

Pregled dermatoterapevtikov

Overview of dermatotherapeutics

Aleš Obreza

Povzetek: Koža predstavlja največji organ v človeškem organizmu in opravlja raznolike, za življenje posameznika nujno potrebne naloge. Med drugim predstavlja stik organizma z okolico in omogoča neprestano izmenjavo snovi in informacij. Poleg tega omogoča skrbi tudi za termoregulacijo, ki spada med najpomembnejše homeostatske mehanizme, in ščiti organizem pred škodljivimi dejavniki iz okolja. Do motenj lahko pride v sami strukturi kože, ali pa v spremembi njene funkcije. Uporaba pripravkov za topikalno uporabo, ki so predstavljeni v tem prispevku, je eleganten način lajšanja in zdravljenja motenj povezanih z različnimi kožnimi obolenji.

Ključne besede: koža, terapija, zdravilne učinkovine

Abstract: The skin represents the largest organ in the human organism and has many different functions that are essential for the individual's well-being. It forms the contact between an organism and his environment and enables the constant exchange of material and information. On the other hand the protective role of skin should not be neglected. It reduces the effect of harmful influences from the environment and is responsible for thermoregulation, one of the most important homeostatic mechanisms. The structural changes and dysfunction of skin may result in a variety of disorders. The use of topical agents, presented in this manuscript, is an elegant method of treating various skin diseases.

Keywords: skin, therapy, active ingredients

1 Uvod

Koža je organ, ki prekriva celotno telo in opravlja številne funkcije, ki so nujno potrebne za življenje posameznika. Potrebno je omeniti predvsem njeno zaščitno vlogo, saj ščiti notranja tkiva in organe pred nevarnimi fizikalnimi in kemičnimi dejavniki iz okolja. Nekoliko paradoksalno je zato dejstvo, da je koža hkrati tudi eden izmed najpomembnejših organov, s pomočjo katerih organizem komunicira z okolico. Preko kože lahko prehajajo številne molekule v organizem in se iz njega izločajo, poleg tega pa se v sami koži nahajajo številna čutila (temperatura, tip in bolečina), ki omogočajo izmenjavo informacij z okolico.

Vsaka motnja v strukturi kože ali funkcijah, ki jih le-ta opravlja, je lahko za organizem kot celoto nadležna. Za lajšanje in zdravljenje posameznih motenj oziroma kožnih bolezni se na tržišču nahaja širok izbor zdravilnih učinkovin, vgrajenih v številne zdravilne pripravke. Namen tega prispevka je predstavitev posameznih skupin zdravilnih učinkovin na osnovi ATC-klasifikacije. Ker zgolj suhoparno naštevanje ne predstavlja namena izobraževanja, bom tematiko omejil na tiste učinkovine, ki se uporabljajo pri boleznih, razširjenih v srednji Evropi, in so navedene v AHFS Drug information index (1), Hagerjevi podatkovni zbirki (2) ali v Registru zdravil RS (3). Tekom celotnega prispevka bom uporabljal le mednarodna nezaščitena imena INN.

Glede razdelitve zdravilnih učinkovin v skupine sem uporabil sistem, ki je identičen v Hagerjevi zbirki in v Registru zdravil:

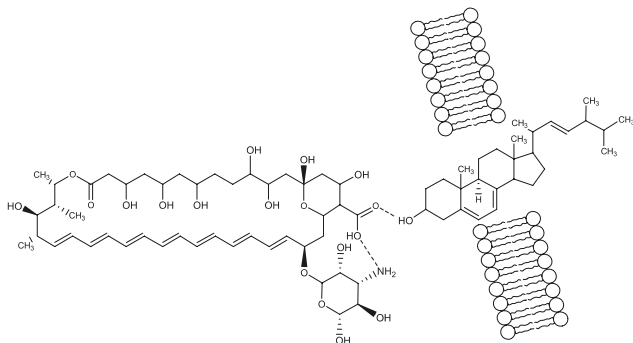
1. antimikotiki
2. učinkovine za mehčanje in varovanje kože
3. učinkovine za oskrbo ran in razjed

4. antipruritik z antihistaminiki, anestetiki, itd.
5. antipsoriatiki
6. antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji
7. kortikosteroidi – dermatiki
8. antiseptiki in dezinficiens
9. učinkovine za zdravljenje aken
10. druge učinkovine.

