

Received: 2013.09.30
Accepted: 2014.12.11
Published: 2015.03.05

Estrogeny stosowane długotrwale: korzyści czy ryzyko*

Long-term use of estrogens: benefit or risk

Bogusława Pietrzak, Ewelina Właźlak, Ewa Zwierzyńska

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Estrogeny są stosowane długotrwale jako składnik hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), w ginekologii, uroginekologii, rzadziej dermatologii. Znacznie szersze jest nielecnicze wykorzystywanie estrogenów jako składników środków antykoncepcyjnych, które pociąga za sobą wiele poważnych działań niepożądanych. Częstym problemem klinicznym są zmiany hiperpigmentacyjne skóry (melasma), występujące głównie u kobiet stosujących środki antykoncepcyjne, zawierające wysokie dawki estrogenów, aczkolwiek stosowanie niższych dawek również nie jest pozbawione takiego ryzyka. Mechanizm rozwoju zmian typu melasma jest bardzo złożony i nie do końca poznany. Najbardziej prawdopodobny zakłada, że oprócz estrogenów ważny jest także wpływ promieniowania UV oraz tła genetycznego. Skuteczna terapia melasmy powinna prowadzić do zapobiegania lub łagodzenia przebiegu nawrotów, zmniejszenia obszaru zmian oraz poprawy wyglądu skóry. Nie opracowano dotychczas uniwersalnego i skutecznego schematu postępowania, wykorzystującego określoną substancję/metodę. W celu optymalizacji terapii stosuje się kombinację różnych metod. Ważną rolę przypisuje się profilaktyce, głównie w zakresie narażenia na intensywne działanie promieniowania UV.

Słowa kluczowe:

estrogeny • działania niepożądane • hiperpigmentacje • leczenie zmian

Summary

Estrogens are widely used in hormone replacement therapy, gynecology, urogynecology and rarely in dermatology. Non-therapeutic use of estrogens is very widespread. Estrogens are used as contraceptives, which cause a lot of serious side effects. A common clinical problem is skin hyperpigmentation (melasma), occurring mainly in women who take contraceptives with high doses of estrogens. But low doses of estrogens may also cause skin side effects. The mechanism of melasma development is very complicated and not fully understood. It is very likely that UV radiation and genetic background can affect melasma development. Effective therapy should lead to prevention or alleviation of relapses. Treatment should also reduce the area of lesions and improve the appearance of skin. There is no effective and universal pattern of treatment, in which only one substance or method is used. A combination of different methods is used to optimize the therapy. An important role is attributed to prevention, especially protection from UV radiation.

Keywords:

estrogens • side effects • hyperpigmentation • lesion treatment

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 503-3011-1

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1142582>

Word count: 3034
Tables: 1
Figures: 1
References: 42

Adres autorki: dr hab. n. farm. Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1, e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **DES** – dietylostilbestrol; **ER** – receptor estrogenowy (estrogen receptor); **HDL** – lipoproteina o małej gęstości (high-density lipoprotein); **HTZ** – hormonalna terapia zastępcza; **IPL** – intensywne źródło światła (intense pulsed light); **LDL** – lipoproteina o dużej gęstości (low-density lipoprotein); **MITF** – czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalminą (microphthalmia associated transcription factor); **NADPH** – zredukowana postać NADP⁺ (kationu fosforanowego dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego); **PAR** – receptor proteaz (protease-activated receptor); **TRP** – białko związane z tyrozyną (tyrosinase related protein).

Estrogeny, żeńskie hormony płciowe, których naturalnymi przedstawicielami są estradiol, estron i estriol oprócz podstawowej roli fizjologicznej w obrębie układu rozrodczego mają istotny udział w procesach przebiegających w skórze [5,8,21]. Zarówno naskórek, jak i skóra właściwa, mieszki włosowe, gruczoły łojowe oraz apokrynowe zawierają swoiste receptory wychwytyjące cząsteczki estrogenów. Dlatego odgrywają ważną rolę w procesach starzenia się skóry, jej zabarwieniu w określonych okolicach ciała, wydzielaniu łoju czy w rozwoju zmian nowotworowych skóry [38]. Ośrodkowe działanie estrogenów jest związane z nasileniem procesu neurogenezy, co zwiększa liczbę dendrytów, wpływając korzystnie na pamięć i procesy poznawcze, poprawiając nastrój i samopoczucie [8,36]. Estrogeny hamują apoptozę komórek śródbłonkowych indukowanych hipoksją, modulują rozwój kości i zarastanie chrząstki nasadowej oraz syntezę endogennych substancji tłuszczowych [37].

W organizmie kobiety synteza hormonów płciowych zachodzi głównie w komórkach ziarnistych, w okresie poprzedzającym uwolnienie komórki jajowej oraz przez ciało żółte w II fazie cyklu, a u mężczyzn w śródmiąszkowych komórkach Leydiga oraz komórkach Sertoliego pochodzących z kanalik nasiennego. Po fizjologicznym ustaniu czynności jajników, tymczasowym źródłem estrogenów u kobiet staje się tkanka tłuszczowa [5,8].

Niezależnie od płci regulacja syntezy i uwalniania estrogenów zachodzi w korze nadnerczy oraz niektórych obszarach ośrodkowego układu nerwowego (hipokamp, kora mózgowa, mózdzek), gdzie jako neuroestrogeny pełnią wiele ważnych funkcji [5,8].

Estrogeny powstają bezpośrednio z przemian testosteronu lub androstendionu, z udziałem enzymu aro-

matazy, w obecności tlenu oraz NADPH, a związkami wyjściowymi jest cholesterol.

