

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 kieruję 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 rozprowadzenia 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 brzegu 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 rozprowadzony 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 histiocytozy i fibroblastów, co prowadzi do produkcji nowych włókien kolagenowych wokół mikrosfer, które posiadają gładki kształt i są identyczne pod względem składu z mineralnymi elementami ludzkiej 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 kilkunastu 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 skórno-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 skórnoego. Biostymulujący efekt mikrosfer PCL uwiadcza się w histologicznej i immunohistochemicznej analizie biopsji skóry wykonanej po wstrzyknięciu w model zwierzęcy. Rozmiar mikrosfery jest kluczowy dla biozgodności wypełniaczy skórnych opartych na mikrosferach. Mikrosfery o rozmiarze poniżej 15 µm podlegają ogólnie fagocytozie i mogą być transportowane do węzłów limfatycznych. Mikrosfery 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 polimetakrylanem 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 typu I, w którym na skutek trawienia pepsyną usunięto telopeptydy odpowiedzialne za jego immunogenność. Kolagen

biosyntezy jest w 4 etapach (I-II – etapy wewnątrzkomórkowe; III-IV – etapy zewnątrzkomórkowe). Atelokolagen charakteryzuje się całkowitą biodegradowalnością, brakiem odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej (nieimmunogenny), biokompatybilnością i bezpieczeństwem (badania kliniczne). Po dokładnym oczyszczeniu jest biokompatybilnym i nieimmunogennym biomateriałem o szerokim zakresie zastosowań. Małą immunogenność oczyszczonego białka potwierdziły badania przeprowadzone na 705 pacjentach, którym wszczepiono implant zbudowany z atelokolagenu. Reakcję alergiczną stwierdzono zaledwie u 3,8%, a lokalną reakcję zapalną u 2,3% badanych. Jedną z cennych właściwości atelokolagenu jest stały stan skupienia w 37°C i płynny w 4°C. Procesem suszenia tego biomateriału można w taki sposób sterować, aby w zależności od przeznaczenia otrzymywać go w pożądanej postaci. Najczęściej wykorzystywanymi formami atelokolagenu są roztwór wodny, żel, proszek, włókna, błona, film, rurka, minipellet oraz gąbka. Roztwór wodny atelokolagenu oraz minipellet znalazły zastosowanie jako systemy dostarczania leków (ang. Drug Delivery System, DDS); postaci gąbki i żelu wykorzystywane są w inżynierii tkankowej; błonę, film, rurkę oraz włókna zastosowano m.in. w materiałach wspomagających gojenie ran oraz w tworzeniu sztucznych naczyń krwionośnych.

Atelokolagen typu I (Linerase)

Najnowszym produktem medycznym, który w Polsce pojawił się w lipcu 2015 roku i który został zakwalifikowany do kategorii stymulatorów tkankowych jest atelokolagen typu I. Mimo że preparaty na bazie kolagenu, jak wspomniałam, były już obecne na rynku od wielu lat to nie były one stymulatorami tkankowymi, lecz usieciowanymi implantami skórnymi pełniącymi rolę wypełniaczy a nie stymulatorów. Atelokolagen typu I posiada jedynie jedną wspólną cechę z wyżej wymienionymi stymulatorami na bazie kwasu L-polimlekowego, hydroksyapatytu wapnia czy też polikaprolaktanu tj. stymuluje fibroblasty do produkcji kolagenu, lecz nawet w najmniejszym stopniu nie powoduje zwiększenia objętości, jak ma to miejsce w każdym wymienionym powyżej produkcie.