2 Antimikotiki

Infekcije, ki jih povzročijo različne vrste gliv in jih s skupnim imenom označujemo kot mikoze, spadajo med najpogostejša obolenja, ki se manifestirajo na površini kože. Prizadenejo predvsem kožo, nohte, lase in lasišče, lahko pa se pojavijo tudi sistemske okužbe. Med dermatomikozami so najpogostejše okužbe z različnimi vrstami rodu *Tinea* in kandidiaze. Čeprav glivice, ki so odgovorne za večino infekcij, štejemo med mikroorganizme, večina antimikotikov pa predstavlja podskupino kemoterapevtikov, se po strukturi in delovanju močno razlikujejo od bakterij ter spadajo med evkarionte. Zato je razumljivo, da velika večina protibakterijskih učinkovin na glive ne deluje. Izjemo predstavlja skupina polienskih antibiotikov, med katere uvrščamo tudi amfotericine, ki so prototip protiglivičnih učinkovin, in danes pogosteje uporabljan nistatin. Učinek je posledica tvorbe vodikove vezi med karboksilno skupino polienskega antibiotika in hidroksilno skupino steroidov, ki se nahajajo v bioloških membranah. Za delovanje je pomembna tudi aminska skupina na sladkornem delu molekule, ki stabilizira nastalo H-vez (Slika 1), verjetno pa tudi

prisotnost sedmih konjugiranih dvojnih vezi. Steroli se nahajajo tudi v membranah sesalcev, vendar je bilo ugotovljeno, da so interakcije s holesterolom pri sesalcih bistveno šibkejše kot z ergosterolom pri glivah, kar nam omogoča doseganje selektivne toksičnosti. Za vse polienske antibiotike velja, da so precej toksični, vendar se po peroralni aplikaciji zelo slabo absorbirajo iz prebavnega trakta, prav tako pa tudi ni zaznati močnejšega sistemskega delovanja po topikalni uporabi. Najpogostejši znak zastrupitev je povezan s pospešeno biosintezo prostaglandinov in njihovim delovanjem na CŽS, kar povzroči drgetanje in dvig telesne temperature. Pri visokih dozah lahko pride tudi do cirkulatornega kolapsa in odpovedi ledvic (4,5).



Slika 1: Shematski prikaz interakcij med amfotericinom B in ergosterolom.

Figure 1: Schematic presentation of interaction between Amphotericin B and Ergosterol.

Sintezni antimikotiki so precej bolj pogosti in jih glede na kemijsko strukturo lahko razdelimo v azolne (imidazolni in triazolni) in strukturno različne antimikotike. Fungicidno delovanje azolov je posledica inhibicije lanozin 14 α -demetilaze, ključnega encima v biosintezi ergosterola. Njegovo pomanjkanje spremeni lastnosti membrane, kar vodi v povečano prepustnost za ione in organske molekule, moteno pa je tudi delovanje membranskih encimov. Stranski učinki so pri azolih redkejši kot pri antibiotikih, pojavijo se v glavnem le pri peroralnem vnosu (hepatotoksičnost pri ketokonazolu, flukonazolu in itrakonazolu).

Ostali antimikotiki se strukturno precej razlikujejo. Amorolfin je novejši morfolinski derivat, ki se uporablja v obliki laka za nohte. Učinkovina inhibira Δ_{14} - reduktazo in Δ_7 - Δ_8 - izomerazo (encima pomembna v biosintezi sterolov). Terbinafin je alilaminski derivat, ki inhibira skvalen epoksidazo, možno pa je, da obstajajo še druga prijemališča (biosinteza polisaharida hitina...). Zaradi svoje velike lipofilnosti se po peroralnem jemanju dobro absorbira, najvišje koncentracije pa doseže v koži, nohtih in maščobnem tkivu. Tudi pri topikalni aplikaciji je učinkovina sposobna prehajati skozi nepoškodovano kožo in sluznice, tako da se sistemskim učinkom ne moremo popolnoma izogniti. Stranski učinki so podobno kot pri azolih redki in se največkrat kažejo kot blage alergične reakcije (6).