Pod względem chemicznym są związkami zawierającymi w swojej strukturze szkielet steroidowy złożony z 4 pierścieni. Pierwszy z nich, o charakterze fenolowym, jest odpowiedzialny za zdolność wiązania się cząsteczki z receptorem [5]. Modyfikacje podstawowego szkieletu mogą polegać na przyłączeniu grup hydroksylowych, które jako donory elektronów, decydują o zdolności wychwytywania wolnych rodników [5,8]. Najsilniejszy naturalny estrogen, czyli 17 β -estradiol zawiera grupę hydroksylową w pozycji 17 β , tj. powyżej płaszczyzny sztywnego steroidowego szkieletu. We wszystkich przypadkach substancje, które zawierają grupy hydroksylowe w położeniu 17 β działają silniej niż ich izomery 17 α [21].

Wiele związków wykazuje zbliżone działanie do estrogenów naturalnie występujących w ustroju. Zaliczamy do nich związki niesteroidowe: dietylostilbestrol, bisfenol A, genisteinę (fitoestrogen) oraz modyfikacje estrogenów fizjologicznych: etinyloestradiol, mestranol, siarczan estronu i inne. Aktywność biologiczna fitoestrogenów jest zróżnicowana i podobnie jak powinowactwo do receptorów estrogenowych (α , β), koreluje ze stopniem podobieństwa do struktury estradiolu [21].

FARMAKOKINETYKA ESTROGENÓW

Wysoka lipofilność estrogenów ułatwia wchłanianie i pokonywanie bariery krew-mózg. Przekraczając barierę łożyskową, wykazują niekorzystny wpływ na rozwój płodu, związany z nieprawidłowym kształtowaniem się narządów płciowych [21].

Estrogeny są dostępne w różnych postaciach farmaceutycznych, co różnicuje schemat ich stosowania

[8]. Wprowadzenie przezskórnych systemów podawania hormonów pozwoliło wyeliminować metabolizm wątrobowy, a powolne ich uwalnianie zapewniło stałe, niższe w porównaniu z doustną posatcją, stężenie leku we krwi [20,21].

Biodostępność doustnych związków estrogenowych jest zróżnicowana i wynika z budowy chemicznej, warunkującej tempo biochemicznych przemian pierwszego przejścia. Brak podstawników z potrójnymi wiązaniami przy 17. atomie węgla przyspiesza ich metabolizm, którego nie hamują izoenzymy cytochromu P-450 uczestniczące w metabolizmie estrogenów [20].

Główny szlak metaboliczny estradiolu wiąże się z wymianą grupy hydroksylowej na ketonową z udziałem dehydrogenazy 17-hydroksysteroidowej. W wyniku tych przemian powstaje słabiej działający estron, który dalej w obecności wspomnianej dehydrogenazy oraz 16-hydroksylazy ulega przekształceniu do estriolu. Zarówno estron, jak i estradiol w niewielkim stopniu podlegają reakcjom, w wyniku których powstają różne pochodne hydroksykatecholi. Te z kolei mogą być przekształcone w postać semichinonów lub chinonów, jednak reakcje takie zachodzą sporadycznie [6,21].

Często stosowanym półsyntetycznym estrogenem jest etynyloestradiol, który zawierając podstawniki z potrójnym wiązaniem, spowalnia opisane przemiany, co skutkuje większą aktywnością, wolniejszą eliminacją oraz wydłużeniem czasu jego półtrwania (od 13 do 27 godzin). Częsteczki leku są poddawane hydroksylacji, aby w końcowym etapie wytworzyć pochodne eteru metylowego. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym etynyloestradiolu mieści się w przedziale 38-48%, a stopień wiązania z albuminami wynosi około 98% [6,21].

MECHANIZM DZIAŁANIA HORMONÓW PŁCIOWYCH

Pomimo stosowania wielu technik badawczych, nie zostały w pełni poznane zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe miejsca wiązania estrogenów oraz dokładne mechanizmy i kaskady procesów inicjowane ich obecnością [38]. Opisano dwa sygnalizacyjne szlaki funkcjonalne dla estrogenów.

Szlak NISS (nuclear-initiated steroid signaling), czyli sygnalizacja inicjowana w obszarach jądra komórkowego, którego pierwszy etap polega na związaniu liganda z receptorem, a następnie transporcie tego kompleksu do jądra komórkowego. W jego obrębie dochodzi do dimeryzacji receptora i połączenia z elementem odpowiedzi estrogenowej, co wpływa na tempo transkrypcji genów, a w konsekwencji zmienia późną odpowiedź tkankową [24,38].

W drugim szlaku MISS (membran-initiated steroid signaling), czyli sygnalizacji inicjowanej w obrębie błony komórkowej, dochodzi do aktywacji przez estradiol błonowego miejsca wiązania i uruchomienia wewnątrzko-

mórkowych szlaków przekazywania sygnałów. Szlak ten jest odpowiedzialny za generowanie szybkiej odpowiedzi komórkowej [20]. Możliwa jest także aktywacja innej postaci receptora estrogenowego, znajdującego się w błonie komórkowej.

Wyróżnia się dwa rodzaje receptorów dla estrogenów: ER α oraz ER β , umiejscowione zarówno w błonie komórkowej, jak i w jądrze. Odpowiedź komórkowa na pobudzenie receptorów estrogenowych może być zróżnicowana i wynika głównie z:

- różnej siły wiązania się cząsteczki hormonu z białkiem receptorowym (np. estradiol odznacza się większym powinowactwem do ER α niż do ER β) [37],
- zmiennej funkcji liganda, który może być inhibitorem lub aktywatorem w zależności od miejsca przyłączenia w obrębie receptora [37],
- zróżnicowania aktywności oraz dystrybucji receptorów w różnych tkankach i narządach [4,20,37].

