

Farmacevtski izdelki za zdravljenje aken in nega kože

Pharmaceutical products for the treatment of acne vulgaris and the skin care

Saša Baumgartner, Nurdin Bajramović

Povzetek: Velik delež zahodne populacije prizadenejo akne vsaj enkrat v življenju. Akne so bolezen, ki prizadane dlačno-lojnično enoto. Mehanizem nastanka aken je zelo kompleksen, vzrokov za njihov pojav je veliko, nekaterih še ne poznamo. Za blago obliko aken je lahko dovolj že pravilna nega kože, ki zajema čiščenje in uporabo negovalnih izdelkov, zlasti na osnovi hidrofilnih gelov z vključenimi spojinami z blagim protimikrobnim delovanjem, protivnetnim delovanjem in vitamini. Če se akensko stanje poslabša, nam zdravnik lahko predpiše lokalno ali sistemsko terapijo. Med učinkovinami za lokalno zdravljenje najdemo najpogostejše retinoide, benzoilperoksid, azelainsko kislino, lokalne antibiotike in njihove kombinacije. Za zmanjševanje stranskih učinkov in večjo učinkovitost učinkovin le-te vgrajujejo tudi v sodobne dostavne sisteme kot so liposomi, mikrogobice, mikroemulzije in nanodelci. Zlasti pri blagi in srednje hudi obliki aken je za uspešnost terapije, pa tudi zaradi številnih stranskih učinkov tovrstnih učinkovin, zelo pomemben strokoven in razumljiv nasvet farmacevta o pravilni in varni uporabi izdelkov. Sistemska terapija je primerna za zdravljenje hudih oblik aken. Uporabimo lahko peroralne antibiotike, hormonska zdravila in izotretinoin. Pri sistemskem zdravljenju so neželeni učinki lahko zelo resni, zlasti pri uporabi izotretinoina, kjer moramo upoštevati mednarodna priporočila o upravičenosti predpisovanja le-tega in spremljanju bolnika med samo terapijo. Optimalna izbira načina zdravljenja s strani zdravnika in pravilno svetovanje o varni in pravilni uporabi zdravil s strani farmacevta sta ključ do uspešnega zdravljenja.

Abstract: The majority of western population is affected by acne at least once during their lifetime. Acne is disease of the pilosebaceous unit. The mechanism of acne development is very complex. The causes to get acne are many and some are not fully known. Mild acnes usually only requires proper skin care, which includes skin cleansing and usage of skin care products based on hydrophilic gels containing substances with mild antimicrobial or anti-inflammatory effects and vitamins. If acne condition is getting worse, the physician can prescribe topical or systemic therapy. Some frequently used drugs for topical treatment are retinoids, benzoyl peroxide, azelaic acid, local antibiotics and their combinations. To decrease the side effects and increase the effectiveness of the drugs, they are incorporated into novel drug delivery systems like liposomes, microsponges, microemulsions and nanoparticles. For the success of the therapy and because of many side effects of those drugs, the professional and understandable advice of the pharmacist is needed about the proper and safe product application, especially at mild and moderately severe acne lesions. Severe acne requires systemic therapy with systemic antibiotics, hormonal therapy or oral isotretinoin. Systemic treatment may cause severe side effects, especially with the oral isotretinoin, where international guidelines about limitations of prescribing and monitoring of the patient during treatment should be followed. The selection of optimal therapy by physician, and giving of proper advice by pharmacist about safety and application of the drug, are the key parameters for the treatment to be successful.

1. Uvod

Akne so večinoma povezane z mladostniki ali mladmi ljudmi. Kar 80 do 90% populacije v starostnem obdobju od 12 do 24 let doživi kakšno obliko aken, ki pri večini ljudi izginejo pred tridesetim letom. V kasnejšem obdobju se akne lahko pojavijo pri ženskah eden do dva tedna pred menstruacijo, lahko tudi v menopavzi. V mladosti so akne bolj izražene in v težji obliki pri fantih kot pri dekletih, kar je najverjetneje povezano s količino androgenih hormonov. Tudi novorojenček se lahko rodi z aknami in sicer zaradi intrauterine hormonske stimulacije z materinimi hormoni (1).

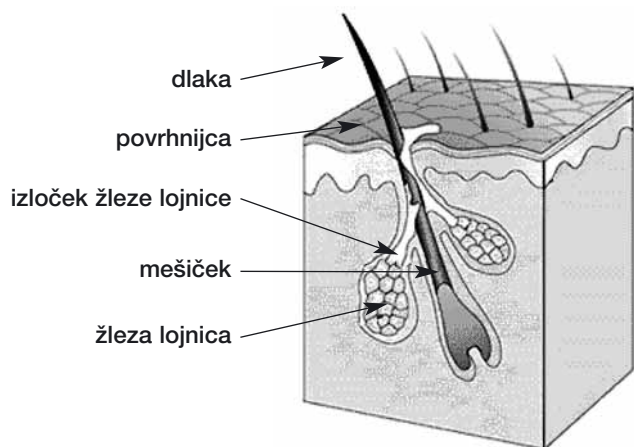
Akne so polimorfna vnetna bolezen, na katero vplivajo številni dejavniki. Akne so bolezen, ki prizadane dlačno-lojnično enoto, imenovano pilosebacealna enota, zato se bolezen pojavi tam, kjer je teh enot veliko: na obrazu, prsih, hrbtu in ramenih (1, 2). Vsaka oblika aken zahteva ustrezno obravnavo, bodisi kozmetično in v resnejših primerih tudi zdravstveno. Pogosto se dogaja, da je objektivna slika o stanju aken s strani zdravnika podcenjena, sočasno je s strani bolnika, zlasti mladostnika, precenjena, kar povzroča hude psihosocialne težave.

