

Kwas azelainowy w leczeniu dermatologicznym w świetle aktualnego stanu wiedzy

Azelaic acid in dermatological treatment – current state of knowledge

Radomir Reszke, Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeł Dermatol 2016, 103, 337–343
DOI: 10.5114/dr.2016.61785

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

kwasy azelainowe, leczenie miejscowe, dermatozy.

KEY WORDS:

azelaic acid, topical treatment, dermatoses.

Kwas azelainowy (AZA) jest naturalnie występującą substancją produkowaną przez *Malassezia furfur*, która wykazuje wielokierunkowy wpływ na funkcje skóry. Kwas azelainowy ma działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, keratolityczne, komedolityczne, przeciwłojotokowe i hamujące tyrozinazę. Miejscowa aplikacja AZA w postaci 20% kremu lub 15% żelu stanowi ugruntowaną i dobrze tolerowaną metodę terapii powszechnych dermatoz, m.in. trądziku zwykłego, trądziku różowatego, schorzeń przebiegających z hiperpigmentacją. Kwas azelainowy stosowany jest również jako składnik pilingów. W pracy podsumowano najważniejsze aspekty stosowania AZA w leczeniu dermatologicznym w świetle aktualnej wiedzy.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. Jacek Szepietowski
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
e-mail: Jacek.szepietowski@
umed.wroc.pl

Azelaic acid (AZA) is a naturally occurring substance produced by *Malassezia furfur* which exerts various effects on the skin. Azelaic acid has antibacterial, anti-inflammatory, keratolytic, comedolytic, sebostatic and tyrosinase-inhibiting properties. Topical application of AZA as 20% cream or 15% gel is a well-established therapeutic method in various common dermatoses, mainly acne vulgaris, rosacea and disorders associated with hyperpigmentation. Azelaic acid is used as a component of chemical peels as well. The paper summarizes the most relevant issues concerning AZA application in dermatological treatment based on current knowledge.

WSTĘP

Współczesne leczenie dermatologiczne cechuje się mnogością opcji terapeutycznych ukierunkowanych na wiele schorzeń ostrych i przewlekłych o zróżnicowanej etiologii, przebiegu i rokowaniu. Wraz z rozwojem nowoczesnych metod terapii dermatoz nie należy jednak zapominać o podstawowej metodzie, jaką nadal stanowi leczenie miejscowe. Pre-

parat zawierający odpowiednio dobraną substancję czynną cechuje się szybkim i skutecznym mechanizmem działania na okolicę zmienioną chorobowo, co zapewnia jednocześnie wysoki poziom bezpieczeństwa dla organizmu pacjenta. Przykładem takiej substancji jest kwas azelainowy (AZA), naturalny kwas dikarboksylowy produkowany przez *Malassezia furfur*, który znajduje się także w pełnoziarnistym zbożu, życie, jęczmieniu i produktach zwierzęcych [1].

Związek ten znalazł zastosowanie między innymi w terapii tak powszechnych dermatoz, jak trądzik zwykły, trądzik różowaty czy szeroko rozumianej grupy schorzeń przebiegających z hiperpigmentacją. Historia AZA rozpoczyna się w latach 70. XX wieku w rzymskim Instytucie San Gallicano, gdzie badano patogenezę hipopigmentacji związaną z łupieżem pstrym i obecnością grzyba z rodzaju *Malassezia* w obrębie warstwy rogowej naskórka [2]. W miarę postępu badań wykazano, że kwasy dikarboksyłowe zawierające od 6 do 12 atomów węgla kompetencyjnie hamowały tyrozinazę, główny enzym szlaku melanogenezy. Obserwacje te dały podstawy do stosowania AZA w leczeniu przebarwień [3]. W latach 80. ubiegłego wieku z powodzeniem zastosowano go także w terapii trądziku zwykłego [4–8]. Dekadę później pojawiły się pierwsze doniesienia na temat skuteczności klinicznej u pacjentów z trądzikiem różowatym [9–11]. Pomimo upływu lat AZA do chwili obecnej stanowi ważną, skuteczną i chętnie stosowaną substancję w arsenale dermatologicznym.

W artykule omówiono charakterystykę i zastosowanie AZA w leczeniu dermatologicznym w świetle aktualnej wiedzy.

BUDOWA CHEMICZNA

Kwas azelainowy jest nasyconym kwasem 1,7-heptanodikarboksyłowym o wzorze sumarycznym $C_9H_{16}O_4$ [1]. Jego masa cząsteczkowa wynosi 188,2 g/mol. Związek jest rozpuszczalny w gorącej wodzie, alkoholu i rozpuszczalnikach organicznych.

