

Ocena wpływu likochalkonu na wybrane parametry czynnościowe skóry u chorych z zaburzeniami naczynioruchowymi oraz trądzikiem różowatym

Grażyna Broniarczyk-Dyła^{1,2}, Magdalena Prusińska-Bratoś¹, Małgorzata L. Kmieć¹

¹Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła
²„Derma” Gabinet Lekarski w Łodzi

Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 4: 248–254

Streszczenie

Wprowadzenie: Trądzik różowaty (*rosacea*) jest dermatozą dotyczącą 0,2–2% populacji. Występuje u obu płci, zdecydowanie częściej u kobiet. Początek choroby pojawia się z reguły po 30. roku życia, rzadziej wcześniej. Występuje w czterech postaciach. Jedną z nich jest odmiana teleangiektatyczno-rumieniowata (*erythemato-teleangiectetic rosacea* – ETR), którą charakteryzują przejściowe zmiany typu napadowego zaczerwienienia skóry (*pre-rosacea*) związane z nadreaktywnością naczyń. Utrwalone zmiany mogą mieć charakter rozlanego rumienia czy teleangiektazji, którym towarzyszą uczucie pieczenia i palenia skóry. W leczeniu trądziku różowatego wykorzystuje się m.in. flawonoidy.

Cel: Celem pracy była ocena wpływu flawonoidu – likochalkonu – składowej kremów przeznaczonych na dzień o działaniu kojąco-nawilżającym i przeznaczonych na noc o działaniu kojącym u osób z zaburzeniami naczynioruchowymi oraz u chorych na trądzik różowaty.

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 35 osób (31 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku 30–60 lat (średnia wieku 48,3 roku). Zmiany o charakterze *pre-rosacea* miało 20 pacjentów, a trądzik różowaty – 15 osób. Przed włączeniem pacjentów do badań, u 20 po 6 i 8 tyg., a u 15 po 8 tyg. aplikacji preparatów oceniano stopień nasilenia rumienia widocznego na skórze, nawilżenia naskórka oraz przesnaskórkową utratę wody (*transepidermal water loss* – TEWL) przy użyciu aparatury firmy Courage-Khazaka.

Wyniki: Wykazano zmniejszenie stopnia nasilenia rumienia po 6 i 8 tyg. stosowania kremów. Zaobserwowano wyraźny wzrost stopnia nawilżenia naskórka i zmniejszenie średniej wartości TEWL.

Wnioski: Stosowanie kremów zawierających likochalkon u chorych z *pre-rosacea* i *rosacea* przyczynia się do zmniejszenia nasilenia rumienia. Kremy te jednocześnie wpływają na zmniejszenie wartości TEWL i zwiększenie nawilżenia naskórka.

Słowa kluczowe: *pre-rosacea*, *rosacea*, meksametria, przesnaskórkowa utrata wody, nawilżenie.

Wprowadzenie

Skóra wrażliwa z zaburzeniami naczynioruchowymi stanowi częsty problem terapeutyczny i kosmetyczny. Występuje ona zwłaszcza w okolicach ciała, które są szczególnie narażone na oddziaływanie różnorodnych czynników środowiska zewnętrznego [1].

Problem wrażliwości może dotyczyć każdego rodzaju cery (zwłaszcza suchej), a patogenesa wiąże się z uszkodzeniem bariery ochronnej naskórka, co sprzyja: głębszej penetracji czynników drażniących i alergizujących, nie-

prawidłowemu funkcjonowaniu płaszcza wodno-lipidowego, pobudzaniu nadwrażliwych receptorów czucia (nawet pod wpływem niewielkich bodźców zewnętrznych) oraz skłonności do nadmiernego tworzenia nowych naczyń [2].

Z objawami skóry wrażliwej spotykamy się w trądziku różowatym, przewlekłej dermatozie związanej z podłożem łojotokowym i zaburzeniami naczynioruchowymi, co objawia się obecnością zaczerwienień, rozszerzenia naczyń i teleangiektazji oraz wykwitów zapalnych o charakterze

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła, Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego, pl. Hallera 1 bud. 6, 90-647 Łódź, tel. +48 42 639 30 93, e-mail: grazyna.broniarczyk-dyla@umed.lodz.pl

grudek i krost. Obraz kliniczny *rosacea* jest zróżnicowany. Wyróżnia się cztery odmiany tej choroby: rumieniowo-teleangiektyczną, grudkowo-krostkową, guzkową oraz oczną. Pierwszej, wczesnej odmianie, zaliczanej przez wielu autorów do nerwic naczyniowych skóry, towarzyszą migreny, zespół wrażliwego jelita, nadmierna potliwość i inne objawy. Do określenia zmian skórnych w tej odmianie używa się pojęcia tzw. skóry naczynioruchowej albo *pre-rosacea*, co odnosi się do wzmożonej reaktywności naczyń, a objawia się okresowo występującymi rumieniami. Te ostatnie wiążą się z uszkodzeniem naczyń [3–5].

