Marta Gąciarek, dr n. med. Magdalena Jałowska
Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

# Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu azelainowego w leczeniu trądziku, przebarwień i specjalistycznej pielęgnacji skóry

*Efficacy and safety of azelaic acid in the treatment of acne, skin hyperpigmentation and specialized skin care*

**Summary**

*Azelaic acid (AZA) is a versatile dicarboxylic compound widely used in dermatology for treating acne and hyperpigmentation. It has bacteriostatic properties against Cutibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis, keratolytic effects, anti-inflammatory activity, and depigmenting capabilities. In Poland, AZA is recommended for rosacea, melasma, and as an alternative for common acne when retinoids are unsuitable. It is also used cosmetically to reduce post-inflammatory pigmentation. AZA's low bioavailability limits its penetration through the epidermis, reducing its effectiveness. Modern technologies, such as liposomal and lipid nanocarriers, enhance AZA absorption. In acne treatment, AZA is favored in maintenance therapy due to better tolerance compared to retinoids, making it suitable for sensitive skin and pregnant women. For hyperpigmentation, AZA inhibits tyrosinase, reducing melanin production. It is effective for post-inflammatory hyperpigmentation and melasma, though prolonged use may cause irritation. AZA is available in topical concentrations of 5–20% and up to 40% in chemical peels. In summary, AZA is a safe and effective treatment for acne and hyperpigmentation, with modern technologies improving its efficacy.*

**Keywords:** *azelaic acid, acne, hyperpigmentation, bioavailability, liposomes*

**Słowa kluczowe:** *kwas azelainowy, trądzik, hiperpigmentacja, biodostępność, liposomy*

Kwas azelainowy (AZA) jest naturalnie występującym nasyconym kwasem dwukarboksylowym o bardzo szerokim zastosowaniu, zarówno w leczeniu dermatoz, jak i w domowej pielęgnacji. Wykazuje szereg właściwości, szczególnie działanie bakteriostatyczne wobec Cutibacterium acnes i Staphylococcus epidermidis, keratolityczne, przeciwzapalne oraz silnie rozjaśniające przebarwienia[1]. W Polsce jest lekiem z wyboru w terapiach łączonych trądziku różowatego, melasmy i przebarwień skórnych oraz terapii alternatywnej trądziku pospolitego. Na rynku występuje w formie żeli lub kremów o stężeniu kwasu azelainowego od 5% do 20%. AZA – zarówno jako produkty lecznicze oraz dermokosmetyki. AZA jest też dodatkiem do preparatów kwasowych w zabiegach mających na celu redukcję pozapalnych plam pigmentacyjnych w dermatologii estetycznej i kosmetycznej. W peelingach kwasowych stosuje się wyższe stężenia – od 25% do 40%[2,3]. W kwestii trądziku wykazuje duże bezpieczeństwo i większy komfort stosowania u pacjentów niż miejscowe preparaty retinoidowe, co warunkuje jego zastosowanie w terapii podtrzymującej[4]. Jego zastosowanie w terapiach dermatologicznych opiera się na szerokim spektrum działania na wielu poziomach tkankowych oraz w większości procesów komórkowych, które odpowiadają za etiopatogenezę wyżej wymienionych dermatoz.

Pod względem chemicznym kwas azelainowy jest preparatem o utrudnionym przenikaniu skórnym. Jest to spowodowane niską biodostępnością substancji czynnej, która wymaga dodatkowo zastosowania substancji konserwujących[5]. Badania farmakokinetyczne wskazują, że wśród standardowych formuł kwasu azelainowego dostępnych na rynku średnia przenikalność przeznaskórkowa wynosi od 3% do 8% (w zależności od formy preparatu)[6].

Najnowsze dermokosmetyki dostępne na rynku cechuje technologia oparta na liposomalnych nośnikach kwasu

azelainowego, które zwiększają jego przezskórną absorpcję. Zwiększona biodostępność tych rozwiązań polega na uzyskiwaniu rozpuszczalności w sebum, a tym samym docieraniu preparatów do przestrzeni jednostek włosowo-łojowych. Stanowią one target dla kwasu azaleinowego, który w tym miejscu działa bakteriostatycznie, keratolitycznie, przeciwzapalnie oraz hamująco na proces melanogenezy[6]. Zastosowanie technologii liposomalnej w dermokosmetykach, przyczynia się do polepszenia efektów stosowania, ale także do zniwelowania podrażnień, które mogą wystąpić podczas stosowania AZA.

