

PAULA DĘBEK¹, ANNA PIOTROWSKA², MAGDALENA NASTAŁEK³, NATALIA TOTKO-BORKUSIEWICZ⁴,
OLGA CZERWIŃSKA-LEDWIG², ROXANA ZUZIĄK², WANDA PILCH²

Zastosowanie kwasu azelainowego w wybranych schorzeniach dermatologicznych

The use of azelaic acid in selected dermatological disorders

¹Koło Naukowe przy Zakładzie Biochemii i Podstaw Kosmetologii, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

²Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

³Zakład Kosmetologii Profesjonalnej, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

⁴Studia doktoranckie, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

KEYWORDS

azelaic acid, rosacea, acne melasma, hyperpigmentation

SUMMARY

Introduction. Dermatoses, such as acne vulgaris, acne rosacea and hyperpigmentations, are an increasingly common problem, their chronic character affecting the quality of life of the affected people. One of the substances with a multidirectional mechanism of action and a wide spectrum of applications is azelaic acid.

Aim. The aim of this paper was to present azelaic acid as a substance suitable for treatment of many skin problems.

Material and methods. The authors have analyzed the literature from 1986-2018, looking for works indicating the mechanism, effectiveness and safety of azelaic acid treatment in selected diseases.

Results. This ingredient proved to meet the high requirements.

Conclusions. Systematic use of azelaic acid reduces acne lesions, lightens discolorations and eliminates most of the symptoms of rosacea. It is used alone or in polytherapy, however combined therapies require further clinical trials indicating the directionality of such treatment.

WSTĘP

Każdego dnia człowiek konfrontowany jest z kultem młodości. Media społecznościowe, telewizja i prasa narzucają stosunkowo ujednoczony model wyglądu: piękne ciało, zdrowy tryb życia i przede wszystkim nieskazitelna cera. Specjaliści z dziedzin, takich jak: chirurgia plastyczna, medycyna estetyczna oraz kosmetologia, robią wszystko, by zaspokoić wszelkie potrzeby klientów (1).

Zabiegi oparte zarówno na AHA (alfa-hydroksykwasy, ang. *alpha-hydroxyacids*), BHA (beta-hydroksykwasy, ang. *beta-hydroxyacids*), jak i PHA (polihydroksykwasy, ang. *polihydroxyacids*) są jednymi z najczęściej wybieranych zabiegów kosmetycznych ze względów bezpieczeństwa stosowania, skuteczności działania i szybkości wykonywania zabiegu (2). Różnorodność właściwości hydroksykwasów pozwala na stosowanie ich w celu niwelowania objawów wielu chorób i problemów natury estetycznej. Głównymi celami

są: terapia anti-age (m.in. kwas trójchlorooctowy, retinol), walka z trądzikiem pospolitym (np. kwas migdałowy, salicylowy, glikolowy) oraz usuwanie przebarwień (kwas mlekowy, retinol, kwas fitowy) (3). Wychodząc naprzeciw potrzebom rynku, powstają coraz to nowsze mieszanki kwasów oraz nośniki i bazy, które zapewniają ich bezpieczne i skuteczne stosowanie, oraz bardziej szczegółowo badane są działania kwasów już wykorzystywanych.

Kwas azelainowy (ang. *azelaic acid* – AzA) ostatnimi laty zyskał na popularności nie tylko w medycynie, ale również w kosmetologii. Jego szerokie spektrum działania i bezpieczeństwo użycia (brak działania fotouczulającego oraz fototoksycznego) sprawia, że cenią go zarówno kosmetolodzy, jak i klienci. Działanie antybakteryjne, przeciwzapalne i zmniejszające nadmierną keratynizację umożliwia walkę z trądzikiem pospolitym oraz trądzikiem różowatym, a hamowanie melanogenezy pozwala pozbyć się przebarwień.

Brak agresywnego działania na skórę sprawia, że nadaje się również do skór reaktywnych i wrażliwych (4).

Ten dwukarboksylowy kwas znaleźć można w produktach aptecznych, kosmetykach pielęgnacyjnych i w produktach przeznaczonych do użytku profesjonalnego, a wiedza o możliwościach i ograniczeniach jego stosowania jest dla kosmetologa nieodzowna.

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie potwierdzonych naukowo możliwości, jakie daje terapia kwasem azelainowym i spektrum zmian skórnych, które mogą być niwelowane dzięki jego zastosowaniu.

