

DERMATOLOGIA *i kosmetologia*

kwartalnik
dla dermatologów
i lekarzy
medycyny
estetycznej

**BTX-A
W LECZENIU
BRUKSIZMU**

**ZALECENIA
DOTYCZĄCE
PIEŁĘGNACJI SKÓRY
NOWORODKÓW
I NIEMOWLĄT**

**POSTĘPOWANIE
PRZECIWBÓLOWE
PODCZAS ZABIEGU
FOTOEPILACJI**

**KRIOLIPOLIZA W REDUKCJI
TKANKI TŁUSZCZOWEJ
PODBRÓDKA**

**Program
Edukacyjny**
Weź udział
i wygrywaj nagrody!
Szczegóły na str. 81

Stymulatory tkankowe – jedna kategoria, wiele możliwości terapeutycznych...



Dr Kinga Nicer
Specjalista II stopnia dermatologii
i wenerologii;
Wiceprezes SLDE,
Dyrektor naukowy
Międzynarodowego Centrum
Kształcenia Medycyny Anti-Aging
w Warszawie

Stymulatory tkankowe to obecnie w dziedzinie medycyny przeciwstarzeniowej jedna z najdynamiczniej rozwijających się kategorii preparatów, które odbudowują strukturę skóry, dzięki stymulacji produkcji komórek skóry, kolagenu i elastyny. Prawie każdego roku grupa ta jest wzbogacana o kolejny, nowej generacji preparat biostymulujący, a zainteresowanie i popularność tej grupy produktowej to wynik godnych uwagi naturalnych, dyskretnych i szybko pojawiających się efektów poprawy jędrności, sprężystości, gęstości i jakości skóry.

Mimo iż preparatów w tej grupie produktowej jest stosunkowo dużo i na pierwszy rzut oka mogłoby się wydawać, że każdy z nich ma takie same właściwości, wskazania, przynosi podobne rezultaty, i że nie będzie miało większego znaczenia, po który z nich sięgnie lekarz wykonujący zabieg u swego pacjenta, to po wnikliwej analizie okazuje się, że każdy z preparatów jest unikatowy i niepowtarzalny. Tylko bardzo dobra znajomość każdego stymulatora tkankowego, zagłębienie się w mechanizm działania substancji czynnych, dokładna analiza wskazań, obszarów leczenia zgodnych z rejestracją produktu i uzyskiwanych rezultatów pozwoli na prawidłowe *zakwalifikowanie* pacjenta do zabiegu, co z kolei jest gwarancją uzyskania oczekiwanego rezultatu, zadowolenia pacjenta i satysfakcji lekarza. A to w dobie różnej jakości i często wątpliwego poziomu licznych gabinetów, nie koniecznie medycznych, jest rzeczą nadrzędną.

Celem niniejszej pracy jest usystematyzowanie wiedzy na temat tej kategorii produktów i przedstawienie bardzo znaczących różnic jakie ją charakteryzują pod względem: substancji czynnych, mechanizmów działania, wskazań terapeutycznych, obszarów leczenia, technik i głębokości iniekcji, uzyskiwanych efektów i długości ich utrzymywania się.

Do kategorii stymulatorów tkankowych zaliczamy między innymi preparaty na bazie: kwasu L-polimlekowego, hydroksyapatytu wapnia, polikaprolaktonu oraz atelokolagenu typu I.

Założeniem tego opracowania nie jest bardzo szczegółowy opis działania każdej z wyżej wymienionych substancji, lecz próba usystematyzowania wiedzy w oparciu o doświadczenia własne w zakresie kryteriów jakimi kieruje się podczas kwalifikacji pacjenta i doboru odpowiedniego stymulatora tkankowego.

W celu przybliżenia tematyki pozwolę sobie po krótko scharakteryzować omawianą grupę stymulatorów tkankowych tj.: kwasu L-polimlekowego, hydroksyapatytu wapnia, polikaprolaktonu oraz atelokolagenu typu I.

