

# Zastosowanie kwasu traneksamowego w niwelowaniu melasmy

## *The use of tranexamic acid in mitigating melasma*

### STRESZCZENIE

Melasma (ostuda) to przewlekła, nabyta hipermelanoza skóry, która dotyka ludzi o różnym pochodzeniu etnicznym. Pomimo szerokiej gamy dostępnych terapii, wciąż nie znaleziono panaceum dla melasmy, co motywuje naukowców do kontynuacji badań w tym obszarze.

Celem niniejszego artykułu była analiza wpływu kwasu traneksamowego na melasmę w świetle najnowszych badań naukowych.

Miejscowe stosowanie kwasu traneksamowego na skórę może być mniej skuteczne niż jego przyjmowanie doustne. Jednak dzięki wysokiemu poziomowi bezpieczeństwa, łatwej dostępności oraz możliwości łączenia z innymi metodami leczenia, jest atrakcyjną alternatywą terapeutyczną.

**Słowa kluczowe:** kwas traneksamowy, melasma, redukcja przebarwień, kosmeceutyki, inhibitor plazminy

### ABSTRACT

Melasma (chloasma) is a chronic, acquired hypermelanosis of the skin that affects people of different ethnic backgrounds. Despite the various therapeutic options available, a ideal solution for melasma reduction has still not been found, which motivates scientists to continue research in this area.

This article aimed to analyse the effect of tranexamic acid on melasma in the light of recent scientific research.

The topical use of tranexamic acid may be less effective than its oral administration. Nonetheless, its elevated safety profile, accessibility, and potential for integration with other therapies render it a compelling therapeutic option.

**Keywords:** tranexamic acid, melasma, discoloration reduction, cosmeceuticals, plasmin inhibitor

### WSTĘP

Różnorodność to cenny i piękny aspekt ludzkiej cywilizacji, a jednym z jej najbardziej widocznych przejawów jest różnorodność kolorów skóry. Od jasnej, porcelanowej karnacji osób z celtyckim pochodzeniem, po głębokie, bogate odcienie brązu, powszechne wśród populacji Afryki Subsaharyjskiej, kolor skóry jest wynikiem rozmaitych adaptacji genetycznych, które kształtowały się pod wpływem czynników środowiskowych na przestrzeni pokoleń. Szerokie spektrum odcieni skóry, choć odzwierciedla wyjątkowość ludzi, wprowadza także szereg wyzwań związanych z zaburzeniami pigmentacji, które mogą objawiać się jako hipopigmentacja lub hiperpigmentacja [1]. Pra-

gnienie wyrównanego kolorytu skóry, często uwarunkowane normami kulturowymi i standardami społecznymi, skłania jednostki do poszukiwania rozwiązań tych problemów. Rynek kosmetyczny oferuje wiele produktów na przebarwienia. Kwas azelainowy, salicylowy, glikolowy, mlekowy, witamina C i E czy niacynamid to podstawowe składniki doceniane przez branżę kosmetyczną za swoje właściwości rozjaśniające [2]. Wraz z szybkim postępowaniem badań naukowych, możliwości pielęgnacyjne ewoluują, dzięki czemu stale pojawiają się nowe, innowacyjne alternatywy dla dobrze znanych formuł. Jednym z takich interesujących dodatków jest kwas traneksamowy.

## KWAS TRANEKSAMOWY

Kwas traneksamowy (TXA, *tranexamic acid*), chemicznie znany jak kwas trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylowy (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>), jest syntetycznym analogiem niezbędnego aminokwasu lizyny [3, 4]. Chociaż jego zastosowanie w pielęgnacji skóry jest nowością, kwas traneksamowy ma długą historię w medycynie, gdzie ceniono go przede wszystkim za właściwości antyfibrynolityczne. TXA został po raz pierwszy opisany w 1966 r. Działa na zasadzie hamowania fibrynolizy poprzez zapobieganie konwersji plazminogenu do plazminy biorącej udział w degradacji fibryny, czyli kontroluje i zmniejsza rozpuszczanie hemostatycznej fibryny. Pierwotnie stosowany do leczenia poważnych krwotoków miesiączkowych i poporodowych, lek szybko zyskał uznanie za swój wysoki współczynnik korzyści i zadowalający profil bezpieczeństwa. W efekcie, jego zastosowanie rozszerzyło się na różne dziedziny z zakresu medycyny, w tym chirurgię kardiotorakologiczną, ortopedię i stomatologię, stając się nieocenionym narzędziem w celu zmniejszenia nadmiernej utraty krwi, skutecznie redukując zapotrzebowanie na transfuzję krwi, a tym samym ryzyko zgonu [5]. Wszechstronność TXA nie zatrzymała się na obszarze klinicznym. W ostatnich latach wzbudził zainteresowanie w dermatologii i kosmetologii dzięki swoim imponującym właściwościom, takim jak redukcja stanu zapalnego i przebarwień, szczególnie w przypadku melasmy [6, 7]. Ta właśnie cecha kwasu traneksamowego stanowi główny temat artykułu i zostanie omówiona szczegółowo w dalszych częściach.

## MELASMA – PODSTAWOWE INFORMACJE

Melasma, znana również pod nazwą ostuda, to przewlekła, nabyta hipermelanoza skóry, która dotyka ludzi o różnym pochodzeniu etnicznym, często prowadząc do wyzwania emocjonalnych i psychologicznych ze względu na swoją widoczność. Objawia się nierównomiernymi plamami w kolorach od jasnobrązowego do ciemnobrązowego. W zależności od głębokości melanogenezy rozróżnia się trzy typy melasmy: naskórkowa, skórna i mieszana [8, 9]. Do klinicznej oceny rozległości i nasilenia melasmy służy skala ilościowa określająca nasilenie zmian (MASI, *melasma area and severity index*) która uwzględnia trzy główne aspekty: powierzchnię zmiany, kolor oraz jednorodność pigmentacji. Ocena obejmuje cztery odrębne obszary twarzy: czoło, prawy policzek, lewy policzek oraz brodę, co pozwala na szczegółową analizę dostosowaną do poszczególnych stref anatomicznych [10]. Choć mechanizmy odpowiedzialne za rozwój melasmy nie zostały jeszcze w pełni zrozumiane, istnieje kilka dobrze udokumentowanych czynników, które mogą ją wywoływać. Melasma od dawna jest łączona z nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ultraviolet radiation*). Jednak najnowsze badania wzbogacają dotychczasowy pogląd, wprowadzając szerszy kontekst i nowe perspektywy. Naukowcy odkrywają znaczącą rolę światła niebieskiego (HEV, *high energy visible*