FARMAKOKINETYKA PRZY APLIKACJI MIEJSCOWEJ

Jeden gram kremu zawierającego 20% AZA zastosowany miejscowo na skórę zapewnia wchłanianie leku rzędu 3%, przy małym stężeniu w surowicy (0,04 $\mu\text{g/ml}$) [12]. Przy zastosowaniu 15% żelu, wchłanianie po 12 godzinach sięga 8%. W badaniach, w których stosowano AZA ogólnie, stwierdzono, że wydalany jest głównie w formie niezmienionej z moczem. W mniejszym stopniu ulega metabolizmowi mitochondrialnemu do kwasu pimelinowego, malonylokoenzymu A oraz acetylokoenzymu A. Po aplikacji miejscowej w czasie 48 godzin około 4,5 mg związku uległo wydaleniu.

MECHANIZM DZIAŁANIA KWASU AZELAINOWEGO

Kwas azelainowy ma plejotropowe działanie, które uzasadnia jego zastosowanie w dermatozach o złożonej etiopatogenezie, zwłaszcza w trądziku zwykłym i trądziku różowatym.

Działanie przeciwbakteryjne AZA zostało opisane przez licznych autorów, między innymi przeciwko *Propionibacterium acnes* [5, 13, 14] oraz *Staphylococcus epidermidis* [15–17]. Należy podkreślić, że nie opisywano oporności drobnoustrojów na AZA, co jest szczególnie ważne w obliczu narastającej oporności *P. acnes* na antybiotyki stosowane w leczeniu trądziku zwykłego.

Działanie przeciwzapalne AZA opiera się na różnorodnych mechanizmach molekularnych. Passi i wsp. [18] opisują działanie zmiatające wolnych rodników tlenowych (ROS). Akamatsu i wsp. [19] zaobserwowali mniejszą produkcję ROS przez neutrofile znajdujące się w obecności AZA. W badaniu na myszach stwierdzono działanie przeciwmiażdżycowe związane z hamowaniem peroksydacji lipidów [20]. Mastrofrancesco i wsp. [21] wykazali, że keratynocyty poddane naświetlaniu promieniowaniem UVB produkowały mniejsze ilości cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, TNF- α) w obecności AZA. Efekt przeciwzapalny był związany z agonistycznym działaniem wobec receptora PPAR- γ . Ten ostatni jest zależnym od ligandów czynnikiem transkrypcyjnym, który z kolei hamuje działanie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Podobne obserwacje poczynili Briganti i wsp. [22], którzy naświetlali ludzkie fibroblasty metodą PUVA w celu wywołania procesów starzenia się komórek. Gallo i wsp. [23] opisali zmniejszoną ekspresję kalikreiny 5 (proteazy serynowej) oraz katelicydiny (peptydu antymikrobowego) w obecności AZA. Wymienione czynniki odgrywają istotną rolę w rozwoju trądziku różowatego. Kalikreina 5 powoduje zwiększenie stężenia katelicydiny, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, rozszerzenia oraz proliferacji naczyń [24].

Zaobserwowano także, że AZA reguluje procesy keratynizacji w naskórku ludzkim, gdyż hamuje dojrzewanie keratynocytów, między innymi poprzez zmniejszenie syntezy prekursorów keratyny [25, 26]. Regulacja procesów keratynizacji naskórka daje efekt przeciwzaskórnikowy [27, 28]. Detmar i wsp. [29] opisali działanie antyproliferacyjne AZA na keratynocyty mysie, które miało związek ze zmniejszeniem syntezy DNA, uszkodzeniem mitochondriów oraz poszerzeniem szorstkiego retikulum endoplazmatycznego. Wspomniane uszkodzenie mitochondriów wiąże się z hamowaniem przez AZA dehydrogenazy NADH, dehydrogenazy bursztynianowej oraz reduktazy ubichinol-cytochrom c [30].

