

Poruchy pigmentace – melazma a jeho léčba

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA

Asklepion, Klinika a institut estetické medicíny, Praha

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK FNKV, Praha

Druh a množství melaninu, který je syntetizován melanocyty a distribuován do okolních keratinocytů, určuje barvu kůže. Melanin se tvoří řadou oxidativních procesů z aminokyseliny tyrozinu v přítomnosti enzymu tyrozinázy. Poruchou tvorby nebo distribuce melaninu vznikají hyperpigmentace či depigmentace. Melazma patří mezi kožní hyperpigmentace. Vzniká zejména u žen na sluncem exponovaných místech. Patogeneze melazmatu není přesně známá, léčba je obtížná a je často doprovázena vedlejšími účinky. V tomto článku jsou přehledně diskutovány jednotlivé možnosti ovlivnění melazmatu.

Klíčová slova: melanin, melazma, hyperpigmentace, fotoprotekce, terapie.

Pigmentary disorders – treatment of melasma

The type and amount of melanin synthesized by the melanocytes, and its distribution pattern in the surrounding keratinocytes, determines the actual color of the skin. Melanin forms through a series of oxidative reactions involving the amino acid tyrosine in the presence of the enzyme tyrosinase. Impaired metabolism or impaired distribution of melanin result in hyperpigmentation or depigmentation. Melasma (or chloasma) is a common disorder of cutaneous hyperpigmentation predominantly affecting sun-exposed areas in women. The pathogenesis of melasma is not fully understood and treatments are frequently disappointing and often associated with side effects. Several depigmentation and lightening agents including laser treatment are discussed in this paper.

Key words: melanin, melasma, hyperpigmentation, photoprotection, therapy.

Prakt. lékař. 2010; 6(4): 177–181

Poruchy pigmentace

Hyperpigmentace je charakterizována jako porucha tvorby nebo distribuce pigmentu, při které dochází ke ztmavnutí kůže. Změny se týkají nejčastěji základních fyziologických barviv – melaninu, hemoglobinu a karotenu. Méně často se jedná o pigmenty, které jsou produktem patologického procesu (hemosiderin, bilirubin, biliverdin, kyselina homogentisová). Na vzniku hyperpigmentací se mohou podílet i exogenní pigmenty (1).

Melanogeneze

Základní substancí, kterou je určena barva kůže, je melanin. Tvorbou melaninu se kůže chrání před účinky ultrafialového (UV) záření. Syntéza melaninu (tzv. melanogeneze) se odehrává v melanocytech, které se nacházejí mezi buňkami bazální vrstvy epidermis. Pomocí tenkých výběžků každý melanocyt zásobuje zhruba 36 keratinocytů. Melanin je skladován v melanosomech. Výchozí látkou pro syntézu melaninu je aminokyselina tyrozin (hydroxyfenylalanin), který se prostřednictvím tyrozinázy přes dihydroxyfenylalanin (DOPA) oxiduje na dopachinon. Po vytvoření dopachinonu dochází k rozdělení na dvě metabolické cesty. Při první cestě dochází postupnou přeměnou dopachinonu na cyklopropyl, dopachrom a 5,6-dihydroxyindol k vytvoření tmavšího eumelaninu. Druhou metabolickou cestou do-

pachinonu přes cysteinylidopu vzniká světlejší feomelanin.

Melazma

Přestože přesná patologie vzniku melazmatu není známá, má se za to, že jeho etiologie je multifaktoriální. Stěžejní roli hraje genetická a rasová predispozice (častěji se vyskytuje u fototypů IV–VI), hormonální vlivy (estrogen a progesteron) a expozice ultrafialovému (UV) záření. Melazma (chloasma) je získaná hyperpigmentace lokalizovaná na UV záření exponovaných místech. Vyskytuje se u obou pohlaví, ale výrazně častěji na obličeji žen mezi 20. a 40. rokem věku. Nejčastěji jsou postiženy tváře, čelo, horní ret a nos. Abnormální aktivace melanocytů vede k abnormální agregaci a distribuci melanosomů do keratinocytů junkční zóny a stratum spinosum. Tato distribuce pigmentu a fagocytóza pigmentu dermálními makrofágy jsou známky typické pro melazma (2). Melazma lze dělit podle různých kritérií. Dle lokality vznikají u centropáciálního typu mapovité pigmentace v centrální partii obličeje (obrázek 1). U mandibulárního typu jsou postiženy tváře (obrázek 2). U mandibulárního typu hrany dolních čelistí. Výjimečně mohou pigmentace vznikat i na krku a pažích (1). Dále lze melazma dělit podle hloubky uložení melaninu. Epidermální typ je typický světle hnědými pigmentacemi, postiženy jsou pouze horní vrstvy kůže, histologicky se nachází

