

Nové možnosti zlepšení kvality pleti

MUDr. Kateřina Klauzová

Asklepion, Klinika a institut estetiké medicíny, Praha

V užším slova smyslu se termín rejuvenace používá pouze pro procesy, které jsou schopny ovlivnit produkci kolagenu a jeho remodelaci, eventuálně jsou schopny zvýšit produkci elastických vláken a dalších proteinů, což se klinicky projevuje jako redukce vrásek, zvýšení kožního tonu a smrštění (vypnutí) tkáně. V širším pojetí se k omlazujícím procedurám řadí ty, které navracejí mladistvější vzhled dané oblasti. V současné době existuje mnoho technologií a postupů, které jsou schopny ovlivnit jednotlivé známky stárnutí, například různé chirurgické zákroky, augmentace vlastním tukem (lipotransfer) či jinými výplňovými materiály, použití laserů, radiofrekvence, chemického peelingu, ultrazvuku, vstřebatelných či nevstřebatelných vláken a další.

Klíčová slova: rejuvenace, stárnutí kůže, kolagen, elastin, retinoidy, laser, radiofrekvence, plazma, výplně, kyselina hyaluronová, mikrojeřličkování, vysokofrekvenční fokusovaný ultrazvuk, estrogeny, nitě, lipolýza

New methods to improve skin quality

The term rejuvenation is used in a narrow sense, only for processes that affect the production and remodeling of collagen, increases the production of elastic fibers and other proteins, which is clinically manifested as wrinkle reduction, skin tone increase, and tissue shrinkage. Rejuvenating procedures in a broader sense, include those that return to the younger appearance of the area. There are currently many technologies and procedures that affect individual signs of aging, such as various surgical procedures, lipotransfer augmentation, fillers, lasers, radiofrequency, chemical peeling, ultrasound, absorbable or non-absorbable fibers and others.

Key words: rejuvenation, skin aging, collagen, elastin, retinoids, laser, radiofrequency, plasma, fillers, hyaluronic acid, microneedling, high intensity focused ultrasound, estrogen, threads, lipolysis

Stárnutí kůže je podřízeno zejména dvěma základním vlivům: genetice (tzv. chronologické stárnutí) a poškození UV paprsky (tzv. fotoaging), dále spolupůsobí různá metabolická onemocnění a hormonální stav organismu (pohlavní hormony, melatonin, růstové hormony) (1–4). Podrobnější dělení stárnutí kůže podle Piérarda se v praxi příliš neujalo. Rozlišuje základních sedm forem stárnutí: chronologické stárnutí, genetické stárnutí, sluneční stárnutí (photoaging), behaviorální stárnutí (kouření, dietní návyky, farmaka), katabolické stárnutí, endokrinní stárnutí a gravitační stárnutí (4).

Vrásky a ochabnutí pleti jsou úzce spjaty s obsahem kolagenu v kůži. Kolagen je odpovědný za pevnost v tahu a elastin zajišťuje pružnost pokožky. Oba jsou tvořeny fibroblasty. Produkce a hustota obojího klesá v závislosti na věku. Obě pohlaví ztrácejí po 30. roce věku zhruba jedno procento svého kolagenu ročně. U žen po menopauze a zejména v následujících pěti letech dochází k vyšší ztrátě, a to zhruba dvě procenta ročně oproti mužům. Poranění mění množství a kvalitu kolagenu a elastických vláken. Ovlivnění metabolismu kolagenu, elastic-

kých vláken, ale i ostatní extracelulární matrix je klíčem k omlazujícím procedurám a při ovlivňování živev.

Anatomie a fyziologie kůže

Hlavní funkcí kůže je tvorba bariéry proti různým druhům poškození (UV radiace, mechanické, chemické a biologické poškození), udržuje rovnováhu organismu a je smyslovým orgánem. Kůže má průměrnou hmotnost 5 kilogramů (cca 6% váhy těla), průměrnou tloušťku 2,5 milimetru a plochu 2m². Primárně se skládá ze dvou složek: pokožky (epidermis), která je odpovědná za bariérovou funkci, a škáry, která je odpovědná za pevnost, reguluje tepotu, zásobuje epidermis živinami a obsahuje velké množství vody. Epidermis je tvořena rohovějším vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Základním proteinem je keratin, který tvoří spolu s lipidy (ceramidy, cholesterolem a mastnými kyselinami) a dalšími látkami odolnou epidermální bariéru. V lidské kůži se nachází dvacet geneticky odlišných keratinů. Buňkami epidermis jsou keratinocyty, Langerhansovy buňky, melanocyty a Merkelovy buňky. Škára obsahuje vla-

sové folikuly, potní, mazové a apokrinní žlázy, lymfatické a krevní cévy. Hlavní buněčnou složkou jsou fibroblasty, dále se v dermis nacházejí histiocyty, mastocyty a lymfocyty.