Zaczerwienienia mogą mieć charakter przejściowy lub trwałe. Zmiany przejściowe charakteryzują się napadowym rumieniem, przykładowo pod wpływem emocji. Utrwalone objawiają się obecnością rozlanego rumienia, rozszerzonych naczyń i teleangiektazji.

Objawom klinicznym związanym ze skórą wrażliwą towarzyszą dolegliwości o charakterze pieczenia, świądu, przesuszenia, złuszczenia naskórka i subiektywnego odczuwania „ściągnięcia” skóry [6, 7].

Przyczynami zaczerwienień skóry mogą być czynniki wewnątrzustrojowe i zewnątrzustrojowe. Do tych pierwszych zalicza się nadciśnienie tętnicze, choroby neurologiczne, endokrynologiczne, dermatozy oraz wpływ czynników związanych z okresem menopauzy. Nie bez znaczenia pozostają także czynniki zewnątrzpochothane, często środowiskowe, tj. wzmożona ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV), zmiany temperatury otoczenia (wiatr, zbyt niska lub wysoka temperatura), zanieczyszczenia powietrza czy korzystanie z solariów, oraz niektóre napoje i pokarmy (alkohol, kofeina, teina, przyprawy korzenne, m.in. imbir, pieprz, ostra papryka, cynamon), a także leki, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych [8].

Niejednokrotnie objawy te występują również przy nieprawidłowej pielęgnacji skóry, tj. stosowaniu agresywnych środków myjących (detergentów), chlorowanej wody, toników z alkoholem, kosmetyków zawierających konserwanty i barwniki oraz niektórych substancji zapachowych, a także po preparatach z kwasami owocowymi i peelingach mechanicznych [9].

Przyczynami występowania popękanych naczyń i teleangiektazji skóry mogą być z kolei uwarunkowania genetyczne, zaburzenia układu krążenia, hormonalne, a także uszkodzenia naczyń przez czynniki zewnętrzne, np. miejscowo stosowane kortykosteroidy [3].

Leczenie i pielęgnacja skóry wrażliwej stanowi duży problem. Wymaga bezwzględnie ustalenia czynnika odgrywającego rolę w etiopatogenezie i indywidualnego wyboru postępowania u poszczególnych pacjentów. Nie wszystkie leki i kosmetyki są przez nich tolerowane. Ważne jest więc wprowadzanie nowych, które byłyby dobrze znoszone i naprawiały uszkodzoną barierę ochronną naskórka [10, 11].

Cel

Celem pracy była ocena wpływu kremów zawierających likochalkon na ustępowanie rumienia na twarzy, stopień nawilżenia naskórka oraz przeznaskórkową utratę wody (*transepidermal water loss* – TEWL) u chorych z trądzikiem różowatym.

Materiał i metody

W badaniu wzięto udział 35 osób (31 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku 30–60 lat (średnia wieku 48,3 roku) ze zmianami o charakterze trądziku różowatego. Dwóch mężczyzn nie ukończyło badań. Zmiany chorobowe dotyczyły skóry twarzy i u większości pacjentów miały postać rumieniowo-teleangiektatyczną. Tylko u jednej osoby, oprócz rumienia i teleangiektazji, widoczne były zmiany grudkowo-krostkowe. Oceny stanu klinicznego dokonano na podstawie 4-stopniowej (0–3) skali NRS (National Rosacea Society; odpowiednio – brak objawów, nasilenie łagodne, umiarkowane, ciężkie) [3]. Stopień nasilenia objawów chorobowych u badanych przedstawiono w tabeli 1.

