

Received: 2014.04.11
Accepted: 2014.10.24
Published: 2015.03.22

Zastosowanie kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skóry

Use of organic acids in acne and skin discolorations therapy

Alicja Kapuścińska, Izabela Nowak

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Pracownia Chemii Stosowanej, Poznań

Streszczenie

Trądzik jest jedną z najczęstszych dermatoz występujących w okresie pokwitania. Schorzenie dotyka również osoby dorosłe. Do najważniejszych czynników odpowiedzialnych za powstawanie trądziku zalicza się przerost i nadmierną aktywność gruczołów łojowych oraz nadmierne rogowacenie ujścia mieszkła włosowego, występujące zwłaszcza w obrębie warstwy ziarnistej i rogowej naskórka. Trzecim czynnikiem etiopatogenetycznym trądziku jest nadmierny rozwój mikroflory na powierzchni skóry. Najważniejszą bakterią, odpowiedzialną za powstawanie zmian skórnych jest *Propionibacterium acnes*, Gram-dodatnia bakteria anaerobowa o komórkowym kształcie pałeczki. Szacuje się, że bakteria ta bierze udział w powstawaniu zmian trądzikowych prawie u 80% osób w wieku 11-30 lat. Niekorzystnym skutkiem zniknięcia zmian trądzikowych mogą być przebarwienia i blizny. Powszechnie używanymi substancjami chemicznymi o działaniu złuszczącym, mającymi zastosowanie w dermatologii i kosmetologii są kwasy organiczne. Zabieg złuszczenia z użyciem kwasów organicznych nazywany jest peelingiem chemicznym (peel - złuszczenie) i polega na kontrolowanej aplikacji tych substancji na powierzchnię skóry. Głębokość złuszczenia naskórka zależy od stężenia, rodzaju substancji i czasu jej kontaktu ze skórą. Stosowanie substancji złuszczących wydaje się pomocne przy redukcji nadmiernej keratynizacji - jednego z czynników powstawania trądziku. Ponadto złuszczenie naskórka jest jedną z metod usuwania hiperpigmentacji. Ze względu na budowę chemiczną, wśród najczęściej stosowanych w kosmetyce substancji o działaniu złuszczącym wyróżnia się alfa-hydroksykwasy (kwas glikolowy, mlekowy, migdałowy, cytrynowy), beta-hydroksykwasy (kwas salicylowy) oraz inne kwasy organiczne, takie jak kwas trichlorooctowy, pirogronowy. W artykule omówiono prace na temat zastosowania kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skórnych.

Słowa kluczowe:

alfa-hydroksykwasy • beta-hydroksykwasy • kwas glikolowy • kwas mlekowy • kwas salicylowy • kwas trichlorooctowy • trądzik • przebarwienia skóry

Summary

Acne is one of the most frequent skin disorders that occurs in puberty, but often adults also have acne. The most important factors responsible for acne are elevated production of sebum by hyperactive sebaceous glands and blockage of the follicle because of hyperkeratosis [14]. The third etiopathogenic factor of acne is excessive microflora reproduction [8]. The most significant bacterium that is responsible for formation of skin lesions is *Propionibacterium acnes*, a rod-shaped Gram-positive and aerotolerant anaerobic bacterium. It is estimated that *P. acnes* is responsible for acne in approximately 80% of people aged 11 to 30 [27,40]. Even healed skin lesions can often cause skin discolorations and scar formation [51]. Exfoliating chemical substances that are commonly used in dermatology and cosmetology are organic acids. Exfoliating treatment using organic acids is called "chemical peeling" and consists of controlled application of those sub-

Keywords:	stances on the skin [38]. The depth of exfoliation depends on organic acid concentration, type of substance and contact time with the skin [41]. Using exfoliating agents seems to be helpful in excessive keratinization – one of several factors responsible for acne. Moreover, epidermis exfoliation is a popular method of removing skin discoloration [22]. Considering chemical structure, exfoliating substances that are most often used in cosmetology contain alpha-hydroxyacids (glycolic acid, lactic acid, mandelic acid and citric acid), beta-hydroxyacids (salicylic acid) and other organic acids, such as trichloroacetic acid and pyruvic acid [47]. In this article, a literature review of use of organic acids in acne and skin discoloration therapy is presented.
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1145825
Word count:	2748
Tables:	1
Figures:	11
References:	66

Adres autorki: mgr Alicja Kapuścińska, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Pracownia Chemii Stosowanej, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań; e-mail: kapuscinska.alicja@gmail.com

Wykaz skrótów: **AHA** - alfa-hydroksykwas; **BHA** - beta-hydroksykwas; **działanie keratolityczne** - działanie złuszczące komórki naskórka; **działanie keratoplastyczne** - działanie rozluźniające połączenia międzykomórkowe; **korneocyty** - martwe komórki warstwy rogowej naskórka, pozbawione jądra i zdolności do podziałów komórkowych; **keratynocyty** - żywe komórki naskórka zdolne do podziałów komórkowych, które w czasie migracji ku powierzchni skóry ulegają wielu przemianom i złuszczeniu; **TCA** - kwas trichlorooctowy.

WPROWADZENIE

Trądzik to jedna z najczęstszych chorób skóry ludzi młodych oraz dojrzałych. Istnieje kilka rodzajów trądziku, jednak najpopularniejszy jest trądzik pospolity. Nieestetyczne zmiany skórne w następstwie przebarwienia są typowym obrazem klinicznym tej dermatozy [19]. Dermatolodzy oraz kosmetolodzy korzystają z wielu metod mechanicznych oraz chemicznych mających na celu poprawę wyglądu skóry trądzikowej. Coraz popularniejsze jest stosowanie mniej lub bardziej inwazyjnych zabiegów wykorzystujących substancje chemiczne o działaniu złuszczeniowym. Zabiegi te nazywane są peelingami chemicznymi [38].