Extracelulární složku škáry tvoří čtyři druhy vláken:

1. **kolagenní**, která jsou odpovědná zejména za pevnost kůže, jsou orientovaná podél čar štěpitelnosti kůže,
2. **elastická**, podpůrná, jež obkružují adnexa a jsou zodpovědná za pevnost, pružnost kůže,
3. **retikulinová**, tvořící jemnou síť,
4. **kotvicí fibrily**, které připojují bazální membránu ke kolagenním vláknům dermis.

Další součástí extracelulární matrix jsou proteoglykany (PG), jedná se o obří molekuly obsahující z 95% cukernou složku a glykosaminoglykany (GAG). Proteoglykany vyplňují extracelulární prostor, udržují kůži odolnou vůči tlaku a pomáhají navracet tkáň do původního tvaru, umožňují adhezi buněk, jejich migraci, vývoj a dělení, váží vodu, odpuzují negativně nabitě molekuly a vážou na sebe kolagenní fibrily.

Metody rejuvenace

Topické produkty a nutriční suplementy

Zdravá výživa je jedním z předpokladů zdravé kůže. Bílkoviny, vitaminy, minerály, stopové prvky a antioxidanty získané z naší stravy jsou základními složkami pro tvorbu a udržování kožních vláken. Pokud je strava z nějakého důvodu nevyvážená a dojde k nedostatku některé složky, lze ji doplnit pomocí vitaminových a proteinových suplementů. Antioxidanty (vitaminy A, C a E, stopové prvky, jako je selen, měď a zinek, polyfenoly, flavonoidy, glutathion, peroxidázy a superoxidové desmutázy) zabraňují degradaci tkání způsobené volnými radikály (5).

Retinoidy

Retinoidy jsou sloučeniny, které jsou chemicky příbuzné s vitamínem A. Biochemické změny vyvolané retinoidy zahrnují zvýšení exprese prokolagenu typu 1 a typu 3, retikulárních vláken, tropoelastinu, fibrillinu-1 a glykosaminoglykanů (GAG) (6). Tretinoin vede k úplné blokaci syntézy intersticiální kolagenázy a gelatinázy a snižuje matrix metaloproteinázu 1 (MMP1). Metaloproteinázy degradují amorfní kolagen. Retinoidy tak zabraňují degradaci kolagenu (7). Histologicky vede tretinoin k výraznému zvýšení tloušťky vrstvy epidermálních buněk a zlepšuje kvalitu dermo-epidermálního spojení a hustotu kotvících fibril. V dermis se zvyšuje mikrovaskularizace (neoangiogeneze) a tvorba nového elastického materiálu a GAG (8). Nežádoucím efektem retinoidů je jejich iritační potenciál, který je nejvíce patrný u tretinoinu a tazarotenu, méně dráždí retinaldehyd a retinol. Pro minimalizaci těchto vedlejších účinků byla syntetizována čtvrtá generace topických retinoidů, s minimem iritačního potenciálu, jejímž zástupcem je seletinoid G (9). Dále byly vyvinuty nové systémy pro transdermální aplikaci léků (př.: obalení lipidovými nanočásticemi), které rovněž snižují iritační působení retinoidů (10).

Vitamin C

Vitamin C (kyselina askorbová) je kofaktor při hydroxylaci lysinu a prolinu, který je nutný pro tvorbu

struktury trojvrstvého helixu kolagenu. Je zapotřebí v procesu zesíťování, který přeměňuje rozpustný tropoelastin na nerozpustný elastin. Vitamin C indukuje syntézu kolagenu typu I a III běžnými lidskými fibroblasty. Není syntetizován u člověka a některých dalších živočišných druhů a musí být poskytován stravou nebo farmakologickými prostředky (11).

Proteiny, peptidy a aminokyseliny

Jak kolagen, tak elastin jsou bílkoviny. Kolagen je bohatý na aminokyseliny glycin, prolin a hydroxyprolin. Elastin se skládá hlavně z glycinu, valinu a lysinu. Čistá akumulace kolagenu závisí nejen na zvýšené syntéze, ale také na snížení degradace (12). Hydrolyzovaný kolagen vyrobený z nativních peptidů nalezených u zvířat se skládá z malých peptidů s nízkou molekulovou hmotností obohacených o specifické aminokyseliny: glycin, prolin a hydroxyprolin. Vzhledem k nízké molekulové hmotnosti je hydrolyzovaný kolagen vysoce stravitelný, snadno absorbovatelný a distribuovatelný do různých tkání lidského těla. V kůži má hydrolyzovaný kolagen mechanismus dvojího účinku – volné aminokyseliny poskytují stavební bloky pro tvorbu kolagenových a elastinových vláken, oligopeptidy kolagenu působí jako ligandy, váží se na receptory přítomné na membráně fibroblastů a stimulují produkci nového kolagenu, elastinu a kyseliny hyaluronové (HA) (13).