Obecność dwóch wariantów tego samego receptora w różnych tkankach sugeruje specyficzne funkcje komórkowe dla każdego z nich. Natomiast obecność w określonej tkance obu receptorów estrogenowych wskazuje na ich wzajemne oddziaływanie [38].

POZYCJA KLINICZNA ESTROGENÓW

Nielecznicze stosowanie estrogenów jako składników środków antykoncepcyjnych jest bardzo szerokie i pociąga za sobą wiele poważnych działań niepożądanych, o których niewiele się pisze, głównie ze względów komercyjnych. Zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia raka jajnika, natomiast ich stosowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka piersi i szyjki macicy [3,40]. W celu ograniczenia tych działań, zmniejsza się dawki, zarówno komponentu estrogenowego, jak i progestagenowego, co jest tylko częściowym rozwiązaniem problemu.

Podstawowym zastosowaniem leczniczym estrogenów jest hormonalna terapia zastępcza (HTZ), wykorzystująca niższe dawki estrogenów. Jej celem jest zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie dolegliwości związanych z menopauzą; napady uczucia gorąca z towarzyszącą nadmierną potliwością czy zmniejszone wydzielanie śluzu w drogach rodnych [23].

Korzystny wpływ estrogenów na skórę to zmniejszenie objawów jej starzenia, wynikających z zaburzonej równowagi hormonalnej, poprawa nawilżenia oraz zwiększona synteza kolagenu [6]. Natomiast wpływ na komórki nerwowe, działanie przeciwnadciężenne oraz poprawa mikrokrążenia to korzystne efekty w terapii choroby Parkinsona u kobiet po menopauzie [5].

HTZ może spełniać pewną rolę w profilaktyce osteoporozy, ponieważ zwiększając gęstość kośćca, łagodzi objawy zrzesotnienia i redukuje liczbę złamań. Jednak z powodu dostępności skuteczniejszych środków, HTZ

stanowi jedynie alternatywę w przypadku występowania uciążliwych objawów wypadowych lub nietolerancji klasycznych leków przeciw osteoporozie [23].

Podkreśla się korzystny wpływ terapii estrogenowej na procesy poznawcze u kobiet po menopauzie (jeżeli terapię rozpoczęto przed 65 r.ż.) czy łagodzenie objawów depresyjnych pod postacią utraty zainteresowań, pogorszenia nastroju, problemów z zasypianiem, bezsenności i zmniejszonego łaknienia [22]. Estrogeny poprawiają wyniki testów pamięciowych oraz płynności werbalnej, koordynację ruchową, zmniejszają objawy późnych dyskinéz [12,22].

Zdecydowanie rzadziej estrogeny są stosowane jako suplementacja w dysfunkcji jajników, np. w zespołach Turnera, Swyera, przedwczesnego wygasania czynności jajników albo w przypadku ich braku.

W dermatologii mogą być stosowane w terapii przeciwtrądzikowej, ponieważ zmniejszają stężenie we krwi androgenów, które nasilając wydzielanie sebum i wzrost gruczołów łojowych, uczestniczą w powstawaniu trądziku. Estrogeny, zwiększając syntezę wątrobowych białek wiążących hormony płciowe, zmniejszają stężenie wolnej frakcji testosteronu, co prowadzi do zmniejszenia liczby wykwitów i ograniczenia stanu zapalnego [35].

W uroginiektologii są zalecane przy wysiłkowym nietrzymaniu moczu (pacjentki po 50 r.ż.) oraz przy pęcherzu nadreaktywnym (pacjentki po 60 r.ż.). W skojarzeniu z antybiotykami są wykorzystywane do leczenia zakażeń dolnych odcinków układu moczowego u kobiet po menopauzie. Pozwala to zmniejszyć dawki leków przeciwbakteryjnych, skrócić całkowity czas leczenia oraz zredukować częstość nawrotów zakażeń [3].

Estrogeny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu endometriozy, redukują ból oraz spowalniają rozwój choroby [36]. Wykazują także działanie supresyjne w stosunku do zmian torbielowatych żeńskich gonad [35]. Wraz z zaprzestaniem przyjmowania środków hormonalnych ich protekcyjna aktywność ustępuje.

Estrogeny mogą korzystnie wpływać na procesy metaboliczne, poprawiają profil lipidowy, obniżając stężenie całkowitego cholesterolu oraz frakcji o niskiej gęstości (LDL), zwiększając udział frakcji o dużej gęstości (HDL), dodatkowo uczestniczą w regulacji gospodarki węglowodanowej [37].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ESTROGENÓW

Do najczęstszych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności i wymioty), bolesność w obrębie sutków, częstsze bóle głowy (także migrenowe), przyrost masy ciała, zaburzenia popędu płciowego, zaburzenia psychiczne. Występujące działania niepożądane zależą od wielkości dawki, ale też od postaci leku, podane doustnie w większym stop-

niu zwiększają ryzyko powstawania kamicy żółciowej niż podane transdermalnie [27,35].

Wyniki wielu badań potwierdzają, że terapia estrogenowa znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza zatorowych oraz zakrzepowych chorób naczyniowych mózgu, zatorowości płucnej czy nowotworów piersi [23,27].