Stamatiadis i wsp. [31] stwierdzili, że AZA w skojarzeniu z siarczanem cynku silnie hamował enzym 5 α -reduktazę w skórze, który przekształca testosteron w biologicznie czynny dihydrotestosteron. Obserwacje te mogą sugerować działanie antyandrogenne i przeciwłojotokowe. Stinco i wsp. [32]

Tabela 1. Preparaty kwasu azelainowego (AZA) dostępne na rynku polskim

Table 1. AZA preparations available on Polish market

Nazwa preparatu	Producent	Postać leku	Wielkość opakowania
Acne-Derm®	Unia	krem 20%	20 g
Hascoderm Lipożel®	Hasco-Lek	żel 10%	30 g
Skinoren®	Bayer	krem 20% żel 15%	30 g 30 g
Skinoren Rosacea (Finacea)®	Bayer	żel 15%	30 g
Qcera®	Adamed	krem (5% AZA, 5% kwas pirogronowy)	50 ml

stwierdzili, że u pacjentów z trądzikiem zwykłym AZA powodował średnie zmniejszenie wydzielania łoju na czole, brodzie i policzku odpowiednio o 13,9%, 14,2% oraz 15,2%. Wójcik i wsp. [33] zaobserwowali jednak, że u kobiet w wieku 49–71 lat pilingi zawierające AZA w stężeniu 20% oraz kwas migdałowy w stężeniu 40% zwiększają wydzielanie łoju, co korzystnie wpływa na skórę, gdyż przyczynia się do lepszego nawilżenia. Mayer-da-Silva i wsp. [26] nie stwierdzili zmian w składzie i wydzielaniu łoju oraz wielkości gruczołów łojowych w skórze ekspozowanej na AZA.

W 1978 roku zespół pod kierownictwem Nazarro-Porro i Passi [34] zaobserwował, że kwasy dikarboksylowe, w tym AZA, kompetencyjnie hamują tyrozynazę, co skutkuje odbarwieniami w przebiegu łupieżu pstrego. Enzym ten uczestniczy w przekształceniu tyrozyny do DOPA oraz DOPA-chinonu, które są prekursorami melaniny. Schallreuter i Wood [35] podają, że AZA wpływa także na transport elektronów pomiędzy enzymem reduktazą tioredoksyny oraz tyrozynazą. Jednocześnie stwierdzono, że kwasy dikarboksylowe nie wpływają na prawidłowe melanocyty skórne [36], co sprawia, że AZA jest chętnie stosowany w leczeniu różnorodnych przebarwień skórnych i w przeciwieństwie do hydrochinonu nie powoduje odbarwień skóry zdrowej otaczającej przebarwione wykwity.

PREPARATY KWASU AZELAINOWEGO NA POLSKIM RYNKU FARMACEUTYCZNYM

Na polskim rynku farmaceutycznym dostępnych jest kilka preparatów AZA w formie kremu lub żelu wydawanych bez recepty (tab. 1).

DERMATOLOGICZNE ZASTOSOWANIA KWASU AZELAINOWEGO

Kwas azelainowy jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym dermatoz, z których najważniejsze wymieniono w tabeli 2.

Trądzik zwykły

Trądzik zwykły jest powszechną dermatozą, która dotyczy 80–100% osób w wieku 11–30 lat [37]. W rozwoju tego schorzenia odgrywa rolę nadprodukcja łoju, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizacja gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* oraz rozwój stanu zapalnego. Kwas azelainowy ma działanie keratolityczne, przeciwwaskórnikowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne oraz przeciwłojotokowe.

W badaniu Katsambasa i wsp. [7] krem z AZA o stężeniu 20% stosowany przez 2 tygodnie cechował się podobną skutecznością jak tretynoina w redukcji liczby zaskórników; u odpowiednio 65% i 69% badanych osiągnięto co najmniej dobrą redukcję liczby zaskórników w ciągu 6 miesięcy. Omawiane substancje były w podobnym stopniu skuteczne w redukcji zmian zapalnych. Działania niepożądane AZA były łagodne, polegały głównie na wywoływaniu uczucia pieczenia, choć występowały częściej niż w grupie osób otrzymujących samo podłoże (9,3% *vs*

Tabela 2. Dermatozy odpowiadające na terapię kwasem azelainowym (AZA)

Table 2. Dermatoses responding to treatment with AZA

Schorzenia skórne odpowiadające na terapię AZA	Piśmiennictwo
trądzik zwykły	[4–8, 38, 39, 59–63]
trądzik różowaty	[9–11, 44–47, 64–67]
ostuda	[3, 49–51, 68]
choroba Kitamury	[52]
plama soczewicowata złośliwa	[56]
przebarwienia twarzy	[54]
przebarwienia pozapalne w przebiegu trądziku zwykłego	[49]
<i>Linea fusca</i>	[69]
fotostarzenie	[58]
łuszczycza zwykła	[55]