Kwas L-polimlekowy (Sculptra)

Iniekcje kwasu L-polimlekowego (ang. *poly-L-lactic acid*, PLLA) stosowane są w powiększaniu tkanek miękkich od ponad 10 lat zarówno w Europie, jak i w USA. Podawany w iniekcjach PLLA jest biodegradowalnym syntetycznym polimerem, który stymuluje produkcję kolagenu, co prowadzi do stopniowego odtwarzania objętości. Efekty uzyskane dzięki powiększeniu objętości po iniekcjach PLLA mogą utrzymywać się do 2 lat, a prawdopodobnie nawet dłużej. Jako produkt do powiększania objętości tkanek miękkich podawany w iniekcji, PLLA jest oficjalnie dopuszczony do stosowania w USA w odtwarzaniu i/lub korygowaniu lipoatrofii u pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz w korekcji fałdów nosowo-wargowych oraz innych zmarszczek twarzy u pacjentów bez zaburzeń odporności. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż PLLA w iniekcjach powoduje pojawienie się *natychmiastowego* powiększenia objętości tkanek ze względu na samą aplikację zawiesiny. Jest to jednak efekt „pozorny” i przejściowy, który znika w ciągu kilku dni w wyniku absorpcji podanej płynnej zawiesiny. Ostateczny i długotrwały efekt iniekcji kwasu L-polimlekowego pojawia się w ciągu kolejnych kilku miesięcy. Wraz z postępującym procesem degradacji kwasu L-polimlekowego, odczyn zapalny odpowiedzialny za rozkład cząsteczek powoduje tworzenie się włóknistej tkanki łącznej i neokolagenezę, co prowadzi do stopniowej korekcji leżącej u podstaw lipoatrofii lub zmian twarzy związanych z procesem starzenia. Na szczególną uwagę w przypadku stymulatora na bazie kwasu L-polimlekowego zasługuje konieczność ścisłego przestrzegania **technik jego iniekcji**, w tym między innymi konieczność odpowiedniego umieszczenia produktu za pomocą właściwej techniki iniekcji w celu uniknięcia działań niepożądanych. Doskonała znajomość anatomii twarzy i technik iniekcji odpowiednio dostosowanych do określonych okolic pozwoli zwiększyć

bezpieczeństwo procedur odmładzania twarzy za pomocą iniekcji PLLA. Ważne są: 5 minutowy, ręczny masaż wykonany przez lekarza w celu równomiernego rozprządzenia produktu; konieczność zaprzestania wykonywania iniekcji przed wyjęciem igły w celu uniknięcia umieszczenia produktu w skórze właściwej; unikanie nadmiernej korekcji okolicy poddawanej zabiegowi, ponieważ PLLA jest produktem stymulującym progresywnie produkcję kolagenu. W celu osiągnięcia najlepszych rezultatów konieczna jest seria zabiegów w odstępach co 4-6 tygodni. Należy unikać iniekcji domięśniowych, szczególnie w hiperdynamiczne mięśnie w okolicy wokół oczu i ust, żeby zapobiec zbieraniu się produktu i tworzeniu się grudek. Zaleca się unikanie wykonywania iniekcji powyżej brzoju oczodołu ze względu na zbyt cienką skórę w tej okolicy oraz naturalny brak podskórnej tkanki tłuszczowej. Pacjentom natomiast zaleca się wykonywanie masażu w kolejnych 5 dniach po zabiegu, 5 razy dziennie przez 5 minut, mimo iż uważa się, że jeżeli produkt jest umieszczony we właściwej płaszczyźnie i równomiernie rozprządzony po zastosowaniu poprawnej techniki aplikacji, to wówczas zastosowanie masażu nie jest obligatoryjne.

