bardzo ważne z punktu widzenia patologii skóry. Poza oczekiwanym efektem mycia skóry (zabieg higieniczny) spodziewać się należy także działań niepożądanych wywoływanych przez surfaktanty. Do działań takich należą: naruszenie struktury SC (łac. *stratum corneum*), wypłukiwanie lipidów oraz białek, jak również wbudowywanie się surfaktantów w struktury warstwy rogowej. Niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie aktualnej wiedzy w zakresie interakcji skóra–bariera skóra–surfaktant w ujęciu molekularnym. Wiele uwagi autor artykułu poświęca bezpieczeństwu stosowanych surfaktantów w produktach myjących i w sposób przystępny stara się poka-

zać interakcje bariera skóra/surfaktant. To trudne zagadnienie, ale warto poznać ich mechanizmy, aby jeszcze lepiej planować proces terapeutyczny w rozumieniu lekiemolient – produkt do mycia.

### Krótką historia

Historia wytwarzania mydła sięga 2800 r. p.n.e., kiedy to Babilończycy pozyskiwali mydło z tłuszczów poddawanych gotowaniu z popiołem, który zapewniał środowisko alkaliczne. Podobnie Egipcjanie 1500 lat p.n.e. czy Fenicjanie 600 lat p.n.e. wytwarzali mydła z tłuszczów roślinnych. W czasach nowożytnych zaczęto powszechnie produkować mydła z oliwy z oliwek, ze względu na bardzo dużą dostępność tego surowca. W Europie mydlarstwo ustabilizowało się jako rzemiosło około VII w. n.e., w związku z szeroką dostępnością oliwy z oliwek we Włoszech, Francji i Hiszpanii, gdzie powstały centra produkcji. Najslawniejsze stało się mydło *Savon de Marseille* z Francji, zawierające mieszkankę 72% oliwy, oleju kokosowego i palmowego. W 1688 r. Ludwik XIV wydał





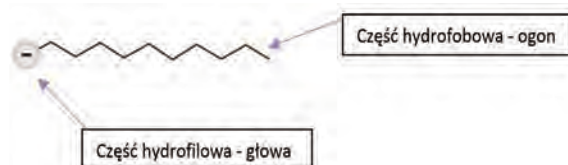
Ryc. 1. Postępy w technologii wytwarzania środków myjących na przestrzeni wieków<sup>[1]</sup>.

dekret, w którym (już wtedy!) zabronił używania tłuszczów zwierzęcych, barwników i zapachów w produkcji tego mydła. Bez względu na surowce wówczas wykorzystywane dzisiaj wiemy, że były to klasyczne środki myjące zawierające surfaktant anionowo czynny, czyli sól kwasu tłuszczowego z metalem alkalicznym ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ). Przełom w technologii wytwarzania mydeł nastąpił na początku XX w., kiedy to w roku 1916 po raz pierwszy otrzymano syndet (syntetyczny detergent). Odkrycie to było konsekwencją braku tłuszczów zwierzęcych w czasie I wojny światowej.

Obecnie coraz więcej prac badawczych w zakresie pozyskiwania surfaktantów dotyczy surfaktantów na bazie aminokwasów oraz surfaktantów geminalnych (wielofunkcyjnych). Nowe surfaktanty, jak również substancje pomocnicze, przyczyniają się do tworzenia coraz lepszych preparatów do mycia twarzy, ciała i włosów.

### Surfaktanty – definicja i podział

Surfaktanty (ang. *surface active compounds* – SAC) są związkami organicznymi powierzchniowo czynnymi, wszechobecnymi w środowisku człowieka. Ich wykorzystanie



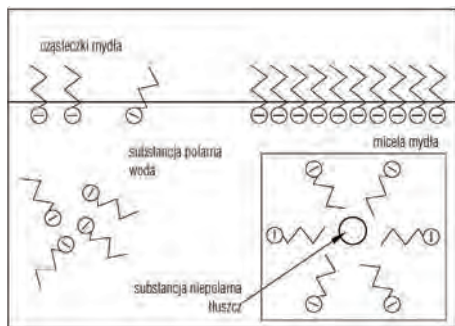
Ryc. 2. Wzór ogólny surfaktantu anionowo czynnego.

jest coraz szersze, a zastosowania determinuje budowa chemiczna oraz właściwości fizyko-chemiczne, użytkowe czy też biologiczne.

Obserwowana wysoka dynamika wzrostu produkcji i sprzedaży surfaktantów w Polsce i na świecie wynika z faktu, że surfaktanty są obecne w wielu grupach wyrobów rynkowych takich jak: napoje, produkty spożywcze, środki ochrony roślin, preparaty czyszczące i piorące, a także kosmetyki, produkty higieny osobistej oraz leki. Jakość naszego życia i zdrowia jest związana z dostępnością i bezpiecznym stosowaniem surfaktantów. Aby zrozumieć istotę działania surfaktantów w procesie mycia oraz możliwe ich interakcje ze skórą zacznijmy od podziału. SAC dzielimy na cztery grupy<sup>[2,3]</sup>:

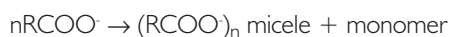
I. Anionowo czynne, w których aktywna powierzchniowo część cząsteczki obdarzona jest ładunkiem ujemnym, np. sole kwasów tłuszczowych: (stearyniany, palmityniany) o wzorze ogólnym  $\text{RCOO}^-\text{Me}^+\text{n}$  (mydła),  $\text{RSO}_3^-\text{Na}^+$  (SLS – laurylosiarczan sodu).

Amfifilowa budowa surfaktantu sprawia, że substancje o charakterze tłuszczów wiążą się z hydrofobowym ogonem surfaktantu dzięki czemu stają się rozpuszczalne. Tak powstały kompleks z łatwością daje się wypłukać wodą (proces mycia). Schematycznie można to przedstawić w sposób następujący: surfaktant w roztworze wodnym występujący jako monomer, natomiast przy wyższych stężeniach tworzy agregaty zwane micelami. Stężenie, powyżej którego powstają micelle nazywamy CMC (ang. *critical micelle concentration*).



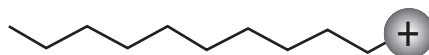
**Ryc. 3.** Tworzenie miceli oraz proces mycia środkiem z surfaktantem anionowo czynnym.

Jest ono najważniejszym parametrem opisującym surfaktant. Tworzenie miceli przez mydła oraz proces mycia można przedstawić schematycznie:



2. Kationowo czynne – aktywna powierzchnia cząsteczki posiada ładunek dodatni z uwagi na IV-rzędową strukturę soli amoniowych (Ryc. 4).

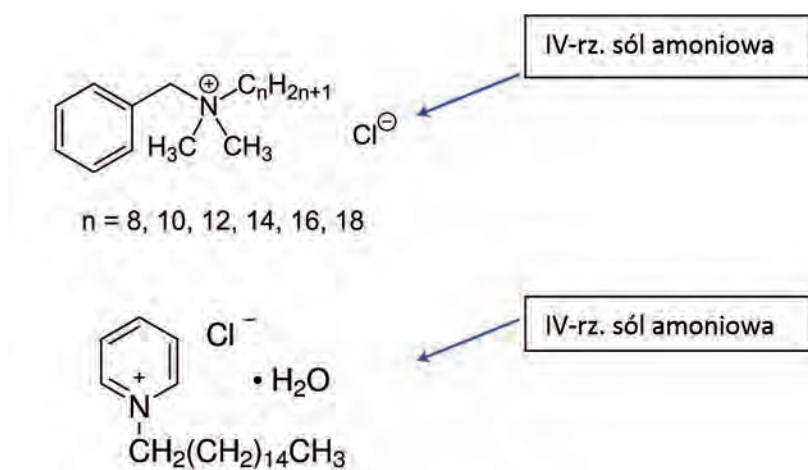
Surfaktanty te z uwagi na ładunek dodatni wykazują działanie antybakteryjne, co jest



**Ryc. 5.** Schemat surfaktantu kationowo czynnego.

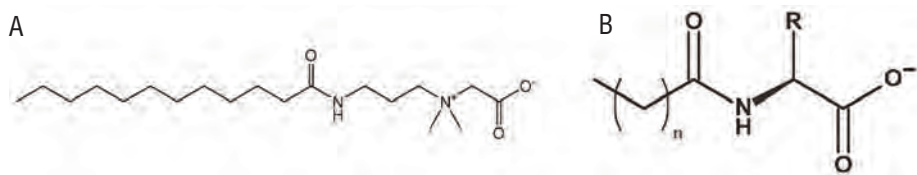
wykorzystywane do dezynfekcji, jak również mogą pełnić funkcje konserwantów. Przykładami są chlorek benzalkoniowy czy też chlorek cetylopirydyniowy, powszechnie stosowane w farmacji w stężeniach od 0,005% do nawet 1%. Niższe stężenia mają zastosowanie do odkażania błon śluzowych, natomiast wyższe do odkażania skóry, a w połączeniu z alkoholem do odkażania narzędzi i rąk. Chlorek benzalkoniowy stosowany jest również jako środek konserwujący różne postaci leku.

3. Amfoteryczne, inaczej zwane obojnaczymi (ang. *zwitterionic surfactants*) – z uwagi na ładunki: dodatni i ujemny, które obecne są w części aktywnej powierzchniowo, np. betaina kokosowa będąca pochodną glicyny. Najnowszą grupę surfaktantów stanowią surfaktanty na bazie aminokwasów (*amino acid – based surfactants – AAS*)<sup>[4]</sup>. Mogą one występować w formie soli sodowych, potas-



**Ryc. 4.** Chlorek benzalkoniowy oraz chlorek cetylopirydyniowy w formie hydratu jako przykłady najczęściej stosowanych surfaktantów kationowo czynnych.





**Ryc. 6.** Struktury często stosowanych surfaktantów amfoterycznych: (A) betaina kokosowa, (B) ogólny wzór surfaktantu aminokwasowego.

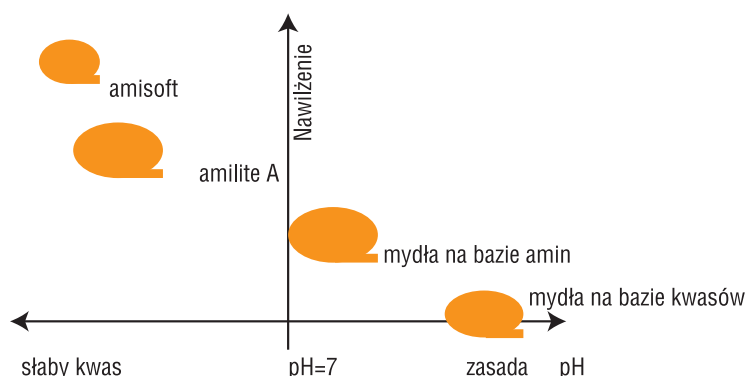
wych, w formie amidowej bądź estrów. Jednakże najczęściej stosowanymi obecnie są pochodne glicyny, alaniny oraz kwasu glutaminowego.

Jest to grupa pochodnych stanowiących składniki formulacji takich produktów jak: szampony, płyny myjące do twarzy, żele pod prysznic, mydła w płynie, płyny do demakijażu i inne produkty farmaceutyczno-kosmetyczne. Badania naukowe wskazują na korzystny profil tych SAC, które uważane są za hipoalergiczne oraz pozbawione działania komedogennego. Wykazują one silne powinowactwo do struktur białkowych, dzięki czemu przyczyniają się do zapewnienia długotrwałego komfortu i uczucia miękkości skóry. Ich pH zbliżone jest do pH skóry, mają korzystny profil nawilżający oraz redukują działanie drażniące innych surfaktantów (np. SLS) co sprawia, że są

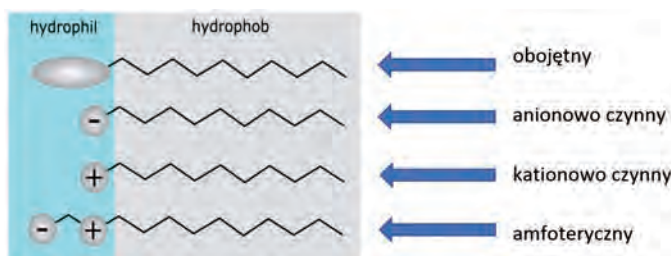
coraz częściej stosowane w produkcji wysokiej jakości preparatów do pielęgnacji skóry ciała i włosów. AAS, oprócz bardzo dobrych właściwości użytkowych, są również przyjazne dla środowiska, gdyż łatwo ulegają procesom biodegradacji.

4. Niejonowe – część aktywna powierzchniowo nie jest obdarzona ładunkiem np.  $\text{RCOOCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$  (monogliceryd kwasu tłuszczowego),  $\text{RC}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_4)_x\text{OH}$  (alkilofenol polioksyetylenowany),  $\text{R}(\text{OC}_2\text{H}_4)_x\text{OH}$  (alkohol polioksyetylenowany), polisorbaty i inne.

Najczęściej stosowanymi surfaktantami są w kolejności: surfaktanty anionowe, a następnie niejonowe. Surfaktanty kationowe są rzadziej używane z powodu ich gorszej biodegradowalności. Surfaktanty amfoteryczne ze względu na wysoki koszt są używane w zastosowaniach specjalistycznych.



**Ryc. 7.** Porównanie mydeł z surfaktantami na bazie aminokwasów.



Ryc. 8. Ogólny schemat obrazujący budowę surfaktantów i ich podział.

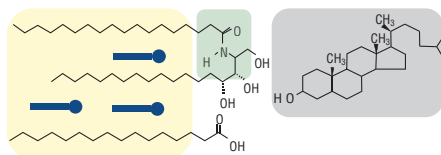
### Oddziaływania bariera skórna – surfaktant

Częstą przyczyną powstawania podrażnień są kosmetyki, w tym preparaty do mycia. Z uwagi na zakres niniejszego artykułu przedstawione zostaną najczęściej występujące działania niepożądane wywołane przez surfaktanty. Działania te mogą mieć różne nasilenie oraz zmienną częstotliwość. Bez wątpienia wystąpienie działań niepożądanych zależy od struktury surfaktantu, stężenia, w jakim został użyty w produkcie, składu kosmetyku oraz jego pH. Nie bez znaczenia jest czas ekspozycji, jak również powierzchnia ciała, na jakiej preparat był stosowany. Analizując potencjał drażniący surfaktantów należy brać pod uwagę do jakiej grupy sur-

faktant należy. Generalnie przyjęć należy, że surfaktanty anionowo czynne posiadają wyższy potencjał drażniący od surfaktantów niejonowych, amfoterycznych oraz aminokwasowych. Chcąc porównać działanie drażniące surfaktantów bardzo ważne jest, aby standaryzować procedury badawcze, w szczególności stężenia stosowanych surfaktantów, pH roztworu, czas ekspozycji i in. Poniższy diagram przedstawia potencjał drażniący surfaktantów powszechnie wykorzystywanych do wytwarzania środków myjących. Najwyższy indeks drażniący posiadają *sodium lauryl sulfate* (SLS) oraz jego sól amonowa, jako surfaktanty anionowo czynne. Działanie to można obniżyć poprzez wprowadzenie ugrupowania etoksylogowego (*sodium laureth sulfate* – SLES). Innym spo-



Ryc. 9. Porównanie działania drażniącego surfaktantów z różnych grup chemicznych w stosunku do SDS. Działanie drażniące 0,2% roztworu SDS = 100% natomiast wody -1,9%<sup>[5]</sup>.



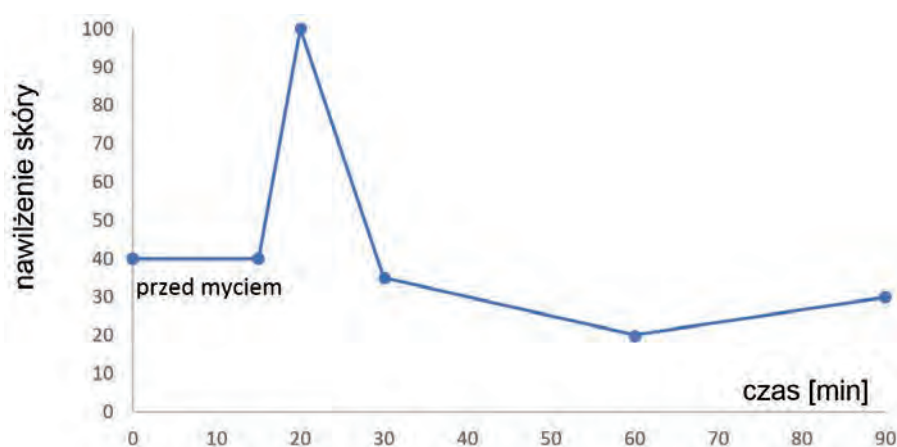
**Ryc. 10.** Model molekularny bariery skórnej: ceramid; kwas tłuszczowy: cholesterol (1:1:1) oraz miejsce oddziaływań hydrofobowych z surfaktantem S (niebieskie elementy).

sobem na obniżenie potencjału drażniącego surfaktantów anionowo czynnych jest łączenie ich z surfaktantem pomocniczym z grupy np. betain lub surfaktantem niejonowym. Znane są również zastosowania w tym celu surfaktantów na bazie aminokwasów.

Środki powierzchniowo czynne w różny sposób mogą oddziaływać na skórę. Wykazują one różnego rodzaju interakcje z lipidami oraz białkami warstwy rogowej naskórka<sup>[1,6]</sup>. Mogą przenikać przez warstwę rogową i dalej przez kolejne warstwy naskórka. W warstwie rogowej mogą oddziaływać z lipidami cementu komórkowego oraz z keratyną. W efekcie dalszej penetracji mogą powodować uszkodzenie

błon komórkowych, uwalniając prozapalne mediatory.

Z uwagi na podobieństwo strukturalne do kwasów karboksylowych surfaktanty anionowo czynne poprzez oddziaływania hydrofobowe szczególnie intensywnie oddziałują z lipidami bariery skórnej. Wcześniej uważano, że ten rodzaj interakcji dotyczy tylko monomerów surfaktantów, obecnie przyjmuje się, że również micelle mogą penetrować głębsze warstwy skóry. Dlatego też ważnym parametrem surfaktantu z punktu widzenia potencjalnych działań niepożądanych jest CMC jako cecha danego środka powierzchniowo czynnego. Uważa się, że im wyższa wartość CMC, tym prawdopodobieństwo interakcji z lipidami oraz białkami bariery skórnej rośnie. Stwierdzono, że środki myjące, w których zasadniczym składnikiem jest surfaktant, mogą wpływać na poziom NMF (naturalnego czynnika nawilżającego) w skórze i w konsekwencji prowadzić do suchości skóry, uszkadzać barierę skórną, jak również wywoływać podrażnienie i świąd skóry. Po użyciu środka myjącego w pierwszej fazie mycia dochodzi do nawil-



**Ryc. 11.** Zmiana profilu nawilżenia skóry w czasie do 90 min po umyciu typowym środkiem myjącym (zaadoptowano na podstawie<sup>[6]</sup>).

żenia skóry a następnie obserwuje się obniżenie stopnia nawilżenia (wysuszenie skóry). Oczywiście zakres tych zmian zależy od rodzaju środka myjącego.

Oddzielnym zagadnieniem jest zjawisko alkalizacji skóry pod wpływem surfaktantów, w szczególności z grupy anionowo czynnych<sup>[7]</sup>. Mydła, których wodne roztwory mogą osiągać pH nawet powyżej 10, w znacznym stopniu zaburzają naturalne pH skóry, co może prowadzić do częstszych infekcji skóry, jak również ułatwia penetrację przezskórną alergenów. Aby minimalizować działania drażniące środków myjących, głównie mydeł alkalicznych, środków myjących z SLS, warto rozważać stosowanie po umyciu skóry emolientów, w tym emolientów aktywnych z mocznikiem. W literaturze istnieją doniesienia na temat korzyści wynikających ze stosowania emolientów jako sposobu na ograniczenie działań drażniących surfaktantów. Problem ten szczególnie dotyczy osób często myjących ręce, w tym personel medyczny.

## Podsumowanie

Niezależnie od stosowanych środków myjących należy brać pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, z uwagi na penetrację surfaktantów do skóry oraz jej struktur. Zaburzenia w poziomie lipidów, białek oraz NMF w skórze manifestują się zwykle suchością skóry, zmianami zapalnymi oraz świądem. Z tych powodów prowadzone są badania w kierunku minimalizacji opisanych objawów poprzez stosowanie nowszej generacji surfaktantów, w tym surfaktantów aminokwasowych (AAS), łączenie surfaktantów anionowo czynnych z innymi surfaktantami (ang. *cosurfactants*) w celu poprawy profilu bezpieczeństwa produktu do mycia ciała, włosów oraz twarzy. Podkreśla się zasadność stosowania terapii

emolientowej, w tym emolientów z mocznikiem. W celu utrzymania prawidłowej funkcji bariery skórnej należy podkreślić pozytywny wpływ mocznika oraz AHA ( $\alpha$ -hydroksy kwasy) na syntezę lipidów oraz ceramidów barierowych<sup>[8]</sup>.

## Piśmiennictwo:

1. Cleanising formulations that respect skin barrier integrity , R. M. Walters , G. Mao, E.T. Gunn, S. Hornby; *Dermatology Research and Practice*, 2012, 1-9.
2. Anastasiu S. Jelescu E.; Środki powierzchniowo czynne. WNT W-wa 1973.
3. Zieliński R.; *Surfaktanty. Budowa właściwości i zastosowanie*. Wydawnictwo Uniwersyteu Ekonomicznego w Poznaniu, Poznań 2009.
4. Pinheiro L, Faustino C.; Amino acid -based surfactants for biomedical application. <http://dx.doi.org/10.5772/67977>.
5. Mehling, M. Kleber, H. Hensen.; Comparative studies on the ocular and dermal irritation potential of surfactants. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 22, 27-36.
6. Ananthapadmanabhan K.P. Moore D.J. Subramanyan K. Misra M. Meyer F.; Moisturising cleanser. *Derematologic Therapy* 2014, 17, 16-25.
7. Prottey C, Ferguson T. Factors which determine the skin irritation potential of soaps and detergents. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1975; 26, 29-46.
8. Bristow I. Emollients in the care of the diabetic foot. *The Diabetic Foot Journal* 2013 16: 63–6.

dr inż. Zbigniew Majka

Dyrektor Działu Badań i Rozwoju TM Labs Sp. z o.o.  
Ekspert marki kosmetyków profesjonalnych CELLABIC

## Farmacja inspiracją kosmetyki profesjonalnej

**Połączenie idei farmaceutycznych i kosmetycznych zostało zapoczątkowane w 1961 roku przez Raymonda Reeda – założyciela Towarzystwa Chemii Kosmetycznej w USA. Reed zaproponował termin „kosmeceutyk” dla produktu pośredniego między kosmetykiem a lekiem. Ideę Reeda rozpropagował pod koniec lat 70. XX wieku Albert M. Kligman<sup>[1]</sup>. Było to efektem rozwoju kosmetologii, dermatologii i farmakologii, obejmującego zrozumienie fizjologii skóry oraz sposobów jej leczenia i pielęgnacji. Należy jednak pamiętać, że kosmeceutyki – środki kosmetyczne o działaniu leczniczym – podlegają regulacjom prawnym i normom takim, jak kosmetyki.**

Produkt kosmetyczny jest definiowany jako preparat do pielęgnacji powierzchni ciała człowieka, np. skóry, włosów czy błon śluzowych jamy ustnej, w celu ich oczyszczania, perfumowania, zmieniania wyglądu, ochrony lub utrzymania w dobrym stanie. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do leków, kosmeceutyk nie powinien wywoływać działania ogólnoustrojowego. Środki kosmetyczne poddawane są tylko testom bezpieczeństwa ich stosowania; kliniczne testy skuteczności w ich przypadku nie są wymagane. Z kolei kosmeceutyki najczęściej dedykowane są konkretnym problemom skórnym. Polecane są m.in. do pielęgnacji cer alergicznych, naczyniowych, z trądzikiem, z trądzikiem różowatym, łuszczycą, łojotokowym zapaleniem skóry itp. Ze względu na brak osobnych regulacji kosmeceutyki poddawane są krytyce. Często zdarza się, że składniki aktywne w kosmeceutykach nie mają racjonalnego uzasadnienia do stosowania<sup>[2]</sup> lub zawierają składni-

ki uczulające<sup>[3]</sup>. W wielu przypadkach słowo „kosmeceutyk” na opakowaniu jest wyłącznie „chwytym marketingowym”.

### Farmacja a kosmetyka profesjonalna

Kosmeceutyki profesjonalne są produktami projektowanymi do rozwiązywania konkretnych problemów skórnych. W ich przypadku dobór składników aktywnych oparty jest na doniesieniach z literatury. Wybierane są takie substancje, które mają potwierdzoną efektywność działania w określonym zakresie stężeń. Pozostałe składniki preparatów jak substancje pomocnicze, dobierane są ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju postaci preparatu oraz właściwości zarówno chemicznych, jak i fizykochemicznych stosowanych substancji aktywnych. Surowce pochodzenia naturalnego stosowane do produkcji kosmeceutyków pozbawione są balastu sub-

stancji nieaktywnych lub łatwo psujących się składników. Te same aspekty jakościowe dotyczą również surowców syntetycznych.

### Surowce roślinne

Cechą charakterystyczną surowców roślinnych jest ich zmienny skład chemiczny, który w znacznym stopniu uzależniony jest od warunków uprawy. Na skład ilościowy i jakościowy surowca pochodzącego z tego samego gatunku rośliny wpływa klimat, gleba, stadium rozwojowe i czynniki genetyczne, które warunkują istnienie chemotypów w obrębie jednego gatunku. Zmienność jest największym problemem przemysłu kosmetycznego, który do produkcji otrzymuje surowiec o różnej jakości. W celu przygotowania z niego gotowego preparatu konieczne jest przeprowadzenie standaryzacji zawartość jednego lub kilku kluczowych składników aktywnych. Z tego powodu w przemyśle kosmetycznym preferowane są surowce z określonego regionu i z konkretnych upraw. Standaryzacja surowców gwarantuje odpowiednią jakość oraz efektywność farmakologiczną i kosmetyczną. Standaryzowane ekstrakty są surowcami zawierającymi określone stężenia substancji aktywnych, które podczas wszystkich etapów uprawy, zbioru i procesów produkcyjnych poddawane są rygorystycznej kontroli jakości<sup>[4]</sup>. Ekstrakty roślinne powinny być także badane na zawartość popiołów (wysoka zawartość może wskazywać na zanieczyszczenie ekstraktu glebą), ale również na zawartość innych roślin, zanieczyszczeń mikrobiologicznych (szczególnie narażone na nie są surowce bogate w skrobię), pestycydów, fumigantów (tlenek etylenu, bromek metylu i fosfinę) i toksycznych metali ciężkich (ołów, kadm, rtęć, tal i arsen). Powinno się także zbadać, czy ekstrakty nie są radioaktywne i czy nie zawierają innych zanieczyszczeń np. endotoksyn czy mykotoksyn<sup>[5]</sup>.