2. Patofiziologija aken

Kot rečeno akne prizadenejo pilosebacealno enoto (PSU) kože, ki jo sestavlja žleza lojnica ob lasnem foliklu (slika 1). Lojnice proizvajajo sebum (loj), ki se ob lasnem foliklu izloča na površino kože. Mehanizem nastanka aken je zelo kompleksen. Številni raziskovalci navajajo štiri ključne faktorje:

- povečana keratinizacija lasnega folikla,
- povečana tvorba sebuma,
- kolonizacija anaerobnih bakterij *Propionibacterium acnes* ter
- vnetni in imuni odgovor prizadetega tkiva (2, 3).

Akne so največkrat rezultat hormonskega delovanja na PSU, kar vodi k zaprtju pore. Povečana keratinizacija ustvarja zožitev na vrhu lasnega folikla. V tem delu so keratinociti večji in z več tonofilamentov, ki jih povezujejo. Odlučene epitelne celice se teže odstranijo, ujamejo se v lumen lasnega folikla in skupaj z izločenim sebumom tvorijo zamašek, kar vodi k nastanku komedona. V prvi fazi je komedon še neviden - mikrokomedon. Le-ta lahko ostane nespremenjen, lahko pa se poveča in nastane vidni odprti ali zaprti komedon. V tej fazi so akne nevnetne, niso rdeče in ne zatečene (2, 4).



Slika 1: Dlačno-lojnična enota oz. pilosebacealna enota (PSU), kjer se razvijejo akne (16)

Figure 1: Pilosebaceus unit (PSU), where the development of acne occurs (16)

Mešanica sebuma in odluščenih epitelnih celic predstavlja odlično hranivo za proliferacijo anaerobnih bakterij *P. acnes*, ki se sicer tudi običajno nahajajo na koži (4). *P. acnes* so glavni razlog za razvoj vnetnih aken. Izločajo številne pro-inflamatorne substance (lipaze, proteaze, kemotaktične substance...), povzročijo tudi sproščanje interlevkinov iz makrofagov, nevtrofilcev in iz folikularnih keratinocitov. Te bakterije razkrajajo sebum do prostih maščobnih kislin, ki prav tako delujejo kot mediatorji vnetja in so zelo iritirajoče za celice PSU. Zaradi vseh naštetih dejavnikov in tudi zaradi same prisotnosti *P. acnes*, se aktivira imunski sistem in pojavi se vnetje (2, 4, 5, 6).

Nedavno so strokovnjaki prišli do novih spoznanj, da gre imunski odgovor, vključen v vnetne reakcije, preko "toll-like" receptorjev: TLR2 in TLR4. "Toll-like" receptorji so transmembranski proteini, ki prepoznajo specifične mikrobnne molekule in stimulirajo imunski odgovor. TLR2 in TLR4 receptorja sta izražena v keratinocitih in jih lahko neposredno aktivirajo tudi antigeni *P. acnes*, kar povzroča tvorbo vnetnih citokinov (7). Zaradi razvoja vnetja v zaprtem mikrokomedonu ali komedonu pride do poškodbe stene epitelialnega kanala, akenska lezija napreduje v dermis in iz komedona se razvijejo vnetne akne pustule in papule. Daljše napredovanje akenske lezije vodi k nastajanju nodul in cist in pri najtežjih oblikah nodulocističnih in konglobatnih aken (1, 2).

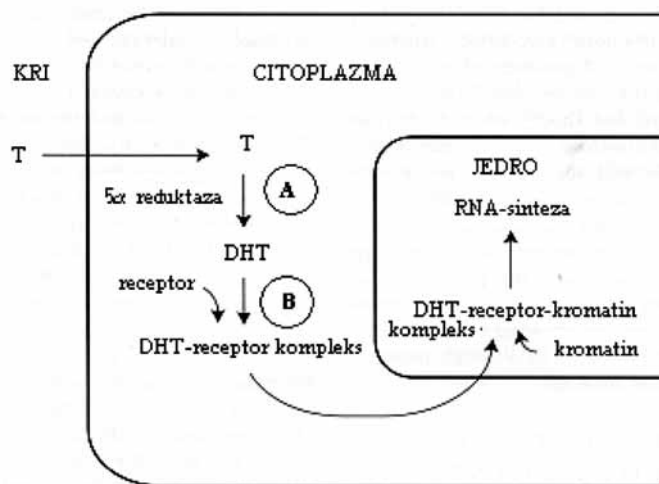
3. Vzroki za nastanek aken

3.1. Hormonski vpliv

Za pojav in razvoj aken je zelo pomemben hormonski vpliv. Androgeni so najbolj znan stimulatorji delovanja lojnic in povzročajo razvoj mikrikomedonov. Po drugi strani estrogeni zavirajo izločanje sebuma, progesteron pa ima lahko tudi androgene učinke. Ker je nivo androgenih pri fantih v puberteti višji, je tudi resnost in pojavnost aken

pri fantih večja kot pri dekletih. V obdobju pred puberteto je za nastanek aken odgovorna povečana koncentracija dehidroepiandrosterona DHEA iz nadledvične žleze, ki se po presnovnih poteh pretvarja v androgene. Prav tako tudi v menopavzi, ko se zmanjšata tako nivo progesterona kot estrogena (8, 9).

Androgeni receptorji se v lojnici nahajajo v bazalnem sloju. Pomembni androgeni, ki se vežejo na te receptorje, so androstenedione, testosteron in dihidrotestosteron (DHT). Večino androgenih proizvajajo spolne žleze in nadledvična žleza, vendar androgene lahko proizvajajo lokalno tudi lojnice in sicer iz androgenega prekursorja dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS). Povišan serumski nivo le-tega znova povezujejo z razvojem aken (10). V sebocitih poteka tudi pretvorba testosterona v DHT, ki je veliko močnejši agonist za androgene receptorje (slika 2).