*light*) oraz podczerwonego (IR, *infrared*), w postępie melasmy, zwłaszcza w przypadku ciemniejszych typów skóry (III-V wg skali Fitzpatricka). Oprócz wymienionych czynników związanych z ekspozycją, na rozwój melasmy mogą wpływać także inne aspekty, w tym zmiany hormonalne związane z ciążą lub stosowaniem środków antykoncepcyjnych, stany zapalne skóry, niektóre produkty kosmetyczne, sterydy i leki, które zwiększają wrażliwość na światło słoneczne. Istnieje również wyraźna predyspozycja genetyczna, ponieważ wiele osób zgłasza historię rodzinną tej dermatozy. Jej złożoność podkreśla trudność w leczeniu i potrzebę dostosowania strategii leczenia [8, 9, 11, 12]. Dostępność różnorodnych metod, takich jak zabiegi laserowe, peelingi chemiczne czy miejscowe preparaty, w tym retinoidy, umożliwia skuteczne zmniejszenie widoczności przebarwień. Kluczową rolę odgrywa jednak fotoprotekcja ponieważ filtry przeciwsłoneczne o szerokim spektrum działania są niezbędne nie tylko do zapobiegania dalszej hiperpigmentacji, ale także do zwiększenia skuteczności innych miejscowych metod terapii. Naukowcy wskazują, że pomimo dostępnych metod leczenia, wciąż nie odkryto skutecznego rozwiązania na melasmę. Ten fakt motywuje do dalszych poszukiwań nowych substancji, które mogłyby skutecznie hamować syntezę melaniny [13, 14]. Kwas traneksamowy niedawno zyskał uwagę ze względu na swój potencjał w tym zakresie.

## MECHANIZM DZIAŁANIA KWASU TRANEKSAMOWEGO NA MELASMĘ

Melanina, wytwarzana przez melanocyty znajdujące się w warstwie podstawnej naskórka, jest nieustannie przekazywana do otaczających keratynocytów, odgrywając istotną rolę w procesie pigmentacji skóry. Organizm naturalnie reguluje fizjologiczny proces keratynizacji, aby utrzymać stałą ilość melaniny, co pomaga zachować stabilny kolor skóry. Jednak wskazane powyżej czynniki wyzwalające mogą zakłócić te mechanizmy regulacyjne prowadząc do nadprodukcji melaniny. Zgromadzony nadmiar melaniny w keratynocytach objawia się widocznymi plamami pigmentacyjnymi [15].

Mechanizm działania kwasu traneksamowego (TXA) w leczeniu melasmy obejmuje kilka aspektów. Jednym z najważniejszych jest jego zdolność do hamowania aktywności plazminy, której poziom znacząco wzrasta w keratynocytach pod wpływem promieniowania UV. Zwiększony poziom plazminy może prowadzić do uwalniania mediatorów melanogennych, w tym kwasu arachidonowego i hormonu melanotropowego (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), które stymulują produkcję melaniny. Blokując tę ścieżkę, TXA redukuje sygnały stymulujące, które prowadzą do hiperpigmentacji [9, 16]. Dodatkowo kwas traneksamowy (TXA) hamuje uwalnianie czynników parakrynych, takich jak czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), które zwykle stymulują aktywność melanocytów, ograniczając tym samym syntezę melaniny [17]. Wiadomo również, że w odpo-

wiedzi na uszkodzenia spowodowane promieniowaniem UV, keratynocyty uwalniają naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *Vascular endothelial growth factor*), który promuje angiogenezę, co prowadzi do zwiększonego przepływu krwi i zwiększonej aktywności melanocytów. Proces ten przyczynia się od unaczynienia obserwowanego w melazmie, zaostarczając pigmentację. TXA zyskał zainteresowanie dzięki swojej skuteczności w hamowaniu aktywności czynników angiogennych, takich jak VEGF oraz endotelina-1, co przyczynia się do redukcji pigmentacji [18].

## STATUS PRAWNY TXA

Wykorzystanie TXA może znacznie różnić się w zależności od regulacji prawnych obowiązujących w danym kraju. Zajmuje ważne miejsce w środowisku medycznym, ponieważ jego doustne i dożylnie formy zostały zatwierdzone przez ważne organy regulacyjne, takie jak Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) czy Generalny Kontroler Leków w Indiach (DCGI, *Drug Controller General of India*). W kontekście terapii dermatologicznych, formy te nie uzyskały jednak jeszcze oficjalnego zatwierdzenia [19].

W przypadku produktów do stosowania miejscowego, sytuacja jest mniej rygorystyczna. Zarówno w Europie, jak i in-

nych częściach świata, TXA jest szeroko dostępny i stosowany jako składnik aktywny w formułacjach kosmetycznych, szczególnie w kremach i serum ukierunkowanych na redukcję problemów z pigmentacją, takich jak melasma. TXA został wpisany do bazy danych Komisji Europejskiej (CosIng, *Cosmetic ingredients database*) i jest uznawany przez Europejską Agencję Chemikaliów (ECHA, *European Chemicals Agency*). Rozróżnienie to podkreśla szerszą akceptację związku, nie tylko jako środka farmaceutycznego, ale jako bezpiecznego i skutecznego składnika kosmetycznego [20]. Dopuszczenie do obrotu takich produktów kosmetycznych w UE jest procesem regulowanym przez przepisy prawa unijnego, w tym Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 [21].

