



dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Zastosowanie soli sodowej kwasu hialuronowego w dermatologii i medycynie estetycznej

Kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*, HA) jest naturalną substancją występującą w organizmie. Ma zdolność wiązania wody w ilości do 1000 razy przekraczającej jego masę. Wypełnia objętość zewnątrzkomórkową. Łącząc się z elastyną i kolagenem, zapewnia skórze objętość, elastyczność i nawilżenie. Stosowany zewnętrznie łagodzi podrażnienia, zaczerwienienia, wspomaga odbudowę naskórka i przywraca naturalny proces gojenia ran.

Kwas hialuronowy po raz pierwszy został opisany w 1934 roku przez Johna Palmęra i Karla Meyera na Uniwersytecie Columbia w Nowym Jorku^[1]. Został wyizolowany z krowiego oka, a nazwa jego pochodzi od słowa *hyalos* (grec. szkło). Jest glikozaminoglikanem należącym do polisacharydów zbudowanym z disacharydowych jednostek kwasu D-glukuronowego i D-N-acetyloglukozaminy, tworzących polimery^[2]. HA stanowi podstawową strukturę macierzy pozakomórkowej zarówno komórek ludzkich, jak i zwierzęcych. W obu przypadkach podstawowa jednostka budulcowa kwasu hialuronowego jest identyczna, co decyduje o bezpieczeństwie stosowania HA pod względem immunologicznym. Najwięcej kwasu hialuronowego znajduje się w ciałku szklistym oka, mazi stawowej, chrząstce, skórze właściwej, pępowinie^[2]. Zdolność

syntezy HA mają fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich oraz pęcherzyki jajników. Ciało człowieka ważącego 60 kg zawiera 12 gram kwasu hialuronowego^[4]. U osób dorosłych 56% HA znajduje się w skórze właściwej^[2]. HA jest szybko metabolizowany w organizmie przez enzym hialuronidazę, a okres półtrwania łańcuchów wynosi od kilku godzin do kilku dni^[1,2,3]. Starzenie się skóry, narażenie na promieniowanie ultrafioletowe, oksydanty zmniejsza zdolność skóry do wytwarzania kwasu hialuronowego. Główną rolę HA w organizmie jest stabilizacja struktur międzykomórkowych i tworzenie elastyczno-lepkiej płynnej macierzy pomagającej skórze utrzymać elastyczność, prawidłowe napięcie, trofizm i objętość^[3].

W dermatologii i medycynie estetycznej stosuje się zarówno kwas hialuronowy, jak

i jego sól sodową – hialuronian sodu o podobnych właściwościach.

HA w medycynie estetycznej jest stosowany przede wszystkim jako wypełniacz. Wiąże się to z jego właściwościami: brakiem immunogenności i możliwością dopasowania formy kwasu hialuronowego do stanu klinicznego skóry. HA stosowany jest do wypełniania zmarszczek w okolicach twarzy, szyi i dekoltu, a także w zabiegach podniesienia kąćków ust, zabiegach wolumetrycznych czerwieni wargowej oraz twarzy.

Wypełniacze zawierające kwas hialuronowy różnią się przede wszystkim stopniem usieciowanej substancji. Wolny HA nie jest usieciowany tzn. poszczególne jego cząsteczki nie są ze sobą powiązane. Powoduje to, że takie preparaty mają bardzo krótki okres półtrwania – szybko ulegają degradacji po aplikacji do skóry. Z kolei HA usieciowany jest bardziej stabilny i czas jego degradacji jest zdecydowanie dłuższy, z reguły liczony w miesiącach. Ponadto im bardziej kwas hialuronowy jest usieciowany, tym jest bardziej sprężysty – bardziej przypomina żel niż ciecz. Przekłada się to również na jego zastosowanie kliniczne: wraz ze wzrostem usieciowania zwiększa się sprężystość kwasu hialuronowego i zdolność do wypełniania głębokich bruzd i zmarszczek, przy bardzo powierzchownych zmarszczkach zastosować musimy kwas hialuronowy zdecydowanie mniej usieciowany. Popularnym obecnie trendem stosowanym przez producentów wypełniaczy jest zastosowanie w jednym preparacie kwasu hialuronowego o różnym stopniu usieciowania. Niskousieciowany lub nieusieciowany HA zapewnia efekt nawilżenia i łatwiejszej aplikacji preparatu natomiast silniej usieciowany odpowiada za efekt wolumetryczny i wypełnienie oraz trwalszy efekt zabiegu.