Tabela 1: Seznam antimikotikov
Table 1: List of antimicrobial drugs.

antibiotiki s protiglivičnim delovanjem	azolni antimikotiki	strukturno različni antimikotiki
flucitozin	bifonazol	amorolfin
mepartricin	butokonazol	antrarobin
nistatin	klotrimazol	buklozamid
pecilocin	krokonazol	butenafin
	ekonazol	klorfenezin
	eniikonazol <i>vet</i>	ciklopiroks
	etisazol <i>vet</i>	ciklopiroksolamin
	fentikonazol	dibromosalicilamid
	izokonazol	Dimazol
	ketokonazol	etilformiat
	lanokonazol	etil-4-hidroksibenzoat
	mikonazol	fentiklor
	netikonazol	haloprogin
	omokonazol	halkinol
	oksikonazol	heksamidin
	sertakonazol	naftifin
	sulkonazol	polinoksilin
	terkonazol	salicilna kislina
	tiabendazol	selenov disulfid
	tiokonazol	sulbentfin
		terbinafin
		triacetin
		undecilenska kislina
		činkov undecilenat

3 Učinkovine za mehčanje in varovanje kože

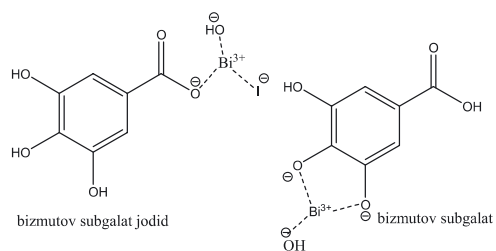
V Registru zdravil RS se v tej skupini nahaja le sečnina (urea, karbamid). Sečnina je telesu lastna spojina, ki nastaja iz amoniaka (amonijevih ionov) in hidrogenkarbonatnih ionov v ornitinskem ciklu in predstavlja obliko v kateri dvoživke in sesalci izločajo toksične amonijeve ione iz organizma. Zaradi svojih fizikalno-kemičnih lastnosti se pogosto uporablja kot pomožna snov za izdelavo farmacevtskih pripravkov, pogosta pa je tudi v kozmetičnih izdelkih. Sečnina je sposobna tvoriti klatrate z lipofilnimi molekulami in koordinativne spojine s kovinskimi ioni. V farmaciji se izkorišča tudi sposobnost tvorbe vodikovih vezi, zato lahko vlaži in mehča kožo ter lajša težave pri srbenju (7).

Na tem mestu lahko omenimo tudi dimetikon (simetikon), ki se lahko uporablja za zaščito površine kože pred dražejimi snovmi iz okolja in zmanjšanje trenja. Kemijsko gledano je dimetikon inertno silikonsko olje s polimerizacijsko stopnjo 20-400 enot in z izrazito lipofilnimi lastnostmi. Silikonska olja, nanešena na kožo, preprečujejo izhlapevanje vode, zato poroženo plast kože vlažijo. Ker se žleze lojnice in znojnice popolnoma zaprejo, je nanos na veliki površini telesa lahko škodljiv.

Med anorganskimi spojinami se pogosto uporabljata cinkov stearat in oksid. Spojini imata podobno farmakološko delovanje, vendar se cinkov stearat pogosteje uporablja kot pomožna snov v farmacevtski tehnologiji, zlasti pri tabletiranju. Cinkov oksid se pogosteje uporablja topikalno na koži (npr. v cinkovi past). Tam reagira s prisotno vodo, pri čemer nastane hidroksid, in s tem suši kožo. Prosti cinkovi ioni delujejo adstringentno podobno kot številni večvalentni kovinski ioni. Zaradi tega imajo blago antiseptično delovanje in lahko pomagajo pri celjenju manjših ran.

4 Učinkovine za oskrbo ran in razjed

Glede na mehanizem delovanja bi lahko v to skupino uvrstili tudi cinkove soli in soli ostalih elementov, ki zaradi adstringentnega delovanja pospešujejo celjenje ran. Kot primer takšne soli lahko omenimo bizmutov subgalat jodid, ki se je v prvi polovici 20. stoletja uporabljal kot antiseptik in za zaustavljanje manjših krvavitev, dokazano pa je tudi pospeševal celjenje ran. Učinkovine ne smemo zamenjevati z bizmutovim subgalatom, ki ima podobno INN ime in mehanizem delovanja, strukturno pa gre za dve povsem drugačni spojini (Slika 2). Bizmutov subgalat ima protimikrobno delovanje še posebej izraženo v gastrointestinalnem traktu, zato se je pogosto uporabljal v kombinaciji z drugimi učinkovinami pri zdravljenju ulkusa (okužba s *Helicobacter pylori*) (2).