W kosmetyce stosuje się różne metody ekstrakcji i wiele form ekstraktów roślinnych<sup>[6]</sup>. Na szczególną uwagę zasługuje metoda ekstrakcji z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym<sup>[7]</sup>. Zastosowanie temperatury otoczenia w tej metodzie ekstrakcji daje możliwość izolowania nawet bardzo wrażliwych na podwyższoną temperaturę składników surowców roślinnych takich jak olejki eteryczne. Z kolei dzięki stosowaniu dwutlenku węgla jako rozpuszczalnika, uzyskujemy czyste ekstrakty bez pozostałości rozpuszczalników organicznych. Metodę tę wykorzystuje się do ekstrakcji surowców kosmetycznych o cennych właściwościach pielęgnacyjnych i leczniczych z zielonego owsa oraz z kłączy kurkumy.

Ekstrakt z zielonego owsa uzyskany z ekstrakcji dwutlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym bogaty jest w beta-glukany i skrobię. Najcenniejszymi składnikami owsa są dihydroawenantramidy które są obecne w surowcu w stężeniach nie przekraczających kilkudziesięciu ppm. Udowodniono, że preparaty zawierające ekstrakty z owsa w znacznym stopniu obniżają stężenie kwasu arachidonowego, cytozolowej fosfolipazy A2 i TNF- $\alpha$  oraz blokują jądrowy czynnik NF- $\kappa$ B w keratynocytach. Ponadto owe ekstrakty hamują wydzielanie cytokin prozapalnych i histaminy, co jest kluczowym mechanizmem leczenia zapalnych chorób skóry. Preparaty z owsa mają także działanie zwężające naczynia krwionośne i tym samym usuwają obrzęki. Składniki te hamują również uwalnianie histaminy z komórek tucznych indukowane substancją P, a tym samym redukują świąd skóry<sup>[8]</sup>.

Równie interesującym, standaryzowanym ekstraktem jest ekstrakt z kłączy kurkumy, który także jest uzyskiwany w ekstrakcji dwutlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym. Kurkuma – ostrzyż długi (łac. *Curcuma longa*) jest rośliną należącą do rodziny imbirowatych (łac. *Zingiberaceae*), powszechnie uprawianą jako warzywo i przyprawa w krajach azjatyckich. Kłącza kurkumy są często stoso-



wanym zieleń w ajurwedyjskim, holistycznym systemie medycznym i szeroko wykorzystywanym w aplikacjach skórnych, w tym w leczeniu wrzodów, ran i stanów zapalnych. Kłącza i liście z rodzaju *Curcuma* zawierają olejki eteryczne, które można izolować za pomocą destylacji z parą wodną lub ekstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi. Głównymi składnikami frakcji olejowych są seskwiterpeny:  $\alpha$ -turmeron,  $\beta$ -turmeron i aromatyczne turmerony. Pierwszym etapem produkcji jest ekstrakcja nadkrytycznym dwutlenkiem węgla, dająca 4% – 5% oleju, którego głównymi składnikami są turmerony (około 60%). W drugim etapie następuje destylacja molekularna, która poprawia kolor oleju (od brązowego do jasnożółtego), wzbogaca turmerony, usuwa niepożądane kurkuminy i zmniejsza silny zapach, bez zmiany skuteczności produktu. Udowodniono, że frakcja wzbogacona w turmeron jest również zdolna do wzmocnienia mechanizmów ochronnych komórek przed stresem oksydacyjnym. Frakcja ta stymuluje ekspresję peroksydazy glutationowej (GPX1) i tioredoksyny (TXR) – wydajnych zmiataczy reaktywnych form tlenu<sup>[9]</sup>. Ostatnie badania naukowe wykazały, że turmerony hamują agregację płytek krwi, a także wykazują aktywność w stosunku do receptorów PPAR- $\gamma$ <sup>[10]</sup>. Wykorzystywanie w produktach kosmetycznych frakcji turmeronów z kłączy kurkumy powoduje poprawę ogólnego stanu zdrowia skóry. Poprawia jej nawilżenie, tonizację i ujędrnienie. Preparaty zawierające turmerony wykazują również działanie przeciwzmarszczkowe i poprawiają kolor skóry.

Migdałecznik arjuna (łac. *Terminalia arjuna*) jest drzewem z rodziny trzmielcowatych (łac. *Combretaceae*). Występuje w Indiach i na Sri Lance. Właściwości lecznicze arjuny znane są od starożytności w medycynie azjatyckiej. Ekstrakt z kory drzewa arjuna zawiera głównie związki trójterpenowe, takie jak kwas arjunowy, arjutenozydy I, II, III,

IV. Ponadto w wyciągu występuje arjungenina, arjumetyna, kwas oleanolowy i kwas terminowy. Składnikiem ekstraktu z migdałecznika arjuna są także związki trójterpenowe, których zawartość jest wytyczną w standaryzacji surowca handlowego. W celu ułatwienia dozowania surowca do produkcji emulsji kosmetycznych stosuje się ekstrakt handlowy, który stanowi standaryzowany roztwór suchego ekstraktu rozpuszczonego w glikolu pentylenowym. Ekstrakt z kory arjuny wzmocnia strukturę białek macierzy międzykomórkowej. Wpływa również na poprawę gęstości i elastyczności skóry. Poprzez przywrócenie bariery skórnej i zwiększenie produkcji sebum wyciąg z arjuny zmniejsza objawy suchości skóry i chroni ją przed zanieczyszczeniami i niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi. Ekstrakt z arjuny poprawia także strukturę naczyń włosowatych, co wpływa na lepsze zaopatrzenie skóry w składniki odżywcze i prawidłowy przebieg procesów odbudowy komórkowej. Wyciąg przygotowany z arjuny zmniejsza transepidermalną utratę wody oraz wpływa znacząco na przywrócenie funkcji barierowych cery. Już po 4 tygodniach stosowania skutkuje to znaczną poprawą poziomu nawilżenia skóry i zmniejszeniem problemu jej łuszczenia. Dzięki zastosowaniu ekstraktu z arjuny skóra jest bardziej gładka, a stosowanie przygotowanego z arjuny wyciągu doskonale wpływa na poprawę ogólnego wyglądu skóry<sup>[11, 12]</sup>.

Ważnym źródłem substancji aktywnych w kosmetyce jest kwiat ketmii szczawiowej (łac. *Hibiscus sabdariffa*). Jest on źródłem antocyjanów i polifenoli o działaniu przeciwrodnikowym. Kwiat ketmii szczawiowej obfituje w kwasy organiczne – kwas hibiskosowy 13–24%, kwas cytrynowy 12–20%, kwas jabłkowy 2–9% i kwas winowy 8%<sup>[13]</sup>. Ze względu na obecność w ekstrakcie hydroksykwasów i substancji o działaniu przeciwrodnikowym znajduje on zastosowanie w produkcji preparatu złuszczonego do

stosowania w zabiegach kosmetycznych przez cały rok.

Kora afrykańskiego drzewa *Enantia Chlorantha* stanowi źródło substancji aktywnych stosowanych w produkcji kosmetyków o działaniu przeciwtrądzikowym, przeciwłojotokowym i oczyszczającym skórę. Ekstrakt handlowy stanowi roztwór suchego ekstraktu w glikolu butylenowym. Ekstrakt standaryzowany jest na jatrozynę i palmatynę oraz na kwas oleanolowy. Alkaloidy takie jak jatrozyna i palmatyna działają silnie bakteriobójczo i przeciwzapalnie<sup>[14]</sup>.

Kolejnym naturalnym standaryzowanym surowcem kosmetycznym jest laktoferyna – składnik siary (łac. *colostrum*). Siara stanowi wieloskładnikową mieszaninę białek, cukrów, tłuszczów i witamin, ale ma bardzo zmienny skład, a także zawiera składniki które nie mają działania aktywnego i należy traktować je jako balast. Stosowanie czystej laktoferyny daje gwarancję efektu leczniczego i pielęgnacyjnego.

Laktoferyna jest glikoproteiną z rodziny transferyn, która wiąże żelazo. Jest białkiem monomerycznym, dodatnio naładowanym o masie cząsteczkowej 80 kDa, zbudowanym z 692 aminokwasów. Złożona jest z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zwiniętego w dwa kuliste płyty N- i C-, połączone regionem zawiasowym. Może występować w formie wolnej apo- lub związanej z jonami metali holo-. Białko to ma działanie hamujące rozwój bakterii, poprzez wiązanie żelaza bakteryjnego<sup>[15]</sup>. Laktoferyna stosowana w preparatach kosmetycznych działa gojąco, przeciwzapalnie i antyangiogennie<sup>[16]</sup>. Użycie tego składnika aktywnego do produkcji preparatów kosmetycznych skutkuje tym, iż te wykazują dużą skuteczność w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego i łuszczycy<sup>[17]</sup>. Czysta laktoferyna izolowana jest przy użyciu metod ultrafiltracji i chromatografii z udziałem żywic jonowymiennych<sup>[18, 19]</sup>.

## Surowce syntetyczne i biotechnologiczne

Czystość syntetycznych substancji aktywnych stosowanych w kosmetyce ma bardzo duże znaczenie, gdyż obecność zanieczyszczeń może powodować podrażnienia, a nawet reakcje alergiczne. Dlatego też często w kosmetyce stosowane są surowce o dużej czystości farmaceutycznej jak np. niacynamid, azeloglicyna, kwas laktobionowy czy kwas hialuronowy.

Niacynamid jest amidem kwasu nikotynowego, inaczej nazywanym witaminą PP; jest jednym z kluczowych surowców kosmetycznych o działaniu wielokierunkowym. Przyspiesza gojenie ran, działa przeciwzmarszczkowo, zmniejsza pigmentację skóry, działa przeciwzapalnie, przeciwtrądzikowo, wzmacnia także funkcje barierowe skóry<sup>[20, 21, 22]</sup>. Wybierając ten surowiec do produkcji kosmetyków należy zwrócić uwagę, czy nie zawiera śladowych ilości kwasu nikotynowego, ponieważ kwas nikotynowy wywołuje silne podrażnienie skóry charakteryzujące się zaczerwienieniem, szczypaniem i swędzeniem. Niacynamid o jakości zgodnej z wymogami farmakopealnymi nie będzie zawierał drażniącego zanieczyszczenia, ale kwas nikotynowy może powstawać już w kosmetyku na skutek hydrolizy niacynamidu. Dlatego też bardzo ważna jest stabilizacja tego składnika w recepturze kosmetycznej.

Azeloglicyna stanowi chemiczne połączenie kwasu azelainowego z najprostszym aminokwasem – glicyną. Dzięki takiej modyfikacji chemicznej uzyskano pochodną kwasu azelainowego rozpuszczalną w wodzie, a sam kwas azelainowy jest trudno rozpuszczalny w wodzie. Azeloglicyna wykazuje aktywność przeciwbakteryjną<sup>[23]</sup>, a zeloglicyna w postaci soli potasowej, w przeciwieństwie do kwasu azelainowego, jest bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie<sup>[24]</sup>. Zawartość substancji aktywnej

w preparacie handlowym jest specyfikowana w certyfikacie jakościowym.

Kwas laktobionowy to polihydroksykwask, który jest zbudowany z kwasu glukonowego i galaktozy. Jest to kwas, który nie występuje w naturze. Produkowany jest w procesach chemicznych lub biotechnologicznych z laktozy mleka krowiego. Ze względu na swoją budowę związek ten łączy w sobie jednocześnie właściwości alfahydroksykwasów z unikalnymi właściwościami pochodnych galaktozy. Galaktoza ma działanie przyspieszające proces gojenia się ran, działa obkurczająco na naczynia krwionośne, charakteryzuje się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi, hamuje aktywność metaloproteinaz, przez co zapobiega tworzeniu się zmarszczek, teleangiektazji i zwiótnieniu skóry, pobudza także syntezę kolagenu i wzmacnia mechanizmy naprawcze skóry uszkodzonej<sup>[25, 26]</sup>. Kwas laktobionowy uzyskiwany w procesach biotechnologicznych wymaga potwierdzenia czystości mikrobiologicznej, gdyż produkt skażony może wpłynąć niekorzystnie na jakość produkowanych kosmetyków.

Kwas hialuronowy jest polimerem złożonym z glukozaminy i kwasu glukuronowego. Jest on obecny jako „materiał wypełniający” w większości tkanek łącznych, gdzie pełni funkcje stabilizujące strukturę i ochronne. Ze względu na swój unikalny charakter wiskoplastyczny, biokompatybilność i nie-immunogenność stosowany jest jako uzupełnienie płynu stawowego, w chirurgii oka, jako wypełniacz do usuwania zmarszczek oraz jako składnik preparatów ułatwiających gojenie i regenerację ran chirurgicznych. Najważniejszą właściwością cząsteczek kwasu hialuronowego jest ich duża zdolność do wiązania wody. Z wiekiem poziom kwasu hialuronowego spada, co przyczynia się do starzenia skóry i tworzenia zmarszczek. Szacuje się, że u pięćdziesięciolatków ilość kwasu hialuronowego spada o połowę w porównaniu do ilości tej substancji w młodym wieku. Surowiec ten jest

powszechnie stosowany do produkcji kosmetyków. Kwas hialuronowy szczególnie ten pozyskiwany biotechnologicznie z użyciem bakterii powinien być poddany kontroli mikrobiologicznej<sup>[27]</sup>.

Palmitoiloizoleucyna jest amidową pochodną kwasu palmitynowego i naturalnego aminokwasu – izoleucyny. Substancja ta otrzymywana jest syntetycznie. Działanie tego surowca aktywnego polega na miejscowym różnicowaniu fibroblastów w adipocyty. W ten sposób uzyskuje się zwiększoną ilość podskórnej tkanki tłuszczowej. Efekt ten wykorzystywany jest w zabiegach powiększania biustu i pośladków. Za pomocą preparatów zawierających palmitoiloizoleucynę można uzyskać efekt spłycenia zmarszczek na twarzy i odmłodzenie kościстых dłoni<sup>[28]</sup>. Surowiec powinien być sprawdzony pod względem zawartości substancji aktywnej i ewentualnej pozostałości kwasu palmitynowego.

## Podsumowanie

Kosmeceutyki profesjonalne są produktami inspirowanymi praktyką farmaceutyczną. Produkty te przeznaczone są do konkretnych zabiegów kosmetycznych. Ze względu na dobór składników oraz ich stężenie efekty działania kosmeceutyków obserwowane są już po pierwszym zabiegu. Standaryzacja surowców pochodzenia naturalnego jest konieczna do uzyskiwania produktów bezpiecznych, o powtarzalnej jakości. Z kolei surowce pochodzenia naturalnego często wymagają rafinacji w celu usunięcia składników balastowych, nie mających w kosmetykach działania aktywnego. Surowce kosmetyczne otrzymywane w procesach biotechnologicznych z udziałem bakterii wymagają ścisłej kontroli biotechnologicznej, a surowce syntetyczne wymagają kontroli zanieczyszczeń powstających ubocznie w procesach ich produkcji, co zmniejsza to znacznie ryzyko wystąpienia podrażnień lub alergii.

# Piśmiennictwo:

1. A.E. Newburger, Cosmeceuticals: myths and misconceptions. Clin. Dermatol. 2009;27 (5):446-52.
2. S.Z. Rzeźnik, Katarzyna Kordus, Radosław Śpiewak, „Kosmeceutyki” i „dermokosmetyki” - unikalna kategoria produktów do pielęgnacji skóry czy zwykły chwyt marketingowy? Estetol. Med. Kosmetol. 2012; 2(4): 101-103.
3. K. Kordus, R. Śpiewak, Emolienty z apteki - pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? Alergia Astma Immunologia 2012;17(3):147-53.
4. S. Kohl Münzer, Farmakognozja: podręcznik dla studentów farmacji. Wyd. V unowocześnione. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
5. O.F.Kunle, H.O. Egharevba., P.O. Ahmadu, Standardization of herbal medicines - A review., Int. J. Biodivers. Conserv., 2012, 4, 3, 101-112.
6. Marie-Claude Martini, Kosmetologia i farmakologia skóry., Red.: W.J. Placek, PZWL, Warszawa 2014, wyd. I.
7. H. Sovová, R.P. Stateva, Supercritical fluid extraction from vegetable materials, Rev. Chem. Eng., 27, 2011, 79-156.
8. Sur, R.; Nigam, A.; Grote, D.; Liebel, F.; Southall, M. Avenanthramides, polyphenols from oats, exhibit anti-inflammatory and anti-itch activity. Arch. Dermatol. Res. 2008, 300, 569-574.
9. M. Wegmann, P. Lersch, H.H. Wenk, S.K. Klee, U. Maczkewitz, M. Farwick, Protective turmerones from Curcuma longa., PERSONAL CARE, Jan., 2009, 37-40.
10. Lee H.S. Antiplatelet property of Curcuma longa L. rhizome-derived ar-turmerone. Bioresour Technol. 2006, 97, 12, 1372-6.
11. Upadhyay RK, Pandey MB, Jha RN, Singh VP, Pandey VB., Triterpene glycoside from Terminalia arjuna., J. Asian. Nat. Prod. Res. 2001;3(3):207-12.
12. Padmaa M Paarakh , 2010. Terminalia arjuna (Roxb.) Wt. and Arn. : A Review. International Journal of Pharmacology, 6: 515-534.
13. I. Da-Costa-Rochaa, B. Bonnlaenderb, H. Sieversc, I. Pischelac, M. Heinrich, Hibiscus sabdariffa L. – A phytochemical and pharmacological review., Food Chemistry, 2014, 165, 15, 424-443.
14. D.K. Olivier, S.F. Van Vuuren, A.N. Moteetee, Annickia affinis and A. Chlorantha (Enantia chlorantha) – A review of two closely related medicinal plants from tropical Africa, J. Ethnopharmacol., 2015, 176, 438-462.
15. S.A.González-Chávez, S. Arévalo-Gallegos, Q. Rascón-Cruz, Lactoferrin: structure, function and applications, Int. J. Antimicrob. Agents, 2009, 33, 4, 301.
16. Takayama Y., Aoki R., Roles of lactoferrin on skin wound healing., Biochem. Cell. Biol. 2012, 90, 3, 497-503.
17. Hassoun L.A., Sivamani R.K., A systematic review of lactoferrin use in dermatology., Crit Rev. Food Sci. Nutr., 2017, 22, 57, 17, 3632-3639.
18. Rong Rong Lu, Shi Ying Xu, Zhang Wang, Rui JinYang, Isolation of lactoferrin from bovine colostrum by ultrafiltration coupled with strong cation exchange chromatography on a production scale, J. Memb. Sci., 2007, 297, 1-2, 152-161.
19. Ch. Teepakorn, K. Fiatty, C. Charcosset, Optimization of lactoferrin and bovine serum albumin separation using ion-exchange membrane chromatography, Sep. Purif. Technol., 2015, 151, 292-302.
20. Gehring W., Nicotinic acid/niacinamide and the skin., J. Cosmet. Dermatol., 2004, 3, 2, 88-93.
21. Soma Y., Kashima M., Imaizumi A., Takahama H., Kawakami T., Mizoguchi M., Moisturizing effects of topical Nicotinamide on atopic dry skin., Int. J. Dermatol., 2005, 197-202.
22. Hakozaiki T., Mlnwalla L., Zhuang J., Chhoa M., Matsubara A., Miyamoto K., Greatens A., Hillebrand G.G., Bissett D.L., Boissy R.E., The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer., Br. J. Dermatol. 2002, 147, 1, 20-31.
23. N. A. Grigoryan, Z. O. Mndzhoyan, É.V. Kazaryan, Yu. Z. Ter-Zakharyan, O.L. Mndzhoyan, Synthesis and antistaphylococcal activity of dicarboxylic acid derivatives having an amino acid fragment., Pharm. Chem. J., 1992, 26, 2, 153-157.
24. P. Comini, M. Lenzini, N-acylated derivatives of dicarboxylic acids with amino acids and vegetable protein hydrolysates and their use in cosmetics and pharmaceuticals., EP 1771409, Maycos Italiana di Comini Miro & C. S.A.S., Sinerga S.p.A., 2007.
25. Green B., Edison B., Sigler M., Antiaging effects of topical lactobionic acid: results of a controlled usage study., Cosmet. Dermatol., 2008, 21, 2, 76-82.
26. Tasic-Kostov M., Pavlovic D., Lukic M., Jaksic I., Arsic I., Savic S., Lactobionic acid as antioxidant and moisturizing active in alkyl polyglucoside-based topical emulsions: the colloidal structure, stability and efficacy evaluation., Int J Cosmet Sci. 2012, 34, 5, 424-34.
27. Czajkowska D., Milner-Krawczyk M., Kazanecka M., Kwas hialuronowy – charakterystyka, otrzymywanie i zastosowanie, Biotechnology and Food Science, 2011, 75, 2, 55-70.
28. L. Cattuzzato, N. Chevrot, S. Dumont, C. Stoltz, Use of isoleucine N-hexadecanoyl as a “volumizing” and/or “plumping” agent for human skin., Exploitation de Prod pour les Ind. Chimiques Ste SEPPIC, US13383934, 2010.

lek. Katarzyna Podolec  
lek. Monika Wołek  
prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

## Miejsce gentamycyny w leczeniu zakażeń miejscowych skóry

**Skóra wraz z przydatkami stanowi pierwszą linię obrony przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi. Jej podstawową funkcją jest ochrona przed czynnikami mechanicznymi, chemicznymi, fizycznymi oraz mikroorganizmami. Skóra spełnia swoją ochronną rolę dzięki kilku czynnikom m. in. zwartości strukturalnej, braku wilgotności powierzchni, kwaśnemu pH oraz czynności gruczołów wydzielniczych. W przypadku przerwania ciągłości skóry naturalna bariera ochronna zostaje osłabiona ułatwiając rozwój infekcji<sup>[1,2]</sup>.**

W zakażeniach bakteryjnych wykorzystuje się antybiotyki, które hamują rozwój bakterii lub je zabijają. Mogą być używane w profilaktyce po zabiegach lub leczniczo w zmianach zainfekowanych. W dermatologii powszechnie używane są antybiotyki miejscowe, dostępne pod postacią kremów, maści, sprayów lub płynów. Ich zaletą, w porównaniu do terapii systemowej, jest mniejsza ilość działań niepożądanych, mniejsza toksyczność, redukcja oporności bakteryjnej oraz większe stężenie substancji aktywnej w miejscu infekcji.

Skórne choroby infekcyjne mogą być powodowane przez różnego rodzaju bakterie, za najczęstsze uważane są mikroorganizmy Gram dodatnie, paciorkowce oraz gronkowce, nieco rzadziej powodem są pałeczki Gram ujemne, jak na przykład *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[3]</sup>. Czynnikiem,

które mogą sprzyjać rozwojowi zakażeń bakteryjnych skóry są także choroby ogólnoustrojowe m.in.: przewlekła niewydolność żylna, niedokrwienie kończyn dolnych, cukrzyca, stan po zabiegach operacyjnych, otyłość oraz stany przebiegające z zaburzeniami odporności.

W codziennej praktyce lekarskiej najczęściej mamy do czynienia z powierzchownymi zakażeniami o łagodnym przebiegu. Wśród nich możemy wyróżnić pierwotne zakażenia skóry na skórze wcześniej niezmienionej chorobowo, m.in. zapalenie mieszków włosów, czyraczność, ropne zapalenie gruczołów apokrynowych czy liszajec zakaźny. Drugim rodzajem zakażeń są zakażenia wtórne, które stanowią powikłanie istniejącej już wcześniej choroby przewlekłej (np. łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, wyprysku)<sup>[1,2]</sup>.

W piśmiennictwie można znaleźć także inny podział zakażeń tkanek miękkich, opisany przez Kingstona w 1990 r.

Wyodrębnia on:

- lekkie zakażenia, które mogą być leczone zachowawczo i ambulatoryjnie (np. czyrak, róża),
- zakażenia, które wymagają interwencji chirurga (np. ropień),
- ciężkie martwicze zakażenia, które zagrażają życiu (np. martwicze zapalenie powięzi, zgorzel gazowa)<sup>[1]</sup>.

Lekarze wykonując nawet niewielkie zabiegi (krioterapię, biopsję, usuwanie znamion, zabiegi laserowe, peelingi chemiczne, zabiegi medycyny estetycznej) powodują przerwanie ciągłości skóry. Postępowanie lekarskie opiera się głównie na zatrzymaniu krwawienia, utrzymaniu aseptyki oraz nawilżeniu rany. W przypadku nadkażenia bakteryjnego niewielkich ran mają zastosowanie antybiotyki stosowane miejscowo. Część autorów zaleca profilaktyczne stosowanie antybiotykoterapii miejscowej przez kilka początkowych dni gojenia się rany<sup>[2,4]</sup>.

Na polskim rynku farmaceutycznym jest dostępnych kilka antybiotyków do stosowania miejscowego, spośród których gentamycyna wydaje się być lekiem efektywnym i obarczonym stosunkowo niewielką liczbą działań niepożądanych.

Gentamycyna należy do grupy antybiotyków aminoglikozydowych, które są szeroko używane w medycynie. Została wyizolowana z *Micromonospora purpurea* w 1963 r. Mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych poprzez nieodwracalne wiązanie się gentamycyny z podjednostką rybosomu, hamując włączanie nowych aminokwasów do powstającego białka<sup>[2,5]</sup>. Jest dostępna w formie roztworów do infuzji, maści, kre-

mów oraz gąbek. Niewątpliwą zaletą gentamycyny jest szerokie spektrum działania bakteriobójczego. Gentamycyna działa zarówno na bakterie Gram dodatnie paciorkowce, gronkowce oraz Gram ujemne z rodziny enterobakterii (m. in. *Aerobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salomonella*, *Shigella*, *Proteus*) oraz *Pseudomonas*<sup>[2]</sup>. Co więcej, w literaturze dostępne są opisy przypadków, w których gentamycyna w formie miejscowej była skuteczna w leczeniu skórnej postaci leiszmaniozy<sup>[5]</sup>. Dla porównania powszechnie stosowany kwas fusydowy ma działanie bakteriostatyczne, wpływając głównie na bakterie Gram dodatnie, a w mniejszym stopniu działając na bakterie Gram ujemne<sup>[2]</sup>. W piśmiennictwie coraz częściej zwraca się uwagę na rosnącą oporność drobnoustrojów na miejscowe preparaty zawierające kwas fusydowy – co jest prawdopodobnie wynikiem coraz powszechniejszego stosowania leku. Autorzy Yilmaz oraz Aslantas wykazali oporność bakterii *Staphylococcus aureus* u 12,4% leczonych kwasem fusydowym oraz 6,2% chorych leczonych gentamycyną miejscowo<sup>[6]</sup>. Ponadto gentamycyna w porównaniu do innych aminoglikozydów, na przykład neomycyny, wywołuje mniej reakcji alergicznych<sup>[7]</sup>. Preparaty zawierające neomycynę, dostępne są bez recepty, co powoduje, że często są nadużywane, zwiększając tym samym oporność bakteryjną oraz przyczyniając się do rozwoju nadwrażliwości kontaktowej. Aktualnie farmaceuci coraz częściej stanowią pierwszą linię kontaktu z pacjentem przed wizytą lekarską, dlatego ważne jest, aby w trakcie swojej pracy edukowali pacjentów odnośnie adekwatności zastosowania miejscowych antybiotyków dostępnych bez recepty. Badanie przeprowadzone w Anglii wykazało, że sprzedaż chloramfenikolu wzrosła o 47,8% (w latach 2005-2007), kiedy produkt stał się dostępny bez recepty<sup>[3]</sup>.