melaninová depozita v bazální a suprabazální vrstvě epidermis. Projevy dobře reagují na léčbu. U dermálního typu mají pigmentace šedomodré zbarvení. Jsou uloženy v hlubších vrstvách kůže. Histologicky je typická přítomnost makrofágů s melaninem v celé dermis. Projevy lze léčebně ovlivnit velmi obtížně. Smíšený typ je přechodná forma mezi oběma předchozími. Klinicky se projevuje tmavě hnědým zbarvením. Reakce na léčbu je částečná. Při určení typu melazmatu se někdy využívá UV světlo o vlnové délce kolem 360 nm (Woodova lampa). Po ozáření kůže Woodovou lampou dochází u epidermálního typu melazmatu k zesílení pigmentace, u dermálního typu toto nenastává. K moderním neinvazivním metodám patří reflexní konfokální mikroskopie (RCM – Reflectance confocal microscopy). Je schopna zobrazit povrchové struktury kůže a přesně lokalizovat depozita melaninu v histologických řezech (15). Využívá se také pro sledování terapeutické odpovědi melazmatu. Podle příčiny vzniku rozlišujeme melazma neboli chloasma gravidarum (uterinum). Jde o velmi častý znak těhotenství, způsobený hormonálními změnami (estrogeny). Závisí i na rase a expozici slunečnímu záření. Současně vznikají hyperpigmentace v oblasti linea alba, prsních areol a genitálu. Ve většině případů mizí spontánně po porodu. Pokud pigmentace přetrvávají delší dobu, jsou označovány jako chloasma gravidarum perstans. Chloasma (melazma)

hormonale vzniká u netěhotných žen vlivem hormonálních poruch nebo u nádorů ovarií. Další příčinou může být pravidelné užívání hormonální antikoncepce, přičemž melanogenezu stimuluje estrogenní i gestagenní složka přípravku. K vývoji chloasmat dochází u 10–20 % žen užívajících hormonální antikoncepci. Chloasma cosmeticum je vyvolané působením některých složek v kosmetických krémech, jako jsou vazelína nebo fotosenzibilizující látky. Chloasma medicamentosum se může vyvinout při dlouhodobém užívání léčiv obsahujících hydantoin nebo chlorpromazin. Jako chloasma cachecticum jsou označovány centropaciální pigmentace, které se objevují u pacientů s tuberkulózou nebo malignitami vnitřních orgánů (1).

Terapie a prevence hyperpigmentací

Pro správný postup léčby hyperpigmentací je vhodné určit jejich charakter, typ barviva, jeho hloubku uložení a příčiny vzniku. Optimální je kauzální léčba, nicméně v mnohých případech se musíme spokojit s terapií symptomatickou.

Fotoprotekce

Jednou ze základních možností ovlivnění produkce melaninu je ochrana kůže před UV zářením. Zejména v letních obdobích je třeba nepodceňovat nošení klobouků, čepic s šílem a ochranou krku a oblečení, které chrání před proniknutím slunečních paprsků ke kůži. Na rozdíl od sunscreenů ochranný efekt oblečení nastupuje ihned, chrání shodně proti UVA a UVB paprskům a trvá po celou dobu nošení. Nicméně zhruba třetina letních oblečení má slabou ochranu proti UV záření, pouze 25 % oblečení má SPF (sun protecting factor) vyšší než 15. Vzhledem k tomu, že ochrana oděvem je značně variabilní, byl ustanoven tzv. UPF (ultraviolet protection factor), faktor ochrany kůže proti slunečnímu (ultrafialovému) záření u textilií. Hodnota UPF přibližně odpovídá ochrannému faktoru u opalovacích krémů. Výrobky opatřené úpravou UPF 30 poskytují velmi dobrou ochranu, UPF nad 50 vynikající ochranu před slunečním zářením. Oblečení je vhodné kombinovat se sunscreeny.

Sunscreeny jsou látky, které ochraňují lidskou kůži před UV poškozením. Tyto přípravky jsou dodávány v podobě roztoků, gelů, krémů, popř. rtěnek, které pohlcují i odrážejí až 95 % UV záření. Jejich aplikace se doporučuje zejména na místa maximálně vystavovaná slunci – nos, rty, uši. Účinnost ochranného prostředku je charakterizována ochranným faktorem SPF (3).

