

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Ιωαννίδης Δ. | Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Είναι τα τοπικά οιστρογόνα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της γήρανσης του δέρματος;¹

Η γήρανση του δέρματος προκαλείται από ένα συνδυασμό γενεικών παραγόντων (φυσική γήρανση) και έκθεσης στον ήλιο (φωτογήρανση). Η φυσική γήρανση εκδηλώνεται με λεπτές ρυτίδες, χαλαρότητα, και πώση του δέρματος και των μυών με δημιουργία αναδιπλώσεων. Αντίθετα η φωτογήρανση χαρακτηρίζεται από βαθιές, έντονες ρυτίδες. Και οι δύο διαδικασίες καταλήγουν, τουλάχιστον μερικώς, στη μείωση της ποσότητας του κολλαγόνου τύπου I και III στο χόριο. Τοπικές θεραπείες που δυνητικά θα μπορούσαν να αποκαταστήσουν τη νεανικότερη εμφάνιση έχουν μεγάλο ενδιαφέρον, και οι κρέμες που περιέχουν οιστρογόνα έχουν προταθεί ως υποψήφιας γι' αυτό το σκοπό. Για να ελεγχθεί αυτή η πιθανότητα, οι συγγραφείς της μελέτης εξέτασαν την επίδραση της τοπικής οιστραδιόλης στην παραγωγή του κολλαγόνου σε 40 γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μέση ηλικία 75, διακύμανση 65-94).

Μετά από 1 εβδομάδα θεραπείας με τοπική οιστραδιόλη, η σύνθεση του προκολλαγόνου I και III και η έκφραση των αντιστοιχών πρωτεϊνών αυξήθηκε έως και 3,25 φορές σε ινοβλάστες που ελήφθησαν από το δέρμα της περιοχής του ισχίου που δεν εκτίθονταν στο φως. Ανάλογες, αλλά μικρότερες αυξήσεις, παρατηρήθηκαν και σε 30 άνδρες παρόμοιας ηλικίας.

Αντίθετα με τις προστατευμένες από το φως περιοχές του δέρματος, τα τοπικά οιστρογόνα δεν είχαν καμία επίδραση στην παραγωγή του κολλαγόνου στις εκτεθειμένες στο φως περιοχές του προσώπου και των αντιβραχίων, παρόλο που η οιστραδιόλη διείσδυσε ικανοποιητικά στο χόριο, ο αριθμός των υποδοχέων της ήταν παρόμοιος στο φωτογηρασμένο και στο προστατευμένο από το φως δέρμα και παρόλο που ενεργοποίησε άλλα γονίδια στα κύτταρα της επιδερμίδας και του χορίου.

Σχόλιο (Craig A. Elmets, MD)

Λαμβάνοντας υπ' όψη το ζωνρό ενδιαφέρον για την πρόληψη της γήρανσης, οι δερματολόγοι σίγουρα θα δεχθούν ερωτήσεις από τους ασθενείς τους για τη δραστηριότητα των τοπικών οιστρογόνων στην αναστολή των διαδικασιών γήρανσης του δέρματος. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν ότι δεν υπήρξε αύξηση της παραγωγής του κολλαγόνου στις εκτεθειμένες στο φως περιοχές του δέρματος. Άλλες εκδηλώσεις της γήρανσης, όπως η ποικιλοχρωμία και η ξηρότητα, μπορεί να βελτιώνονται με την εφαρμογή των τοπικών οιστρογόνων, αλλά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρήσης τους είναι άγνωστες, ενώ άλλοι τοπικοί παράγοντες, όπως τα ρετινοειδή και τα ενυδατικά σκευάσματα, έχουν τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουν αυτές τις παραμέτρους εκδήλωσης της γήρανσης.

Η συστηματική χορήγηση οιστρογόνων συνοδεύεται, μερικές φορές, από την ανάπτυξη ευρυαγγειών ή μελάσματος, και οι τοπική εφαρμογή τους μπορεί είτε να συνοδεύεται από τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες, είτε από συστηματική απορρόφηση. Είναι τα τοπικά οιστρογόνα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της γήρανσης του δέρματος; Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης η απάντηση είναι: όχι.