Na polskim rynku gentamycyna występuje w połączeniu z dipropionianem beta-metazonu. Leki dostępne są na receptę. Fluorowany kortykosteroid ma działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe oraz obkurcza naczynia krwionośne, a stosowany wraz z siarczanem gentamycyny zmniejsza odczyny wysiękowe. Preparat stosuje się maksymalnie przez około dwóch tygodni, zaletą leku jest dawkowanie około 1-2 razy na dobę, w przeciwieństwie do innych miejscowych antybiotyków, które aplikuje się nawet do 4 razy na dobę. Lek nie jest zalecany dla dzieci oraz kobiet w ciąży, można go natomiast stosować u osób powyżej 12. roku życia. Istotnym jest fakt, że w porównaniu do innych miejscowych antybiotyków siarczan gentamycyny zastosowany na nieuszkodzoną skórę nie wchłania się, ograniczając tym samym ogólnoustrojowe działania niepożądane. Po zastosowaniu na uszkodzoną skórę gentamycyna ulega miejscowej absorpcji, a po zmetabolizowaniu wydalana jest z moczem<sup>[8]</sup>.

Gentamycyna w leczeniu miejscowych zakażeń skóry jest bardzo często stosowana w praktyce lekarzy dermatologów ze względu na swoją potwierdzoną skuteczność oraz bezpieczeństwo. Wobec rosnącej z każdym rokiem oporności bakteryjnej należy jednak pamiętać o stosowaniu leku jedynie przez krótki czas, na niewielką powierzchnię skóry oraz tylko w przypadku ścisłych wskazań do zastosowania antybiotykoterapii.

#### Piśmiennictwo:

1. Stasiak M, Lasek J, Witkowski, Marks W, Gołąbek K. Zakażenia skóry i tkanek miękkich – złożony i aktualny problem diagnostyczny i terapeutyczny le-

karza każdej specjalności medycznej. Forum Med. Rodz., vol. 6, no. 4, pp 191-200, 2013.

2. Schwartz RA Topical antibiotics in dermatology: An update The Gulf Journal of Dermatology and Venereology Volume 17, No.1, April 2010.
3. S Amirthalingam, KS Yi, LT Ching, NY Mun. Topical Antibacterials and Global Challenges on Resistance Development Tropical Journal of Pharmaceutical Research May2015; 14(5): 919-924.
4. Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. Dermatol-Ther.2012 Jan-Feb;25(1):6-11.
5. Chen C, Chen Y, Wu P, Chen B. Update on new medicinal applications of gentamicin: evidence-based review.J Formos Med Assoc. 2014 Feb;113(2):72-82.
6. Yilmaz E/E, Aslanta Ö. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in Staphylococcus aureus isolates. Asian Pac J Trop Med. 2017. Nov;10(11): 1059-1064.
7. Lippo J., Lammintausta K. Positive patch test reaction to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapy, bone cements, and from systemic medication. Contact Dermatitis 2008; 59: 268-272.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Bedicort G.

mgr Marek Mindak  
Laser Projekt 2000 Sp. z o.o.

# Lasery pikosekundowe do usuwania tatuaży i efektów fotostarzenia skóry

**Fenomen tatuażu towarzyszy człowiekowi od zarania dziejów. Tatuaże można odnaleźć na mumii człowieka wydobytego z lodowca, słynnego Otziego sprzed 5300 lat! W ostatnich latach tatuaż stał się najbardziej powszechną (poza makijażem) metodą zdobienia ciała. W USA 47% populacji w wieku 18-34 lat ma tatuaże, z czego 23% planuje ich zmianę lub usunięcie. Gusta szybko się zmieniają, więc liczba chętnych do usunięcia lub modyfikacji tatuażu stale rośnie.**

Od 20 lat metodą z wyboru usuwania tatuaży są lasery nanosekundowe (Q-switched), aleksandrytowe (o długości fali 755 nm), rubinowe (694 nm) czy Nd:YAG (1064 nm). Wszystkie inne metody powodują duże uszkodzenia skóry i nieuniknione blizny. Niestety, skuteczność laserowego usuwania tatuaży nie jest stuprocentowa, mimo przeprowadzenia kilkunastu, a nawet powyżej 20 zabiegów. Indywidualne oceny tej metody przez lekarzy także są rozbieżne – od bardzo pozytywnych i twierdzenia, że każdy tatuaż można usunąć, do pełnej negacji tej metody i wskazywania wielu skutków ubocznych, z których najpoważniejsze to blizny i keloidy oraz odbarwienia skóry.

Próba obiektywnej oceny skuteczności tej metody jest praca Printza i innych z 2004 roku<sup>[1]</sup>, w której na 74 pacjentach zbadano obiektywnie efektywność usuwania tatuaży laserami Q-switched 755, 532 i 1064 nm. Oceniano terapie obejmujące od 1 do 10 sesji i trwające do 6 miesięcy. W tabeli (Tab.I) zebrano wyniki i oceny efektywności zabiegów.

Jak widać statystycznie o skutecznym usunięciu tatuażu (>76% rozjaśnienia) można mówić tylko u 50% pacjentów. Druga połowa nie uzyskała zadowalających efektów w ciągu 6 miesięcy.

Co ogranicza skuteczność rozjaśniania tatuaży? Subiektywnie, niewątpliwie technika ich usuwania. Ważny jest dobór optymalnych parametrów takich jak gęstość energii (jak najwyższa, ale niepowodująca działań niepożądanych) czy wielkość plamki – największa możliwa do uzyskania dla wybranej gęstości energii (zależy od konkretnego lasera). Należy dokładnie prostopadłe ustawić aplikator zabiegowy do skóry, pamiętać

**Tab. I.** Ocena terapii usuwania tatuaży laserami Q-switched.

| Liczba pacjentów | Część całej grupy | Efekt                  |
|------------------|-------------------|------------------------|
| 14               | 19%               | >95 % rozjaśnienia     |
| 23               | 31%               | 76 – 95 % rozjaśnienia |
| 21               | 28%               | 51-75% rozjaśnienia    |
| 16               | 22%               | <50% rozjaśnienia      |

o często pomijanym naciągnięciu skóry nad tatuażem, aby przybliżyć go do powierzchni skóry i zmniejszyć rozproszenie światła. Szczególnie istotny jest pierwszy zabieg, kiedy tatuaż jest najbardziej kontrastowy. Późniejsze zabiegi są coraz mniej skuteczne, przez co należy rozumieć coraz mniejsze rozjaśnianie tatuażu z zabiegu na zabieg. Obiektywne przyczyny leżą po stronie barwnika, jego koloru, składu chemicznego, głębokości wprowadzenia i rozmiaru drobin barwnika. Niewątpliwie usuwanie tatuaży laserami nanosekundowymi jest procesem długim, wymagającym kilkunastu sesji i obarczonym dużym prawdopodobieństwem pozostawienia blizn, przebarwień i keloidów.

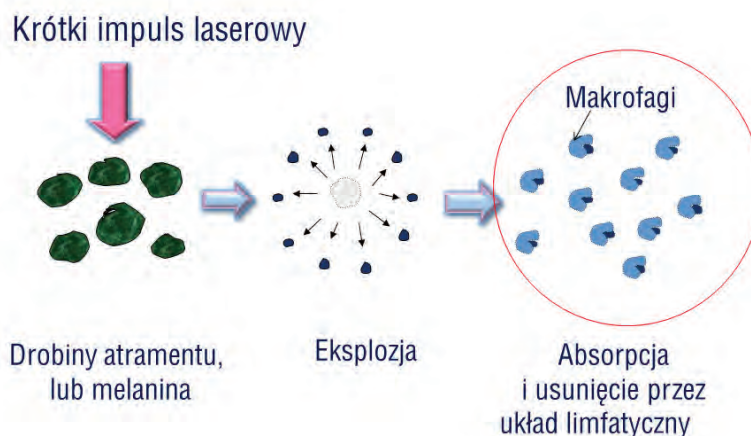
Uznany od lat schemat (Ryc. 1) usuwania tatuaży laserem nanosekundowym (*Q-switched*) zakładał działanie krótkim impulsem o widmie dopasowanym do absorpcji drobin barwnika i słabo pochłanianym przez otaczające tkanki. Jest to spełnienie klasycznych wymagań selektywnej fototermolizy<sup>[2]</sup>. Warunki selektywnej fototermolizy to:

- długość fali: musi być silnie absorbowana przez barwnik i słabo przez tkankę otaczającą;
- czas trwania impulsu: musi być krótszy od czasu chłodzenia drobin barwnika

tj. od czasu jego relaksacji termicznej (TRT). Generalnie czas relaksacji termicznej zależy od wymiarów geometrycznych obiektu. Małe obiekty (melanosomy, naczynia, drobin barwnika) szybciej oddają ciepło i mają mniejszą wartość TRT. Ich skuteczne niszczenie wymaga zastosowania odpowiednio krótkich impulsów laserowych;

- energia impulsu: musi być wystarczająca do podgrzania chromoforu powyżej temperatury degradacji.

Impuls laserowy spełniający te warunki zostanie efektywnie zabsorbowany w drobinie barwnika i doprowadzi do jego defragmentacji. W miarę upływu czasu drobne fragmenty barwnika zostaną usunięte przez makrofagi i tatuaż zniknie. Ten schemat był powszechnie akceptowany do czasu, kiedy zbadano koncentrację barwnika w skórze przed i po – wydawałoby się skutecznym – usunięciu tatuażu. Okazało się wówczas, że koncentracja barwnika w skórze, przed i po laserowym usunięciu tatuażu – była taka sama, w granicach błędu. Tatuaż przestał być widoczny, ale barwnik nie zniknął, makrofagi go nie usunęły. Zabieg laserowy spowodował, że rozdrobnione, mniejsze drobin barwnika przestały być widoczne.



Ryc. 1. Schemat usuwania barwnika tatuażu krótkim impulsem laserowym.

Odbicie promieniowania od skóry uwarunkowane jest kolorem i fakturą skóry oraz barwą padającego światła. Wsteczne rozproszenie światła w skórze silnie zależy od wielkości struktur (naczynia) i drobin barwnika.

Rola makrofagów w usuwaniu drobin barwnika została ograniczona, choć nie można jej całkowicie wykluczyć. Prawdopodobnie są one odpowiedzialne za obserwowane powolne rozjaśniania i rozmywania tatuażu z upływem czasu, bez ingerencji z zewnątrz.

Pomysł na wykorzystanie laserów pikosekundowych do usuwania tatuażu pojawił się już 20 lat temu. Pierwsza praca na ten temat ukazała się jeszcze w 1998 roku<sup>[3]</sup> i była porównaniem działania pikosekundowego lasera Nd:YAG – 35 ps, 0.65 J/cm<sup>2</sup> i nanosekundowego – 10 ns, 8.0 J/cm<sup>2</sup>. W tym zestawieniu laser nanosekundowy okazał się skuteczniejszy, ze względu na niewielką energię lasera pikosekundowego. Ale już wówczas autorzy pracy przewidywali, że większa energia lasera pikosekundowego może tę proporcję odwrócić. Sam pikosekundowy czas impulsu nie wystarczył do uzyskania większej skuteczności – potrzebna jest także odpowiednia ilość energii. Kolejną przewagą

silnych laserów pikosekundowych jest możliwość działania plamkami o średnicy 3-5 mm a nie 1-2 mm, co ograniczyło wnikanie światła w skórę na skutek rozproszenia.

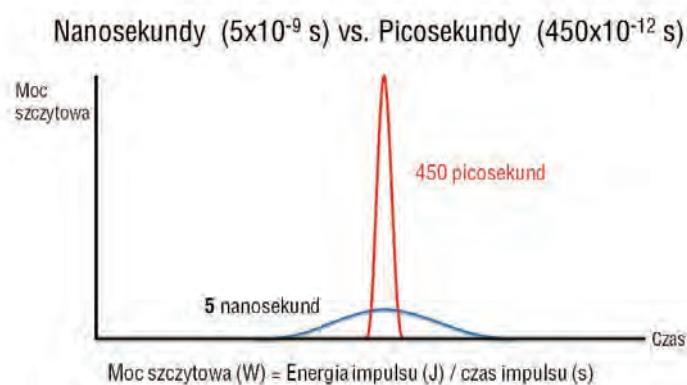
Przez długie lata zastosowanie laserów pikosekundowych w dermatologii nie było rozpowszechnione z powodu ich wysokiej ceny.

W roku 2012 FDA dopuściła do użytku medycznego pierwszy pikosekundowy laser aleksandrytowy (długość światła 755 nm), którym był aparat PicoSure firmy Cynosure (USA).

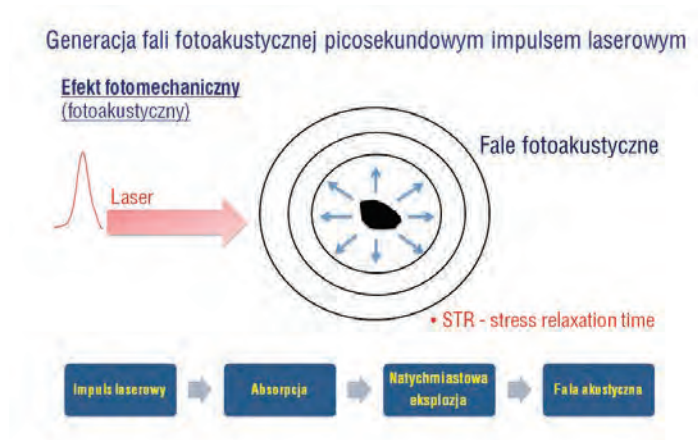
Przy impulsach pikosekundowych znaczące stają się nieliniowe efekty fotomechaniczne. Eksplozja generuje falę akustyczną, która rozbiła barwnik na znacznie mniejsze fragmenty, niż ma to miejsce przy wykorzystaniu impulsów nanosekundowych. Skuteczność fragmentacji wyznacza parametr – STR (ang. *Stress Relaxation Time* – czas relaksacji naprężeń). Wartość STR jest czasem, w jakim fala dźwiękowa przebiega przez drobinę barwnika.

(SRT) *Stress Relaxation Time* =  $\frac{DD}{VD}$   
(średnica drobin barwnika)/VD Prędkość dźwięku w barwniku

Im krótszy jest impuls laserowy w stosunku do SRT, tym silniejszy staje się efekt fotoakustyczny. Dla drobin barwnika o wy-



**Ryc. 2.** Porównanie impulsu pikosekundowego z nanosekundowym (lasery Q-switched). Czas 450 ps jest 11 razy krótszy od 5 ns. Jest to różnica zaledwie jednego rzędu wielkości (10x), jednak efekty nieliniowe są proporcjonalne do kwadratu z gęstości mocy. Było 1,2 J/5 ns = 0,24 GW, a jest 1,78 GW.  $(1,78/0,24)^2 = 55x$ .

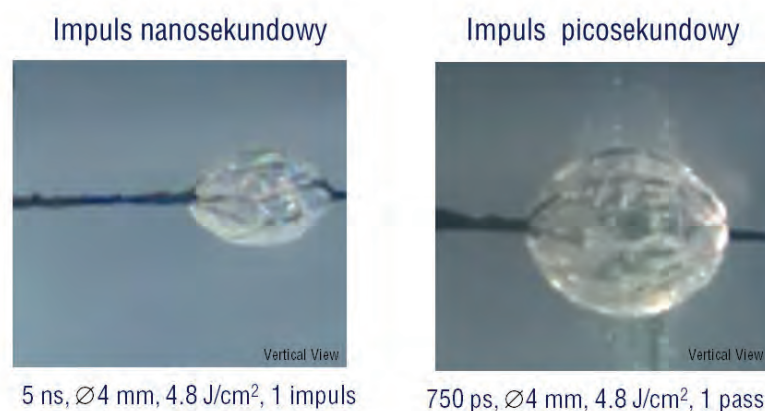


**Ryc. 3.** Fotomechaniczne działanie impulsu pikosekundowego. Drobin barwnika rozbijane są falą akustyczną.

miarach od 10 do 100 nm (średnio 55 nm) czas SRT wynosi ok. 1 ns. Wynika z tego, że efektywna fragmentacja drobin barwnika wymaga impulsów o czasie trwania krótszym od nanosekundy.

W pracy<sup>[4]</sup> przeprowadzono niezwykle ciekawe badanie efektywności pulweryzacji – rozdrobnienia barwnika (czarny atrament) zatopionego w fantomie skóry (hydrożelu

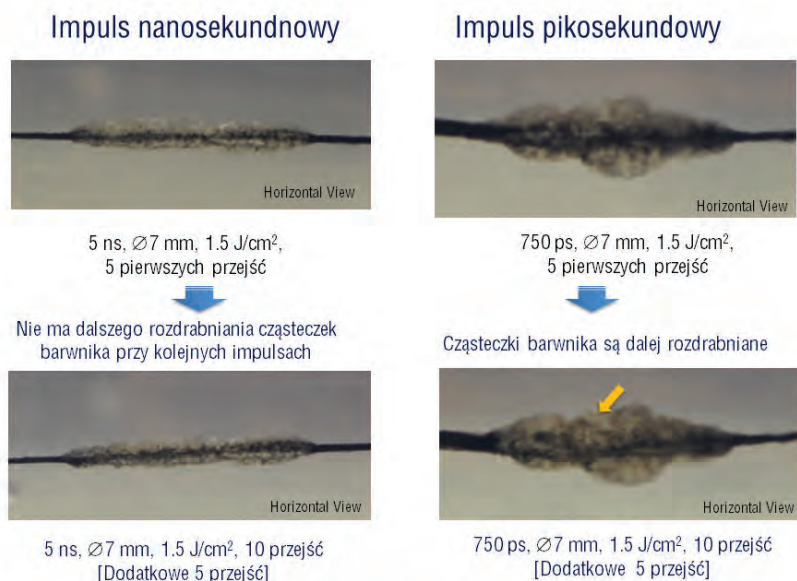
poliacrylamidu) pod wpływem impulsów nanosekundowych (5 ns) i pikosekundowych (750 ps) lasera Nd:YAG (1064 nm) Pico Plus. Wykazano, że impulsy pikosekundowe dużo skuteczniej rozdrabniały czarny barwnik niż impulsy nanosekundowe, co zarejestrowano ultraszybką kamerą. Co więcej, impulsy pikosekundowe w kolejnych przejściach, dalej rozdrabniały barwnik na drob-



**Klatki z filmy nagranych ultraszybką kamerą**

Courtesy of S.B. Cho, MD, South Korea, Comparison between nano- and pico-second on tissue phantom

**Ryc. 4.** Zdjęcia wybuchu barwnika pod wpływem impulsu lasera Nd:YAG o czasie 5 ns i o czasie 750 ps z pracy<sup>[3]</sup>. Gęstość energii i wielkość plamki jest taka sama, podobnie jak skala zdjęć. Wniosek: krótszy impuls laserowy skuteczniej rozdrabnia barwnik.



*Courtesy of S.B. Cho, MD, South Korea, Comparison between nano- and pico-second on tissue phantom*

**Ryc. 5.** Porównanie skuteczności pulweryzacji barwnika kolejnymi naświetleniami lasera nano- i pikosekundowego<sup>[3]</sup>. Dodatkowe przejścia laserem nanosekundowym już nie rozdrabniają barwnika, natomiast krótkie impulsy pikosekundowe w kolejnych przejściach zwiększają stopień pulweryzacji.

niejsze fragmenty, co było nieosiągalne przy impulsach nanosekundowych. Także ponowne naświetlanie próbek poddanych wcześniej działaniu impulsów nanosekundowych, wywoływało ich dalszą skuteczną pulweryzację. Wyniki pracy<sup>[4]</sup> dokładnie pokrywają się z obserwacjami klinicznymi.

W tabeli (Tab.1) zebrano parametry dermatologicznych laserów pikosekundowych, opracowane na podstawie materiałów informacyjnych producentów. Podstawowym parametrem decydującym o jakości aparatu jest niewątpliwie jego moc szczytowa  $P_{imp}$  [GW]:

$$P_{imp} = E_{max} [mJ] / T [ps]$$

gdzie  $E_{max}$  jest maksymalną energią impulsu laserowego, a  $T$  jego czasem trwania. W tym miejscu pojawiają się pierwsze wątpliwości: o ile pomiar energii bardzo krótkich impulsów jest prosty, o tyle już pomiar czasu trwania impulsu zależy od metody oraz od kształ-

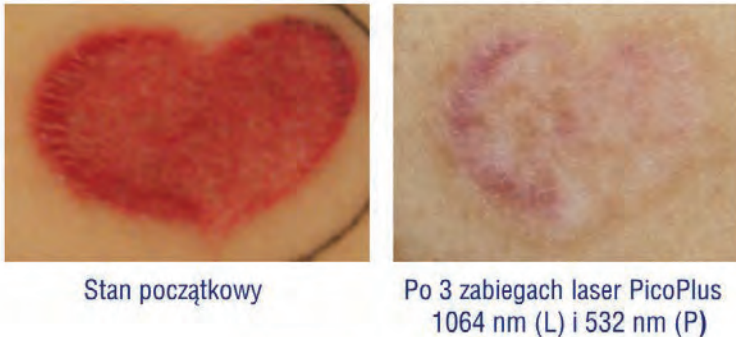
tu impulsu i nie jest tak jednoznaczny.

Producenci rzadko ujawniają rzeczywisty kształt impulsu, a to on ma decydujące znaczenie dla efektywności usuwania zmian barwnych. Przykładem są producenci chińscy, którzy podają zawsze rekordowe i nierealne 200 ps (!), jako czasu trwania impulsu. Tylko jedna firma (LUTRONIC Co) dostarcza z aparatem (laser Pico Plus) certyfikat czasu trwania impulsu wydany przez niezależne laboratorium. Kolejnym bardzo istotnym czynnikiem decydującym o wszechstronności lasera są końcówki zabiegowe i ilość generowanych długości fal. Okazało się w praktyce, że lasery generujące impulsy z zakresu setek pikosekund wcale nie są „color blind”, a wręcz przeciwnie – nadal efektywność usuwania zmian barwnych zależy w decydującym stopniu od dopasowania koloru impulsu do maksimum absorpcji targetu (Ryc. 6).



**Tab. 2.** Zestawienie parametrów dermatologicznych laserów pikosekundowych na podstawie informacji producentów.

| Nazwa      | Producent         | Długość fali                | Maksymalna energia                                                                                         | Czas impulsu                                                            | Moc szczytowa       | Wielkość plamki                                                               |
|------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| PiQo4      | Lumenis           | 1064/532/650/585 nm         | Tryb Pico<br>650 mJ @ 1064 nm<br>325 mJ @ 532 nm<br>Tryb Nano<br>2000 mJ @ 1064 nm<br>800 mJ @ 532 nm      | 600 ps/800 ps<br>2ns/8ns                                                | 1,1 GW              | 2-15 mm                                                                       |
| TattooStar | Asclepion         | 1064/532 585/650 nm         | Tryb Pico 800 mJ<br>Tryb Nano 1000 mJ                                                                      | <300 ps                                                                 | 2,5 GW              | 2 – 10 mm                                                                     |
| StarWalker | Fotona            | 1064/532 585/650 nm         | ok. 1000 mJ/5 ns<br>ciąg impulsów<br>10 000 J/50 ms                                                        | Nano 5 ns.<br>Modlocking<br>Ciąg 8-10 imp.<br>580 ps<br>o małej energii | 0,2 GW              | 1,5 – 20 mm                                                                   |
| -          | Producent z Chin  | 1064/532 nm<br>Opcja 755 nm | 1400 mJ @ 1064 nm<br>800 mJ @ 532 nm<br>Opcja 1200 nm @ 755 nm                                             | 200 ps (!)                                                              | 4,67 GW (!)         | 2-10 mm                                                                       |
| PicoWay    | Syneron & Candela | 1064/532 nm                 | 400 mJ @ 1064 nm<br>200 mJ @ 532 nm                                                                        | 450 ps/375 ps                                                           | 0.89 GW/<br>0.53 GW | 2-10 mm<br>6x6 mm Frx<br>100 punktów                                          |
| PicoSure   | Cynosure          | 755 nm                      | 200 mJ                                                                                                     | 750 ps                                                                  | 0.27 GW             | 2– 6 mm<br>Zoom<br>6, 8, 10 mm stałe                                          |
| Enlighten  | Cutera            | 1064/532 nm                 | 600 mJ @ 1064 nm<br>300 @ 532 mJ                                                                           | 750 ps & 2 ns                                                           | 0,8 GW/<br>0,4 GW   | 2-8 mm                                                                        |
| Discovery  | Quanta            | 1064/532 nm                 | Pico<br>800 mJ @ 1064 nm,<br>300 mJ @ 532 nm,<br>Nano<br>1200 mJ @ 6 ns<br>450 mJ @ 6 ns<br>2000 J @300 us | 450 ps/<br>370 ps<br>& 6ns & 300us                                      | 1.8 GW/<br>0.8 GW   | 2 – 5mm (kwadrat)<br>2 – 8mm (koło)<br>8mm wieloogniskowa                     |
| PICOCARE   | WonTech           | 1064/532 nm (595/660) nm    | 600 mJ/300 mJ                                                                                              | 700 ps & 650 ps                                                         | 0.8 GW/<br>0.4 GW   | Max. 10 mm                                                                    |
| PICOPLUS   | Lutronic          | 1064/532 nm (595/660) nm    | 800 mJ/300 mJ @ 450 ps<br>800 mJ/300 mJ @ 2 ns                                                             | 450 ps & 2 ns                                                           | 1.77 GW/<br>0.66 GW | 1-6 mm<br>Zoom<br>6-10<br>Collimated<br>7.4 X 7.4 mm,<br>10 mm wieloogniskowa |



Za pozwoleniem: Dr. S. Lee, Republika Korei

Ryc. 6. Tatuaz czerwony usuwany impulsami pikosekundowymi o długości fali 1064 nm i 532 nm.