Slika 2: Pretvorba testosterona (T) v dihidrotestosteron (DHT) in vezava le-tega na androgeni receptor v sebocitu. A - ponazarja mesto za inhibicijo 5α - reduktaze z antiandrogeni; B - predstavlja mesto za inhibicijo z antiandrogeni, ki preprečujejo vezavo testosterona in DHT na androgeni receptor (3)

Figure 2: Conversion of testosterone (T) into dihydrotestosterone (DHT) and their interaction with androgen receptor in sebocyte A - represents point of inhibition of 5α - reductase by antiandrogens; B - represents point of inhibition by antiandrogens, which inhibit the binding of testosterone and DHT to the androgen receptor (3)

3.2. Uporaba nekaterih zdravil in razvoj aken

Kontracepcijska zdravila lahko vplivajo na pojav aken, saj vsebujejo estrogene, progestine (sintetični progesteroni) in progesteron. Tablete, ki vsebujejo več estrogena in progestin, ki je manj androgen, prispevajo k zmanjšanju pojavnosti aken in jih včasih uporabljajo za

njihovo zdravljenje. Tablete, ki vsebujejo več bolj androgenega progestina ali sam progesteron, pa lahko povzročijo nastnek aken. Izbira primerne kontracepcijskega zdravila je tako ključnega pomena z vidika vpliva na razvoj aken (9).

Povečano tvorbo aken opazimo tudi pri uporabi zdravil kot so: anabolični steroidi, kortikosteroidi (povečajo produkcijo sebuma in pojav aken), tirostatiki (propiltiouracil) in druga (1).

3.3. Dednost in razvoj aken

Nagnjenost za akne se deduje, saj v kolikor imata akne oba starša, obstaja velika verjetnost, da jih bo imel tudi otrok. Oblika dedovanja pa še ni jasna. Vendar obstajajo nekatere študije, ki sugerirajo genetske predispozicije (10).

3.4. Prehranjevalne navade in pojav aken

Večina študij navaja, da med načinom prehranjevanja in pojavom aken ni dokazane vzročna povezava (11). Vendar na podlagi podatkov iz študije, ki proučuje razliko stopnje pojavnosti aken med popolnoma moderno zahodno družbo in neindustrializiranimi otočani iz Papua Nove Gvineje, kjer je incidenca aken bistveno nižja, lahko zaključimo, da velika odstopanja v pojavnosti aken ne morejo biti zgolj posledica genetskih razlik med populacijami, temveč prisotnost različnih okoljnih dejavnikov. Identifikacija teh dejavnikov lahko veliko pripomore k zdravljenju aken v moderni družbi (12).

Kot zelo pomemben dejavnik iz okolja so avtorji navedli **hiperinzulinemijo**, ki je lahko posledica prehranjevalnih navad npr. z veliko enostavnimi sladkorji. Kronična ali akutna hiperinzulinemija sproži hormonsko kaskado, ki sočasno povzroči tako hiperkeratinizacijo lojničnega folikla kot tudi povečano tvorbo in izločanje sebuma (12).

Prav tako so izvedli študije, kjer so ugotavljali vzročno povezavo med presnovo maščob ter pojavom in resnostjo aken. Razlaga za vzročno povezanost je za zdaj še hipotetična. In sicer so Acne vulgaris povezane tako z metabolizmom lipidov kot tudi spolnih hormonov. Ključni element pri obeh je acetil-koencim A, katerega sestavni del je tudi pantotenska kislina oz. vitamin B₅. Ob pomanjkanju tega vitamina, motnjah v presnovi maščobnih kislin ali tudi ob prevelikem vnosu maščob se lahko pojavijo težave z aknami (13).

Kakor pri večini bolezni lahko tudi pri aknah upoštevamo nekatera priporočila oziroma izsledke, katere sestavine hrane so tiste, ki vsaj ne pripomorejo k razvoju aken, če jih že ne preprečijo: vitamin A, vitamin B₆, pantotenska kislina, lipoična kislina, cink, krom, esencialne maščobne kisline, zlasti linolenska in še bi lahko naštevali.

Splošno življenjsko pravilo je tudi, piti veliko vode. Voda vzdržuje pravilno delovanje vseh procesov v organizmu. Brez dobre hidracije in s tem dobre cirkulacije, organizem ne more uspešno odstranjevati patofiziološko nastalih toksinov.

3.5. Akne in stres

Ali so trditve, da stres povzroča akne, pretirane? Niti ne, bi nas prav gotovo odgovorila večina. Morda lahko to povežemo s povečanim izločanjem kortizola – stresnega hormona, ki sodi v skupino glukokortikoidov in lahko poveča delovanje žlez lojnic (3).

4. Vrste akenskih lezij

V grobem ločimo vnetne in nevnetne akenske lezije. **Nevnetne akne** oziroma komedoni so posledica povečanih in zamašenih lasnih foliklov. Tako poznamo zaprte in odprte komedone. **Vnetne akne** pa so povzročene s poškodbo stene komedona. Takšne lezije so lahko hudo boleče. Napredovanje bolezni v globje plasti kože povzroča poškodbo tkiva in nastajanje brazgotin. Te lezije vključujejo papule, pustule, nodule, ciste in nodulocistične akne (2, 8).