2%). W porównaniu z osobami stosującymi tretynoinę uczucie pieczenia występowało rzadziej (9,6% vs 7,7%) przy aplikacji AZA. Podobne obserwacje poczyniono w odniesieniu do utrzymującego się rumienia (17,5% vs 27,4%) oraz uporczywego złuszczenia się skóry (16,8% vs 28,8%). W niemieckim badaniu Gollnicka i wsp. [38] AZA w postaci 15% żelu porównywano z 5% żelem z nadttlenkiem benzoilu oraz 1% żelem z klindamycyną. Wszystkie leki stosowano 2 razy dziennie przez 4 miesiące. Uzyskano wysoką skuteczność w redukcji liczby zmian zapalnych, zarówno porównując AZA z nadttlenkiem benzoilu (70% vs 77%; $p > 0,05$), jak i AZA z klindamycyną (71% vs 63%; $p > 0,05$). Łagodne miejscowe działania niepożądane w grupie pacjentów stosujących AZA i nadttlenek benzoilu stwierdzano u odpowiednio 38,1% i 45,1% osób; w grupie pacjentów stosujących AZA i klindamycynę obserwowano je odpowiednio u 39,3% i 16,5% respondentów. Z kolei w niedawno opublikowanym badaniu Thielitza i wsp. [39] przeprowadzonym u kobiet w wieku 18–45 lat stwierdzono podobną skuteczność 15% żelu z AZA stosowanego przez 3 lub 9 miesięcy w porównaniu z 0,1% żelem z adapalenenem aplikowanym przez 9 miesięcy. U dorosłych kobiet trądzik zwyczajny występuje zwykle w postaci łagodnej do umiarkowanie nasiloniej. Są one zatem idealnymi kandydatkami do długoterminowego leczenia preparatami miejscowymi, zwłaszcza AZA. Substancja ta znajduje się w kategorii B, a zatem w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono szkodliwości dla płodu.

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego AZA może być stosowany 2 razy dziennie w trądziku zwykłym w formie monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej, także w ciężkim trądziku grudkowo-krostkowym oraz trądziku ropowicznym. Preferowane połączenie obejmuje antybiotyk doustny z AZA. Autorzy rekomendacji podkreślają także rolę AZA w długotrwałym leczeniu podtrzymującym remisję. W rekomendacjach Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii [40] dokonano szczegółowej analizy dostępnego piśmiennictwa na temat różnych metod leczenia trądziku zwykłego. Kwas azelainowy okazał się mniej skuteczny od nadttlenku benzoilu oraz tretynoiny w trądziku zaskórnym, przy podobnej skuteczności jak adapalenen i większej skuteczności niż doustna klindamycyna. W trądziku grudkowo-krostkowym AZA cechował się skutecznością zbliżoną do nadttlenku benzoilu czy adapalenu. Tetracyklina podawana ogólnie była bardziej skuteczna niż AZA, natomiast skojarzenie AZA z minocykliną miało podobną skuteczność jak izotretynoina stosowana ogólnie, choć ta ostatnia działała szybciej. Pod względem bezpieczeństwa i tolerancji AZA charakteryzował się korzystniejszym profilem niż nadttlenek benzoilu, adapalenen i tretynoina. Skoja-

rzenie AZA z minocykliną było lepiej tolerowane niż izotretynoina stosowana doustnie.