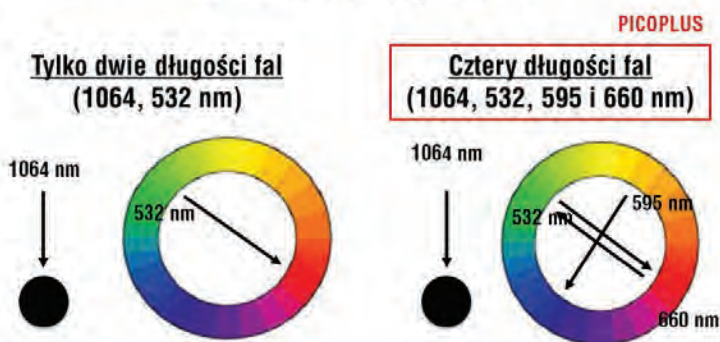
### Tatuaze (inkrustacje) powypadkowe

Znając efektywność laserów pikosekundowych w usuwaniu zmian barwnych, w pracy<sup>[4]</sup> podjęto pierwszą próbę zbadania skuteczności lasera pikosekundowego Nd:YAG 1064 nm, (Lutronic Pico Plus) w usuwaniu tatuazu powypadkowych. Powstają one po wprowadzeniu pod skórę takich substancji, jak: grafit, asfalt, produkty ropopochodne, piasek, metale, szkło, proch, kurz. Wielkość drobin, skład i głą-

bokość jest przypadkowa. Łączy je lokalizacja – znajdują się w górnych warstwach skóry i są widoczne z zewnątrz. Do prób wybrano 9 pacjentów z tatużami powypadkowymi zlokalizowanymi na różnych częściach ciała. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli (Tab.2).

Obiektywna poprawa ujęta w tabeli, oznacza ocenę przeprowadzoną na podstawie fotografii wyników przez 2 niezależnych lekarzy. Stopień satysfakcji (1-3) był subiektywnym odczuciem pacjenta. Wnio-

### Dopasowanie długości fali impulsu pikosekundowego do widma absorpcji targetu



Ryc. 7. Dopasowanie długości fali do absorpcji koloru barwnika jest tak samo ważne w laserach pikosekundowych, jak było w laserach nanosekundowych. Do skutecznego działania na zmiany barwne potrzebnych jest więcej kolorów niż tylko podczerwień (1064 nm) i zielony (druga harmoniczna – 532 nm).

### Tatuaż czarny - poprzednio usuwany laserem



Courtesy of G.S. Lee, MD, South Korea

**Ryc. 8.** Przykład skuteczności działania impulsów pikosekundowych - tatuaż czarny, poprzednio usuwany laserem nanosekundowym. Stan po trzech zabiegach laserem LUTRONIC Pico Plus.

ski z badań (uzyskane na małej grupie) są następujące: laser PicoPlus jest skuteczny w szybkim usuwaniu tatuaży powypadkowych. Potrzeba od 2 do 4 zabiegów, co 2-4 tygodnie. Skuteczne parametry: długość fali 1064 nm, plamka 4-6 mm, gęstość energii od 1,8 do 3,4 J/cm<sup>2</sup>.

Wskazania do lasera pikosekundowego Nd:YAG z końcówkami barwnikowymi 595 i 660 nm:

- tatuaże (w tym kolorowe),
- melasma,
- przebarwienia pozapalne (PIH),
- Nevus Ota, Nevus Hori,
- plama soczewicowata,
- piegi,
- rogowacenie posłoneczne,
- zaczerwienienia potrądzikowe, pozapalne,
- trądzik zapalny,
- rumień,
- trądzik różowaty,
- wygładzanie skóry i usuwanie zmian barwnych - odmładzanie skóry (*Cold Rejuvenation*).

### Końcówki wieloogniskowe laserów pikosekundowych – *Cold Rejuvenation*

Termin „*Laser Cold Rejuvenation*” pojawił się po raz pierwszy w pracy<sup>[5]</sup> opublikowanej w roku 2012. Opisano w niej całkowicie nową, mało inwazyjną technikę



Courtesy of G.S. Lee, MD, South Korea

**Ryc. 9.** Przykład skuteczności działania impulsów pikosekundowych - tatuaż czarny, poprzednio usuwany laserem nanosekundowym. Stan po trzech zabiegach laserem LUTRONIC Pico Plus.





Ryc. 11. Laser pikosekundowy Nd:YAG - Lutronic PICO PLUS.

Cold rejuvenation jest zjawiskiem nielinowym, wywołanym wielką gęstością mocy wiązki laserowej. Proces ten nie ma nic wspólnego z selektywną fototermolizą i nie towarzyszy mu nagrzewanie tkanek. Metodą uzyskiwania jeszcze większych gęstości mocy jest użycie wieloogniskowych końcówek zabiegowych. Mają one różną budowę u różnych producentów laserów pikosekundowych, ale to samo zadanie – uzyskanie jeszcze większej gęstości mocy w kilkudziesięciu punktach pod powierzchnią skóry. Ich zasadniczym elementem jest zawsze macierz mikrosoczewek, która dzieli zasadniczą wiązkę lasera na kilkadziesiąt odrębnych, niezależnie ogniskowanych wiązek. W mikroogniskach gęstość mocy jest 5-10 razy większa od, i tak dużej, gęstości mocy w wiązce zasadniczej. Sumaryczna powierzchnia ognisk stanowi jedynie ok. 1% powierzchni plamki.

Przy dobrze zjustowanych końcówkach wieloogniskowych, do 80% energii impulsu

Tab. 4. Specyfikacja techniczna lasera pikosekundowego Nd:YAG na przykładzie aparatu Lutronic Co. Pico Plus.

| Parametr                      |                            |             | Wartość                    |
|-------------------------------|----------------------------|-------------|----------------------------|
| Długość fali                  |                            |             | 1064 / 532 / 595 / 660 nm  |
| Pilot – wiązka wskazująca     |                            |             | Laser diodowy 655nm / <5mW |
| Ośrodek czynny                |                            |             | Nd:YAG, barwnik            |
| Prowadzenie wiązki zabiegowej |                            |             | Ramię z 7 przegubami,      |
| Energia impulsu               | 1064 nm                    | piko /nano  | Max 800 mJ/450 ps, 1,77 GW |
|                               | 532 nm                     | piko / nano | Max 300 mJ/450 ps, 0,66 GW |
|                               | 595 nm                     | piko / nano | Max 110 mJ/450 ps, 0,24 GW |
|                               | 660 nm                     | piko / nano | Max 90 mJ/450 ps, 0,20 GW  |
|                               | 1064 nm wieloogniskowa     | piko/ nano  | Max 800 mJ                 |
| Długość impulsu               | piko                       |             | 450 ps                     |
|                               | nano                       |             | 2 ns                       |
| Częstotliwość powtarzania     |                            |             | SI, 1, 2, 5 i 10 Hz        |
| Klasyfikacje Bezpieczeństwa   | Bezpieczeństwo laserowe    |             | IV                         |
|                               | Elektryczne                |             | B                          |
|                               | Urządzenie medyczne - MDD  |             | Klasa II b                 |
|                               | FDA                        |             | Klasa II                   |
| Końcówki zabiegowe            | Zmiennogniskowa - Zoom     |             | 1 – 6 mm (532 / 1064 nm)   |
|                               | Skolimowana - Pico Toning  |             | 6 – 10 mm (532 / 1064 nm)  |
|                               | Wieloogniskowa 1064/532 nm |             | Średnica od 2 do 10 mm     |
|                               | Gold Toning (660 nm)       |             | Średnica plamki 2 i 5 mm   |
|                               | RuVY Touch (595 nm)        |             | Średnica plamki 2 i 3 mm   |



Ryc. 12. Schemat działania przestrajalnej końcówki wieloogniskowej. [Materiały informacyjne LUTRONIC Co.]

skupia się w ogniskach, a 20% przypada na otaczające je tło. Gęstość mocy w ogniskach jest dostateczna do wytworzenia pod skórą przebiecia elektrycznego – LIOB, i wytworzenia mikroognisk plazmy. Ogniska powstają w skórze na głębokości od 0,1 do 1,5 mm. Ekspandująca mikrokulka plazmy, wytwarza falę ciśnienia – efekt fotoakustyczny, który uszkadza otaczające tkanki i wyzwała odpowiedź stanu zapalnego.

W rezultacie dochodzi do wzmożenia produkcji kolagenu i elastyny, bez żadnych uszkodzeń termicznych i bez potrzeby rekonwalescencji. Jednocześnie rozbijane są drobiny pigmentów obecne w skórze, co rozjaśnia jej koloryt.

Pracując końcówkami wieloogniskowymi, stosuje się 5-10 kolejnych przejść, które obejmują do 10% powierzchni skóry poddanej zabiegowi. Powrót do stanu normalnego jest szybki, a efekty odmłodzenia skóry, niwelacji drobnych zmarszczek i blizn są doskonałe. Metoda prowadzenia zabiegu jest prosta, skuteczna i mało bolesna dla pacjenta. Wyjaśnia to, dlaczego obecnie ok. 80% zabiegów prowadzonych laserami pikosekundowymi, to właśnie zimne fotoodmła-

dzanie, a tylko 20% stanowi usuwanie zmian barwnych różnego rodzaju.

Brak uszkodzeń termicznych powoduje bardzo szybki powrót skóry do stanu normalnego. Krótki czas gojenia wynika także z punktowego charakteru uszkodzenia skóry i pozostawienia między ogniskami dużych obszarów nieuszkodzonych. Działanie punktowe powoduje, że w jednym zabiegu koniecznych jest wiele przejść, a uzyskania pełnego efektu na danym obszarze, wymaga przeprowadzenie 3-4 zabiegów.

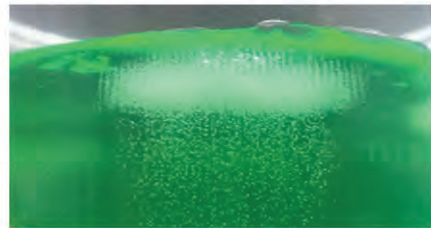
Głębokość, na jakiej powstają mikroogniska plazmy, ma podstawowe znaczenie dla efektów zabiegu, stąd budowa zabiegowych końcówek wieloogniskowych z możliwością przestrajania głębokości ogniskowania. Jednak głębokość, na jakiej powstają ogniska plazmy w skórze, nie zależy tylko od regulacji optycznej, ale także od zastosowanej gęstości mocy. Ten efekt pokazany jest na rycinie (Ryc. 12), gdzie zestawiono przekroje histopatologiczne górnych warstw skóry z gęstościami mocy w ogniskach. We wszystkich przykładach zastosowano tę samą głębokość ogniskowania. Jak widać, najpłytsze LIOB występują przy największej gęstości mocy.



### Wieloogniskowa końcówka zabiegowa lasera Pico Plus



Jedno przejście



Przejścia wielokrotne

W skórze powstaje jednorodna „chmura” mikroskopijnych ognisk o idealnej jednorodności”

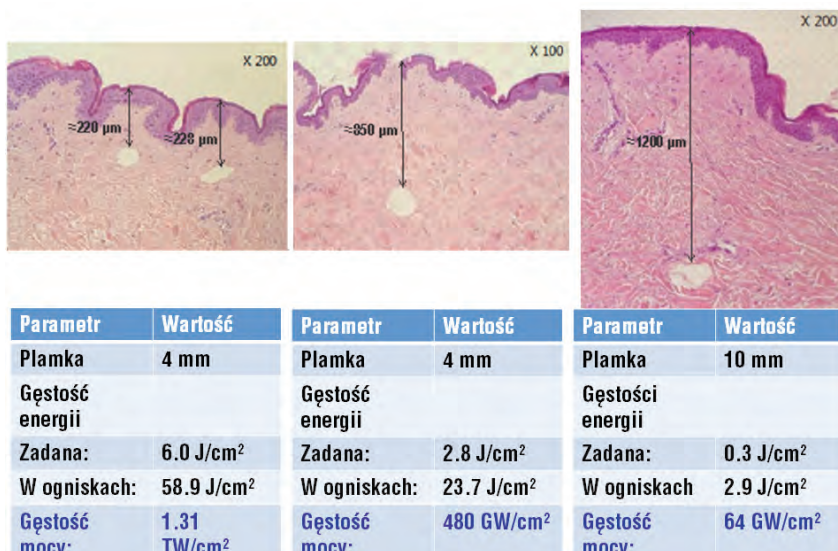
Source: Lutronic R&D

**Ryc. 13.** Efekt działania impulsu pikosekundowego z końcówki wieloogniskowej na fantom skóry. Pole działania 7.4 x 7.4 mm @ 1064 nm, 450 ps, 81 mikro ognisk (9x9) o średnicy 100  $\mu$ m każde. Widoczne kolumny ognisk powstałe przy jednym przejściu, a potem, po wielu przejściach, na tym samym obszarze.

W miarę zmniejszania gęstości mocy, ogniska plazmy powstają coraz głębiej, jednak cały czas znajdują się płytko pod powierzchnią skóry. Ta pozorna sprzeczność wynika z mechanizmu zjawiska. Zbieżna wiązka laserowa o malejącej średnicy wnika w ośrodek tak długo, aż lokalna gęstość mocy nie przekroczy progu jonizacji tkanki. Po jego przekroczeniu powstaje kulka plazmy, która jest całkowicie nieprzezroczysta dla wiązki laserowej. Początek impulsu wywołuje zapłon plazmy, ale jego dalsza część „grzeźnię” już w plazmie i nie wnika dalej w skórę. Dogrzewa plazmę i powiększa jej średnicę, działając falą uderzeniową na otaczającą tkankę. Należy mieć na uwadze, że dzieje się to w pikosekundach, a w tej skali czasowej tkanka kompletnie nie przewodzi ciepła. Jak doskonale widać na rycinie (Ryc. 12) wokół śladów po ogniskach nie ma stref przegrzanych i zniszczonych wysoką temperaturą. Dlatego też gojenie przebiega bez potrzeby sorpcji tkanek zdenaturyzowanych i jest bardzo szybkie. Uszkodzenie tkanek i stan zapalny, wywoływane są przez mecha-

niczne fale uderzeniowe, a nie przez temperaturę, która występuje przy laserowych impulsach nanosekundowych i dłuższych. LIOB powstają w naskórku oraz w powierzchniowej warstwie skóry. Połączenie dermo-epidermalne pozostaje nienaruszone, co zmniejsza prawdopodobieństwo przebarwień (PIH). LIOB w górnych warstwach skóry dodają efekt ujędrnienia do efektu skutecznej fragmentacji drobin pigmentu.

Kliniczne efekty działania końcówki wieloogniskowej oceniono w pracy<sup>[6]</sup>. Zbadano w niej skuteczność usuwania zmarszczek wokół oczu i ust końcówką zabiegową z matrycą soczewek dyfrakcyjnych lasera pikosekundowego - 755 nm. Mikrosoczewki (ang. *Focused Lens Array*) dzieliły wiązkę lasera na ok. 250 ognisk, otoczonych tłem o niższej gęstości mocy. W ogniskach gęstość mocy była ponad 7x większa niż średnia gęstość bez macierzy soczewek. Sumaryczna powierzchnia mikroognisk była mniejsza niż 1% powierzchni plamki. Odległość ognisk – 0,5 mm, średnica plamki – 6 mm, średnia



**Ryc. 14.** Głębokość lokalizacji LIOB w zależności od gęstości mocy w ogniskach. Laser 1064 nm, impuls 450 ps, ogniskowanie w głębi skóry – poziom I. [Materiały informacyjne LUTRONIC Co.]

gęstość energii 0,71 J/cm<sup>2</sup>, częstotliwość 10 Hz, czas trwania impulsu lasera – 740 ps.

Badania przeprowadzono na grupie 40 pacjentek. Zabiegi obejmowały całą twarz, w każdym zabiegu stosowano po 4 przejścia, deponując ok. 5000 impulsów.

Efekty zabiegu zwiększały przez 4 m-ce. Zauważono stałą poprawę w przypadku drobnych zmarszczek i przebarwień. Badania histopatologicznych po trzech miesiącach wykazały brak zmian zapalnych oraz zaburzeń barwnikowych, zwiększoną gęstość kolagenu w skórze, a także zwiększoną grubość i gęstość włókien elastynowych. Takie same badania powtórzone w 6-tym miesiącu wykazały wzrost syntezy kolagenu w skórze, widoczny w całym przekroju wycinka. Wyniki badań histopatologicznych pokrywały się z widoczną redukcją fotouszkodzeń, ze spłyceniem zmarszczek oraz z poprawą kolorytu i faktury skóry.

Objawy niepożądane: zaczerwienienie skóry przez kilka godzin do dwóch dni.

Obrzęk przez 4 dni, zasinienia. Wszystko to mija samoistnie, bez stosowania leków.

Wskazania do stosowania wieloogniskowych końcówek zabiegowych w laserach pikosekundowych:

- niejednorodna pigmentacja skóry i zmiany barwne wywołane fotostarzeniem,
- rozlane plamy melaninowe,
- zaburzenia tekstury i uszkodzenia posłoneczne,
- ogólna tonizacja skóry, poprawa kolorytu i odmłodzenie – „Cold rejuvenation”,
- drobne zmarszczki i powierzchowne blizny.

Możliwe efekty uboczne – u osób z historią keloidów - częściej pojawiają się blizny. U pacjentów z ciemną skórą występuje większe prawdopodobieństwo przebarwień. Nie wolno także działać w pobliżu zmian podejrzanych o nowotworzenie. Należy szczególnie uważać, prowadząc zabieg w okolicach oczu ze względu na możliwość uszkodzenia wzroku.

## Oceny użytkowników laserów pikosekundowych

Pierwsze lasery pikosekundowe pojawiły się w klinikach dermatologicznych ok. 5 lat temu i ten czas pozwolił na zgromadzenie wielu doświadczeń praktycznych. Mimo marketingowej zmiany nazwy z laserów nanosekundowych na pikosekundowe, tak naprawdę nastąpiło skrócenie czasu impulsu o jeden rząd wielkości (ok. 10 x); z 5-20 ns do 750-450 ps. Tak samo wzrosła moc szczytowa decydująca o efektach nieliniowych, co pokazuje porównanie poniżej:

$$\frac{1000 \text{ mJ}/5 \text{ ns}}{0,2 \text{ GW}} = \frac{1000 \text{ mJ}/5000 \text{ ps}}{800 \text{ mJ}/450 \text{ ps}} = 1,77 \text{ GW}$$

Bezwzględnie wzrosła skuteczność zabiegów i dzięki temu połowę zmalała liczba zabiegów potrzebnych do skutecznego usunięcia tatuażu. Zabiegi wymagają mniejszej gęstości energii (od 1 do 1/3), są mniej bolesne, jest lepsza reakcja skóry i mniej efektów ubocznych. Lasery pikosekundowe okazały się także bardzo skuteczne w „poprawkach” – usuwaniu tatuaży opornych, które wcześniej nieskutecznie usuwano laserami nanosekundowymi. Zmniejszenie niezbędnej gęstości energii nie jest proporcjonalne do skrócenia czasu, ale dla pacjentów ważne jest zmniejszenie bolesności zabiegu i dużo szybsze gojenie. O wiele rzadziej występują powikłania. Szybsze gojenie pozwala na skrócenie odstępu między zabiegami, z 2-3 miesięcy przy laserach nanosekundowych do 4-6 tygodni przy laserach nowej generacji.

Nieoczekiwaną wartością dodaną techniki pikosekundowej jest wielka skuteczność zabiegowych końcówek wieloogniskowych w usuwaniu objawów fotostarzenia skóry. Nadal dużo skuteczniej działają na zmiany barwne impulsy o długości fali dopasowane do absorpcji zmiany, stąd potrzeba większej ilości kolorów, niż tylko 1064 i 532 nm. Wielu użytkowników wskazuje na niedostateczną energię impulsów 532 nm i pilnym problemem technicznym jest

zwiększenie sprawności przetwarzania na drugą harmoniczną w pikosekundowych laserach Nd:YAG. Gigantyczne moce, jakie przenosi optyka końcówek zabiegowych, wymagają od obsługi utrzymania końcówek w idealniej czystości i starannego czyszczenia po, a nawet w trakcie dłuższych zabiegów. Oczekiwana jest poprawa trwałości optyki, a zwłaszcza warstw antyrefleksyjnych okienek osłonowych, które najczęściej ulegają uszkodzeniom.

### Piśmiennictwo:

1. Prinz et al. Efficiency of the laser treatment of tattoos using lasers emitting wavelengths 532nm, 755nm and 1064nm. *British Journal of Dermatology* 150:245-251 (2004).
2. Anderson, R. R. et al. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220, 524-527, (1983). In all cases, conventional high-fluence nanosecond domain pulses were as or more effective than the low-fluence picosecond fluences used in the direct comparison part of the study."
3. K. J. Ahn, Z. Zheng, T. R. Kwon, B.J. Kim, H. S. Lee & Sung B. Cho - Pattern analysis of laser-tattoo interactions for picosecond- and nanosecond-domain 1064-nm Nd:YAG lasers in tissue-mimicking phantom. [www.nature.com/scientificreports/7:1533](http://www.nature.com/scientificreports/7:1533), DOI:10.1038/s41598-017-01724-1.
4. Ross VE, Naseef G, Lin C, Kelly M, Michaud N, Flotte TJ, Raythem J, Anderson RR: Comparison of responses of tattoos to picosecond and nanosecond Q-switched Neodymium:YAG lasers. *Arch Derm*, 1998; 134: 4. B.L Goo, S.B.Cho – "Efficacy and Safety of Picosecond Laser Treatment on various Causes of Traumatic Tattoos – *Med.Laser* 2016, 5(2):90-95.
5. L. Habbema, R. Verhagen, R. Van Hal, Y. Liu, and B. Varghese- Minimally invasive non-thermal laser technology using laser-induced optical breakdown for skin rejuvenation : *Biophotonics* 5, No. 2, 194-199 (2012) / DOI 10.1002/jbio. 201100083.
6. Laser pikosekundowy 755nm – leczenie zmarszczek wokół ust i oczu wywołanych fotostarzeniem – badania na 40 pacjentkach. R.A. Weiss, D.H. McDaniel, M.A. Weiss, A.M., Mahoney i inni – Konferencja ASLMS Orlando, 04.2015.

lek. Martyna Kamont<sup>1</sup>

lek. Dominika Szkodzińska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Medyczne Evimed w Warszawie

<sup>2</sup>Oddział Dermatologii Dorosłych Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

Kierownik Oddziału: lek. Ewelina Biało-Wójcicka

# Łupież pstry- diagnostyka i leczenie

**Łupież pstry (łac. *Pityriasis versicolor*) jest powierzchownym grzybiczym zakażeniem skóry. Spowodowany jest grzybami drożdżopodobnymi z gatunku *Malassezia*, najczęściej *Malassezia furfur*, a jego inne nazwy to *Pityrosporum ovale* i *Pityrosporum orbiculare*. Grzyb ten nie występuje u noworodków, a u osób powyżej 1 r.ż. wchodzi w skład fizjologicznej flory skóry. Zakażenie objawowe najczęściej pojawia się po okresie dojrzewania płciowego.**

Nie jest wyjaśnione, dlaczego u niektórych pacjentów grzyb ten wywołuje objawy kliniczne. Podejrzewa się, że wilgotna skóra bogata w lipidy jest podatna na nadmierny rozwój *M. furfur*. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka jest osłabiony układ odpornościowy chorujących osób – łupież pstry jest częsty u biorców przeszczepów i nosicieli HIV. Czynniki predysponującymi są także wilgotny, ciepły klimat, nadmierna potliwość, otyłość, noszenie ciasnego, nieprzewiewnego ubrania i brak higieny.

Łupież pstry objawia się wyraźnie odgraniczonymi plamami barwy brązowej i żółtawej, wyraźnie odgraniczonymi od otoczenia zdrowej skóry. Najczęściej zmienione chorobowo są okolice karku, pleców i klatki piersiowej. Obecne jest złuszczenie łuskowate (łac. *pityriasiform*), a łuski skórne dają się łatwo usunąć szpatułką. Charakterystyczną cechą grzybów z gatunku *Malassezia* jest zdolność wytwarzania kwasu azelainowego, który blokuje syntezę melaniny. Z tego powodu skóra zajęta chorobą odbarwia się, na skórze powstają plamy łudząco podobne do zmian w przebiegu bielactwa. Ogniska przebarwione na ciemno odpowiadają większej liczbie łusek, zawierających więcej drobnoustrojów.

Określenie „pstry” opisuje współwystępowanie ze sobą zarówno podbarwionych, jak i odbarwionych zmian. W odróżnieniu od bielactwa obecna jest jednak łuska, a zmiany nie powodują świądu i innych dolegliwości, stanowią jedynie defekt kosmetyczny.

Choroba jest zakaźna jedynie dla osób, u których w skład fizjologicznej flory skóry nie wchodzi *M. furfur*, co u dorosłych jest rzadką sytuacją. Patogen ten jest groźny natomiast dla pacjentów z cewnikiem do żywienia parenteralnego założonym w okolicy klatki piersiowej – u osób z immunosupresją może dojść do zakażenia i w konsekwencji posocznicy.

## Diagnostyka

Podstawowymi metodami w diagnostyce powierzchownych zakażeń skóry grzybami drożdżopodobnymi są bezpośrednie badania mikroskopowe z wodorotlenkiem potasu, założeniem hodowli grzybów oraz biopsją skóry i badaniem histopatologicznym.

Przy sporządzaniu preparatu bezpośredniego materiałem do badania jest naskórek ze zmian chorobowych. KOH nakropiony na preparat ma

za zadanie rozjaśnić materiał, pozostawiając nie-naruszone struktury grzyba. Po bezpośrednim nałożeniu KOH preparat wykazuje cechy patognomoniczne dla łupieżu pstrego - tzw. obraz „klopsików z makaronem”(ang. „spaghetti and meatballs”) – krótkie, bezbarwne strzępki, podzielone przegrodami i okrągłe, grupujące się komórki drożdży. Bardzo istotne jest pobranie materiału z aktywnego brzegu zmiany, staranne odkażenie ogniska, a także odpowiednia temperatura w czasie przygotowywania preparatu. Gdy używany jest 20% KOH z dwumetylosulfotleniem nie jest konieczne jego ogrzewanie.

Hodowla *M. furfur* jest trudna – grzyb ten nie rośnie na podłożu Saboraada, możliwy jest wzrost na podłożu Dixona. Makroskopowo tworzy kremowe, żółtawe, lśniące kolonie. Mikroskopowo są to kuliste lub cylindryczne komórki wegetatywne z pojedynczymi nićmi.