## Skuteczność kwasu azelainowego w leczeniu trądziku

Kwas azelainowy jest substancją, która łagodzi objawy trądziku praktycznie na każdym z poziomów jego patogenezy.

W przypadku trądziku w monoterapii polecany i stosowany jest jedynie w leczeniu alternatywnym, gdy występują bezwzględne przeciwwskazania do stosowania miejscowych retinoidów i/lub doustnej izotretynoiny. Z tego powodu kwas azelainowy staje się preparatem polecanym kobietom w wieku rozrodczym z przeciwwskazaniami do terapii doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub będących aktualnie w ciąży[7]. W dawkach doustnych (4000 mg/kg) nie wykazuje działania toksycznego, teratogennego ani działań niepożądanych (podawanie doustne – ≤20 g/dzień i miejscowe – krem 20% u ludzi nie wykazuje żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych[8]).

Kwas azelainowy jest preparatem stosowanym miejscowo, przez co znajduje także zastosowanie jako środek redukujący przebarwienia pozapalne i stan zapalny w trądziku pospolitym o niskim/średnim nasileniu[3,9]. Preparaty na jego bazie mają szczególne zastosowanie w terapii podtrzymującej oraz pielęgnacji skóry po leczeniu preparatami doustnymi. Choć nie wykazano przewagi kwasu azelainowego nad rezultatami terapii podtrzymującej innymi preparatami (miejscowymi retinoidami lub nadtlenkiem benzoilu), zaobserwowano dużo większą tolerancję wśród badanych, wykazując mniej skutków ubocznych, tj. pieczenia, rumienia, niż podczas stosowania innych wyżej wymienionych preparatów[10]. Kwas azelainowy jest polecany z tego względu pacjentom ze współistniejącym atopowym zapaleniem skóry lub cechami nadwrażliwości ogólnej skóry, u których miejscowe retinoidy wykazały znacząco niższy komfort stosowania. W terapii trądziku pospolitego kwasem azelainowym ważny jest też aspekt jego właściwości bakteriostatycznych oraz braku indukowania lekooporności przez bakterie odpowiedzialne za rozwój trądziku. W przypadku trądziku najczęściej stosowanymi preparatami są preparaty ze stężeniem AZA 20%.

## Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwasu azelainowego w leczeniu przebarwień

Kwas azelainowy wytwarzany jest przez grzyby Malassezia furfur w łupieżu pstrym i jest czynnikiem wywołującym hipopigmentację skóry będącą głównym objawem tego schorzenia. Właściwości depigmentacyjne kwasu azelainowego, bazujące na reakcji inhibicji tyrozynazy odpowiedzialnej za melanogenezę, znajdują zastosowanie w terapii zmian hiperpigmentacyjnych, szczególnie pozapalnych (w trądziku) oraz melasmie[11]. Jest on stosowany w zabiegach kosmetologicznych w połączeniu z innymi kwasami (glikolowym, kojowym) mającymi na celu zmniejszenie widoczności zmian pigmentacyjnych. Skuteczność kwasu azelainowego w preparatach miejscowych w leczeniu zmian pigmentacyjnycych i/lub melasmy jest zmienna, ponieważ w badaniach rzadko stosuje się monoterapię[12]. W przypadku melasmy i leczenia przebarwień wykorzystuje się stężenia 10–20%, najczęściej 15%. AZA wykazuje w badaniach naukowych dwa zasadnicze okresy działania: okres pierwotny (2–4 miesięcy stosowania), podczas którego odnotowywano mniej skutków ubocznych w porównaniu z grupą stosującą kwas traneksamowy (doustnie i miejscowo). W drugim okresie, przypadającym na >6 miesięcy stosowania, w grupie badanej stosującej AZA znacząco zwiększyła się częstotliwość podrażnień i skutków ubocznych[13]. Badania porównawcze wpływu terapii kwasem azelainowym i innymi preparatami na stan skóry pacjentów z melasmą nie wykazały znaczących różnic w skali MASI (Melasma Area and Severity Index) między grupami badawczymi. W badaniach na grupie pacjentów z melasmą porównujących terapię AZA z 4% hydrochinonem wykazano mniej skutków ubocznych po stosowaniu AZA, głównie pieczenia, które okazało się modyfikowalne po zmianie trybu stosowania przez pacjentów i znacznie się zmniejszyło. Dodatkowo w grupie stosującej AZA nie zauważono ciężkich odczynów alergicznych ani ochronozy, które zaobserwowano w grupie stosującej 4% hydrochinon[14].