Hydroksyapatyt wapnia (Radiesse)

Hydroksyapatyt wapnia (CaHA) składa się z mikrosfer syntetycznego CaHA o średnicy 25-45 μm , zawieszonych w wodnym żelu złożonym z wody, gliceryny i karboksymetylocelulozy w proporcji objętościowej 30% mikrosfer i 70% żelu. Hydroksyapatyt wapnia zapewnia uzyskanie natychmiastowej i długotrwałej korekcji. Wraz z upływem czasu żel nośnikowy jest stopniowo absorbowany, pozostawiając mikrosfery, które indukują proces kolagenogenezy w miejscu iniekcji. Pojawia się miejscowa odpowiedź z udziałem histocytów i fibroblastów, co prowadzi do produkcji nowych włókien kolagenowych wokół mikrosfer, które posiadają gładki kształt i są identyczne pod względem składu z mineralnymi elementami ludzkich kości i zębów. Z tego względu są obojętne dla organizmu i nie mają właściwości antygenowych. Wykonywanie prób uczuleniowych przed zabiegiem z CaHA nie jest zatem wymagane. Wraz z upływem czasu na drodze normalnych procesów metabolicznych dochodzi do rozpadu cząsteczek CaHA do jonów wapniowych i fosforanowych, które są następnie wydalane w trakcie fizjologicznych procesów wydzielniczych.

Produkt jest dostępny w trzech różnych rozmiarach strzykawek: od 0,3 ml do 1,5 ml. W 2006 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała CaHA w iniekcji do odtwarzania i korekcji objawów lipodystrofii twarzy w przebiegu HIV oraz do augmentacji tkanek miękkich twarzy, w tym do korekcji fałdów nosowo-wargowych o nasileniu umiarkowanym do dużego. Należy podkreślić, że pozostałe procedury wykonywane są *poza oficjalnymi wskazaniami* (ang. *off-label*). W Europie CaHA jest oznakowany CE do augmentacji tkanek, a szczególnie do augmentacji twarzy ze wskazaniami leczniczymi obejmującymi fałdy nosowo-wargowe,

linie marionetki, bruzdę przedpoliczkową, zanik objętości policzka, zniekształcenia grzbietu nosa oraz odtwarzanie konturu żuchwy. Hydroksyapatyt wapnia nie nadaje się do powierzchniowych iniekcji, ani do iniekcji w bardzo ruchome obszary jak usta lub okolica nad krawędzią oczodołu, gdzie nagromadzenie materiału wynikające ze skurczu mięśni może być przyczyną przemijającego tworzenia się guzków. Hydroksyapatyt wapnia jest przeciwwskazany w okolicy gładziny, w korekcji zmarszczek czoła. W lipcu 2009 FDA zatwierdziła metodę mieszania CaHA z lignokainą, która wiąże się z poprawą komfortu pacjenta oraz wzrostem zadowolenia z leczenia. W Europie technika ta nie została jeszcze zatwierdzona przez odpowiednie władze/ministerstwo. U większości pacjentów czas utrzymywania się efektu po jednorazowym podaniu wynosi co najmniej 1 rok. W warunkach *in vivo* trwałość jest uzależniona od czynników takich jak technika iniekcji, miejsce umieszczenia materiału, wiek pacjenta oraz poziom metabolizmu.

Polikaprolakton (Ellansè)