Estrogeny a fytoestrogeny (geneistein)

Estrogeny mají zásadní vliv na pokožku a jejich nedostatek po menopauze způsobuje vrásky, atrofii a suchost kůže, atonii a sníženou elasticitu kůže se sníženou rezistencí k traumatům a bledost kůže. Podobné změny se objevují také na sliznicích. Změny na kůži a sliznicích jsou v důsledku deficitu estrogenů reverzibilní a lze je terapeuticky kvantitativně i kvalitativně ovlivnit. Nedostatek estrogenů v epidermis vede k atrofii a ztenčení, zejména stratum spinosum. Dochází ke zkrácení života epidermálních keratinocytů, a tím ke snížení epidermální

obnovy až o 50%. Jsou porušeny bariérové funkce stratum corneum vlivem estrogen-dependentní syntézy ceramidů v epidermis. Vyhlazení hranice mezi epidermis a dermis snižuje soudržnost v oblasti junkce. Lokalizovaný úbytek funkčních melanocytů má za následek bledost kůže, snižuje se produkce provitaminu D3 o 75%. V dermis dochází ke snížení množství kolagenu, změně uspořádání, ztenčení a fragmentace vláken a ukládání kalcia do kolagenních vláken a tím dochází k snížené mechanické odolnosti kůže. Nedostatek estrogenů má za následek rovněž redukcí množství elastických vláken s jejich fragmentací, což vede ke snížení elasticity dermis, zvýšené ochablosti a ke zvýšené tendenci kůže pro tvorbu vrásek (folding fenomén). Deficitem estrogenů je rovněž negativně ovlivněna produkce glykosaminové extracelulární dermální matrix cestou estrogen dependentní ligázy hyaluronové kyseliny. Ta spolu s poruchou sekrece mazu a potu snižuje hydrataci dermis a její schopnost vázat vodu. V hypodermis se objevuje estrogen-dependentní regionální lipodystrofie a atrofii vaziva v hypodermis vznikají hluboké vrásky (4).

V léčbě hormonálního stárnutí lze využít topické estrogény, které se pro svůj antiatrofický efekt využívají v gynekologii již od roku 1958 při ovlivnění atrofie vulválního a vaginálního epitelu. Systémová hormonální substituční terapie (HST) je pro zmírnění projevů menopauzy používána již mnoho let, nedávné studie však prokázaly významné zvýšení rizika rakoviny prsu a dalších patologií souvisejících s touto léčbou. Z tohoto důvodu nelze systémovou HST dnes doporučit k léčbě stárnutí pokožky. V současné době probíhá intenzivní výzkum zaměřený na vývoj nových léčiv nazývaných selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERMs) (14). Geneistein (sójový isoflavon, známý pro jeho fytoestrogenní vlastnosti) je nejznámější přírodní SERM. Jako agonista estrogenového receptoru genistein stimuluje tvorbu nového kolagenu. Inhibuje tyrosinovou protein kinázu a MMP, čímž stimuluje de novo produkci a inhibuje degradaci kolagenu a elastinu (15).

Technologie založené na přenosu energie (Energy Based Technologies)

Různé technologie založené na přenosu energie do kůže spouštějí neokolagenezi a pomáhají zpevnit, pozvednout a zjemnit pokožku.

Radiofrekvence

Radiofrekvence (RF) je vysoko-frekvenční elektromagnetická energie s frekvencí v rozmezí 100 kHz–100 MHz. Principem RF je rychlá změna polarity elektrod přístroje vyvolávající pohyb nabitých částic tkáně a vznik třecího tepla. Množství vznikajícího tepla ve tkáni závisí na množství RF proudu, odporu ošetřované tkáně a charakteru elektrod.

V estetické medicíně se můžeme setkat s několika typy RF.

Jsou to radiofrekvence monopólní, bipolární a tripolární.