MATERIAŁ I METODY

Dokonano przeglądu piśmiennictwa naukowego z zasobów bibliotecznych Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie oraz bazy danych PubMed. Zastosowano następujące słowa klucze i ich kombinacje: kwas azelainowy, trądzik (*acne*), trądzik różowaty (*rosacea*), przebarwienia (*hyperpigmentation*). Do analizy wybrano publikacje z lat 1986-2018 o charakterze przeglądowym, badawczym i kazuistycznym.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Właściwości fizykochemiczne kwasu azelainowego

Kwas azelainowy to dziewięciowęglowy kwas dwukarboksylowy (kwas 1,7-heptanodikarboksylowy, $C_9H_{16}O_4$) o niedużej masie molowej (188,2 g/mol). Wartość pK_a wskazująca moc kwasu w 25°C wynosi 4,55 (5). AzA słabo rozpuszcza się w zimnej wodzie, natomiast dobrze w etanolu, gorącej wodzie i rozpuszczalnikach organicznych. Słaba rozpuszczalność kwasu azelainowego w wodzie jest utrudnieniem dla technologów opracowujących składki preparatów kosmetycznych, dlatego też prowadzi się badania nad wytworzeniem pochodnych (5). Przykładem jest azeloglicyna (ang. *potassium azeloyl diglycinate*). Związek ten jest łatwo rozpuszczalną w wodzie cieczą. Utrzymując właściwości lecznicze kwasu azelainowego, dodatkowo wykazuje działanie nawilżające (glicyna) i wzmacnia barierę naskórkową.

Kwas azelainowy wytwarzany jest naturalnie przez drożdże komensalne *Malassezia furfur*, będące częścią fizjologicznej flory skórnej. Znajdzie się również w roślinach: jęczmieniu, pszenicy i życie (6).

Biodostępność i mechanizm działania

Po miejscowej aplikacji 1 g kwasu o stężeniu 20% wykazano biodostępność na poziomie 3%, natomiast po aplikacji tej samej ilości 15% kwasu po 12 h osiągnięto 8% (7). A właśnie tak wysokie stężenia są konieczne dla uzyskania skutecznego działania farmakologicznego. Większość kwasów dikarboksylowych transportowana jest do komórek poprzez specjalne nośniki białkowe, natomiast mechanizm transportu AzA nie został jeszcze dokładnie poznany. Usuwany jest głównie

z moczem w niezmienionej postaci bądź ulega przemianom metabolicznym w mitochondriach (8).

Mechanizm działania

Kwas azelainowy działa bakteriobójczo na *Propionibacterium acnes*, ale także w stosunku do wielu innych drobnoustrojów skórnych. Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* potwierdzono wpływ na kolonizację *S. aureus* i *S. epidermidis*. Ma działanie przeciwdrobnoustrojowe zarówno na tlenowe, jak i beztlenowe, chociaż dokładny mechanizm działania pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Kwas ten jest odwracalnym inhibitorem tyrozynazy i innych oksydoreduktaz oraz hamuje procesy utleniania w mitochondriach. Może także hamować beztlenową glikolizę. Prócz wpływu na metabolizm, aktywność enzymatyczną wskazuje zdolność do zmiany pH wewnątrz komórek. Cząsteczki kwasu mogą być aktywnie transportowane do wnętrza komórek bakteryjnych, a niższe pH środowiska może zwiększyć działanie bakteriobójcze. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano opornych szczepów *P. acnes* na kwas azelainowy (9). W badaniach klinicznych u pacjentów z trądzikiem po 6 miesiącach uzyskano zmniejszenie mikroflory, w tym pakietowców aż 244-krotnie (10). Badań w modelu *in vitro* podjęła się m.in. grupa Leeming (11). Kolonie *P. acnes* oraz *Staphylococcus epidermidis* traktowano kwasem azelainowym o stężeniu 0,5 mol/l. Wykazano działanie bakteriobójcze na oba gatunki, dowiedziono jednak, że jest ono zależne od dostępności w medium hodowlanym składników odżywczych. *P. acnes* w bulionie odżywczym wykazywały 10-krotnie wyższy wskaźnik przeżycia, natomiast *S. epidermidis* aż 50-krotnie.

Praca Cunliffe i Holland (12) dowodzi wpływu AzA na zmiany zapalne i niezapalne. Wydzielanie sebum zmniejszyło się o 5,4%. Ilość pakietowców zmalała 2500-krotnie, natomiast *Propionibacterium* spp. 44-krotnie. Bojar i wsp. (13) badali wpływ kwasu w różnych stężeniach na *S. epidermidis*. W przypadku kwasu o stężeniu 25 mmol/l wzrost bakterii został całkowicie zahamowany, stężenie 5 mmol/l zahamowało go o 64%, a 1 mmol/l o 74%. Badania udowodniły również, że AzA hamuje syntezę białek, DNA oraz RNA bakterii (stężenie 100 mmol/l).

AzA wpływa na aktywność kilku enzymów. Badanie na homologicznej z enzymem skóry ludzkiej tyrozynazie pozyskanej z grzybów (*Agaricus bisporus*) wykazały, że kwas azelainowy wiąże się z aktywnym miejscem tyrozynazy zamiast jej naturalnego substratu: L-tyrozynazy, blokując tym samym powstawanie melaniny (14). Kolejnym enzymem jest 5-alfa-reduktaza, która katalizuje reakcję przemiany testosteronu w dihydroksytęstosteron (DHT). Pod koniec XX wieku dowiedziono, że kwas azelainowy już w stężeniu 0,2 mmol/l hamuje jego działanie, natomiast w stężeniu 3 mmol/l całkowicie go blokuje. Zastosowanie tej terapii jest skuteczne w leczeniu patologii skóry związanej z hiperandrogenizmem (15). Przez nadmierne wydzielanie i aktywność enzymu 5-alfa-reduktazy dochodzi do przerostu gruczołów łojowych. Zahamowanie tej reakcji będzie

prowadziło do wyregulowania pracy gruczołów łojowych i zmniejszenia zmian zapalnych i trądzikowych wywołanych łojotokiem (16).