Estrogeny zwiększają ryzyko wystąpienia raka endometrium, a stosowane przez minimum 10 lat śmiertelność z powodu raka jajnika u kobiet po menopauzie. Stwierdzono, że ryzyko to utrzymuje się nawet do 29 lat od zaprzestania ich stosowania [26,29].

Odrębnym problemem klinicznym są zmiany hiperpigmentacyjne występujące głównie u kobiet stosujących środki antykoncepcyjne, zawierające wysokie dawki estrogenów, a stosowanie niższych dawek również nie jest pozbawione takiego ryzyka.

CHARAKTERYSTYKA HIPERPIGMENTACJI PROWOKOWANYCH ESTROGENAMI

Najczęstszą zmianą hiperpigmentacyjną u kobiet stosujących doustną terapię estrogenową jest melasma (gr. „melas” – czarny), zwana także chloasmą (gr. „chloazein” – zielony) lub ostudą [12,39]. Dotyka ona średnio 20-30% spośród tych kobiet, a etiopatogeneza procesu jest złożona i nie do końca poznana [15,30,34].

Zmiany mają charakter symetrycznych plamek i plam, barwy od jasno- do ciemnobrazowej, a do przyciemnienia i powiększenia wykwitów dochodzi na skutek przedłużonej ekspozycji na promieniowanie UV. Brzeg zmian jest nieregularny, a sama zmiana wyraźnie różni się kolorem od otaczającej skóry [7,13,16,31].

Melasma występuje na odkrytych obszarach ciała i w zależności od zajętych okolic można wyodrębnić różne rodzaje rozmieszczenia pigmentu [34,39]:

- melasmę zajmującą centralną część twarzy, która obejmuje czoło, policzki, nos, okolice górnej czerwieni wargowej oraz brody - jest to najczęstsza postać,
- policzkowy wzór dystrybucji - opisuje zmiany zlokalizowane głównie na policzkach i nosie,
- melasmę obejmującą okolice żuchwy, gdzie zmiany hiperpigmentacyjne znajdują się w skórze gałęzi żuchwy, a obrazem klinicznym przypomina poikilodermię Civatte'a.

Lokalizacja zmian wynika zapewne z tego, że odsłonięta skóra twarzy zawiera znacznie więcej naskórkowych melanocytów niż reszta ciała, chociaż zdarzają się pacjenci, u których wykwity zajmują też skórę przedramion.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia melasmy można zaliczyć długotrwałe stosowanie estrogenów oraz ekspozycję na działanie UV, wysoki fototyp wg skali Fitzpatricka – od III do V, zaburzenia funk-

cji tarczycy czy gonad, niektóre kosmetyki, substancje światłouczulające oraz nieprawidłową dietę prowadzącą do niedoborów odżywczych [31,34].

Melasma może występować także przy zaburzeniach równowagi hormonalnej w okresie ciąży, podczas cyklu miesięcznego, kiedy można zaobserwować wzrost pigmentacji skóry (zwłaszcza w okolicy oczu i ust) lub w czasie menstruacji [6,31]. Niekiedy może być związana z nasiloną sekrecją hormonów w przebiegu gruczolaków lub innych chorób [7].

W skórze dotkniętej melasmą, przy z użyciem technik mikroskopii elektronowej, można zaobserwować charakterystyczne zmiany. Najczęściej są to fragmentaryzacja włókien elastyny, zwiększona ilość wolnej melaniny oraz podwyższona ekspresja receptora estrogenowego [16,18]. W populacji melanocytów obserwuje się zwiększony udział komórek zawierających melanosomy w IV fazie dojrzewania, zdolnych do syntezy barwników skórnych, a w samych komórkach dostrzega się liczniejsze mitochondria, rybosomy, większy aparat Golgiego oraz rozbudowane szorstkie retikulum endoplazmatyczne [15,16,31,34]. Zmiany te wskazują na nasilony metabolizm melanocytów i zwiększone uwalnianie melaniny [16].

Rozwój melasmy może być związany również z nasiloną pod wpływem promieniowania słonecznego aktywnością enzymów melanogenezy. W skórze zmienionej chorobowo oraz wokół zmian hiperpigmentacyjnych zaobserwowano spłaszczenie naskórka, spowodowane najprawdopodobniej przewlekłym działaniem uszkadzającym promieniowania UV. Wzrost intensywności zmian typu elastozy w skórze dotkniętej melasmą, w porównaniu do skóry zdrowej, sugeruje, że narażenie na promieniowanie UV może zwiększać ryzyko rozwoju hiperpigmentacji [16].

Wykorzystując barwienie metodą Fontana-Massona, stwierdzono znaczący wzrost melaniny we wszystkich warstwach naskórka, melanofagów w skórze właściwej, a w warstwie rogowej naskórka, melanosomów. Opisane nieprawidłowości nie zawsze ograniczają się tylko do obszarów objętych hiperpigmentacjami, ale mogą występować również w skórze pozornie niezmięnionej [16].

Kim i wsp. w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazali znaczący wzrost liczby i wielkości skórnych naczyń krwionośnych w obrębie zmian hiperpigmentacyjnych jako efekt zwiększonego miana czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego [18].

Diagnostyka melasmy opiera się zarówno na objawach klinicznych, jak i cechach histologicznych, ponieważ do gromadzenia melaniny może dochodzić w naskórku i skórze właściwej [1].

