



dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Kwasy azelainowy i laktobionowy w leczeniu miejscowym trądziku zwykłego

Trądzik zwykły (pospolity) związany jest z dysfunkcją szeroko pojmowanej jednostki włosowo-łojowej. Ta przewlekła choroba zapalna dotyczy blisko 100% osób między 11. a 30. rokiem życia, u znaczącej większości ma przebieg łagodny (przyjmuje postać zaskórnikową lub grudkowo-krostkową). Zróżnicowanie obrazów klinicznych pociąga za sobą poszukiwanie skutecznych rozwiązań terapeutycznych. W niniejszym artykule omówiono zastosowanie preparatu łączącego kwas azelainowy i laktobionowy u osób z trądzikiem pospolitym, możliwość jego wpływu na zjawiska patogenetyczne tej dermatozy, bezpieczeństwo działania i możliwe ograniczenia stosowania.

Trądzik pospolity – etiopatogeneza i obraz kliniczny

Trądzik zwykły (pospolity) to choroba zapalna o charakterze przewlekłym, która dotyczy mieszków włosowego. Zmiany zachodzące w jednostce włosowo-łojowej zależą od szeregu czynników, w tym od nieprawidłowego różnicowania komórek naskórka, nadmiernego rogowacenia ujść mieszków włosowych, nadprodukcji łoju, a także zwiększonej proliferacji bakterii *Propionibacterium acnes*. Te Gram-dodatnie drobnoustroje wywołują i podtrzymują reakcję zapalną na drodze stymulacji produkcji czynników prozapalnych, głównie cyto-

kin, metaloproteinaz i receptorów grupy TLR (*Toll-like receptors*). Wydaje się, że u osób z różnych grup wiekowych istnieje przewaga określonych czynników patogenetycznych. Co więcej, zróżnicowanie oddziaływania czynników środowiskowych, takich jak dieta o wysokim indeksie glikemicznym, kosmetyki o działaniu komedogennym, palenie papierosów i ekspozycja na światło słoneczne może warunkować powstawanie odmiennych obrazów klinicznych. Podkreśla się istnienie podłoża genetycznego oraz wpływu gospodarki hormonalnej (stanów hiperandrogenizmu lub nadwrażliwości przydatków skóry na androgeny) w tej jednostce chorobowej,

szczególnie istotnego w przypadku ciężkich i opornych postaci schorzenia^[1,2].

Objawy trądziku pojawiają się w okresie dojrzewania. Początek choroby przed 12. rokiem życia obserwuje się dość rzadko, w około 7% przypadków, choć coraz częściej stwierdza się wcześniejszy rozwój zmian trądzikowych (przed okresem pokwitania). Szczyt zapadalności na trądzik występuje nieco później i przypada na 14.-17. rok życia u kobiet i 16.-19. rok życia u mężczyzn (30-66% pacjentów). Obserwuje się narastanie częstości występowania trądziku osób dorosłych, co może dotyczyć nawet 50% pacjentów. Powyżej 25. roku życia trądzik na twarzy występuje u 54% kobiet i 40% mężczyzn. U 5% kobiet i 1% mężczyzn w 40. roku życia nadal obserwuje się zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym^[3-5].

Wyniki nowych badań wskazują na bardzo ważną rolę procesów zapalnych i immunologicznych w przebiegu trądziku. Uważa się je obecnie za zjawiska inicjujące i poprzedzające zaburzenia rogowacenia w procesie powstawania zaskórników (komedogenezy). Zmieniło to wcześniej postulowaną patogenezę trądziku, zgodnie z którą nadmierne rogowacenie ujść mieszków oraz nadmierne wydzielanie łoju prowadziły do zwiększonej proliferacji bakterii, wtórnego uszkodzenia mieszków, a ostatecznie – do rozwoju stanu zapalnego^[6-9].

Obecnie istnieją dowody na to, że limfocyty T CD4+ oraz makrofagi zasiedlają nadmiernie jednostki włosowo-łojowe przed pojawieniem się uchwytanych zaburzeń rogowacenia. Wskazuje się na rolę cytokin prozapalnych głównie IL-1 i IL-6 w stymulacji proliferacji keratynocytów i tworzenia zaskórników^[10].

Wykwity w przebiegu trądziku najczęściej są zlokalizowane się na twarzy (99%), na grzbiecie (90%) i na przedniej powierzchni klatki piersiowej (78%). Rzadziej obser-

wuje się ich występowanie także na kończynach oraz pośladkach.

W zależności od przewagi poszczególnych zmian trądzikowych wyróżnia się następujące postaci trądziku pospolitego:

- zaskórnikowy,
- grudkowo-krostkowy,
- ropowiczy,
- bliznowaciejący.

Do rzadziej obserwowanych odmian trądziku zalicza się trądzik piorunujący oraz trądzik z wydrapania (*acne excoriée*).

Z uwagi na zróżnicowanie nasilenia zmian chorobowych w trądzik dzieli się na:

- łagodny (trądzik zaskórnikowy i łagodne postaci trądziku grudkowo-krostkowego),
- średnio nasilony (cięższe postaci trądziku grudkowo-krostkowego i nienasilone postaci trądziku ropowiczego),
- ciężki – nasilony trądzik ropowiczy.