Slika 2: Strukturi bizmutovega subgalata jodida in bizmutovega subgalata.

Figure 2: Structure of bismuth subgallate iodide and bismuth subgallate.

Zanimive so tudi koordinativne spojine, v katerih kot centralni ion nastopa aluminijev kation, eden izmed ligandov pa je organska spojina, ki pospešuje celjenje ran. Najpogosteje se uporablja alantoin, ki je pogost tudi v kozmetičnih pripravkih. Alantoin je telesu lastna substanca, produkt metabolizma purinov. Dokazano je, da pospešuje tvorbo vezivnega tkiva na mestu poškodbe, prisotni aluminijevi ioni pa delujejo adstringentno in šibko protimikrobno.

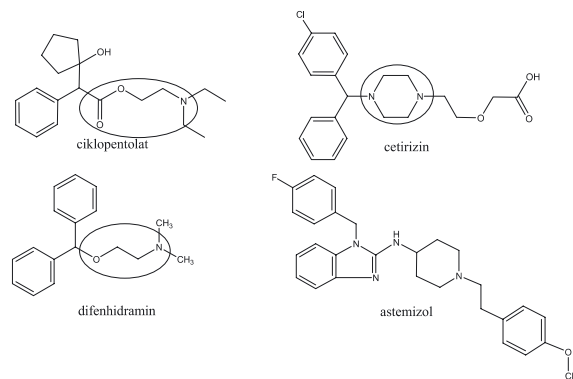
V Registru zdravil je ta skupino zastopana samo z dvema predstavnikoma. Dekspantenol je dusnosučni alkoholni analog vitamina B₅ (pantotenske kisline), ki se v organizmu lahko oksidira in pretvori v aktivno obliko koencim A. Uporaba predzdravila je v tem primeru primerna, saj je prosta kislina nestabilna oljnata substanca, stabilne so le njene soli. Znaki pomanjkanja pri človeku niso znani zaradi velike razširjenosti v naravi, kar postavlja pod vprašaj

smiselnost uporabe teh spojin v prehranskih dopolnilih. Koencim A ima osrednji pomen v celičnem metabolizmu. Brez njega ne bi bili možni encimatska razgradnja in izgradnja makromolekul (maščobne kisline, polisaharidi). Koencim A v organizmu predstavlja prenašalno molekulo za razne acilne skupine, najpogosteje acetilno. Zanimiva je primerjava z molekulo ATP, ki jo lahko označimo kot molekulo za aktivacijo fosfatne skupine. Ker se pri hidrolizi obeh molekul sprosti približno enaka količina energije, sta oba procesa v biokemičnih reakcijah pogosto sklopljena. S koencimom A so povezani tudi številne stopnje celjenja ran, zato se omenjene spojine pogosto uporabljajo tudi v zdravilnih pripravkih za topikalno uporabo (8).

V zadnjem času se predvsem za čiščenje ran, ki se počasi celijo, in v primeru, ko pride do sekundarnih infekcij, uporabljajo pripravki, ki vsebujejo proteolitične encime. Delovanje teh encimov je omejeno na mesto aplikacije saj se pred vstopom v sistemski krvni obtok razgradijo. Na mestu aplikacije pod vplivom tripsina, kolagenaz, sutilaina in številnih drugih encimov poteka hidroliza organskih makromolekul, zlasti proteinov. Na ta način se z območja rane odstranijo tujski, zmanjšana pa je tudi možnost sekundarne infekcije takšne rane.