## FORMY PODANIA KWASU TRANEKSAMOWEGO I ICH EFEKTYWNOŚĆ

Kwas traneksamowy może być podawany na różne sposoby – doustnie, miejscowo i śródskórnym. Każdy z nich oferuje unikalne korzyści i różne poziomy skuteczności [9]. Tabela 1 przedstawia najważniejsze dowody dotyczące skuteczności terapii z zastosowaniem TXA, oparte na wynikach badań klinicznych. Zawarte dane obejmują szczegółowy opis badań, wyniki terapii oraz czas trwania każdego badania.

Tabela 1 Podsumowanie dowodów klinicznych TXA

Badanie	Projekt badania	Interwencja i inne metody leczenia	Czas trwania badania	Wyniki terapii
<b>Terapia doustna</b>				
<i>Colferai i in. (2019) [22]</i>	Monocentryczne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne	Grupa A otrzymywała 250 mg TXA dwa razy dziennie, a grupa B dwa razy dziennie placebo	12 tygodni	50% pacjentów w grupie A wykazało poprawę melasmy według wszystkich czterech metod oceny, w porównaniu do zaledwie 5,9% pacjentów z grupy B; różnica była istotnie statystyczna ( $p < 0,005$ ); nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych w poszczególnych grupach
<i>Minni i Poojary (2020) [23]</i>	Prospektywne, interwencyjne, jednośrodkowe, potrójnie zaślepienie, randomizowane badanie	Grupa A: TXA (250 mg) i ranitydyna (150 mg) podawane doustnie dwa razy dziennie oraz miejscowy krem złożony z trzech substancji czynnych (0,01% acetonid fluocynolonu, 0,05% tretynoina, 2% hydrochinon) aplikowany raz dziennie; grupa B: tabletki placebo (mleczan wapnia i multiwitamina) i stosowanie kremu	12 tygodni, z kontrolą po 24 tygodniach	65,6% pacjentów w grupie A wykazało wyraźną poprawę (>75% redukcji mMASI), w porównaniu do 27,1% w grupie B; po 24 tygodniach 18,3% pacjentów w grupie TXA doświadczyło nawrotu, podczas gdy w grupie placebo nawrót wystąpił u 64,4%
<i>Basti i in. (2021) [24]</i>	Randomizowane badanie kontrolne	Grupa A: 325 mg doustnego TXA co 12 h + krem potrójnie skojarzony na bazie 0,01% acetonidu fluocynolonu, 0,05% tretynoiny i 4% hydrochinonu; grupa B: krem bez doustnego TXA	8 tygodni	Obie grupy wykazały podobne średnie spadki wyników MASI. Różnica nie była statystycznie istotna ( $p > 0,05$ ). Doustne TXA nie poprawiło znacząco wyników leczenia
<i>Elhamshoushi i in. (2022) [25]</i>	Randomizowane badanie kontrolowane	Grupa A: TXA doustny 250 mg dwa razy dziennie przez 3 miesiące; grupa B: doustny TXA 250 mg dwa razy dziennie przez 3 miesiące + miejscowy krem z 3% hydrochinonem; grupa C: doustny TXA 250 mg dwa razy dziennie przez 3 miesiące + 2 sesje lasera Q-switch ND:YAG co 4 tygodnie	9 miesięcy	Każda grupa wykazała poprawę w wyniku mMASI, przy czym grupa B osiągnęła największą poprawę na poziomie $77,47 \pm 19,07\%$