TRĄDZIK - DEFINICJA, ETIOPATOGENEZA, LECZENIE

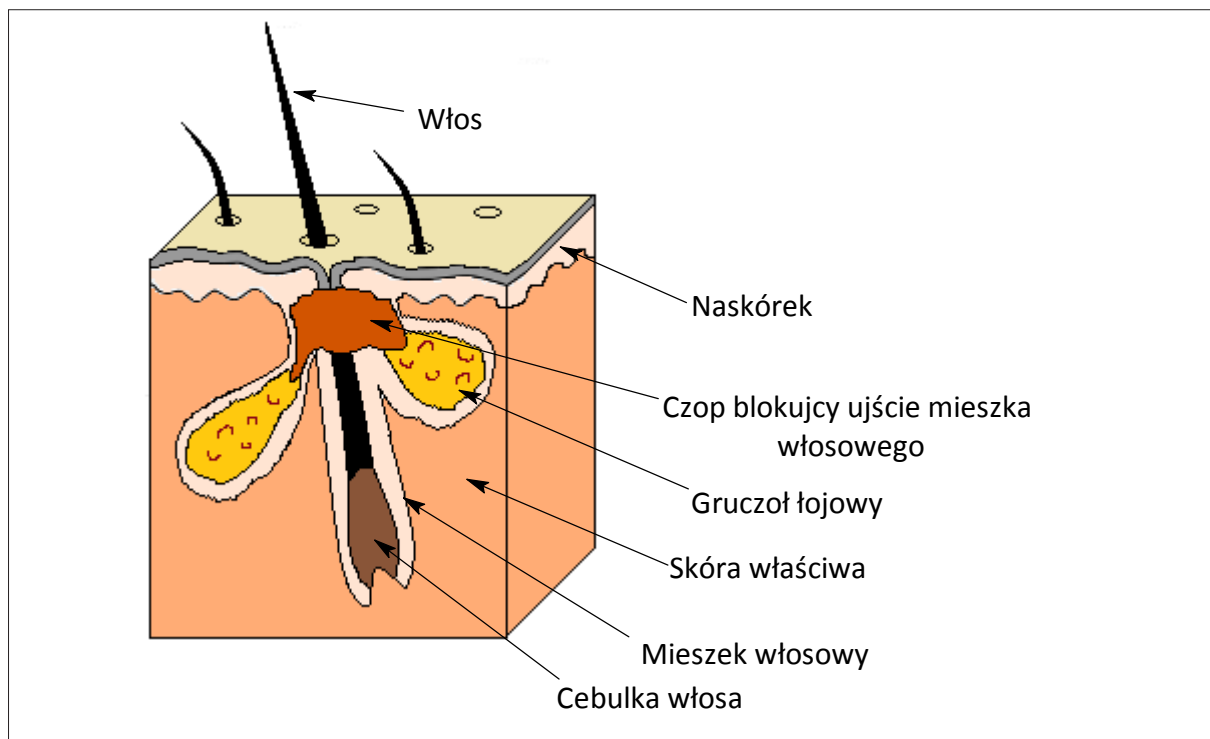
Trądzik zwyczajny (łac. *acne vulgaris*) definiowany jest jako choroba skóry, w której występuje przerost i nadmierna aktywność gruczołów łojowych związane z zaburzeniami równowagi hormonalnej organizmu [8]. Choroba jest typowa dla wieku pokwitania, ale może również występować u osób dorosłych. Charakterystycznymi zmianami skórnymi dla trądziku są zaskórniki (otwarte i zamknięte), grudki oraz krosty [42,62].

Etiopatogeneza

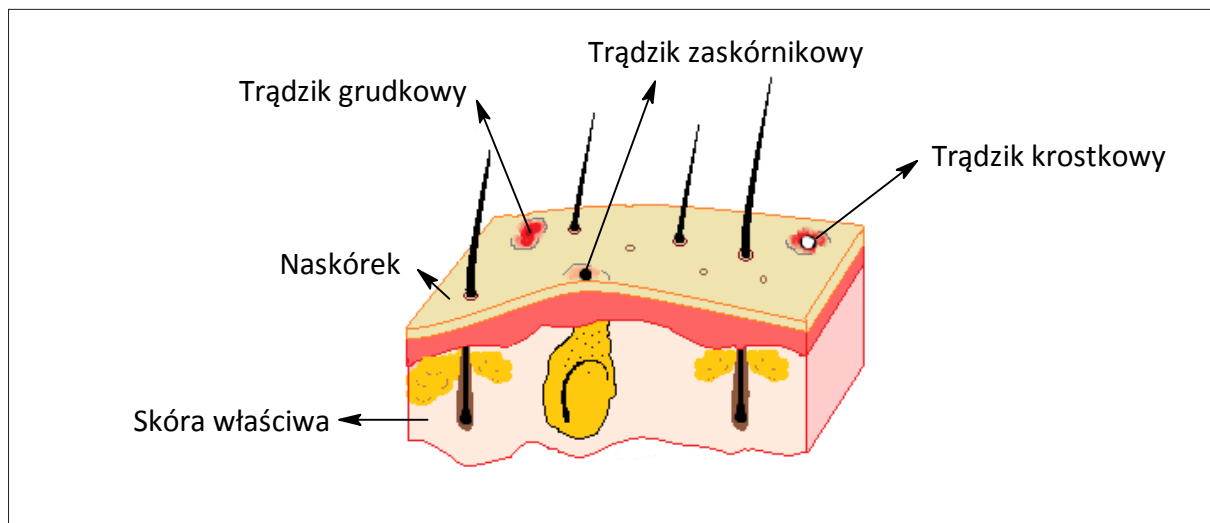
Zmiany skórne typowe dla trądziku pojawiają się wyłącznie w obrębie mieszków włosowych. Przeważnie umiejscawiają się na skórze twarzy oraz pleców [63]. Etiopatogeneza trądziku jest złożona. Składają się na nią trzy główne czynniki: łojotok, obecność flory bakteryjnej oraz hiperkeratynizacja ujść mieszków włosowych [19].

Łojotok definiuje się jako nadmierne wytwarzanie, a następnie ekskrecję łoju przez gruczoły łojowe. Struktury te należą do grupy gruczołów holokrynowych, co oznacza, że całe komórki gruczołu przekształcają się w wydzielinę, a w ich miejscu pojawiają się nowe komórki. Zdegenerowane komórki gruczołów łojowych tracą jądro komórkowe i tym samym zdolność do podziałów komórkowych [42].

Gruczoły łojowe są ściśle związane z mieszkami włosowymi, a ich ujście znajduje się tuż poniżej lejka aparatu włosowego. Warunkuje to typowe umiejscowienie zmian chorobowych w przebiegu trądziku [17]. Wydzielina gruczołów łojowych wytwarzana w ilościach fizjologicznych jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania skóry, bowiem wchodzi ona w skład naturalnego płaszcza hy-



Ryc. 1. Schemat budowy mieszka włosowego



Ryc. 2. Schemat zmian skórnych występujących w trądziku

drolipidowego skóry, chroniącego ją przed działaniem szkodliwych czynników zewnętrznych oraz nadmierną transepidermalną utratą wody [42].

Innym czynnikiem decydującym o powstawaniu zmian trądzikowych jest nadmierne rogowacenie ujścia mieszka włosowego, występujące zwłaszcza w obrębie warstwy ziarnistej i rogowej naskórka (ryc. 1) [19].

Nagromadzenie warstw zrogowaciałego naskórka oraz łoju powoduje zaczopowanie światła kanału wydzielni-

czego. Prowadzi to do powstania mikrozaskórników, a następnie zaskórników (otwartych i zamkniętych) będących wykwitami o charakterze niezapalnym [8]. W miarę postępu choroby zaskórniki zamknięte przekształcają się w grudki niezapalne oraz wykwity o charakterze zapalnym, takie jak krosty, guzki oraz torbiele (ryc. 2) [14].