5 Antipruritik z antihistaminiki, anestetiki, itd.

Srbenje (pruritus) je posledica draženja senzoričnih živčnih končičev, ki se nahajajo v koži ali v sluznicah. Najpomembnejša spojina, ki sproži občutek srbenja, je avtakoid histamin, ki se nahaja v mastocitih, bazofilcih in trombocitih. Sproščeni histamin se veže na dva tipa receptorjev, občutek srbenja pa lahko sprožijo tudi agonisti H₁ – receptorjev. Antihistaminiki se zato pogosto uporabljajo v dermatologiji za lajšanje težav dermatitisih, psoriasi in številnih drugih stanjih. Na voljo imamo širok spekter učinkovin, med katerimi imajo predstavniki prve generacije H₁ – antagonistov bolj ali manj izraženo tudi delovanje na holinergični sistem in povzročajo sedacijo. Pri novejših spojinah (astemizol, loratidin, dimetinden, cetirizin...) so ti učinki odsotni oziroma manj izraženi. Ti predstavniki strukturno niso več podobni antiholinergikom (Slika 3), poleg tega pa tudi ne prehajajo hematoencefalne bariere.



Slika 3: Primerjava struktur H₁ – antagonistov z antiholinergikom ciklopentolatom.

Figure 3: Structures of H₁-antagonists compared with anticholinergic drug cyclopentolate.

Drugo skupino zdravilnih učinkovin predstavljajo lokalni anestetiki, ki preprečijo nastanek oziroma prevajanje živčnih impulzov. Na molekularni ravni z blokado napetostno-odvisnih kanalov preprečijo vstop Na⁺ v celico kot posledico rahle depolarizacije membrane. Prototip sinteznih lokalnih anestetikov je benzokain, ki je bil v klinično prakso vpeljan že leta 1905. Zanimiv je tudi strukturno, saj kot edini predstavnik lokalnih anestetikov v stranski verigi nima bazične skupine, ki se je sposobna protonirati. Primeren je le za topikalno uporabo na koži in v ustni votlini. Za razliko od novejših spojin ima tudi precej izražene stranske učinke, opisani so primeri kontaktnega dermatitisa, povezanega z uporabo te spojine. V dermatologiji se poleg benzokaina pogosto uporabljajo tudi naslednji lokalni anestetiki: butamben, butoksikain, lidokain, oksibuprokain, polidokanol in kinizokain (9).

Srbenje je lahko tudi posledica prisotnosti raznih telesnih zajedavcev, kot so uši, pršice, ipd. Med spojine, ki delujejo proti pršicam (akaracidi) uvrščamo krotamiton. Strukturno je podoben lokalnim anestetikom amidnega tipa (lidokain...), vendar ima v stranski verigi amsko skupino zamenjano s C=C dvojno vezjo. Pripravke s krotamitonom običajno naneseemo na celotno površino kože z izjemo glave in postopek ponavljamo vsakih 8 ur. Izogibati se moramo nanosu na sluznice in uporabi v nosečnosti, saj ustrezne študije o tveganju še niso bile opravljene.

6 Antipsoriatiki

Psoriza (luskavica) je kronična kožna bolezen, za katero je značilna hiperkeratoza povrhnjice, ki nastopi zaradi motenj v delitvi in diferenciaciji keratocitov. Bolezen je bila zelo natančno obdelana v sklopu podiplomskega izobraževanja farmacevtov z naslovom *Koža-sonce-zdravje-lepota*, zato bom navedel le posamezne zdravilne učinkovine in jih razdelil v skupine (10).

7 Antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji

Učinkovine, ki se uporabljajo v terapiji bakterijskih infekcij razdelimo na v naravi prisotne antibiotike in njihove derivate, v drugo skupino pa štejemo sintezne kemoterapevtike. Antibiotike za topikalno uporabo lahko glede na kemizem razvrstimo med tetraciklinske, aminoglikozidne in polipeptidne antibiotike ter derivate kloramfenikola. Vse tri skupine so bile predstavljene na lanskem izobraževanju *Od gena do rekombinantnega zdravila*, zato bom navedel le nekaj poudarkov (11,12).

