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

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

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

Vzhledem k náchylnosti TA k vyvolávání tromboembolických jevů přetrvávají obecné obavy ohledně bezpečnostního profilu. Proto je TA kontraindikována u pacientů s poruchami srážlivosti krve nebo s tromboembolií v anamnéze. Závažné nežádoucí účinky v klinických studiích melasmy jsou hlášeny zřídka. Mezi další nežádoucí účinky spojené s užíváním TA patří mírné gastrointestinální potíže, hypomenorea, alergické kožní vyrážky, alopecie a mírné zvýšení hladiny alanin-transaminázy. Perorální TA je třeba předepisovat s opatrností a obezřetností. U každého pacienta by měla být odebrána podrobná anamnéza, aby se vyloučili jedinci s rizikem nežádoucích komplikací.

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

Kyselina kojová

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

Tretinoin a další retinoidy

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

Další slibnou látkou je thiamidol, inhibitor tyrozinázy, který účinně zabraňuje pigmentovým změnám způsobeným UVB zářením (53). Lima et al. porovnávali krém s 0,2% thiamidolem s krémem se 4% HQ v zaslepené randomizované klinické studii, jejíž výsledky byly velmi překvapivé, neboť zlepšení po 90 dnech používání výše uvedených přípravků se v obou skupinách nelišilo (54). Thiamidol lze považovat za vhodnou terapeutickou možnost pro pacienty s melasmatem, u nichž dochází ke špatné toleranci léčby nebo k selhání léčby pomocí HQ (55–56).

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

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

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

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

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

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

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