W wielu badaniach klinicznych dowiedziono, że kwas azelainowy prowadzi do widocznego zmniejszenia stanu zapalnego. Wydaje się, że może to być konsekwencją nie tylko złagodzenia stanów chorobowych, ale także bezpośredniej roli w zmniejszaniu wytwarzania czynników prozapalnych i aktywacji układu immunologicznego (9).

Wykorzystanie w kosmetologii

Zarówno w gabinetach dermatologicznych, jak i kosmetycznych wykorzystuje się kwas azelainowy w formie peelingu chemicznego w czystej postaci bądź w mieszkankach kwasów. Zastosowanie mają toniki oraz kremy wzbogacone o AzA. W preparatach aptecznych w postaci kremu lub żelu występuje w stężeniu 5-20%, spotykane są także połączenia np. z kwasem pirogronowym o stężeniu 5%.

Przeciwwskazania do wykonywania zabiegów z użyciem kwasu azelainowego

Do każdego wykonywanego peelingu chemicznego przeciwwskazania są takie same i kwas azelainowy nie jest wyjątkiem. Przed wykonaniem zabiegu należy przeprowadzić dokładny wywiad, uwzględniając przede wszystkim wykonywane w ostatnim czasie zabiegi zarówno kosmetyczne, estetyczne, jak i chirurgiczne. Nie należy wykonywać peelinów chemicznych podczas leczenia dermatologicznego (leczenie ogólne i miejscowe pochodnymi retinolu). Zarówno ciąży, jak i okres laktacji wyklucza zastosowanie terapii kwasami. Nie można nałożyć peelingu na twarz z aktywnym trądzikiem, opryszczką, przerwaną ciągłością skóry oraz tendencją do powstawania bliznowców. Niewyrównane choroby metaboliczne, niektóre choroby autoimmunologiczne (pęcherzyce i kolagenozy) oraz alergia na AzA także są przeciwwskazaniem. Warto przypomnieć pacjentowi o obowiązku unikania ekspozycji na słońce i zabezpieczania kremami z filtrem w celu uniknięcia powstania przebarwień i podrażnienia (17).

Trądzik

Powstawanie trądziku jest procesem złożonym i wieloczynnikowym. Jednym z powodów powstawania zmian jest przerost gruczołów łojowych, co prowadzi do nadmiernej produkcji łoju. Przewody wyprowadzające oraz ujścia gruczołów łojowych nadmiernie rogowacieją, dochodzi do nagromadzenia się *P. acnes*, czego następstwem jest powstanie stanu zapalnego. Znaczną rolę odgrywają również androgeny (18). U wielu kobiet można również zaobserwować zaostrzenia przed miesiączką (19). Nadmierne wydzielanie i aktywność enzymu 5-alfa-reduktazy typu I powodują łojotok ze zwiększonym tempem przepływu oraz nieprawidłowy skład łoju. Skutkiem jest powstawanie zaskórników, które tworzą się poprzez zwiększenie ilości wolnych kwasów tłuszczowych, uwalnianych pod wpływem enzymów bakteryjnych *P. acnes* oraz nieprawidłowy rozwój

korneocytów (18). Wśród innych czynników wymienia się stosowanie niektórych leków (np. preparaty steroidowe) i stosowanie kosmetyków zawierających w swoim składzie substancje komedogenne (m.in. olej parafinowy, olej kokosowy) (20).

Kwas azelainowy w walce z trądzikiem

Potwierdzone w badaniach *in vitro* mechanizmy działania AzA wskazywały na możliwość zastosowania go w terapii trądziku. Kainz i wsp. (21) badali wpływ kwasu azelainowego na objawy tej choroby u dorosłych kobiet. W badaniu wzięło udział 251 pacjentek. Część stosowała monoterapię AzA, część leczenie skojarzone z innym środkiem miejscowym, reszta AzA oraz indywidualnie dobraną pielęgnacją kosmetyczną. Wizyty kontrolne odbywające się po 4, 8 i 12 tygodniach obejmowały ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oraz częstość i nasilenie reakcji niepożądanych. Wszystkie kryteria oceniano subiektywnie (opinia pacjenta) oraz obiektywnie (opinia dermatologa). Po 12 tygodniach odnotowano spadek ilości pacjentów ze skórą łojotokową (z 35 do 22%), zanotowano jednak wzrost ilości pacjentów ze skórą suchą (z 10 do 12%). Liczba pacjentek objętych trądzikiem łagodnym spadła z 53 do 15%, natomiast z trądzikiem umiarkowanym z 26 do 2%. Po pierwszej wizycie 65% lekarzy uznało leczenie jako skuteczne, natomiast po drugiej odsetek ten wzrósł do 85%; wśród pacjentów odsetki te wyniosły odpowiednio 51 i 75%. Podczas badania nie zostały zgłoszone żadne znaczące działania niepożądane.