Tabela 2: Seznam antipsoriatikov

Table 2: List of antipsoriatic drugs

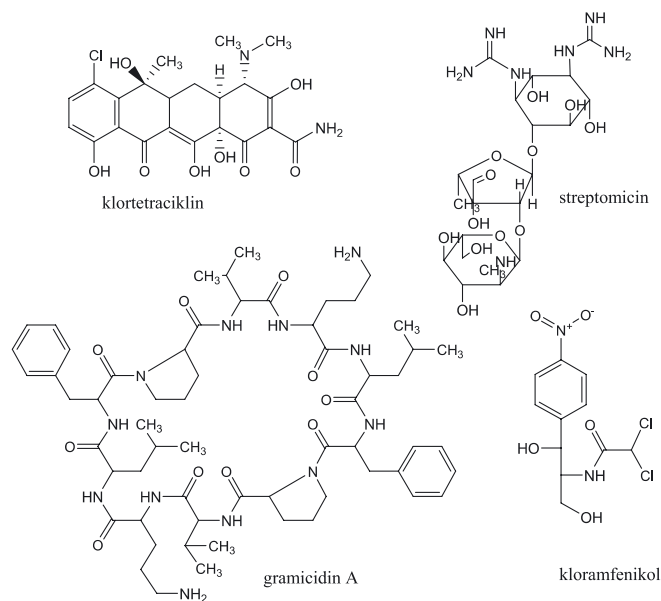
katrani	imunosupresivi	derivati antralina	analogi vitamina D	salicilati	retinoidi
premogov katran	ciklosporin	antralin (ditanol)	kalcipotriol	salicilna kislina	tretinoin
amonijev sulfobitol		ditanoltriacetat	kalcitriol	salicil kolodij	acitretin
		lonapalen	takalcitol		fenretinid

Tetraciklini (klortetraciklin, demeklociklin, oksitetraciklin, tetraciklin) vsebujejo štiri linearno kondenzirane aromatske obročne, na katere so vezane številne lipofilne in hidrofilne funkcionalne skupine. Tetraciklini se po vsej verjetnosti vežejo na 30S podenoto prokarionskih ribosomov. S tem je onemogočena vezava tRNA na ribosom in nadaljnja sinteza beljakovin. Pri tetraciklinih največjo težavo predstavlja rezistenca mikroorganizmov, ki je najpogosteje posledica aktivnega izločanja tetraciklinov iz celice. Rezistenca je danes zelo razširjena zaradi prepogoste uporabe teh učinkovin v preteklosti, zlasti v živinoreji, in predstavlja problem zlasti pri po Gramu negativnih povzročiteljih infekcij.

Aminoglikozidni antibiotiki (streptomycin, gentamicin, neomicin) z vezavo na manjšo 30S podenoto bakterijskih ribosomov preprečijo ali ovirajo sintezo bakterijskih proteinov. Imajo baktericidno delovanje proti številnim vrstam po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih bakterij. V svoji strukturi vsebujejo vsaj dva aminosladkorja, povezana z glikozidno vezjo, in bazične funkcionalne skupine, ki so pri fiziološkem pH lahko protonirane. Aminoglikozidi so spojine izbire v terapiji hujših sistemskih infekcij, zlasti ko povzročitelj še ni znan. Pogostejšo uporabo onemogočajo resni stranski učinki, zlasti nefrotoksičnost, do katere pride zaradi akumuliranja učinkovin in njihovih metabolitov v ledvičnih tubulih, in poškodbe čutila za sluh in ravnotežje. Zaradi širokega spektra delovanja so aminoglikozidi pogosto antibiotiki izbire pri lokalnem zdravljenju kožnih in očesnih infekcij.

V skupino polipeptidnih antibiotikov spadajo učinkovine (bacitracin, tirocidin, gramicidin, polimiksin...), ki se zaradi relativno velike toksičnosti v glavnem uporabljajo le topikalno. Za razliko od evkarionskih peptidov pogosto vsebujejo tudi D-aminokislino, kar poveča njihovo stabilnost napram hidrolizi. Velike razlike v strukturi med posameznimi predstavniki pogojujejo tudi različne fizikalno-kemične lastnosti in mehanizem delovanja. Kljub temu so vsi pomembnejši polipeptidni antibiotiki z izjemo bacitracina površinsko aktivne snovi, ki se vgradijo v bakterijsko citoplazemsko membrano in porušijo njeno integriteto. Posledično se močno poveča permeabilnost membrane, zato komponente citoplazme lahko difundirajo iz celice, kar vodi v njen propad.

Bacitracin podobno kot β-laktamski antibiotiki ovira biosintezo bakterijske celične stene pri po Gramu pozitivnih bakterijah. Ima visoko afiniteto do undekaprenilpifosfata, ki predstavlja pomembno prenašalno molekulo, s katerim v prisotnosti Zn²⁺ tvori stabilen kompleks. Na ta način je preprečeno vgrajevanje glikopeptidnih fragmentov v nastajajoči bakterijski steni (13).