Zdravljenje aken je zasnovano glede na število prisotnih aken in glede na njihovo resnost. Težavnost akenskega obolenja lahko opredelimo glede na različne klasifikacije, najpogosteje zasledimo razvrstitev na tri kategorije, ki jo je leta 1990 predlagala ameriška zveza dermatologov:

Blage akne (mild acne): prevladujejo odprti in zaprti komedoni, pojavi se lahko le nekaj papul ali pustul, vendar brez nodulov. Blage akne se pojavijo običajno na nosu, čelu in bradi.

Srednje huda oblika aken (moderately severe acne): bolniki imajo od nekaj do veliko papul in pustul, lahko se pojavi tudi nekaj nodulov. Prisotni so tudi odprti in zaprti komedoni. Ta oblika aken se pojavlja običajno na obrazu, dekolteju, vratu in hrbtu.

Huda oblika aken (severe acne): bolniki imajo številne papule in pustule ter mnoge nodule. Spremembe zjemajo obsežna območja in se med seboj združujejo (14).

Ostale oblike – neobičajne akne (unusual acne variants): to so različne vrste aken, ki jih ne moremo razvrstiti v zgornje tri razrede. Sem sodijo fulminantne akne, eksogeno povzročene akne, infantilne akne, ekskoriirane akne, medikamentozne akne, konglobatne akne in druge (1).

5. Nega aknaste kože

V primeru prisotnosti nevnetnih komedonov je dovolj, da kožo le ustrezno negujemo s primernimi kozmetičnimi sredstvi. Ker gre za zelo občutljivo kožo, lahko kakršnakoli nepravilna nega stanje le še poslabša. Nekatere osnovne smernice za nego aknaste kože so:

- Aken ne praskamo ali stiskamo, ker to lahko povzroči vnetje.
- Kožo dva do trikrat dnevno nežno umivamo z blagim milom in nežno posušimo z mehko brisačo. Ne drgnemo, ker drgnjenje kožo dodatno draži.
- Uporabljati moramo »nekomedogena« kozmetična sredstva.
- Izogibati se moramo izdelkom, ki lahko stanje aken poslabšajo (izdelki z maščobami in olji).
- Izdelke za akne moramo uporabljati pravilno in strpno (dovolj dolgo).
- Nekateri izdelki za nego aknaste kože povečujejo občutljivost na sončno svetlobo, zato se je potrebno ustrezno zaščititi (6, 15, 16).

Eden izmed razlogov za nastanek aken je hiperprodukcija sebuma, zato je gotovo smislna odstranitev presežka le-tega. Z vsakodnevnim umivanjem blago izsušujemo kožo in jo razmaščujemo, hkrati povzročamo šibek piling, ki lahko odstrani komedone. Če se po umivanju pojavi občutek zategnjenosti kože, moramo intenziteto umivanja zmanjšati. Danes namesto toaletnih mil veliko uporabljamo nemastna čistilna mleka in gele s pH 5,5, ki vsebujejo ionske ali neionske površinsko aktivne snovi ter antimikrobne učinkovine (npr.

triklosan). Blazinice, ki jih uporabljamo za čiščenje, lahko vsebujejo alkohol in površinsko aktivne snovi.

Po ustreznem čiščenju aknaste kože nanjo v tanki plasti nanesemo ustrezno negovalno kremo, gel ali losjon, ki podpira zdravljenje in obravnavo aken. Danes se tako veliko uporabljajo zlasti hidrofilni geli, v katere lahko vključimo spojine z blagim antimikrobnim, protivnetnim delovanjem, vitamine A, C, E, provitamin B₅ in druge. Kot podlaga v takem hidrofilnem gelu so zlasti primerni blok kopolimeri, ki imajo v svoji strukturi tako hidrofilni kot lipofilni del. V takšno podlago lahko vgradimo tako hidrofilne kot lipofilne učinkovine. Lipofilni del polimera lahko hkrati emulgira tudi odvečen sebum, medtem ko je na hidrofilni del vezana voda. Takšen gel lahko deluje emolientno, vlažilno, kožo naredi elastično in voljno. Kot sestavine podlag kozmetičnih izdelkov najdemo tudi akrilatne in silikonske polimere, njihove kopolimere idr. Izdelava hidrofilnih gelov je tehnološko enostavna, izdelki so stabilni in primerni za aplikacijo na kožo (6, 15, 16).

V izdelke za nego in čiščenje aknaste kože je pogosto vključenih tudi veliko rastlinskih ekstraktov. Navedli bomo le nekatere.