Atelokolagen typu I to biostymulator, który również charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania – poza stymulacją tkankową wywołuje on dodatkowo bioregenerację, czyli powoduje proliferację nowych fibroblastów, które również będą syntetyzowały nowe włókna kolagenowe, dzięki czemu preparat będzie wykazywał wysoką skuteczność bez względu na wiek pacjenta. Może być on stosowany profilaktycznie u młodych osób

DERMATOLOGIA i Kosmetologia

praktyczna



W każdym numerze piszemy m.in. o:

- etiopatogenezie / leczeniu / pielęgnacji ■ starzeniu / fotostarzeniu
- toksynie botulinowej ■ nieinwazyjnych / mało-inwazyjnych technikach zabiegowych ■ dermatochirurgii ■ laserach i IPL w dermatologii
- fotodermatologii i fototerapii ■ psychodermatologii

Nie przeocz żadnego z nich!

Tylko
zamówienie
prenumeraty
gwarantuje
otrzymanie
każdego
numeru

roczna
prenumerata
tylko 90 zł

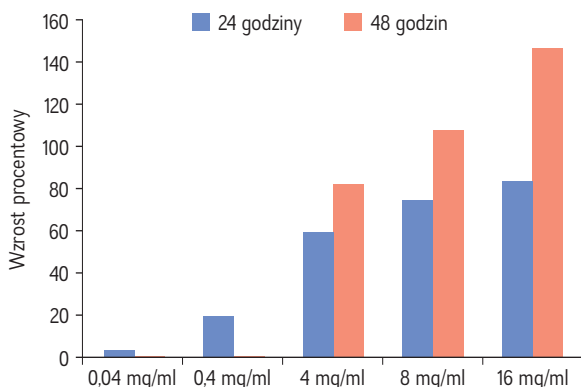
Prenumeratę można zamówić wpłacając należność (90 zł) na konto redakcji w banku, na pocztce:

Medical Publishing House Sp. z o.o., 02-384 Warszawa, ul. Włodarzewska 57d/10,

Nr konta w BPH Warszawa 88 1060 0076 0000 3200 0112 5097 lub na stronie www.medph.pl

W sprawie prenumeraty prosimy kontaktować się telefonicznie: 22 824 02 68 lub mailem: redakcja@medph.pl

RYC. 1



Wzrost procentowy naturalnej syntezy kolagenu u pacjentów po 24 i 48 godzinach od iniekcji kolagenu heterologicznego.

Wg. powyższego schematu wzrost poziomu nowo syntetyzowanego kolagenu w komórkach zależy od stężenia heterologicznego kolagenu stosowanego w warunkach *in vitro*.

chroniąc je przed powstawaniem deficytów kolagenowych i będzie zapobiegał powstawaniu zmarszczek. Natomiast u pacjentów z nawet bardzo zaawansowanym problemem wiotkiej, cienkiej i pomarszczonej skóry będzie skutecznie ją ujędrniał i zagęszczał. Ta cecha preparatu będzie powodowała, że idealnym wskazaniem do tego zabiegu będą pacjenci, którzy borykają się z cienką, wiotką skórą, ale nie chcą zwiększenia objętości twarzy. Chcą uzyskać naturalny i dyskretny efekt skóry naprężonej, jędrnej, grubszej i gęściejszej oraz chcą pozbyć się wiotkości i drobnych zmarszczek wokół oczu, ust, szyi, dekolту, rąk oraz w dowolnej okolicy ciała. W większości w tych okolicach, gdzie wcześniej wymienione preparaty były niezalecane z powodu możliwości powstawania grudek.

Atelokolagen nie utrzymuje się w skórze, jak wyżej wymienione preparaty przez okres kilku tygodni, czy też miesięcy, lecz zostaje on całkowicie bioresorbowany w ciągu 72 godzin, co w znaczny sposób zwiększa profil jego bezpieczeństwa. Całkowita biochłaniałość atelokolagenu Linerase potwierdzona w obrazie histopatologicznym w okresie 3 dni od aplikacji eliminuje ponadto ryzyko powstawania „zwłóknień”, jakie powinniśmy rozważyć w przypadku niektórych długo utrzymujących się w tkankach implantów.

