

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΛΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΚΡΕΜΑ ΑΡΒΟΥΤΙΝΗΣ 3%
ΚΟΖΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ 2% ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C 4%.**

Δημήτρης Ρηγόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας

Βασιλοπούλου Νατάσα, Ειδικευόμενη Δερματολόγος

Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Παν/ου Αθηνών

Νοσοκομείο Α. Συγγρός

Δεκέμβριος 2003

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μέλασμα είναι μια από τις πιο διαδεδομένες αιτίες επίκτητης μελάγχρωσης της επιδερμίδας και κλινικά εκδηλώνεται με καφεοειδείς κηλίδες ανώμαλου σχήματος, συνήθως συμμετρικές, οι οποίες εντοπίζονται στα φωτοεκτεθειμένα μέρη του προσώπου και δη στις παρειές, το μέτωπο, την μύτη, το άνω χείλος και το πηγούνι. Αποτελεί αιτία σοβαρής αισθητικής διαταραχής και προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας(1). Με την βοήθεια της λυχνίας του Wood διακρίνονται τρεις τύποι: ο επιδερμικός, ο χοριακός και ο μεικτός και είναι γνωστό ότι ο πρώτος τύπος ανταποκρίνεται καλύτερα στην θεραπεία.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος, ενώ ως προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών, οι ορμονικές διαταραχές, γενετικοί παράγοντες και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (2).

Το μέλασμα αποτελεί μια θεραπευτική πρόκληση για τον Δερματολόγο. Έχουν δοκιμαστεί διάφορες μέθοδοι όπως χρήση Υδροκινόνης 2-4% (μπορεί να προκαλέσει ερύθημα, δερματίτιδα εξ επαφής, μεταφλεγμονώδη υποχρωμία, αίσθημα καύσου και ονγχρώνωση), Τρετινοΐνη 0,1%, ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή (η βελτίωση διαρκεί λίγο ενώ δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν επί μακρόν), συνδυασμοί των ανωτέρω (συνταγή Kligman), Αζελαϊκό οξύ 20% (απαιτεί παρατεταμένη χρήση) και χημικά peeling με τριχλωροοξικό ή γλυκολικό οξύ (μέσου βάθους)(3).

Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκε σκεύασμα το οποίο περιείχε Αρβουτίνη 3%, Κοζικό οξύ 2% και βιταμίνη C 4%, προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα αλλά και η ασφάλεια του στην αντιμετώπιση επιδερμικού τύπου μελάσματος.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Είκοσι γυναίκες ασθενείς ηλικίας από 37 έως 49 ετών (Μ.Ο 38,4), με καλή γενική υγεία, αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Οι ασθενείς έφεραν βλάβες κλινικά απόλυτα συμβατές με την διάγνωση του μελάσματος. Το 80% (16 άτομα) παρουσίαζαν καφεοειδείς κηλίδες με εντόπιση σε δύο θέσεις (μέτωπο και παρειές) ενώ το 20% (4 άτομα) είχαν βλάβη μόνον σε μία θέση (μέτωπο). Οι βλάβες χρονολογούνται από 2 έως 9 χρόνια (Μ.Ο 4 χρόνια), ενώ με την λυχνία του Wood διαπιστώθηκε ότι όλες οι ασθενείς έπασχαν από επιδερμίδικου τύπου μέλασμα. Πέντε (25%) από τις ασθενείς ελάμβαναν αντισυλληπτικά και οι 4 (80%) πριν την εμφάνιση του μελάσματος, ενώ 9 (45%) ανέφεραν μία, 2 (50%) δυο και 1 (5%) τρεις εγκυμοσύνες. Εννέα (45%) είχαν ιστορικό μελάσματος στην οικογένεια τους. Όλες οι ανωτέρω ασθενείς συνέδεαν χρονικά την εμφάνιση της νόσου είτε με την εγκυμοσύνη, είτε με την λήψη αντισυλληπτικών. Σε 2 (10%) δεν αναγνωρίστηκε κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας.

Όλες οι υπό μελέτη γυναίκες έλαβαν δωρεάν κρέμα 50 ml, η οποία περιείχε Αρβουτίνη 3%, Κοζικό οξύ 2%, βιταμίνη C 4% και αντιηλιακά φίλτρα UV και με οδηγίες όπως την χρησιμοποιούν δύο φορές ημερησίως, το πρωί και το βράδυ. Απαγορευόταν η ταυτόχρονη χρήση οιασδήποτε άλλης θεραπείας. Η διάρκεια θεραπείας ορίστηκε σε 12 εβδομάδες.