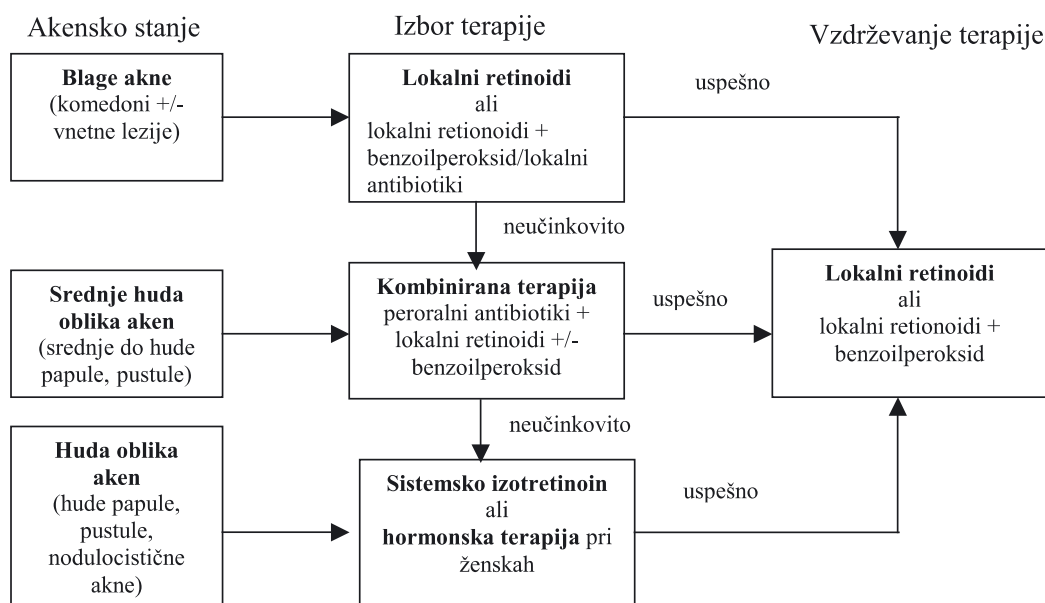
- Žajbelj (*Salvia officinalis*). Eterična olja (glavna sestavina tujon) skupaj s čreslovinami, ki jih vsebuje žajbelj, delujejo adstringentno, antiseptično in antiflogistično.
- Kamilica (*Matricaria chamomilla*, *Chamomilla recutita*). Eterično olje kamilice (glavne sestavine so alfa-bisabolol, različni bisabolol oksidi, kamazulen) delujejo antiflogistično in antiseptično.
- Šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Vsebuje eterično olje, katehinske tanine, flavonoidne heterozide, vitamin C, rdeče obarvan hipericin ter snovi, ki delujejo antibiotično. Ekstrakt šentjanževke deluje antiseptično, adstringentno ter pospešuje celjenje ran.
- Rastline s čreslovinami (*Cortex Quercus*, *Folium Hamamelidis*, *Galla*, *Rathaniae radix*, *Rhizoma Tormentilla*) ter njihovi izvlečki delujejo adstringentno.

- Ognjič (*Calendula officinalis*). Vsebuje karotenoide, flavonoide, glikozid kalendulozid, triterpenske alkohole, tanine idr. Deluje kot antiseptik, antiflogistik ter pospešuje celjenje ran.
- Materina dušica (*Thymus serpyllum*) in timijan (*Thymus vulgaris*) delujeta antispetično zaradi prisotnega timola. Antiseptično delovanje povečujejo prisotni tanini.
- Čajevec (*Melaleuca alternifolia*) sestavine delujejo antibakterijsko. Vgrajevali so ga tudi v liposome in mikroemulzije in izboljšali njegovo učinkovitost (6, 15, 16, 17, 18).

6. Farmacevtski izdelki za zdravljenje aken

Pri izbiri zdravljenja *A. vulgaris* še vedno ne obstajajo dobro definirane smernice v smislu učinkovitosti, "cost-effectiveness" in upoštevanja splošnega zadovoljstva bolnika. Kljub temu so oblikovane smernice za primerno obravnavo aken, ki ji sledi večina sodobnih terapij (slika 3) (1). Kot v primeru vseh bolezni je tudi pri aknah želeno, da odstranimo vzrok nastanka bolezni in nato blažimo simptome. Žal pogosto to ni le v moči bolnika ali zdravnika in farmaceuta. In če se akne pojavijo, kljub zdravemu načinu življenja, jih je potrebno ustrezno obravnavati.

Tudi za aknasto kožo, ki potrebuje zdravljenje, veljajo vse prej našteje smernice za njeno nego. Pri obravnavi aken je zelo pomembno poudariti, da akne niso higienska bolezen in da niso nalezljive. Pri izbiri sredstva za zdravljenje aken moramo poleg etiologije aken upoštevati tudi druge dejavnike kot so vrsta kože, sestava izdelka – tudi njegova podlaga, reakcija bolnika na predhodno obravnavo,... Svetovanje pri zdravniku je potrebno takrat, ko kozmetična ali OTC sredstva ne izboljšajo stanja oziroma se stanje še dodatno slabša.



Slika 3: Smernice za zdravljenje aken (1)
Figure 3: Guidance for the treatment of acne (1)

6.1. Učinkovine in podlage za dermalno zdravljenje aken

Zdravljenje mora vključevati zmanjšanje tvorbe sebuma, hitrejšo obnavljanje epidermisa, odpravljanje bakterijske infekcije ali kombinacija vseh treh mehanizmov. Številni izdelki za zdravljenje aken so označeni kot komedolitiki. Komedolitiko deluje učinkovina, ki razrahlja zaporo v pori in jo tako odpre. Te učinkovine so: benzoilperoksid, salicilna kislina, resorcinol, alfa hidroksi kisline, azelainska kislina in druge. Ker je pojav mikrokomedona v začetni fazi razvoja aken ključni faktor, je zdravlilo prvega izbora dermalna uporaba retinoidov (1).

6.1.1 Lokalni retinoidi

Med razpoložljivimi keratolitiki učinkovinami so najbolj obetavna skupina retinoidi in sicer retinojska kislina (vitamin A kislina) in njeni sintezni analogi: tretinoin, adapalen, tazaroten, izotretinoin in drugi (1, 19, 20).

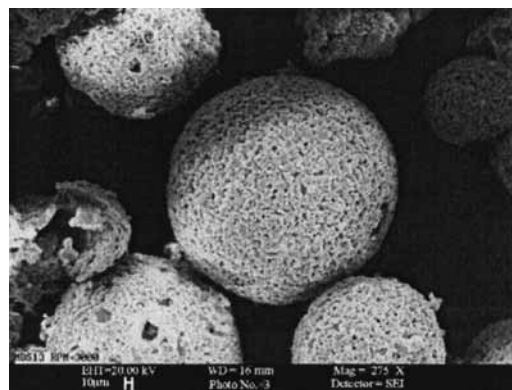
Lokalni ali dermalni retinoidi pospešujejo obnavljanje folikularnih epitelnih celic in tako normalizirajo keratinizacijo. To vodi k izločanju komedonov in povečanemu luščenju krovnih korneocitov, s čimer se preprečuje nastajanje novih komedonov. Dermalne retinoide tako lahko uporabimo za zdravljenje nevnetnih in vnetnih akenskih lezij. Nekateri imajo tudi neposredno protivnetno delovanje. Z njihovo pravočasno uporabo lahko precej izboljšamo akensko stanje. Retinoide vgrajujemo v gele, kreme ali raztopine. Pri njihovi uporabi moramo biti previdni in jih nanašati le na prizadete površine (10,12).