Linerase to liofilizowany koński kolagen typu I, który jest pozyskiwany i oczyszczany bez użycia enzymów proteolitycznych, co znacząco wpływa na jego jakość (brak degradacji struktur białkowych). Dzięki tej opatentowanej metodzie otrzymywania nie musi być on stabilizowany poprzez proces sieciowania. Dzięki temu zachowuje bardzo wysoką bioaktywność. Zawiesinę przygotowujemy tuż przed zabiegiem dodając 5 ml soli fizjologicznej do fiołki zawierającej 100 mg kolagenu. Delikatnie mieszamy przez 1-3 minuty. Sama technika zabiegu atelokolagenem jest

małoinwazyjna, przypomina tradycyjną mezoterapię. Iniekcje są wykonywane co 1,5-2 cm igłą o średnicy 30G i długości 4-12 mm bezpośrednio do skóry właściwej. Podczas wkłucia nie podajemy więcej niż 0,05-0,1 ml preparatu na punkt. Większa ilość lub zmniejszenie odstępów pomiędzy wkłuciami może skutkować zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych o około 20%, nie zwiększając skuteczności zabiegu. Zazwyczaj 1 fiołka preparatu 5 ml wykorzystywana jest na obszar twarzy, szyi, dekolту oraz grzbietowej powierzchni rąk. Przeciwwskazaniami do zabiegu są stany zapalne w miejscu planowanego zabiegu, czynne infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, choroba nowotworowa, choroby autoimmunologiczne, ciąża, laktacja, aktywna infekcja *Herpes*, uczulenie na atelokolagen zawarty w preparacie, zaburzenia psychiczne.

Reasumując, podczas zabiegu Linerase aplikujemy kolagen typu I, którego w skórze prawidłowy poziom powinien utrzymywać się w wysokości 80%. Ten typ kolagenu odpowiedzialny jest za włóknistą podporę skóry. W wyniku zachodzących w skórze po podaniu preparatu z atelokolagenem Linerase przemian tworzy się kolagen typu III, którego prawidłowy poziom w skórze powinien wynosić ok. 20%. Ten rodzaj kolagenu opłata kolagen typu I odpowiadając za jego ułożenie i sprężystość. Efektem działania Linerase jest biorewitalizacja skóry i tkanki łącznej. Poza jej odbudowę i regenerację, dzięki optymalizacji warunków do stymulacji nowego kolagenu, dochodzi do neoangiogenezy. Widocznym efektem jest zwiększenie gęstości, ujędrnienie i poprawa struktury skóry, spłycenie blizn czy szybsze gojenie.

Preparat Linerase jest wyrobem medycznym III klasy CE. Pełna terapia obejmuje 4 zabiegi wykonywane co 2-4 tygodnie. Dla utrzymania efektu można wykonać 1 zabieg co 3 miesiące.

Możliwe reakcje skóry po podaniu preparatu to: obrzęk, zaczerwienienie, swędzenie i niewielka bolesność miejsca poddanego zabiegowi (mogą one utrzymywać się od kilku godzin do kilku dni), zasinienia w miejscu wkłuć, stwardnienia i guzki w przypadku nieprawidłowego, tzn. zbyt płytkiego podania preparatu, które ustępują samoistnie w czasie ok. 14 dni.

Badania kliniczne potwierdzające skuteczność atelokolagenu

Istnieje obszerna bibliografia potwierdzająca biostymulujące i bioregenerujące działanie atelokolagenu na tkanki. Najwięcej badań przeprowadzono wprawdzie w ortopedii, gdzie atelokolagen odnajduje swoje zastosowanie jako substancja wspomagająca i istotnie przyspieszająca gojenie nawet dużych ubytków kostno-chrzęstnych, ale publikacje omawiają również jego wykorzystanie i w innych obszarach. Zebrane doniesienia wskazują na to, że jest to w chwili obecnej jedyny nośnik, który może być wykorzystywany *in vivo* bez żadnego ryzyka, dlatego też wiąże się z nim duże nadzieje w terapii genowej.

Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atelokolagenu Linerase przeprowadzone przez prof. A. Corbo na grupie 321 pacjentów (317 kobiet oraz 4 mężczyzn w wieku 35-65 lat) wskazują na szereg korzystnych efektów podawania atelokolagenu:

- u 319 pacjentów poprawie uległa tekstura skóry,
- w 314 przypadkach zwiększyła się gęstość skóry,
- u 303 pacjentów uzyskano zdecydowane rozjaśnienie skóry,
- w 299 przypadkach zaobserwowano wzrost nawilżenia skóry.

Zarówno wysoka skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa działania atelokolagenu Linerase w zabiegach medycyny anti-aging sprawiają, iż badania w tym zakresie wciąż trwają i nadal poszukuje się nowych zastosowań i wskazań jak np.: w stomatologii problem cofających się dziąseł. Doniesienia są bardzo obiecujące. Dotyczą one również leczenia blizn o różnej etiopatogenezie, rozstępów i innych ubytków tkanki.

Na podstawie doświadczeń własnych obserwuję, że wszyscy pacjenci, u których została wykonana seria 4 zabiegów atelokolagenem Linerase, zauważyli poprawę gęstości, napięcia, jakości i tekstury skóry oraz spłylenie zmarszczek. U większości osób korzystna zmiana była widoczna już po drugim, a czasem nawet pierwszym zabiegu, a efekt narastał po kolejnych sesjach. Sporadycznie, ale zdarzyło się również, że pacjenci zareagowali na terapię dopiero po wykonaniu ostatniego, czwartego zabiegu atelokolagenem Linerase. Najszybsze efekty były widoczne na obszarach, gdzie skóra jest najcieńsza, zwłaszcza w okolicy oczu, ust, na szyi i dekolcie. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że terapia okazała się skuteczna u pacjentów w każdym wieku, nawet w przypadku zaawansowanego procesu starzenia się skóry. Jednak profilaktycznie zabiegi bioregeneracji i biostymulacji powinno się wykonywać już od 30 r.ż., lub nawet wcześniej, zwłaszcza u osób palących, narażonych na stres i UV. Jest to pewnego rodzaju inwestycja w przyszłość, gdyż młodsza skóra ma większe możliwości regeneracji i zsyntetyzuje więcej kolagenu.

Na podstawie moich obserwacji oraz stopnia zadowolenia pacjentów można powiedzieć, że jest to skuteczny zabieg biostymulacji i bioregeneracji skóry. Istotne dla mnie jest to, że mimo podawania obcego gatunkowo białka (atelokolagenu) ryzyko alergii jest bardzo niskie, a profil bezpieczeństwa preparatu wysoki.

Podsumowanie

Obserwowany, bardzo dynamiczny rozwój medycyny przeciwstarzeniowej niesie ze sobą bardzo wiele korzyści i nowych możliwości terapeutycznych, ale również stanowi ogromne zagrożenie. Lekarz musi wykazać się bardzo dużą wiedzą i doświadczeniem, aby z tak bogatego portfolio oferowanych terapii i zabiegów wybrać te najwyższej jakości, bezpieczne i pozwalające wyeksponować naturalne piękno swoich pacjentów. Powinniśmy być przewodnikami i mentorami, którzy poprowadzą i nakierują często zagubionego pacjenta trafiającego

do naszego gabinetu. Efekty, jakie chcemy obserwować u naszych pacjentów powinny być naturalne i pojawiać się stopniowo, a nie spektakularnie i natychmiast.