*M. furfur* jest gatunkiem lipofilnym, w teście fermentacyjnym cukrów – zymogramie, brak jest fermentacji cukrów. W teście asymilacyjnym – auksonogramie, zachodzi asymilacja glukozy, maltozy i sacharozy.

Pobranie biopsji do badania histologicznego umożliwia ocenę patogenu, rozległości zakażenia, a także odpowiedzi organizmu pacjenta na proces chorobowy. W przypadku diagnostyki łupieżu pstrego niezbędne jest staranne zabarwienie preparatu hematoksyliną i eozyną, barwienie PAS. Zwykle wystarczające jest pobranie 3 mm biopsji sztancą. Jednak ze względu na dużą inwazyjność i stosunkowo wysoki koszt biopsji tkankowa i badanie histopatologiczne nie są złotym standardem diagnostyki.

Najczęściej do diagnostyki łupieżu pstrego używa się lampy Wooda. Emituje ona promieniowanie ultrafioletowe 365 nm i wyższe, poprzez przepuszczanie wiązki światła przez szklany filtr z tlenkiem niklu. Generowane jest niewidzialne promieniowanie ultrafioletowe oraz promieniowanie widzialne niebiesko-białe. Fluorescencję obserwuje się, gdy światło odbijając się od poszczególnych obiektów zmienia barwę. Typ świecenia jest charakterystyczny dla różnych

schorzeń dermatologicznych. Jest to nieinwazyjne badanie, które często jest wystarczające do potwierdzenia diagnozy. W lampie Wooda *M. furfur* wykazuje bladą, żółtawą lub różowawą – łososiową fluorescencję, co pomaga różnicować łupież pstry z bielactwem, w którym nie obserwuje się świecenia.

## Leczenie

Z racji faktu, że czynnik etiologiczny łupieżu pstrego na stałe bytuje nawet na zdrowej skórze, choroba, pomimo leczenia, może nawracać. Oprócz stosowania skutecznego leczenia bardzo istotne jest postępowanie higieniczne.

Leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu preparatów miejscowych. Opcją terapeutyczną są preparaty imidazolowe np. ketokonazol lub ekonazol w formie płynów lub szamponów nakładanych na kilka minut, po tym czasie zmywanych, stosowanych na ogół kilkakrotnie w tygodniu. Na pojedyncze odgraniczone zmiany można stosować kremy z imidazolem.

Ketokonazol jest pierwszym lekiem imidazolowym, stosowanym z uzyskaniem poprawy w leczeniu grzybic wywołanych przez drożdżaki, dermatofity, pleśnie, drożdżaki lipofilne, do których należy gatunek *Malassezia*. Skuteczne są także miejscowe pochodne tiokarbamidu, które działają grzybobójczo i grzybobójczo.

Z powodzeniem stosuje się także środki chemiczne takie jak: siarczek selenu, pirytonian cynku, octopirox lub ichtiol jasny, najczęściej w postaci szamponów.

*Octopirox* czyli pirokton olaminy – mieszanina dwóch związków chemicznych, aminooetanolu i 1-hydroksy-4-metylo-6-(2,4,4-trimetylo-pentylo)pirydyn-2-onu, wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe. Normalizuje i hamuje rozwój *Malassezia furfur*, jednocześnie nie powodując działań niepożądanych. Zapobiega nawrotom zakażenia, działa na ogólny stan skóry, dlatego stosowana jest również w innych schorzeniach dermatologicznych jak np. łojotokowe zapalenie skóry.



Ichtiol jasny (ang. *pale sulfonated shale oil* – PSSO) to produkt otrzymywany z wysoko-siarczkowych łupków bitumicznych, destylowanych i łączonych z rozcieńczonym kwasem siarkowym. Ichtiol jasny ma właściwości bakteriostatyczne, przeciwgrzybicze i przeciwzapalne. W przeciwieństwie do ichtiolu ciemnego nie brudzi trwale odzieży, jest lepiej tolerowany przez pacjentów, a jego zapach jest znacznie łagodniejszy od zapachu ichtiolu ciemnego. Działanie przeciwzapalne ichtiolu jasnego bywa porównywalne do mocy 0,5% hydrokortyzonu, a podobnie do preparatów sterydowych działa przeciwświądowo. Ma właściwości pielęgnujące i regenerujące zniszczony naskórek, jest wykorzystywany jako składnik preparatów stosowanych w łuszczycy – bywa stosowany jako zamiennik maści dziegiowych. Dzięki działaniu przeciwzapalnemu jest odpowiedni w leczeniu trądziku różowatego, a także innych zapalnych dermatoz.

W leczeniu przydatne są preparaty złożone działające synergistycznie i wielokierunkowo, jednocześnie pozbawione działań niepożądanych leków przeciwgrzybiczych. W leczeniu łupieżu pstrego najwygodniejszą formą leczenia jest stosowanie preparatów w postaci szamponu, zarówno na skórę owłosioną głowy, jak i na miejsca objęte procesem zapalnym – kark, szyję, górną część klatki piersiowej i pleców. Pacjent powinien doprowadzić do wytworzenia piany w obrębie zmian skórnych, pozostawić do wyschnięcia, następnie spłukać. W celu zapobiegania nawrotom zalecane jest podtrzymujące stosowanie szamponów. Ich niewątpliwą zaletą jest fakt, że szampon może być używany podczas codziennej toalety, jest w całości zmywany, a pacjent nie musi aplikować maści wielokrotnie w ciągu dnia.

W leczeniu ogólnym można również stosować leki z grupy pochodnych azolowych. Ich mechanizm działania polega na blokowaniu syntezy ergosterolu błon komórkowych grzyba poprzez łącznie się z cytochromem P-450, co powoduje zahamowanie hydroksylacji i demetylacji pro-

duktów pośrednich i gromadzenie się 14-metylowych pochodnych sterolowych i destabilizację błon komórkowych grzyba.

Leczenie ogólnoustrojowe powinno być stosowane u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy stanu klinicznego leczeniem miejscowym. W takim wypadku skuteczny jest itraconazol w dawce 200 mg na dobę przez tydzień lub 100 mg na dobę przez 2 tygodnie. Można zastosować również ketokonazol 400 mg tygodniowo w dwóch dawkach podzielonych.

Należy jednak pamiętać, że ketokonazol wpływa na stężenie hormonów steroidowych we krwi, hamuje wzrost stężenia testosteronu, co może skutkować ginekomastią, oligospermią. Jest stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, głównie w przygotowywaniu pacjentów do operacji nadnerczy. Ketokonazol zmniejsza wzrost stężenia kortykosteroidów po stymulacji ACTH, dlatego przy długotrwałym doustnym stosowaniu należy wykonać badania czynności nadnerczy. Ze względu na działanie hepatotoksyczne należy monitorować parametry wątrobowe. Wszystkich leków imidazolowych nie można stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Łupież pstry ma tendencję do nawrotów w okresach letnich, dlatego jednym z najważniejszych czynników pozwalającym uniknąć ponownego zachorowania jest staranne przestrzeganie higieny osobistej, noszenie przewiewnej odzieży, unikanie wilgoci. W razie wystąpienia zmian skórnych niezbędna jest szybka i nieinwazyjna diagnostyka, która pozwoli na leczenie miejscowe, pozbawione działań niepożądanych leczenia ogólnego.

#### Piśmiennictwo:

1. Dermatologia Braun-Falco tom I, str. 215-216.
2. Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych- rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego – R. Maleszka, Z. Adamski, J. Szepietowski, E. Baran ; Przegl. Dermatol 2015, 102, str. 305-315.
3. Mikrobiologia i choroby zakaźne G. Virella, 2000, str. 382.
4. Stefania Jabłońska, Sławomir Majewski Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową PZWL 2005.
5. Gernot Rassner Dermatologia. Podręcznik i atlas. Urban & Partner 1994.





dr hab. n. chem. prof. zw. n. farm Iwona Wawer

Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Zakładu: dr hab. n. farm. Dariusz M. Pisklak

## Składniki suplementów diety wspomagające terapię: polifenole z magnolii, kwas $\alpha$ -liponowy i $\gamma$ -linolenowy

**Ziołowe maści na skórę są stosowane do leczenia ran, oparzeń, stanów zapalnych, infekcji bakteryjnych i grzybiczych. W Azji tego typu preparaty są używane od tysięcy lat<sup>[2]</sup>. Obecnie nawet dobrze znane surowce są intensywnie badane w laboratoriach na całym świecie, z zastosowaniem nowoczesnych metod analitycznych.**

### Ekstrakt z kory magnolii

Ekstraktu z kory magnolii używa się w tradycyjnej medycynie Chin, Korei i Japonii jako środka przeciwbólowego, przy zaburzeniach nastroju, w przypadkach niepokoju. W medycynie Azji stosuje się *Magnolia officinalis*, *M. biondii*, *M. obovata*, ale drzewa magnolii rosną w różnych regionach świata. W latach 90. zaczęto badać skład i właściwości ekstraktu. Z kory i liści drzew magnolii wyizolowano szereg związków, ale najbardziej znane stały się bisfenole: honokiol i magnolol. Mają podobną strukturę, a honokiol różni się od magnololu jedynie położeniem jednej grupy OH. Większe zainteresowanie wzbudził honokiol, a badania naukowe pokazały, że ma wielokierunkowe działanie: na centralny układ nerwowy, układ krążenia, układ pokarmowy i immunologiczny. Związek ten łatwo przekracza barierę krew/mózg i przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowe-

go<sup>[3]</sup>. Działa neuroprotekcynie na neurony kory mózgowej (szczura) oraz promuje wzrost neuronów. Działa na receptory GABA<sub>A</sub>, podobnie jak benzodiazepiny. Jest słabym ligandem receptora kannabinoidowego CB2. Honokiol pomaga w przypadku lęków, niepokoju, depresji.

Udowodniono, że metanolowy ekstrakt z magnolii oraz jego bioaktywne składniki honokiol i magnolol, mają właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Wydaje się, że główny mechanizm działania polega na wymiataniu rodników nadtlennokowych<sup>[4]</sup>. W skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego są generowane wolne rodniki. W celu ochrony przed promieniowaniem UV produkowane są kremy z filtrem UV. W wielu pracach wskazano fotoprotekcyjne działanie naturalnych związków polifenolowych. Również honokiol i magnolol efektywnie redukują wolne rodniki powstające po napromieniowaniu UV (badania *in vitro*)<sup>[5]</sup>.

Stres oksydacyjny, stany zapalne i infekcje wirusowe sprzyjają rozwojowi nowotworów skóry, stąd zainteresowanie wykorzystaniem obu związków z magnolii w chemoprewencji. W jednym z pierwszych badań<sup>[6]</sup> użycie honokiolu i magnololu do hamowania karcynogenezy przetestowano w testach *in vivo* (na myszach). Honokiol redukuje procesy zapalne przez likwidację stresu oksydacyjnego, ale mechanizm biochemiczny obejmuje też działanie poprzez blokowanie pro-zapalnych enzymów, kinaz PKC oraz NF- $\kappa$ B<sup>[7]</sup>. Co ważne: honokiol i magnolol wykazują działanie przeciwzapalne w stężeniach możliwych do osiągnięcia w badaniach klinicznych<sup>[8]</sup>. Honokiol działa antyhistaminowo, podczas badań wpływał na wydzielanie histaminy z komórek tucznych (mastocytów) szczurów<sup>[9]</sup>. Może pomagać w leczeniu atopowego zapalenia skóry<sup>[10]</sup>, łagodzić reakcję anafilaktyczną w skórze (myszy) i drapanie się<sup>[11]</sup>.

Honokiol jest potencjalnym lekiem przeciwnowotworowym. Udowodniono w badaniach *in vitro*, że stymuluje apoptozę w nowotworowych komórkach trzustki, komórkach czerniaka złośliwego i wielopostaciowego glejaka oraz hamuje angiogenezę<sup>[12]</sup>. Działa synergistycznie z lekami przeciwnowotworowymi (cisplatyna, gemtacybina, doksorubicyna, imatynib) zmniejszając oporność na chemioterapię. Jego właściwości przeciwbakteryjne i przeciwzapalne można wykorzystać w preparatach wspomagających leczenie paradontozy. Japończycy i Amerykanie używają naparu z kory magnolii, np. w przypadku bólu gardła.

Obecnie, honokiol ma zastosowanie jako polifenolowy składnik diety o działaniu: neuroprotektynym, uspokajającym, przeciwłękowym, przeciwdepresyjnym. Można go określić jako wielofunkcyjny antyoksydant, przydatny do dietetycznego wsparcia terapii stosowanych w dermatologii<sup>[13]</sup>.

Honokiol jest najczęściej przyjmowany doustnie. Jako dietetyczny antyoksydant stosowany jest w dawkach 50-500 mg dziennie,

najlepiej podczas posiłku. Jednak stosowanie czystego honokiolu w postaci suplementów diety wymaga opracowania metody podawania, ponieważ jest on dobrze rozpuszczalny w tłuszczach. Tę właściwość wykorzystano przy formułacji innowacyjnych suplementów diety – łącząc w jednej kapsułce polifenol magnolii z olejem z wiesiołka.

### **Oleje: kwas gamma-linolenowy i alfa-liponowy**

W typowej diecie Polaków brakuje nienasyconych kwasów tłuszczowych (NKT), a szczególnie takich jak kwas dokozaheksaenowy (DHA), eikozapentaenowy (EPA) oraz  $\gamma$ -linolenowy (GLA). Cennym źródłem oleju zawierającego niezbędne NKT są nasiona wiesiołka. Prozdrowotne właściwości oleju z wiesiołka zawdzięczamy wysokiej zawartości kwasu linolowego (73%) i kwasu  $\gamma$ -linolenowego, GLA (9%).

Na podstawie badań klinicznych i epidemiologicznych na osobach dorosłych i dzieciach stwierdzono, że niedobór NKT powoduje m. in.: zahamowanie wzrostu, zmiany skórne (zapalenie, łuszczenie się, odbarwienie skóry, zwiększoną przepuszczalność), pogorszenie procesu gojenia się ran, zwiększoną wrażliwość na infekcje, reakcje alergiczne, kruchość naczyń włosowatych, osłabienie mięśnia sercowego, ograniczenie syntezy eikozanoidów, a w następstwie zaburzenia czynności wielu tkanek i narządów<sup>[14]</sup>. Organizm ma zdolność do syntezy długolącuchowych nienasyconych kwasów, ale zależy ona od aktywności enzymu  $\delta$ -6-desaturazy. Jego aktywność maleje przy niedoborze składników odżywczych (np. witaminy C, cynku), narażeniu na substancje toksyczne (palenie papierosów, alkohol, niektóre leki), a także w wyniku stresu, infekcji oraz starzenia się organizmu.

Kwas  $\gamma$ -linolenowy wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych, ma więc wpływ

na transport substancji odżywczych do wnętrza komórki. Jest elementem budulcowym ceramidów, jego obecność wzmacnia ochronną barierę lipidową skóry. Przy niedoborze GLA skóra staje się sucha, szorstka, traci elastyczność, a także pojawiają się zmarszczki.

GLA bierze udział w syntezie prostaglandyn, które obniżają ciśnienie krwi, zmniejszają ryzyko powstawania zakrzepów oraz wzmacniają system immunologiczny. Nic więc dziwnego, że olej z wiesiołka wywołuje korzystne efekty w pozornie nie związanych ze sobą schorzeniach. Jego konsumpcja zmniejsza ryzyko miażdżycy i chorób układu krążenia, występowanie powikłań w cukrzycy, łagodzi stany reumatyczne, pomaga pacjentom z atopowymi chorobami skóry. Niedobory GLA można uzupełnić przez suplementację diety i skóry kwasem z olejów roślinnych.

Kwas  $\alpha$ -liponowy jest nasyconym kwasem tłuszczowym zawierającym dwa atomy siarki (kwas 6,8-ditiooktanowy). W procesach przemiany materii pełni on rolę koenzymu przenoszącego wodę, ma wpływ na zużycie glukozy oraz na syntezę neuroprzekazników, działa antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie. Nie znamy objawów jego niedoboru. Źródłami tego kwasu są: szpinak, brokuły, brukselka i groszek, a także podroby. Jednak dieta i synteza endogenna nie są w stanie dostarczyć odpowiedniej ilości kwasu, aby zaobserwować jego terapeutyczne działanie w profilaktyce chorób.

Podczas podawania tego kwasu w terapii dolegliwości neuropatycznych (np. polineuropatia cukrzycowa), wykazano złagodzenie dolegliwości, takich jak bóle i zaburzenia czucia, ale do zmniejszenia objawów potrzeba kilku tygodni leczenia<sup>[15,16]</sup>. Stosowanie produktów zawierających kwas  $\alpha$ -liponowy, witaminy C i E, kwasy nienasycone przez 8 miesięcy zmniejsza przebarwienia na skórze u osób z bielactwem<sup>[17]</sup>. Dawkowanie kwasu  $\alpha$ -liponowego w suplementach diety: zwykle zaleca się maksymalnie 300 mg preparatu w ciągu

dnia. Sportowcy mogą przyjmować 600 do 1200 mg, po konsultacji z dietetykiem.

W składzie suplementów diety powinien też się znaleźć selen. Polskie gleby są ubogie w selen, a ilość pobieranego selenu przez mieszkańców naszego kraju (30 – 40  $\mu\text{g}$ ) należy do najniższych w Europie. Dzielne zapotrzebowanie na ten pierwiastek określono na 55–70  $\mu\text{g}$ . Zatem wskazania do suplementacji ma więc prawie każdy mieszkaniec Polski. Aby zbadać wpływ niedoborów selenu oraz skutki suplementacji, przeprowadzono kilkadziesiąt badań epidemiologicznych. Okazało się, że podawanie selenu zmniejsza ryzyko zawału serca oraz ryzyko niektórych rodzajów raka, wpływa na działanie systemu immunologicznego, zmniejsza bóle reumatyczne i zwiększa ruchliwość stawów objętych stanem zapalnym, poprawia komfort życia mężczyzn z powiększonym gruczołem krokowym (prostata), polepsza jakość spermy, działa przeciwwirusowo (m. in. hamuje progresję wirusa HIV). U osób z niedoborem selenu często stwierdzano niedoczynność tarczycy, pogorszenie sprawności umysłowej i depresyjne nastroje. Selen wchodzi w skład enzymów tworzących obronę antyoksydacyjną, takich jak peroksydaza glutationowa. Izoformy selenowe GSHPx mają selenocysteinę w centrum aktywnym. Bogatym źródłem selenu są orzechy brazylijskie<sup>[18]</sup>, w orzechach znajduje się selenocystationina (a nie selenowane aminokwasy). Dobrym źródłem selenu w postaci selenometioniny i selenocysteiny są selenowane drożdże.

### Podsumowując

Ryzyko rozwoju chorób o etiologii wolnorodnikowej zwiększa się u osób przyjmujących zbyt małe ilości witamin antyoksydacyjnych: A, C, E oraz składników pochodzenia roślinnego będących przeciwutleniaczami (polifenole, karotenoidy). Terapia wspomagana antyoksydantami, kwasem  $\alpha$ -liponowym i GLA może spowolnić rozwój chorób degeneracyjnych.

Písmiennictwo:

1. Dattner, A. M. Herbal and complementary medicine in dermatology. *Dermatol. Clin.* 2004, 22 (3), 325-332.
2. Koo, J., Desai, R. Traditional Chinese medicine in dermatology. *Dermatol. Ther.* 2003, 16 (2), 98-105.
3. Wang, X. et al. Honokiol crosses BBB and BCSFB, and inhibits brain tumor growth in rat 9L intracerebral gliosarcoma model and human U251 xenograft glioma model. *PLoS ONE.* 2011, 6 (4): e18490.
4. Dikalov, S., Losik, T.; Arbiser, J. L. Honokiol is a potent scavenger of superoxide and peroxy radicals. *Biochem. Pharmacol.* 2008, 76 (5), 589-596.
5. Nichols, J. A.; Katiyar, S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch. Dermatol. Res.* 2010, 302 (2), 71-83.
6. Konoshima, T.; Kozuka, M.; Tokuda, H.; et al. Studies on inhibitors of skin tumor promotion, IX. Neolignans from *Magnolia officinalis*. *J. Nat. Prod.* 1991, 54 (3), 816-822.
7. Chao, L K et al. Anti-inflammatory bioactives of honokiol through inhibition of protein Kinase C, Mitogen-Activated Protein Kinase, and the NF- $\kappa$ B pathway to reduce LPS-induced TNF $\alpha$  and NO expression". *J Agric Food Chem.* 2010, 58 (6): 3472-8.
8. Fried, L. E.; Arbiser, J. L. A multifunctional antiangiogenic and antitumor agent. *Antioxid Redox Signal* 2009, 11 (5), 1139-1148.
9. Ikarashi, Y.; Yuzurihara, M.; Sakakibara, I.; et al. Effects of the extract of the bark of *Magnolia obovata* and its biphenolic constituents magnolol and honokiol on histamine release from peritoneal mast cells in rats. *Planta Med.* 2001, 67 (8), 709-713.
10. Hon, K. L.; Leung, T. F.; Ng, P. C.; et al. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157 (2), 357-363.
11. Han, S. J., Bae, E. A., Trinh, H. T. et al. Magnolol and honokiol: inhibitors against mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and scratching behaviors. *Biol. Pharm. Bull* 2007, 30 (11), 2201-2203.
12. Bai, X. et al. "Honokiol, a Small Molecular Weight Natural Product, Inhibits Angiogenesis in Vitro and Tumor Growth in Vivo". *J Biol Chem.* 2003, 278 (37): 35501-7.
13. Jui-Lung Shen, Kee-Ming Man, Po-Hsun Huang et al. Honokiol and Magnolol as multifunctional antioxidative molecules for dermatologic disorders. *Molecules* 2010, 15(9), 6452-6465.
14. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids.* 2003, 38(4) 343-52; Mazza M, Pomponi M., Janiri L., Bria P., Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview. *Prog Neuro-Psychoph.* 2007, 31, 12-26.
15. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: A meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21.
16. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4):465-471.
17. Dell'Anna M. L., Mastrofrancesco A., Sala R., et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007; 2(6):631-636.
18. Behr W., The Paradise nut – a new selenium source, *Wellness Foods Europe*, 2006; (1) 43-48.

dr hab. n. med. Agnieszka Osmola – Mańkowska<sup>1</sup>

lek. Aleksandra Kosmala<sup>2</sup>

mgr Katarzyna Gerke<sup>3</sup>

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski<sup>1</sup>

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

<sup>2</sup>Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

## Światłoterapia w chorobach skóry – zastosowanie światła niebieskiego

**Światło to szeroko rozumiany termin, obejmujący promieniowanie niejonizujące o zakresie fal elektromagnetycznych długości od 200 nm do 1 mm. Wyróżniamy trzy zakresy światła: ultrafiolet – UV (200 – 400 nm), światło widzialne (400 – 800 nm) i podczerwień (800 nm – 1 mm). Zastosowanie światła w lecnictwie określamy mianem fototerapii (światłoterapii). Promieniowanie UV oraz światło widzialne odpowiadające są za efekty fotobiologiczne, promieniowanie podczerwone powoduje natomiast efekt cieplny. Promieniowanie świetlne wykorzystywane jest również w terapii fotodynamicznej<sup>[1]</sup>.**

Już w czasach starożytnych znany był korzystny wpływ naturalnej światłoterapii (helioterapii) na przebieg chorób skóry, który wyrażał się poprzez kult bóstw solarnych (Ra, Helios, Szamasz, Apollo)<sup>[2]</sup>. Wprowadzenie fototerapii do kanonu medycyny zawdzięczamy Duńczykowi Nielsowi Finsenowi, który dowiódł leczniczego działania światła słonecznego i promieniowania.

### Światło niebieskie

Ze względu na występowanie typowych działań niepożądanych UV, rozpo-

częto badania nad zastosowaniem innych długości światła w lecnictwie, np. światła niebieskiego (420 – 490 nm), które mieści się w zakresie spektralnym światła widzialnego. Przeprowadzone badania pilotażowe wykazały, że naświetlanie niebieskim światłem LED (ang. *light-emitting diode*) o długości fali wynoszącej 453 nm nie wykazuje właściwości toksycznych względem keratynocytów nawet przy dawkach do 500 J/cm<sup>2</sup><sup>[3]</sup>, pozbawione jest także działań niepożądanych wynikających z uszkodzenia DNA oraz włókien elastynowych i kolagenowych.

## Źródła światła niebieskiego

Diody elektroluminescencyjne zostały wynalezione w 1962 roku przez amerykańskiego inżyniera Nicka Holonyaka Jr., ale początkowe modele nie miały możliwości wytwarzania energii biologicznie istotnych, a emitowane fale były szerokie i zróżnicowane nawet o 100 nm. W latach 90. XX wieku NASA (Narodowa Agencja Aeronautyki i Przestrzeni Kosmicznej) opracowała diody LED, które były źródłem bardzo wąskiego spektrum światła. To pozwoliło na ich wykorzystanie w medycynie<sup>[5]</sup>. Światło dostarczane przez diody LED może być ciągle lub fotomodulowane. Kliniczne korzyści światła LED wynikają z kilku mechanizmów, które zależą głównie od długości fali. Dostępne na rynku diody elektroluminescencyjne emitują światło różnej długości i barwy: czerwone, żółte, niebieskie oraz promieniowanie podczerwone.

Wykazano, że światło czerwone aktywuje czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* – FGF), który jest odpowiedzialny za zwiększenie produkcji prokolagenu I, MMP – 9 (metaloproteinazy – 9) oraz liczby fibroblastów. Znajduje ono zastosowanie w gojeniu ran, leczeniu blizn, stanów przednowotworowych, nieczerniakowych nowotworów skóry, fotostarzenia, ziarniniaków obrączkowatych czy obumierania tłuszczowatego.

Fotomodulowane światło żółte ma wpływ na produkcję ATP poprzez absorpcję fotonów przez mitochondrialną protoporfirynę IX, dodatkowo oddziałuje na ekspresję genów i aktywność fibroblastów. Znajduje zastosowanie głównie w leczeniu objawów fotostarzenia oraz przyspiesza regenerację skóry po zabiegach laserowych.

Z kolei promieniowanie podczerwone, znane także jako MIRE (ang. *monochromatic infrared energy*) pobudza krążenie poprzez stymulowanie wydzielania tlenu azotu wpływającego na poszerzenie naczyń i an-

giogenezę w procesie gojenia ran. Tym samym znajduje zastosowanie w leczeniu zmian skórnych w przebiegu cukrzycy, twardziny ograniczonej czy odleżyn<sup>[5]</sup>.