Rittie L et al. Induction of collagen by oestradiol: Difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. Arch Dermatol 2008;144:1129.

Η υπέρυθρη ακτινοβολία συνεισφέρει στην εμφάνιση πρόωρης γήρανσης;²

Η έντονη έκθεση στον ήλιο προκαλεί πρόωρη γήρανση του δέρματος. Παρόλο που οι ερευνητές απέδωσαν τις εκδηλώσεις της γήρανσης στην υπεριώδη ακτινοβολία τύπου A και B, το ηλιακό φως εμπεριέ-

χει και ακτινοβολίες με άλλα μήκη κύματος. Στην πραγματικότητα, περίπου το 30% της ηλιακής ακτινοβολίας που φθάνει στην επιφάνεια της γης κυμαίνεται στο φάσμα της υπέρυθρης ακτινοβολίας A (IRA) (760-1440 nm). Προκειμένου να ερευνηθεί εάν η υπέρυθρη ακτινοβολία συμμετέχει στην ανάπτυξη πρόωρης γήρανσης, οι ερευνητές αυτής της μελέτης εξέθεσαν 23 εθελοντές σε 360 ή 720 J/cm² IRA, επίπεδα που μπορεί να επιτευχθούν εντός μερικών ωρών έκθεσης στον ήλιο σε περιοχές με εύκρατο κλίμα.

Στο 80% περίπου των εθελοντών, οι δόσεις αυτές προκάλεσαν 3 με 14 φορές αύξηση στη μεταλλοπρωτεΐνωση I (MMP-1), ένα ένζυμο που αποδομεί την ελαστίνη και το κολλαγόνο τύπου I και III. Τα αποτελέσματα αυτά καταγράφηκαν κυρίως στο χόριο και ήταν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τον τύπο του δέρματος. Αντίθετα, η IRA δεν είχε καμία επίδραση στον αναστολέα της MMP-1, ο οποίος ανταγωνίζεται τη δράση της MMP-1.

Προηγούμενες μελέτες *in vitro* κατέδειξαν αντίδραση οξειδωτικής καταπόνησης σε ινοβλάστες που εκτέθηκαν στη IRA. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αυτά ήταν και η παρατήρηση αυτής της μελέτης ότι η έκθεση στην IRA προκάλεσε παροδική μείωση των αντιοξειδωτικών παραγόντων στο δέρμα. Τοπική εφαρμογή αντιοξειδωτικών σκευασμάτων που περιείχαν εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού, ουμπικουϊνόνη και βιταμίνες C και E ανέσειλαν την αύξηση στη έκφραση του mRNA της MMP-1.

Σχόλιο (Craig A. Elmets, MD)

Περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αποδειχθεί ότι μία αύξηση του ενζύμου MMP-1 που προκλήθηκε από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία αντιστοιχεί σε αυξημένη αποδόμηση του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Εάν δεχθούμε, όμως, ότι αυτή η παρατήρηση είναι ορθή, τότε η φωτογήρανση δεν εξαρτάται μόνο από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Για το δερματολόγο αυτό σημαίνει ότι η αντιμετώπιση της φωτογήρανσης είναι ακόμη πιο δύσκολη από ότι αρχικά θεωρήσαμε, καθώς τα αντιηλιακά σκευάσματα δεν είναι δραστικά έναντι της IRA.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν την ανάγκη εφαρμογής νέων φωτοπροστατευτικών μεθόδων με πρωτοποριακές δράσεις επιστημονικά αποδεδειγμένες, όπως η αντιοξειδωτική δράση. Μέχρι αυτές οι ουσίες να είναι εμπορικά διαθέσιμες, οι δερματολόγοι θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς τους

να αποφεύγουν τον ήλιο και να χρησιμοποιούν προστατευτικό ρουχισμό επιπλέον της χρήσης αντιηλιακών σκευασμάτων.

Schroedr P, et al. Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: Implications for protection. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2491.