U **monopólní RF** se na ošetřované oblasti přikládá jedna aktivní pracovní elektroda přístroje, druhá slouží pouze jako uzemnění a je umístěna ve větší vzdálenosti od první. Monopólní radiofrekvencí se dosáhne hlubšího prohřátí tkáně, zejména v oblasti dermis. Monopólní RF vede k novotvorbě kolagenu papilární dermis a horní, střední a hluboké retikulární dermis a novotvorbě elastických vláken v papilární dermis a horní a střední retikulární dermis. **RF bipolární** pracuje na základě proudění energie mezi dvěma identickými elektrodami pracovní hlavice přístroje. Dochází tak k přesnějšímu, ale také povrchovějšímu prohřátí kůže, s maximem v úrovni dermis. Tzv. **unipolární RF** využívá pouze jednu elektrodu, bez protipólu a uzemnění, a při jejím použití dochází opět k hlubokému průniku energie až do podkoží. Indikace a nevýhody jsou shodné s radiofrekvencí monopólní (16). V poslední době se setkáváme také s pojmem **tripolární RF**, což je kombinace monopólní a bipolární RF.

Dalším typem je **frakční ablační radiofrekvence (FRF)**, u které dochází ke střídání tenkých zón ošetřené oblasti kůže (RFTZ – radiofrequency thermal zone) s denaturovaným kolagenem a zón neošetřené dermis. Při hojení denaturovaných oblastí dojde k zvýšení infiltrace buňkami zánětu až po dobu deseti týdnů.

Aktivní proces remodelace kůže řízený kolagenovým chaperonem HSP47 vede k úplné výměně RFDZ novým kolagenem za 10 týdnů po léčbě, zvyšuje se i obsah buněk, hyaluronové kyseliny a elastických vláken. U **invazivní radiofrekvence** mají elektrody podobu jehel, které se vpravují pod kůži. Průměrná hloubka radiofrekvenční tepelné zóny (RFTZ) se pohybuje v závislosti na použité energii od 100–300 μm . Sloupce buněčné nekrózy a denaturovaný kolagen je postupně pomocí buněk zánětu remodelován. Dochází k zvýšenému množství mucinu a zvyšuje se množství proteinu teplotního šoku (heat shock protein 70) HSP70 a neokolagenezi (17).

Laserová a světelná terapie

Ablační lasery se nejčastěji používají pro resurfacing pokožky za účelem jejího omlazení, odstranění drobných vrásek a nerovností atp.

Zástupcem ablačních laserů je **CO₂ laser**, který emituje paprsek v oblasti infračerveného záření o vlnové délce 10 600 nm s přednostní absorpcí ve vodě. Rozsah ablace se pohybuje mezi 20–60 μm , pod ní se nachází zóna termálního poškození dosahující až do hloubky 200–300 μm . Tkáňová koagulace a denaturace bílkovin vede k okamžitému hemostatickému efektu, poté dochází k postupné remodelaci poškozených proteinů, což může trvat i několik měsíců, než je dosaženo konečného stavu. Dvacet dva pacientů dokončilo jednoroční studii od Rosenberga a kol., ve kterém byly odebrány vzorky biopsie předoperačně a 6 týdnů, 6 měsíců a 1 rok po resurfacingu CO₂ laserem. Byla jasně prokázána neokolagenoze začínající v 6 týdnech a postupně zvyšující se po 6 měsících i trvající i po dobu 1 roku. Neoelastinogeneze vykazovala významné zvýšení po 6 měsících i 1 roce (18). **Er:YAG laser** (*erbium: yttrium aluminum granátový laser*) pracující na vlnové délce 2940 nm. Tato vlnová délka je 10–16× více absorbována vodou než u CO₂ laseru. Jeho účinek je proto více povrchní, má menší zónu ablace i termálního poškození okolních tkání. Výhodou je snížená doba rekonvalescence, nevýhodou je malá hemostáza a menší efekt v remodelaci a vypnutí tkání. Pro zlepše-

ní efektu a snížení nežádoucích reakcí se nyní vyrábějí vysokoenergetické Er:YAG lasery, které se blíží efektu CO₂ laseru a naopak superpulzní CO₂ lasery, které omezují okolní prohřátí tkání a snižují riziko nežádoucích reakcí a podobají se ve svém účinku Er:YAG laserům. Existuje i patentovaný Smooth mode Er:YAG laseru, kdy dojde k hlubokému prohřívání a stimulaci tkání bez zóny ablace, obdobně jako u neablačních laserů. Třetím zástupcem ablačních laserů je **Er:YSGG laser** (*erbium: yttrium skandium gallium granátový laser*), emitující vlnovou délku 2790 nm. Tento laser byl speciálně navržen tak, aby se nacházel ve svém působení na tkáně někde ve středu mezi CO₂ a Er:YAG lasery.