## Zastosowanie światła niebieskiego

Niebieskie światło LED penetruje skórę do głębokości maksymalnie 1 mm<sup>[6]</sup>. Znajduje zatem zastosowanie w leczeniu bardziej powierzchownych zmian, takich jak rogowacenie słoneczne (łac. *actinic keratosis* – AK). Wykazuje także działanie przeciwzapalne w trądziku zwykłego poprzez swój degradacyjny wpływ na bakterie *Propionibacterium acnes*. *P. acnes* zawiera naturalnie występujące porfiryny, głównie koproporfirynę i protoporfirynę IX. Absorpcja niebieskiego światła przez te cząsteczki indukuje naturalny efekt terapii fotodynamicznej (PDT) z niszczeniem bakterii poprzez tworzenie wolnych rodników tlenowych oraz wpływ na cytokiny<sup>[2,5,7]</sup>. Przeprowadzono wiele badań klinicznych dowodzących skuteczności leczenia trądziku zwykłego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego za pomocą niebieskiego światła LED<sup>[8-11]</sup>.

Naświetlania niebieskim światłem emitowanym przez LED okazały się obiecujące także w terapii łuszczycy i dermatyzów wypryskowych. W prospektywnym, randomizowanym badaniu z 2011 roku 37 pacjentów wykazano istotną statystycznie poprawę w obrębie naświetlanych blaszek łuszczycowych po czterech tygodniach leczenia za pomocą domowej diody LED<sup>[12]</sup>. W innym badaniu klinicznym obejmującym 47 pacjentów cierpiących na łuszczycę o umiarkowanym i średnim nasileniu, stosowanie światła niebieskiego na blaszki łuszczycowe przez 12 tygodni skutkowało znaczną poprawą zmian w porównaniu do ognisk nienaświetlanych<sup>[13]</sup>. Do oceny zmian użyto skali LPSI (ang. *Local Psoriasis Severity Index*). Autorzy dowiedli także, iż naświetlania światłem nie-



bieskim o wysokim stopniu intensywności (ang. *high-intensity blue light* – 453 nm LED 200 mw/cm<sup>2</sup>) charakteryzują się lepszym efektem terapeutycznym niż terapia światłem niebieskim o niskim stopniu intensywności (ang. *low-intensity blue light* – 453 nm LED 100 mw/cm<sup>2</sup>). W kolejnym badaniu przeprowadzonym celem lepszego zrozumienia mechanizmów działania światła niebieskiego w warunkach *in vitro* sprawdzono, czy działa ono bezpośrednio na komórki dendrytyczne<sup>[14]</sup>. Wykazano, iż światło niebieskie w zależności od dawki hamuje proces aktywacji komórek dendrytycznych poprzez ograniczenie namnażania się limfocytów i uwalnianie cytokin prozapalnych (INF $\gamma$ , IL-2, IL-10, IL-12p70, IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ ). Liebmanna i wsp. w swych badaniach dowiedli antyproliferacyjnego działania światła niebieskiego – następuje redukcja proliferacji keratynocytów przy jednoczesnej indukcji ich dojrzewania<sup>[15]</sup>. Niebieskie światło LED znajduje zastosowanie w terapii łuszczycy pospolitej o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego u pacjentów pełnoletnich. W szeregu badań klinicznych dotyczących urządzenia emitującego światło niebieskie, noszonego na ciele do domowego użytku, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych, uzyskano natomiast wysoki stopień zadowolenia pacjentów<sup>[12,13]</sup>.

W związku z rosnącą popularnością terapii niebieskim światłem LED, przeprowadzane są badania nad jej bezpieczeństwem. W jednym z nich wykonano analizę wycinków skóry ośmiu zdrowych ochotników po pięciodniowej ekspozycji na światło niebieskie. W badaniu nie wykazano uszkodzeń DNA w obrębie naskórka i skóry właściwej, oznak zapalenia czy przedwczesnego fotostarzenia. Zaobserwowano jedynie minimalną, przejściową hiperpigmentację<sup>[16]</sup>. Ponadto od wielu lat terapia światłem niebieskim wykorzystywana jest również w leczeniu żółtaczki noworodkowej, zespołu Criglera –

Najjara czy zaburzeniach metabolizmu bilirubiny. Nie wykazano żadnych poważnych działań niepożądanych, nawet mimo długotrwałego naświetlania i stosowania dużych dawek sumarycznych światła niebieskiego. Istnieją jednak pojedyncze doniesienia na temat rozwoju znamion barwnikowych u dzieci poddawanych fototerapii z powodu żółtaczki noworodkowej<sup>[2]</sup>.

Terapia niebieskim światłem znajduje coraz szersze zastosowanie. Z uwagi na mechanizm działania okazała się skuteczna w redukcji zmian wypryskowych<sup>[17]</sup>, terapii fotodynamicznej, owrzodzeniach podudzi, alergicznym nieżycie nosa, sezonowej chorobie afektywnej<sup>[22]</sup>. Prowadzone są także badania nad zastosowaniem światła LED w leczeniu atopowego zapalenia skóry<sup>[18,19]</sup>.

## Podsumowanie

Wykorzystanie niebieskiego światła LED niewątpliwie jest kolejnym ważnym kierunkiem rozwoju fototerapii łuszczycy i innych przewlekłych dermatoz. Eliminacja pasma UV pozwala na wykluczenie szeregu działań niepożądanych, ale przede wszystkim najważniejszego z nich, jakim jest fotokancerogeneza. Dostępność urządzeń emitujących niebieskie światło do domowego użytku daje możliwość wygodnego i bezpiecznego stosowania, co spotyka się ze znacznym zadowoleniem pacjentów, nie zmuszając ich do rezygnacji z normalnego rytmu dnia. Rosnąca popularność jest z pewnością bodźcem do dalszych badań i rozwoju tej metody leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Hölzle E.: Fizykalne metody leczenia: światłem, zimnem i ciepłem [w:] Braun-Falco. Dermatologia, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolf, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 1622 - 1629.

2. Bednarski I.A., Lesiak A., Narbutt J.: Fototerapia łuszczycy – możliwości i perspektywy. *Aesthetica* 2017; 22: 12 – 16.
3. Łosiak J., Kręcisz B.: Światłoterapia w chorobach skóry. *Aesthetica* 2017; 23: 32 – 37.
4. Bowszyc – Dmochowska M.: Działanie promieniowania ultrafioletowego na skórę. Ostre i przewlekłe uszkodzenie posłoneczne. *Homines Hominibus* 2010; 6: 29 – 42.
5. Opel D.R. i wsp.: Light – emitting diodes: A brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8: 36 – 44.
6. Barolet D.B.: Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27:227 – 238.
7. Shnitkind E., Yaping E., Geen S. i wsp.: Anti-inflammatory properties of narrow-band blue light. *J Drugs Dermatol.* 2006; 7: 605 – 610.
8. Morton C.A., Scholefield R.D., Whitehurst C., Birch J.: An open study to determine the efficacy of blue light in the treatment of mild to moderate acne. *J Dermatol Treat.* 2005; 16: 219 – 223.
9. Tremblay J.F., Sire D.J., Lowe N.J., Moy R.L.: Light-emitting diode 415 nm in the treatment of inflammatory acne: an open-label, multicentric, pilot investigation. *J Gosmet Laser Ther.:* 2006; 8: 31 – 33.
10. Wheeland R.G., Dhawan S.: Evaluation of self-treatment of mild-to-moderate facial acne with a blue light treatment system. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10: 596 – 602.
11. Gold M.H., Sensing W., Biron J.A.: Clinical efficacy of home-use blue-light therapy for mild-to-moderate acne. *J Cosmet Laser Ther.* 2011; 13: 308 – 314.
12. Weinstabl A., Hoff-Lesch S., Merk H.F., von Felbert V.: Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2011; 223: 251–259.
13. Pfaff S., Liebmann J., Born M., Merk H.F., von Felbert V.: Prospective randomized longterm study on the efficacy and safety of uv-free blue light for treating mild Psoriasis Vulgaris. *Dermatology.* 2015; 231, 24–34.
14. Fischer M.R., Abel M., Lopez Kostak S., Rudolph B., Becker D., von Stebut E.: Blue light irradiation suppresses dendritic cells activation in vitro. *Exp Dermatol.* 2013; 22(8): 558-560.
15. Liebmann J., Born M., Kolb-Bachofen V.: Blue-light irradiation regulates proliferation and differentiation in human skin cells. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(1): 259-269.
16. Kleinpenning M.M., Smits T., Frunt M.H., van Erp P.E., van de Kerkhof P.c., Gerritsen R.M.: Clinical and histological effects of blue light on normal skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010; 26(1): 16-21.
17. Keemss K., Pfaff S.C., Born M., Liebmann J., Merk H.F., von Felbert V.: Prospective, randomized study on the efficacy and safety of local UV-free blue light treatment of eczema. *Dermatology.* 2016; 232: 496-502.
18. Cheong K.A., Kim C.H., Choi Y., Park C.D., Lee A.y.: Irradiation of light emitting diode at 850nm inhibits T cell – induced cytokine expression. *J Dermatol Sci.* 2012; 65(1): 27-37.
19. Kim CH, Cheong KA, Lim WS, Park HM, Lee AY.: Effects of low-dose light-emitting-diode therapy in combination with water bath for atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016; 32(1): 34-43.



lek. Karolina Stefaniak<sup>1</sup>  
mgr inż. Krzysztof Makarski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gabinet LaserLab Medica w Poznaniu

<sup>2</sup>Shar-Pol Sp. z o.o.

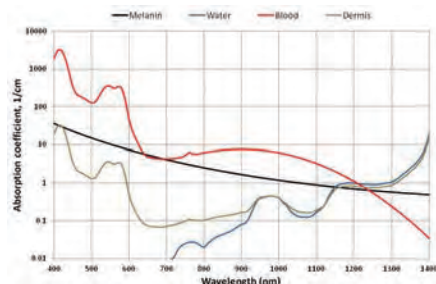
## Efektywne usuwanie zmian naczyniowych i pigmentowych za pomocą systemów IPL

**Systemy IPL są jednym z najstarszych i najpopularniejszych narzędzi do zabiegów fotoodmładzania skóry. Swoją popularność zyskały dzięki prostocie obsługi, niższemu kosztowi zakupu w porównaniu do systemów laserowych i możliwości leczenia szerokiego zakresu zmian zarówno naczyniowych, jak i pigmentowych. Ich zaletą jest szerokie spektrum światła emitowanego przez lampę IPL, które dzięki filtrom można łatwo dopasować do różnego rodzaju zmian, oraz energia błysku, większa niż w systemach laserowych.**

Parametry oferowanych urządzeń znacząco się różnią i określenie „system IPL” nie określa automatycznie, jakie są możliwości danego urządzenia. Pierwszy z systemów IPL wprowadzonych w latach dwudziestych, ze względu na pionierski charakter i brak badań klinicznych, wykorzystywał dużą ilość filtrów oraz miał nadmiernie rozbudowane możliwości regulacji kształtu impulsu. Był skuteczny, ale jego obsługa była skomplikowana przez bardzo dużą ilość czynników, które należało uwzględnić. Z tego powodu ten sam aparat dobrze działał w rękach jednego operatora, a źle w rękach innego. Dzięki doświadczeniu inżynierowie skupili się na optymalizacji filtracji światła, uproszczeniu ustawianych parametrów oraz optymaliza-

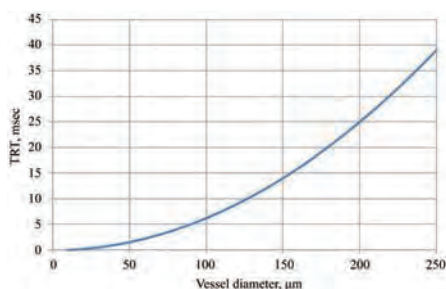
cji chłodzenia skóry. Zaowocowało to powstaniem systemów, w których ograniczono ilość filtrów do dwóch, np. 515 i 580 nm, oraz nastawiano automatycznie parametry impulsu. Systemy te uzyskiwały skuteczność podobną do pierwotnej konstrukcji, tyle że znacznie łatwiej było opanować technikę pracy. Wydawało się, że systemy IPL osiągnęły kres swoich możliwości.

W 2016 r. pojawiła się jednak nowa, rewolucyjna konstrukcja, w której zmieniono spektrum światła emitowanego przez samą lampę IPL. Izraelska firma Invasix jako pierwsza zaprezentowała niskociśnieniową lampę IPL (Inmode Lumecca™), która w paśmie 500-600 nm emituje trzy razy więcej światła w porównaniu do klasycznych systemów IPL, uzyskując znacznie

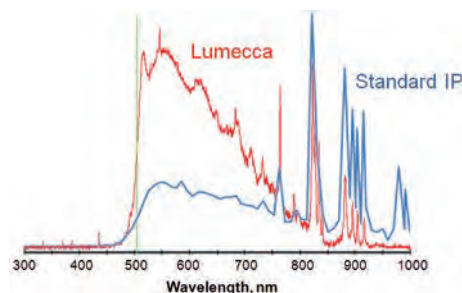


**Ryc. 1.** Wykres absorpcji światła przez hemoglobinę, melaninę i wodę, w funkcji fali światła. Zaznaczony obszar to zakres optymalny dla absorpcji w hemoglobinie i melaninie.

większą skuteczność przy mniejszej ilości zabiegów. Jak wiadomo z teorii selektywnej fototermolizy, optymalny zakres długości fali z punktu widzenia absorpcji światła w naczyniach krwionośnych i przebarwieniach to właśnie 500-600 nm. Krótsze fale ultrafioletowe (poniżej 500 nm) nie nadają się do terapii ze względu na ich szkodliwość, a dłuższe (powyżej 600 nm) absorbują się zbyt słabo i efektem ich działania jest jedynie ogólne, nieselektywne nagrzewanie wierzchnich warstw skóry. Z tego względu, im więcej światła w lampie IPL ma długość fali w zakresie 500-600 nm,



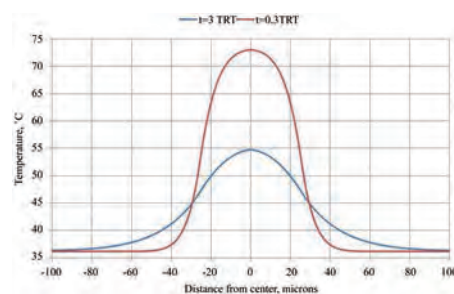
**Ryc. 3.** Wykres czasu relaksacji termicznej TRT dla naczyń krwionośnych o różnej średnicy. Przykładowo: naczynie o średnicy 50 µm (typowe dla rumienia) ma czas TRT na poziomie 2 ms, telangiektazja o średnicy 100 µm – ok. 7 ms.



**Ryc. 2.** Wykres rozkładu światła dla lampy IPL Lumecca™ w porównaniu do klasycznego IPL. Klasyczne systemy IPL w paśmie użytecznym 500-600 nm dostarczają jedynie 12-15 % energii całkowitej, Lumecca™ aż 40 %.

tym niższa jest energia niezbędna do przeprowadzenia skutecznego zabiegu. Przykładowo, typowa gęstość energii do skutecznego usuwania rumienia dla aplikatora Lumecca™ 515 nm to 12 J/cm<sup>2</sup>, podczas gdy dla klasycznych systemów IPL wynosiła ona 24 – 32 J/cm<sup>2</sup>.

Drugim, bardzo ważnym parametrem decydującym o skuteczności zabiegu selektywnej fototermolizy, jest czas impulsu



**Ryc. 4.** Wykres symulacji temperatury naczyń uzyskiwanej dla tej samej energii, dla impulsu o długości trzy razy większej niż TRT (niebieski) oraz trzy razy mniejszej niż TRT (czerwony). Z wykresu widać, że dla impulsu dłuższego niż TRT, znacząca część energii ulega rozproszeniu do tkanek otaczających i temperatura naczyń jest o połowę niższa. W konsekwencji, do osiągnięcia tej samej temperatury krótszy z impulsów wymaga o połowę mniej energii światła.



**Ryc. 5.** Usuwanie zmian naczyniowych okolicy nosa za pomocą systemu Inmode Lumecca™. Pacjent przed zabiegiem (A) oraz dwa dni po zabiegu (B).

światła. Czas ten powinien być krótszy od czasu relaksacji termicznej (TRT) zmiany, którą chcemy usunąć. TRT jest niczym innym jak czasem, w którym połowa dostarczonej energii rozprasza się do otaczających tkanek. Jeśli więc czas impulsu jest zbyt długi, dostarczona przez światło energia wycieka do otaczających tkanek i zamiast podgrzać selektywnie cel, rozgrzewa tkanki wokół, co jest zjawiskiem niekorzystnym – rośnie ryzyko ogólnego oparzenia skóry.

Klasyczne systemy IPL bez problemu emitują impulsy rzędu 20-30 ms, jednak aby uzyskać czasy impulsu poniżej 10 ms, potrzebna jest wysoka moc szczytowa błysku lampy – tu klasyczne rozwiązania często zawodzą. Uzyskiwane typowo impulsy 20 ms ograniczają zastosowania IPL do naczyń powyżej 150  $\mu\text{m}$ , co kwalifikuje do leczenia tylko stosunkowo duże naczynia. Typowo w zmianach rumieniowych znajdujemy naczynia o średnicy 10-100  $\mu\text{m}$ , zatem optymalnym czasem impulsu do usuwania rumienia jest kilka milisekund. I znów, dzięki najnowszej konstrukcji lampy Lumecca™ mamy możliwość uzyskania gęstości mocy do 9,9kW/cm<sup>2</sup>, co przekłada się na czas impulsu rzędu 3-4 ms dla typowych parametrów, stosowanych do usuwania zmian naczyniowych 10-12 J/cm<sup>2</sup>. Znacząco zwiększa się w ten sposób ilość naczyń,

które są możliwe do usunięcia i rośnie całkowita skuteczność zabiegu. Uzyskiwanie tak krótkich czasów impulsów zbliża system IPL do złotego standardu, jakim w usuwaniu zmian naczyniowych jest laser barwnikowy.

W przypadku usuwania zmian pigmentowych, optymalne są impulsy nanosekundowe (lasery *q-switch*) i pikosekundowe, ale systemy IPL z impulsami milisekundowymi również nadają się do usuwania takich zmian w płytkich warstwach skóry (ang. *epi-dermal-dermal junction*). Podobnie jak opisano powyżej, w porównaniu do klasycznych IPL, system Lumecca™ dzięki większej mocy (krótsze czasy impulsu) oraz większej absorpcji w melaninie (40 % spektrum światła w paśmie 500-600 nm), zapewnia większą selektywność i mniejsze nagrzewanie tkanek otaczających. Krótsze impulsy pozwalają na usuwanie zmian pigmentowych we wcześniejszym stadium (o mniejszym kontraście w stosunku do skóry), w czasie gdy jeszcze nie są widoczne dla nieuzbrojonego oka.

Dzięki swoim cechom, Inmode Lumecca™ jest systemem IPL wyróżniającym się spośród klasycznych urządzeń. Lumecca™ umożliwia lepsze dopasowanie światła do usuwanych zmian, większe bezpieczeństwo zabiegu oraz wolniejszą degradację lampy.



lek. Krystyna Pawełczyk-Pala<sup>1</sup>  
stud. med. Paulina Pala<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Twórca gabinetów Juwena

Wykładowca Międzynarodowego Centrum Kształcenia Anti-Aging

<sup>2</sup>Wydział Lekarski Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

## System regeneracji macierzy pozakomórkowej skóry – Sunekos®

**Starzenie się skóry jest procesem wielokierunkowym, wywoływanym zarówno przez czynniki endo-, jak i egzogenne. Pacjenci, dostrzegając oznaki starzenia, często kładą większy nacisk na rolę genów niż oddziaływanie czynników zewnętrznych na skórę. Rolą lekarzy, głównie dermatologów, jest edukowanie pacjentów, z kładzeniem nacisku na to, że za przedwczesne starzenie skóry odpowiadają przede wszystkim czynniki egzogenne, w tym najbardziej niszczące i jednocześnie niebezpieczne – kancerogenne działanie promieniowania UV. Stąd w dermatologii pojawia się pojęcie fotostarzenia (ang. *photoaging*), które związane jest z długotrwałą i powtarzalną ekspozycją na promienie słoneczne. Genetyka odpowiedzialna jest raczej za to, w jaki sposób będziemy wyglądali w procesie zmian związanych ze starzeniem, a nie za samo tempo ich pojawiania się.**

Kiedy procesy fotostarzenia i starzenia fizjologicznego związanego z upływem lat nakładają się, zaczynamy zauważać istotne skutki wizualne na skórze. W zależności od naszego trybu życia, a zwłaszcza stosowanej ochrony skóry przed działaniem promieni słonecznych, zmiany te pojawią się szybciej lub wolniej.

Do głównych oznak starzenia się skóry należą:

- zaburzenia pigmentacji,
- utrata napięcia i elastyczności skóry,
- grawitacyjne opadanie tkanek,
- zaburzona objętość tkanek,
- dehydratacja tkanek.

W zakresie powyższych zmian i opisanych procesów możemy działać zarówno

zapobiegawczo – poprzez unikanie nadmiernej ekspozycji na słońce i stosowanie zabiegów profilaktycznych – co jest najbardziej pożądaną praktyką oraz terapeutycznie/naprawczo, stosując różnego rodzaju preparaty i substancje biologiczne, które mają potencjał rewitalizujący. Dotychczas do najczęściej stosowanych substancji należał kwas hialuronowy, który jako produkt biorewitalizujący i opóźniający procesy starzenia skóry może być podawany zarówno w postaci mezoterapii, jak i jako produkt wypełniająco-modelujący w bardzo szerokim spektrum wskazań. Kwas hialuronowy ma właściwości nawilżające i stymulujące niwelowanie narastającego z wiekiem stanu wzmożonego napięcia ściany komórkowej. Bierze również udział



w procesach naprawczych w obrębie tkanek, pobudzając proliferację fibroblastów, stymulując syntezę kolagenu, a także innych substancji wchodzących w skład macierzy pozakomórkowej. Pomimo wieloletniej obecności w medycynie, kwas hialuronowy podlega dalszym badaniom oraz podejmowane są działania wykorzystujące jego właściwości.

Włoski instytut biotechnologii i bioinżynierii z Mediolanu *Professional Dietetics* stworzył produkt SUNEKOS®, w którym zastosowano niespotykaną dotąd kompozycję 6 aminokwasów w połączeniu z szeroko stosowanym niesieciovany kwasem hialuronowym (HA).

### Czym jest Sunekos®?

Sunekos® jest wyrobem medycznym, a zabieg z jego wykorzystaniem powinien być wykonywany przez lekarza. Produkt składa się ze specjalnie opatentowanego (PCT/IB2015) klastra będącego połączeniem wyselekcjonowanych pod względem jakościowym i ilościowym sześciu aminokwasów z niesieciovany małocząsteczkowym HA (Sunekos® 200 o masie cząsteczkowej 200 000 daltonów) lub wielocząsteczkowym HA (Sunekos® 1200 – o masie cząsteczkowej 1 200 000 daltonów). Tak skonfigurowana kompozycja substancji czynnych pozwala nie tylko aktywować fibroblasty do syntezy nowego kolagenu, ale również wspomaga regenerację macierzy pozakomórkowej (ECM). W wyniku takiego działania tworzą się nowe włókna białkowe skóry, takie jak: kolagen typu I, III i najtrudniejszy do odtworzenia kolagen typu IV oraz elastyna. W związku z rozróżnieniem w gamie produktów Sunekos® 200, jak i 1200, możliwy jest indywidualny i precyzyjny dobór zabiegu do potrzeb pacjenta, dzięki czemu możemy zintensyfikować skuteczność terapii.

Sunekos® 1200 stosujemy, chcąc uzyskać u pacjenta – poza poprawą jędrności, sprężystości i nawilżenia skóry – również naturalny efekt wolumetryczny. Natomiast Sunekos® 200 jest stosowany w przypadku wiotkości i suchości szczególnie delikatnych i wrażliwych okolic twarzy, szyi, dekoltu oraz powierzchni rąk u pacjentów o prawidłowej wolumetrii.

Sunekos® odpowiedzialny jest za indukcję procesu biogenezy skóry, czyli regeneracji macierzy pozakomórkowej, w której jako formy upostaciowane znajdują się włókna kolagenowe, siateczkowe oraz sprężyste. Proces ten możliwy jest dzięki połączeniu wybranych aminokwasów z kwasem hialuronowym. Aminokwasy, w tym wypadku - glicyna, prolina, hydroksyprolina i hydroksylizyna, są odpowiedzialne za produkcję kolagenu, a walina i alanina odpowiadają za stymulację wytwarzania elastyny. Kwas hialuronowy, odpowiada za nawilżenie tkanek a dodatkowo współuczestniczy w produkcji nowych, włókien białkowych kolagenu i elastyny, skutecznie pobudzając fibroblasty do ich odtworzenia.

Badanie kliniczne przeprowadzone we Włoszech<sup>[1]</sup> na 25 pacjentkach w wieku 48-65 lat udowodniło widoczną poprawę biowolumetryczną, efekt spłycenia zmarszczek, poprawę powierzchownego i głębokiego nawilżenia oraz poprawę skóry w zakresie elastyczności. Badanie pozwoliło również na potwierdzenie skuteczności odpowiedniego protokołu zabiegowego w przebiegu 4 cykli co 10 dni. Oceny efektów dokonano po 4, 8, 12 i 24 tygodniach.

Sunekos® dedykowany jest wielu obszarom terapeutycznym. Można go stosować nie tylko na skórę twarzy, szyi, dekoltu, czy ramion, ale również w terapii wiotkości wewnętrznej strony ud oraz obszaru nadkolanowego. Interesująca jest możliwość stosowania tego preparatu na skórze w okolicy oka, w tym również na dolnej i górnej po-

wiece, która jak dotąd mogła być leczona w bardzo wąskim zakresie, głównie sprzętowo-chirurgicznym. Ze względu na formułę oraz strukturę preparatu Sunekos® gwarantuje bezpieczne stosowanie w celu likwidacji cieni pod oczami, a także nawilżenia i poprawy elastyczności okolicy wokół oczu.

Procedura przygotowania preparatu jest szybka i nieskomplikowana. Należy połączyć fiolkę z aminokwasami z fiolką z kwasem hialuronowym. Metoda iniekcji dobierana jest indywidualnie przez lekarza, zgodnie ze wskazaniami dla danego pacjenta. Terapia ta jest bardzo dobrze tolerowana. Sporadycznie u pacjentów po zabiegu pojawia się mały obrzęk (dotyczy to głównie cienkiej skóry powiek), co ustępuje samoczynnie po kilku godzinach. Zabieg dla pacjenta należy do komfortowych, ale standardowo stosujemy znieczulenie w kremie około 30 minut przed planowaną iniekcją.