Pacjenci zakwalifikowani do badania stosowali na skórę twarzy dwa kremy z likochalkonem przez 8 tyg. Poza likochalkonem kojący krem nawilżający Eucerin® przeznaczony na dzień zawierał filtr przeciwstłoneczny UVA/UVB SPF 15, a kojący krem Eucerin® do stosowania na noc – panthenol. Zarówno krem przeznaczony na dzień, jak i na noc miały takie samo podłoże. Wszyscy chorzy zakończyli leczenie innymi preparatami, które mogły wpływać na wyniki, przynajmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania. U każdego pacjenta, przed włączeniem do badań i po ich zakończeniu, wykonano dokumentację fotograficzną.

U wszystkich badanych oceniano stopień nasilenia rumienia, nawilżenie naskórka oraz TEWL. Pomiarów dokonywano przed włączeniem pacjentów do badania i po 8 tyg. aplikacji preparatów na skórę. U 16 osób dodatkowo wykonano pomiary po krótszym czasie stosowania kremów, tj. po 6 tyg. Do badań użyto aparatu firmy Courage-Khazaka Electronic GmbH (Niemcy) z odpowiednimi sondami. Nasilenie rumienia oceniano przy zastosowaniu urządzenia Mexameter MX 18. Z kolei stopień nawilżenia naskórka badano za pośrednictwem Corneometer TM 300. Badania wykonywano w pomieszczeniu o stałej temperaturze i wilgotności powietrza, na skórze twarzy, w obrębie obu policzków, a z uzyskanych wartości wyliczono średnią [12–14]. Dodatkowo pacjenci dokonywali subiektywnej oceny kremów odnośnie do ich wchłaniania oraz ewentualnych objawów złego znoszenia.

Tabela 1. Stopień nasilenia objawów chorobowych wg skali NRS u osób badanych ($n = 33$)

Stopień nasilenia objawów chorobowych wg skali NRS	0	1	2	3
Liczba chorych ($n = 33$)	0	3	17	13

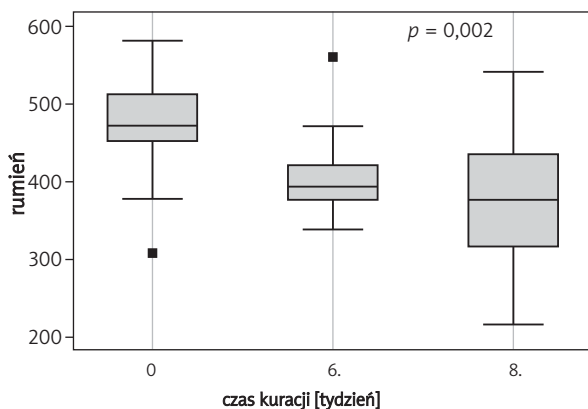
Przed rozpoczęciem badania pacjenci wyrażali pisemną zgodę na wykonanie pomiarów parametrów czynnościowych skóry.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w ramach której zastosowano następujące testy istotności:

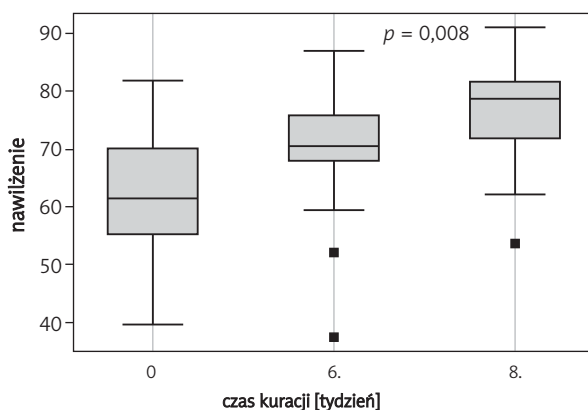
- test skośności i kurtozy, oceniający normalność rozkładu cechy mierzalnej (*skewness and kurtosis test for normality*),

Tabela 2. Średnie wartości nasilenia rumienia, odchylenie standardowe oraz mediana przed zastosowaniem kremów oraz po 6 i 8 tyg. leczenia

	Rumień [j.], $\bar{x} \pm SD$	Mediana, Me
Przed zastosowaniem kremów z likochalkonem	473,88 \pm 57,80	472,84
Po 6 tyg. stosowania	408,98 \pm 51,64	394,00
Po 8 tyg. stosowania	377,83 \pm 78,58	377,00



Ryc. 1. Porównanie stopnia nasilenia rumienia przed zastosowaniem preparatów z likochalkonem oraz po 6 i 8 tyg. ich stosowania