Οι παράμετροι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν, ο υποκειμενικός δείκτης MASI (Melasma Area and Severity Index) (4) και το φωτόμετρο Mexometer MX16.

Σύμφωνα με τον δείκτη MASI, το πρόσωπο διαιρείται σε 4 περιοχές: το μέτωπο, την αριστερή παρειά, την δεξιά παρειά και το πηγούνι, οι οποίες αντιστοιχούν στο 30%, 30%, 30% και 10% της όλης επιφάνειας του προσώπου, αντίστοιχα. Το μέλασμα, σε κάθε μία από τις πιο πάνω περιοχές, βαθμολογείται με τις 3 σταθερές: **έκταση** (με κλίμακα 0-4, όπου

όπου 0=απουσία βλάβης και 4=90-100%), μελάγχρωση (με κλίμακα 0-4, όπου 0=απούσα και 4=βαρειά) και ομογένεια της βλάβης (με κλίμακα 0-4, όπου 0=απούσα και 4=μέγιστη). Εν συνεχεία γινόταν υπολογισμός του MASI, με βάση τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{MASI} = 0,3(\text{M}\mu + \text{O}\mu)\text{E}\mu + 0,3(\text{M}\text{A}\Pi + \text{O}\text{A}\Pi)\text{E}\Delta\Pi + 0,3(\text{M}\Delta\Pi + \text{O}\Delta\Pi)\text{E}\Delta\Pi + 0,1(\text{M}\pi + \text{O}\pi)\text{E}\pi$$

Όπου M=μελάγχρωση, O=ομογένεια, E=έκταση, μ=μέτωπο, ΑΠ=αριστερή παρειά, ΔΠ=δεξιά παρειά, π=πηγούνη.

Κατά την τελευταία επίσκεψη, οι ασθενείς κατέγραφαν την άποψη τους για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βάση κλίμακα από 0 έως 3, όπου 0=καμμία βελτίωση και 3=σηματική βελτίωση.

Η καταγραφή των αποτελεσμάτων και ο υπολογισμός των παραμέτρων έγινε κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών και κατά την 4^η, 8^η και 12^η εβδομάδα από την έναρξη της αγωγής.

Το υπό μελέτη προϊόν εχορηγείτο και πάλι εάν είχε τελειώσει το προηγούμενο, το οποίο έπρεπε να επιστραφεί.

Οι ασθενείς όφειλαν επίσης, να αναφέρουν σε κάθε επίσκεψη τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες καταγραφόντουσαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Και οι 20 ασθενείς συμπλήρωσαν την θεραπεία.

Η μέση τιμή του δείκτη MASI μειώθηκε από 7,68 στην πρώτη επίσκεψη, σε 4,93 κατά την τελευταία εξέταση, δηλαδή κατά ποσοστό 35,89%, με περισσότερο βελτιούμενες παραμέτρους την μελαγχρωση και την έκταση του εξανθήματος (πίνακες 1α, β, γ). Με το φωτόμετρο Mexometer MX16, παρατηρήθηκε επίσης μείωση της μελάγχρωσης από 2,80% έως 29,35% (Μ.Ο 19,39%), κατά την τελευταία επίσκεψη (πίνακας 2).

Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε, από τις ίδιες τις ασθενείς, σημαντική βελτίωση του εξανθήματος στο 55% (11 άτομα) (βαθμολόγηση ΙΙΙ), μέτρια βελτίωση στο 35% (7 άτομα) (βαθμολόγηση ΙΙ) και μικρή βελτίωση στο 10% (2 άτομα) (βαθμολόγηση Ι) (πίνακας 3).

Η μεγαλύτερη βελτίωση, με όλες τις μεθόδους, παρατηρήθηκε μεταξύ 2^{ης} και 3^{ης} επίσκεψης ελέγχου των ασθενών (πίνακες 1 α, 1 β και 1γ).

Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν, αλλά και ούτε αναφέρθηκαν, σε καμία από τις ασθενείς της μελέτης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοπική χρήση κρέμας με Αρβουτίνη, Κοζικό οξύ και βιταμίνη C, μία φορά την ημέρα επί 12 εβδομάδες για την αντιμετώπιση του μελάσματος, είχε ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα. Οι κλινικές παράμετροι που εξετάστηκαν, κυρίως η ένταση της μελάγχρωσης και η έκταση του εξανθήματος και λιγότερο η ομογένεια του, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ η συνολική εκτίμηση των ασθενών ήταν επίσης ικανοποιητική. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε μεταξύ 2ης και 3ης επίσκεψης.

Η Αρβουτίνη (υδροκινόνη-β-D- γλυκοκυρανοσίδη) έχει δράση κατά της μελάγχρωσης λόγω αναστολής της τυροσινάσης την οποία προκαλεί. Το Κοζικό οξύ είναι μία γ-πυρόνη και λαμβάνεται από την μικροβιακή διάσπαση του *Aspergillus* και *penicillium* spp.

Αναστέλλει την παραγωγή μελανίνης μέσω αναστολής της τυροσινάσης. Έτσι και τα δύο αυτά προϊόντα εμποδίζουν την παραγωγή μελανίνης χωρίς να καραστρέφουν τα μελανοκύτταρα. Η βιταμίνη C επιδρά στις λιποπρωτεϊνικές μεμβράνες των μελανοκυττάρων και έτσι εμποδίζεται η παραγωγή της μελανίνης αναστέλλοντας τα ενδιάμεσα προϊόντα της μελανίνης. Με σκοπό να ξεπερασθεί η τάση της προς διάσπαση, η βιταμίνη C στο συγκεκριμένο σκεύασμα είναι εγκλωβισμένη σε μικροσωματίδια κυκλοδεξτρινών.

Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ακόμη η βιοδιαθεσιμότητας της και η παρατεταμένη της δράση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. Dermatol Clin 2000;18:91-8.
2. Sharkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma. Pharmacol Treat 2002;205:249-54.
3. Sharkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma: a comparative study. Dermatol Surg 2002;28:829-32.
4. Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin and a fluorinated steroid. Inter J Dermatol 2001;40:210-5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1^α-1^β-1^γ

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΑΣΙ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ

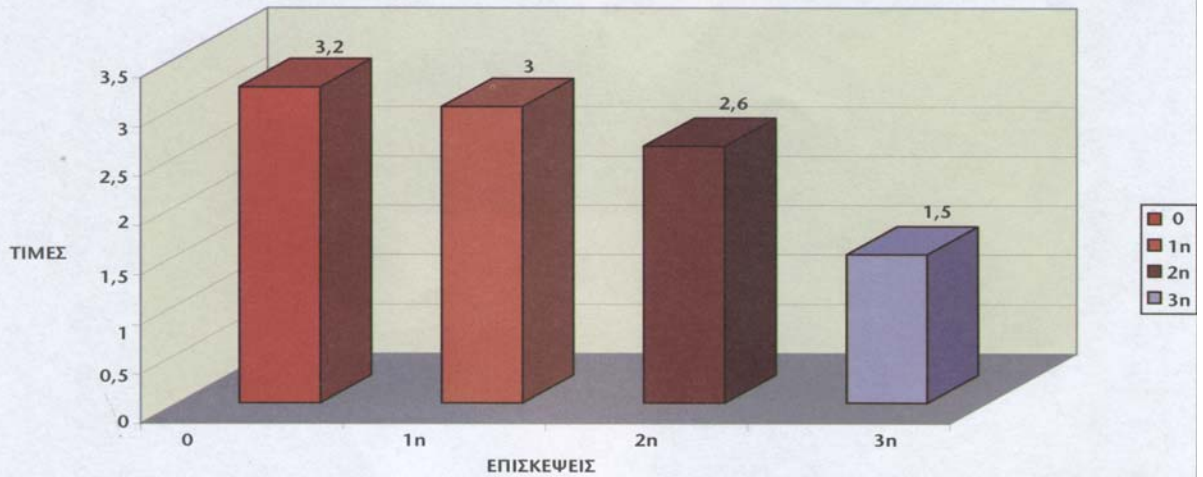
ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ	0	1 ^H	2 ^H	3 ^H
ΜΕΛΑΧΡΩΣΗ:	2,5	2	1,8	0,6 [ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ]
ΟΜΟΓΕΝΕΙΑ :	2	1,8	1,6	1,2 [ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ]
ΕΚΤΑΣΗ:	3,2	3	2,6	1,5 [ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ]