## Formuły liposomowe preparatów z AZA

AZA jest substancją, która dla optymalnej absorpcji i biodostępności wymaga zastosowania formy amfipatycznej. Aktualnie jest to przeszkodą i czynnikiem warunkującym słabą wchłanialność AZA. Dla umożliwienia penetracji przez war-

stwę rogową naskórka preparat musi mieć właściwości hydrofilowe, a dodatkowo być rozpuszczalny w niepolarnych substancjach, np. w sebum, czyli mieć właściwości lipofilowe[7]. Nowoczesne formuły kwasu azelainowego wykorzystywane w produkcji dermokosmetyków opierają się na zastosowaniu mediów nośnikowych dla substancji czynnej w celu zwiększania absorpcji naskórkowej. Jednym z obiecujących rozwiązań jest umieszczanie cząsteczek AZA w liposomach. Opłaszczenie substancji czynnej dwuwarstwami fosfolipidowymi ma za zadanie zwiększenie jej biodostępności poprzez uzyskanie amfipatyczności. Dodatkowo technologia liposomalna chroni substancję aktywną przed degradacją, zapewnia stabilność chemiczną i warunkuje aktywację w skórze dopiero po penetracji przez warstwę rogową naskórka[15]. Badania wśród pacjentów stosujących preparat liposomowy z 10% AZA wykazały ponad trzykrotnie większe stężenie AZA w skórze niż w przypadku stosowania powszechnych preparatów z 20% AZA. Uzyskano ogólne stężenie substancji w warstwie rogowej na poziomie 187,5 μg/cm$^2$. Użycie formuły liposomalnej zmniejszyło ilość odczynów skórnych i podrażnień w porównaniu z preparatem z 20% AZA. Badania in vitro wskazują, że zastosowanie technologii opłaszczania w przypadku AZA skutkuje zwiększonymi właściwościami bakteriostatycznymi, ale nie wpływa znacznie na absorpcję preparatu do głębszych warstw skóry[16]. Główną ideą technologii liposomowej pozostaje doprowadzenie do ułatwienia i zwiększenia transportu przeznaskórkowego, co udało się osiągnąć. Interesującą obserwacją podczas badań było uzyskanie bardzo zbliżonych wyników efektywności terapeutycznej formuły 10% AZA w porównaniu z preparatem liposomalnym ze stężeniem AZA 20%[16]. Wskazuje to na możliwość zmniejszania stężenia substancji aktywnej w preparacie liposomowym, uzyskując podobne wyniki. Opisane badania naukowe dotyczące skuteczności formuł liposomowych prowadzone są w grupach pacjentów z trądzikiem pospolitym i/lub trądzikiem różowatym; aktualnie nie ma dostatecznej liczby badań naukowych potwierdzających zwiększoną skuteczność form liposomowych AZA w przypadku melasmy i przebarwień.

## Podsumowanie

Kwas azelainowy (AZA) w połączeniu z liposomami stanowi obecnie przedmiot intensywnych badań i zainteresowania w dermatologii. AZA posiada szerokie spektrum działania obejmujące właściwości przeciwzapalne, bakteriostatyczne oraz depigmentacyjne. Jest powszechnie stosowany w terapii trądziku różowatego, melasmy oraz przebarwień skórnych, a także w specjalistycznej pielęgnacji skóry. Jest dostępny w różnych postaciach farmaceutycznych, takich jak żele i kremy o zróżnicowanych stężeniach. Nowoczesne podejście do formulacji dermokosmetyków z AZA opiera się na liposomalnych nośnikach, które mają na celu zwiększenie biodostępności kwasu azelainowego poprzez usprawnienie jego penetracji przez warstwę rogową naskórka. Technologia liposomalna nie tylko chroni AZA przed degradacją, lecz także minimalizuje potencjalne podrażnienia skórne. Badania wykazują, że preparaty liposomalne z AZA mogą osiągać nawet trzykrotnie wyższe stężenie substancji czynnej w skórze w porównaniu do konwencjonalnych preparatów. Skuteczność terapeutyczna liposomalnych formulacji AZA jest szczegółowo analizowana pod kątem ich zdolności do redukcji stanów zapalnych skóry oraz zmniejszenia widoczności przebarwień, co może przynieść dużą korzyść dla pacjentów zmagających się z melasmą lub przebarwieniami pozapalnymi. Chociaż potrzebne są dalsze badania, aby w pełni ocenić ich potencjał, obecne wyniki wskazują na obiecujące aspekty tej technologii jako nowoczesnej opcji terapeutycznej w dermatologii. Zastosowanie liposomów w preparatach z AZA reprezentuje innowacyjne podejście do poprawy biodostępności tej substancji i komfortu pacjenta.