Badanie	Projekt badania	Interwencja i inne metody leczenia	Czas trwania badania	Wyniki terapii
<b>Terapia śródskórna / mikronakłuwanie</b>				
Zhao i in. (2020) [26]	Badanie kontrolowane typu split-face	Grupa A: cotygodniowe śródskórne podawanie TXA po jednej stronie twarzy; grupa B: cotygodniowe śródskórne podawanie witaminy C po jednej stronie twarzy	8 tygodni	Obie grupy wykazały znaczną redukcję wyników MASI ( $p < 0,05$ ), przy czym nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy grupami ( $p = 0,05$ ); obie formy leczenia były dobrze tolerowane
Kaleem i in. (2020) [27]	Nierandomizowane badanie kliniczne	Mezoterapia TXA w dawce 4 mg/ml na jedną połowę twarzy i 0,9% soli fizjologicznej na drugą połowę twarzy dwa razy w tygodniu	10 miesięcy	Mezoterapia TXA znacząco poprawiła melasmę (wynik H-mMASI spadł z 3,19 do 1,52, $P < 0,05$ ), podczas gdy strona, na której podawano sól fizjologiczną nie wykazała znaczącej zmiany; zaobserwowano tymczasowe skutki uboczne w przypadku obu interwencji; mezoterapia TXA jest skuteczną opcją leczenia melasmy
Meymandi i in. (2020) [28]	Pojedynczo zaślepione, randomizowane badanie kliniczne	Grupa A: mikronakłuwanie + 4% TXA co miesiąc; grupa B: miejscowy 4% krem z hydrochinonem na nos	12 tygodni	W obu grupach zaobserwowano znaczącą poprawę wyniku mMASI, bez istotnej różnicy między grupami ( $p < 0,01$ ); procent satysfakcji pacjentów był istotnie wyższy niż satysfakcja lekarzy w obu grupach leczonych ( $p < 0,01$ )
Karrabi i in. (2021) [29]	Pojedynczo zaślepione, randomizowane badanie kliniczne	Grupa A: krem z 5% cysteaminą nakładany na zmiany melasmatyczne 30 minut przed snem przez 4 miesiące; grupa B: mezoterapia TXA w dawce 0,05 ml (4 mg/ml) co 4 tyg. do 2 mies.	4 miesiące	W obu grupach zaobserwowano poprawę w wynikach mMASI, ale różnica między grupą A i B nie była istotna statystycznie ( $p = 0,952$ )
Tahoun i in. (2022) [30]	Badanie porównawcze typu split-face, z pojedynczą ślepą próbą	Mikronakłuwanie + TXA po prawej stronie twarzy; mikronakłuwanie + witamina C po lewej stronie twarzy	5 dwutygodniowych sesji	Znaczące zmniejszenie MASIMR i MASIML ( $p < 0,001$ ), zmniejszenie liczby ciemnych drobnych granulek ( $p < 0,001$ ), jednorodna pigmentacja ( $p = 0,005$ ) dla obu interwencji
<b>Terapia miejscowa</b>				
Gamea i in. (2020) [31]	Badanie porównawcze	Grupa A: miejscowy krem z 5% TXA dwa razy dziennie; grupa B: miejscowy krem z 5% TXA dwa razy dziennie + śródskórne zastrzyki PRP co 3 tygodnie	12 tygodni	Znaczna poprawa w zmodyfikowanym wyniku MASI w obu grupach; pacjenci z grupy B odnotowali wyraźnie lepsze wyniki i większe zadowolenie, przy czym różnice były statystycznie istotne ( $p = 0,024$ , $p = 0,029$ )
Kauri i in. (2020) [32]	Badanie prospektywne, randomizowane	Mikronakłuwanie po obu stronach + 10% roztwór TXA po jednej stronie twarzy (strona testowa) i woda destylowana po drugiej stronie twarzy (strona kontrolna)	8 tygodni	Poprawa w wyniku mMASI o 65,92% po stronie testowej w porównaniu do 20,75% po stronie kontrolnej
Sahu i in. (2021) [33]	Prospektywne, otwarte, międzyosobnicze, nieślepe, randomizowane badanie	Grupa A: peeling z 30% kwasem glikolowym w odstępach 2-tygodniowych + miejscowy roztwór 5% TXA dwa razy dziennie; grupa B: peeling z 30% kwasem glikolowym	12 tygodni	Średnie wyniki MASI były niższe w grupie A w porównaniu do grupy B, przy czym różnica między nimi była statystycznie nieistotna ( $p = 0,186$ )
Qu i in. (2021) [34]	Randomizowane badanie porównawcze typu split-face	Zastosowanie frakcyjnego lasera CO <sub>2</sub> o małej mocy w połączeniu z miejscowym roztworem TXA	12 tygodni	Istotne zmniejszenie wyniku MASI dla grupy leczonej w porównaniu do wartości wyjściowych ( $p < 0,05$ )
Guo i in. (2024) [35]	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne	Grupa A: esencja TXA z jonoforezą dwa razy; grupa B: leczenie placebo	3 miesiące	Grupa A wykazała znacznie większą poprawę wyniku MASI ( $-0,10 \pm 0,12\%$ ) w porównaniu do grupy B ( $-0,02 \pm 0,09\%$ ), przy czym różnica była statystycznie istotna ( $p < 0,005$ )

Źródło: [22-35]

Choć kolejne badania potwierdzają skuteczność doustnego TXA w redukcji melasmy, jego zastosowanie w tym celu pozostaje niezgodne z przeznaczeniem, ponieważ nie uzyskał aprobaty FDA dla tego konkretnego wskazania. Oznacza to, że nie przeszedł on rygorystycznej oceny regulacyjnej specjalnie pod kątem leczenia stanów hiperpigmentacji. Dlatego, choć wielu lekarzy raportuje pozytywne efekty stosowania doustnego kwasu traneksamowego w leczeniu melasmy, równie ważne jest dokładne rozważenie potencjalnego ryzyka i postawienie bezpieczeństwa pacjenta na pierwszym miejscu. Pracownicy ochrony zdrowia powinni przepisywać TXA z należytą ostrożnością, opierając się na szczegółowej analizie historii medycznej pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem incydentów zakrzepowo-zatorowych, aktualnych stanów zakrzepowych oraz problemów takich jak krwawienia wewnątrzczaszkowe [9].

### Aplikacja doustna

Badania wykazały, że doustny kwas traneksamowy może być skuteczny w leczeniu melasmy, szczególnie w przypadkach ciężkich lub opornych na inne terapie [36-41]. Na skuteczność terapii wpływa nie tyle wysokość dawki co czas trwania leczenia. Zaleca się minimalny cykl trzech miesięcy, aby zaobserwować znaczące rezultaty, chociaż niektórzy pacjenci mogą dostrzec poprawę kolorytu skóry wcześniej. Standardowy schemat terapeutyczny obejmuje zazwyczaj dawkę 500 mg przyjmowaną dwa razy dziennie. Jednak na drodze badań wykazano, że niższe dawki, takie jak 250 mg raz dziennie lub nawet 125 mg raz dziennie, mogą przynieść korzystne efekty. Dodatkowo, zmniejszone dawki mogą służyć jako praktyczne opcje podtrzymujące, aby pomóc zapobiec nawrotowi melasmy po początkowym sukcesie leczenia [41]. Warto zaznaczyć, że w dotychczasowych badaniach odnotowano jedynie, że pacjenci doświadczyli niewielkich, przejściowych skutków ubocznych, tj. nieregularne cykle miesiączkowe, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, zaburzenia snu, ale nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych [36-41].

### Aplikacja miejscowa

Miejscowe kosmeceutyki w postaci maści, kremów, emulsji, serum czy masek w płachcie z TXA zapewniają bezpośrednią metodę dostarczania składnika aktywnego do dotkniętych obszarów, co czyni je atrakcyjnym wyborem dla osób, które nie tolerują leków doustnych lub wolą ich całkowicie unikać. Zaletą preparatów zawierających TXA aplikowanych miejscowo jest ich lepsza tolerancja w porównaniu z innymi środkami miejscowymi, np. hydrochinon, które często wiążą się z podrażnieniem i rumieniem. Ponadto są łatwe w użyciu oraz nie powodują skutków systemowych [42].