Neablační rejuvenační lasery

Cílem neablačních rejuvenačních laserů je relativně či absolutně ušetřit epidermis při zachovaném termálním prohřátí a denaturaci podkožních proteinů. Chromoforem těchto laserů je dermální voda, epidermální vodu je snaha chránit pomocí různých systémů chlazení. Lasery v infračerveném pásmu 1320–1540 nm, byly vyzkoušeny pro neablační resurfacing. Ačkoliv jsou tyto vlnové délky jsou mnohem lépe snášeny než ablační lasery, dosažené klinické výsledky jsou velmi diskrétní oproti efektům po ablačních laserech (13, 18).

Intenzivní pulzní světlo

Buněčný růst a životaschopnost buněk se zvyšují ve fibroblastech 24 a 48 hodin po intenzivním pulzním světlem. Hladiny exprese mRNA prokolagenu typu 1 a 3 ve fibroblastech se zvyšují (19). Existuje přeskupení jak kolagenu, tak elastinu ve stromu (20).

Frakcionované lasery

Frakcionované lasery se poprvé objevily v roce 2004. Pracují na principu frakční fototermodolýzy. Laserový paprsek je rozštěpen do mnoha tenkých paprsků, které jsou schopny pronikat hluboko do kůže a vytvářejí zde sloupce termálního poškození – MTZ (microscopic thermal zones), dosahují až do hloubky 1,5 mm o šířce 100–400 μm . V okolí MTZ je ponechána oblast nepoškozené tkáně (to představuje až 75–85 procent ošetřené

plochy), která velmi výrazně urychluje hojení (18).

Microneedling, mikro Jehličkování

Tato poměrně jednoduchá a přístrojově nenáročná metoda účinně indukuje tvorbu kolagenu. Princip je založen na přirozených hojivých schopnostech pokožky v případě, že nastane její fyzické narušení. Mikro Jehličkování umožňuje kontrolované vyvolání samo obnovujících mechanismů pokožky tím, že vytváří v pokožce mikrotraumata, která při procesu hojení spouštějí novou syntézu kolagenu. Mikro Jehličkování je využíváno i pro výrazné zlepšení průniku účinných látek do pleti (vitaminy, bělící látky, minerály, kyselina hyaluronová).

Studie prokazují, že použití mikro Jehličkování může zvýšit účinnost topické terapie až o několik set procent. Další studie ukazují, že dochází v hloubce pleti cca 0,5–0,6 mm od povrchu k zhruba 200% nárůstu tvorby kolagenu za 6 týdnů po ošetření. Dokonce existuje studie z roku 2006, kdy se porovnávala účinnost IPL (intenzivní pulzní světlo) na produkci kolagenu oproti mikroneedlingu a zjistilo se, že větší produkce kolagenu byla po ošetření microneedlingem (21).

Po traumatu mikro Jehličkami dojde k aktivaci epiteliálních a endotelových buněk a následně k expresi genů růstových faktorů, uvolnění chemotaktických cytokinů, migraci a aktivaci fibroblastů, novotvorbě cév, uvolnění matrixmetalloproteináz a spouští se kaskáda hojení tkáně. Maximálního efektu je docíleno při použití jehel o délce 1,5 mm (22). Zlepšení kůže je patrné 3–4 týdny po zákroku.

Fillery, výplňové materiály

Výplňové materiály (fillery) byly navrženy tak, aby poskytovaly dočasnou korekci za účelem zlepšení statických defektů tvaru. Nyní se začíná ukazovat, že výplňové materiály s hyaluronovou kyselinou (HA) mohou mít dlouhodobější účinky (23). Wang a kol. zkoumali mechanismy potenciální novotvorby kolagenu po aplikaci zesíťované hyaluronové kyseliny (24). Byli schopni prokázat, že v okolí výplně jsou fibroblasty aktivová-