Při používání sunscreenů je třeba vyčkat třicet minut, než se může vystavit kůže slunečnímu záření. Každé dvě hodiny by se měla aplikovat další vrstva, a to v dostatečném množství 2 mg/cm². Ochrana kůže není důležitá pouze v prevenci vzniku pigmentací, ale chrání kůži před vznikem kožních nádorů, vrásek a dalších známek stárnutí.

Sunscreeny se rozdělují na fyzikální a chemické. Můžeme se setkat i s dělením na anorganické a organické. Fyzikální blokátory jsou látky, které rozptylují a odrážejí neselektivně UV i viditelné záření. Nejeefektivnější a nejčastěji používané jsou oxid zinečnatý (ZnO) a oxid titaničitý (TiO₂). Při vyšší koncentraci vytváří na kůži bělavý povlak. Chemické absorbéry jsou látky, které pohlcují UV záření. Rozdělují se podle ochranné schopnosti proti UVA a UVB spektru záření. Látky chránící proti UVB jsou PABA (kyselina paraaminobenzoová), cinamáty, salicyláty, fenylnbenzimidazol, v UVA spektru působí např. avobenzon (Parsol), v UVA i UVB mexoryl a tinosorb. Chemické absorbéry mohou způsobovat kožní přecitlivělost ve smyslu kontaktní alergie nebo i fotoalergické kontaktní reakce (3).

Kamufláž

Pomocí kamuflážní kosmetiky lze některé pigmentace zakrýt. Na trhu existují make-upy s vysokým obsahem pigmentů, které jsou přímo určeny ke korekci tmavých pigmentací a cévních malformací (př. naevus flammeus).

Bělící chemické látky

K chemickému bělení se používají látky, které zasahují do metabolismu melaninu nebo odlupují povrchové vrstvy epidermis.

Hydrochinon

Hydrochinon (též benzen-1,4-diol, p-dihydroxybenzen nebo chinol) je aromatická sloučenina, patří mezi fenoly. Hydrochinon se využívá jako redukční činidlo ve fotografických vývojkách, při výrobě některých polymerů a je součástí herbicidů a barviv. Společně s peroxidem vodíku je hydrochinon také jedním ze dvou primárních reagentů v obranných žlázách brouků prskavců. Přirozeně se hydrochinon vyskytuje v mnoha rostlinách, v čaji, kávě, pivu i vínu. V kosmetickém průmyslu je součástí mnoha bělících krémů. Je jedním z nejúčinnějších inhibitorů melanogeneze. Je schopen redukovat o 90 % aktivitu tyrosinázy (4). Působí cytotoxicky zejména na melanocyty, při vysoké dávce však může působit i na nemelanotické buňky. Používá se v terapii melazmatu a hyper-

Obrázek 1. Centropaciální typ melazmatu



Obrázek 2. Malární typ melazmatu



pigmentací. Běžnými vedlejšími účinky je výskyt iritační nebo kontaktní alergické dermatitidy. Velmi vzácně se však může vyskytnout exogenní ochronóza, která je velmi špatně terapeuticky ovlivnitelná. Její výskyt je zejména popisován při používání vysokých koncentrací hydrochinonu po řadu let a u lidí s vysokým fototypem. Klinicky se projevuje jako progresivní ztmavnutí ošetřované plochy s histologickým obrazem degenerace kolagenních a elastických vláken a depozity tmavých vláknitých struktur v dermis (5). V ČR bylo používání hydrochinonu v kosmetických přípravcích v koncentraci vyšší než 0,3 % zakázáno v roce 2001 vyhláškou MZ ČR č. 26/2001 Sb., příloha č. 3, část 1., ref. čl. 14.

Monobenzyléter hydrochinonu (MBEH, Benoquin, PBP)

MBEH patří do skupiny katecholů. Na rozdíl od hydrochinonu MBEH téměř vždy způsobuje ireverzibilní depigmentaci. Měl by se proto používat pouze k depigmentaci reziduálních pigmentovaných ložisek u lidí s refrakterním generalizovaným vitiligem. MBEH selektivně destruuje melanocyty tvorbou volných radikálů a kompetitivně inhibuje tyrosinázový enzy-

matický systém. V některých případech je však popisována zpětná pigmentace po řadě týdnů úspěšné depigmentace. Mechanismus vzniku tohoto jevu není znám (7) (př. Monobenzone Cream 20–60%).