Επιδιόρθωση των ουλών της ακμής με κλασματικό επεμβατικό (αφαιρετικό) λέιζερ διοξειδίου του άνθρακος (ablative fractional CO₂ Laser resurfacing)³

Η παραδοσιακή, μη κλασματική, χρήση του επεμβατικού λέιζερ CO₂ βελτιώνει σημαντικά τις ουλές της ακμής, αλλά με σημαντική καθυστέρηση επούλωσης και κίνδυνο εμφάνισης υποχρωμίας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Μη επεμβατικές μέθοδοι επιτυγχάνουν πολύ μικρή βελτίωση των ουλών, χωρίς όμως εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σ'αυτήν την προοπτική μελέτη σε 15 ασθενείς με μέτριες προς σοβαρές μορφές ακμής εφαρμόστηκαν 2 με 3 συνεδρίες με μεσολαβούντα χρονικά διαστήματα 1 με 2 μηνών, σ'όλο το πρόσωπο, με κλασματικό επεμβατικό λέιζερ CO₂. Στους ασθενείς χορηγήθηκε περιοχική αναισθησία και οξυκοδόνη/ακεταμινοφαΐνη και διαζεπάμη για τον έλεγχο του άλγους. Οι ενέργειες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 20-100 mJ ανά παλμό, με συνολική πυκνότητα 200-1200 μικροθερμικές περιοχές ανά τετραγωνικό εκατοστόμετρο. Μεγαλύτερες ενέργειες χορηγήθηκαν σε βαθύτερες ουλές, ενώ μικρότερες σε περιοχές που δεν υπήρχαν ουλές ή που το δέρμα ήταν πολύ λεπτό. Οι ερευνητές και οι ασθενείς βαθμολόγησαν τη βελτίωση με ένα σύστημα τεσσάρων βαθμών (0=καμία βελτίωση, 4=75% βελτίωση). Σε 10 ασθενείς το βάθος μιας προεπιλεγμένης ουλής καταμετρήθηκε πριν και 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία, χρησιμοποιώντας ένα ανάλογο απεικονιστικό οπτικό σύστημα (primos 3-D).

Και οι ερευνητές αλλά και οι ασθενείς προσδιόρισαν τη βελτίωση με ποσοστά που κυμαίνονταν από 25% έως 75% στις παραμέτρους της ατροφίας, της υφής και της συνολικής εμφάνισης. Ο βαθμός βελτίωσης αυξάνονταν μετά από κάθε συνεδρία, αλλά και μετά από 1 και 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία. Αντικειμενική τοπογραφική εκτίμηση έδειξε μέση μείωση του βάθους των ουλών της τάξης του 67%. Από τις σοβαρότερες ουλές, αυτές που αντιμετώπιση με τις υψηλότερες ενέργειες παρουσίασαν και τη μεγαλύτερη βελτίωση (51%-75% στους 3

μήνες μετά το τέλος της θεραπείας). Εμφανίσθηκαν ένα ήπιο έως μέτριο ερύθημα και οίδημα που υποχώρησαν μετά από 1 μήνα και 1 εβδομάδα, περίπου, αντιστοίχως. Παροδικό πετεχειώδες εξάνθημα παρουσιάσθηκε στο ήμισυ των ασθενών. Οροροή και εφελκιδιοποίηση, κατά τόπους, αναπτύχθηκε στο 80% των ασθενών και υποχώρησε σε όλους, εκτός από δύο, ασθενείς εντός 7 ημερών. στους υπόλοιπους 2 υποχώρησε εντός μηνός μετά την τρίτη συνεδρία. Παροδική μελάγχρωση εμφανίσθηκε σε 1 ασθενή, ενώ σε κανέναν δεν καταγράφηκε υποχρωμία, ή νέα ουλοποίηση.