Krostę definiuje się jako zmianę skórną wypełnioną treścią, w skład której wchodzi keratyna, wydzielina ropna i łojowa [62]. Wykwit powstaje w wyniku zaczopowania ujścia mieszka włosowego przez masy hiperkeratocytyczne, na-

gromadzenia łoju oraz kolonizację kanału mieszkka przez saprofityczną florę bakteryjną zasiedlającą powierzchnię skóry. Udział drobnoustrojów stanowi jeden z najistotniejszych w etiopatogenezie trądziku zwyczajnego. [40].

Za najważniejszą bakterię, odpowiedzialną za powstawanie zmian trądzikowych uważa się *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Zaliczana jest do Gram-dodatnich bakterii beztlenowych o kształcie pałeczkowatym, której kolonie cechują się dużym polimorfizmem. Szacuje się, iż odgrywa ona rolę w indukcji zmian trądzikowych u około 80% osób w wieku 11-30 lat [27,40]. Chorobotwórczość tych mikroorganizmów jest związana z ich aktywnością lipolityczną w stosunku do triglicerydów łoju. W wyniku degradacji tych związków powstają kwasy tłuszczowe, wykazujące działanie drażniące i nasilające stan zapalny w obrębie zmian trądzikowych [40]

PRZEBARWIENIA SKÓRY JAKO NASTĘPSTWO ZMIAN TRĄDZIKOWYCH

Przebarwieniem skóry (hiperpigmentacją) jest nazywana ograniczona plama o nieregularnym kształcie bądź uogólnione zmiany skórne o zabarwieniu ciemniejszym od naturalnego koloru skóry [61]. Zaburzenia barwnikowe skóry mogą mieć charakter nabyty lub wrodzony i ze względu na mechanizm ich powstawania, mogą być wynikiem zmiany liczby melanocytów, zaburzeń biosyntezy melaniny, bądź też zaburzeń transportu melanosomów (tab. 1).

W terapii hiperpigmentacji skóry niezależnie od ich podłoża stosuje się peelingi chemiczne. Głębokość złuszczenia naskórka jest uzależniona od charakteru i położenia przebarwień skórnych.

ZASTOSOWANIE KWASÓW ORGANICZNYCH W TERAPII TRĄDZIKU I PRZEBARWIEŃ SKÓRY

Jak wspomniano wyżej, jednym z czynników wywołujących powstawanie zmian trądzikowych jest hiperkeratynizacja ujść mieszków włosowych. Stosowanie substancji złuszczących wydaje się więc pomocne w redukcji nadmiernego rogowacenia [14]. Chemiczne złuszczenie naskórka jest również jedną z metod usuwania hiperpigmentacji.

Powszechnie używanymi substancjami chemicznymi o działaniu złuszczącym, stosowanymi w terapii trądziku i przebarwień skóry są kwasy organiczne [3,22]. Zabieg złuszczenia z użyciem kwasów organicznych nazywany jest peelingiem chemicznym (peel - złuszczenie) i polega na kontrolowanej aplikacji tych substancji na powierzchnię skóry [50]. Głębokość złuszczenia naskórka zależy od stężenia, rodzaju substancji i czasu jej kontaktu ze skórą [41]. Preparaty, w których stężenie kwasu nie przekracza 4%, powodują osłabienie wzajemnego przylegania kerneocytów, na skutek czego usuwany jest zrogowaciały naskórek. Wyższe stężenie kwasu w preparacie i jego niskie pH powodują epidermolizę na skutek rozszczepienia połączeń desmosomalnych komórek warstwy podstawnej naskórka [20].

INNE DZIAŁANIE KOSMETYCZNE KWASÓW ORGANICZNYCH

Stymulacja keratolizy nie jest jedynym działaniem kwasów organicznych stosowanych w dermatologii i kosmetyce. Mają bowiem pośrednie działanie nawilżające i odmładzające [56]. Na skutek złuszczenia poszczególnych warstw naskórka następuje pobudzenie proliferacji keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka. Jednocześnie w skórze właściwej obserwuje się intensyfikację procesów wytwarzania kolagenu i macierzy zewnątrzkomórkowej [20]. Związki te są często stosowane w różnych preparatach kosmetycznych, ponieważ obniżając pH preparatu oraz skóry stanowią ochronę przed rozwojem drobnoustrojów [43].

Klasyfikacja substancji chemicznych o działaniu złuszczącym.

Ze względu na głębokość działania peelingi chemiczne dzieli się na:

- bardzo powierzchowne (złuszczenie całej warstwy rogowej do warstwy kolczystej na głębokość 0,06 mm). Takie działanie wykazują AHA w stężeniu 20-50%, TCA w stężeniu 10-20%, BHA [33],
- powierzchowne (złuszczenie całego naskórka aż do warstwy podstawnej skóry na głębokość poniżej 0,45 mm). Takie działanie wykazuje kwas glikolowy w stężeniu 70% oraz TCA w stężeniu 20- 30% [49],
- średnio głębokie (złuszczenie naskórka i górnej warstwy skóry właściwej aż do górnej części warstwy siateczkowej na głębokość poniżej 0,6 mm). Można to osiągnąć stosując TCA w stężeniu 35-50% [1],
- głębokie (złuszczenie naskórka i górnej części skóry właściwej aż do środkowej części warstwy siateczkowej na głębokość powyżej 0,6 mm). Do wykonania peelingu głębokiego stosuje się fenol w formule Gordona- Bakera [34,49].

Ze względu na sposób działania substancje chemiczne o działaniu złuszczącym można podzielić na:

- substancje wywołujące zmianę metabolizmu komórek, co prowadzi do szybszego złuszczenia (tzw. efekt metaboliczny),
- substancje wywołujące zniszczenie komórek skóry oraz ich złuszczenie [34].

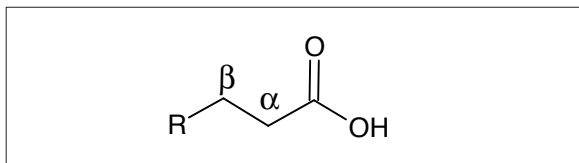
Ze względu na budowę chemiczną, wśród najczęściej stosowanych w kosmetyce substancji o działaniu złuszczącym wyróżnia się:

- alfa-hydroksykwas (kwas glikolowy, mlekowy, migdałowy, cytrynowy). Do przedstawicieli AHA należą także kwasy winowy oraz jabłkowy, jednak nie mają one istotnego znaczenia w kosmetyce [23],
- beta-hydroksykwas (kwas salicylowy) stosowany w wielu preparatach kosmetycznych zalecanych do pielęgnacji skóry z niedoskonałościami,
- inne kwasy organiczne, takie jak kwas trichlorooctowy, pirogronowy oraz retinowy [22,36,47].

Nazwa AHA oraz BHA związana jest z położeniem grupy hydroksylowej odpowiednio przy atomie α lub β węgla leżącego w pobliżu kwasu karboksylowego (ryc. 3).