Trądzik różowaty

Trądzik różowaty jest przewlekłą dermatozą zapalną dotyczącą skóry twarzy, która ma związek z naczyniami krwionośnymi oraz jednostkami włosowo-łojowymi [41]. W niedawno opublikowanym badaniu Tana i wsp. [42] częstość występowania tej jednostki chorobowej w populacji rosyjskiej oraz niemieckiej wynosiła odpowiednio 5% i 12,3%. Etiopatogeneza choroby jest złożona i nie do końca poznana. Wymienia się rolę zaburzeń naczyniowych, dysregulacji immunologicznej, promieniowania ultrafioletowego, drobnoustrojów (*Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori*), ROS czy proteaz [43]. Zastosowanie AZA w terapii trądziku różowatego było przedmiotem licznych badań klinicznych. Przykładowo Carmichael i wsp. [9] porównywali skuteczność kremu z AZA w stężeniu 20% z placebo. Po 9 tygodniach leczenia i 4 następnym tygodniach obserwacji redukcja objawów choroby w postaci zmniejszenia liczby grudek, krost oraz nasilenia rumienia była bardziej wyrażona u osób leczonych AZA. Nie obserwowano wpływu na teleangiektazje. Działania niepożądane w postaci podrażnienia skóry były nieznacznie częstsze w grupie osób leczonych AZA. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Elewski i wsp. [44] porównywali skuteczność 15% żelu z AZA i 0,75% żelu z metronidazolem w ciągu 15 tygodni u pacjentów z umiarkowanie nasilonym trądzikiem różowatym twarzy w postaci grudkowo-krostkowej. Kwas azelainowy okazał się skuteczniejszy od metronidazolu w zmniejszaniu liczby zmian skórnych (-12,9 vs -10,7; $p = 0,003$), średniego zmniejszenia odsetka zmian o charakterze zapalnym (-72,7% vs -55,8%; $p < 0,001$) i poprawy w zakresie rumienia (56% vs 42%; $p = 0,02$). Ponownie nie stwierdzono wpływu na teleangiektazje; leczenie było dobrze tolerowane i akceptowalne pod względem kosmetycznym. Thiboutot i wsp. [45] nie wykazali różnic w skuteczności terapii pomiędzy aplikacją 15% żelu AZA raz dziennie w porównaniu z aplikacją 2 razy dziennie. Del Rosso i wsp. [46] stwierdzili, że AZA w formie 15% żelu skojarzony z doksycykliną w dawce 40 mg dziennie doustnie jest równie skuteczny w terapii łagodnych i umiarkowanie nasilonych postaci trądziku różowatego co skojarzenie 1% żelu z metronidazolem i doksycykliną w dawce 40 mg dziennie doustnie. Schemat zawierający AZA cechował się szybszym działaniem. Ponownie pacjenci dobrze tolerowali leczenie. Draelos i wsp. [47] donosili o skuteczności nowej postaci leku w terapii postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego w formie 15% pianki (aktualnie niedostępna w Polsce). Niedawno ta postać leku zyskała akceptację

amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w leczeniu łagodnych i umiarkowanie nasilonych postaci trądziku różowatego.

Ostuda i inne schorzenia przebiegające z hiperpigmentacją

Ostuda jest nabytą postacią hipermelanozy, która występuje symetrycznie na okolicach ciała ekspozowanych na słońce [48]. Najczęściej pojawia się u kobiet o pochodzeniu azjatyckim i hiszpańskim. Oprócz ekspozycji na słońce, w etiopatogenezie tego schorzenia wymienia się także czynniki genetyczne, ciążę, doustne środki antykoncepcyjne, kosmetyki, zaburzenia endokrynologiczne oraz leki, zwłaszcza przeciwpadaczkowe. W opublikowanej ćwierć wieku temu pracy autorstwa Verallo-Rowell i wsp. [3] porównywano skuteczność AZA w postaci 20% kremu z hydrochinonem w postaci 2% kremu w leczeniu ostudy. Po 24 tygodniach leczenia (preparaty stosowano 2 razy dziennie) co najmniej dobry efekt uzyskano aż u 73% stosujących AZA, natomiast w grupie aplikujących hydrochinon odsetek ten był znacznie niższy (19%). U większości stosujących AZA (55%) stwierdzono redukcję rozmiaru zmian skórnych o 25–50%, natomiast blisko 60% stosujących hydrochinon uzyskało redukcję rozmiaru zmian skórnych nieprzekraczającą 25%. Obserwowano łagodne i przemijające miejscowe działania niepożądane u 17% stosujących AZA oraz 13% stosujących hydrochinon. Balina i Graupe [49] również stwierdzili skuteczność AZA w leczeniu ostudy, nie zaobserwowali jednak większej różnicy w skuteczności terapii w porównaniu z aplikacją 4% hydrochinonu. Graupe i wsp. [50] uzyskali korzystne rezultaty, stosując w skojarzeniu 20% krem z AZA oraz 0,05% krem z tretynoiną. Sarkar i wsp. [51] wykazali większą skuteczność terapii sekwencyjnej AZA w formie 20% kremu oraz 0,05% kremem z propionianem klobetazolu w leczeniu ostudy u osób z ciemną karnacją, natomiast monoterapia AZA po 24 tygodniach leczenia również cechowała się co najmniej dobrą skutecznością (96,7% vs 90%; $p = 0,052$).

W publikacji Kameyamy i wsp. [52] stwierdzono skuteczność AZA aplikowanego w postaci 20% maści w leczeniu choroby Kitamury (ang. *reticulate acropigmentation of Kitamura*). Jest to rzadkie schorzenie występujące najczęściej w Japonii, które cechuje się obecnością przebarwionych plam na grzbietach rąk oraz zagłębień w obrębie powierzchni dłoniowej.