W czasie serii terapeutycznej możemy wykorzystać obydwa stężenia preparatu. Jeśli zmarszczki są bardzo głębokie, a utrata objętości znaczna, wówczas zaczynamy od Sunekosu 1200 w celu uzupełnienia ubytków objętości, a następnie kontynuujemy procedurę z wykorzystaniem preparatu Sunekos® 200 w przebiegu serii 3-5 zabiegów co ok 10 dni. Ilość i częstotliwość sesji zabiegowych dobiera lekarz według indywidualnego planu zabiegowego. Zastosowanie na początku terapii Sunekosu 1200 pozwala zbudować dodatkowe „rusztowanie” na potrzeby kolejnych zabiegów, natomiast jeżeli pacjentka tego nie wymaga, to możemy pominąć niejako inicjujący zabieg Sunekosem® 1200 i stosować wyłącznie Sunekos® 200 w procesie terapeutycznym.

Dla osiągnięcia optymalnego rezultatu terapii ważne jest zrealizowanie zalecanej serii zabiegów. Efekt po pierwszym zabiegu jest zauważalny po około 10-14 dniach, natomiast kolejne iniekcje powodują potęgowanie się rezultatu, który oceniony może być z kolei w 10

dniu po ostatnim zabiegu, a finalne rezultaty utrzymują się ponad 6 miesięcy. Obserwowane efekty pełnej terapii to bioregeneracja skóry – jej zagęszczenie, ujędrnienie, spłycenie drobnych zmarszczek, nawilżenie głębokich i powierzchniowych jej warstw, naturalny efekt wolumetryczny, poprawa kolorytu, co jest szczególnie pożądane wokół oczu, aby skóra była jasna, bez widocznych cieni, które mogą dawać wrażenie tzw. „zmęczonego oka”.

Terapię preparatem Sunekos® można bezpiecznie łączyć z innymi zalecanymi przez lekarza procedurami medycznymi, takimi jak: toksyna botulinowa, wypełniacze czy liftingujące nici. Kuracja ta pozwala wręcz na osiągnięcie lepszych efektów powyższych zabiegów, gdy zostanie poprzedzona Sunekosem®.

Wdrażanie nowych metod leczenia zawsze niesie ze sobą pewne obawy. Należy trzymać się ustalonych procedur zabiegowych, jednakże każdy lekarz obserwuje przebieg leczenia i zbiera doświadczenie związane z użyciem danego preparatu.

Autorzy artykułu obserwują obecnie działanie nowo wprowadzonego produktu – Sunekosu® 200. Badanie nie ingeruje w proces leczenia pacjentów i pozwala zebrać informacje o efektach leczenia. Obserwacja jest przeprowadzana przy udziale 30 pacjentów (ośrodki Juwena, Kaczyńscy Clinics oraz Klinika Bellamed), a jej celem jest ocena zastosowania produktu Sunekos® 200 w leczeniu objawów fotostarzenia na populacji polskich pacjentów. W ustalonych kryteriach oceny znalazły się m.in.: poziom zadowolenia pacjenta, proces gojenia i profil bezpieczeństwa, ale przede wszystkim skuteczność produktu z użyciem skali oceniającej głębokość zmarszczek.

Część grupy poddawanej badaniu jest już po terapii Sunekosem® – wykonano łącznie 3 zabiegi w odstępach co 10 dni. Aktualnie pacjenci są poddawani obserwacji – efekty leczenia będą oceniane odpowiednio po 4. i 8. tygodniach.

W obserwacji efektów leczenia zastosowano nowoczesne rozwiązanie - aplikację mobilną Dermike Esthetic. Dzięki niej lekarze mają możliwość obserwacji na zdjęciach efektów przed i po każdym zabiegu oraz po zakończonej terapii. Aplikacja daje możliwość archiwizacji dokumentacji zdjęciowej, opisywania zdjęć, jednocześnie dając bezpieczeństwo w zakresie przechowywania danych osobowych. Aplikacja jest intuicyjna w obsłudze i nie wymaga inwestowania w dodatkowe wyposażenie.

Pierwsze doświadczenia z preparatem Sunekos® są bardzo dobre. Z informacji uzyskanych od pierwszych pacjentów i własnych doświadczeń można powiedzieć, że zabieg jest praktycznie bezbolesny, a proces gojenia po zabiegu szybki. Pacjenci włączeni do obserwacji mają świadomość, że niezbędny jest czas na to, by podane aminokwasy pobudziły bioregenerację skóry. Pierwsze efekty zostały zaobserwowane już po drugim zabiegu, choć z przeprowadzonych badań we Włoszech wiadomo, że optymalny efekt występuje po 2 miesią-

cach od zakończonej pełnej terapii (seria 3-4 zabiegów). Lekarze podkreślają, że Sunekos® 200 idealnie wpisuje się w oczekiwania pacjentów co do naturalnego sposobu odmładzania, co również potwierdzają pacjenci uczestniczący w badaniu. Zwraca się również uwagę na przystępność cenową preparatu. Z uwagi na wspomniane zalety, pacjenci chętnie przychodzą na kolejne zabiegi i dzielą się pozytywnymi doświadczeniami ze swoimi znajomymi.

Piśmiennictwo:

1. Sparavigna A ang Orlandini A Efficacy and Tolerance of an Injectable Medical Device Containing Hyaluronic Acid and Amino acids: A Monocentric Six-Month Open-Label Evaluation J Clin Trials, an open acces journal ISSN:2167-0870 Volume 7, Issue 4, 1000316.

**Juwena®**  
od 2001 r.

DERMATOLOGIA OGÓLNA • DERMATOLOGIA ESTETYCZNA  
LASEROTERAPIA • DERMATOCHIRURGIA • DERMOKOSMETYKA

Nasze doświadczenie Twoje bezpieczeństwo

[www.juwena.pl](http://www.juwena.pl)

32 787 71 71

Bielsko-Biała Katowice Gliwice

lek. Krzysztof Marosz

MAROSZ Gabinety Medycyny Estetycznej i Kosmetologii w Szczecinie

## Analiza skuteczności terapii łączonej mikronakłuwania RF z fototerapią LED

**Zabieg mikronakłuwania RF polega na nakłuwaniu naskórka aplikatorem zawierającym od kilkunastu do kilkudziesięciu igieł, które są źródłem emisji promieniowania radiowego (ang. *radiofrequency* - RF)<sup>[1-3]</sup>. W efekcie oddziaływania fal radiowych z tkankami dochodzi do kontrolowanego wzrostu temperatury skóry właściwej, czego konsekwencją jest sekrecja szeregu komórkowych czynników wzrostu stymulujących procesy neokolagenezy i neoelastogenezy<sup>[4]</sup>.**

Mikronakłuwanie naskórka pełni dwie role: przede wszystkim pozwala na kontrolowane dostarczenie energii do kluczowego punktu uchwytu, jakim jest skóra właściwa, bez ryzyka przegrzania naskórka, a jednocześnie mechanicznie stymuluje tkankę do regeneracji<sup>[5]</sup>. Należy podkreślić, że mikronakłuwanie RF posiada pewną przewagę nad laserami frakcyjnymi (np. CO<sub>2</sub>), których mechanizm działania jest podobny (generowanie kraterów ablacji z miejscowym przegrzaniem tkanek). Lasery frakcyjne powodują bowiem uszkodzenia, których kształt można porównać do odwróconego stożka – największa powierzchnia (objętość) uszkodzonej tkanki obejmuje naskórek natomiast uszkodzenia w obrębie skóry właściwej są mniej nasilone<sup>[6]</sup>. W przypadku mikronakłuwania RF efekt działania czynników termicznych jest skoncentrowany w skórze właściwej<sup>[1-6]</sup>.

Istotnym czynnikiem determinującym skuteczność zabiegu jest sposób dostarczania energii RF do skóry właściwej. Wskazuje się, że najlepsze efekty uzyskiwane są przy zastosowaniu igieł częściowo izolowanych. Po-

wodują one bowiem wytworzenie w skórze właściwej kolumn ablacji w kształcie „kropli wody”. Dzięki temu możliwe jest oddziaływanie na stosunkowo dużą objętość skóry właściwej przy minimalnym uszkodzeniu naskórka<sup>[7]</sup>. Co warto podkreślać, profil histologiczny powstających uszkodzeń wskazuje na powstawanie zmian w obrębie zastosowanych mikroigieł. Pozwala to na precyzyjne kontrolowanie strefy uszkodzeń termicznych i dopasowanie parametrów zabiegu do wskazań klinicznych<sup>[7]</sup>. Kontrola ta może polegać zarówno na głębokości wklucia, jak i energii zastosowanych fal radiowych.

Zakres wskazań do terapii mikroigłowej RF obejmuje przede wszystkim te zabiegi, gdzie efekt kliniczny uzyskiwany jest w procesie remodelingu skóry właściwej. Są to: ujędrnianie skóry, spłykanie zmarszczek, redukcja cellulitu, poprawa konturu twarzy, terapia blizn oraz leczenie trądziku<sup>[1-6]</sup>. Ponadto jednym ze wskazań jest również leczenie nadmiernej potliwości<sup>[8]</sup>.

Szczególnie ciekawa jest możliwość zastosowania mikronakłuwania RF w terapii trądziku. Z uwagi na coraz większą lekoo-

porność *Propionibacterium acnes* coraz częściej poszukuje się nefarmakologicznych metod leczenia trądziku<sup>[9-11]</sup>. Wśród takich metod terapii wymienia się przede wszystkim metody laserowe oraz coraz popularniejsze, i o coraz lepiej udokumentowanej skuteczności mikronakłuwanie RF<sup>[11]</sup>. Lasery, m. in. laser barwnikowy, działa przede wszystkim bakteriobójczo i/lub bakteriostatycznie, a także poprzez pochłanianie promieniowania przez hemoglobinę zmniejsza unaczynienie skóry w konsekwencji wpływając na proces zapalny<sup>[12]</sup>. Mechanizm działania mikronakłuwania RF w terapii trądziku wynika przede wszystkim z hamowania aktywności sebocytów. Należy podkreślić, że nadmierna aktywność sebocytów warunkująca powstawanie łojotoku, uznawana jest za jeden z podstawowych patomechanizmów trądziku zwykłego. Wskazuje się, że już pojedynczy zabieg mikronakłuwania RF może zredukować ilość widzialnego sebum (mierzonego za pomocą skali *sebum excretion rate* – SER) o 30-60%, a zahamowanie aktywności sebocytów może trwać do ok. 8 tygodni od wykonanego zabiegu<sup>[10]</sup>. Zahamowanie produkcji łoju w tym wypadku jest prawdopodobnie spowodowane termicznym uszkodzeniem gruczołów łojowych skóry<sup>[10]</sup>.

Niemniej jednak głównym wskazaniem do wykonywania zabiegów mikronakłuwania RF jest indukcja procesów neokolagenezy i neoelastogenezy<sup>[13]</sup>. Aktywowanie tych procesów prowadzi w efekcie do ujędrnienia skóry, a także spłycenia zmarszczek i redukcji cellulitu<sup>[13]</sup>. Mechanizm działania mikronakłuwania RF jest wynikiem wielu procesów, w tym stymulowania syntezy białek szoku termicznego (ang. *heat shock proteins* – HSPs) oraz aktywowania kolagenezy i metaloproteinaz odpowiedzialnych za proces remodelingu kolagenu<sup>[13]</sup>. Mikronakłuwanie RF, podobnie jak frakcyjne lasery ablacyjne, np. laser CO<sub>2</sub>, powoduje aktywację procesów remodelingu kolagenu nie tylko w obszarze

uszkodzeń termicznych, ale również poza tym obszarem<sup>[14]</sup>. W efekcie powstawanie nowego kolagenu obejmuje również struktury tkankowe nie poddawane bezpośrednio procedurom zabiegowym.

Skuteczność mikronakłuwania w terapii zmarszczek została m.in. potwierdzona w cytowanych pracach<sup>[15-20]</sup>. W pracy Kim i wsp.<sup>[15]</sup> wskazano na skuteczność mikronakłuwania RF w redukcji zmarszczek wokół oczu. Badania przeprowadzono na grupie 11 kobiet w wieku 39-54 lata. Przeprowadzono 3 zabiegi mikronakłuwania z odstępem 3 tygodni. Efekty zabiegów oceniano po 3 miesiącach z wykorzystaniem skali FWCS (ang. *Fitzpatrick Wrinkle Classification System*) oraz wizualnie w ankiecie satysfakcji pacjentów (ang. *visual analog scale* – VAS). Wysoką skuteczność zabiegów (poprawa wyników w skali FWCS oraz VAS) uzyskano w 91% przypadków.

Z kolei w badaniach Lee i wsp.<sup>[16]</sup> wskazano na skuteczność procedury mikronakłuwania RF w obrębie zmarszczek wokół oczu wykonanej na 20 pacjentach. Wykonano 3 zabiegi w 4-tygodniowych odstępach. Analizę skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy fotografii klinicznej skóry oraz ankiety satysfakcji pacjentów. Wykazano, że nastąpiła poprawa w strukturze skóry u wszystkich badanych pacjentów. Maksymalny obserwowany efekt był rejestrowany 6 miesięcy od ostatniego zabiegu<sup>[17]</sup>.

Z kolei w badaniach Tanaka<sup>[18]</sup> przeprowadzonych na 20 pacjentach wykazano wyraźny efekt ujędrnienia skóry twarzy. Ujędrnienie to było mierzone ilościowo jako zmiana objętości skóry. Uzyskano wynik wskazujący, że seria zabiegów z wykorzystaniem mikronakłuwania RF spowodowała zmiany wolumetryczne w obrębie skóry twarzy wynoszące średnio 12,1 ml. Jednocześnie uzyskano bardzo wysoką satysfakcję pacjentów mierzoną subiektywną skalą satysfakcji<sup>[18]</sup>. W tym przypadku warto podkreślić bardzo precyzyjnie zaplanowaną metodologię przeprowadzone-

go badania, w którym wzięto pod uwagę m.in. preferencje żywieniowe pacjentów w całym 6-miesięcznym okresie obserwacji. Z analizy wykluczono m.in. tych pacjentów, którzy zmienili preferencje żywieniowe w okresie badania, co mogłoby wpłynąć na zmiany objętości tkanek<sup>[18]</sup>.

Mikronakłuwanie RF może być również z sukcesami stosowane w leczeniu nadmiernej potliwości<sup>[21-24]</sup>. W badaniach Abtahi-Naeini<sup>[21]</sup> wskazuje się, że w leczeniu nadpotliwości używano w skali *hyperhidrosis disease severity scale* (HDSS) średnią poprawę wynoszącą  $2,50 \pm 0,88$ . Co istotne, zweryfikowano również trwałość uzyskiwanych efektów. Wykazano, że zabieg mikronakłuwania jest skuteczny przez około rok od ostatniej wykonanej procedury. Wskazano również, że trwałość uzyskiwanych efektów jest skorelowana z BMI. Tym samym u pacjentów z wysokim BMI procedurę mikronakłuwania należy powtarzać częściej, średnio co rok, dla podtrzymania satysfakcjonujących efektów klinicznych<sup>[21]</sup>.

Bardzo ciekawą koncepcją wydaje się połączenie mikronakłuwania RF z fototerapią LED. Połączenie takie, zwłaszcza wykorzystujące promieniowanie LED w zakresie długości fali odpowiadającej kolorowi czerwonemu, wpływa na proliferację fibroblastów, stymulując produkcję kolagenu i wpływając na ujędrnienie skóry<sup>[25,26]</sup>. Ponadto promieniowanie to może przyspieszać proces regeneracji uszkodzeń naskórka wywołanych mikronakłuwaniem, dzięki czemu proces rekonwalescencji po takim zabiegu będzie wyjątkowo krótki.

## Podsumowanie

Należy stwierdzić, że połączenie dwóch niskoinwazyjnych metod terapeutycznych: mikronakłuwania RF oraz światłoterapii LED, może przynieść spektakularne efekty w szerokim zakresie wskazań. Powinno się zwrócić uwagę, że terapia skojarzona mikronakłuwania RF i LED wpisuje się w najnowsze trendy

łączenia ze sobą różnych technik, obejmujących metody oddziałujące na różne punkty uchwytu. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie satysfakcjonujących efektów klinicznych przy minimalizacji ryzyka działań niepożądanych.

## Piśmiennictwo:

1. Lee SJ, Goo JW, Shin J, Chung WS, et al. Use of fractionated microneedle radiofrequency for the treatment of inflammatory acne vulgaris in 18 Korean patients. *Dermatol Surg* 2012;38:400–5.
2. Man J, Goldberg DJ. Safety and efficacy of fractional bipolar radiofrequency treatment in Fitzpatrick skin types V–VI. *J Cosmet Laser Ther* 2012;14:179–83.
3. Cho SI, Chung BY, Choi MG, Baek JH, et al. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores. *Dermatol Surg* 2012;38:1017–24.
4. Lee HJ, Seo SR, Yoon MS, Song JY, Lee EY, Lee SE. Microneedle fractional radiofrequency increases epidermal hyaluronan and reverses age-related epidermal dysfunction. *Lasers Surg Med*. 2016 Feb;48(2):140–9.
5. Lee SJ, Kim JI, Yang YJ, Nam JH, Kim WS. Treatment of periorbital wrinkles with a novel fractional radiofrequency microneedle system in dark-skinned patients. *Dermatol Surg*. 2015 May;41(5):615–22.
6. Brightman L, Goldman MP, Taub AF. Sublative rejuvenation: experience with a new fractional radiofrequency system for skin rejuvenation and repair. *J Drugs Dermatol* 2009;8:S9–13.
7. Zheng, Z. et al. Histometric analysis of skin-radiofrequency interaction using a fractionated microneedle delivery system. *Dermatol. Surg*. 40, 134–141 (2014).
8. Abtahi-Naeini B, Naeini FF, Adibi N, Pourazizi M. Quality of life in patients with primary axillary hyperhidrosis before and after treatment with fractionated microneedle radiofrequency. *J Res Med Sci*. 2015 Jul;20(7):631–5.
9. Kim ST, Lee KH, Sim HJ, Suh KS, Jang MS. Treatment of acne vulgaris with fractional radiofrequency microneedling. *J Dermatol*. 2014 Jul;41(7):586–91. doi: 10.1111/1346-8138.12471. Epub 2014 May 8.



10. Lee KR, Lee EG, Lee HJ, Yoon MS. Assessment of treatment efficacy and sebosuppressive effect of fractional radiofrequency microneedle on acne vulgaris. *Lasers Surg Med*. 2013 Dec;45(10):639-47. doi: 10.1002/lsm.22200. Epub 2013 Nov 19.
11. Park JY, Lee EG, Yoon MS, Lee HJ. The efficacy and safety of combined microneedle fractional radiofrequency and subablative fractional radiofrequency for acne scars in Asian skin. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Jun;15(2):102-7. doi: 10.1111/jocd.12195. Epub 2015 Nov 18.
12. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S36-8.
13. Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces ne elastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med*. 2009 Jan;41(1):1-9. doi: 10.1002/lsm.20731.
14. Bourguignon LY, Singleton PA, Diedrich F. Hyaluronan-CD44 interaction with Rac1-dependent protein kinase C $\gamma$  promotes phospholipase C $\gamma$  activation, Ca<sup>2+</sup> signaling, and cortactin-cytoskeleton function leading to keratinocyte adhesion and differentiation. *J Biol Chem* 2004;279(28):29654-29669.
15. Kim JK, Roh MR, Park GH, Kim YJ, Jeon IK, Chang SE. Fractionated microneedle radiofrequency for the treatment of periorbital wrinkles. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):172-6. doi: 10.1111/1346-8138.12046.
16. Lee SJ, Kim JI, Yang YJ, Nam JH, Kim WS. Treatment of periorbital wrinkles with a novel fractional radiofrequency microneedle system in dark-skinned patients. *Dermatol Surg*. 2015 May;41(5):615-22. doi: 10.1097/DSS.0000000000000216.
17. Jeon IK, Chang SE, Park GH, Roh MR. Comparison of microneedle fractional radiofrequency therapy with intradermal botulinum toxin a injection for periorbital rejuvenation. *Dermatology*. 2013;227(4):367-72. doi: 10.1159/000356162. Epub 2013 Nov 21.
18. Tanaka Y. Long-term three-dimensional volumetric assessment of skin tightening using a sharply tapered non-insulated microneedle radiofrequency applicator with novel fractionated pulse mode in Asians. *Lasers Surg Med*. 2015 Oct;47(8):626-33. doi: 10.1002/lsm.22401. Epub 2015 Aug 14.
19. Naouri M, Mazer JM. Non-insulated microneedle fractional radiofrequency for the treatment of scars and photoaging. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30(3):499-502. doi: 10.1111/jdv.12890. Epub 2015 Jan 5.
20. Cohen JL, Weiner SF, Pozner JN, Ibrahim OA, Vasily DB, Ross EV, Gabriel Z. Multi-Center Pilot Study to Evaluate the Safety Profile of High Energy Fractionated Radiofrequency With Insulated Microneedles to Multiple Levels of the Dermis. *J Drugs Dermatol*. 2016 Nov 1;15(11):1308-1312.
21. Fatemi Naeini F, Abtahi-Naeini B, Pourazizi M, Nilforoushzadeh MA, Mirmohammadkhani M. Fractionated microneedle radiofrequency for treatment of primary axillary hyperhidrosis: A sham control study. *Australas J Dermatol*. 2015 Nov;56(4):279-84. doi: 10.1111/ajd.12260. Epub 2014 Dec 13.
22. Kim M, Shin JY, Lee J, Kim JY, Oh SH. Efficacy of fractional microneedle radiofrequency device in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a pilot study. *Dermatology*. 2013;227(3):243-9. doi: 10.1159/000354602.
23. Naeini FF, Saffaei A, Pourazizi M, Abtahi-Naeini B. Histopathological evidence of efficacy of microneedle radiofrequency for treatment of axillary hyperhidrosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015 May-Jun;81(3):288-90.
24. Abtahi-Naeini B, Naeini FF, Adibi N, Pourazizi M. Quality of life in patients with primary axillary hyperhidrosis before and after treatment with fractionated microneedle radiofrequency. *J Res Med Sci*. 2015 Jul;20(7):631-5. doi: 10.4103/1735-1995.166196.
25. Ho D, Kraeva E, Wun T, Isseroff RR, Jagdeo J. A single-blind, dose escalation, phase I study of high-fluence light-emitting diode-red light (LED-RL) on human skin: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Aug 2;17:385. doi: 10.1186/s13063-016-1518-7.
26. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S, Swan J. Light-emitting Diodes: A Brief Review and Clinical Experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 Jun;8(6):36-44.

dr n. k. f. Anna Stolecka-Warzecha

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych Wydziału Farmaceutycznego z OML  
w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

## Praktyczne aspekty ochrony przeciwśłonecznej

**Promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet* – UV) jest składową widma promieniowania słonecznego i w zależności od długości fali dzieli się na trzy zakresy: UVA (320/315-400 nm), UVB (280-320 nm) i UVC (200-280 nm). Poszczególne zakresy charakteryzują się odmiennymi działaniem biologicznym oraz stopniem, w jakim zatrzymywane są przez warstwę ozonową atmosfery<sup>[1]</sup>. Promieniowanie słoneczne UV przechodząc przez atmosferę jest pochłaniane przez cząsteczki ozonu (O<sub>3</sub>), tlenu (O<sub>2</sub>) i parę wodną (H<sub>2</sub>O). Na skutek tego procesu widmo promieniowania słonecznego ulega zmianie. Promieniowanie UVC oraz znaczna część widma UV o długości fali <295 nm, jest niemal całkowicie pochłaniane przez warstwę ozonową atmosfery<sup>[2,3]</sup>. Promieniowanie słoneczne, które dociera do powierzchni Ziemi, składa się w około 95% z UVA i w 5% z UVB<sup>[1]</sup>.**

Efekty fizjologiczne oddziaływania poszczególnych zakresów promieniowania UV na organizm człowieka są zmienne i zależą w głównej mierze od długości fali samego promieniowania, pory dnia, pory roku, szerokości geograficznej czy nawet zanieczyszczeń środowiska. Wymienione czynniki w większym stopniu wpływają na ilość promieniowania UVB, podczas gdy ilość UVA jest zazwyczaj wartością stałą. W ostatnich latach, na skutek zmniejszania się grubości warstwy ozonowej, dawka promieniowania UV, docierającego do Ziemi wzrasta<sup>[3]</sup>. Szacuje się, że ubytek 1% warstwy ozonowej wiąże się z 1-2% wzrostem śmiertelności z powodu czerniaka skóry, dlatego niezwykle ważne jest zachowanie integralności warstwy ozonowej atmosfery, przy jednoczesnym uświa-

domieniu populacji o konieczności stosowania filtrów przeciwsłonecznych<sup>[4]</sup>.

Za większość efektów biologicznych, powstałych w wyniku działania promieniowania UV na skórę człowieka, odpowiada promieniowanie UVA i UVB<sup>[5,6,7]</sup>.

Promieniowanie UVA w większości nie jest zatrzymywane przez warstwę ozonową stratosfery. Jest promieniowaniem o stosunkowo niskiej energii i najdłuższej fali. Natężenie promieniowania UVA jest niezależne od warunków atmosferycznych, ani od pory roku. Promieniowanie UVA przenika przez chmury, szkło okienne i dociera do głębszych warstw skóry, aż do poziomu skóry właściwej. W odróżnieniu od promieniowania UVB nie wywołuje rumienia, jednak wysokie jego dawki, mogą nasilać powstawanie

rumienia indukowanego promieniowaniem UVB<sup>[4,7]</sup>. Ten rodzaj promieniowania przyczynia się również do reakcji fotouczulających (indukowane światłem reakcje polekowe) i fotoalergicznym. Wywiera dodatkowo wpływ na fibroblasty, komórki śródbłónki naczyń powierzchniowego spłotu tętniczkożylnego (indukowanie ich nekrozy) oraz działa stymulująco na komórki nacieku zapalnego. UVA wywołuje stres oksydacyjny i uszkadza struktury komórkowe, w tym DNA, głównie za pośrednictwem zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS) powstających z udziałem komórkowych fotouczulaczy. Wśród komórkowych związków wrażliwych na promieniowanie UVA, wymienić należy kwas urokainowy i melaninę<sup>[8]</sup>. Kwas urokainowy jest pochodną histydyny, występuje w zewnętrznej warstwie skóry w formie trans i jest głównym składnikiem warstwy rogowej naskórki, absorbującym ultrafiolet (UVA). Po napromienieniu dochodzi do izomeryzacji i powstania jego formy cis, która prawdopodobnie indukuje wydzielanie czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), cytokiny pośrednio zaburzającej czynność komórek Langerhansa, odpowiedzialnych za procesy odpornościowe w skórze<sup>[9]</sup>. Nasilenie produkcji ROS powoduje także peroksydację lipidów komórek skóry, degraduje strukturę kolagenu i elastyny oraz prowadzi do przedwczesnego starzenia się keratynocytów.

