

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

Látky působící proti hyperpigmentaci

Hydrochinon

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

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

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

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

Kyselina azelaová

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

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

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

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

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

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

Další látky

Kyselina tranexamová

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