Naskórkowa postać melasmy jest związana z depozytami melaniny znajdującymi się w warstwie podstaw-

nej, kolczystej oraz ziarnistej naskórka. W świetle lampy Wooda dochodzi do zwiększenia kontrastu pomiędzy kolorem zdrowej skóry a kolorem jasnobrązowych plam. Brak takiego kontrastu wskazuje na postać skórną melasmy, która w świetle dziennym przyjmuje barwę szarą, niebieskawą lub popielatą. W obrazie histopatologicznym zauważyć można wypełnione melaniną makrofagi, które umiejscawiają się w pobliżu naczyń krwionośnych w obrębie górnej i środkowej części skóry właściwej.

Istnieje także możliwość wystąpienia na skórze zmian barwy ciemnobrązowej, które w świetle lampy Wooda ulegają wyeksponowaniu tylko fragmentarycznie. Jest to tzw. postać mieszana melasmy, w której do odkładania melaniny dochodzi zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej. Można wyodrębnić także czwarty typ, charakterystyczny dla osób o wysokim fototypie. W tych przypadkach melanina gromadzi się głównie w skórze właściwej, co klinicznie objawia się popielato-szarymi zmianami, mniej widocznymi z powodu naturalnego koloru skóry. Również pod lampą Wooda nie dochodzi do zmian kontrastu [8,10,33,39].

Melasma, mimo że jest jedynie defektem estetycznym, znacząco obniża jakość życia chorych. Leczenie zmian jest trudne, gdyż przebarwienia nie ustępują po zaprzestaniu stosowania estrogenów, a spontaniczne remisje należą do rzadkości. Ponadto u około 90% kobiet, u których rozwinął się ten rodzaj hiperpigmentacji, istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia melasmy w okresie ciąży [31].

MECHANIZM POWSTAWANIA HIPERPIGMENTACJI

Mechanizmy powodujące melasmę nie są dokładnie poznane, a pigmentacja skóry należy do złożonych procesów, w których istotne znaczenie ma aktywność tyrozynazy, dlatego też poszukiwania możliwości terapii są wielokierunkowe [28].

W 2011 r. opublikowano wyniki badań, które poszerzyły wiedzę na temat mechanizmu oddziaływania estrogenów na procesy tworzenia barwników skórnych [15]. Do badań użyto syntetyczny, niesteroidowy estrogen – dietylostilbestrol (DES), o budowie i efektach farmakologicznych zbliżonych do estradiolu. Sam DES cechuje się dużym powinowactwem do obu typów receptorów ER oraz dłuższym od estradiolu czasem półtrwania [21]. Celem badania, przeprowadzanego na mysich komórkach czerniaka, była ocena wpływu DES na proces melanogenezy. Wykazano, że DES wywołuje melanogenezę w sposób zależny od dawki, co prowadzi do zwiększenia proliferacji i zdolności wytwarzania melanin w komórkach poddanych działaniu estrogeny. Obserwowano wzrost ekspresji mRNA dla czynnika transkrypcyjnego związanego z mikroftalminą MITF (microphthalmia associated transcription factor) oraz dla tyrozynazy, a także zwiększoną aktywność tego enzymu. Transkrypcja genów dla białek związanych z tyrozyną TRP-1 (tyrosinase related protein) i TRP-2 oraz ich aktywność były również podwyższone [15].

Podsumowując, stwierdzono, że DES jest odpowiedzialny za aktywację rodziny tyrozynazy, przy jednoczesnym zwiększaniu transkrypcji dla czynnika MITF. Najprawdopodobniej dochodzi do tego poprzez szlak cAMP-MITF, ponieważ DES zwiększa dawkozależnie stężenie cAMP w melanocytach poddanych działaniu tego hormonu [15,25].

Wyniki wcześniejszego badania innego zespołu pod kierunkiem Kanga również wskazywały na zmiany w metabolizmie komórkowym melanocytów [16]. Stężenie białka związanego z tyrozynazą TRP-1 było wyższe w melanocytach z obszarów skóry dotkniętych melasmą. Nasiloną ekspresja TRP-1 sugeruje zwiększoną syntezę pigmentów skórnych typu eumelaniny (ciemnej postaci melaniny). Zaobserwowano liczniejsze DOPA-dodatnie pęcherzyki o średnicy ok. 50 nm, zwiększoną syntezę tyrozynazy oraz białek odpowiedzialnych za tworzenie się melanosomów. Autorzy wnioskują, że najbardziej prawdopodobny mechanizm rozwoju zmian typu melasma zakłada istnienie populacji melanocytów aktywowanych przez oddziaływanie promieniowania ultrafioletowego ze skórą, z jednoczesnym wpływem żeńskich hormonów płciowych i tła genetycznego [16].

LECZENIE ZMIAN HIPERPIGMENTACYJNYCH PROWOKOWANYCH ESTROGENAMI

Terapia melasmy jest poważnym problemem, powinna prowadzić do zapobiegania lub łagodzenia przebiegu ewentualnych nawrotów, zmniejszenia obszaru dotkniętego melasmą oraz poprawy wyglądu skóry. Jednocześnie powinna dawać szybki efekt, przy jak najmniejszym zakresie działań niepożądanych [10].

Nie opracowano dotychczas schematu postępowania skutecznego u wszystkich pacjentów, wykorzystującego określoną substancję/metodę, dlatego w celu optymalizacji terapii stosuje się kombinację różnych metod (ryc. 1) [32]. Szeroką grupą związków, które hamują proces melanogenezy na różnych jej etapach, najczęściej przez zmniejszenie aktywności tyrozynazy, są tzw. modulatory biochemiczne [14]. Tabela 1 zawiera przykładowe substancje pełniące takie funkcje wraz z ich krótką charakterystyką.