W 2014 roku (22) opublikowano badanie porównujące działanie 15% kwasu azelainowego z 0,1% adapalenem (retinoid III generacji) stosowanych do leczenia trądziku osób dorosłych. Zakwalifikowane 55 kobiet w wieku 18-45 lat zostało losowo przydzielone do trzech grup. Pierwsza grupa została zobligowana do 9-miesięcznego stosowania AzA, druga stosowała AzA przez 3 miesiące, natomiast przez kolejne 6 miesięcy obserwowany był stan skóry pacjentek, grupa trzecia podjęła leczenie adapalenem przez okres 9 miesięcy. W trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia zmniejszenie ilości zmian skórnych było znaczące we wszystkich grupach. W ogólnym zmniejszeniu ilości zmian trądzikowych po upływie 36 tygodni terapia 9-miesięczna AzA wypadła lepiej niż terapia 3-miesięczna, natomiast adapalen zadziałał podobnie do dłuższej terapii AzA. Autorzy wskazali, że skuteczna terapia znacząco wpłynęła na jakość życia kobiet dotkniętych trądzikiem osób dorosłych.

Działanie potwierdzono także w badaniu kontrolowanym placebo (23), sprawdzano wpływ kwasu azelainowego na trądzik o umiarkowanym nasileniu. Badanie trwało 45 dni i wzięło w nim udział 60 pacjentów w wieku 15-35 lat. Grupa badana stosowała 20% kwas azelainowy w formie żelu, natomiast grupa kontrolna – żel nośnikowy. Stan skóry oceniano co 15 dni poprzez obliczanie różnicy między TLC (ang. *total lesion count*, całkowita liczba zmian – liczba zaskórników i zmian zapalnych) a ASI (ang. *acne severity index*, wskaźnik ciężkości trądziku; ASI = grudki + (2 × krosty) (0,25 × zaskórniki)). Całkowitą liczbę zmian chorobowych u każdego

pacjenta uznano za 100% przy pierwszej wizycie. Każde kolejne zmniejszenie liczby zostało odpowiednio obliczone i uznane za procent poprawy. Wyniki pokazały, że 20% żel z AzA był 3 razy skuteczniejszy niż placebo. Działania niepożądane wystąpiły u około 3% pacjentów w grupie leczonej kwasem azelainowym i głównie obejmowały świąd, pieczenie, klucie i mrowienie. Zwykle miały charakter przejściowy i łagodny.

Trądzik różowaty

Trądzik różowaty jest przewlekłym schorzeniem skóry obejmującym przede wszystkim środkową część twarzy (policzki, nos, broda, centralna część czoła) (24). W 2002 roku National Rosacea Society Expert Committee opracował system klasyfikacji trądziku różowatego. Zidentyfikował on pierwotne i wtórne cechy trądziku różowatego, a następnie wytyczył podtypy w oparciu o najczęstsze formy lub grupy tych cech. Objawy zalicza się do czterech grup – nieobecne, łagodne, umiarkowane oraz silne (0-3) (24).

Cechy pierwotne

Wyróżniono cztery typowe cechy pierwotne: rumień pierwotny (*prerosacea*), rumień nieprzemijający, grudki i krosty oraz teleangiektazje (24, 25). *Prerosacea* ma charakter przemijający, może trwać od kilku minut do kilku godzin. Ustępuje samoistnie. Mogą go wywołać czynniki, takie jak: temperatura, światło słoneczne, emocje, ostre jedzenie, alkohol (25). Identyfikacji rumienia nieprzemijającego można dokonać za pomocą odpowiednich urządzeń (np. Mexameter).

Cechy wtórne

W przypadku cech wtórnych diagnoza rozpoczyna się od subiektywnych odczuć pacjenta, takich jak palenie i klucie, kończąc na zagrażających wykonywaniu codziennych czynności zmianach ocznych (25). Obecność blaszek może być zdefiniowana jako stan zapalny, często postrzegane jako większe czerwone obszary wśród grudek i krost bez zmian naskórkowych w otaczającej skórze. Przy zanotowaniu suchego wyglądu skóry należy zwrócić uwagę na możliwość współistnienia podrażnienia bądź nawet łojotokowego zapalenia skóry. Obrzęk identyfikowany jest według lokalizacji (okołowlusowy, okołogłówny, policzkowy) (25). Jednym z elementów są objawy oczne z towarzyszącym łzawieniem, zaczerwienieniem opuszki i/lub spojówek, powieki, teleangiektazjami spojówki i marginesu powieki, rumieniem powieki/gałki ocznej lub zaczerwienieniem i odczuwaniem ciała obcych w oku. Przypadki są umiarkowane do ciężkich (25). W ekstremalnych przypadkach trądzik różowaty obejmuje miejsca, takie jak: klatka piersiowa, szyja, skóra głowy, uszy i plecy.