Ryc. 2. Porównanie stopnia nawilżenia naskórka przed zastosowaniem preparatów z likochalkonem oraz po 6 i 8 tyg. aplikacji

- analizę wariancji z powtórzeniami (*ANOVA with repeated measures*),
- nieparametryczny test dwuczynnikowej analizy wariancji Friedmana (*Friedman's nonparametric two-way ANOVA*),
- test jednorodności brzegowej (*marginal homogeneity test*),
- regresję liniową z elastycznymi błędami standardowymi (*linear regression with robust standard errors*),
- uogólnione modele liniowe dla zmiennych dyskretnych (*generalized linear models for discrete data*).

Za znamienne statystycznie poziom istotności we wszystkich analizach przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Oceniając stopień nasilenia rumienia w obrębie skóry twarzy, stwierdzono, że przed zastosowaniem kremów Eucerin® wynosił on 453–494 j. (średnio 473,88 j.), natomiast po 8 tyg. aplikacji kremów na dzień i noc średnie nasilenie rumienia znacznie się zmniejszyło (średnia 377,83 j.) i różnica ta była statystycznie znamienna ($p = 0,002$). Zaobserwowano również, że intensywność rumienia u 16 pacjentów po 6 tyg. leczenia także była mniejsza. Średnie wartości nasilenia rumienia, odchylenie standardowe oraz mediana przed zastosowaniem kremów oraz po 6 i 8 tyg. terapii przedstawiono w tabeli 2.

Porównanie stopnia nasilenia rumienia przed zastosowaniem preparatów z likochalkonem oraz po 6 i 8 tyg. aplikacji zobrazowano na rycinie 1.

Stan nawilżenia naskórka badany przy użyciu korneometru przed zastosowaniem kremów i po 8 tyg. ich aplikacji wynosił odpowiednio 62,22 j. i 77,34 j. Również po 6 tyg. leczenia wartości pomiarów korneometrem zwiększyły się w porównaniu ze stanem wyjściowym, średnio o 7,4 j. Stwierdzone zwiększenie stopnia nawilżenia naskórka u badanych pacjentów było istotne statystycznie ($p = 0,008$). Średnie wartości nawilżenia naskórka przed zastosowaniem kremów oraz po 6 i 8 tyg. ich stosowania przedstawiono na rycinie 2.

Analizując wpływ kremów z likochalkonem na wartość TEWL, stwierdzono, że przed rozpoczęciem kuracji wynosiła ona średnio 11,5 g/m²/godz., natomiast po 8 tyg. leczenia zmniejszyła się do 9,55 g/m²/godz. Również wynik pomiaru TEWL zmniejszył się wyraźnie już po 6-tygodniowej aplikacji – o 0,94 g/m²/godz. Zmniejszenie wartości TEWL u badanych osób pod wpływem stosowania preparatów było znamienne statystycznie ($p = 0,014$). Porównanie tych danych przedstawiono w tabeli 3. i na rycinie 3.

U prawie wszystkich badanych obserwowano korzystny efekt stosowania kremów Eucerin®. Dotyczyło to zarówno zmniejszenia nasilenia rumienia, jak i ustąpienia teleangiektazji (ryc. 4., 5.). Jedynie u 2 osób nie uzyskano znaczącej poprawy. Kliniczną ocenę stopnia nasilenia objawów chorobowych uwzględniającą 4-stopniową skalę NRS

przed rozpoczęciem kuracji i po 8 tyg. aplikacji kremów u 33 badanych przedstawiono w tabeli 4. i na rycinie 6.

W subiektywnej ocenie pacjentów uzyskane efekty kliniczne były również zadowalające. Większość osób (73%) biorących udział w badaniu zauważyła całkowite ustąpienie lub znaczne zmniejszenie nasilenia rumienia i liczby teleangiektazji w obrębie skóry twarzy. Wyniki przedstawiono na rycinie 7.

Ocena kliniczna ustępowania zmian chorobowych po 8 tyg. stosowania kremów wg 4-stopniowej skali NRS silnie koreluje z subiektywną oceną efektu końcowego przedstawioną przez pacjentów ($p = 0,61$, $p < 0,001$) (ryc. 8).