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

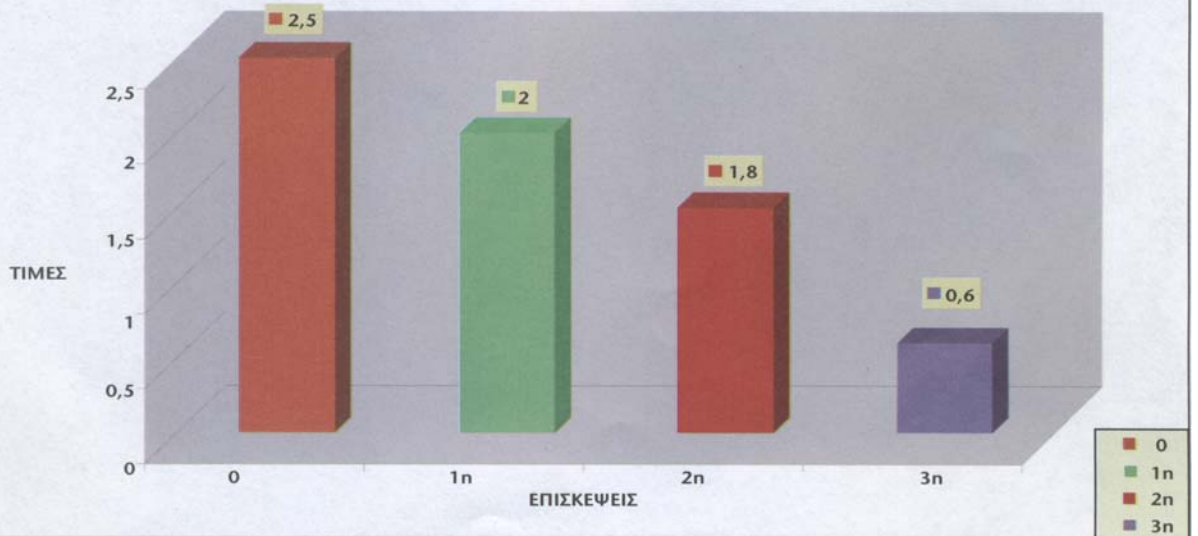
ΜΕΤΑΒΟΛΗ (Μ.Ο.) ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΤΩΝ ΦΩΤΟΜΟΙΡΩΝ – ΜΕΧΑΜΕΤΕΡ ΜΧ 16

ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ	0	1 ^H	2 ^H	3 ^H
Ενδείξεις ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΤΙΜΕΣ	495	480	460	399
ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΙΩΣΗ (από την αρχική)	0%	-3,03%	-7,07%	-19,39%
ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΙΩΣΗ (μεταξύ ενδιάμεσων επισκέψεων)	0	-3,03%	-4,04%	-12,32%

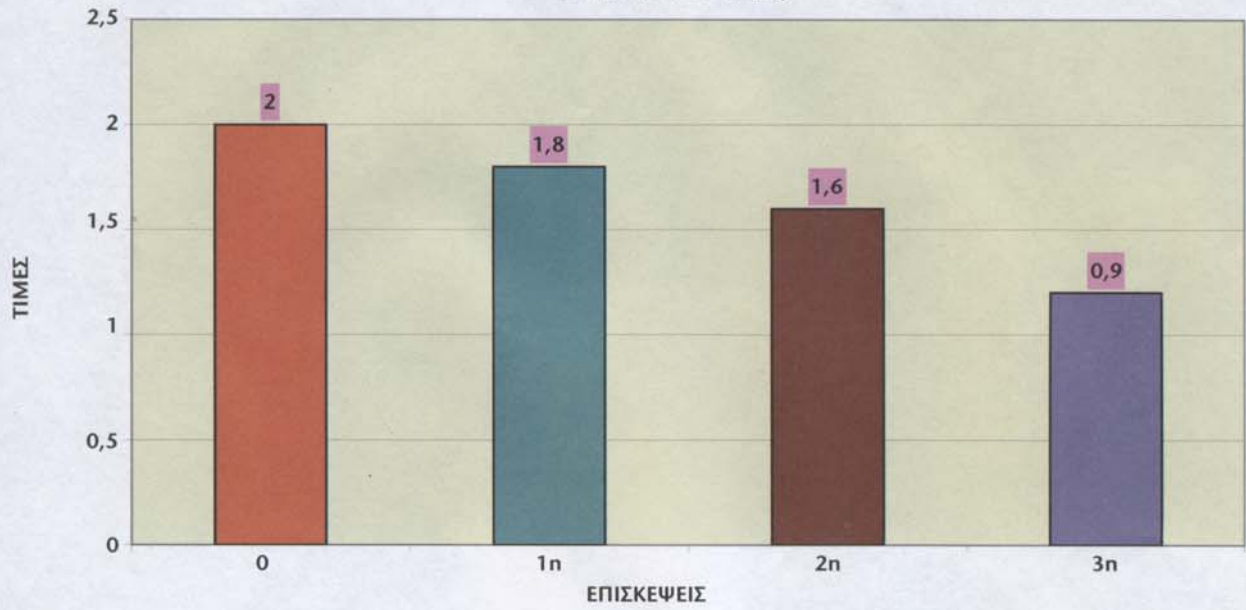
ΠΙΝΑΚΑΣ 1Α - ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΑΣΙ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ ΕΚΤΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ (VERSION SPOTS FREE)