Kircik [53] zaobserwował skuteczność 15% żelu z AZA nie tylko w terapii trądziku zwykłego, lecz także związanych z nim przebarwień pozapalnych. Kakita i Lowe [54] potwierdzili skuteczność 20% kremu z AZA stosowanego wraz z 15–20% lotionem z kwasem glikolowym w terapii przebarwień twarzy u osób o ciemnej karnacji.

INNE ZASTOSOWANIA KWASU AZELAINOWEGO W DERMATOLOGII

W randomizowanym badaniu klinicznym opublikowanym w 2010 roku przez Irajii i wsp. [55] stwierdzono skuteczność 15% żelu z AZA w terapii łuszczycy plackowatej. Podkreślenia wymaga fakt, że jest to jedyna praca opisująca skuteczność AZA w leczeniu łuszczycy. W aktualnych wytycznych dotyczących terapii tej dermatozy AZA nie jest wymieniany. Z kolei w archiwalnej pracy Nazarro-Porro i wsp. [56] donoszono o korzystnym wpływie kwasów dikarboksylowych na zmiany o charakterze plamy soczewicowatej złośliwej.

Nie należy zapominać także o pilingach chemicznych, które ostatnio stają się coraz bardziej popularne w gabinetach dermatologicznych, medycyny estetycznej oraz kosmetologii. Piling chemiczny jest techniką, która wykorzystuje jeden lub więcej środków złuszczących. Stosowane są one przez ściśle określony czas, następnie oddziałują z naskórkiem i skórą właściwą, co skutkuje usunięciem warstwy rogowej i stymulacją procesów odnowy komórek naskórka [57]. W trądziku zwykłym można stosować pilingi powierzchniowe, średniej głębokości oraz głębokie. Kwas azelainowy w stężeniu 30% może być wykorzystywany do pilingu o średniej głębokości. Korzyść z zabiegu mogą odnieść pacjenci z trądzikiem grudkowo-krostkowym i z przebarwieniami skóry. Ponadto piling z AZA może być zastosowany u osób ze zmianami skórnymi typu fotostarzenia [58].

PODSUMOWANIE

Miejscowa aplikacja AZA znajduje szerokie zastosowanie w różnych schorzeniach dermatologicznych, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Na uwagę zasługuje duża skuteczność omawianej substancji potwierdzona badaniami klinicznymi oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Kwas azelainowy zajmuje niezmiennie ważne miejsce we współczesnym leczeniu dermatologicznym i wydaje się, że w najbliższych latach jego ugruntowana pozycja nie ulegnie zmianie.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Pubchem Open Chemistry Database:** Azelaic acid. Dostępne na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/azelaic_acid
2. **Breathnach A.:** The story of azelaic acid. A tribute to Marcella Nazzaro-Porro. *Rend Linc Sci Fis* 1995, 6, 313-320.
3. **Verallo-Rowell V.M., Verallo V., Graupe K., Lopez-Vilafuerte L., Garcia-Lopez M.:** Double-blind comparison of

- azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, 143, 58-61.
4. **Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., Breathnach A., Clayton R., Zina G.:** Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983, 109, 45-48.
 5. **Bladon P.T., Burke B.M., Cunliffe W.J., Forster R.A., Holland K.T., King K.:** Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol* 1986, 114, 493-499.
 6. **Cunliffe W.J., Holland K.T.:** Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, 143, 31-34.
 7. **Katsambas A., Graupe K., Stratigos J.:** Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, 143, 35-39.
 8. **Cavicchini S., Caputo R.:** Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, 143, 40-44.
 9. **Carmichael A., Marks R., Graupe K., Zaumseil R.:** Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. *J Dermatolog Treat* 1993, 4, S19-S22.
 10. **Bjerke R., Fyrand O., Graupe K.:** Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999, 79, 456-459.
 11. **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, 961-965.
 12. **Nguyen Q.H., Bui T.P.:** Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995, 34, 75-84.
 13. **Bojar R.A., Holland K.T., Cunliffe W.J.:** The in-vitro antimicrobial effects of azelaic acid upon *Propionibacterium acnes* strain P37. *J Antimicrob Chemother* 1991, 28, 843-853.
 14. **Farmery M.R., Jones C.E., Eady E.A., Cove J.H., Cunliffe W.J.:** In vitro activity of azelaic acid, benzoyl peroxide and zinc acetate against antibiotic-resistant propionibacteria from acne patients. *J Dermatolog Treat* 1994, 5, 63-65.
 15. **Bojar R.A., Holland K.T., Leeming J.P., Cunliffe W.J.:** Azelaic acid: its uptake and mode of action in *Staphylococcus epidermidis* NCTC 11047. *J Appl Bacteriol* 1988, 64, 497-504.
 16. **Maple P.A., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W.:** Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1992, 29, 661-668.
 17. **Ozkan M., Durmaz G., Sabuncu I., Saracoglu N., Akgun Y., Urer S.M.:** Clinical efficacy of topical clindamycin phosphate and azelaic acid on acne vulgaris and emergence of resistant coagulase-negative *Staphylococci*. *Turk J Med Sci* 2000, 30, 483-487.
 18. **Passi S., Picardo M., De Luca C., Breathnach A.S., Nazzaro-Porro M.:** Scavenging activity of azelaic acid on hydroxyl radicals "in vitro". *Free Radic Res Commun* 1991, 11, 329-338.
 19. **Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y.:** Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991, 283, 162-166.
 20. **Litvinov D., Selvarajan K., Garelnabi M., Brophy L., Parthasarathy S.:** Anti-atherosclerotic actions of azelaic acid, an end product of linoleic acid peroxidation, in mice. *Atherosclerosis* 2010, 209, 449-454.
 21. **Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspide N., Cardinali G., Izzo E., Graupe K. i inni:** Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol* 2010, 19, 813-820.
 22. **Briganti S., Flori E., Mastrofrancesco A., Kovacs D., Camera E., Ludovici M. i inni:** Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPARgamma. *Exp Dermatol* 2013, 22, 41-47.
 23. **Gallo R., Yamasaki K.:** Azelaic acid gel alters kallikrein 5 and cathelicidin expression in epidermal keratinocytes, critical elements in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2010, 60, AB1.
 24. **Two A.M., Del Rosso J.Q.:** Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014, 7, 20-25.
 25. **Mayer-da Silva A., Gollnick H., Imcke E., Orfanos C.E.:** Azelaic acid vs. placebo: effects on normal human keratinocytes and melanocytes. Electron microscopic evaluation after longterm application in vivo. *Acta Derm Venereol* 1987, 67, 116-122.
 26. **Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Detmar M., Gassmüller J., Parry A., Müller R. i inni:** Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An in vivo and in vitro study. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, 143, 20-30.
 27. **Angius A.G., Barbareschi M., Cattaneo M., Monti M., Caputo R.:** Evaluation of the anti-comedo effect of azelaic acid using the technique of horny layer biopsy and scanning electron microscopy. *G Ital Dermatol Venereol* 1990, 125, XXXIII-XXXVI.
 28. **Barbareschi M., Hendricks I., Angius A., Cattaneo M., Monti M.:** The anticomedonic activity of azelaic acid investigated by means of scanning electron microscopy on horny layer biopsy. *J Dermatolog Treat* 1991, 2, 55-57.
 29. **Detmar M., Mayer-da-Silva A., Stadler R., Orfanos C.E.:** Effects of azelaic acid on proliferation and ultrastructure of mouse keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1989, 93, 70-74.
 30. **Passi S., Picardo M., Nazzaro-Porro M., Breathnach A., Confaloni A.M., Serlupi-Crescenzi G.:** Antimitochondrial effect of saturated medium chain length (C8-C13) dicarboxylic acids. *Biochem Pharmacol* 1984, 33, 103-108.
 31. **Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I.:** Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988, 119, 627-632.
 32. **Stinco G., Bragadin G., Trotter D., Pillon B., Patrone P.:** Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21, 320-325.
 33. **Wójcik A., Kubiak M., Rotsztejn H.:** Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Post Dermatol Alergol* 2013, 30, 140-145.
 34. **Nazzaro-Porro M., Passi S.:** Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol* 1978, 71, 205-208.
 35. **Schallreuter K.U., Wood J.W.:** A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res* 1990, 282, 168-171.
 36. **Breathnach A.S., Martin B., Nazzaro Porro M., Passi S., Mann P., Cooper J. i inni:** Effect of dicarboxylic acids on normal human melanocytes in dispersed tissue culture. *Br J Dermatol* 1979, 101, 641-649.
 37. **Szepletowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H. i inni:** Trądzik zwy-