ny. Samotná hyaluronová kyselina nemá přímý stimulační účinek na fibroblasty, nejspíše dojde k aktivaci díky mechanickému tlaku výplně na okolní kolagenní vlákna a tím dojde k aktivaci fibroblastů a stimuluje je ke zvýšené produkci kolagenu typu 1 a 3. Tato zvýšená produkce je patrná i šest měsíců po aplikaci výplně. Pro stabilizaci hyaluronové kyseliny je stěžejní zasíťování. Výrobci získávají HA z podobných zdrojů, obvykle dodávaných v práškové formě, která při kontaktu s vodou vytváří viskózní gel, který je nestabilní a podléhá rychlé degradaci. Proto je třeba gel stabilizovat síťováním. Síťování je zprostředkováváno esterymi nebo etherovými vazbami. Jeden typ síťování je zprostředkován etherovými vazbami tvořenými 1,4-butandiolem diglycidyletherem (BDDE, využívaný u Restylane, Belotero, Juvéderm), dalším činidlem je divinyl sulfon (DVS – Prevelle, Hylaform) a biscarbodiimid (BCDI). Síťovací činidlo 1,2,7,8-diepoxyoktan (DEO – Puragen) vytváří jak esterové, tak etherové vazby (dvojitě síťování). Poměrně novým zesíťovačem je polyethylenglykol (PEG – Neuvia). Po ukončení procesu síťování je důležité, aby byly odstraněny síťovače z konečného produktu. Většina těchto činidel je toxická ke tkáním a jejich finální koncentrace jsou limitovány FDA na stopová množství. Fillery jsou obohacovány o anestetika pro snížení dyskomfortu při jejich aplikaci a nově i o aminokyseliny nebo malé množství hydroxyapatitu pro stimulaci tvorby kolagenu.

Nitě nazývané též biokompatibilní nitě nebo prime lifting, magický lifting, FTC metoda (Fine Thread Contour Therapy) apod. jsou poměrně novinkou v oblasti miniinvazivních zákroků estetické medicíny. Nejčastěji jsou vlákna tvořena polydioxanem (PDS) a mají různou strukturu (tenká, stočená, dvojitě stočená, zoubkovaná), různou tloušťku a jsou umístěna na tenkých zavaděčích nebo silnější vlákna jsou v jehlách či kanylách. PDS je bezbarvý, krystalický, biologicky odbouratelný syntetický polymer. Používá se jako materiál pro šití po mnoho let. Všechny stehy, bez ohledu na složení, jsou cizí materiály a vyvolávají v těle reakci cizího těla. Absorpce švů se provádí jednoduchou hydrolyzou do 180

dnů od data implantace. PDS způsobuje minimální tkáňovou reakci, stimuluje aktivitu fibroblastů, čímž aktivují novotvorbu kolagenu. Bylo histologicky potvrzeno, že během prvního měsíce se kolem implantovaných nití vytvoří jemná vláknitá kapsula. Nitě mechanicky zdvihají tkáň a revitalizují. Méně často se používají nitě které jsou vyrobeny z polykaprolaktonu (poly-ε-caprolactone – PCL) nebo polymléčné kyseliny (poly-l-lactic acid – PLLA).

Plazma obohacená o krevní destičky (PRP – platelet-rich plasma), nazývaná také autologní kondicionovaná plazma (ACP – Autologous Conditioned Plasma), obsahuje vysokou koncentraci krevních destiček, které jsou schopny významným způsobem navodit a podpořit fyziologický proces reparace a regenerace tkání. PRP nese různé růstové faktory, které stimulují buněčnou proliferaci a diferenciaci (destičkový růstový faktor – PDGF (Platelet derived growth factor): PDGFαα, PDGFββ, PDGFαβ, transformační růstový faktor β – TGFβ (Transforming growth factor beta): TGFβ1, TGFβ2, vaskulární endoteliální růstový faktor – VEGF (Vascular endothelial growth factor) a epiteliální růstový faktor – EGF (Epithelial growth factor)) a další. PRP byla poprvé použita ve stomatologii v roce 1997. V současné době je popularita klinické aplikace PRP na vzestupu, také díky zavedení separátorů krevních elementů do klinické praxe, které umožňují rychlý a efektivní sběr plazmy bohaté na trombocyty.

PRP se získává z plně nesrážlivé krve, pomocí centrifugace, která odděluje erytrocyty a plazmu. Na rozhraní erytrocytů a buněčné plazmy je tenká bělavá vrstva, tzv. buffy coat. Právě v této vrstvě a v bezprostřední blízkosti jak erytrocytů, tak plazmy jsou naakumulovány trombocyty. V závislosti na separačním zařízení a technice provedení může PRP obsahovat různé množství plazmy, erytrocytů, bílých krvinek a krevních destiček. Některé práce naznačují, že PRP stimuluje diferenciaci myofibroblastů, migraci buněk a výrobu komponentů extracelulární matrix a podporuje kontrakci trojrozměrné kolagenové matrice v granulační tkáni pomocí proteolytické aktivity MMP a přestavbě cytoskeletu

aktinu (25, 26). V estetické medicíně se využívá pro urychlení rekonvalescence po laserových zákrocích, ke stimulaci růstu vlasů a rejuvenaci (26, 27, 28). V odborné literatuře jsou práce zabývající se vlivem PRP na tkáňové kultury, zvířecí modely a v neposlední řadě existují i studie humánní. Stále neexistuje konsenzus o vhodné koncentraci růstových faktorů nezbytných pro podporu obnovy tkání a je potřeba dalšího výzkumu.