Zastosowane kremy były również dobrze tolerowane przez badanych. Krem na dzień został bardzo dobrze oceniony przez 23 chorych, czyli 70% badanych, a krem na noc przez 82% pacjentów. Wszystkie badane osoby potwierdziły ich dobre wchłanianie, zwłaszcza kremu na noc. Nie obserwowano objawów podrażnienia i nadwrażliwości, jedynie część badanych zgłaszała łzawienie oczu podczas pierwszych aplikacji, ustępowało ono po kilkunastu minutach i nie wymagało przerwania stosowania kremów. Na rycinie 9. przedstawiono w graficzny sposób tolerancję kremów ocenianą przez badanych.

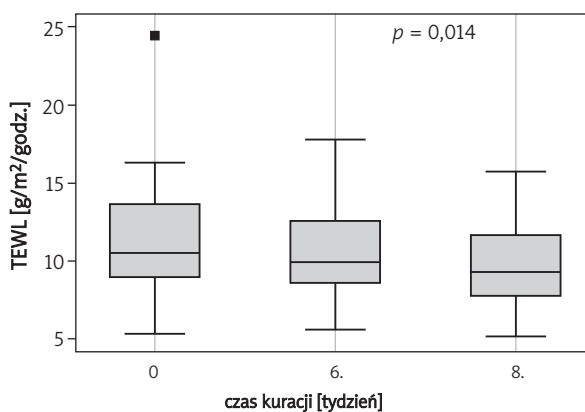
Omówienie wyników

W codziennej praktyce dermatologicznej spotykamy się z problemami skóry wrażliwej. Występują one często u chorych z trądzikiem różowatym. Osoby ze skórą wrażliwą źle znoszą większość kremów i kosmetyków pielęgnacyjnych. Po zastosowaniu zewnętrznych preparatów kosmetycznych występują u nich objawy pieczenia, świądu, zaczerwienienia, przesuszenia, złuszczenia naskórka oraz subiektywne odczucie ściągania, zwłaszcza bezpośrednio po myciu. Ważne więc wydaje się znalezienie preparatu kosmetycznego, który nie będzie podrażniał skóry i będzie dobrze tolerowany.

Tabela 3. Średnie wartości TEWL, odchylenie standardowe oraz mediana przed zastosowaniem kremów oraz po 6 i 8 tyg. leczenia

	TEWL, $\bar{x} \pm SD$ [g/m ² /godz.]	Mediana
Przed zastosowaniem kremów z likochalkonem	11,50 \pm 3,80	10,55
Po 6 tyg. stosowania	10,56 \pm 3,11	9,95
Po 8 tyg. stosowania	9,55 \pm 2,78	9,30

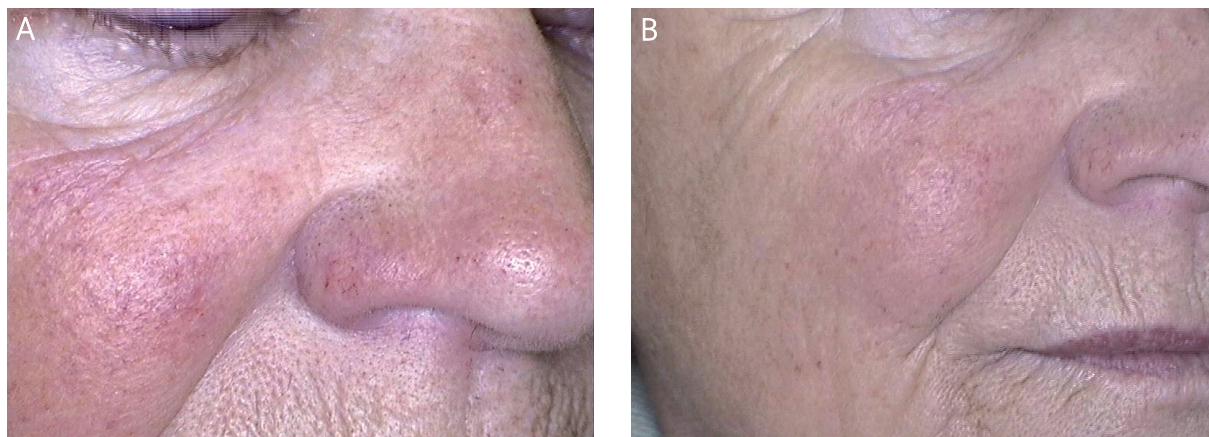
Przy doborze kosmetyków należy uwzględniać brak w nich substancji zapachowych, konserwantów oraz barwników. Składniki aktywne, takie jak mocznik, kwas hialuronowy czy gliceryna, wykorzystywane w kosmetykach do pielęgnacji skóry wrażliwej powinny mieć działanie nawilżające. Działanie regenerujące wykazują z kolei nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), natomiast łagodzące – alantoina, d-pantenol. Przeciwwa-