Polikaprolakton (PCL) należy do grupy bioresorbowalnych poliestrów stosowanych w licznych substancjach medycznych zatwierdzonych przez CE oraz FDA produkowanych w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. PCL występuje w formie idealnie gładkich mikrosfer, które są zawieszane w sposób jednorodny w specjalnie przygotowanym nośniku żelowym, będącym wodnym roztworem karboksymetylocelulozy (CMC). Hydrolityczna bioresorpcja PCL zachodzi w dwóch fazach. Pierwsza faza pokazuje kontrolowany, możliwy do przewidzenia pierwszorzędowy, linearny schemat bioresorpcji, gdzie średnia długość łańcucha polimeru w mikrosferach w sposób ciągły zmniejsza się w czasie w związku z podziałem łańcucha na kawałki zgodnie z prawem kinetycznym. W tej pierwszej fazie masa i objętość implantu pozostają niezmiennie. Fakt ten jest podstawą trwałości efektu terapii PCL. Krótko trwająca faza druga zaczyna się przy specyficznej wartości długości łańcucha i charakteryzuje się rozpoczęciem procesu kontrolowanej i możliwej do przewidzenia utraty masy całkowitej na drodze bioresorpcji mikrosfer, a następnie wydalania normalnymi ścieżkami metabolicznymi. W momencie iniekcji tego biostymulującego wypełniacza skórnoego stymulowana jest naturalna odpowiedź organizmu na wstrzyknięty implant. Żelowy nośnik CMC o optymalnej lepkości jest stopniowo, w ciągu kilku tygodni po zabiegu, resorbowany przez makrofagi. W tym samym czasie perfekcyjnie gładkie mikrosfery PCL stymulują neokolagenozę, żeby zastąpić objętość resorbowanego nośnika. Mikrosfery nie podlegają zjawisku fagocytozy, ze względu na ich specyficzny rozmiar (25-50 μm) i charakterystykę powierzchni (całkowicie gładkie i o idealnie sferycznym kształcie). Zamiast tego, powierzchnia mikrosfer PCL jest otoczona pojedynczą warstwą makrofagów i wytwarza się struktura nowego kolagenu (zjawisko neokolagenozy). Syntetyzowany w wyniku działania PCL kolagen w ciągu

pierwszych dwóch tygodni od podania jest kolagenem typu zarówno I, jak i III, podczas gdy po upływie tego okresu wytwarzany jest jedynie kolagen typu I. Ponadto, nie obserwuje się „wzbudzeń” produkcji kolagenu typu III w późniejszych fazach biodegradacji PCL. Tworzenie się rusztowania nowego kolagenu prowadzi do efektu zwiększenia tkanki miękkiej i jest rezultatem zastosowania tego wypełniacza skórniego. Biostymulujący efekt mikrofer PCL uwidacznia się w histologicznej i immunohistochemicznej analizie biopsji skóry wykonanej po wstrzyknięciu w model zwierzęcy. Rozmiar mikro sfery jest kluczowy dla biozgodności wypełniaczy skórnych opartych na mikro sferach. Mikro sfery o rozmiarze poniżej 15 µm podlegają ogólnie fagocytozie i mogą być transportowane do węzłów limfatycznych. Mikro sfery powyżej rozmiaru 15 µm z nieregularną powierzchnią nie mogą podlegać fagocytozie, ale mogą w końcowym efekcie doprowadzić do stanu zapalnego i ziarniniaków jako reakcji na ciało obce.

Różnice i podobieństwa preparatów

Biorąc pod uwagę efekty, jakie uzyskujemy po zastosowaniu preparatu to zarówno kwas L-polimlekowy, jak i hydroksyapatyt wapnia oraz polikaprolakton poza stymulacją tkankową będą zaliczane do grupy produktów wypełniających tkanki (bruzdy i zmarszczki), przywracających objętość. Są to implanty, które utrzymują się w skórze od kilku do kilkunastu miesięcy, a wraz z ich powolną resorpcją produkowany jest nowy kolagen, który je zastępuje. Wyżej wymienione implanty (wypełniacze) powodują zatem natychmiastowe odtworzenie objętości, jak również uzupełnienie i skorygowanie bruzd i zagłębień oraz pozwalają uzyskać pożądany stopień augmentacji. Wyjątkiem jest tu kwas L-polimlekowy, który jest implantem przywracającym objętość, lecz na efekt ten należy poczekać kilka miesięcy. Nie jest on natychmiastowy jak w przypadku hydroksyapatytu wapnia oraz polikaprolaktonu. Kolejną cechą wyróżniającą kwas L-polimlekowy jest konieczność przygotowania go na 24 godziny przed planowanym zabiegiem, podczas gdy hydroksyapatyt wapnia oraz polikaprolakton to produkty gotowe do natychmiastowego podania po otwarciu preparatu.