Tretinoin. Na voljo je v različnih koncentracijah od 0,025 do 0,1% in sicer v kremah, gelih, raztopinah, mazilih,.... Prvotne oblike so bile zelo iritirajoče zaradi visoke koncentracije aktivne učinkovine v penetrirajočem vodnoalkoholnem vehiklu. Če tretinoin uporabimo v nižji koncentraciji, je draženje kože dosti manjše. V zadnjem desetletju so na voljo oblike z nizko koncentracijo tretinoina (0,025%) ali v kremni podlagi, ki delujejo bolj emolientno in manj penetrirajoče (19, 20).

Zaradi zelo iritirajoče narave in zaradi fotonestabilnosti skušajo tretinoin vgraditi v različne farmacevtske oblike. Nekatere so za zdaj še v razvojnih laboratorijih (liposomi), druge so že na tržišču. Med sodobnejšimi izdelki, ki jih že najdemo na tržišču, sta tudi dva dermalna izdelka, ki sta zasnovana kot sistema s podaljšanim sproščanjem (1, 18). Kot primer navajamo **mikrogobice** (microsponges) v hidrogelu. Mikrogobice lahko opišemo kot porozne 10 do 25 μ m velike mikrosfere, ki so narejene iz premreženega metilmetakrilata z glikoldimetakrilatom (slika 4). 25 μ m mikrogobica ima do 250000 por, kar omogoča vključitev velikega odmerka aktivne učinkovine. Mikrogobice imajo številne dobre lastnosti, kot so izboljšana fizikalna stabilnost učinkovine in njihova boljša zaščita pred zunanjimi dejavniki, zmanjšano iritantno delovanje na kožo, podaljšano sproščanje učinkovine in tako podaljšano delovanje učinkovine, zmanjšanje sistemske absorpcije učinkovin, enostavno vgrajevanje mikrogobic v hidrogel, kreme, mazila, ... (18).

Kljub izboljšanim dostvnim sistemom s tretinoinom, draženje kože še vedno omejuje njegovo uporabo. Med drugim in četrtem tednom zdravljenja tretinoin lahko povzroči vnetne akne. To tveganje zmanjšamo tako, da tretinoin uvajamo postopoma. V začetku retinoide nanašamo le 2 do 3x tedensko, nato pogostost nanosa povečujemo

do vsakodnevne enkratne aplikacije zvečer. Izboljšanje aken lahko pričakujemo pri rednem zdravljenju po enem do 3 mesecev (20). Uporaba tretinoina v nosečnosti ni priporočljiva.



Slika 4: SEM fotografija mikrogobice z benzoilperoksidom (26)

Figure 4: SEM photography of microsponge containing benzoyl peroxide (26)

Adapalen. Spada že v tretjo generacijo retinoidov. Je derivat naftoične kisline in se selektivno veže na jedrne receptorje retinoične kisline (RAR γ in β), ki po aktivaciji delujejo na diferenciacijo keratinocitov. Adapalen deluje tudi protivnetno, saj inhibira polimorfonuklearne granulocite, zmanjša aktivnost lipooksigenaze in tako vpliva na zmanjšano tvorbo levkotrienov ter deluje na receptorje TLR 2 ter tako zmanjšajo sproščanje proinflammatoryh citokinov (19).

V Sloveniji je na tržišču 0,1% gel z adapalenom - Differine®, adapalen pa je lahko vgrajen tudi v kreme ali raztopine. Uporablja se enkrat dnevno in sicer zvečer. Strokovnjaki so izvedli primerjalno študijo o učinkovitosti in pojavu stranskih učinkov gela z 0,1% adapalena ter gela z 0,025% tretinoina. Ugotovili so, da adapalen bistveno bolj zmanjšuje akenske lezije in povzroča manjšo lokalno iritacijo (19).

Tako kot vsi retinoidi tudi adapalen lahko povzroči izbruh vnetnih akenskih lezij proti koncu prvega meseca zdravljenja, kar ublažimo z njegovim postopnim uvajanjem. Uporaba adapalena ni primerna za nosečnice in za doječe matere.

Tazaroten. Je sintezni acetilenski retinoid, ki so ga vpeljali leta 1997 za zdravljenje psoriaze. Po dermalni uporabi se hitro pretvori v aktivni metabolit tazarotensko kislino. Na voljo je kot 0,05% in 0,1% gel, lahko tudi v obliki kreme. Je približno tako učinkovit kot adapalen, vendar povzroča bistveno več iritacij. Zato so pri zdravljenju s tazarotenom uvedli metodo kratkotrajne aplikacije (od 30 sekund do 5 minut) in nato spiranje s toplo vodo. Učinkovitost enkrat dnevnega nanosa je bila primerljiva z dvakrat dnevnim, draženje kože je bilo manjše. Ni primeren za nosečnice (19).

Med lokalne retinoide lahko štejemo še **motretinid**, **retinil- β -glukuronid** in **retinaldehid**. Slednjega najdemo tudi v kozmetičnih izdelkih in sicer v 0,05% koncentraciji v kremni podlagi. Za zdravljenje

z retinaldehidom se uporabljajo kreme z višjo koncentracijo učinkovine in sicer od 0,1 do 1% (19).