Ryc. 3. Porównanie wartości TEWL przed zastosowaniem preparatów z likochalkonem oraz po 6 i 8 tyg. aplikacji



Ryc. 4. **A** – pacjent przed zastosowaniem kremów z likochalkonem, **B** – pacjent po 8 tyg. stosowania kremów z likochalkonem



Ryc. 5. A – pacjentka przed zastosowaniem kremów z likochalkonem, B – pacjentka po 8 tyg. stosowania kremów z likochalkonem

Tabela 4. Ocena kliniczna ustępowania zmian chorobowych wg 4-stopniowej skali NRS (n = 33)

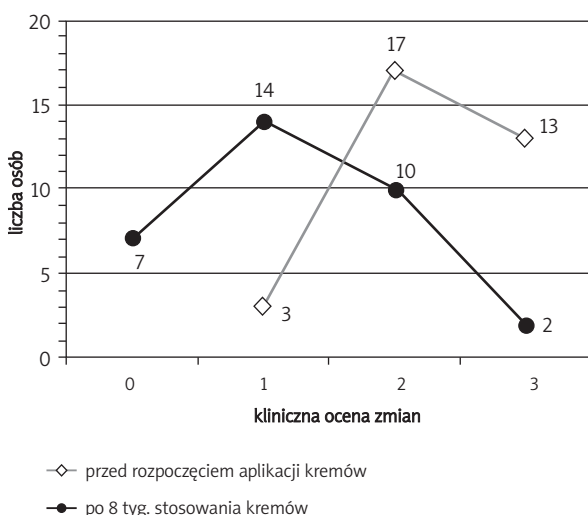
	Stopień nasilenia objawów chorobowych wg skali NRS				Razem
	0	1	2	3	
Przed zastosowaniem kremów z likochalkonem	0	3	17	13	33
Po 8 tyg. stosowania	7	14	10	2	33

palny wpływ mają flawonoidy, które dodatkowo poprawiają mikrokrążenie [10, 11].

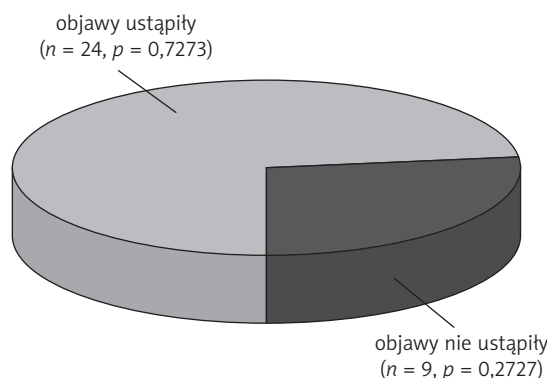
Flawonoidy są grupą organicznych związków chemicznych występujących w roślinach, pełniących funkcję barwników i przeciwutleniaczy. Wykazują one lecznicze działanie uszczelniające na naczynia krwionośne poprzez hamowanie aktywności enzymów proteolitycznych (elasta-

zy, hialuronidazy), co poprawia stan tkanki łącznej w śródbłonku naczyń, zwiększa ich elastyczność i uszczelnia [15].

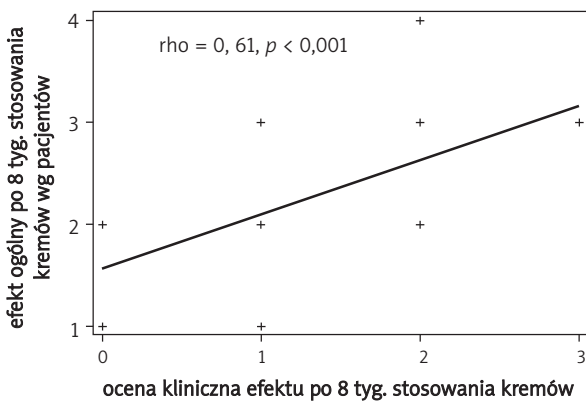
W pracy przedstawiono wyniki wybranych badań czynnościowych skóry po zastosowaniu kremów zawierających likochalkon, który jest naturalnym flawonoidem. Pozyskuje się go z korzenia lukrecji (*Glycyrrhiza inflata*). W piśmiennictwie spotyka się liczne prace donoszące o jego działaniu przeciwbakteryjnym [16, 17], przeciwpałoczoźniczym [18, 19], przeciwnowotworowym [20, 21] i immunomodulującym [22]. Stosowany w preparatach miejscowych wykazuje on działanie przeciwzapalne, a także zmniejsza podrażnienia i stopień nasilenia rumienia.