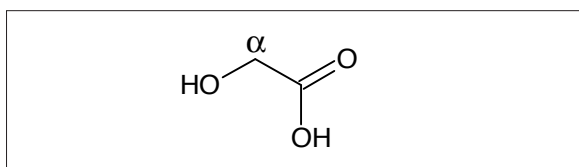
Tab. 1. Podłoże, przyczyna i mechanizm powstawania przebarwień skóry

	Podłoże hiperpigmentacji	Przykłady hiperpigmentacji	Mechanizm powstawania
Hiperpigmentacje pierwotne	Genetyczne	Piegi -wyraźne odgraniczone, - intensywność barwy zależy od stopnia ekspozycji na światło słoneczne.	wzrost ilości wytwarzanej melaniny przez niezmienną liczbę melanocytów
		Plamy soczewicowate - ograniczone przebarwienia niezwiązane z promieniowaniem UV (w odróżnieniu od plam soczewicowatych słonecznych), -większy rozmiar w porównaniu z piegami.	wzrost liczby melanocytów oraz zwiększone wytwarzanie melaniny
	Hormonalne	Ostuda - żółtobrunatne/ ciemnobrunatne plamy o nierównomiernym kształcie, - dobrze odgraniczone, -występują symetrycznie głównie w obrębie twarzy kobiet, -powstaje na skutek zaburzeń gospodarki hormonalnej organizmu.	wzrost liczby i aktywności melanocytów w warstwie podstawnej naskórka, możliwe wystąpienie zmian skórno-naskórkowych
	Polekowe	-różnicowany charakter zmian barwnikowych, -powstają po stosowaniu środków przeciwbólowych, barbituranów, sulfonamidów, tetracyklin.	wzrost liczby melanocytów w danym obszarze oraz wzrostu ilości melaniny
Hiperpigmentacje wtórne	Mechaniczne	- powstają na skutek mechanicznego uszkodzenia skóry.	destrukcja keratynocytów zawierających melanosomy , przemieszczanie ziaren melaniny do skóry właściwej.
	Pozapalne	-powstają w chorobach skóry z komponentem zapalnym, takich jak łuszczyca, liszaj płaski, wyprysk oraz trądzik pospolity.	
	Chemiczne	- powstają w wyniku działania uszkadzającego bodźca chemicznego, który wywołuje toksyczne zapalenia skóry.	wzrost liczby melanocytów w danym obszarze oraz wzrostu ilości melaniny
	Słoneczne	-powstają na skutek nadmiernej ekspozycji na działanie promieniowania UV.	nasilenie pigmentacji na skutek wzrostu liczby funkcjonalnych melanocytów
	Cieplne	- powstają w wyniku długotrwałego i bezpośredniego nagrzewania skóry.	wzrost liczby melanocytów w danym obszarze oraz wzrostu ilości melaniny

Ryc. 3. Położenie atomów α oraz β węgla w cząsteczce kwasu karboksylowego

Kwas glikolowy (AHA, IUPAC: kwas 2-hydroksyetanowy, CAS nr 79-14-1)

To najpopularniejszy związek z grupy alfa-hydroksykwasów stosowanych w dermatologii i kosmetyce (ryc. 4). Jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, a ze względu na niewielki rozmiar cząsteczki z łatwością przenika naskórek do warstwy podstawnej [52]. Działanie kwasu zależy w dużej mierze od pH roztworu. Przy niskich wartościach pH, kwas glikolowy reguluje procesy keratynizacji naskórka (działanie keratogulujące), pobudza jego złuszczenie i stymuluje wytwarzanie keratynocytów [55]. Przy wyższych wartościach pH związek działa nawilżająco [66]. Kwas glikolowy w stężeniu 20-70% jest wykorzystywany do peelingu bardzo powierzchniowych i powierzchniowych [12]. Nie powoduje bowiem koagulacji białek powierzchni naskórka. W czasie i po zabiegu z użyciem tego kwasu pojawia się jedynie lekki rumień i uczucie pieczenia skóry. Po upływie dwóch do trzech dni po zabiegu zaobserwować można delikatne złuszczenie naskórka [7]. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu roztworu tego kwasu o wysokim stężeniu i niskiej wartości pH ze względu na ryzyko powstania blizn i przebarwień.



Ryc. 4. Budowa cząsteczki kwasu glikolowego

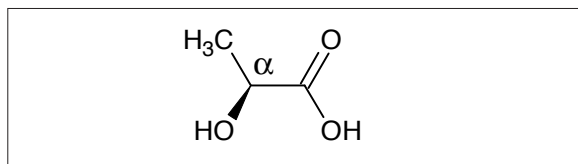
Kwas glikolowy aplikowany na skórę działa metabolicznie przez hamowanie enzymów odpowiedzialnych za powstawanie wiązań jonowych między komórkami warstwy rogowej naskórka. Ponadto pobudza proliferację fibroblastów oraz podziały komórkowe keratynocytów w naskórku [16,32]. Wyniki przeprowadzonych badań dowodzą, że kwas glikolowy ma zdolność do tworzenia kompleksów inkluzyjnych, a w połączeniu z β -cyklodekstryną tworzy „cyklo-system” zapewniający kontrolowane w czasie uwalnianie kwasu glikolowego do skóry [30]. Na podstawie badań *in vivo*, przeprowadzonych w grupie ochotników cierpiących na trądzik pospolity stwierdzono, że kwas glikolowy w połączeniu z β -cyklodekstryną ma właściwości seboregulujące i może stanowić skuteczny środek przeciwtrądzikowy [31].

Kwas mlekowy (AHA, IUPAC: kwas 2-hydroksypropanowy, CAS nr 50-21-5)

Ze względu na nieco większy rozmiar cząsteczki, kwas ten penetruje naskórek w mniejszym stopniu, niż kwas gliko-

lowy, jest więc używany do powierzchniowego złuszczenia naskórka [15]. Biologiczną aktywność wykazuje tylko enancjomer L(+) kwasu mlekowego, który stanowi jeden z głównych składników naturalnego czynnika nawilżającego (natural moisturizing factor - NMF) [20].

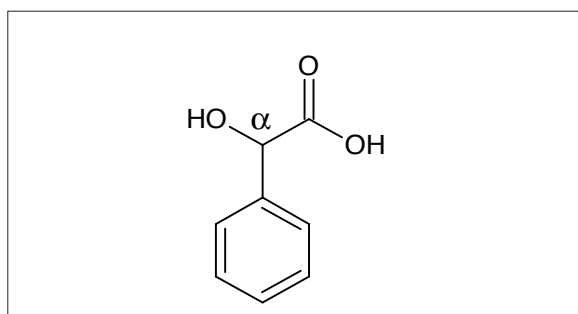
Cząsteczki kwasu mlekowego (ryc. 5) wywołują w skórze efekt metaboliczny przez blokowanie cyklu komórkowego oraz indukcję apoptozy keratynocytów. Skutkiem takiej aktywności biochemicznej kwasu mlekowego jest szybsze złuszczenie górnych warstw naskórka i pobudzenie keratynocytów do podziałów komórkowych [53]. Przewodzone badania *in vivo*, mające na celu ocenę działania na skórę kwasu mlekowego w dwóch stężeniach 5 oraz 12% wykazały spłycenie zmarszczek, polepszenie jędrności skóry oraz zwiększenie liczby komórek skóry właściwej po 3 miesiącach stosowania preparatów z 12% kwasem. Jako wynik stosowania 5% roztworu kwasu mlekowego, zaobserwowano korzystne zmiany w wyglądzie skóry, jednak były one ograniczone jedynie do naskórka [54].