Skuteczność miejscowego TXA została szeroko udokumentowana w licznych badaniach. Uczestnicy randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego przeprowadzonego przez Atefi i in. (2017), stosując 5% roztwór

TXA zauważyli znaczną redukcję nasilenia melasmy, mierzoną wskaźnikiem MASI, porównywalną do osób stosujących 2% roztwór hydrochinonu [42]. Uczestnicy grupy stosującej TXA byli bardziej zadowoleni z terapii, głównie z uwagi na to, że nie doświadczyli działań niepożądanych, które występowały dość często w drugiej grupie ( $p=0.131$ ). Odnotowano, że wśród 10% wystąpił rumień i podrażnienie skóry [42]. Wyniki uzyskane w randomizowanym badaniu kontrolnym, przeprowadzonym przez Janney i in. (2019) wzmocniły te ustalenia. W tym wypadku materiał badawczy nieco się różnił, gdyż porównano skuteczność 5% roztworu TXA i kremu z 3% hydrochinonem oraz uwzględniono osoby o ciemniejszej karnacji (III-V wg skali Fitzpatricka) [43]. Wykazano, że oba sposoby leczenia dają podobne rezultaty pod względem zmniejszenia nasilenia melasmy, z niewielką różnicą w odsetku poprawy dla TXA (28%) w porównaniu z hydrochinonem (26,7%). Grupa stosująca TXA doświadczyła znacznie wyższego poziomu zadowolenia ze względu na mniejszą ilość działań niepożądanych, co jest istotnym czynnikiem w praktyce klinicznej. Zatem różnica w skuteczności nie była statystycznie istotna ( $p>0.05$ ), ale satysfakcja była zauważalnie wyższa w przypadku TXA ( $p=0.03$ ) [43]. Prospektywne badanie porównawcze przeprowadzone przez El-Husseiny i in. (2020) również podkreśla potencjał miejscowego TXA [44]. W 12-tygodniowym eksperymencie 100 zdrowych kobiet stosowało krem z 5% TXA na jednej stronie twarzy oraz krem z 4% hydrochinonem na drugiej. Chociaż wyniki wykazały istotną poprawę po obu stronach, TXA osiągnął bardziej widoczną redukcję, co potwierdziły zarówno jakościowe obserwacje barwienia hematoksyliną i eozyną (H&E), jak i ilościowe analizy barwienia Fontana-Masson (FM). Analiza histopatologiczna ujawniła zauważalnie wyższą redukcję gęstości melaniny w naskórku po stronie TXA (54,9% spadek), w porównaniu do strony, na którą aplikowano krem z hydrochinonem (31,5% spadek). Również i w tym wypadku podkreślono wysoką tolerancję na TXA, przy częstym doświadczeniu pieczenia, podrażnienia i/lub pozapalnej hipopigmentacji przy hydrochinonie [44].

Coraz większe zainteresowanie wzbudza również łączenie miejscowego TXA z innymi środkami rozjaśniającymi skórę. W przypadku formułki zawierającej 3% TXA, 1% kwas kojowy i 5% niacynamid, uczestniczki badania klinicznego *in vivo*, przeprowadzonego w organizacji badawczej w Brazylii na zlecenie *Contract Research Organization* (CRO), doświadczyły zauważalnej poprawy już po dwóch tygodniach stosowania preparatu. W tej kombinacji kwas kojowy działa poprzez hamowanie tyrozynazy, niacynamid zmniejsza transfer melaniny z melanocytów do keratynocytów, podczas gdy TXA hamuje uwalnianie mediatorów zapalnych biorących udział w melanogenezie [45]. Inne badanie, przeprowadzone w Hiszpanii, oceniło skuteczność w redukcji melasmy kremu i serum zawierającego: 3% TXA, 5% niacynamidu, 2% witaminy C i kwas hialuronowy o różnej masie cząsteczkowej. W 8-tygodniowym badaniu, prowadzonym pod nadzorem



dermatologa, wzięło udział 45 uczestników w wieku 45-67 lat, zarówno kobiety, jak i mężczyźni, z typami skóry Fitzpatricka II-IV. Osoby o wrażliwej lub atopowej skórze zostały uwzględnione w określonych granicach, co zapewniło zróżnicowany, ale reprezentatywny nabór. Zaobserwowano znaczący redukcję intensywności i wielkości przebarwień ( $p=0,020$ ). Uznano, że poszczególne składniki działały w odmienny sposób, ale wzajemnie się uzupełniały, przyczyniając się do zauważalnej poprawy kondycji skóry. Działanie TXA, jako inhibitora produkcji plazminy, jest już dobrze znany, dlatego nie wymaga szczegółowego omówienia. Niacynamid koncentruje się na zapobieganiu transferowi melanosomów oraz wzmacnianiu funkcji barierowych skóry. Witamina C działa jako antyoksydant, hamuje aktywność tyrozynazy i wspomaga syntezę kolagenu. Kwas hialuronowy zapewnia nawilżenie, wspomaga wchłanianie składników depigmentujących, redukuje podrażnienia oraz poprawia ogólny wygląd skóry [20]. Analiza różnych badań pozwoliła na sformułowanie wniosku, iż zastosowanie łączonego podejścia może nie tylko wykorzystywać odrębne mechanizmy każdego ze składników ale także działać w sposób synergiczny, ukierunkowując zarówno przyczyny, jak i objawy zaburzeń pigmentacyjnych. Taki model terapii może prowadzić do szybszych oraz bardziej skutecznych wyników terapii [20, 45].