Slika 4: Strukture nekaterih antibiotikov za topikalno uporabo.
Figure 4: Structures of some topical antibiotics.

Kloramfenikol in njegovi derivati predstavljajo skupino nizkomolekularnih antibiotikov z neobičajno kemijsko strukturo. V relativno majhni molekuli sta namreč prisotni dve, za zdravilne učinkovine neobičajni funkcionalni skupini: aromatska nitro in dikloracetilna skupina. Amfenikoli se reverzibilno vežejo na 50 S ribosomsko podenoto in zavirajo sintezo proteinov v bakterijski celici. Zaradi podobnosti med obema tipoma ribosomov lahko amfenikoli inhibirajo tudi biosintezo proteinov v ribosomih sesalskih celic. Dandanes se uporaba kloramfenikola in njegovih analogov omejuje, sistemska uporaba je bolj ali manj omejena na terapijo bakterijskega meningitisa, pegavice in infekcij z rikecijami. Pogosta je le uporaba kloramfenikola za zdravljenje očesnih infekcij, vendar tudi v tem primeru priporočajo uporabo manj toksičnih protimikrobnih učinkovin.

Sulfonamidi so najstarejša skupina kemoterapevtikov, ki je še vedno v uporabi, zlasti v dermatologiji. Zanimiv primer je v vodi praktično netopna sol srebrov sulfadiazinat, ki združuje protimikrobno delovanje srebriev ionov zaradi njihovega adstringentnega učinka in delovanje, ki je skupno sulfanilamidom. Sulfanilamidi inhibirajo encim dihidropteroat sintetazo, ki je udeležena v *de novo* sintezi folne kisline, zaradi strukturne podobnosti s p-aminobenzojsko kislino, ki predstavlja naravni substrat (14).

Poleg sulfanilamidov med kemoterapevtike uvrščamo tudi nitrofuranske derivate (nitrofurantoin, nitrofuril, metronidazol), za katere velja, da se rezistenca nanje razvije bistveno počasneje kot na ostale protimikrobne učinkovine. Spojine, zlasti metronidazol, imajo izraženo delovanje tudi na evkariontske celice (problem selektivne toksičnosti), zato se najpogosteje uporabljajo pri infekcijah s protozoi. Med topikalnimi protivirusnimi učinkovinami so najbolj številčni antimetaboliti (npr. aciklovir).

8. Kortikosteroidi - dermatiki

Zadnjega pol stoletja se zaradi protivnetnega in imunosupresivnega delovanja v terapiji različnih kožnih bolezni uporabljajo glukokortikoidi. Delovanje verjetno temelji na vgrajevanju učinkovin s steroidnim obročnim sistemom v celične membrane. Na ta način pride do stabilizacije membran, verjetno zaradi interakcij s tam prisotnim holesterolom, kar povzroči, da je sproščanje lizosomalnih encimov iz veziklov zmanjšano, pride pa tudi do inhibicije fosfolipaze A₂. S tem se zmanjša nastajanje arahidonske kisline pri hidrolizi fosfolipidov, na ta način pa je upočasnjena biosinteza vnetnih mediatorjev prostaglandinov, levkotrienov in tromboksanov.

Antiflogistično delovanje lahko ojačamo z majhnimi spremembami v strukturi izhodnih steroidov. Najpogostejši spremembi sta uvedba dodatne dvojne vezi v obroču A in uvedba halogenih, zlasti fluorovih) atomov na mestih 6 in 9. Ostale strukturne spremembe vplivajo predvsem na jakost in trajanje delovanja in farmakokinetične lastnosti spojin.

9. Antiseptiki in dezinficienski

Med topikalne antiseptike in dezinficienske uvrščamo strukturno zelo različne spojine, ki lahko uničijo mikroorganizme, vendar so pri uporabljenih koncentracijah preveč toksični za sistemske uporabe, lahko pa jih uporabljamo za dezinfekcijo prostorov, naprav, oblačil, pa tudi lokalno na koži in sluznicah. Anorganske snovi lahko razdelimo na oksidante (ozon, klor, klorati(I), kalijev permanganat, jod, povidon-jod, peroksidi) in spojine težkih kovin z adstringentnim delovanjem (srebrove, živosrebrove, cinkove spojine).