Etiopatogeneza

Patogeneza trądziku różowatego pozostaje niejasna. Częstsze występowanie wśród ludności pochodzenia celtyckiego oraz północnoeuropejskiego może wskazywać na genetyczny element tego zaburzenia. Badania genetyczne

jednak nie zidentyfikowały jeszcze genu odpowiedzialnego za trądzik różowaty (26). Rolę w patogenezie mogą odgrywać: promieniowanie UV oraz rodzina receptorów TRP (ang. *transient receptor potential*).

Histologiczne objawy trądziku różowatego obejmują rozszerzone naczynia krwionośne i limfatyczne powodujące rumień i obrzęk oraz naciek okołonaczyniowy (27). W skórze zajętej trądzikiem różowatym wyróżnia się nienormalnie wysoki poziom katelicyny i podobnej do trypsyny proteazy serynowej kallikreiny 5 (KLK5), co wykazuje kluczowe działanie prozapalne i angiogenne. Co więcej, stwierdzono wzrost ekspresji TLR2 (Toll-podobnego receptora-2), potwierdzając wpływ wrodzonego układu odpornościowego (28).

Uważa się, że nadmierne spożycie wysoko przetworzonej i gotowej do spożycia żywności oraz gorących napojów wywołuje zaczerwienienie u pacjentów z trądzikiem różowatym. Jednak większość dowodów naukowych nie potwierdza tych przypuszczeń. Udowodniono jednak, że leki, takie jak: leki przeciwartymiczne i wysokie dawki witamin B₆ i B₁₂, mogą powodować czerwone wykwity u pacjentów z trądzikiem różowatym (29). Czynniki zaostrzającymi mogą być również: źle dobrane, drażniące kosmetyki, alkohol, kofeina, tytoń, silne emocje oraz stres, a także wysiłek fizyczny i korzystanie z sauny (30).

Kwas azelainowy w walce z trądzikiem różowatym

Praca przeglądowa McGregora i wsp. (31) wykazuje, że AzA zmniejsza zarówno ekspresję KLK-5, jak i aktywność proteazy serynowej, dwóch ważnych elementów kaskady zapalnej w trądziku różowatym. Podobnie jak w przypadku miejscowego zastosowania metronidazolu, kwas azelainowy powoduje znaczne zmniejszenie TLC i porównywalne zmniejszenie rumienia. Dowiedziono, że 15% kwas azelainowy w formie żelu powodował znacznie większe obniżenie TLC i poprawę zarówno rumienia, jak i zmian zapalnych niż 0,75% żel z metronidazolem (32). Jednak badanie, w którym porównywano metronidazol (1% krem) z 20% preparatem z kwasem azelainowym, nie wykazało różnic między głównymi punktami końcowymi (33). Ta rozbieżność może być związana z lepszą rozpuszczalnością i penetracją preparatu w żelu (34). Obserwacje dotyczące tolerancji kuracji pokazują, że stosowanie kwasu azelainowego jest związane z podrażnieniem twarzy, suchością i przejściowymi odczuciami neurosensorycznymi podrażnienia i pieczenia (35). Autorzy wskazują, że kwas azelainowy (15%) w żelu jest bardziej skuteczny niż metronidazol 0,75%, ale kosztem większej ilości działań niepożądanych. Stosowanie kwasu azelainowego raz dziennie jest równie skuteczne jak stosowanie 2 razy dziennie (36).

W badaniach z 2013 roku po raz pierwszy potwierdzono, że aktywność proteazy serynowej jest podwyższona w trądziku różowatym i co potwierdza hipotezę, że działanie terapeutyczne AzA może obejmować hamowanie szlaku katelicyny i KLK5. Ekspresja białka KLK5 była hamowana przez AzA w stężeniach 10⁻⁸ mol/L, występował również odpowiedni spadek ekspresji mRNA dla KLK5. Wysokie

stężenie (10^{-2} mol/L) AzA było toksyczne dla keratynocytów (37). W 2017 roku zbadano różnice w działaniu 15% kwasu w żelu i w piance (Finacea Foam, Bayer HealthCare Pharmaceuticals). AzA w formie pianki został dopuszczony do użytku przez FDA w 2015 roku (38). Ocena dostępnych danych sugeruje, że niekorzystne działania neurosensoryczne mogą być rzadsze po zastosowaniu piany. Co więcej, pianka AzA wykazała większą szybkość w niwelowaniu zmian zapalnych (39).

Skuteczność AzA w leczeniu trądziku różowatego można przypisać wielu czynnikom: wpływowi na oksydoreduktazę komórkową, obniżaniu ekspresji KLK5 i katelicyny. Kwas azelainowy wywiera również pośredni wpływ na hamowanie produkcji mediatorów stanu zapalnego przez bakterie pęcherzykowe (39). Wykazano także, że 15% żel AzA nie wywołuje upośledzenia bariery naskórkowej, a właściwa pielęgnacja skóry zmniejsza prawdopodobieństwo neurosensorycznych niepożądanych efektów pieczenia i klucia. Skuteczne okazuje się skojarzone podejście – zastosowanie zewnętrzne AzA oraz doksycykliny (40). Kwas azelainowy jest równie skuteczny jak miejscowo stosowany metronidazol (32, 41).