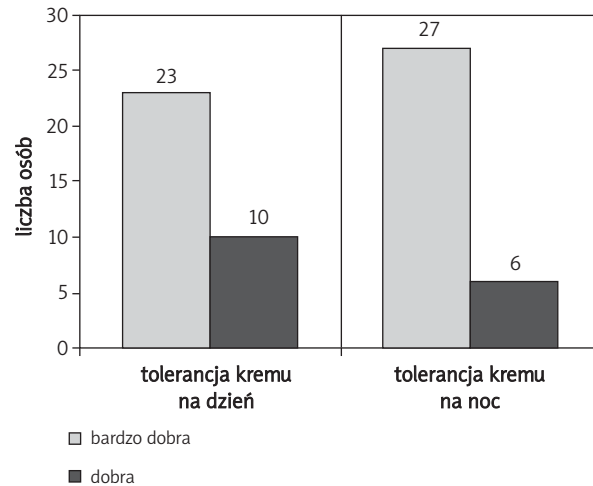
Ryc. 6. Ocena kliniczna ustępowania zmian chorobowych wg 4-stopniowej skali NRS



Ryc. 7. Zmniejszenie stopnia nasilenia rumienia i teleangiektazji w ocenie subiektywnej badanych



Ryc. 8. Porównanie oceny klinicznej i subiektywnej po 8 tyg. stosowania kremów z likochalkonem



Ryc. 9. Ocena tolerancji obu kremów przez badanych

O działaniu przeciwzapalnym likochalkonu donoszą Kolbe i wsp. [23], którzy oceniali zachowanie się rumienia wywołanego goleniem i naświetlaniem promieniowaniem UV u 57 badanych. Wykazali oni wyraźny jego wpływ łagodzący na podrażnienia, co ich zdaniem wiąże się z działaniem na różne mediatory biorące udział w procesach zapalnych (PGE₂, IL-6, TNF- α , LTB₄). Zdaniem autorów kremy z zawartością likochalkonu wskazane są do stosowania u osób ze skórą wrażliwą i podrażnioną.

Zwiększona wrażliwość skóry u chorych z zaburzeniami naczynioruchowymi wiąże się z uszkodzeniami bariery naskórkowej, co przejawia się głównie zwiększonymi wartościami TEWL. W badaniach własnych wykonywano pomiary wybranych parametrów czynnościowych skóry przed zastosowaniem kremów Eucerin® oraz po 8 tyg. ich stosowania. Dotyczyły one stopnia nasilenia rumienia, nawilżenia naskórka oraz TEWL. W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień na temat wpływu preparatów zawierających likochalkon na wartość parametrów czynnościowych skóry. W badaniach własnych wykazano, że pod wpływem stosowania preparatów Eucerin® nastąpiło zmniejszenie stopnia nasilenia rumienia, zwiększenie nawilżenia naskórka, a także zmniejszenie wartości TEWL. Uzyskane wyniki były znamienne statystycznie.

O działaniu przeciwzapalnym likochalkonu donoszą również Weber i wsp. [24], którzy stosowali kremy z tym flawonoidem przez 8 tyg. u pacjentów z postacią rumieniowo-teleangiektatyczną trądziku różowatego o różnym stopniu nasilenia zmian. Postępując się oceną kliniczną, dokumentacją fotograficzną i danymi uzyskanymi z ankiety, wykazali zarówno po 4, jak i 8 tyg. ich stosowania wyraźną poprawę stanu skóry. Dodatkowo pacjenci zgłaszali dobrą tolerancję preparatów. Zastosowane kremy miały także wpływ na poprawę jakości życia badanych [25].