Magnezium-L-askorbyl-2-fosfát (MAP)

MAP je ve vodě rozpustný stabilní derivát kyseliny askorbové. Testoval se v 10% koncentraci v krému. U 19 z 34 dobrovolníků došlo k redukci pigmentace jak u melazmatu, tak u solárních lentig (6). MAP působí protektivně proti poškození kůže UVB zářením, a to díky jeho konverzi na kyselinu askorbovou hydrolyzací pomocí enzymu fosfatázy, který je přítomen v kůži. MAP zasahuje do syntézy melaninu, hraje roli v tvorbě kolagenu a chrání lipidové membrány proti peroxidaci (př. AGE Smart MAP 15 Regenerator).

N-acetyl-4-S-cysteaminylfenol (4-S-CAP)

N-acetyl-4-S-cysteaminylfenol je analog tyrozinu. Je selektivně oxidován v melanocytech na o-chinon, který je schopný alkylovat thiolové skupiny důležitých buněčných enzymů, což způsobuje poruchu buněčného růstu a proliferace. 4-S-CAP patří spolu s hydrochinonem a MBEH do skupiny katecholů, je však méně iritační a je stabilnější než samotný hydrochinon (8).

Sója

Sójové boby obsahují mimo dalších látek tzv. Bowman Birk inhibitor (BBI) a inhibitor trypsinu (Soybean trypsin inhibitor – STI). Tyto látky inhibují receptor-2-aktivovaný proteázou (protease activated receptor 2 – PAR-2), který je exprimován na keratinocytech. Díky inhibici PAR-2 dochází k redukci fagocytózy melanozomů keratinocyty a k depigmentačnímu efektu. Tento depigmentační efekt má však pouze čerstvé nepasterované sójové mléko (9). V sóji jsou obsaženy látky, které jsou schopny zesvětlovat chloupky a lehce omezit jejich růst. Fermentované produkty ze sóji obsahují isoflavonoidy, daidzein a genistein, které působí jako fytoestrogeny. Jeden z flavonoidů obsažený v sóji, který je biotransformován na 6,7,4-trihydroxyisoflavon, je šestkrát účinnější tyrozinázový inhibitor, než je kyselina kojová (10).

Hydroxyanisol

Většina depigmentačních substancí, jako je hydrochinon a 4-hydroxyanisol, působí melanocytotoxicky. Jsou oxidovány v melanocytech na vysoce toxické chinony, které způsobují destrukci buněk. Samotné buňky jsou však vybaveny ochranným systémem proti cytotoxickým

látkám – glutationem (GSH) a glutation S transferázou (GST). Látky, které jsou schopné redukovat intracelulární hladiny glutationu, potencují depigmentační efekt hydrochinonu. Mezi tyto potencující látky patří buthionin sulfoximin (BSO), cystamin a tretinoin.

Rucinol (4-butyl-benzol-1,3-diol, 4-n-butylresorcinol)

Rucinol slouží jako účinná látka při bělení pokožky. Blokuje melanogenezu na dvou úrovních (blok tyrozinázy a TRP-1 (tyrosinase related protein 1)). Efekt rucinolu je výrazně vyšší než hydrochinonu (př. Iklen krém, sérum).

Vitamin C (kyselina askorbová)

Vitamin C hraje mnoho důležitých rolí v metabolismu člověka. Je popsána i jeho schopnost inhibovat produkci melaninu (př. Matis bělicí denní krém, Dermacol bělicí sérum na pigmentové skvrny).

Kyselina kojová

Kyselina kojová působí jako inhibitor tyrozinázy. Je obsažena v mnoha houbových organizmech (*Aspergillus*, *Penicillium*). Chelátuje měď v aktivním centru tyrozinázy. Působí také jako mohutný antioxidant, scavenger volných radikálů a zabraňuje konverzi o-chinonu na DL-DOPA a dopamin. Melanocyty po aplikaci kyseliny kojové obsahují menší množství melaninu a mají méně dendritických výběžků (5) (př. Unitone 4, kosmetika NeoStrata, MELA-D).

Glabridin

Glabridin je obsažen v extraktu z kořene lékořice lysé (*Glycyrrhiza glabra*). Depigmentační efekt glabridinu byl prokázán v řadě studií. Z lékořice bylo extrahováno dalších pět flavonoidů, které mají depigmentační efekt díky inhibici tyrozinázové aktivity (liquiritin, licuracid, isoliquiritin, liquiritigenin, licochalcon A). Z lékořice uralské, nazývané někdy lékořicí čínskou (*Glycyrrhiza uralensis*), byl extrahován glyasperin C, který má mohutnější inhibiční působení na tyrozinázu než glabridin (5) (př. kosmetika Payot).