Σχόλιο (George J. Hruza, MD)

Η κλασματική αφαιρετική επέμβαση φαίνεται να καταχωρείται μεταξύ της παραδοσιακής, μη κλασματικής, επεμβατικής χρήσης του λέιζερ CO₂ με τις συνοδούς ανεπιθύμητες ενέργειες, και των μη επεμβατικών αλλά αναποτελεσματικών μεθόδων. Οι ασθενείς έχουν επιλογές όταν προσπαθούν να αντιμετωπίσουν τις υπολειμματικές ουλές της ακμής με περισσότερες, βέβαια, συνεδρίες, αλλά μικρότερο χρόνο επούλωσης και χωρίς ιδιαίτερα έντονη αναισθησία.

Chapas AM, et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008;40:381

Πολλά εξαρτώνται από τον τρόπο έγχυσης!⁴

Τα προσθετικά σκευάσματα υαλουρονικού οξέος είναι ασφαλή μακροπρόθεσμα, αλλά τοπικές αντιδράσεις τις αμέσως επόμενες ημέρες από την έγχυση παρατηρούνται συχνά. Σ' αυτήν την προοπτική, τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική (17 κέντρα) μελέτη, η οποία υποστηρίχθηκε από τη βιομηχανία, 283 ασθενείς διαμοιράσθηκαν με τυχαίο τρόπο σε ομάδες, στις οποίες έγινε έγχυση Restylane ή Perlane υαλουρονικού οξέος για τις ρινοπαραρειακές ρυτίδες και τις περιοχές συνένωσης των χειλέων. Οι συμμετέχοντες ιατροί χρησιμοποίησαν τις τεχνικές έγχυσης της προτίμησής τους, ενώ καταγράφονταν η τεχνική έγχυσης και όλες οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των δύο σκευασμάτων του υαλουρονικού οξέος που χρησιμοποιήθηκαν για τις εγχύσεις. Στο συνολικό αριθμό των ασθενών 20% παρουσίασαν μώλωπες, 5% οίδημα, 4% αίσθημα τά-

σης και 1% άλγος μετά την έγχυση. Τα συμπτώματα αυτά υποχώρησαν σε διάστημα 2 εβδομάδων. Οι τοπικές αντιδράσεις συνδέονταν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας με τον υψηλό όγκο του υαλουρονικού οξέος που είχε εγχυθεί, με τη χρήση της τεχνικής έγχυσης του "ανεμιστήρα" ή της "βεντάλιας" (fanlike injection) και με την ταχύτητα της έγχυσης (ρυθμός έγχυσης μεγαλύτερος από 0,3 ml ανά λεπτό). Η ταχύτητα της έγχυσης αποτέλεσε το μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου. Οι πολλαπλές διακοπόμενες εγχύσεις, η συνεχόμενη έγχυση κατά τη σταδιακή απόσυρση της σύριγγας (linear threading) και οι υποδόριες εγχύσεις δε συσχετίσθηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σχόλιο (George J. Hruza, MD)

Η προσεκτική εφαρμογή των τεχνικών έγχυσης είναι σημαντική για την αποφυγή παροδικών, αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικών για αυτόν τον τύπο των ασθενών, τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι λιγότερο τραυματικές τεχνικές έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιούνται, δηλαδή χαμηλός όγκος προσθετικού σε κάθε περιοχή, αργός ρυθμός έγχυσης και αποφυγή της τεχνικής έγχυσης του "ανεμιστήρα" ή της "βεντάλιας" (fanlike injection). Ένας άλλος τρόπος αποφυγής της εμφάνισης μωλώπων είναι η προσθήκη λιδοκαΐνης με επινεφρίνη στη σύριγγα του υαλουρονικού οξέος.

Clogau PG, Kane MAC. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. *Dermatol Surg* 2008;34:S105.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the *N Engl J Med*.

1. December 2008; 16(12):92.
2. November 2008; 16(11):86.
3. October 2008; 16(10):75-6.
4. August 2008; 16(8):59.

Αλληλογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δεληφών 124, 546 43 Θεσσαλονίκη
e-mail: dem@auth.gr



Neoral[®]

cyclosporin



 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
Βασ. Όλγας 216
551 33 Καλαμαριά
Τηλ.: 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 - 282 8812