Piśmiennictwo:


1. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? British Journal of Dermatology. 2011;165: 474–85; DOI:10.1111/j.1365-2133.2011.10375.x.
2. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A Comparative Study of 20% Azelaic Acid Cream Monotherapy versus a Sequential Therapy in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. Dermatology. 2002;205:249–54; DOI:10.1159/000065851.
3. Szepietowski J, Kapińska-Mrowiecka M, Kaszuba A, Langner A, Placek W, Wolska H, Matusiak Ł. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol. 2012;99:649–73.
4. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, Shalita AR, Lozada VT, Berson D, Finlay A, Goh CL, Herane MI, Kaminsky A, Kubba R, Layton A, Miyachi Y, Perez M, Martin JP, Ramos-e-Silva M, See JA, Shear N, Wolf J. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol. 2009;60:S1–50; DOI:10.1016/j.jaad.2009.01.019.
5. Sauer N, Oślizło M, Brzostek M, Wolska J, Lubaszka K, Karłowicz-Bodalska K. The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential thera-

peutic applications. Advances in Dermatology and Allergology. 2023;40:716–24; DOI:10.5114/ada.2023.133955.
6. Salimi A, Sharif Makhmal Zadeh B, Godazgari S, Rahdar A. Development and Evaluation of Azelaic Acid-Loaded Microemulsion for Transfollicular Drug Delivery Through Guinea Pig Skin: A Mechanistic Study. Adv Pharm Bull. 2020;10:239–46; DOI:10.34172/apb.2020.028.
7. King S, Campbell J, Rowe R, Daly M, Moncrieff G, Maybury C. A systematic review to evaluate the efficacy of azelaic acid in the management of acne, rosacea, melasma and skin aging. J Cosmet Dermatol. 2023;22:2650–62; DOI:10.1111/jocd.15923.
8. Fitton A, Goa KL. Azelaic Acid. Drugs. 1991;41:780–98; DOI:10.2165/00003495-199141050-00007.
9. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A Comparative Study of 20% Azelaic Acid Cream Monotherapy versus a Sequential Therapy in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. Dermatology. 2002;205:249–54; DOI:10.1159/000065851.
10. Layton AM. Disorders of the Sebaceous Glands. Rook's Textbook of Dermatology, Wiley; 2010, p. 1–89; DOI:10.1002/9781444317633.ch42.
11. Malara B, Malara P. Charakterystyka przebarwień skóry i metod ich redukcji. Zeszyty Naukowe Akademii Górnośląskiej. 2023:46–55.
12. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: An abridged Cochrane review. J Am Acad Dermatol. 2014;70:369–73; DOI:10.1016/j.jaad.2013.07.044.
13. Malik F, Hanif M, Mustafa G. Combination of Oral Tranexamic Acid with Topical 3% Tranexamic Acid versus Oral Tranexamic Acid with Topical 20% Azelaic Acid in the Treatment of Melasma. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2019;29:502–4; DOI:10.29271/jcpsp.2019.06.502.
14. Balina LM, Graupe K. The Treatment of Melasma 20% Azelaic Acid versus 4% Hydroquinone Cream. Int J Dermatol. 1991;30:893–5; DOI:10.1111/j.1365-4362.1991.tb04362.x.
15. Kumar KS, BD, DL. Recent Trends in Liposomes Used As Novel Drug Delivery System. Pharma Innov. 2012;1:29.
16. Burchacka E, Potaczek P, Paduszyński P, Karłowicz-Bodalska K, Han T, Han S. New effective azelaic acid liposomal gel formulation of enhanced pharmaceutical bioavailability. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016;83:771–5; DOI:10.1016/j.biopha.2016.07.014.