Ryc. 5. Schemat budowy cząsteczki enancjomeru L(+) kwasu mlekowego

Kwas migdałowy (AHA, IUPAC: kwas (RS)-2-fenyl-2-hydroksyoctowy, CAS nr 90-64-2)

Związek ten jest częściowo rozpuszczalny w wodzie, dobrze w etanolu [58]. Kwas migdałowy wykazuje silniejsze działanie w porównaniu z kwasem glikolowym (wartość pKa tego kwasu wynosi 3,8), jednak ze względu na duży rozmiar cząsteczki stopień penetracji naskórka jest mniejszy w porównaniu z kwasem glikolowym (ryc. 6). Dzięki takim właściwościom kwas migdałowy jest łagodniejszym środkiem złuszczącym i nie powoduje podrażnień skóry [34].



Ryc. 6. Schemat budowy cząsteczki kwasu migdałowego

Aplikacja tego związku nie powoduje rumienia skóry, a proces złuszczenia po zabiegu jest bardzo łagodny. Analogicznie do działania innych hydroksykwasów, związek ten wywołuje w skórze efekt metaboliczny, powoduje

złuszczenie naskórka, rozjaśnia przebarwienia i reguluje pracę gruczołów łojowych [9,35]. Przeprowadzone badania wykazały redukcję przebarwień, spłycenie zmarszczek oraz widoczną poprawę stanu skóry badanych osób cierpiących na trądzik pospolity jako następstwo stosowania preparatów zawierających kwas migdałowy.

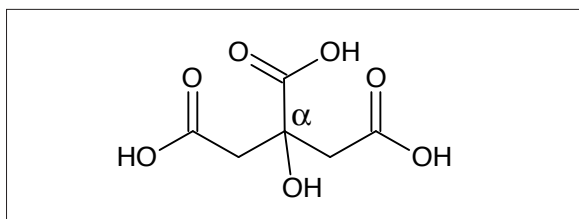
Podejrzewa się, że ze względu na strukturalne podobieństwo tego związku do niektórych antybiotyków, kwas migdałowy wykazuje także działanie antybakteryjne [57].

Uważa się, że stosowanie kwasu migdałowego z witaminami o działaniu antyoksydacyjnym (witamina C, PP) oraz promotorami przenikania (np. kwas salicylowy) potęguje jego lecznicze działanie na skórę. Przeprowadzono badania w grupie 30 badanych osób (22 kobiety oraz 8 mężczyzn) w wieku 18-30 lat. Pacjenci cierpiący na trądzik zostali poddani trzem zabiegom złuszczenia naskórka za pomocą kwasu migdałowego w dwutygodniowym odstępie pomiędzy zabiegami. Stwierdzono znaczną redukcję ilości zmian zapalnych u 30% badanych [28].

Kwas cytrynowy (AHA, IUPAC: kwas 2-hydroksy-1,2,3-propanotrikarboksylowy, CAS nr 79-14-1)

Związek ten występuje w niewielkich ilościach w większości organizmów żywych, ponieważ spełnia ważną rolę w ich metabolizmie. Jest ważnym produktem przejściowym w cyklu Krebsa, czyli wielu procesów biochemicznych będących końcowym etapem metabolizmu tlenowego [4].

Kwas cytrynowy, podobnie jak inne hydroksykwas, wykazuje działanie keratolityczne i rozjaśniające naskórek (ryc. 7) [5]. W preparatach kosmetycznych związek ten pełni głównie rolę sekwestranta chelatującego jony metali, mających wpływ na powstawanie wolnych rodników tlenowych (działanie antyoksydacyjne). Ponadto, kwas cytrynowy jest bardzo popularnym regulatorem pH kosmetyków [55].

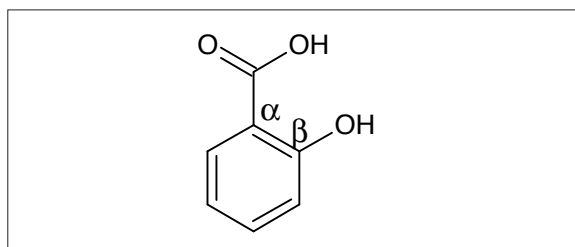


Ryc. 7. Schemat budowy cząsteczki kwasu cytrynowego

Kwas salicylowy (BHA, IUPAC: kwas 2-hydroksybenzenokarboksylowy, CAS nr 69-72-7)

Kwas salicylowy otrzymano po raz pierwszy z kory wierzby (łac. *salix cortex*). Do dzisiaj jest to naturalne źródło pozyskiwania tego związku. Związek ma postać białego, krystalicznego proszku, słabo rozpuszczalnego w wodzie, natomiast bardzo dobrze w etanolu [59].

Kwas salicylowy (ryc. 8) wykazuje działanie drażniące, dlatego też należy przestrzegać zalecanych jego stężeń. W zależności od stężenia, wywołuje efekt keratolityczny lub cytotoksyczny. Aplikowany na skórę powoduje powierzchowne złuszczenie naskórka. Dzięki zbliżonej budowie do kwasu benzoowego, kwas salicylowy wykazuje własności antybakteryjne, dlatego jest pomocny w terapii trądziku [2]. W celu intensyfikacji antybakteryjnego działania, sporządza się tak zwany „spirytus salicylowy”, czyli 2% roztwór kwasu salicylowego w alkoholu etylowym i wodzie. Ze względu na obecność etanolu mieszanina ta może wysuszać skórę [24].



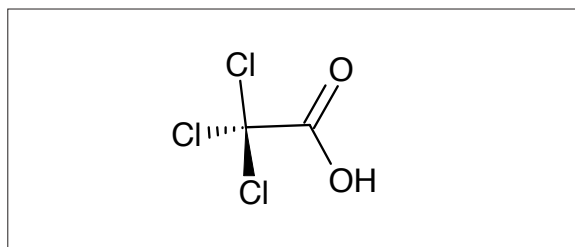
Ryc. 8. Schemat budowy cząsteczki kwasu salicylowego

Kwas salicylowy może być składnikiem preparatów kosmetycznych i pełnić dodatkowe funkcje konserwantu fazy tłuszczowej. Stężenie tej substancji w kosmetykach nie powinno przekraczać 5% [25]. W stężeniach do 30% jest bezpieczny nawet przy ciemnych fototypach skóry, może być więc stosowany jako środek redukujący hiperpigmentacji skóry [34].