Kwas azelainowy

Kwas azelainowy to kwas C9-dwukarboksyowy, który otrzymywany jest z bakterii *Pityrosporum ovale*. Wykazuje on wiele kierunków działania:

- przeciwbakteryjne, skierowane przeciw *Propionibacterium acnes* oraz *Staphylococcus epidermidis*,
- przeciwwaskórnikowe (komedolityczne),
- redukcja wytwarzania łoju przez gruczoły łojowe na drodze hamowania 5 α -reduktazy, która jest katalizatorem reakcji przemiany testosteronu w aktywną w mieszkach włosowych i gruczołach łojowych postać dihydrotestosteronu,
- hamowanie melanogenezy,
- przeciwwzapalne związane z hamowaniem migracji neutrofilii^[1].

Kwas azelainowy od wielu lat zaliczany jest do klasycznych leków stosowanych w ła-

godnym i umiarkowanym trądziku grudkowo-krostkowym. Jest stosowany w trądziku zapalnym oraz niezapalnym. Może być rekomendowany jako terapia pierwszego rzutu w monoterapii. Większość preparatów obecnych od wielu lat na rynku zawierało kwas azelainowy jako jedyną substancję czynną, obecnie bywa on stosowany także w połączeniach z innymi substancjami o działaniu przeciwtrądzikowym. Jedną z niewątpliwych zalet kwasu azelainowego jest brak wywołania zjawiska wygasania skuteczności związanym z lekoopornością obserwowaną w przypadku antybiotyków stosowanych miejscowo. Podobne właściwości wykazuje nadtlenek benzoilu. Zjawisko występowania szczepów opornych może dotyczyć obszarów skóry, na których występuje trądzik i gdzie stosowany jest antybiotyk miejscowy. Może także dotyczyć innych obszarów skóry (zjawisko częściowo związane z możliwością transmisji oporności na bakterie występujące na skórze jak *Staphylococcus epidermidis* czy *Streptococcus haemolyticus*)^[12].

Preparaty zawierające kwas azelainowy cechują się dobrą tolerancją i z reguły nie wywołują dolegliwości subiektywnych większych niż nieznaczne uczucie mrowienia. Małe drażnienie czyni ten związek lekiem z wyboru dla osób z trądzikiem i nadwrażliwością skóry lub atopowym zapaleniem skóry, u których nie udaje się stosować retinoidów czy nadtlenu benzoilu. Ważna jest także wygoda stosowania i brak tendencji do odbarwiania tkanin czy modyfikacji koloru włosów, co może się zdarzać przy stosowaniu preparatów z nadtlenu benzoilu. Należy jednak zwracać uwagę na możliwość powstawania odbarwień w czasie leczenia osób o ciemnej skórze.

Analizując bezpieczeństwo stosowania w terapii kobiet w ciąży, lek zalicza się do kategorii bezpieczeństwa B, gdyż ilość leku, którą można w krwioobiegu stwierdzić po stosowaniu preparatu na skórę jest minimal-

na. Nie wykazano działania mutagennego, teratogenego ani embriotoksycznego kwasu azelainowego, dzięki czemu stanowi cenną pozycję na liście związków terapeutycznych stosowanych u kobiet w wieku rozrodczym. W odniesieniu do kobiet karmiących powinno się zachować szczególną uwagę, jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu kwasu azelainowego w pokarmie kobiecym po zewnętrznym zastosowaniu kremu. Preparaty zawierające kwas azelainowy mogą być stosowane u dzieci i młodzieży.

Kwas azelainowy bywa także stosowany w terapii trądziku różowatego. Wydaje się, że jego właściwości przeciwzapalne oraz antyoksydacyjne odpowiadają za jego pozytywny wpływ na przebieg schorzenia, zwłaszcza w przypadku istnienia zmian grudkowych i krostkowych. Badania Cody i wsp. wykazały obniżenie poziomów mRNA katelicyny oraz kalikreiny 5, które wydają się pełnić istotną rolę w patogenezie trądziku różowatego^[13]. Modulacja odpowiedzi zapalnej w przebiegu trądziku i trądziku różowatego odbywa się m.in. na drodze aktywacji układu PPAR γ ^[14].

Kwas laktobionowy

Kwas laktobionowy, stanowiący połączenie glukonolaktonu z galaktozą, wykazuje cechy alfahydroksykwasów, jednak o łagodnym działaniu. Warunkuje on dwa typy oddziaływania na skórę. Pierwszy, możliwy do zaobserwowania w krótkim czasie od rozpoczęcia terapii, obejmuje nasilenie procesu złuszczenia naskórka, a tym samym regulację zaburzonego w trądziku procesu mikrozluszczenia w obrębie ujęć gruczołów łojowych. Dugi typ oddziaływania obejmuje pobudzenie fibroblastów do produkcji włókien podporowych skóry (elastynowych i kolagenowych) i stymulację produkcji glikozaminoklikanów w skórze. Ten drugi mechanizm mo-

że być obserwowany po dłuższym okresie stosowania^[5].