Pogosto se za dezinfekcijo kože, zlasti rok, uporabljajo enostavni alkoholi (etanol, oba izomera propanola), aldehidi pa so zaradi večje reaktivnosti primerni le za dezinfekcijo prostorov. Zanimivo je, da so alkoholi aktivni le v vodnih raztopinah. Učinek je hkrati posledica denaturacije proteinov, higroskopsnosti alkoholov in direktnega delovanja na celične membrane.

Fenol, ki so ga za dezinfekcijo začeli uporabljati že ob koncu 19. stoletja, je predstavljal spojino vodnico za številne manj toksične in bolj učinkovite derivate. Uvedba dodatnih alkilnih skupin (krezoli, timol, evgenol) oziroma halogenov na aromatski obroč poveča lipofilnost in učinkovitost teh spojin. Zamenjava benzenovega obroča z dušikovimi heterocikli (kinolin, akridin) je privedla do novih učinkovin, ki se vrinejo (interkelirajo) med posamezne bazne pare v molekuli DNA. Bisgvanidini in kvarterne amonijeve spojine so spojine, ki se pogosto uporabljajo tudi kot antiseptiki v ustni votlini (2).

10. Ostale učinkovine za topikalno uporabo

V terapiji aken, najpogosteje kot posledica infekcije s *Propionibacterium acnes*, se pogosto uporabljajo antibiotiki, retinoidi in klasične, žveplo vsebujoče učinkovine. Uporabljamo lahko iste učinkovine, kot so bile omenjene v prejšnjih poglavjih o antibiotikih in antipsoriatikih. Omenimo lahko še učinkovine, ki odpravljajo težave s prhljajem in jih srečamo v raznih šamponih (npr. piritin), snovi, ki zmanjšujejo potenje (adstringenti), kokosovo in olivno olje. Spojine, ki se aplicirajo topikalno na koži, delovanje pa je sistemske, v tem članku niso bila predstavljena.

Literatura

1. AHFS Drug information 1999, American society of health-system pharmacists, ZDA, 1999.
2. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. CD-ROM, Mehrplatz-Version für MS-Windows, Springer-Verlag GmbH & Co. Heidelberg, 2004.
3. Register zdravil republike Slovenije IX, Inštitut za varovanje zdravja republike Slovenije, 2005.
4. Kucers A, Bennett NMCK. Nystatin. v: Kucers A, Bennett NMCK. The use of antibiotics, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1980; 1478-1480.
5. Herve M, Debouzy JC, Borowski B, Cybulska B, Gary-Bobo CM. The role of the carboxyl and amino groups of polyene macrolides in their interactions with sterols and their selective toxicity. A 31P-NMR study. *Biochem Biophys Acta* 1989; 980: 261-272.
6. Wilson RG, Ryley JF. Screening and evaluation in vitro. v: Ryley JF. Chemotherapy of fungal diseases, Springer-Verlag, New York, 1990; 111-128.
7. Horsch W, Wolf B. Urea - a survey with special consideration of its pharmaceutical application and analysis. *Pharmazie* 1985; 40: 665-676.
8. Unna K, Greslin JG. Studies on the toxicity and pharmacology of pantothenic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 73: 85-90.
9. Catterall W, Mackie K. Local anesthetics. v: Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 9th Ed., MacMillan Publishing Company, New York, 1996; 331-347.
10. Kristl J, Štrukelj B. Novosti na področju zdravljenja luskavice. v: Kristl J. Koža – sonce – zdravje – lepota, Fakulteta za farmacijo, 2004; 67-92.
11. Cesar J. Aminoglikozidni in tetraciklinski antibiotiki. v: Obreza A. Od gena do rekombinantnega zdravila, Fakulteta za farmacijo, 2005; 61-72.
12. Krbavčič A. Amfenikoli in makrolidni antibiotiki. v: Obreza A. Od gena do rekombinantnega zdravila, Fakulteta za farmacijo, 2005; 49-60.
13. Meloney FL, Johnson BA. Bacitracin. *Am J Med* 1949; 7: 794-806.
14. Modak SM, Fox CL. Binding of silver sulfadiazine to the cellular components of *Pseudomonas aeruginosa*