Kwas trichlorooctowy – TCA (IUPAC: kwas 2,2,2-trichlorooctowy, CAS nr 76-03-9)

W temperaturze pokojowej związek ma postać kryształów rozplywających się przy kontakcie z powietrzem. Jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, słabiej w etanolu i eterze dietylowym [60].

Ze względu na mały rozmiar cząsteczka TCA (ryc. 9) szybko przenika naskórek oraz skórę właściwą. Uważa się, że związek ten w stężeniu 30% wywołuje całkowitą martwicę naskórka już po jednorazowej aplikacji. Wyższe stężenie tego kwasu (40-60%) powoduje martwicę naskórka oraz zmiany sięgające do warstwy siateczkowej skóry właściwej. Działanie TCA polega na zmniejszeniu przepuszczalności naczyń włosowatych, dlatego po zabiegu nie obserwuje się stanu zapalnego, nie występuje również obrzęk lub jest niewielki [13].

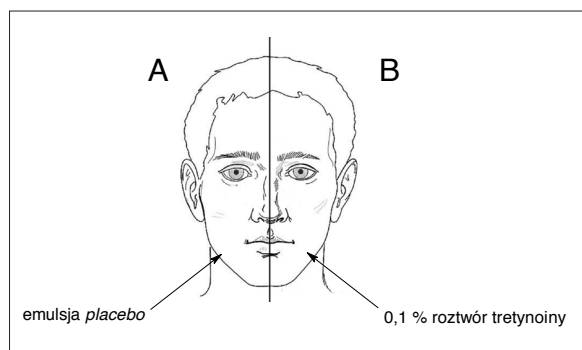


Ryc. 9. Schemat budowy cząsteczki kwasu trichlorooctowego

Następstwem działania TCA jest koagulacja białek (charakterystyczne „zeszronienie” naskórka) i obumarcie komórek w obrębie penetrowanej tkanki [10].

Głębokość złuszczenia przy zastosowaniu TCA zależy od jego stężenia. W stężeniu 15-20% związek nie jest toksyczny i jest stosowany do powierzchownego złuszczenia skóry, natomiast w stężeniu 35-50% jest stosowany do wykonywania peelingów chemicznych średniogłębokich [37]. Nie należy stosować TCA w stężeniu przekraczającym 45% ze względu na ryzyko pozostawienia blizn [48]. Nie ma konieczności jego neutralizowania w czasie zabiegu, ponieważ inaktywacja następuje w podczas penetracji skóry [46].

Przeprowadzono badania nad wpływem tretynoiny (kwasu retinowego - kwas (E)-3,7-dimetylo-9-(2,6,6-trimetylo-1-cykloneksen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenowy) aplikowanej przed zabiegiem złuszczenia za pomocą TCA na szybkość gojenia się skóry po zabiegu. Grupą badaną było 16 mężczyzn w wieku 67 lat z objawami rogowacenia słonecznego. Przez 14 dni przed zastosowaniem 35% roztworu TCA aplikowano probantom na jedną połowę twarzy 0,1% roztwór tretynoiny (B), a na drugą emulsję placebo (A) (ryc. 10).



Ryc. 10. Obszar prezentowanych badań aplikacyjnych

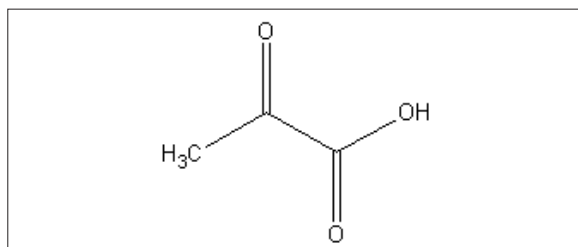
Po 7 dniach od wykonania peelingu za pomocą TCA stwierdzono, że część twarzy, na którą aplikowano tretynoinę uległa całkowitemu wygojeniu u 75% pacjentów, natomiast część twarzy, na którą stosowano emulsję placebo - jedynie u 31%. Wyniki badania potwierdziły korzystny wpływ tretynoiny na proces gojenia się skóry po wykonaniu peelingu chemicznego z użyciem TCA [26].

Kwas pirogronowy (IUPAC: kwas 2-oksopropanowy, CAS nr 127-17-3)

Jest to alfa-ketokwas, dobrze rozpuszczalny w wodzie, który ulega neutralizacji pod wpływem wody (ryc. 11). Powoduje powierzchowne złuszczenie skóry. Dzięki swoim właściwościom kwas pirogronowy jest promotorem przenikania substancji aktywnych w głąb skóry [34].

Związek ten wywołuje w skórze efekt metaboliczny, działając keratolitycznie oraz komedolitycznie. Ponadto, ze względu na działanie antybakteryjne oraz sebotatyczne, jest skutecz-

nym środkiem w redukcji trzech najważniejszych czynników powodujących powstawanie trądziku [21]. Minimalny czas między kolejnymi zabiegami złuszczenia za pomocą kwasu pirogronowego powinien wynosić 10-14 dni [29].



Ryc. 11. Schemat budowy cząsteczki kwasu pirogronowego

Czynniki warunkujące skuteczność działania biologicznego peelingu chemicznego

Aktywność stosowanych kwasów organicznych zależy przede wszystkim od stężenia i wartości pH preparatu. Cząsteczki kwasów w postaci wolnej, niezjonizowanej charakteryzują się większą biodostępnością. Preparaty o niskiej wartości pH wykazują większą skuteczność działania ze względu na przewagę postaci niezjonizowanej kwasu w roztworze. Także rozmiar cząsteczki kwasu decyduje o jego biodostępności. Warstwa rogowa naskórka nie stanowi skutecznej bariery dla cząstek o rozmiarach nieprzekraczających 1000 daltonów [65].

Istotnym parametrem w ocenie aktywności kwasu jest także jego moc, definiowana za pomocą wartości pKa, czyli ujemnego logarytmu dziesiątego ze stałej dysocjacji kwasu (Ka). Im większa wartość pKa, tym mocniejszy jest kwas [5].

Na skuteczność działania kwasów organicznych wpływa również podłoże, w którym zawarty jest kwas. Dla kwasów dobrze rozpuszczalnych w wodzie (np. glikolowy, mlekowy, cytrynowy) należy dobrać formułację kosmetyczną zawierającą w swoim składzie dużo wody, np. żele, emulsje typu olej w wodzie. W przypadku związków lipofilnych, takich jak np. kwas migdałowy, należy stosować podłoże zawierające przeważającą ilość składników tłuszczowych w celu zwiększenia kontaktu substancji aktywnej w nich rozpuszczalnych ze skórą [64]. Stopień i czas kontaktu kwasu ze skórą ma bowiem istotny wpływ na skuteczność wykonywanego zabiegu.