Dołączona do części kwasowej cząsteczka cukru galaktozy warunkuje działanie łagodzące i regenerujące, wykazuje także działanie wspierające prawidłową funkcję biotomu skóry. Zaznaczone właściwości regeneracyjne czynią z kwasu laktobionowego często stosowany składnik preparatów przeznaczonych do wspomaganie gojenia po zabiegach takich jak laseroterapia ablacyjna, peelingi chemiczne czy mezoterapia igłowa. Łagodne działanie kwasu laktobionowego sprawia, że preparat sprawdza się w terapii zaburzeń z kręgu trądziku, w których potrzebne jest zastosowanie preparatu o działaniu złuszcającym i lekko regeneracyjnym. Preparaty takie mogą być stosowane w monoterapii lub stanowić cenne uzupełnienie ogólnoustrojowej terapii z użyciem antybiotyku czy retinoidów. Nieznaczne działanie drażniące i brak działania fototoksycznego powodują, że preparaty zawierające kwas laktobionowy mogą być stosowane także w cieplej porze roku przy dużym nasłonecznieniu.

Połączenie kwasu azelainowego i laktobionowego

Preparat łączący dwie wspomniane substancje cechuje korzystny profil działania:

- łagodne oddziaływanie na skórę (podrażnienia są dużo rzadsze niż przy leczeniu nadtlenkiem benzoilu czy retinoidami) i dobra tolerancja u pacjentów o wrażliwej skórze czy osób z atopowym zapaleniem skóry,
- brak indukowania lekooporności,
- korzystny wpływ na florę bakteryjną skóry,
- zapobieganie powstawaniu przebarwień i redukcja istniejących,
- brak działania fototoksycznego umożliwiając stosowanie przez cały rok.

Wzbogacenie preparatu z kwasem azelainowym o kwas laktobionowy poprawia właściwości pielęgnacyjne produktu^[6]. Zapobiega to efektowi podrażnienia, często obserwowanemu podczas miejscowego leczenia trądziku preparatami zawierającymi tylko związki o działaniu złuszcającym i redukującym wydzielanie łoju. Możliwość eliminacji działania drażniącego bez konieczności włączania dodatkowego preparatu zewnętrznego wpływa korzystnie na efekt terapeutyczny i zapewnia wyższy komfort leczenia. Działanie antyoksydacyjne kwasu laktobionowego jest szczególnie korzystne w terapii osób dorosłych, u których występują cechy fotostarzenia skóry.

Podsumowanie

Trądzik zwykły jest często spotykaną dermatozą, która w grupie młodzieżowej dotyka blisko całą populację. Wśród osób z trądzikiem istnieje grupa pacjentów o szczególnych potrzebach, z zaznaczoną wrażliwością skóry lub dowiedzioną wcześniej nietolerancją preparatów z grupy retinoidów czy nadtlenku benzoilu. Konieczność oddziaływania na wszystkie elementy patogenezы trądziku (redukcja nadmiernego wydzielania łoju, wpływ na florę bakteryjną, działanie keratolityczne oraz przeciwzapalne) umożliwi kontrolę procesu chorobowego na wielu poziomach, a tym samym – zwiększa prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego. Preparat zawierający kwasy azelainowy i laktobionowy łączy wszystkie wspomniane kierunki działania.

Piśmiennictwo:

1. Preneau S, Dreno B. Female acne - a different subtype of teenager acne? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26(3):277-82.

2. Adebamowo C.A., Spiegelman D., Danby F.W., Frazier A.L., Willett W.C., Holmes MD.: High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52, 207-214.
3. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J.: The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999, 141, 297-300.
4. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W. i inni: The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 56-95.
5. Poli F., Dreno B., Verschoore M.: An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15, 541-545.
6. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J.: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003, 121, 20-27.
7. Kim J., Ochoa M.T., Krutzyk S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J. i inni: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002, 169, 1535-1541.
8. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A. i inni: Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005, 153, 1105-1113.
9. Kang S., Cho S., Chung J.H., Hammerberg C., Fisher G.J., Voorhees J.J.: Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005, 166, 1691-1699.
10. Shaheen B., Gonzalez M.: A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011, 165, 474-485.
11. Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006, 4, 293-300.
12. Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J.: *Propionibacterium acnes* resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003, 206, 54-56.
13. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Two A, Shafiq F, Yamasaki K, Harper JC, Del Rosso JQ, Gallo RL. 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.
14. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, Cardinali G, Izzo E, Graupe K, Zouboulis CC, Camera E, Picardo M. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol.* 2010 Sep;19(9):813-20.
15. Holleran WM, Takagi Y, Uchida Y: Epidermal sphingolipids: metabolism, function, and roles in skin disorders. *FEBS Lett* 2006, 580, 5456-5466.
16. Tasic-Kostov MI, Pavlovic D, Lukic M, Jaksic I, Arsic I, Savic S. Lactobionic acid as antioxidant and moisturizing active in alkyl polyglucoside-based topical emulsions: the colloidal structure, stability and efficacy evaluation. *Int J Cosmet Sci.* 2012 Oct;34(5):424-34.