Kwas hialuronowy i hialuronian sodu są również stosowane w preparatach kosmetycznych aplikowanych na skórę. Ponieważ

HA posiada dużą cząsteczkę i jest silnie hydrofilowy, to nie może przenikać przez warstwę rogową skóry, wobec czego jego działanie ogranicza się do działania okluzyjnego i redukcji transepidermalnej utraty wody (TEWL). Ponadto HA, mając powinowactwo z hydrofilowymi częściami fosfolipidów, powoduje zwiększenie objętości przestrzeni międzykomórkowych, co prowadzi do spadku oporu dyfuzyjnego i ułatwienia przenikania innych składników preparatów kosmetycznych. Ponadto HA powoduje mniejsze wysychanie formułacji kosmetycznej podczas jej stosowania.

Kwas hialuronowy i jego pochodne próbuje się również podawać doustnie w celu zwiększenia nawilżenia skóry. Niemniej jednak nie wykazano korelacji między doustną suplementacją HA a zwiększonym poziomem nawilżenia skóry.

Hialuronian sodu w produktach kosmetycznych charakteryzuje się z reguły mniejszymi cząsteczkami i jest często stosowany w produktach aplikowanych zewnętrznie np. kremy, maski, balsamy. Hialuronian sodu, podobnie jak kwas hialuronowy, posiada zdolność do wiązania wody co jest wykorzystywane w jego działaniu nawilżającym. Ponadto siła wiązania wody z hialuronianem jest wysoka, co hamuje gwałtowne odparowanie wody po jej związaniu. Dzięki swoim właściwości filmotwórczym nie tylko hamuje TEWL, ale jednocześnie nadaje skórze wrażenie gładkości i aksamitności. Może być również stosowany w produktach do włosów – jako składnik hydrofilowy nie powoduje wrażenia „tłustości” – gdzie zabezpiecza włosy przed gromadzeniem się ładunku elektrostatycznego i ułatwia rozczesywanie. Hialuronian sodu jest również szeroko stosowany w innych działach medycyny, m.in. w ortopedii, gdzie preparaty na jego bazie podawane są do stawów (np. staw kolanowy, biodrowy, barkowy) w celu

uzupełnienia mazi stawowej oraz zmniejszenia tarcia.

HA ułatwia transport jonów i innych składników odżywczych^[4,5]. W ostatnich latach wykazano, że kwas hialuronowy i glicerol są fizjologicznymi składnikami warstwy rogowej naskórka i obecnie uważa się, że należą do naturalnego czynnika nawilżającego NMF (ang. *natural moisturizing factor*)^[4]. Dlatego też HA stosowany na powierzchnię skóry działa jak humektant^[3]. Jest składnikiem preparatów nawilżających stosowanych w atopowym zapaleniu skóry, świądzie skóry, *xerosis cutis*. Kwas hialuronowy wpływa na migrację komórek i ich różnicowanie, umożliwia napływ komórek regenerujących uszkodzenia skóry i reepitalizację^[5]. Już w 1991 r. West i współpracownicy wykazali, że produkty degradacji kwasu hialuronowego pobudzają angiogenezę. Wiążąc się z receptorami HA moduluje wydzielanie cytokin prozapalnych. Wpływa na reakcje immunologiczne, zmienia strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej oraz moduluje właściwości adhezyjne komórek^[4,5]. Uczestniczy w gojeniu się skóry^[2]. Tę właściwość przyspieszania procesu gojenia i regeneracji tkanek wykorzystano w miejscowych preparatach zawierających sól sodową kwasu hialuronowego. Środki takie są stosowane wspomagająco w procesach gojenia: podrażnień i zaczerwienień, przy zabiegach złuszczeniowych, depilacjach i zabiegach laserem, przy ranach powierzchniowych (pęknięciach, zadrapaniach, otarciach a także oparzeniach pierwszego i drugiego stopnia i powierzchniowych zranieniach skóry), a także w ranach głębokich pooperacyjnych, odleżynach i owrzodzeniach. Preparaty takie aplikuje się je 2-3 razy dziennie, a czas stosowania zależy od objawów. W razie konieczności leczony obszar po nałożeniu preparatu można przykryć gazą. Sól sodowa kwasu hialuronowego przyspiesza zabliznianie ran oraz wspomaga odbudowę naskórka, ułatwiając naturalny