Właśnie dlatego uważam, że grupa preparatów należących do kategorii *stymulatorów tkankowych* zasługuje na szczególną uwagę i powinniśmy coraz częściej do niej sięgać, proponując naszym pacjentom indywidualnie dopasowany do ich potrzeb preparat. Bardzo cieszy mnie duża różnorodność produktów znajdujących się w tej grupie. Pozwala nam to uzyskać różnorodne efekty jak np.: po zastosowaniu preparatów (kwasu L-polimlekowego, hydroksypatyty wapnia oraz polikaprolaktonu) poza stymulacją tkankową uzyskamy efekt wypełnienia tkanek (bruzd i zmarszczek) i przywrócimy im objętość, gdyż są to implanty, które utrzymują się w skórze od kilku do kilkunastu miesięcy, a wraz z ich powolną resorpcją produkowany jest nowy kolagen. Implanty te (wypełniacze) powodują zatem zarówno odtworzenie objętości, jak również uzupełnienie i skorygowanie bruzd i zagłębień. Wyjątkiem jest tu kwas L-polimlekowy, który przywraca objętość, lecz na efekt ten należy poczekać kilka miesięcy. Nie jest on natychmiastowy, jak w przypadku hydroksypatyty wapnia oraz polikaprolaktonu. U pacjentów, u których niepożądany byłby wzrost objętości twarzy, a istnieje jedynie konieczność przywrócenia gęstości i sprężystości skóry stosujemy natomiast bioaktywny atelokolagen Linerase, który odbuduje i zregeneruje skórę nie powodując efektu augmentacji.

Różnorodność w tej kategorii preparatów pozwala nam również dobrać najskuteczniejszą terapię w zależności od obszarów jakie chcemy korygować. I tak hydroksypatyty wapnia zazwyczaj stosujemy w celu zwiększenia objętości i wypełnienia tkanek zgodnie z rejestracją w okolicy twarzy oraz powierzchni grzbietowej rąk, podczas gdy kwas L-polimlekowy zgodnie z rejestracją powinien być stosowany do augmentacji dolnej części twarzy. Polikaprolakton zgodnie z zaleceniami producenta pozwala zwiększać objętość zarówno w okolicy twarzy, szyi, dekoltu, jak i grzbietów rąk. W tych samych okolicach stosujemy atelokolagen Linerase, który jednak nie zwiększy objętości, a jedynie odbuduje, zregeneruje, zagęści i ujędrni skórę na tym obszarze twarzy i ciała.

Bogaty asortyment produktów należących do kategorii induktorów tkankowych sprawia, że będziemy po nie sięgać w bardzo wielu wskazaniach z jakimi będą się do nas zgłaszali pacjenci, w tym między innymi 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 poduszczek tłuszczowych na policzkach;
- liniami marionetki;
- opadającą okolicą podjarzmową;
- wymagających korekty kształtu nosa, brody.

Często w naszej praktyce lekarskiej jesteśmy zobligowani do wykazania się wyjątkową stanowczością i asertywnością wobec pacjenta odmawiając mu wykonania jakiegś

procedury. Konieczne jest, abyśmy wciąż dokształcali się poprzez uczestnictwo w kongresach, kursach, szkoleniach oraz wymieniali się doświadczeniami nie tylko chwając się sukcesami, ale również przekazując wiedzę na temat niepowodzeń.

Zabiegi medycyny estetycznej opierające swoje działanie o intensywną bioregenerację i biostymulację, wspierane preparatami o jak największym stopniu biozgodności powinny odgrywać kluczową rolę zarówno w profilaktyce, jak i niwelowaniu już powstałych oznak starzenia się skóry. Stymulacja produkcji kolagenu, tak istotna w przypadku

profilaktyki anti-aging, jest najbardziej efektywna do momentu, kiedy właściwie funkcjonuje układ hormonalny. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których po wejściu w okres menopauzalny może gwałtownie obniżyć się poziom hormonów, a tym samym zahamować naturalną stymulację produkcji tego składnika.