Dane z piśmiennictwa i wyniki badań własnych wskazują na wyraźne działanie przeciwzapalne i przeciwpodrażnieniowe kremów z likochalkonem, a także wykazu-

ją ich przydatność w stosowaniu u pacjentów ze skórą wrażliwą. Znajdują one zastosowanie w trądziku różowatym, zwłaszcza w jego odmianie rumieniowo-teleangiektatycznej oraz w stanach podrażnieniowych po ekspozycji na promieniowanie UV lub działanie innych czynników drażniących.

Wnioski

- Badane kremy z likochalkonem działają przeciwzapalnie, łagodzą podrażnienia, co przejawia się zmniejszeniem stopnia nasilenia rumienia i dolegliwości subiektywnych – suchości, świądu i pieczenia skóry.
- Dolegliwości stwierdzone u chorych z odmianą rumieniowo-teleangiektatyczną trądziku różowatego wiążą się z zaburzeniami funkcji ochronnych bariery naskórkowej.
- Zastosowanie regularnych aplikacji kremów z likochalkonem zmniejszyło objawy kliniczne związane z zaburzeniami naczynioruchowymi już po 6 tyg.
- Systematyczne stosowanie przez pacjentki kremów z likochalkonem 2 razy dziennie przez 8 tyg. zwiększało stopień nawilżenia naskórka, a średnia wartość TEWL zmniejszyła się, co przemawia za poprawą funkcji barierowej skóry.
- Oba badane kremy były dobrze tolerowane, nie obserwowano objawów podrażnienia i nadwrażliwości.

Praca finansowana z funduszy pracy statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/7-126-01/503-01.

Piśmiennictwo

1. Willis CM, Shaw S, De Lacha O. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 258-63.
2. Farage MA, Katsarou A, Maibach HI. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 1-14.

3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. National Rosacea Society Expert Committee. Standard grading system for rosacea. Report of National Rosacea Society Expert Committee of the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 907-12.
4. Robak E, Kulczycka L. Trądzik różowaty – współczesne poglądy na patomechanizm i terapię. *Postępy Hig Med Dośw* 2010; 64: 439-50.
5. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327-41.
6. Izikson L, English JC, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 193-208.
7. Drealos ZD. Facial hygiene and comprehensive management of rosacea. *Cutis* 2004; 73: 183-7.
8. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J EADV* 2005; 19: 273-85.
9. Jappe U, Schnuch A, Uter W. Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments – retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995-2002. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 96-101.
10. Del-Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers and photoprotectants. *Cutis* 2005; 75: 17-21.
11. Torok H. Rosacea skin care. *Cutis* 2000; 66: 14-6.
12. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter, the DermaSpectrometer and the Mexameter. *Skin Res Technol* 2000; 6: 230-8.
13. Berardesca E. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Technol* 1997; 3: 126-32.
14. Rogiers V. EEMCO Guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic science. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 117-28.
15. Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia* 2011; doi:10.1016/j.fitote.2011.01.018.
16. Friss-Moller A, Chen M, Fursted K, et al. In vitro antimycobacterial and antilegionella activity of licochalcone A from Chinese licorice roots. *Planta Med* 2002; 68: 416-9.
17. Haraguchi H, Tanimoto K, Tamura Y, et al. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry* 1998; 48: 125-9.
18. Chen M, Christensen SB, Blom J, et al. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2550-6.
19. Ziegler HL, Hansen HS, Staerk D, et al. The antiparasitic compound licochalcone A is a potent echinocytogenic agent that modifies the erythrocyte membrane in a concentration range where antiplasmodial activity is observed. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4067-71.
20. Wang ZY, Nixon DW. Licorice and cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39: 1-11.
21. Fu Y, Hsieh TC, Guo J, et al. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (*Glycyrrhiza glabra*), causes G2 and late-G1 arrests in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 263-70.
22. Barfod L, Kemp K, Hansen M, et al. Chalcones from chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 545-55.
23. Kolbe L, Immeyer J, Batzer J, et al. Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: correlation of clinical potency and in vitro effects. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 23-30.
24. Weber T, Schoelermann A, Buerger A, et al. Tolerance and efficacy of a skin care regimen containing licochalcone A with erythematous rosacea and facial redness. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 95.
25. Weber TM, Ceilley RI, Buerger A, et al. Skin tolerance, efficacy and quality of life of patient with red facial skin using a skin care regimen containing Licochalcone A. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 227-32.