Przykładowe hiperpigmentacje skórne

Piegi

Piegi (*ephelides*) są przebarwieniami o podłożu genetycznym typowymi dla osób z fototypem I (jasna karnacja, rude włosy). Występują symetrycznie na odsłoniętych częściach ciała (twarz, ramiona, barki, przedramiona). Mogą być bardziej lub mniej nasilone. Pojawiają się około 5. r.ż., w ciągu życia mogą ulec regresji. Piegi tzw. słoneczne są plamami większymi, które występują w miejscach szczególnie intensywnie wystawianych na słońce (dekolt, górna część pleców) i uważa się, że stanowią odmianę plam soczewicowatych (42, 43).

Melasma

Rozwój melasmy (chloasma, ostuda) zależy od interakcji czynników środowiskowych, hormonalnych oraz genetycznych. Ekspozycja na UV jest najważniejszym czynnikiem wyzwalającym melasmę. Promieniowanie UV bezpośrednio indukuje wzrost melanogenicznej aktywności melanocytów. Zabarwienie melasmy zwykle poprawia się w zimie i pogarsza w lecie. Ostuda najczęściej pojawia się na czole, policzkach i górnej wardze w postaci nieregularnych żółto-brązowych lub brązowych przebarwień. Stosowanie środków ochrony przeciwsłonecznej o wysokim współczynniku ochrony zmniejsza intensywność choroby o 50%, a w czasie ciąży w ponad 90%. Hormony płciowe, takie jak estrogeny i progesterony, są silnie związane z pojawieniem się melasmy. Ciąża, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza są najczęściej wymienianymi czynnikami wyzwalającymi. Wśród mężczyzn pojawia się doniesienie o rozwoju melasmy po doustnej terapii stymulatorem produkcji testosteronu, który zwiększa poziom LH (18, 44).

Plamy soczewicowate słoneczne

Plamy soczewicowate słoneczne są powszechnymi, łagodnymi oznakami uszkodzeń słonecznych występującymi u co najmniej 90% osób rasy białej w wieku powyżej 50 lat. Klinicznie są to plamki o rozmiarach od kilku milimetrów do ponad centymetra i mają tendencję do stopniowego zwiększania rozmiaru. Zmiany pojawiają się na widocznych częściach ciała narażonych na promieniowanie UV. Predyspozycje genetyczne i skumulowana, chroniczna ekspozycja na promieniowanie słoneczne są głównymi czynnikami patogennymi. Badania histologiczne wykazały, że skóra z plamą soczewicowatą charakteryzuje się przebarwieniem warstwy podstawnej i wydłużeniem brodawek skórnych, ze zwiększoną liczbą naskórkowych melanocytów w warstwie podstawnej naskórka (45).

Przebarwienia pozapalne

Przebarwienia pozapalne (ang. *postinflammatory hyperpigmentation* – PIH) związane są z hipermelanozą naskórka, skóry właściwej po przebytych skórnych urazach lub zapaleniu, mają postać bezobjawowych plam lub łat w kolorze ciemnobrązowym bądź niebieskim/szarym. Częściej występuje u osób z IV-VI typem skóry Fitzpatricka. Przebarwienia te pojawiają się w każdym wieku z równą częstotliwością u mężczyzn i kobiet. Nielezione mogą ciemnieć oraz rozprzestrzeniać się (46).

Występują dwa wzory histopatologiczne PIH, typ naskórkowy i skórny. Ten drugi wykazuje znaczący naciek limfocytarny i wyższą ekspresję markerów zapalnych, a także przenikanie makrofagów i komórek tłuszczowych (46). Endogennymi czynnikami wywołującymi przebarwienia pozapalne są m.in. trądzik pospolity, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca i liszaj płaski. Egzogenne to natomiast: peelinki chemiczne, oparzenia, terapia laserowa, dermabrazja, krioterapia. PIH mogą również wywoływać zakażenia wirusowe (np. *Herpes Simplex*), bakteryjne (np. *Impetigo contagiosa*) oraz grzybicze (np. *Malassezia furfur*) (46).

Kwas azelainowy w walce z przebarwieniami

Wpływ na melanogenezę był wiązany z kwasem azelainowym od samego początku badań dotyczących tego związku. Początkowe obserwacje kliniczne potwierdzono szeregiem badań *in vitro*. W Katowicach (47) przeprowadzono badania na grupie 60 kobiet w wieku 35-55 lat z melasmą z użyciem 3 produktów z kwasem azelainowym. Pierwszy dermokosmetyk zawierał AzA oraz D-panthenol (oba w stężeniu 10%), drugi – AzA oraz kwas pirogronowy (oba w stężeniu 5%), trzeci – AzA (20%), kwas migdałowy (10%), kwas fitowy (5%), 4-N-butyloretorcyzol (5%) i kwas ferulowy (2%). Wszystkie zastosowane produkty zawierające kwas azelainowy przyczyniły się do zmniejszenia ilości pigmentu w zmianach barwnikowych. Największy spadek w ilość pigmentu obserwowano w pierwszych 3 miesiącach stosowania produktów. Najbardziej skuteczny okazał się ostatni dermokosmetyk, co wynikało z kumulatywnego działania składników aktywnych o różnych mechanizmach działania.