Promieniowanie UVB charakteryzuje się krótszą falą i większą energią w porównaniu do UVA, tym samym jest bardziej niebezpieczne dla organizmów żywych<sup>[7]</sup>. Wykazano, że promieniowanie UVB, jest o wiele silniejszym mutagenem niż UVA i w porównaniu do UVA wykazuje 1000-10000-krotnie większe działanie kancerogenne w obrębie komórek skóry, poprzez nasilenie niespecyficznych mutacji DNA<sup>[10]</sup>. Promieniowanie UVB ulega absorpcji głównie w warstwie ro-

gowej naskórki, jedynie nieznaczna jego część wnika głębiej, do warstwy podstawnej. Działa powierzchownie, tj. głównie na keratynocyty, komórki Langerhansa i melanocyty. Odpowiada za powstawanie rumienia (rozszerzenie powierzchniowych naczyń krwionośnych), a nadmierna ekspozycja na ten typ promieniowania prowadzi do oparzenia słonecznego.

### Promieniowanie UV a powstawanie nowotworów skóry

Promieniowanie UV odgrywa znaczącą rolę zarówno w inicjacji, promocji oraz progresji nowotworów skóry. Ekspozycja na działanie promieni UV jest bezpośrednią przyczyną zwiększonej częstości występowania czerniaka, a także innych nowotworów skóry tj. raka podstawnokomórkowego oraz raka kolczystkomórkowego. Promieniowanie UVB powoduje mutacje genu p53, prowadzące do zahamowania zależnej od tego białka kontroli cyklu komórkowego i naprawy uszkodzonego DNA. Ponadto, w wyniku ekspozycji na promieniowanie UVA i wspomnianej wcześniej nasilonej produkcji ROS, dochodzi do oksydacyjnych uszkodzeń białek, lipidów błon komórkowych oraz struktury DNA, nasilających kolejne mutacje genowe<sup>[11]</sup>. Działanie immunosupresyjne promieniowania ultrafioletowego jest ważnym mechanizmem promującym rozwój nowotworów skóry<sup>[12]</sup>.

Promieniowanie UV może wywierać zarówno korzystne, jak i niekorzystne działanie na organizm człowieka. Promieniowanie szczególnie w zakresie długości fali 280-310 nm pełni istotną rolę w powstawaniu witaminy D<sub>3</sub> w skórze. Pod wpływem UV dochodzi do zwiększenia wrażliwości nocycceptorów i wzrostu aktywności gruczołów wydzielania wewnętrznego. W wyniku krótkotrwałej ekspozycji na promieniowanie UV, dochodzi do rozszerzenia powierzch-

chownych naczyń krwionośnych i wzrostu przepływu krwi przez skórę, a tym samym zwiększonej dystrybucji tlenu i substancji odżywczych. Ponadto, czasowa ekspozycja na promieniowanie UV może nasilić mechanizmy obronne skóry<sup>[11,12]</sup>.

Fotobiologiczne i fotochemiczne właściwości promieniowania UV wykorzystywane są w fototerapii, zarówno przy zastosowaniu źródeł naturalnych (helioterapia), jak i sztucznych. W praktyce wykorzystuje się także bakteriostatyczne i bakteriobójcze właściwości promieniowania UV dla komórek skóry. Terapia ta przynosi zadowalające efekty w przypadku: łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, bielactwa, przyłuszczycy, liszaja płaskiego, chłoniaków skóry, świerzbiączkach guzkowych oraz w wybranych przewlekłych chorobach alergicznych<sup>[12]</sup>.

Niekorzystny wpływ promieniowania UV na skórę człowieka jest modulowany przez mechanizmy obronne, do których należy wzrost syntezy melaniny i aktywacja mechanizmów naprawy DNA. Podstawowym mechanizmem obrony przeciwslonecznej organizmu człowieka jest wytwarzanie melaniny, posiadającej zdolność absorbowania promieniowania ultrafioletowego. Mechanizmem naturalnej fotoprotekcji jest również biosynteza kwasu urokainowego. Jest on pochodną histydyny, powstaje na drodze rozpadu filagryny. Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego wzrasta jego stężenie w pocie i w naskórku. Kwas urokainowy ma zdolność pochłaniania promieniowania UVB o długości fali 290 nm. W wyniku tej reakcji, cząsteczka ulega jednak izomeryzacji z formy trans do cis, co w efekcie jest zjawiskiem niekorzystnym, gdyż wywiera – jak wspomniano wcześniej – silne działanie immunosupresyjne<sup>[4,9]</sup>. Ochronie przeciwslonecznej służy także specyficzna budowa naskórka z keratynizacją warstwy rogowej, reagująca zwiększeniem przekroju tej warstwy pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Pogrubiała warstwa rogo-

wa ma zdolność zarówno rozpraszania, jak i pochłaniania promieniowania, bez szkody dla skóry. Naturalne systemy fotoprotekcyjne skóry nie stanowią jednak dostatecznego zabezpieczenia organizmu przed szkodliwym wpływem promieniowania, istnieje zatem konieczność korzystania ze sposobów sztucznej ochrony przeciwslonecznej.

### **Charakterystyka filtrów UV stosowanych w kosmetykach**

Zewnętrzną, dodatkową ochronę skóry przed negatywnymi skutkami ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe mogą zapewnić odpowiednie preparaty fotoprotekcyjne. Produkty te stanowią istotny element zarówno w minimalizacji stanów przednowotworowych, jak i nowotworowych skóry, opóźniają lub eliminują także procesy związane z fotostarzeniem się skóry. Zasadnicze składniki preparatów fotoprotekcyjnych stanowią filtry UV. Są to substancje, których zadaniem jest pochłanianie, rozpraszanie lub odbijanie promieniowania ultrafioletowego. Ze względu na różny mechanizm działania, można podzielić je na dwie podstawowe grupy: filtry fizyczne oraz filtry organiczne (chemiczne)<sup>[13]</sup>. Filtry UV należą do substancji, których działanie powinno być ograniczone wyłącznie do powierzchni skóry i nie powinno przenikać do krążenia ogólnego. Penetracja przezskórna filtrów związana jest m.in. z ich masą cząsteczkową. Związki o dużych cząsteczkach posiadają ograniczoną zdolność penetracji przezskórnej. Istotne jest również, aby preparaty zawierające substancje promieniochronne długo utrzymywały się na powierzchni skóry i nie ulegały szybkiemu ścieraniu<sup>[14]</sup>. W Polsce obowiązuje „Lista substancji promieniochronnych dozwolonych do stosowania w kosmetykach” opublikowana 30 marca 2005 r.<sup>[15]</sup> wraz ze zmianami z dnia 10 grudnia 2009 r.<sup>[16]</sup>. Substancje promieniochronne powinny być fo-

tostabilne, zarówno pod względem chemicznym, jak i fizycznym, powinny także być nietłoczne oraz praktycznie bezbarwne i bezzapachowe. Ponadto, muszą być zgodne z pozostałymi składnikami receptury kosmetycznej, nie mogą wchodzić z nimi w niekorzystne interakcje. Wybrane filtry nie powinny powodować reakcji alergicznych, ani nie mogą wykazywać drażniącego działania na skórę. Oprócz głównych substancji promieniochronnych, zwanych pierwszorzędowymi, które w znacznym stopniu chronią skórę przed szkodliwym działaniem UVA i UVB, w kosmetykach wykorzystuje się także substancje promieniochronne wtórne, tj. związki wykazujące zdolność do przerywania fotochemicznych reakcji łańcuchowych, inicjowanych promieniowaniem UV. Do związków takich zaliczamy przede wszystkim antyoksydanty oraz środki przeciwzapalne (głównie ekstrakty roślinne). W kosmetykach nowej generacji łączy się jednocześnie kilka substancji, filtry absorbujące, filtry fizyczne oraz substancje promieniochronne wtórne, co umożliwia skuteczną i pełną ochronę skóry przed promieniowaniem ultrafioletowym przy stosunkowo małym ryzyku niekorzystnego wpływu tych związków na organizm.

#### **Filtry fizyczne (mineralne)**

Do grupy tej zaliczane są barwne pigmenty o wielkości cząstek 200-300 nm oraz pigmenty mikronizowane o wielkości cząstek poniżej 100 nm. Najszersze zastosowanie wśród filtrów fizycznych znajdują tlenek tytanu ( $\text{TiO}_2$ ) oraz tlenek cynku ( $\text{ZnO}$ ). Dytlenek tytanu efektywnie odbija i rozprasza promieniowanie UVB, zapewnia również dość wysoką ochronę w zakresie promieniowania UVA. Fotoreaktywność nanocząstek ditlenku tytanu jest minimalizowana przez otaczanie ich powierzchni silikonem<sup>[17]</sup>. Wykazano, że nanocząstki nie przenikają poza granice warstwy rogowej, mogą się one jednak kumulo-

wać w mieszkach włosowych. Ryzyko związane z większą możliwością przezskórnej penetracji nanocząstek dotyczy przede wszystkim małych dzieci, osób z dermatozami oraz ludzi starszych<sup>[18]</sup>.

#### **Filtry organiczne**

Do filtrów organicznych zaliczamy związki chemiczne wykazujące zdolność absorbowania promieniowania UV, posiadające w cząsteczce liczne wiązania nienasycone oraz ugrupowania zawierające wolne pary elektronów. Pochłaniają one energię światła słonecznego, zamieniając ją w energię cieplną. Filtry chemiczne są klasyfikowane w zależności od długości fali pochłanianego promieniowania UV<sup>[19,20]</sup>.

#### **Filtry UVB**

Filtry te absorbują promieniowanie w zakresie ok. 290-320 nm. Ich maksymalny poziom pochłaniania obejmuje najsilniej rumieniotwórcze promieniowanie UVB o długości fali ok. 310 nm. Najczęściej stosowanymi substancjami filtrującymi są pochodne: kwasu p-aminobenzoowego, kwasu p-metoksycynamonowego, kwasu salicylowego oraz kamfory. Pochodna kwasu p-aminobenzoowego za pomocą wiązań wodorowych wiąże się z białkami keratynocytów. Stabilne połączenia gwarantują odporność podczas kontaktu skóry z wodą oraz podczas mechanicznego ścierania. Wykazano jednak, że u ok. 4% populacji związki te są przyczyną występowania reakcji fotoalergiczych. Z tego względu ich zastosowanie obecnie zostało w pewnym stopniu ograniczone. Istnieją również obawy dotyczące jego potencjalnego działania rakotwórczego<sup>[21]</sup>. Pochodne kwasu p-metoksycynamonowego są selektywnymi filtrami przeciwsłonecznymi; pochłaniają promieniowanie w wąskim zakresie, ale szczególnie intensywnie przy długości fali 308 nm. Są one bardzo

dobrze tolerowane, nie wywołują podrażnień skóry. Pochodne kwasu salicylowego charakteryzują się niewysokim współczynnikiem absorpcji (maksimum przy 310 nm) i dlatego są wykorzystywane w połączeniu z innymi filtrami chemicznymi. Pochodne kwasu salicylowego nie penetrują warstwy rogowej naskórka oraz nie wywołują podrażnień skóry. Występowanie alergii kontaktowej zdarza się bardzo rzadko<sup>[22]</sup>.

### Filtry UVA

Należą do nich: pochodne dibenzoilometanu oraz benzylidenokamfory. Pierwsza grupa związków wykazuje maksimum absorpcji przy 355nm. Filtr ten wykazuje małą stabilność i może powodować fotoalergiczne zapalenia skóry, zwykle jest stosowany w połączeniu z filtrami UVB. Występuje pod nazwą handlową Parsol 1789® lub Avobenzone. Pochodna benzylidenokamfory występuje pod nazwą handlową Mexoryl SX®. Związek ten jest bardzo stabilny i wyjątkowo skutecznie chroni przed krótszymi falami UVA (320-340 nm)<sup>[23]</sup>.

Istnieje również grupa związków absorbujących promieniowanie słoneczne zarówno w zakresie UVA, jak i UVB. Należą do nich m.in. benzofenony oraz fenylobenzotriazole. Związki te posiadają dwa maksima absorpcji, przy długości fali ok. 300 nm i 350 nm. Po wszechnie używanym filtrem z tej grupy jest benzofenon3 (INCI: Benzophenone3), syn. Oxybenzone<sup>[15]</sup>. Tinosorb®M (INCI:Methylene BisBenzotriazolyl Tetramethylbutylphenol) ma postać mikronizowanego filtra chemicznego. Łączy w sobie cechy filtrów mineralnych oraz filtrów chemicznych. Dzięki zmikronizowanej strukturze rozprasza i odbija promienie UV oraz pochłania energię promieniowania słonecznego. Substancja ta jest wysoce fotostabilna i posiada dwa maksima absorpcji: w zakresie UVB – przy 306 nm oraz w zakresie UVA – przy 348 nm. Tino-

sorb®S (INCI: BisEthylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine) pochłania promieniowanie z zakresu 280-380 nm, maksimum absorpcji występuje przy długości fali 310 i 343 nm<sup>[23]</sup>. Powyżej wymienione filtry szerokoza-kresowe w większości przypadków nie podrażniają skóry oraz nie wykazują działania alergicznego.

### Promieniochronne substancje naturalne

Ze względu na wzrost zainteresowania na rynku kosmetycznym produktami pochodzenia naturalnego, coraz większą popularnością cieszą się substancje pochodzenia roślinnego, które posiadają zdolność pochłaniania promieniowania ultrafioletowego. Nie mogą one jednak stanowić podstawy preparatów o wysokim współczynniku ochrony, ze względu na niewielkie właściwości fotoprotekcyjne. Zdolność pochłaniania promieniowania ultrafioletowego charakteryzuje wiele naturalnych składników kosmetyków np. masło Shea, masło kakaowe, olej arganowy, olej makadamia, olej sezamowy. Właściwości fotoprotekcyjne wykazują również ekstrakty roślinne, m.in. z kocanki piaskowej, kruszyny europejskiej, tarczycy Bajkalskiej, zielonej herbaty, portulaki pospolitej, pieprzu długiego, szafranu oraz aloesu<sup>[24]</sup>.

Współczynnik ochrony przeciwsłonecznej SPF (ang. *sun protection factor*) określa efektywność ochrony dla danego filtru przed promieniowaniem UVB. Określa się go mianem:

$$\text{SPF} = \frac{\text{MED skóry chronionej}}{\text{MED skóry niechronionej}}$$

MED (ang. *minimal erythema dose*) – to minimalna dawka rumieniowa, wywołująca zaczerwienienie skóry. Współczynnik protekcji SPF oznacza, ile razy dłużej można skórę chronioną badanym preparatem poddać działaniu słońca, w porównaniu ze skórą niechronioną, bez ryzyka wywołania reakcji rumie-



niowej. Istotny jest również fakt, że zależność pomiędzy wartością SPF, a ilością odbijanego lub pochłanianego promieniowania nie jest wprost proporcjonalna. Preparat o współczynniku SPF 15 chroni skórę przed promieniowaniem UVB w 93,3%, o SPF 30 – w 96,7%, a kosmetyk o SPF 50 – w 98,3%. Należy również podkreślić, że żaden produkt nie może zapewnić 100% ochrony. Maksymalny współczynnik SPF deklarowany na produktach fotoprotekcyjnych wynosi 50<sup>[25]</sup>.

Europejski Związek Przemysłu Kosmetycznego COLIPA w 2006 r. zaproponował następujące kategorie ochrony:

- niski stopień ochrony – SPF od 6 do 10;
- średni stopień ochrony – SPF 15, 20, 25;
- wysoki stopień ochrony – SPF od 30 do 50 oraz bardzo wysoki stopień ochrony – SPF powyżej 50, umownie sygnowany 50+.

Do niedawna głównym celem stosowania preparatów fotoprotekcyjnych było uniknięcie oparzeń słonecznych, co uzyskiwano poprzez stosowanie filtrów UVB. W ostatnich latach wskazuje się na konieczność ochrony także przed szkodliwym działaniem promieniowania UVA, zapewniając tym samym skórze ochronę w zakresie fotostarzenia i uszkodzeń struktury DNA (zmiany kancerogenne). Innowacyjnym rozwiązaniem jest wprowadzenie do preparatów kosmetycznych enzymów naprawczych: fotolizazy i endonukleazy. Enzymy te przyczyniają się do rozpoznawania i usuwania uszkodzonego fragmentu materiału genetycznego, zapobiegając w ten sposób nieodwracalnym zmianom DNA komórek skóry<sup>[26]</sup>.

Kosmetyki fotoprotekcyjne stanowią istotny element ochrony organizmu przed negatywnym działaniem promieniowania słonecznego. Ich stosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia poparzeń słonecznych i poważnych dermatoz, a także ogranicza

proces fotostarzenia się skóry. Konieczność stosowania ochrony przeciwsłonecznej determinowana jest porą roku (nasłonecznieniem), szerokością geograficzną, fototypem skóry, ale także przyjmowanymi lekami (zarówno o działaniu miejscowym jak i ogólnoustrojowym), które w wyniku ekspozycji na promieniowanie UV mogą wywoływać objawy alergii skórnych. Do najbardziej fotouwrażliwiających leków zaliczyć można: sulfonamidy, tetracykliny, niesterydowe leki przeciwzapalne, leki moczopędne, trójcykliczne leki antydepresyjne, betablokery oraz niektóre leki stosowane w leczeniu cukrzycy.

Niejednokrotnie, potrzebę stosowania dodatkowej ochrony przed promieniowaniem UV, wymuszają wykonywane zabiegi kosmetyczne czy lecznicze tj. procedury laserowe oraz głęboko i średniogłęboko działające peelingi. Ze względu na aspekt fotoprotekcji mający znaczenie w ochronie przed głównym czynnikiem odpowiedzialnym za starzenie egzogenne, istnieje konieczność stosowania filtrów przez cały rok. W celu zapewnienia optymalnej ochrony przed promieniowaniem UV, konieczne jest stosowanie właściwej ilości preparatu (zgodnej z zaleceniami producenta). Skuteczność ochrony kosmetyku zmniejsza ponadto kontakt z wilgocią, aktywność ruchowa, usuwanie mechaniczne przez tarcie odzieżą<sup>[27]</sup>.

Poniżej scharakteryzowano wybrane produkty z linii dermokosmetyków marki Eau Thermale Avene, charakteryzujące się wysokim profilem fotoprotekcji, lekką konsystencją, zawierające kompleks przeciwutleniaczy (wtórną fotoprotekcję), optymalną tolerancję dla skóry oraz posiadające wysoki stopień wodoodporności przy maksymalnym poziomie absorpcji. Produkt ochrony przeciwsłonecznej należy aplikować przed każdą ekspozycją na słońce. Aby utrzymać właściwy poziom ochrony, aplikację produktu należy często powtarzać,

zwłaszcza po kąpieli, spoceniu się lub wycieraniu ręcznikiem. Ważnym elementem ochrony przed negatywnym wpływem promieniowania UV jest unikanie ekspozycji na słońce między godz. 12.00 a 16.00.

- Fluid Mineralny SPF50+  
Może być stosowany do skóry wrażliwej, która nie toleruje filtrów chemicznych i substancji zapachowych oraz dla skóry nadreaktywnej. Posiada wysoki stopień absorpcji oraz bardzo lekką konsystencję. Produkt ten zarówno chroni przed niekorzystnym działaniem promieniowania UVA i UVB, ale również nawilża skórę wrażliwą. Posiada fotostabilny kompleks filtrów, pre-tokoferyl (silny przeciwutleniacz), a jego bazą jest woda termalna Avene (posiadająca właściwości kojące i łagodzące podrażnienia). Produkt ten występuje również w wersji koloryzującego fluidu mineralny SPF50+.
- Podkład miodowy SPF 50  
Formuła podkładu ochronnego SPF 50 z wysoką ochroną przeciwsłoneczną opiera się na filtrach mineralnych, które gwarantują wysoką ochronę przed promieniowaniem UVB i UVA. Pre-tokoferyl – zawarty w składzie prekursor witaminy E (silny przeciwutleniacz), chroni skórę przed negatywnym działaniem wolnych rodników. Podkład ten pozwala zamaskować niedoskonałości skóry, nawet w przypadku cery o trudnej bądź nietypowej pigmentacji. Jest dedykowany przede wszystkim osobom o skórze nadwrażliwej. Ponadto jest hypoalergiczny, bezzapachowy i nie zawiera parabenów. Występuje również jako podkład piaskowy SP50.
- Krem SP50+  
Przeznaczony dla osób o skórze wyjątkowo wrażliwej. Zapewnia optymalną ochronę przed promieniowaniem UVB i UVA. Jest bogaty w wodę ter-

malną Avene. Dzięki aksamitnej konsystencji natychmiast zapewnia skórze uczucie komfortu.

Oprócz wymienionych kremów i fluidów, marka Avene posiada bogatą gamę produktów z szerokim spektrum filtrów przeciwsłonecznych (nie tylko SP50+ i nie tylko do twarzy) dostosowanych do poszczególnych typów cer oraz - co cenne - wybranych problemów skórnych, co czyni markę wiodącym producentem kosmetycznym.

Piśmiennictwo:

1. McKenzie R.L., Aucamp P.J., Bais A.F., Björn L.O., Ilyas M., Madronich S.: Ozone depletion and climate change: impacts on UV radiation. Photochem. Photobiol. Sci., 2011; 10(2): 182-198.
2. Timares L., Katiywr S.K., Elmetts C.A.: DNA damage, apoptosis and langerhans cells--activators of UV-induced immune tolerance. Photochem. Photobiol. 2008; 84(2): 422-436.
3. McKenzie R.L., Aucamp P.J., Bais A.F., Björn L.O., Ilyas M., Madronich S.: Ozone depletion and climate change: impacts on UV radiation. Photochem. Photobiol. Sci., 2011; 10(2): 182-198.
4. Brenner M., Hearing V.J.: The protective role of melanoma against UV damage in human skin. Photochem. Photobiol. 2008; 84(3): 539-549.
5. Balk S.J.: Ultraviolet radiation: A hazard to children and adolescents. Pediatrics 2011; 127(3): e791-e817.
6. Rass K., Reichrath J.: UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. Adv. Exp. Med. Biol. 2008; 624: 162-178.
7. Narayanan D.L., Saladi R.N., Fox J.L.: Ultraviolet radiation and skin cancer. Int. J. Dermatol. 2010; 49(9): 978-986.
8. Pattison D.I., Davies M.J.: Actions of ultraviolet light on cellular structures. EXS 2006; 96: 131-157.
9. Fornalczyk-Wachowska E., Kuliński W.:

Wpływ promieniowania nadfioletowego na zjawiska odpornościowe zachodzące w skórze. *Balneologia Polska* 2007; 107: 11-16.

10. Woo D.K., Eide M.J.: Tanning beds, skin cancer, and vitamin D: an examination of the scientific evidence and public health implications. *Dermatol. Ther.* 2010; 23(1): 61-71.

11. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005, 32: 191205.

12. Scholzen T, Broska T, Kalden D. Effect of ultrafiolet light on the release on neuropeptides and neuroendocrine hormones in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. *J Inv Dermatol, Symposium Proceedings* 1999, 4: 5560.

13. Marks R. Photoprotection and prevention of melanoma. *Eur J Dermatol* 1999, 9: 406412.

14. Stanisław B. Ochrona skóry przed negatywnymi skutkami promieniowania UV. *Farmacja Pol* 2009, 65(5): 363368.

15. Dz.U. nr 72, poz. 642 z dn. 30 marca 2005.

16. Dz.U. nr 222, poz. 1772 z dn. 10 grudnia 2009.

17. Bauman L. *Dermatologia estetyczna*. PZWL, Warszawa 2013.

18. Basavaraj KH. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: Pre-

sent concepts. *Indian J Dermatol* 2012, 57(3): 169174.

19. Draeos ZD. *Kosmeceutyki*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.

20. Malinka W. *Zarys chemii kosmetycznej*. Volumed, Wrocław 1999.

21. Lowe NJ. An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photoinduced dermatoses. *Dermatol Clin* 2006, 24: 917.

22. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatol* 2006, 17: 311.

23. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a Review of the Current and Future Technologies. *Dermatol Ther* 2010, 23: 3147.

24. Mishra AK, Mishra A, Chattopadhyay P. Herbal cosmeceuticals from ultraviolet B radiation: a review. *Trop J Pharm Res* 2011, 10(3): 351359.

25. Osterwalder U, Herzog B. Sun protection factors: world wide confusion. *Br J Dermatol* 2009, 161: 23-24.

26. Kulms D, Zeise E, et al. DNA damage, death receptor activation and reactive oxygen species contribute to ultraviolet radiation-induced apoptosis in an essential and independent way. *Oncogene* 2002, 21: 5844-5851.

27. Beyer DM, Faurschou A, et al. Clothing reduces the sun protection factor of sunscreens. *Br J Dermatol* 2010, 162: 415-419.

#### Wydawca:

Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech  
ul. Staromiejska 2/13, 40-013 Katowice  
tel./fax: 32 253-02-88, 32 253-60-89  
<http://www.lion-art.com.pl>  
e-mail: [office@lion-art.com.pl](mailto:office@lion-art.com.pl)

#### Redakcja:

**Redaktor naczelny:** dr hab. Sławomir Wilczyński  
**Redaktorzy:** Maria Zagdańska, Hanna Majewska  
<http://www.aesthetica.com.pl>  
e-mail: [redakcja@aesthetica.com.pl](mailto:redakcja@aesthetica.com.pl)

#### Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496  
[mariazagdanska@aesthetica.com.pl](mailto:mariazagdanska@aesthetica.com.pl)

#### Specjalista ds. marketingu i sekretarz redakcji:

Aleksandra Gadzińska – tel. 32 201 60 17  
[aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl](mailto:aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl)

#### Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrusiak, Eugeniusz Kotalczyk,  
Tomasz Czogala  
e-mail: [dtp@lion-art.com.pl](mailto:dtp@lion-art.com.pl)

#### Współpraca:

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski,  
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj  
prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc  
prof. dr hab. n. med. Ryszard Zaba  
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola – Mańkowska  
dr hab. n. chem, prof. zw. n. farm. Iwona Wawer  
dr inż. Zbigniew Majka, dr n. farm. Bogusław Pilarski  
dr n. k.f. Anna Stolecka-Warzecha, lek. Martyna Kamont  
lek. Aleksandra Kosmala, lek. Krzysztof Marosz  
lek. Krystyna Pawełczyk-Pala, lek. Katarzyna Podolec  
lek. Klaudia Rubas, lek. Karolina Stefaniak  
lek. Dominika Szkodzińska, lek. Monika Wolek  
mgr inż. Krzysztof Makarski, mgr Katarzyna Gerke  
mgr Marek Mindak, stud. Paulina Pala

#### Korekta:

Barbara Sadkowska