Vysokofrekvenční mikrofokusaný ultrazvuk (HIFU – High intensity focused ultrasound)

Povrchový muskuloaponeurotic-ký systém (SMAS) je fascie sestávající z kolagenu a elastických vláken. SMAS je úzce spojen s určitými obličejovými svaly, platyzmatem, m. orbicularis oculi, m. occipitofrontalis, m. zygomatici a levator labii superioris. Díky ubývání kolagenu ve SMASu a jeho uvolněním dochází ke vzniku vrásek a vkleslin. Ve snaze o novotvorbu kolagenu a zpevnění SMASu se objevil účinný prostředek ve formě vysokofrekvenčního mikrofokusaného ultrazvuku (HIFU) je schopen ohřívat tkáň nad 60 °C, čímž vzniká malá (1 mm³) zóna tepelného poškození až do hloubky až 5 mm v rámci střední až hluboké retikulární vrstvy dermis a subdermis, přičemž se zůstane nedotčená papilární dermální vrstva a epidermis. Při terapii HIFU dojde ve SMASu a platyzmatu k okamžité kontrakci denaturovaného kolagenu a k novotvorbě a remodelaci kolagenu. Několik klinických studií prokázalo, že HIFU je bezpečným a účinným prostředkem pro zpevnění, lifting a omlazení kůže na obličej a krku (15–18). HIFU vede k neokolagenéze v střední a hluboké retikulární dermis a neoelastogenezi v hluboké retikulární dermis (29). Novotvorba kolagenu, elastických vláken i hyaluronové kyseliny je maximální zhruba za měsíc po terapii a je patrná i po 10 týdnech.

Injekční lipolýza

Poměrně novinkou na trhu v České republice je schválený přípravek pro lipolýzu submentálního tuku. Jedná se o 10% kyselinu deoxycholovou. Detergents jako deoxycholát vytváří pó-

ry v buněčných membránách, čímž dojde k úniku cytoplazmy, membránové destabilizaci a celkové lýze buňky. Tyto lytické účinky nastávají v řádu minut, dochází k zánětlivé reakci a vzniku fibrózy a neokolagenézy. Nejspíše právě vznikající fibróza je v pozadí pozorované retrakce kůže a podkoží v ošetřované oblasti. Jako vedlejší reakce této terapie byly popsány hematomy, alergické reakce, urtiky, jizvy, kožní graulomy, folikulitida, infekce, vředy a panikulitida. Publikované studie ukazují, že injekční lipolýza je spojena s dlouhodobým zánětem v hlubších vrstvách tkáně.

Závěr

Kůže je orgánem, který vykazuje první viditelné známky stárnutí, protože stárnutí vnitřních orgánů je našim očím skryté. Na trhu je nepřehledné množství přípravků, které slibují omlazení. Od již lety a studiemi podpořených látek typu vitamínu C, ovocných kyselin, retinoidů po novější peptidy, růstové faktory a kmenové buňky. Účinek růstových faktorů na regeneraci a proliferaci buněk je slibný, ale může představovat i rizika, protože neregulované mohou způsobovat karcinogenní transformaci kožních buněk. Obdobně se spekuluje při aplikaci kmenových buněk. Tyto přístupy jsou poměrně nové a je třeba vyčkat na efektivitu z dlouhodobějšího pohledu a na randomizované studie.

Ambulantní neinvazivní nebo minimálně invazivní estetické rejuvenční postupy vypadají slibně a efektivně v krátkodobém horizontu. Novotvorba kolagenu je snadno indukována, ale to nemusí nutně znamenat zralou tvorbu kolagenu, protože prokolagen má velmi krátký poločas a je snadno degradován. Zrání kolagenu je proces, který vyžaduje roky. Jsou proto zapotřebí dlouhodobé studie, aby se zjistilo, zda tato léčba, využívající přenos energie do dermis nebo aplikaci různých stimulačních látek, ovlivňuje obsah zralého kolagenu v dermis dlouhodobě. Výběr nejvhodnější metody pro podporu tvorby kolagenu a elastických vláken závisí na stavu kůže, vnějších podmínkách (ročním období) zkušenostech lékaře, vybavení pracoviště i socioekonomickém postavení pacienta.