Dotychczasowe badania sugerują, że TXA, zwłaszcza w stężeniach od 4 do 5%, dorównują skuteczności hydrochinonu w leczeniu melasmy. Co więcej, TXA może czasem wykazywać niewielką przewagę w niektórych formułacjach. W kilku badaniach klinicznych odnotowano zróżnicowaną poprawę wyników MASI po zastosowaniu TXA, jednak średnia redukcja wynosiła około 50-70%, w zależności od formułacji, stężenia, indywidualnej reakcji pacjenta oraz długości terapii [16, 42, 46, 47]. W badaniach nad terapią melasmy brakuje porównań TXA z innymi środkami rozjaśniającymi niż hydrochinon, którego stosowanie w Polsce jest zabronione zgodnie z Rozporządzeniem 1223/2009 [21]. Mahajan i in. (2022) podjęli się przeglądu koncentrującego się na terapiach medycznych melasmy [48]. Zestawienie to pozwoliło na identyfikację kilku zależności, które mają istotne znaczenie dla rozwoju wiedzy w zakresie tematyki omawianej w niniejszym artykule. Chociaż tretinoina (0,05-0,1%) jest powszechnie stosowanym i skutecznym retinoidem w leczeniu melasmy, jej stosowanie wiąże się z pewnymi istotnymi ograniczeniami. Przede wszystkim, w porównaniu do TXA, wymaga dłuższego okresu stosowania (około 24 miesiące), aby dostrzec zauważalne rezultaty. Ponadto wiąże się ze znacznymi skutkami ubocznymi, takimi jak suchość, rumień, złuszczenie, pieczenie, kłucie, dotykając nawet 80% użytkowników. Adapaleny stosowany miejscowo wykazuje porównywalną skuteczność do tretinoiny w długotrwałym leczeniu melasmy, przy jednocześnie lepszej tolerancji przez pacjentów. Z kolei retinol, najłagodniejsza opcja, może powodować minimalne podrażnienia, ale jest mniej skuteczny niż silniejsze retinoidy. W ba-

daniach klinicznych wykazano, że kwas azelainowy (15-20%) znacznie zmniejsza nasilenie melasmy, przynosząc poprawę w MASI podobną do zaobserwowanej w przypadku 4% hydrochinonu. Jednak w porównaniu z 2% hydrochinonem, kwas azelainowy okazuje się skuteczniejszy, oferując lepsze rezultaty zarówno pod względem efektywności, jak i tolerancji. Biorąc pod uwagę te ustalenia, wysoce prawdopodobne jest, że TXA może oferować podobne korzyści terapeutyczne do kwasu azelainowego. W przypadku arbutyny, znanej ze swoich zdolności do hamowania aktywności enzymu tyrozynazy i polimerazy kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboxylowego (DHICA, 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid), w sposób zależny od dawki, dotychczas nie wykazano jej skuteczności ani bezpieczeństwa jako opcji redukcji melasmy [48].

Niedawna metaanaliza dostarcza przekonujących dowodów potwierdzających porównywalną skuteczność peelinów chemicznych i TXA. Kwas trichloroocetowy (TCA, *trichloroacetic acid*), szczególnie w wyższych stężeniach (20-30%) oraz roztwór Jessnera, wykazały imponujący wynik, często przewyższający hydrochinon pod względem redukcji melasmy. Tymczasem peeling glikolowy i kwas salicylowy, choć łagodniejsze, stały się preferowanym wyborem ze względu na ich zdolność do zapewnienia znacznej poprawy, przy niższym ryzyku podrażnienia. Peelinki chemiczne odgrywają istotną rolę w terapii melasmy, zwłaszcza w trudniejszych i bardziej zaawansowanych przypadkach. Jednak TXA oferuje atrakcyjną alternatywę dla osób preferujących dobrze tolerowaną i nieinwazyjną metodę leczenia [49].

### Aplikacja śródskórna

TXA może być również wprowadzany poprzez iniekcje skórne, tj. mezoterapię igłową i mikroigłową. Podawanie TXA, zazwyczaj w stężeniu 4 mg/ml, odbywa się za pomocą cienkich igieł, co około 1 cm. Metoda ta umożliwia bezpośrednie wprowadzenie preparatu do skóry właściwej, omijając wchłanianie ogólnoustrojowe. Podczas gdy podawanie śródskórne TXA jest dobrze poparte badaniami klinicznymi, podejście to wiąże się zarówno z zaletami, jak i wadami, które należy wziąć pod uwagę podczas włączenia go do planów leczenia. Podstawową zaletą jest zdolność dostarczenia leku w formie skoncentrowanej dokładnie tam, gdzie jest potrzebny, efektywnie penetrując głębsze warstwy skóry, co jest bardziej korzystne niż w przypadku środków aplikowanych miejscowo. Istnieją jednak pewne znaczące wyzwania. Iniekcje śródskórne wymagają wysokiego poziomu umiejętności i precyzji, a sam zabieg jest czasochłonny. Ograniczona powierzchnia, którą można poddawać leczeniu w każdej sesji, to kolejna wada, szczególnie w przypadku rozległej melasmy. Ponadto istnieje ryzyko związane z samą iniekcją, takie jak ból, pieczenie i rumień w miejscach wstrzyknięć. U niektórych osób może również wystąpić hipopigmentacja, o czym świadczą doniesienia o plamach przypominających bielactwo lub innych hipopigmentacyjnych plamach. Niektó-

rzy praktycy i teoretycy podkreślają, że śródskórne podanie TXA najlepiej nadaje się jako leczenie wspomagające w trudnych do opanowania przypadkach melasmy, w których samo miejscowe leczenie może być niewystarczające [9]. Choć dotychczasowe badania dotyczące mezoterapii z TXA wskazują na korzyści przy dobrym profilu bezpieczeństwa, wiele z nich nie osiąga istotności statystycznej, bądź brakuje w nich odpowiednich grup kontrolnych. Oznacza to, że wyniki mogą być niewystarczające do jednoznacznych wniosków i podkreśla się potrzebę przeprowadzenia dalszych, bardziej rygorystycznych badań, które umożliwią dokładniejszą ocenę skuteczności terapii [50].

Mikronakłuwanie, cenione jako nieinwazyjna metoda redukcji przebarwień, zyskało znaczną popularność. Dzięki tworzeniu mikrouszkodzeń w skórze, zazwyczaj na głębokości około 1,5 mm, technika ta nie tylko zwiększa wchłanianie TXA do głębszych warstw, ale także stymuluje produkcję kolagenu, co prowadzi do poprawy jędrności i elastyczności skóry. Mezoterapia mikroigłowa jest mniej bolesna niż wstrzyknięcia śródskórne i ma krótszy czas rekonwalescencji, z jedynie łagodnymi skutkami ubocznymi takimi jak przejściowe zaczerwienienie lub swędzenie [9, 51]. Jednakże wyniki tej metody nie były tak zadowalające jak w przypadku mezoterapii igłowej [50].