Porównano także działanie 50% kwasu glikolowego oraz mieszanki z kwasem azelainowym (20% kwas azelainowy, 10% rezorcynol i 6% kwas fitynowy) (48). Badanie prowadzono na grupie osób z fototypem IV bądź niższym i stwierdzoną obustronną melasmą. Zabieg przeprowadzono co 2 tygodnie przez okres 10 tygodni. Produkt z AzA nakładano na prawą stronę twarzy pacjenta, natomiast produkt z kwasem glikolowym na lewą. Skuteczność działania obu preparatów była badana za pomocą wskaźnika MASI (wskaźnik obszaru i zaostrzenia melasmy, ang. *melasma area and severity index*), który przez cały okres badania obniżył się porównywalnie po obu stronach twarzy. Istotną różnicą pomiędzy terapiami było odczuwanie skutków ubocznych. Grupa leczona kwasem glikolowym deklarowała pieczenie utrzymujące się przez kilka dni.

Badanie dotyczące współdziałania kwasu glikolowego oraz kwasu azelainowego w leczeniu melasmy naskórkowej opublikowano w 2016 roku (49). Grupa badana miała wykonany zabieg złuszczenia z użyciem kwasu glikolowego co 3 tygodnie oraz 2 razy dziennie stosowała krem z 20% kwasem azelainowym, natomiast druga (kontrolna) stosowała jedynie krem z AzA. Poprawę kliniczną obserwowano za pomocą wskaźnika MASI, działania niepożądane oceniano subiektywnie przy każdej wizycie. W grupie badanej po 24 tygodniach nastąpiła statystycznie znamienna poprawa MASI, a działania niepożądane były porównywalne w obu grupach.

Farshi (50) porównywała efektywność 20% AzA i 4% hydrochinonu w leczeniu melasmy. 15 kobiet z melasmą

podjęło leczenie kremem z hydrochinonem, a 14 kremem z kwasem azelainowym. Efektywność dwumiesięcznej kuracji oceniana była na podstawie wskaźnika MASI oraz fotografii twarzy wykonanych przed podjęciem leczenia, w pierwszym miesiącu oraz po zakończeniu terapii. W pierwszym miesiącu nie zaobserwowano znacznej różnicy w działaniu obu produktów, jednak w kolejnym AzA znacząco przewyższył działanie hydrochinonu. Dodatkowo kwas azelainowy jest środkiem znacznie bezpieczniejszym.

PODSUMOWANIE

Kwas azelainowy daje bardzo dobre rezultaty w leczeniu trądziku o umiarkowanym nasileniu, a jego efektywność jest porównywalna z retinoidami. Hamuje wzrost bakterii *Propionibacterium acnes* oraz *Staphylococcus epidermidis*. W leczeniu trądziku różowatego hamuje ekspresję proteaz serynowych, katelicydyny oraz KLK5. AzA może zastąpić terapię metronidazolem. Również hiperpigmentacje mogą być leczone za pomocą tego kwasu. Stwierdzono zauważalne rozjaśnianie się przebarwień po systematycznym stosowaniu preparatów z kwasem azelainowym. Powoduje jedynie minimalne skutki uboczne (zaczerwienienie, pieczenie) nieutrudniające pacjentom życia i niepowodujące zniechęcenia do stosowania produktu. Kwas azelainowy może być wykorzystywany do leczenia szeregu dermatoz z dużą efektywnością oraz wysokim progiem bezpieczeństwa, skuteczność i tolerancja terapii łączonych z innymi substancjami aktywnymi wymaga jednak potwierdzenia.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Piotrowska
Wydział Rehabilitacji Ruchowej
Akademia Wychowania Fizycznego
im. Bronisława Czecha w Krakowie
al. Jana Pawła II 78, 31-357 Kraków
tel.: +48 (12) 683-11-54
anna.piotrowska@awf.krakow.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Placek W: Dermatologia estetyczna. Termedia, Poznań 2016.
2. Roguś-Skorupska D, Chodorowska G: Peelingi w dermatologii. Nowa Med 2005; 2: 71-74.
3. Fischer TC, Perosino E, Poli F et al.: Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009 TC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24(3): 281-292.
4. Czarnota A: Chemoeksfoliacja – substancje stosowane w peelingach medycznych oraz wskazania do ich stosowania. Kosmetologia estetyczna 2017; 2/6: 147.
5. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2266#section=Top>.
6. Del Rosso JQ: Azelaic Acid Topical Formulations: Differentiation of 15% Gel and 15% Foam. J Clin Aesthet Dermatol 2017; 10(3): 37-40.
7. Nguyen QH, Bui TP: Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. Int J Dermatol 1995; 34(2): 75-84.
8. Draelos ZD, Pugliese PT: Fiziologia skóry. Teoria i praktyka. MedPharm, Wrocław 2014.
9. Schulze BC, Wu W, Rosen T: Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. J Drugs Dermatol 2015; 14(9): 964-968.
10. Bladon PT, Burke BM, Cunliffe WJ et al.: Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. Br J Dermatol 1986; 114: 493-499.
11. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA: The *in vitro* antimicrobial effect of azelaic acid. Br J Dermatol 1986; 115(5): 551-556.
12. Cunliffe WJ, Holland KT: Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 143: 31-34.