Literatura

1. Gilchrist BA, Krutmann J. Skin Aging. Berlin: Springer, 2006; 198.
2. Švecová D. Menopauza a její vlivy na vývin kožních změn. *Derma* 3. tisícročia 2004; 1: 8–10.
3. Zouboulis ChC. Intrinsic skin aging. *Hautarzt* 2003; 54: 825–832.
4. Litvik R. Hormonální stárnutí kůže. *DERMATOLOGIE PRO PRAXI* 2008; 2(5–6).
5. Sujata RM. Neocollagenesis and neoeLASTinogenesis: From the laboratory to the clinic. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 2016; 9(Issue 3): 145–151.
6. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15(4 Pt 2): 836–859.
7. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature.* 1996; 379: 335–339.
8. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 25–33.
9. Kim MS, Lee S, Rho HS, Kim DH, Chang IS, Chung JH. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. *Clin Chim Acta.* 2005; 362(1–2): 161–169. Epub 2005 Aug 1.
10. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: An overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006; 1: 327–348.
11. Nusgens BV, Colige A, Lambert CHA, Lapiere CHM, Humbert P, Rougier A, Haftek R, Richard A, Creidi P. Topically Applied Vitamin C Enhances the mRNA Level of Collagens I and III, Their Processing Enzymes and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 in the Human Dermis1. *Journal of Investigative Dermatology.* 2001; 6(116): 853–859.
12. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Basic Pathology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
13. Sibilla S, Godfrey M, Brewer S, Budh-Raja A, Genovese L. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals J.* 2015; 8: 29–42.
14. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: Implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 83–94.
15. Yoon HK, Chen K, Baylink DJ, Lau KH. Differential effects of two protein kinase inhibitors, tryptostin and genistein, on human bone cell proliferation. *Tissue Int.* 1998; 63: 243–249.
16. Klauzová K. Přehled terapeutických metod používaných k odstraňování lokalizovaných tukových depozit a celulitidy. *Referátový výběr z dermatovenerologie:* 2011; 53(4): 10–16.
17. Manuskiatti W, Pattanapichakul P, Inthasotti S, Sitthinamsuwan P, Hanamornroongruang S, Wanitphakdeedecha R, Chul-Ongsakol S. Thermal Response of In Vivo Human Skin to Fractional Radiofrequency Microneedle Device. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:6939018. doi: 10.1155/2016/6939018. Epub 2016 May 9.
18. Klauzová K. Současné možnosti rejuvenace. *Lékařské listy.* 2010; 59(19): 21–25.
19. Wu D, Zhou B, Xu Y, Yin Z, Luo D. Impact of intense pulsed light irradiation on cultured primary fibroblasts and a vascular endothelial cell line. *Exp Ther Med.* 2012; 4: 669–674.
20. Feng Y, Zhao J, Gold MH. Skin rejuvenation in Asian skin: The analysis of clinical effects and basic mechanisms of intense pulsed light. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 273–279.
21. Liebl H. Abstract reflections about collagen induction therapy – A hypothesis for the mechanism of action of collagen induction therapy (CIT) using micro-needles. (1st ed) 2006 Feb.
22. Beltraminelli H, Dietrich N, Hunziker T. Fractional trans-epidermal delivery: A histological analysis. *Dermatology.* 2011; 223: 321–324.
23. Koger C, Cohen J. The lasting effects of fillers through neocollagenesis. *Dermatologist.* 2014; 22.

24. Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 155–163.
25. Cáceres M, Martínez C, Martínez J, and Smith PC, Effects of platelet-rich and -poor plasma on the reparative response of gingival fibroblasts, *Clin. Oral Impl. Res.*, 2011; 0: 1–8.
26. Klauzová K. Plazma terapie – PRP terapie - terapeutické možnosti, Referátový výběr z dermatovenerologie. 2011; 53(4): 18–24. ISSN: 1213-9106; 1803-778X
27. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, Ishirara, Kishimoto S, Sasaki K, Yanagibayashi S, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T, Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth, *Dermatol Surg* 2011; 37: 1–9.
28. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT, Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration, *Thromb Haemost* 2004; 91: 4–15.
29. Suh DH, Choi JH, Lee SJ, Jeong KH, Song KY, Shin MK. Comparative histometric analysis of the effects of high-intensity focused ultrasound and radiofrequency on skin. *J Cosmet Laser Ther.* 2015; 17: 230–236.

Článek je převzatý z:
Dermatol. praxi 2018; 12(2): 92–96

MUDr. Kateřina Klauzová

Asklepion, Klinika a institut
estetické medicíny, Praha 2
Londýnská 160/39, 120 00 Praha 2
klauzova@gmail.com