- czajny: patogenezę i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 649-673.
38. **Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P.:** Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004, 2, 841-847.
 39. **Thielitz A., Lux A., Wiede A., Kropf S., Papakonstantinou E., Gollnick H.:** 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, 789-796.
 40. **Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R., Finlay A.Y. i inni:** European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 1-29.
 41. **Culp B., Scheinfeld N.:** Rosacea: a review. *P T* 2009, 34, 38-45.
 42. **Tan J., Schöfer H., Araviiskaia E., Audibert F., Kerrouche N., Berg M.:** Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – the RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 428-434.
 43. **Robak E., Kulczycka L.:** Trądzik różowaty – współczesne poglądy na patomechanizm i terapię. *Postep Hig Med Dosw (online)* 2010, 64, 439-450.
 44. **Elewski B.E., Fleischer A.B. Jr, Pariser D.M.:** 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, 1444-1450.
 45. **Thiboutot D.M., Fleischer A.B. Jr, Del Rosso J.Q., Graupe K.:** Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008, 7, 541-546.
 46. **Del Rosso J.Q., Bruce S., Jarratt M., Menter A., Staedtler G.:** Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2010, 9, 607-613.
 47. **Draeos Z.D., Elewski B., Staedtler G., Havlickova B.:** Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 2013, 92, 306-317.
 48. **Victor F.C., Gelber J., Rao B.:** Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004, 8, 97-102.
 49. **Balina L.M., Graupe K.:** The treatment of melasma: 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991, 30, 893-895.
 50. **Graupe K., Verardo-Rowell V.M., Verardo V., Zaumseil R.P.:** Combined use of 20% azelaic acid cream and 0.05% tretinoin cream in the topical treatment of melasma. *J Dermatol Treat* 1996, 7, 235-237.
 51. **Sarkar R., Bhalla M., Kanwar A.J.:** A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology* 2002, 205, 249-254.
 52. **Kameyama K., Morita M., Sugaya K., Nishiyama S., Hearing V.J.:** Treatment of reticulate acropigmentation of Kitamura with azelaic acid. An immunohistochemical and electron microscopic study. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 817-820.
 53. **Kircik L.H.:** Efficacy and safety of azelaic acid (AzA) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: a 16-week, baseline-controlled study. *J Drugs Dermatol* 2011, 10, 586-590.
 54. **Kakita L.S., Lowe N.J.:** Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther* 1998, 20, 960-970.
 55. **Iraji F., Faghihi G., Siadat A.H., Enshaieh S., Shahmoradi Z., Joia A. i inni:** Efficacy of 15% azelaic acid in psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2010, 9, 964-968.
 56. **Nazzaro-Porro M., Passi S., Balus L., Breathnach A., Martin B., Morpurgo G.:** Effect of dicarboxylic acids on lentigo maligna. *J Invest Dermatol* 1979, 72, 296-305.
 57. **Fabroccini G., De Padova M.P., Cacciapuoti S., Tosti A.:** Acne. [w:] *Color Atlas of Chemical Peels*. A. Tosti, P.E. Grimes, M.P. De Padova (red.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012, 95-105.
 58. **Grimes P.E.:** Photoaging. [w:] *Color Atlas of Chemical Peels*. A. Tosti, P.E. Grimes, M.P. De Padova (red.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2012, 107-121.
 59. **Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P.:** Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001, 11, 538-544.
 60. **Iraji F., Sadeghinia A., Shahmoradi Z., Siadat A.H., Jooya A.:** Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007, 73, 94-96.
 61. **Thiboutot D.:** Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008, 7, 13-16.
 62. **Pazoki-Toroudi H., Nassiri-Kashani M., Tabatabaie H., Ajami M., Habibey R., Shizarpour M. i inni:** Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2010, 21, 212-216.
 63. **Vargas-Diez E., Hofmann M.A., Bravo B., Malgahdarova G., Katkhanova O.A., Yutskovskaya Y.:** Azelaic acid in the treatment of acne in adult females: case reports. *Skin Pharmacol Physiol* 2014, 27, 18-25.
 64. **Thiboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K.:** Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 836-845.
 65. **Wolf J.E. Jr, Kerrouche N., Arsonnaud S.:** Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis* 2006, 77, 3-11.
 66. **Thiboutot D.M., Fleischer A.B., Del Rosso J.Q., Rich P.:** A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009, 8, 639-648.
 67. **Stein Gold L., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draeos Z. i inni:** Long-term safety of ivermectin 1% cream vs. azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 1380-1386.
 68. **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, 282-287.
 69. **Kanitakis J.:** Linea fusca in a male adolescent successfully treated with azelaic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22, 1497-1498.

Otrzymano: 16 VII 2016 r.

Zaakceptowano: 4 VIII 2016 r.