13. Bojar RA, Holland KT, Leeming JP et al.: Azelaic acid: its uptake and mode of action in *Staphylococcus epidermidis*. *J Appl Bacteriol* 1988; 64(6): 497-504.
14. Sima VH, Patris S, Aydogmus Z et al.: Tyrosinase immobilized magnetic nanobeads for the amperometric assay of enzyme inhibitors. *Talanta* 2011; 83(3): 980-987.
15. Stamatiadis D, Bulteau-Portois MC, Mowszowicz I: Inhibition of 5 α -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988; 119(5): 627-632.
16. Flis A: Inhibitory wydzielania sebum i substancje regulujące aktywność gruczołów łojowych. *Th!nk* 2012; 3(11): 35-42.
17. <http://medicest.pl/peelingi-medyczne-chemiczne/>.
18. Adamski Z, Kaszuba A: *Dermatologia dla kosmetologów*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2015.
19. Iwanek K: *Trądzik pospolity*. Wydawnictwo Medyczne Medyk Sp. z o.o., Warszawa 2015.
20. Janda K, Chwiłkowska M: *Trądzik pospolity – etiologia, klasyfikacja, leczenie*. Wydawnictwo Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2014.
21. Begatin E: Adult female acne. Azelaic acid in the treatment of acne in adult females. Introduction. *Pharmacol Physiol* 2014; 27(1): 1-2.
22. Thielitz A, Lux A, Wiede A et al.: A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(4): 789-796.
23. Iraj F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z et al.: Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 94-96.
24. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al.: Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6): 907-912.
25. Two AM, Wu W, Gallo RL et al.: Rosacea Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(5): 749-758.
26. Szczepankiewicz A: Receptory TRP i ich rola w nadreaktywności dróg oddechowych w astmie. *Alergia* 2014; 2: 37-38.
27. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ: New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2011; 69(6/1): 15-26.
28. Melnik BC: Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol* 2014; 23(12): 868-873.
29. Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD et al.: Major Pathophysiological Correlations of Rosacea: A Complete Clinical Appraisal. *Int J Med Sci* 2015; 12(5): 387-396.
30. Brzeziński P: Leczenie miejscowe w trądziku różowatym. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 4(4): 263-272.
31. McGregor SP, Alinia H, Snyder A et al.: A Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea. *Dermatol Clin* 2018; 36(2): 135-150.
32. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM: A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003; 139(11): 1444-1450.
33. Maddin S: A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(6/1): 961-965.
34. Draelos ZD: The rationale for advancing the formulation of azelaic acid vehicles. *Cutis* 2006; 77(2): 7-11.
35. Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW: Cumulative irritation potential among metronidazole gel 1%, metronidazole gel 0.75%, and azelaic acid gel 15%. *Cutis* 2007; 79(4): 317-321.
36. Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ et al.: Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(6): 541-546.
37. Coda AB, Hata T, Miller J: Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4): 570-577.
38. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207071Orig1s000TOC.cfm.
39. Draelos ZD, Elewski B, Staedtler G et al.: Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 2013; 92: 306-317.

40. Del Rosso JQ, Kircik LH: Update on the management of rosacea: a status report on the current role and new horizons with topical azelaic acid. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(12): 101-107.
41. Liu RH, Smith MK, Basta SA et al.: Azelaic Acid in the Treatment of Papulopustular Rosacea, A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Dermatol* 2006; 142(8): 1047-1052.
42. Łopusiewicz Ł, Lisiecki S: Czarne złoto – melaniny w życiu człowieka. *Kosmos Problemy nauk biologicznych* 2016; 65(4): 621-629.
43. Noszczyk M: Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska. PZWL, Warszawa 2012.
44. Handel AC, Miot LD, Miot HA: Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol* 2014; 89(5): 771-782.
45. Cameli N, Abril E, Agozzino M et al.: Clinical and Instrumental Evaluation of the Efficacy of a New Depigmenting Agent Containing a Combination of a Retinoid, a Phenolic Agent and an Antioxidant for the Treatment of Solar Lentigines. *Dermatology* 2015; 230(4): 360-366.
46. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF: Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(4): 489-503.
47. Mazurek K, Pierzchała E: Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J Cosmet Dermatol* 2016; 15(3): 269-282.
48. Faghihi G, Taheri A, Shahmoradi Z: Solution of Azelaic Acid (20%), Resorcinol (10%) and Phytic Acid (6%) Versus Glycolic Acid (50%) Peeling Agent in the Treatment of Female Patients with Facial Melasma. *Adv Biomed Res* 2017; 22: 6-9.
49. Dayal S, Sahu P, Dua R: Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life. *J Cosmet Dermatol* 2017; 16(1): 35-42.
50. Farshi S: Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10(4): 282-287.

nadesłano: 4.10.2018

zaakceptowano do druku: 25.10.2018