Różnic w preparatach należących do kategorii stymulatorów tkankowych dopatrzmy się również w przypadku obszarów jakie możemy poddawać zabiegowi. I tak hydroksyapatyt wapnia zazwyczaj zalecany jest do stosowania w okolicy twarzy oraz powierzchni grzbietowej rąk, lecz nie posiada rejestracji do stosowania na szyję, dekolt oraz w innych okolicach ciała. Kwas L-polimlekowy zgodnie z rejestracją powinien być stosowany do augmentacji dolnej (trzeciej) części twarzy, polikaprolakton zgodnie z zaleceniami producenta pozwala zwiększać objętość zarówno w okolicy twarzy, szyi, dekoltu, jak i grzbietów rąk.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania i efekty jakie uzyskamy, do powyższych zabiegów zakwalifikujemy pacjentów z:

- fałdami nosowo-wargowymi, których korekcja ma kluczowe znaczenie w przeciwdziałaniu opadania policzków i występowania linii marionetki. Obydwie te zmiany mają wpływ na profil linii żuchwy;
- zanikiem głębokich poduszeczek tłuszczowych na policzkach;
- liniami marionetki;
- opadającą okolicą podjarzmową;
- wymagających korekty kształtu nosa, brody.

Zarówno kwas L-polimlekowy, jak i hydroksyapatyt wapnia oraz polikaprolakton wymagają bezwzględnie głębokiego podania oraz konieczności wykonania masażu pozabiegowego. Ponadto w przypadku kwasu L-polimlekowego zabieg wymaga również samodyscypliny ze strony pacjenta, który przez 5 dni po zabiegu pięć razy dziennie powinien masować leczone okolice. Kwasu L-polimlekowego oraz hydroksyapatytu wapnia nie można stosować w okolicach „ruchomych” twarzy, gdyż może powodować powstawanie grudek, wybrzuszeń i wypukłości.

Preparaty kolagenowe wykorzystywane dotychczas w medycynie estetycznej

W medycynie estetycznej już w latach 80-tych ubiegłego wieku pojawiły się na rynku pierwsze wypełniacze kolagenowe, które były całkowicie biodegradowalne, ale efekt ich działania nie był zbyt długi, wyłączając preparat Artefill, który zawierał kolagen bydlęcy połączony z polimeta-krylanem metylu (wypełniacz niewchłaniany). Główną wadą tych preparatów były liczne działania niepożądane, w szczególności reakcje alergiczne typu opóźnionego. W związku z tym przed każdym podaniem tego rodzaju wypełniacza wykonywano dwukrotnie test skórny w kierunku alergii. Istniało również ryzyko przeniesienia wirusów albo prionów w przypadku allogenicznych lub ksenogenicznych preparatów kolagenowych.

Chcąc zmniejszyć immunogeniczność preparatów wprowadzono kolagen hodowany przy pomocy ludzkich fibroblastów (preparaty Cosmoderm, Cosmoplast). Ze względu na biozgodność białka nie trzeba było wykonywać testów na alergię. Spotykano wypełniacze allogeniczne pozyskiwane z tkanek osób zmarłych (preparat Cymera, Fascian). W procesie liofilizacji eliminowano u nich komponenty komórkowe, pozostawiając kolagen, lamininę, elastynę i proteoglikany. Kolejnym etapem rozwoju były kolageny uzyskiwane z hodowli ludzkich fibroblastów (Isolagen). Wadą była skomplikowana procedura oraz wysoki koszt produkcji w porównaniu z innymi wypełniaczami.

Spośród nowszych wypełniaczy ksenogenicznych, najmniej alergizującym i nie wymagającym testów alergicznych, był preparat Evolence, zawierający oczyszczony atelokolagen ze ścięgien wieprzowych usieciowany D-rybozą. Dzięki usieciowaniu uzyskano dłuższe utrzymywanie się efektu, bez zwiększenia ryzyka działań niepożądanych.

Pierwsze informacje na temat atelokolagenu pochodzą z 1974 roku. Jest to przetworzony zwierzęcy kolagen