W terapii melasmy pomocne mogą być także ekstrakty otrzymane z: mącznicy lekarskiej – zawierają arbutynę, która hamuje tyrozynazę oraz polimerazę kw. 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowego, dodatkowo blokując dojrzewanie melanosomów, lukrecji, zawierającej likwiryntę, która stanowi inhibitor tyrozynazy, soi, bogate w substancje blokujące receptory PAR-2 (protease-activated receptor), od aktywności których zależy transfer melanosomów do keratynocytów [19,32].

W leczeniu zmian hiperpigmentacyjnych wykorzystuje się również peelingi chemiczne, usuwające zbędną mel-

ninę. Jednak mogą one powodować podrażnienie skóry, prowadzące do pozapalnych zmian hiperpigmentacyjnych, które pojawiają się znacznie częściej u osób z ciemnym fototypem skóry. Osoby z jasną karnacją lepiej tolerują peelingi chemiczne, a do najskuteczniejszych należy peeling z kwasem glikolowym. W tym celu wykorzystuje się również kwasy: salicylowy, trichlorooctowy, mlekowy oraz roztwór Jessnera (kwas salicylowy i mlekowy, rezorcyna i etanol) [28,32].

Stosuje się też, z różnym powodzeniem, następujące rodzaje laserów:

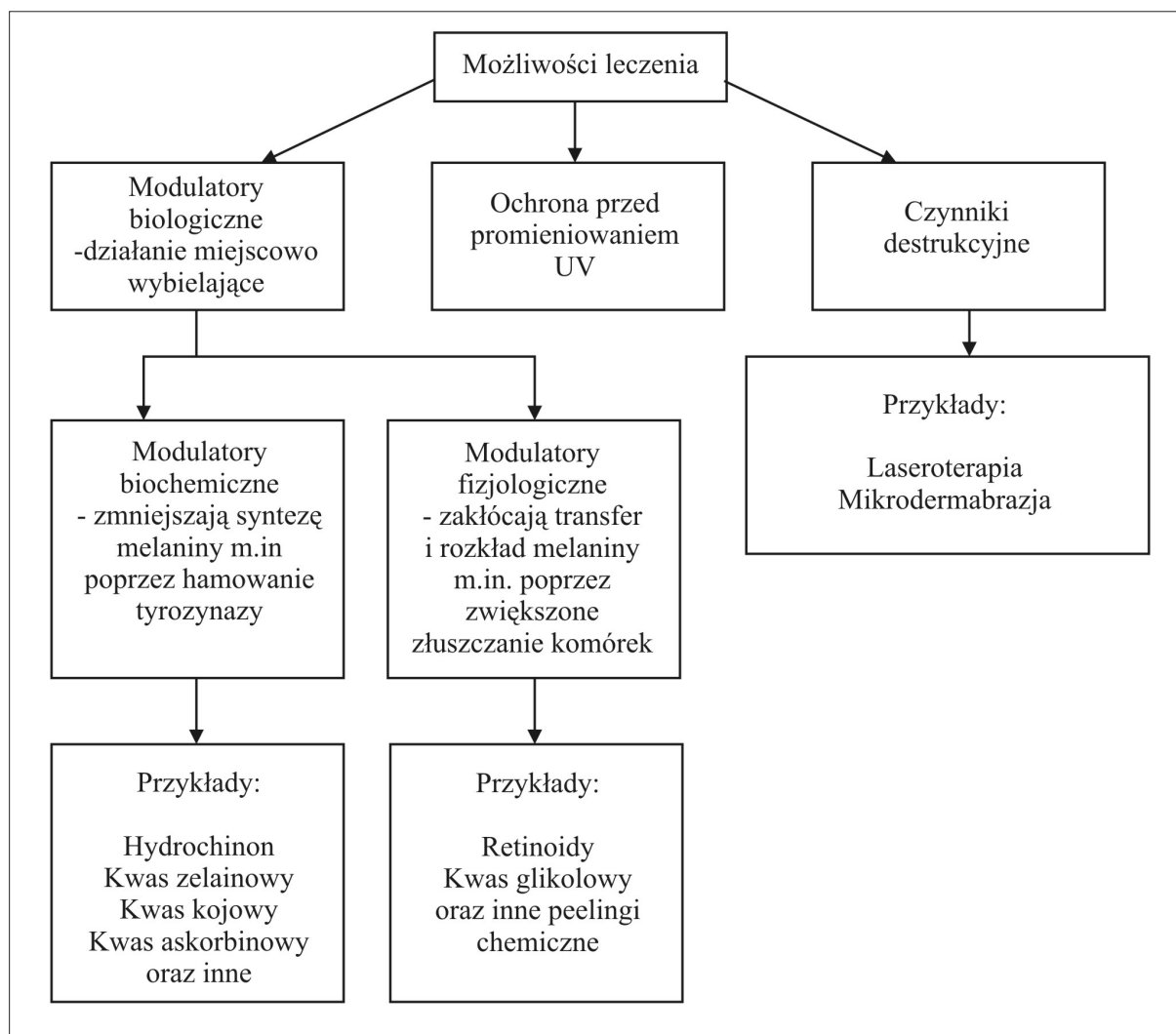
- połączenie pulsacyjnego lasera CO₂ (niszczy nieprawidłowe melanocyty) z laserem aleksandrytowym typu Q-switch (usuwa resztki pigmentu pozostawione w skórze właściwej) [28],
- erbowo-YAGowy [11],
- neodymowo-YAGowy [17],
- laser na bromku miedzi [32].