PRZECIWSKAZANIA DO WYKONYWANIA ZABIEGU PEELINGU CHEMICZNEGO ORAZ MOŻLIWE POWIKŁANIA PO ZABIEGU

Do najważniejszych przeciwwskazań bezwzględnych do wykonywania peelingu chemicznego należą obecność świeżych ran i blizn, fototerapia, alergia na składniki peelingu, aktywne choroby zapalne skóry, infekcje bakteryjne oraz wirusowe. Do przeciwwskazań względnych, czyli tych wymagających dodatkowej konsultacji lekarza, należą ciąża, tanoreksja (nałogowe opalanie) oraz fototypy IV, V oraz VI w skali Fitzpatricka [34].

Do najczęstszych powikłań po wykonaniu peelingu chemicznego zalicza się zaostrenie zmian trądzikowych, bliznowacenie, zaburzenia barwnikowe (zwłaszcza hiperpigmentacja u osób ze zbyt szybką reakcją na promieniowanie słoneczne), kontaktowe zapalenie skóry oraz jej nadwrażliwość na światło i zimno [11,50].

PODSUMOWANIE

Na rynku istnieje wiele substancji chemicznych o działaniu eksfoliacyjnym. Ich aktywność biologiczna zależy przede wszystkim od stężenia, rodzaju substancji i czasu jej kontaktu ze skórą. Jednym ze wskazań do ich zasto-

sowania jest niewątpliwie trądzik zwyczajny oraz przebarwienia zarówno pierwotne jak i wtórne. Peelingi chemiczne mogą być też stosowane u osób ze zdrową skórą, w celu poprawy jej kolorytu, redukcji blizn oraz spłycenia zmarszczek (złuszczenie średnio głębokie oraz głębokie).

Przedstawiony w artykule przegląd literaturowy dowodzi że wiele kwasów organicznych znalazło zastosowanie w walce z przebarwieniami oraz innymi problemami natury estetycznej. Peelingi chemiczne zaliczane są do metod mało inwazyjnych. Ich stosowanie jest bardzo rozpowszechnione zarówno w gabinetach lekarskich jak i kosmetycznych ze względu na ich bezpieczeństwo i skuteczność.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Al-Waiz M.M., Al-Sharqi A.I.: Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol. Surg.*, 2002; 28: 383-387
- [2] Bae B.G., Park C.O., Shin H., Lee S.H., Lee Y.S., Lee S.J., Chung K.Y., Lee K.H., Lee J.H.: Salicylic acid peels versus Jessner's solution for acne vulgaris: a comparative study. *Dermatol. Surg.*, 2013; 39: 248-253
- [3] Bartenjev I., Oremović L., Rogl Butina M., Sjerobabski Masnec I., Bouloc A., Voda K., Šitum M.: Topical effectiveness of a cosmetic skincare treatment for acne-prone skin: A clinical study. *Acta Dermatovenerol. Alp., Pannonica Adriat.*, 2011; 20: 55-62
- [4] Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., D Clarke N.: Cykl kwasu cytrynowego. *Biochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2007: 465-490
- [5] Bernstein E.F., Underhill C.B., Lakkakorpi J., Ditre C.M., Uitto J., Yu R.J., Scott E.V.: Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. *Dermatol. Surg.*, 1997; 23: 689-694
- [6] Bielański A.: *Podstawy Chemii Nieorganicznej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1994; 2: 356-361
- [7] Bieniek A., Białynicki-Birula R., Barancewicz-Łosek M., Szepietowski J., Kuniewska B., Okulewicz-Gojlik D.: Chemical peelings. Part II. Biological properties, indications and side effects of chemical peelings containing glycolic acid and resorcin. *Dermatol. Klin.*, 2004; 6: 191-195
- [8] Błaszczak-Kostanecka M., Chodynicka B., Gliński W.: Trądzik pospolity: patogenezę i zasady leczenia. *Przegl. Dermatol.*, 1998, 85: 3-19
- [9] Briden M.E.: Alpha-hydroxyacid chemical peeling agents: case studies and rationale for safe and effective use. *Cutis*, 2004; 73 (Suppl. 2): 18-24
- [10] Brodland D.G., Roenigk R.K.: Trichloroacetic acid chemexfoliation (chemical peel) for extensive premalignant actinic damage of the face and scalp. *Mayo Clin. Proc.*, 1988; 63: 887-896
- [11] Brody H.J.: Complications of chemical peeling. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1989; 15: 1010-1019
- [12] Broniarczyk-Dyła G., Joss-Wichman E.: Zastosowanie kwasu glikolowego (35%, 50%, i 70%) w leczeniu trądziku pospolitego oraz odległych jego następstw. *Dermatol. Estetyczna*, 1999; 1: 29-33
- [13] Broniarczyk-Dyła G., Wawrzycka- Kaflik A., Prusińska- Bratoś M.: Efekt farmakologicznego działania związków chemicznych znajdujących zastosowanie w peelingach chemicznych. *Dermatol. Estetyczna*, 2004; 6: 19-23
- [14] Brzezińska-Wcisło L., Bergler-Czop B., Wcisło-Dziadecka D., Lis-Święty A., Stankiewicz-Habrat P.: Co nowego w patogenie trądziku pospolitego. *Dermatol. Klin.*, 2006; 8: 275-279
- [15] Caspers P.J., Lucassen G.W., Wolthuis R., Bruining H.A., Puppels G.J.: *In vitro* and *in vivo* Raman spectroscopy of human skin. *Biospectroscopy*, 1998; 4 (Suppl. 5): S31-S39
- [16] Chan G.J.: Use of superficial glycolic acid peels in clinical practice. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol.*, 2012; 20: 111-113
- [17] Cichoński T., Litwin J. A., Mirecka J.: *Kompedium histologii: podręcznik dla studentów nauk medycznych i przyrodniczych*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002: 224-225
- [18] Czarnecka-Operacz M., Silny P.: Osutki polekowe. *Alergia Astma Immunol.*, 2000; 5: 165-174
- [19] Degitz K., Placzek M., Borelli C., Plewig G.: Pathophysiology of acne. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2007; 5: 316-323
- [20] Feliczak-Guzik A., Jagodzińska K., Nowak I.: Rola hydroksykwasów w kosmetyce. *Pol. J. Cosmetol.*, 2013; 16: 85-92
- [21] Ghersetich I., Brazzini B., Peris K., Cotellessa C., Manunta T., Lotti T.: Pyruvic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol. Surg.*, 2004; 30: 32-36
- [22] Ghersetich I., Teofoll P., Gantcheva M., Ribuffo M., Puddu P.: Chemical peeling: how, when, why? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 1997; 8: 1-11
- [23] Green B.A., Yu R.J., Van Scott E.J.: Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin. Dermatol.*, 2009; 27: 495-501
- [24] Hassa R., Mrzigod J., Nowakowski J., *Podręczny słownik chemiczny*. Videograf II. Katowice 2004, Wyd. I: 214-215
- [25] Hayward J.A., Goldstein M.S., Brown M., Ceccoli J.D.: European Patent No. EP 0616799. Munich 2000, Germany: European Patent Office
- [26] Hevia O., Nemeth A.J., Taylor J.R.: Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch. Dermatol.*, 1991; 127: 678-682
- [27] Jabłoński L.: *Podstawy Mikrobiologii Lekarskiej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1979, 335
- [28] Kania J., Pierzchała E.: Zastosowanie peelingu migdałowego w leczeniu nadmiernego łojotoku i trądziku pospolitego skóry twarzy. *Dermatol. Estetyczna*, 2009; 11: 319-324
- [29] Karasiewicz D., Płaza I., Klencki M., Słowińska- Klencka D.: Porównanie skuteczności złuszczenia chemicznego za pomocą kwasu pirogronowego oraz kwasu migdałowego w leczeniu trądziku młodzieńczego. *Dermatol. Estetyczna*, 2011; 13: 298-306
- [30] Kefala V.K., Kinigalaki P.: *In vivo* evaluation of the effect of cyclosystem complex glycolic acid 50% on skin elasticity and skin humidity. *Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet.*, 2001; 15: 219-224
- [31] Kefala V.K., Kinigalaki P.: *In vivo* evaluation of the effect of β -cyclodextrin on sebum secretion in people developing two kinds