## PRZECIWSKAZANIA I SKUTKI UBOCZNE PO ZASTOSOWANIU TXA

Każdy organizm wykazuje indywidualną wrażliwość na różne składniki, co wpływa na reakcję na dany produkt. Dlatego przed zastosowaniem jakiegokolwiek preparatu warto uwzględnić ewentualne przeciwwskazania. W przypadku produktów zawierających TXA najczęstszym problemem jest alergia na ten składnik. Osoby z nadwrażliwością na TXA powinny unikać takich produktów, aby zapobiec potencjalnym skutkom ubocznym, takim jak podrażnienie skóry, zaczerwienienie czy alergiczne zapalenie skóry [7]. W przypadku stosowania doustnego TXA przeciwwskazania obejmują: alergię na lek, dysfunkcję nerek, nowotwór złośliwy oraz istniejące problemy sercowo-naczyniowe i oddechowe. Nie jest on również zalecany osobom z historią zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak zakrzepica żył głębokich lub udar. Ponadto przyjmowania TXA należy unikać w czasie ciąży i karmienia piersią, a także u osób stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą [7].

Choć TXA jest skuteczny, jego doustna forma wzbudziła obawy o zwiększone ryzyko powstawania skrzepów blokujących przepływ krwi w żyłach lub tętnicy. Istnieje takie ryzyko, chociaż stosunkowo rzadkie, gdyż stosowana dawka przy melasmy jest znacznie niższa niż zalecana w standardowym zastosowaniu. Te poważne powikłania mogą wystąpić głównie u osób z wcześniej stwierdzonymi schorzeniami, takimi jak zaburzenia krzepnięcia, zatorowość płucna lub przewlekłe unieruchomienie. Doustne stosowanie TXA niesie za sobą

również inne potencjalne skutki uboczne, które należy wziąć pod uwagę. Pacjenci mogą odczuwać objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, biegunka, wymioty, wzdęcia. Może się zdarzyć, że cykle miesięczkowe będą występować w sposób nieregularny. Niekiedy może wystąpić kołatanie serca, ból, głowy, drętwienie, świąd twarzy, wypadanie włosów, ból pleców, szum w uszach czy przejściowa amnezja [7, 9].

Z kolei miejscowe preparaty TXA są na ogół dobrze tolerowane, a zgłaszane są jedynie niewielkie działania niepożądane, takie jak lekkie złuszczenie się naskórka lub rumień, które zwykle ustępują po zastosowaniu dobrego środka nawilżającego. Z drugiej strony, po podaniu śródskórnym TXA pacjenci mogą odczuwać miejscowy dyskomfort, w tym ból, pieczenie, przejściowe krwawienie, rumień i obrzęk w miejscu strzyknięcia [7].

## PODSUMOWANIE

Rosnąca liczba dowodów naukowych pozycjonuje kwas traneksamowy jako nowoczesne i skuteczne rozwiązanie terapeutyczne dla osób borykających się z melasmą. W formie doustnej jest lekiem przepisywanym przez specjalistów w ciężkich lub opornych przypadkach, zapewniając rezultaty pod kontrolowanym nadzorem. Przed rozpoczęciem terapii TXA, personel medyczny musi przeprowadzić dokładną ocenę historii medycznej pacjenta, aby zidentyfikować wszelkie potencjalne ryzyka lub przeciwwskazania. Dla osób poszukujących alternatyw, wstrzyknięcia śródskórne i mikronakłuwanie TXA mogą zapewniać równie korzystne rezultaty, ograniczając niepożądane efekty i oddziaływanie ogólnoustrojowe. Z drugiej strony, miejscowe stosowanie TXA w pielęgnacji skóry może nie osiągnąć takiego samego stopnia skuteczności jak doustne czy śródskórne jego stosowanie, jednak ze względu na bezpieczeństwo, dostępność i zgodność z innymi metodami leczenia sprawia, że jest atrakcyjną opcją w leczeniu melasmy.

## LITERATURA / REFERENCES

- Ortonne JP, Bissett DL. Latest insights into skin hyperpigmentation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2008;13(1):10-14.
- Resende DI, Ferreira MS, Lobo JMS, et al. Skin depigmenting agents in anti-aging cosmetics: a medicinal perspective on emerging ingredients. *Applied Sciences*. 2022;12(2):775.
- Mahmoud SA, Taha M, Mohamed RA, et al. Complexion of chromium (III) with the antifibrinolytic drug tranexamic acid: formation, kinetics, and molecular modeling studies. *Journal of Molecular Liquids*. 2021;329:115513.
- Zhang C, Song X, Ma Ch, et al. Hyaluronic acid dissolving microneedle patch loaded with tranexamic acid for melasma treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;270(2):132255.
- Cai J, Ribkoff J, Olson S, et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *European Journal of Haematology*. 2019;104(2):79-87.
- Anju G. Tranexamic acid: an emerging depigmenting agent. *Pigment International*. 2016;3(2):66-71.
- Gacina K, Cosić AK. The use of tranexamic acid in dermatology. *Acta Clinica Croatia*. 2023;62(2):368-372.
- Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89(5):771-782.