6.1.2 Benzoilperoksid

Za zdravljenje aken se že nekaj desetletij uporablja benzoilperoksid (BPO). Učinkovit je zlasti proti vnetim aknam. Po aplikaciji na kožo se v lojničnem foliklu sprostijo kisikovi radikali, ki delujejo baktericidno. V nekaterih študijah so dokazali tudi njegovo učinkovitost na nevnetne akne, saj zmanjšuje hiperkeratinizacijo in tvorbo mikrokomedonov. Ti podatki so včasih precej kontraverzni (1).

BPO je na voljo v različnih koncentracijah od 2,5 do 10% in sicer vključen v gele, kreme, raztopine in losjone (1, 19, 18). Vključen v vodne vehikle povzroča manj iritacij kot v vodno-etanolnih pripravkih. Stranski učinki BPO so številni od iritirajočega dermatitisa, izsušitve in beljenja kože, pekočega občutka na koži, rdečice in drugo. Zanimivo je, da z večanjem koncentracije učinkovine v izdelkih niso dokazali večje učinkovitosti, bistveno manj izraženi pa so bili stranski učinki. Zato je smiselno uporabljati BPO v nižji 2,5% koncentraciji (1, 19). Zaradi številnih stranskih učinkov poskušajo BPO vgraditi tudi v liposome in mikrogobice, kjer so v obeh primerih dosegli občutno zamnjanje stranskih učinkov (18).

Zlasti pomembna pa je uporaba BPO v primeru zdravljenja proti na antibiotike rezistentnim sevom *P. Acnes*, saj do sedaj še niso opazili rezistence na BPO. BPO se veliko uporablja tudi v kombinaciji z drugimi učinkovinami za zdravljenje aken (1, 19).

6.1.3 Azelainska kislina

Je naravna nasičena C-9 dikarboksilana kislina, ki preprečuje folikularno hiperkeratinizacijo, s čimer inhibira komedogenozo. Deluje tudi bakteriostatično in izkazuje protivnetno delovanje. Uporablja se za zdravljenje vnetih in nevnetnih aken. Ne povzroča rezistence sevov *P. acnes*. Izkazuje manj stranskih učinkov kot BPO. Na voljo je v kremi v 20% koncentraciji (1, 19). Vgrajevali so jo tudi v mikroemulzije in povečali njeno penetracijo v PSU (18).

6.1.4 Alfa-hidroksi kisline (AHA)

To so karboksilne kisline, ki imajo na drugem C atomu vezano hidroksi skupino. AHA so lahko naravnega izvora (sladkorni trs, sadje, mlečni izdelki). V dermatološki praksi se najbolj pogosto uporabljajo **glikolna, mlečna ter glukonska kislina**. AHA v koncentracijah od 30 do 50% povzročajo tanjšanje povrhnjice kože ter epidermolizo, kar nekateri uporabljajo kot intenzivni kemični piling. V nižjih koncentracijah (5-10%) zmanjšujejo kohezijo med korneociti in povzročajo luščenje površinskih roževinastih plasti ter pospešujejo obnavljanje epidermisa. Vključujejo se v pomembne presnovne procese (Krebsov cikel), znižujejo pH v globljih plasteh kože in s tem aktivirajo nekatere encime, pomembne za celično proliferacijo. Pri uporabi AHA je potreben kritičen pristop, saj se učinkovitost teh kislin z višanjem koncentracije stopnjuje, hkrati se znižuje pH, kar povzroča povečevanje neželenih učinkov, kot so iritacija in pekoč občutek na koži (6, 16, 20).

6.1.5 Salicilna kislina

V koncentracijah od 1 do 3% deluje dermoantiseptično in keratoplastično, v višjih koncentracijah pa keratolitično. Pri blagih

aknah salicilna kislina odmaši poro in prepreči razvoj komedonov. Delovanje na *P. acnes* je slabo izraženo, ne zmanjšuje tvorbe sebuma. Salicilna kislina se pojavlja v različnih farmacevtskih oblikah. Dobro poznani so alkoholni losjoni. Salicilna kislina lahko povzroča iritacije, zato jo poskušajo vgraditi v liposome. Po prenehanju uporabe salicilne kisline se akne kmalu znova pojavijo (18).

6.1.6 Triklosan

Triklosan deluje antimikrobno na veliko število bakterij in glivic ter antinfamatorno. Učinkovit je že v zelo nizkih koncentracijah (0,05-0,3%) (21, 22). Triklosan je, kljub kompatibilnosti z mnogimi sestavinami, inkompatibilen s peroksidnimi spojinami ali spojinami, ki sproščajo klor.

6.1.7 Cinkov oksid

Cinkov oksid suši kožo. Deluje adstringentno in krči patološko nabrekle medcelične filamente. Deluje tudi antiinflamatorno.

6.1.8 Lokalni antibiotiki in kombinirana terapija

Kadar se na koži pojavijo poleg nevnetnih tudi vnetne akne, kot so papule ali pustule, je že tradicionalni pristop zdravljenja z dermalnimi in sistemskimi antibiotiki. Dermalni antibiotiki delujejo tako protivnetno kot tudi antimikrobno. Protivnetno delovanje izražajo preko supresije levkocitne kemotakse, zmanjšujejo število *P. acne*, zmanjšajo količino proinflammatoryh prostih maščobnih kislin z delovanjem na lipaze (1, 7).