Dr Kinga Nicer, specjalista II stopnia dermatologii i wenerologii, Dermatochirurgia Estetyczna i Laserowa Kinga & Arkadiusz Nicer, ul. Dekabrystów 33, paw.42, 42-200 Częstochowa, www.nicer.pl

Piśmiennictwo

- Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J Biomed Mater Res* 1993;27:1135-48.
- Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg* 2005;31(11 Pt 2):1511-8.
- Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Shah A, Patnaik R. Injectable poly-L-lactic acid: 3 years of aesthetic experience. *Dermatol Surg* 2009;35(Suppl 1):344-9.
- Levy RM, Redbord KP, Hanke CW. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: a prospective 3-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:923-33.
- Sculptra Aesthetic [package insert]. Dermik Laboratories, a business of Sanofi-Aventis U.S. LLC: Bridgewater, NJ, 2012.
- Cutright DE, Hunsuck EE. Tissue reaction to the biodegradable poly-L-lactic acid suture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971;31:134-9.
- Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Poly-L-lactic acid for surgical implants. *Arch Surg* 1966;93:839-43.
- Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic, and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6: 223.
- Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immuno-histochemical analysis. *Dermatol Surg* 2008; 34 (Suppl 1): S64-7.
- Marmur E, Green L, Busso M. Controlled, randomized study of pain levels in subjects treated with calcium hydroxylapatite pre-mixed with lidocaine for correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2010; 36: 309-15.
- Graivier MH, Bass LS, Busso M et al. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120 (6 Suppl): 55S-66S.
- Sadick N, Katz BE, Roy D. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. *Dermatol Surg* 2007; 33: S122-7.
- Tzikas TL. A 52-month summary of results using calcium hydroxylapatite for facial soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2008; 34 (Suppl 1): S9-15.
- Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: longterm safety and efficacy results. *Aesthet Surg J* 2010; 30: 235-8.
- Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomater*. 2000, 21, 2335-2346.
- Gunallake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur. Cells Mater.*, 2003, 5, 1-16.
- Hutmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymer and devices for GTR and GBR applications. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 1996, 11, 667-678.
- Shina VR, Bansal K, Kaushik R, Kumria R, Trehan A. Poly-ε-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Intern. J. Pharmaceutics*, 2004, 278, 1-23
- Pi CG, Chasalow Fi, Hibionada DM, Klimas DM, Schindler A. Aliphatic polyesters I The degradation of poly (ε-caprolactone) in vivo. *J. Appl. Polym. Sci.*, 1981, 26, 3779-3787.
- Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F, Schindler A, Pi CG. The intracellular degradation of poly(ε-caprolactone). *J. Biomed. Mater. Res*, 1985, 19, 437-444.
- Pi CG. Poly (ε-caprolactone) and its copolymers. In: Chassin M, Langer R, editors. *Biodegradable polymers as drug delivery systems*. New York: Dekker: 1990. p. 71-119.
- Chen DR, Bei JZ, Wang SG, Polycaprolactone microparticles and their biodegradation. *Polymer Degradation and Stability*, 2000, 67, 455-459.
- Pi CP, Gu Z. Modification of the rates of chain cleavage of poly(ε-caprolactone) and related polyesters in the solid state. *J. Contr. Rel.*, 1987, 4, 283-292.
- Badylak S.F. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2002., 13, 377-383.
- Żelaszczyk D, Waszkiewicz A., Marona H., Kolagen – struktura oraz zastosowanie w kosmetologii oraz medycynie estetycznej. *Estetol Med. Kosmetol* 2012., 2 (1), 14-20.
- Stone K.R., Steadman J.R., Rodkey W.G., Li S.T., Regeneration of meniscal cartilage with use collagen scaffold. *Analysis of primary data*, *J. Bone Joint Surg. Am.* 1997., 79, 1770-1777.
- Quan T., Qin Z., Xia W., Shao Y, Voorhees JJ., Fisher GJ., Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2009; 14 (1): 20-4.
- Lamperle G., Sadick N.S., Knapp Tr., Lemperle S.M., ArteFill Permanent Injectable for Soft Tissue Augmentation: II. Indications and Applications. *Aest Plast Surg* 2010; 34 (3): 275-80.
- Monstrey S.J., Pitaru S., Hamdi M., Van Landuyt K., Bloneel P., Shiri J., Goldlust A., Shoshani D., A two-stage phase I trial of Evolence30 collagen for soft-tissue contour correction. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120 (1): 303-11.
- Charriere G., Bejot M., Schnitzler L., Ville G., Hartmann D.J., Reactions to bovine collagen implant – clinical and immunological study in 705 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989., 21: 1203-1208
- Sano A., Hojo T., Maeda M., Fujioka K., Protein release from collagen matrices. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 1998., 31: 247-266.
- Ochi M., Uchio Y., Kawasakiv K., Wakitani S., Iwasa J., Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in treatment of cartilage defect of the knee. *J. Bone Joint Surg.*, 2002., 84: 571-578.
- Gavenis K., Schmidt-Rohlfing B., Mueller-Rath R., Andereya S., Schneider U., In vitro comparison of six different matrix systems for the cultivation of human chondrocytes. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, 2006., 42: 159-167.
- Kenichi K., Mitsuho O., Yuji U., Sokichi M., Masahiko M., Masatoshi T., Junji I., Repair of articular cartilage defects with cultured chondrocytes in Atelocollagen gel – Comparison with cultured chondrocytes in suspension. Department of Orthopaedics, Shimane Medical University, 89-1 Enya-cho, Izumo-shi, Shiman-ken 693-8501, Japan.
- Maehara H., Sotome S., Toshitaka Y., Torigoe I., Kawasaki Y., Sugata Y., Yuasa M., Hirano M., Mochizuki N., Kikuchi M., Shinomiya K., Okawa A., Repair of Large Osteochondral Defects in Rabbits Using Porous Hydroxyapatite/Collagen and Fibroblast Growth Factor-2. *Inc. J Orthop Res*, 28:677-686, 2010.
- Masaki N., MD; Masayuki I., PhD; Shingo N. PhD; Hiroshi M., PhD, MD; Yanagibayashi S., MD; Kanatani Y., PhD, MD; Hattori H., PhD; Takase B., PhD, MD; Ishizuka T., MD; Kishimoto S., DVM; Amano Y., BS; Yamamoto N., PhD, MD, Azuma R., MD; Kiyosawa T., PhD, MD, Enhanced healing of

mitomycin C – treated wounds in rats using inbred adipose tissue – derived stromal cells within an atelocollagen matrix, 2007, 120: 121-127

37. Sakai D., Mochida J., Yamamoto Y., Nomura T., Okuma M., Nishimura K., Nakai T., Ando K., Hotta T., Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration, Department of Orthopaedic Surgery, Functional Reconstruction Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-1193. Japan., Center for Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan, 2003; 3531-3541

38. Park J.Ch., Hwang Y.S., Lee J.E., Dong Park K., Matsumura K., Hyu Hyon S., Suh H., Type I atelocollagen grafting onto ozone-treated polyurethane films. Cell attachment, proliferation, and collagen

synthesis, Department of Medical Engineering, Yonsei University Collage of Medicine, 134, Shinchon- dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-752, Korea., Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology, 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea; Institute for Frontier Medical Science, Kyoto University, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606- 8507, Japan.

39. Wysocki T., Sacewicz I., Wiktorska M., Niewiarowska J., Atelokolagen jako potencjalny nośnik terapeutyków, Katedra i Zakład Biofizyki Molekularnej i Medycznej, wyd. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, red. zbiorowa, 2007;61:646-654

40. Giuliani M., red. Tze-Liong M., Use of Probiotics for Dermal Application. Collagen, [w:] Probiotics: Biology, Genetics and Health Aspects, Microbiology Monographs, Springer London, NY 2011., 222-231.

DERMATOLOGIA i Kosmetologia

praktyczna

**Poinformuj
swoich
pacjentów**

Zapraszamy do naszego Kącika Pacjenta na stronę:
http://medph.pl/kacik_pacjenta.php
Praktyczne porady przygotowane przez polskich specjalistów