Niacinamid

Niacinamid je amidová forma vitamínu B₃. Depigmentační efekt má díky inhibici přenosu melanozomů z melanocytů do keratinocytů (př. La Roche Effaclar DUO).

Arbutin

Arbutin (Hydrochinon-O-beta-D-glukopyranozid) je izolován z čerstvých plodů jírovce

(kaštanu) kalifornského (*Aesculus californica*). Inhibuje syntézu melaninu pomocí inhibice aktivity tyrozinázy v melanozomech (př. Isis Unitone 4 alfa arbutin).

Kyselina azelaová

Kyselina azelaová je přirozeně se vyskytující dikarboxylová kyselina produkovaná kvasinkou *Pityrosporum ovale*. Působí prostřednictvím inhibice aktivity mitochondriální oxidoreduktázy, inhibice DNA syntézy a inhibice tyrozinázy. Působí zejména na vysoce aktivní melanocyty s minimálním účinkem na normálně pigmentovanou kůži (11). Kyselina azelaová je velmi dobře tolerovatelná a může se používat dlouhodobě (př. White Action krém, Lysanel, Aknoren, Skinoren).

Zelený čaj

Epidemiologicky je prokázáno, že užívání zeleného čaje pomáhá předcházet vzniku rakoviny a snižuje množství volných radikálů. V zeleném čaji byla prokázána řada látek, které mají schopnost inhibovat tyrozinázu (epicatechin, 3-O-gallat, galloocatechin 3-O-gallat, epigallocatechin 3-O-gallat).

Melatonin

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin) je hormon, který je produkován epifýzou. Hladiny melatoninu jsou silně závislé na střídání světla a tmy. Jeho produkce je největší za tmy. U člověka má melatonin vliv na hypotalamo-hypofyzární systém a vzestup jeho hladiny je spojen s nutkáním ke spánku, ovlivňuje cirkadiánní rytmy, podílí se i na regulaci celoročního rytmu, tj. střídání období léta a zimy. Většina funkcí melatoninu je zprostředkována přes melatoninové receptory, ostatní působení se vysvětluje jeho mimořádnou antioxidační aktivitou. Melatonin inhibuje procesy, které jsou řízené pomocí c AMP (cyklický adenosin monofosfát) v pigmentovaných buňkách.

Retinoidy

Retinoidy mají inhibiční efekt na aktivitu tyrozinázy, tím snižují tvorbu melaninu. Díky indukci deskvamace jsou schopny redukovat již vytvořené hyperpigmentace. Používající se v koncentracích 0,05–0,1 %. Zlepšují penetraci ostatních látek, využívá se toho zejména v kombinacích s hydrochinonem a dalšími bělicími látkami (Retin A, Locacid, Airol, Differine, Tazorac ...) (14).

Kyselina glykolová

Kyselina glykolová se získává z cukrové třtiny. Používá se v koncentracích od 15 do 70 %.

V nízkých koncentracích způsobuje rozvolnění a urychlení deskvamace povrchovým keratinocytům, obsahujícím pigment. Ve vysokých koncentracích způsobují epidermolýzu. Několik studií prokázalo, že odstranění povrchové vrstvy epidermis kyselinou glykolovou zlepšuje penetraci dalších depigmentačních látek (např. hydrochinonu) (12). Při odstraňování pozánětlivých hyperpigmentací je vhodné začít s nízkými koncentracemi kyseliny glykolové, aby se předešlo exacerbací hyperpigmentace (Reno Peel, Neostrata ...).

Kyselina trichloroctová

Kyselina trichloroctová (TCA) se používá k povrchovému a střednímu peelingu buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími přípravky. Hloubku průniku lze vizualizovat přidávkou modrého barviva – tzv. Blue peeling. TCA nemá systémovou toxicitu, ale stále je diskutována možnost produkce chloroformu (Unideep peeling).

Fenol

Fenol se v minulosti používal k dezinfekci pro své antiseptické účinky. V koncentracích 50–88 % je určen k provedení středně hlubokého a hlubokého peelingu. Resorpce kůže je vysoká, vylučuje se ledvinami. Fenol je kardiotoxický, nefrotoxický, hepatotoxický a melanotoxický. Před zákrokem je nutné pečlivé vyšetření pacienta s monitorováním laboratorních hodnot a EKG. Nutné je zajištění žíly. Po jeho použití mohou vzniknout nepřírodní hypopigmentace. V dnešní době se již téměř nepoužívá.