Nowszą metodą jest frakcyjny resurfacing, który tworzy mikrostrefy uszkodzeń termicznych. Nie powoduje ubytków na pełnej grubości naskórka, co przyspiesza proces gojenia bez stanu zapalnego i zmniejsza ryzyko zaburzeń pigmentacji. Biorąc pod uwagę koszt wykonania zalecanej liczby zabiegów laserowych, należy je rozważać jako alternatywę jedynie u pacjentów opornych na inne formy terapii [14,32]. Do innych zabiegów, których istota polega na destrukcji melaniny należą IPL (intense pulsed light), czyli intensywne źródło światła oraz mikrodermabrazja [2,11,28,41]. Połączenie mikrodermabrazji oraz lasera pracującego w trybie Q-switch o niskiej mocy na ośrodku neodymowo-YAGowym wraz z pielęgnacją skóry ukierunkowaną na wybielanie (filtry przeciwsłoneczne o SPF 40, krem na dzień z 4% hydrochinonem stosowany dwa razy dziennie oraz krem na noc z 0,05% tretinoiną) jest metodą skuteczną oraz bezpieczną, niezależnie od fototypu skóry [17].

Podkreślić należy, że promieniowanie UV istotnie zwiększa ryzyko reaktywacji melanocytów, a w konsekwencji powstawanie zmian oraz nasilenie ich zarysowania. Dlatego pacjenci powinni regularnie zapewnić skórze ochronę przeciwsłoneczną o szerokim spektrum (filtry UVA oraz UVB o minimalnej wartości SPF 30), niezależnie od pory roku [11,32]. Dodatkowo są zalecane doustne preparaty pycnogenolu, związku otrzymanego z francuskiej sosny nadmorskiej (*Pinus pinaster*). Zawarte w nim monomeryczne związki fenolowe oraz flawonoidowe, wykazują działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne, co również ogranicza niekorzystne działanie promieniowania UV [11].

PODSUMOWANIE

Estrogeny, obok wielu istotnych funkcji fizjologicznych oraz protekcyjnych w organizmie, uczestniczą również w patogenezie wielu schorzeń. Ich szerokie stosowanie, zwłaszcza niemedyczne jako składników



Ryc. 1. Schemat terapii melasmy [11,14]

Tabela 1. Substancje chemiczne hamujące proces melanogenezy [28,32]

Nazwa	Mechanizm działania	Działania niepożądane
Hydrochinon	Hamowanie aktywności tyrozynazy, syntezy DNA i RNA; degradacja melanosomów; uszkodzanie melanocytów.	Podrażnienia skóry, świąd; trwała depigmentacja przy wyższych stężeniach.
Tretinoina (kwas retinowy)	Hamowanie tyrozynazy poprzez zablokowanie jej transkrypcji; dodatkowo indukcja złuszczenia.	Rumień, złuszczenie, suchość w miejscu aplikacji, przebarwienia pozapalne.
Adapalen	Kontrola proliferacji i różnicowania komórek; działanie przeciwzapalne.	Uczucie pieczenia, średnio nasilony rumień, niekiedy nadmierne wysuszenie.
Kwas kojowy	Hamuje aktywność tyrozynazy.	Podrażnienia skóry.
Kwas askorbinowy	Interakcje z Cu^{2+} w miejscu aktywnym tyrozynazy.	Świąd, rumień, pieczenie, suchość.

środków antykoncepcyjnych, gdzie występują w wysokich dawkach, pociąga za sobą ogromne ryzyko działań niepożądanych. Zmiany hiperpigmentacyjne skóry to jedne z nich, które będąc defektem głównie estetycznym, pogarszają jakość życia. Liczne badania prowadzone w kierunku dokładnego poznania mechanizmu tych zmian, znacznie poszerzyły wiedzę, jednak w nie-

wielkim stopniu zwiększyły bezpieczeństwo stosowania estrogenów. Poznanie dodatkowych czynników ryzyka rozwoju choroby jest podstawą prewencji, która w pewnym stopniu może ograniczyć wystąpienie zmian. Natomiast ich leczenie, pomimo wielokrotnych prób, jest wciąż długotrwałe, a skuteczność ograniczona.