proces gojenia. W prospektywnym badaniu Denis i Huseyn^[6] z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym wśród 50 pacjentów po tonsillektomii kwas hialuronowy był nanoszony jednostronnie na ranę po wyciętym migdałku podniebiennym przez okres 2 tygodni. Po tym czasie stwierdzono, że miejsce na które aplikowano preparat było prawie całkowicie wyleczone, co wskazuje, na to, że gojenie było zdecydowanie bardziej efektywne i szybsze w przypadku stosowania kwasu hialuronowego w porównaniu ze stroną kontrolną ($p < 0,001$). W obserwacjach klinicznych pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych o różnorodnej etiologii stwierdzono znaczną redukcję dolegliwości bólowych oraz poprawę procesu gojenia podczas stosowania preparatów żelowych zawierających sól sodową kwasu hialuronowego^[7]. Tagliagambe i wsp. opisali przypadek pacjenta z trudno gojącym się owrzodzeniem na tle niewydolności żylniej zlokalizowanym na kończynie dolnej, które początkowo leczone było kompresjoterapią i opracowywane chirurgicznie. Po 15 tygodniach nieskutecznej terapii zastosowano sól sodową kwasu hialuronowego dwa razy dziennie uzyskując wygojenie się owrzodzenia w ciągu 4 tygodni^[8]. W tym przypadku kwas hialuronowy pobudzał angiogenezę, nawilżał ranę, redukował wysięk, działał wazoprotekcyjnie, forsował fibrogenezę przyspieszając gojenie się owrzodzenia^[8]. Ortonne uzyskał 48% zmniejszenie się rozmiaru owrzodzenia i redukcję obrzęku kończyny dolnej już po 7 dniowej zewnętrznej kuracji kwasem hialuronowym^[9]. HA indukuje wzrost czynnika ZO-1 (ang. *epithelial tight junction protein*), który odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu bariery naskórkowej i jej regenerację podczas gojenia^[10,11]. Dodatkowo kwas hialuronowy aktywuje P2X7 receptor, który pobudza proliferację komórkową^[12]. Wykazano, że kwas hialuronowy stymuluje β -defensynę-2, białko, które działa silnie przeciwbakte-

aesthetica

ryjnie w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, przeciwgrzybiczo w odniesieniu do *C. albicans* jak również bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie^[3]. Sól sodowa kwasu hialuronowego wykazuje działanie przeciwzapalne^[4]. Schleninger^[4] stosował sól sodową kwasu hialuronowego w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry. Po 4 tygodniach terapii zaobserwowano spadek złuszczenia (o 77%), redukcję rumienia (o 64%) oraz świądu (o 50%). Na poprawę stanu dermatologicznego w łojotokowym zapaleniu skóry wpłynąć mogły właściwości nawilżające oraz przeciwdrożdżakowe kwasu hialuronowego. W ciągu ostatnich lat wzrasta popularność zabiegów z zakresu dermatologii oraz medycyny estetycznej. Wraz z rozwojem nowoczesnych technologii stają się one coraz bardziej skuteczne, bezpieczne i mniej obciążające dla pacjenta. Jednak korzystanie z zabiegów dermatologii estetycznej jak i z podstawowych dermatologicznych procedur zabiegowych, związane jest z przejściowym osłabieniem bariery ochronnej skóry. Do uszkodzenia ciągłości naskórka i skóry dochodzi przy zabiegach z użyciem peelingu chemicznych, mikrodermabrazji i dermabrazji, zabiegów frakcjonowania skóry z wykorzystaniem laserów CO₂, mezoterapii, stosowaniu plazmy. W okresie pozabiegowym należy odpowiednio chronić skórę oraz dążyć do przyspieszenia jej regeneracji. Działania te mogą też wiązać się z pewnymi powikłaniami. Uszkodzona, podrażniona i zaczerwieniona po zabiegu skóra narażona jest bardziej na zewnętrzne czynniki drażniące. Dlatego tak ważne jest skrócenie tego okresu. Dobrze dobrane preparaty stymulują regenerację naskórka przez wpływ na migrację, przenikanie i różnicowanie się komórek. Zmniejszają zaczerwienienie, uczucie gorąca, dyskomfort po zabiegach. Powinny posiadać zdolność łatwego rozprowadzania na uszkodzonej skórze. Preparaty takie nie mogą zawierać kompozycji zapa-