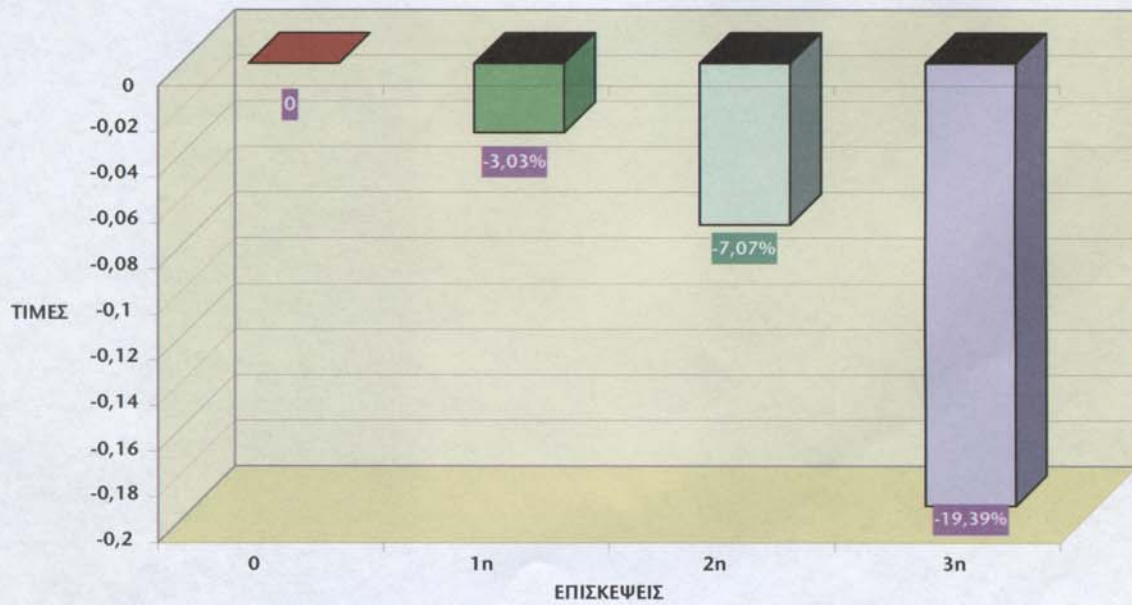
ΠΙΝΑΚΑΣ 1Β - ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΑΣΙ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ (VERSION SPOTS FREE)



ΠΙΝΑΚΑΣ 1Γ - ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΑΣΙ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ ΟΜΟΓΕΝΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ (VERSION SPOTS FREE)



ΠΙΝΑΚΑΣ 2 - ΜΕΤΑΒΟΛΗ (Μ.Ο) ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΦΩΤΟΜΟΙΡΩΝ - ΜΕΧΑΜΕΤΕΡ ΜΧ 16 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΙΩΣΗ



ΠΙΝΑΚΑΣ 3 - ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ
(VERSION SPOTS FREE)



ΠΙΝΑΚΑΣ 4 - ΜΕΤΑΒΟΛΗ (Μ.Ο) ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΦΩΤΟΜΟΙΡΩΝ - ΜΕΧΑΜΕΤΕΡ ΜΧ 16 ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΤΙΜΕΣ

