

Рафаэль ЗАМБРАНО (Rafael ZAMBRANO)

доктор медицины

Виктор Гарсиа ГЕВАРА (Victor Garcia GUEVARA)

доктор медицины

Фернандо БУФФАРД (Fernando BOUFFARD)

доктор философии

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СРЕДСТВА M.E.LINE® DARK CIRCLES ПРИ КОРРЕКЦИИ ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ

Периорбитальная гиперпигментация (гиперпигментация кожи век, периорбитальный меланоз, темные круги под глазами, нарушение пигментации в области глаз, идиопатическая кожная гиперхромия в области глаз) – распространенная проблема, встречающаяся в практике врача эстетической медицины и заметно влияющая на эмоциональное состояние и качество жизни пациентов [1]. Такая гиперпигментация отмечается у женщин и мужчин самого разного возраста и этнического происхождения. Кроме того, проблему усугубляет процесс старения, при котором важную роль играют атония кожи и изменения в распределении подкожного жира.

К сожалению, научных данных о клинических характеристиках и патогенезе, который, возможно, включает экзогенные и эндогенные факторы, недостаточно. К причинам периорбитальной гиперпигментации относятся наследственная предрасположенность [2], чрезмерное отложение меланина [3], поствоспалительная гиперпигментация, вторичная по отношению к атопическому и аллергическому контактному дерматиту [4], отек в периорбитальной области, чрезмерная васкуляризация [5], темные впадины под глазами из-за атонии кожи и глубокой слезной борозды вследствие процесса старения [6].

Гиперпигментация присутствует и при таких состояниях, как дермальный меланозитоз. В некоторых случаях гиперпигментация усугубляется отеком нижних век из-за орбитального жира [7]. Припухшие нижние веки

создают эффект затемнения и ухудшают внешний вид. К другим причинам дермального меланозитоза относятся чрезмерная инсоляция и прием лекарств. При атопическом или аллергическом контактном дерматите темные круги под глазами появляются как поствоспалительная гиперпигментация из-за расчесывания периорбитальной области.

Темные круги также могут быть следствием тонкой и полупрозрачной кожи нижнего века, которая покрывает круговую мышцу глаза и сквозь которую видны подкожные вены или внутримышечные сосуды. Обычно при этом все нижнее веко приобретает фиолетовый оттенок.

Huang с соавт. предложил классификацию, основанную на клинической картине гиперпигментации и сосудистой сети [8]. Согласно оценке клинического проявления, периорбитальную гиперпигментацию делят на пигментную (коричневый цвет), сосудистую (синий/розовый/фиолетовый цвет), структурную (цвет кожи) и смешанную. Смешанная гиперпигментация включает четыре подтипа: сосудисто-пигментную (VP), структурно-пигментную (SP), структурно-сосудистую (SV) и сочетание трех подтипов.

При пигментной гиперпигментации (P) кожа под глазами приобретает коричневый оттенок, при сосудистой (V) – синий, розовый или фиолетовый оттенок с периорбитальным отеком или без него, при структурной (S) поверхностные анатомические структуры лица образуют «затенения», включая темные круги под глазами, блефароптоз и сокращение жировой ткани с вы-

ступанием костей. При смешанной гиперпигментации (M) сочетаются два или три описанных вида. Такая классификация поможет подобрать способ коррекции на основании диагноза, поскольку разные виды гиперпигментации требуют разных методов коррекции.

Существуют различные подходы к коррекции этой проблемы, один из которых заключается в использовании наружных средств и средств для химической микроэкзфолиации. Наружные средства содержат депигментирующие ингредиенты, которые ингибируют активность тирозиназы, подавляют синтез ДНК гиперактивных меланоцитов, снижают содержание меланина в эпидермисе и приводят к его утолщению.

Еще один ключевой ингредиент – ретиноиды, которые уменьшают пигментацию за счет ингибирования транскрипции гена тирозиназы, что также приводит к значительному утолщению зернистого слоя эпидермиса. К другим веществам, используемым в качестве депигментирующих, относятся азелаиновая, койевая, транексамовая, аскорбиновая кислоты, которые повышают эффективность процедуры и сокращают риск побочных эффектов.

В данном исследовании оценивали эффективность и безопасность нового метода коррекции, заключающегося в выполнении контролируемого химического микроотшелушивания и применении наружного средства M.E.Line® Dark Circle (Laboratorio Innoaesthetics SL, Барселона, Испания). Такое сочетание повышает эффективность

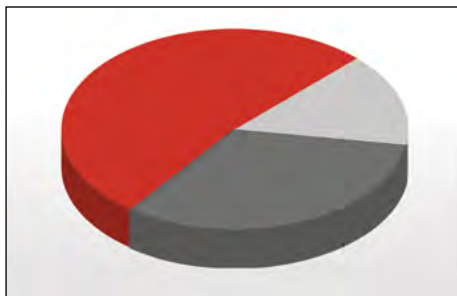


РИС. 1. Распределение пациентов на основе фототипа кожи по Фитцпатрику:

■ – фототип II, ■ – фототип III,
■ – фототип IV

действия без необходимости увеличивать концентрацию активных ингредиентов, а значит, риск побочных эффектов минимален.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 30 женщин и 10 мужчин в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст 35 лет) с подглазничной гиперпигментацией и фототипами кожи II–IV по Фитцпатрику (рис. 1). Двадцать два пациента сообщили о наличии темных кругов в семейном анамнезе (55%). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. У каждого пациента был собран подробный анамнез; в некоторых случаях выполняли клинические обследования и анализы крови.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Добровольность.
- Возраст 25–45 лет.
- Наличие темных кругов под глазами.
- Отсутствие коррекции темных кругов в течение последних 6 месяцев.
- Отсутствие какого-либо косметологического или эстетического вмешательства в периорбитальной области.
- Отсутствие таких признаков возрастных анатомических изменений, как темные круги, связанные с жировыми грыжами или глубокой слезной бороздой.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- Врожденные аномалии век или любое другое анатомическое отклонение.
- Заболевания роговицы.
- Множественные рубцы.
- Аллергические реакции в анамнезе.
- Психические нарушения, препятствующие проведению процедуры.
- Любые произвольные движения век.
- Дерматологические заболевания.
- Беременность или лактация.

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов по степени тяжести гиперпигментации на основе фототипа кожи по Фитцпатрику

		Слабая	Умеренная	Тяжелая
Количество пациентов	Фототип кожи II	4	2	0
	Фототип кожи III	9	7	5
	Фототип кожи IV	8	4	1
В процентах	Фототип кожи II	10	5	0
	Фототип кожи III	22,5	17,5	12,5
	Фототип кожи IV	20	10	2,5

ТАБЛИЦА 2. Шкала оценки улучшений после проведенной процедуры

Оценка	Описание
Ухудшение	Более интенсивный цвет, поствоспалительная гиперпигментация
Отсутствие изменений	Заметных улучшений нет
Плохо	Улучшение до 25%
Удовлетворительно	Улучшение 26–50%
Хорошо	Улучшение 51–75%
Отлично	Улучшение 76% или более

ТАБЛИЦА 3. Шкала степени удовлетворенности пациентов коррекцией с помощью протокола M.E.Line® Dark Circles

Оценка	Описание
Полностью удовлетворен	Полностью удовлетворен коррекцией
Частично удовлетворен	Удовлетворен, но ожидал более выраженного результата
Не удовлетворен	Не заметил никаких изменений в процессе коррекции

- Повышенная чувствительность к компонентам используемых средств.

До и после процедуры делали цифровые фотографии. До начала исследования у каждого пациента определяли степень тяжести гиперпигментации. Согласно классификации Huang с соавт., у 45% пациентов отмечалась пигментная, а у 55% – смешанная сосудисто-пигментная гиперпигментация. Как указано в критериях исключения, пациентов со структурной гиперпигментацией (связанной с возрастными изменениями) в исследование не включали. Интенсивность периорбитальной гиперпигментации оценивали как легкую, умеренную или тяжелую. Для этого сравнивали цвет кожи периорбитальной области с естественным цветом окружающей кожи по шкале Фитцпатрика. У 52,5% пациентов отмечались легкие темные круги, у 32,5% – умеренные, а у 15% – тяжелые.

Процедуру микроэксфолиации выполняли с помощью системы **01 M.E.Line® Dark Circles** (Laboratorio Innoaesthetics, Барселона, Испания), содержащей два средства – Этап 1 и Этап 2. Активные компоненты средства Этап 1 – производные уксусной кислоты и молочная кислота, средства Этап 2 – витамин А, аскорбиновая и фитиновая кислоты. Оба средства выпускаются в виде раствора.

ПРОЦЕДУРА

- Отметьте обрабатываемый участок.
 - Очистите и обезжирьте кожу.

- Ватными аппликаторами нанесите три слоя средства Этап 1 с интервалом 30 секунд между каждым слоем. Во время нанесения средства пациент должен закрыть глаза.

- Затем нанесите два слоя раствора Этап 2, оставив каждый слой для воздействия на 15 минут.

- Промойте обработанный участок водой и нанесите солнцезащитное средство.

Процедуры выполняли каждые 2 недели. Каждому пациенту было проведено 4 процедуры.

Пациентам рекомендовали избегать прямых солнечных лучей, перед выходом из дома наносить солнцезащитное средство с SPF 50+ и носить солнцезащитные очки. Дома пациенты должны были использовать **02 M.E.Line® Dark Circles** (Laboratorio Innoaesthetics, Барселона, Испания). Средство гелеобразной консистенции содержит ингредиенты, улучшающие микроциркуляцию, такие как иглица колючая (*Ruscus aculeatus*), донник лекарственный (*Melilotus officinalis*), флавоноиды и процианидины, а также депигментирующие ингредиенты – альфа-арбутин, транексамовую и койевую кислоты. Средство начинают применять через 2 дня после профессиональной процедуры и наносят на обработанную область по вечерам. За 24 часа до следующей процедуры использование средства следует прекратить. Улучшения оценивали по шкале (табл. 2).

Кроме того, пациенты оценивали изменения по субъективной шкале (табл. 3). ▷

ТАБЛИЦА 4. Оценка результатов применения протокола M.E.Line® Dark Circles для коррекции темных кругов

Степень тяжести «темных кругов» при коже с различным фототипом						
Фототип II						
	Ухудшение	Отсутствие изменений	Плохо	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
30 дней	0	2 (05,00%)	1 (02,50%)	3 (07,50%)	0	0
60 дней	0	0	0	3 (07,50%)	1 (02,50%)	2 (05,00%)
90 дней	0	0	0	1 (02,50%)	3 (07,50%)	2 (05,00%)
120 дней	0	0	0	1 (02,50%)	3 (07,50%)	2 (05,00%)
Фототип III						
	Ухудшение	Отсутствие изменений	Плохо	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
30 дней	0	4 (10,00%)	9 (22,50%)	8 (20,00%)	0	0
60 дней	0	0	6 (15,00%)	7 (17,50%)	6 (15,00%)	2 (05,00%)
90 дней	0	0	2 (05,00%)	7 (17,50%)	9 (22,50%)	3 (07,50%)
120 дней	0	0	2 (05,00%)	7 (17,50%)	9 (22,50%)	3 (07,50%)
Фототип IV						
	Ухудшение	Отсутствие изменений	Плохо	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
30 дней	0	4 (10,00%)	7 (17,50%)	2 (05,00%)	0	0
60 дней	0	2 (05,00%)	6 (15,00%)	3 (07,50%)	2 (05,00%)	0
90 дней	0	1 (02,50%)	3 (07,50%)	5 (12,50%)	4 (10,00%)	0
120 дней	0	1 (02,50%)	0	0	4 (10,00%)	0

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства пациентов отмечалось осветление кожи, которое усиливалось по мере проведения коррекции. Визуальный осмотр пациентов и анализ фотографий показали, что после коррекции ни у одного из пациентов не отмечалось ухудшения.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка эффективности коррекции в течение первых 30 дней показала улучшения у пациентов с фототипами кожи I-III. Степень тяжесть темных кругов изменилась от «плохо» у 42,5% пациентов до «удовлетворительно» у 32,5% пациентов. Однако по завершении коррекции и при оценке через 90 дней значительное улучшение отмечалось у 42,5% пациентов, при этом у 40% пациентов отмечалось хорошее улучшение, а у 12,5% – отличное улучшение. У 32,5%

пациентов значительное улучшение отмечалось всего после одного курса коррекции. При окончательной оценке изменения отсутствовали только у одного пациента (2,5%) с фототипом IV.

Большинство пациентов (77,5%) были очень довольны результатом. Пациентам было предложено оценить клинические результаты и выбрать одну из трех категорий. Результаты приведены на рисунке 2.

Безопасность оценивали по степени переносимости и побочным эффектам. Большинство пациентов отметили хорошую или превосходную переносимость с такими незначительными неприятными ощущениями, как покалывание или легкий зуд во время процедуры. Не наблюдалось значительной эритемы, сыпи или отека. Пациенты отмечали, что зуд был временным, только при нанесении средства, и через несколько минут заметно уменьшился. Наиболее интенсивное отшелушивание отмечалось через 24–48 часов после процедуры.

Результаты исследования показали эффективность протокола в отношении уменьшения гиперпигментации и улучшения общего состояния кожи.

Благодаря хорошим эстетическим результатам при использовании химических пилингов в лечении некоторых дерматологических заболеваний, в течение последних 20 лет они остаются основным методом в арсенале врачей эстетической медицины. В данном исследовании продемонстрировано применение щадящей контролируемой микроэксфолиации, которая позволяет получить отличные результаты при коррекции периорбитальной гиперпигментации. Чтобы добиться эффективной коррекции и избежать возможных нежелательных эффектов, необходимо хорошо понимать свойства и механизмы действия активных ингредиентов.

Уксусная кислота относится к классу карбоновых кислот. Замещением атомов водорода в метильной группе атомами хлора можно получить производные уксусной кислоты, которые используются в эстетической медицине для отшелушивания. Это, например, универсальная и безопасная трихлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота и другие [9], а также хлоруксусная (моноклоруксусная) кислота, которая чаще применяется для устранения бородавок.

Химическое действие карбоновых кислот – денатурация белка. При нанесении на кожу хлорсодержащие карбоновые кислоты приводят к изменениям в эпидермисе и разрушению отложений меланина, сокращая тем самым гиперпигментацию. Кроме того, они способствуют регенерации эпидермиса и дермы за счет синтеза коллагена.

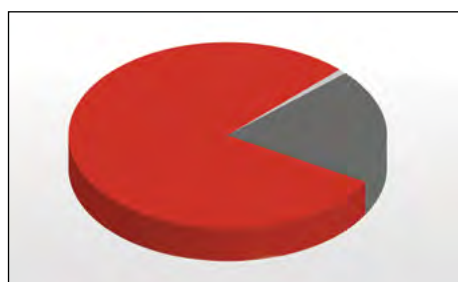


Рис. 2. Результаты оценки степени удовлетворенности пациентов коррекцией по протоколу M.E.Line® Dark Circles:

- – полностью удовлетворен,
- – частично удовлетворен,
- – не удовлетворен

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет идеального метода коррекции гиперпигментации периорбитальной области. Публикаций очень мало, а наиболее распространенные методы направлены на восстановление тканей, а не на коррекцию гиперпигментации. В данном исследовании выполняли коррекцию периорбитальной гиперпигментации (темные круги под глазами) 40 пациентам с помощью протокола, в рамках которого применяли средство для контролируемой микроэксфолиации, содержащее активные ингредиенты в низкой концентрации, и наружные сред-

Производные уксусной кислоты также используются для коррекции эпидермальной и смешанной мелазмы, повышая эффективность других активных ингредиентов, например при сочетанном применении с альфа-гидроксикислотами, способствующими регенерации кожи [10, 11]. При этом не отмечается каких-либо существенных побочных эффектов.

Молочная кислота, одна из альфа-гидроксикислот, оказывает очень поверхностное отшелушивающее действие и входит в состав натурального увлажняющего фактора, а значит, способствует восстановлению и поддержанию кожного барьера и увлажненности кожи [10]. Молочная кислота уменьшает сцепление между корнеоцитами, что приводит к удалению мертвых клеток и стимуляции роста новых клеток в базальном слое [12].

Ретиноиды – производные витамина А, которые воздействуют на множество процессов, сокращая темные круги под глазами. Во-первых, они способствуют синтезу коллагена и реорганизации волокон коллагена, улучшают тургор и качество кожи. Ретиноиды также уменьшают содержание меланина, размер аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума в меланоцитах. Производные витамина А могут повышать экспрессию гена проколлагена I типа, опосредованную ингибированной UV-индукцией белка c-Jun [13]. Это приводит к торможению деградации дермального коллагена и ингибированию активации фактора транскрипции металлопротеиназы [14, 15]. Ретиноиды также уменьшают гиперпигментацию за счет ингибирования активности тирозиназы. Это приводит к снижению синтеза меланина, меньшему переносу меланосом и увеличению элиминации кератиноцитов [16, 17].

Показано, что наружное применение витамина С (аскорбиновой кислоты) уменьшает эритему, вызванную UV-излучением, и сокращает морщины [18, 19]. Витамин С играет важную роль в синтезе коллагена. Показано, что при добавлении в культуру фибробластов кожи человека витамин С стимулирует синтез коллагена [20]. Витамин С также восстанавливает антиоксидантную способность витамина Е [21, 22], гораздо более мощного ингибитора перекисного окисления липидов.

Активные ингредиенты, содержащиеся в средстве для домашнего использова-



ФОТО. До и после проведения процедуры

ния, очень важны: их действие направлено на снижение влияния факторов, способствующих меланиновой пигментации.

Ранее упоминалось о соединении, которое нормализует синтез меланина. Ниацинамид, биологически активная форма витамина В₃, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием [23], уменьшает гиперпигментацию за счет снижения транспорта меланосом в кератиноциты. Результаты наружного применения ниацинамида – улучшение текстуры и тонауса кожи, сокращение мелких морщинок и уменьшение гиперпигментации [24].

Койевая кислота, образующаяся в результате жизнедеятельности плесневых грибов из родов *Aspergillus* и *Penicillium*, ингибирует тирозиназу [25]. Lim с соавт. показали, что добавление койевой кислоты в гель, содержащий 10% гликолевой кислоты и 2% гидрохинона, снижает гиперпигментацию при мелазме [26]. Несмотря на отсутствие официальных исследований, имеются данные о том, что выявлена эффективность койевой кислоты при коррекции периорбитальной гиперпигментации.

Арбутин ингибирует активность тирозиназы, одновременно препятствуя созреванию меланосом. В рандомизированном открытом исследовании Eitam с соавт. показали, что гель, содержащий арбутин, эффективно уменьшает гиперпигментацию при мелазме [27].

Транексамовая кислота – синтетическое производное лизина, ингибирует активность плазмина в кератиноцитах, вызванную UV-излучением, останавливая связывание плазминогена с кератиноцитами и таким образом уменьшая выработку арахидоновой кислоты и простагландина. Последние, как известно, стимулируют активность тирозиназы [28]. Кроме того, считается, что плазмин преобразует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), связанный с межклеточным матриксом, в свободные формы, образующиеся при ангиогенезе. Kim с соавт. обнаружили, что наряду с повышением экспрессии VEGF увеличивается диаметр и количество сосудов в очагах мелазмы по сравнению с участками здоровой кожи [29]. Следовательно, транексамовая кислота может оказывать двойное действие при коррекции гиперпигментации, снижая выработку промеланогенного фактора и уменьшая эритему и васкуляризацию.

Ингредиенты, воздействующие на сосуды, т.е. иглица колючая (*Ruscus aculeatus*), гинкго билоба, троксерутин и донник лекарственный (*Mellilotus officinalis*), активизируют лимфоток и укрепляют сосуды, улучшая их целостность и уменьшая проницаемость. Кроме того, другие исследования показали, что эти ингредиенты поддерживают ▷

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Исследование эффективности и безопасности средства М.Е.Лин[®] Dark Circles при коррекции периорбитальной гиперпигментации

полученный результат. Донник лекарственный оказывает противовоспалительное действие, снижая активность фагоцитов и синтез цитруллина [30]. Гинкго билоба оказывает непосредственное действие на митохондрии, способствуя их антиоксидантному эффекту, поскольку дыхательная цепь митохондрий служит основным источником активных форм кислорода [31, 32].

Таким образом, можно предположить, что процесс депигментации, наблюдаемый во время исследования, обусловлен воздействием на меланиновую гиперпигментацию, на сосуды и изменениями, которые произошли в коже. Никаких выраженных осложнений не наблюдалось, а значит, все средства безопасны при использовании. У большинства пациентов результат коррекции сохранялся как минимум 4–6 месяцев при использовании подходящего солнцезащитного средства. **LNE**

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Rashmi Sarkar, Rashmi Ranjan, Shilpa Garg, Vijay K. Garg, Sidharth Sonthalia, Shivani Bansal. Periorbital hyperpigmentation: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(1):49–55.
- Goodman RM, Belcher RW. Periorbital hyperpigmentation. An overlooked genetic disorder of pigmentation. *Arch Dermatol*. 1969;100(2):169–174.
- Watanabe S, Nakai K, Ohnishi T. Condition known as «dark rings under the eyes» in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-switched ruby laser. *Dermatol Surg*. 2006;32:785–789.
- Sardana K, Rajpal M, Garg V, Mishra D. Periorbital hyperpigmentation mimicking fixed drug eruption: a rare presentation of erythema dyschromicum perstans in a paediatric patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1381–1383.
- Freitag FM, Cestari TF. What causes dark circles under the eyes? *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):211–215.
- Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg*. 2009;35:1163–1171.
- Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):151–157.
- Huang YL, Chang SL, Ma L, et al. Clinical analysis and classification of dark eye circle. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):164–170.
- Haynes, Willam M., ed. (2011). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (92 ne ed.). Boca Raton, FL.
- Kumari R, Thappa DM. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Jul-Aug;76(4):447.
- Soliman MM, Ramadan SA, Bassiouny DA, Abdelmalek M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2007 Jun;6(2):89–94.
- Surabhi Dayal, Priyadarshini Sahu, Vijay Kumar Jain, Sneha Khetri. Clinical efficacy and safety of 20% glycolic peel, 15% lactic peel, and topical 20% vitamin C in constitutional type of periorbital melanosis: a comparative study. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2016 Dec;15(4):367–373.
- Griffiths CE, Russman AN, Majmudar G, et al. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med* 1993;329:530–5.
- Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature* 1996;379:335–9.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997;337:1419–28.
- Kang S. Photoaging and tretinoin. *Dermatol Clin* 1998;16:357–64.
- Orlow SJ, Chakraborty AK, Pawelek JM. Retinoic acid is a potent inhibitor of inducible pigmentation in murine and hamster melanoma cell lines. *J Invest Dermatol*. 1990;16:357–64.
- Humbert PG, Haftek M, Creidi P, et al. Topical ascorbic acid in photoaged skin. *Clinical topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo*. *Exp Dermatol* 2003;12(3):237–44.
- Traikovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(10):1091–8.
- Geesin JC, Darr D, Kaufman R, et al. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblast. *J Invest Dermatol* 1988;90(4):420–4.
- McCay PB. Vitamin E: interaction with free radicals and ascorbate. *Annu Rev Nutr* 1985;5:323–40.
- Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol* 1993;71:725–31.
- Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J Cosmet Dermatol* 2004;3:88–93.
- Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 2005;31(7 Pt 2):860–5.
- Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg*. 1996;22(5):443–447.
- Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999;25(4):282–284.
- Ertam I, Mutlu B, Unal I, et al. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol*. 2008;35(9):570–574.
- Li D, Shi Y, Li M, Liu J, Feng X. Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. *Eur J Dermatol*. 2010;20(3):289–92.
- Kim EH, Kim YC, Lee E-S, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111–6.
- Luminita Plesga-Manea, Alina Elena Parvu, M. Parvu, M. Taamas, R. Buia, M. Puia. Effects of *Meililotus officinalis* on Acute Inflammation. *Phytother. Res*. 2002. 16, 316–319.
- Shi C, Liu J, Wu F, et al. Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. *Int J Mol Sci* 2010;11:107–23.
- Diamond BJ, Bailey MR. Ginkgo biloba indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr Clin N Am* 36 (2013) 73–83.