of acne vulgaris: a. comedonal acne and b. cosmetic acne. *Epithelorese Klin. Farmakol. Farmakokinet.*, 2002; 16: 179-182

[32] Kowalewski C.: Wpływ kwasu glikolowego na strukturę i czynność bariery naskórkowej. *Dermatol. Estetyczna*, 1999; 1: 130-132

[33] Kowalska-Olędzka E., Kaniowska E., Chlebus E.: Zastosowanie peelingów chemicznych w leczeniu przebarwień skóry. *Dermatol. Estetyczna*, 2013; 5: 305-310

[34] Kozłowska U.: Peelingi chemiczne. W: *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*, Noszczyk M. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 245-253

[35] Kurtzweil P.: Alpha hydroxy acids for skin care. *FDA Consum.*, 1998; 32: 30-35

[36] Langsdon P.R., Rodwell D.W.^{3rd}, Velargo P.A., Langsdon C.H., Guydon A.: Latest chemical peel innovations. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.*, 2012; 20: 119-123

[37] Leheta T.M., Abdel Hay R.M., El Garem Y.F.: Deep peeling using phenol versus percutaneous collagen induction combined with trichloroacetic acid 20% in atrophic post-acne scars; a randomized controlled trial. *J. Dermatolog. Treat.*, 2014; 25: 130-136

[38] Marczyk B., Mucha P., Rotsztein H.: Działanie peelingów chemicznych najczęściej stosowanych w trądziku popospolitym. *Dermatol. Klin.*, 2012; 14: 183-187

[39] Marczyńska D., Przybyło M.: Melanocyty - komórki barwnikowe o wielu obliczach. *Kosmos*, 2013, 62: 491-499

[40] Marples R.R., McGinley K.J., Mills O.H.: Microbiology of comedones in acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.*, 1973; 60: 80-83

[41] Moy L.S., Peace S., Moy R.L.: Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. *Dermatol. Surg.*, 1996; 22: 429-432

[42] Noszczyk M.: *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010

[43] Okuda M., Donahue D.A., Kaufman L.E., Avalos J., Simion F.A., Story D.C., Sakaguchi H., Fautz R., Fuchs A.: Negligible penetration of incidental amounts of alpha-hydroxy acid from rinse-off personal care products in human skin using an *in vitro* static diffusion cell model. *Toxicol. In Vitro*, 2011; 25: 2041-2047

[44] Pandya A.G., Guevara I.L.: Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol. Clin.*, 2000; 18: 91-98

[45] Prystupa-Chalkidis K.: Przebarwienia skórne. W: *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*, Noszczyk M. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 169-178

[46] Resnik S.S., Lewis L.A.: The cosmetic uses of trichloroacetic acid peeling in dermatology. *South. Med. J.*, 1973; 66: 225-227

[47] Roguś-Skorupska D., Chodorowska G.: Peelingi w dermatologii. *Nowa Medycyna*, 2005; 2

[48] Rubin M.G.: Trichloroacetic acid and other non-phenol peels. *Clin. Plast. Surg.*, 1992; 19: 525-536

[49] Rubin M.G.: *Manual of Chemical Peels: Superficial and Medium Depth*. Lippincott Williams & Wilkins, 1st ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company; 1995: 103-109

[50] Rubin M.G. (Red.): *Pilingi chemiczne*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006

[51] Ruiz-Maldonado R., Orozco-Covarrubias M.L.: Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin. Cutaneous Med. Surgery*, 1997; 16: 36-43

[52] Sharad J.: Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2013; 6: 281-288

[53] Sharquie K.E., Al-Tikreety M.M., Al-Mashhadani S.A.: Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol. Surg.*, 2005; 31: 149-154

[54] Smith W.P.: Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996; 35: 388-391

[55] Soccol C.R., Vandenberghe L.P., Rodrigues C., Pandey A.: New perspectives for citric acid production and application. *Food Technol. Biotechnol.*, 2006; 44: 141-149

[56] Sueki H.: Pharmacological effects of alpha-hydroxy acids (AHAs) on human skin. *Nishi Nihon Nifuka*, 2001; 63: 221-225

[57] Taylor M.B.: Summary of mandelic acid for the improvement of skin conditions. *Cosmet. Dermatol.* 1999; 12: 26-28

[58] The PubChem Compound Database. dl-Mandelic Acid <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1292> (20.01.2014)

[59] The PubChem Compound Database. Salicylic Acid http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=338&loc=ec_rcs (20.01.2014)

[60] The PubChem Compound Database. Trichloroacetic Acid. http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6421&loc=ec_rcs (20.01.2014)

[61] Tunzi M., Gray G.R.: Common skin conditions during pregnancy. *Am. Fam. Physician*, 2007; 75: 211-218

[62] Webster G.F., Rawlings A.V., red. D. Krasowska: *Trądzik. Diagnostyka i leczenie*. Wyd. Czelej, 2009

[63] Wołosik K., Knaś M., Wacewicz M., Dmuchowska P.: Skuteczność terapii skojarzonej w redukcji blizn potrądzikowych - opis przypadków. *Przegl. Dermatol.*, 2013; 100: 102-109

[64] Woźniak K.: Czynniki warunkujące skuteczność działania biologicznego alfa-hydroksy kwasów. *Dermatol. Estet.*, 2005; 7: 151-153

[65] Woźniak M., Zęgarska B., Kaczmarek-Skamira E., Czajkowski R.: Zastosowanie alfa-hydroksykwasy w dermatologii oraz kosmologii pielęgnacyjnej i profilaktycznej. *Dermatol. Estet.*, 2010; 12: 118-123

[66] Yener G., Baitokova A.: Development of a w/o/w emulsion for chemical peeling applications containing glycolic acid. *J. Cosmet. Sci.*, 2006; 57: 487-494

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.