PIŚMIENICTWO

- [1] Cayce K.A., McMichael A.J., Feldman S.R.: Hyperpigmentation: an overview of the common afflictions. *Dermatol. Nurs.*, 2004; 16: 401-416
- [2] Cody J.D., Jacobs M.L., Richardson K., Moehrer B., Hextall A.: Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 10: CD001405
- [3] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer: Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet*, 2008; 371: 303-314
- [4] Costin G.E., Hearing V.J.: Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.*, 2007; 21: 976-994
- [5] Członkowska A., Ciesielska A., Joniec I.: Influence of estrogens on neurodegenerative processes. *Med. Sci. Monit.*, 2003; 9: RA247-RA256
- [6] Dickinson B.D., Altman R.D., Nielsen N.H., Sterling M.L., Council on Scientific Affairs, American Medical Association: Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet. Gynecol.*, 2001; 98: 853-860
- [7] Drukała J., Bobis S., Żabińska-Płazak E., Wojas-Pelc A.: Molekularne podłoże zaburzeń pigmentacji w chorobach skóry. *Przegl. Lek.*, 2009; 66: 145-149
- [8] Fang H., Tong W., Shi L.M., Blair R., Perkins R., Branham W., Hass B.S., Xie Q., Dial S.L., Moland C.L., Sheehan D.M.: Structure-activity relationships for a large diverse set on natural, synthetic, and environmental estrogens. *Chem. Res. Toxicol.*, 2001; 14: 280-294
- [9] Goldberg D.J., Berlin A.L., Phelps R.: Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg. Med.*, 2008; 40: 134-138
- [10] Grimes P.E., Yamada N., Bhawan J.: Light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am. J. Dermatopathol.*, 2005; 27: 96-101
- [11] Gupta A.K., Gover M.D., Nouri K., Taylor S.: The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 55: 1048-1065
- [12] Hesson J.: Cumulative estrogen exposure and prospective memory in older women. *Brain Cogn.*, 2012; 80: 89-95
- [13] Ingber A.: Hyperpigmentation and melasma. W: *Obstetric Dermatology: A Practical Guide*, red.: A. Ingber, M. Leibold. Heidelberg: Springer, Berlin 2009, 7-18
- [14] Jadotte Y.T., Schwartz R.A.: Melasma: insights and perspectives. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2010; 18: 124-129
- [15] Jian D., Jiang D., Su J., Chen W., Hu X., Kuang Y., Xie H., Li J., Chen X.: Diethylstilbestrol enhances melanogenesis via cAMP-PKA-mediated up-regulation of tyrosinase and MITF in mouse B16 melanoma cells. *Steroids*, 2011; 76: 1297-1304
- [16] Kang W.H., Yoon K.H., Lee E.S., Kim J., Lee K.B., Yim H., Sohn S., Im S.: Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br. J. Dermatol.*, 2002; 146: 228-237
- [17] Kauvar A.N.: Successful treatment of melasma using a combination of microdermabrasion and Q-switched Nd:YAG lasers. *Lasers Surg. Med.*, 2012; 44: 117-124
- [18] Kim E.H., Kim Y.C., Lee E.S., Kang H.Y.: The vascular characteristics of melasma. *J. Dermatol. Sci.*, 2007; 46: 111-116
- [19] Kim Y.J., Uyama H.: Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005; 62: 1707-1723
- [20] Kuhl H.: Pharmacology of estrogens and gestagens. W: *Menopause - Andropause: Hormone replacement therapy through the ages. New cognition and therapy concepts*, red.: F. Fischl. Krause & Pachernegg GesmbH, Gablitz 2001, 33-50
- [21] Kuhl H.: Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*, 2005; 8 (Suppl. 1): 3-63
- [22] Markou A., Duka T., Prelevic G.M.: Estrogens and brain function. *Hormones*, 2005; 4: 9-17
- [23] Męczałski B., Czyżyk A.: Konwencjonalna hormonalna terapia zastępcza w leczeniu osteoporozy. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2009; 27: 72-76
- [24] Nemere I., Pietras R.J., Blackmore P.F.: Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. *J. Cell. Biochem.*, 2003; 88: 438-445
- [25] Otręba M., Rok J., Buszman E., Wrześniok D.: Regulacja melanogenezy: rola cAMP i MITF. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 33-40
- [26] Persson I., Weiderpass E., Bergkvist L., Bergström R., Schairer C.: Risk of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control*, 1999; 10: 253-260
- [27] Piechota E., Baranowski W.: Estetrol – potencjalne zastosowania w ginekologii i onkologii ginekologicznej. *Prz. Menopauzalny*, 2009; 8: 84-86
- [28] Rendon M., Berneburg M., Arellano I., Picardo M.: Treatment of melasma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 54 (Suppl. 2): S272-S281
- [29] Rodriguez C., Patel A.V., Calle E.E., Jacob E.J., Thun M.J.: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*, 2001; 285: 1460-1465
- [30] Sarkar R., Puri P., Jain R.K., Singh A., Desai A.: Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2010; 24: 768-772
- [31] Sheth V.M., Pandya A.G.: Melasma: a comprehensive update: part I. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 689-697
- [32] Sheth V.M., Pandya A.G.: Melasma: a comprehensive update: part II. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 699-714
- [33] Shweta K., Khozema S., Meenu R., Anupama S., Singh S.K., Nee-lima S.: A systemic review on melasma. *Int. J. Curr. Biol. Med. Sci.*, 2011; 1: 63-68
- [34] Sintim-Damoa A., Lambert W.C., Schwartz R.A.: Ostuda: nowe poglądy na temat zaburzeń barwnikowych. *Dermat. Estet.*, 2006; 46: 258-264

- [35] Sobjanek M., Sokołowska-Wojdyło M., Barańska-Rybak W., Nowicki R., Włodarkiewicz A.: Rola czynników hormonalnych w etiopatogenezie i terapii trądziku pospolitego. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2006; 23: 266-272
- [36] Sobstyl M., Tkaczuk-Włach J., Jakiel G.: Farmakologiczne leczenie endometriozy. *Prz. Menopauzalny*, 2010; 3: 194-197
- [37] Świtalska M., Strządała L.: Niegenomowe działanie estrogenów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 541-547
- [38] Thornton M.J.: The biological actions of estrogens on skin. *Exp. Dermatol.*, 2002; 11: 487-502
- [39] Ting P.T., Barankin B.: Can you identify this condition? Melasma. *Can. Fam. Physician*, 2005; 51: 353-355
- [40] Urban M., Banks E., Egger S., Canfell K., O'Connell D., Beral V., Sitas F.: Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med.*, 2012; 9: e1001182
- [41] Victor F.C., Gelber J., Rao B.: Melasma: a review. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2004; 8: 97-102
- [42] Zoccali G., Piccolo D., Allegra P., Giuliani M.: Melasma treated with intense pulsed light. *Aesthetic Plast. Surg.*, 2010; 34: 486-493

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.