9. Konisky H, Balazic E, Jaller JA, et al. Tranexamic acid in melasma: a focused review on drug administration routes. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023;22(4):1197-1206.
10. Engler-Jastrzębska M, Musiał C, Kamm A. Metody niwelowania hiperpigmentacji skóry w świetle nowych doniesień naukowych. *Kosmetologia Estetyczna*. 2019;8(5):554.
11. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: what lies ahead? *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2024;86(90):8-17.
12. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through Opsin-3. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1):171-178.
13. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(4):699-714.
14. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(5):272-281.
15. Maeda K. Mechanism of action of topical tranexamic acid in the treatment of melasma and sun-induced skin hyperpigmentation. *Cosmetics*. 2022;9(5):108.
16. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(8):753.
17. Poojary S, Minni K. Tranexamic acid in melasma: a review. *Journal of Pigmentary Disorders*. 2015;2(12):1000228.
18. Zhu JQ, Ni YJ, Tong XY, et al. Tranexamic acid inhibits angiogenesis and melanogenesis *in vitro* by targeting VEGF receptors. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(7):903-911.
19. Godse K, Sarkar R, Mysore V, et al. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: evidence and experience-based consensus statement from Indian experts. *Indian Journal of Dermatology*. 2023;68(2):178-185.
20. Hsin S, Lourenco K, Porcello A, et al. Pilot clinical safety and efficacy evaluation of a topical 3% tranexamic acid cream and serum protocol for managing facial hyperpigmentation in Caucasian patients. *Cosmetics*. 2024;11(5):168.
21. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych.
22. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;18(5):1495-1501.
23. Minni K, Poojary S. Efficacy and safety of oral tranexamic acid as an adjuvant in Indian patients with melasma: a prospective, interventional, single-centre, triple-blind, randomized, placebo-control, parallel group study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(11):2636-2644.
24. Basti A, Rahman A, Uddin R. Oral tranexamic acid with triple combination cream (flucinolone+hydroquinone+tretinoin) versus triple combination cream alone in treatment of melasma. *Journal of College Abbotabad-Pakistan*. 2021;33(2):293-298.
25. Elkamshoushi AM, Romisy D, Omar SS. Oral tranexamic acid, hydroquinone 4% and low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser for mixed melasma: clinical and dermoscopic evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(2):657-688.
26. Zhao H, Li M, Zhang X, et al. Comparing the efficacy of Myjet-assisted tranexamic acid and vitamin C in treating melasma: a split-face controlled trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(1):47-54.
27. Kaleem S, Ghafoor R, Khan S. Comparison of efficacy of tranexamic acid mesotherapy versus 0.9% normal saline for melasma: a split face study in a Tertiary Care Hospital of Karachi. *Pakistan Journal of Medicine Sciences*. 2020;36(5):930-934.
28. Meymandi SS, Mozayyeni A, Meymandi MS, Afatoonian M. Efficacy of microneedling plus topical 4% tranexamic acid solution vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: a single-blind randomized clinical trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(11):2906-2911.
29. Karrabi M, Mansournia MA, Sharestanaki E, et al. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. *Archives of Dermatological Research*. 2021;313:539-547.
30. Tahoun AI, Mostafa WZ, Amer MA. Dermoscopic evaluation of tranexamic acid versus vitamin C, with microneedling in the treatment of melasma, a comparative, split-face, single-blinded study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(3):1623-1629.
31. Gamea MM, Kamal DA, Donia AA, Hegab DS. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous platelet rich plasma for treatment of melasma. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(1):1-7.
32. Kaur A, Bhalla M, Thami GP, Sandhu J. Clinical efficacy of topical tranexamic acid with microneedling in melasma. *Dermatologic Surgery*. 2020;46(11):e96-e101.
33. Sahu P, Dayal S, Bhardwaj N. Topical 5% tranexamic acid with 30% glycolic acid peel: a useful combination for accelerating the improvement in melasma. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(6):e15107.
34. Qu Y, Wang F, Liu J, Xia X. Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO<sub>2</sub> laser combined with topical tranexamic acid in melasma treatments. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(4):1110-1116.
35. Guo L, Liu X, Liu Q, et al. Treatment of melasma with tranexamic acid essence combined with iontophoresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024;18:3659-3666.
36. Tavares Colferai MM, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;18(5):1495-1501.
37. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata Jr L, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(2):363-369.
38. Zhu ChY, Li Y, Sun QN, et al. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *European Journal of Dermatology*. 2019;29(1):55-58.
39. Wu S, Shi H, Wu H, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2012;36(4):964-970.
40. Nagaraju D, Bhattacharjee R, Vinay K, et al. Efficacy of oral tranexamic acid in refractory melasma: a clinic-immuno-histopathological study. *Dermatologic Therapy*. 2018;31(5):e12704.
41. Chowdhary B, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. *Archives of Dermatological Research*. 2021;313(2):109-117.
42. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, et al. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatologic Therapy*. 2017;7(3):417-424.
43. Janney MS, Subramaniam R, Dabas R, et al. A randomized controlled study comparing the efficacy of topical 5% tranexamic acid solution versus 3% hydroquinone cream in melasma. *The Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2019;12(1):63-67.
44. El-Husseiny R, Rakha N, Sallam M. Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: a split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e14240.
45. Desai S, Ayres E, Bak H, et al. Effect of tranexamic acid, kojic acid, and niacinamide containing serum and facial dyschromia: a clinical evaluation. *Journal of Drugs Dermatology*. 2019;18(5):454-459.
46. Gonzalez-Molina V, Marti-Pineda A, Gonzalez N. Topical treatment for melasma and their mechanism of action. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2022;15(5):19-28.
47. Kim SJ, Park JY, Shibata T, et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2016;41(5):480-485.
48. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, et al. Medical therapies for melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(9):3707-3728.
49. Dorgham NA, Hegazy RA, Sharobim AK, Dorgham DA. Efficacy and tolerability of chemical peeling as a single agent for melasma in dark-skinned patients: A systematic review and meta-analysis of comparative trials. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(11):2812-2819.
50. Wang JV, Jhavar N, Saedi N. Tranexamic acid for melasma: evaluating the various formulations. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2019;12(8):73-74.
51. Gaweł E, Urtnowska-Joppek. Mezoterapia mikroigłowa – aparatura oraz wskazania. *Kosmetologia Estetyczna*. 2019;8(5):610.

otrzymano / received: 08.09.2024 | poprawiono / corrected: 14.09.2024 | zaakceptowano / accepted: 21.09.2024