chowych, konserwantów ani alkoholu. Powinny być hypoalergiczne i nie mogą powodować powstawania zaskórników. W tych przypadkach sól sodowa kwasu hialuronowego przyspiesza odbudowę naskórka, skracając okres gojenia, zmniejsza podrażnienia pozabiegowe oraz tworzy strukturę śródowiska, która sprzyja szybszej regeneracji pozabiegowej. Może być наносzona na twarz przez lekarza bezpośrednio po procedurach z zastosowaniem plazmy, peelingu chemicznych, mezoterapii czy laserów CO₂, w wyniku których dochodzi do uszkodzenia naskórka i przerwania ciągłości skóry. Następnie stosowana jest 2 razy dziennie w domu przez pacjenta do czasu całkowitej reepitalizacji i wygojenia zmian skórnych. Jest substancją biozgodną, nie powoduje alergii ani podrażnień, jest bardzo dobrze tolerowana przez pacjentów. Dodatkowo działanie przeciwbakteryjne (przez stymulację β-defenzyny 2) chroni skórę przed pozabiegowymi nadkażeniami bakteryjnymi. W kilku publikacjach stwierdzono, że sól sodowa kwasu hialuronowego zmniejsza obrzęk skóry i tkanki podskórnej, co również jest bardzo korzystne w przypadku pacjentów, u których stosowane są procedury z zakresu medycyny estetycznej, w szczególności zabiegi laserem frakcyjnym, po których obrzęk skóry i tkanki podskórnej utrzymuje się 3-4 dni, a czasami dłużej. HA posiada właściwości wiązania wody w naskórku, tworząc mokre środowisko dla gojenia się ran. Rany w kontrolowanym, wilgotnym środowisku pokrywają się nowym naskórkiem dwukrotnie szybciej, a ryzyko powstania blizn jest zmniejszone w porównaniu do ran leczonych w środowisku suchym. Pacjenci, u których stosowano sól sodową kwasu hialuronowego bezpośrednio po zabiegu z wykorzystaniem średniogłębokiego peelingu trójchlorooctowego oraz przez 10 kolejnych dni, zauważyli, że podczas stosowania tej substancji skóra była mniej podrażniona

i obrzęknięta, z mniejszym rumieniem i tkliwością, a proces regeneracji przebiegał zdecydowanie szybciej w porównaniu do grupy osób, w której nie stosowano takiego preparatu. Na koniec należałoby również wspomnieć, że substancja ta redukuje dolegliwości bólowe oraz znacznie zmniejsza zaczerwienienie skóry. Wszystkie te cechy sprawiają, że może być ona z powodzeniem stosowana do regeneracji pozabiegowej w medycynie estetycznej.

Piśmiennictwo:

1. Goisis M. Iniekcje w medycynie estetycznej Atlas pełnych zabiegów w rejonie twarzy i ciała Springer medipage, Warszawa 2018: 6-7.
2. Placek W. Dermatologia estetyczna Termedia, Poznań 2016: 99-101.
3. Baumann L. red. wydania polskiego Padlewska K. Dermatologia estetyczna Wydawnictwo lekarskie PZWL 2013.
4. Rhein LD, Fluhr J, red. wydania polskiego Placek W. Starzenie skóry. Aktualne strategię terapeutyczne. Med-PharmPolska 2010.
5. Inoue S. Skin hialuronan: its metabolism and roles in skin physiology, *Connective Tissue* 2001, 33:235-243.
6. Denis H, Huseyn A. Review article: Effectiveness of hyaluronic acid in post-tonsillectomy pain relief and wound healing: A prospective, double-blind, controlled clinical study *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2015, 79(9):1388-1392.
7. Moore M at all. Treating lower extremity ulcerations with hyaluronic acid sodium salt 0.2% gel *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009, 60(3):202.
8. Tagliagambe M. at all. Hyaluronic Acid Sodium Salt 0.2% Gel in the Treatment of a Recalcitrant Distal Leg Ulcer: A Case Report. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017 Nov; Vol. 10 (11), pp. 49-51.
9. Ortonne JP A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. *J Dermatolog Treat* 2006, 7(2):75-81.
10. Brandner JM at all. Organization and formation of the tight junction system in human epidermis and cultured keratinocytes. *Eur J Cell Biol.* 2002, 81(5):253-263.
11. Yeojung K. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biology Sep* 2016.
12. Ghazi K. Hyaluronan Fragments Improve Wound Healing on In Vitro Cutaneous Model through P2X7 Purinoreceptor Basal Activation: Role of Molecular Weight. *PLoS ONE.* 2012, 7(11):1-8.
13. Gariboldi S at all. 281 Low molecular weight hyaluronic acid increases the self defence of skin epithelium by induction of β -defensin 2 via TLR2 and 4. *Cytokine.* 2008 43(3):310-310.
14. Schlesinger T. Efficacy and Safety of a Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Topical Gel in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis Final Report. *Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology.* 2014, 7(5):15-18.