Z dalších látek, které se používají k chemickému peelingu lze uvést kyselinu salicylovou, rezorcinol a kyselinu mléčnou. Tzv. Jessnerovo činidlo, které se používá k povrchovému či středně hlubokému peelingu, se skládá ze salicylové kyseliny (14 g), rezorcinolu (14 g) a mléčné kyseliny 85% (14 g) rozpuštěné ve 100 ml etanolu. Pro bělení se někdy využívá i peroxid vodíku, kyselina octová a citrónová.

Fyzikální metody

Kryalizace

Kryalizace využívá efektu kryodestrukce tj. destruktivního působení nízkých teplot na tkáň a následného exfoliačního působení. Používanými metodami je kryalizace „sněhem“ oxidu uhličitého nebo kapalným dusíkem.

Laserová terapie a terapie

intenzivním pulzním světlem (IPL)

Pro odstranění pigmentu je používají tzv. Q-switched lasery, to jsou lasery s velmi krátkým pulzem (1–50 ns) a vysokou energií (10–100 MW). Řada Q-switched laserů je schopna selektivně odstraňovat pigment: pulzní barvivový laser 510 nm, Nd: YAG laser 532 nm (neodym: yttrium aluminium garnet, se zdvojenou frekvencí), rubínový laser 694 nm, alexandritový laser 755 nm nebo Nd: YAG laser 1 064 nm (13). Extrémně rychlé zahřátí melaninu (cca 10 bilionů °C/sekundu) způsobí jeho fotodisrupci a následnou smrt buněk, které ho obsahují. Melazma reaguje ze všech pigmentových projevů na ošetřování těmito lasery nejhůře. Další možnosti při ošetřování pigmentových projevů je intenzivní pulzní světlo (IPL). Některé projevy reagují dobře na vaporizaci pomocí CO₂ nebo Er: YAG (erbium: yttrium aluminium garnet) laserem.

Ostatní

Z dalších metod můžeme zmínit možnost dermabraze, avšak v dnešní době se používá zřídka.

Závěr

Léčba melazmatu zůstává velmi problematická. Stejně je zejména prevence pomocí ochrany kůže před UV zářením. Léčba bělicími substancemi je zdoluhavá a ne vždy přináší kýžený efekt. Laserová terapie přináší mnohdy pouze částečné efekty s vysokou mírou recidivy melazmatu.

Literatura

1. Bienová M, Kučerová R. Hyperpigmentace u žen středního věku. *Med. Pro Praxi*. 2007; 2: 80–82.
2. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a Review of the Current and Future Technologies. *Dermatologic Therapy*. 2010; 23(1): 31–47.
3. Ettler K. Účinky UV záření na kůži a fotoprotekce. *Med. Pro Praxi* 2007; 6: 273–275.
4. Verallo-Rowell VM, Veralo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta derm Venereol* 1989; Suppl. 143: 58–61.
5. Shoukat P, Kang M, Chung HS, Cho Ch, Hong MCh, Shin MK, Bae H. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytother Res*. 2006; 20: 921–934.
6. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 29–33.
7. Oakley AM. Rapid repigmentation after depigmentation therapy: vitiligo treated with monobenzyol ether of hydroquinone. *Austr J Dermatol*. 1996; 37: 96–98.
8. Jimbow K, Iwashina T, Alena F. Exploitation of pigment biosynthesis pathway as a selective chemotherapeutic approach for malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 1993; 100: 231–238.
9. Friedman M, Grosjean OK, Zahnley JC. On activation of metalloenzymes by lysinoalanine, phenylethylenaminoalanine, alkali-treated food proteins, and sulfon amino acids. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 199: 531–560.
10. Chang TS, Ding HY, Lin H. Identifying 6,7,4-trihydroxyisoflavone as a potent tyrosinase inhibitor. *Biosci biotechnol Biochem*. 2005; 69: 1999–2001.
11. Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis*. 1996; 57(Suppl. 1): 36–45.
12. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology*. 2002; 205: 249–254.
13. Alora MBT, Anderson RR. Recent Developments in Cutaneous Lasers. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2000; 26: 108–118.
14. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: S272–281.
15. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S282–290.

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA
Dermatovenerologická klinika
3. LF UK FNKV, Praha
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
klauzova@gmail.com