Najpogostejše uporabljena antibiotika za dermalno uporabo sta **klindamicin** (hidrofilni gel, losjon ali raztopina) ter **eritromicin** (raztopina, hidrofilni gel ali krema) v koncentraciji od 1 do 4%. Dermalna uporaba tetraciklinov je opuščena, ker povzročajo rumene madeže na koži. Tudi učinkovitost delovanja je manjša kot v primeru klindamicina in eritromicina (1).

Pri uporabi lokalnih antibiotikov se je zelo povečala rezistentnost sevov *P. acne* na antibiotike. Zato so pričeli z uvajanjem kombinirane terapije, ko zdravljenje poteka z dvema ali več zdravilnimi učinkovinami, ki jih apliciramo v različnem dnevnem času. Navadno dermalni antibiotik uporabljamo zjutraj, keratolitično učinkovino pa nanesemo pred spanjem. Kadar sta oba dermalna izdelka uporabljena istočasno ali sta učinkovini združeni v enem izdelku, moramo zagotoviti kompatibilnost obeh učinkovin in njuno farmakološko učinkovitost.

Dermalne antibiotike običajno kombiniramo s cinkom, benzoilperoksidom, tretinoinom, adapalenom ali azelainsko kislino. Kombinirani izdelki velikokrat delujejo sinergistično, saj so bolj učinkoviti kot vsaka učinkovina posebej, hkrati pa zmanjšujejo tveganje za razvoj rezistentnih sevov bakterij (1, 7, 19).

Kombinacija eritromicina s cinkom, je bistveno učinkovitejša kot sam eritromicin. Tako dodani cinkov acetat poveča baktericidni učinek z dodatnim supresivnim učinkom na tvorbo sebuma (19). Kombinacija 300 µg/ml cinka in 1000 µg/ml eritromicina znatno zmanjšuje pojav rezistentnih sevov na eritromicin (7).

Opravljen so tudi študije, kjer so ugotovili, da je fiksna kombinacija klindamicin 1% / tretinoin 0,025% v obliki hidrogela uporabljena le enkrat dnevno bistveno učinkovitejša pri zdravljenju vnetih in nevnetnih akenskih lezij kot posamezne učinkovine v bolj

komplikiranih shemah zdravljenja. Bakterijska rezistenca je bistveno manjša, protivnetno delovanje močnejše iritacija kože majhna (23).

Kot zelo uspešna, predvsem v smislu manjše iritabilnosti in bistveno enostavnejše uporabe, se je izkazala tudi fiksna kombinacija klindamicin 1% / benzoilperoksid 5% (BenzaClin®gel) v obliki gela. Ta izdelek se uporablja enkrat dnevno za zdravljenje zmernih aken in se po učinkovitosti signifikantno ne razlikuje od kompleksne uporabe kombinacije klindamicin/benzoilperoksid gela + tretinoin gela + klindamicin gela (24).

Problem pojava rezistence pri uporabi samih dermalnih antibiotikov ni le zaradi zdravljenja aken, pač pa, zaradi možnega prenosa rezistence na druge bakterijske seve in tudi med ljudmi, lahko povzroči številne težave pri zdravljenju drugih bolezni. Zato je dobro, da poznamo nekatera osnovna priporočila za uporabo dermalnih antibiotikov pri zdravljenju aken:

- kadar je zdravljenje z retinoidi, BPO in drugimi neantibiotičnimi učinkovinami uspešno, ne uporabljati dodatno še dermalnih antibiotikov;
- če je možno, uporabljati dermalne antibiotike v kombinaciji z retinoidi ali benzoil peroksidom in ne same;
- izogibati se kombinirani terapiji dermalnih in sistemskih antibiotikov; če že, uporabiti isto učinkovino;
- prenehati z antibiotično terapijo, če ni opaznega izboljšanja ali je le-to minimalno;
- poizkusiti se izoginiti neprekinjenemu zdravljenju z dermalni antibiotiki za daljši čas;
- preverjati bolnikovo zadovoljstvo z zdravljenjem (7);

Tabela 1: Peroralni antibiotiki za zdravljenje aken (25)
Table 1: Systemic antibiotics for the treatment of acne (25)

Antibiotik	Ime učinkovine	Odmerek	Trajanje	Slabosti uporabe
tetraciklini	tetraciklin, oksitetraciklin	250 – 500 mg /2x dnevno	4-6 mesecev	• GIT težave • vaginalna kandidiaza • obvezno jemanje na prazen želodec • vgrajevanje v kosti in zobe
	doksiciklin	50 –100 mg / 2x dnevno	4-6 mesecev	• GIT težave • fotosenzitivnost
	minociklin	• 50 –100 mg / 2x dnevno • 100 mg/ 1x dnevno (počasno sproščanje)	4-6 mesecev	• vertigo • hiperpigmentacija kože in ustne sluznice • draga učinkovina • lahko povzroči kar nekaj sistemskih stranskih učinkov
makrolidi	eritromicin	500 mg /2x dnevno	4-6 mesecev	• GIT težave • vaginalna kandidiaza • pogost pojav rezistentnosti <i>P. acnes</i>
Novejši antibiotiki				
tetraciklin	limeciklin	150-300 mg /1x dnevno	4-6 mesecev	
makrolidi	azitromicin	250 mg / 3x tedensko	4-6 mesecev	GIT težave

6.2. Učinkovine za sistemsko zdravljenje aken

Sistemsko zdravljenje začnemo takrat, ko z dermalnim ne dosegamo želenega izboljšanja. Običajno je sitemsko zdravljenje vpeljano pri zdravljenju srednje, predvsem pa težjih oblik aken. Za sitemsko zdravljenje uporabljamo peroralne antibiotike, hormonsko terapijo in izotretionoin kot peroralni retinoid.

6.2.1 Antibiotiki za sitemsko terapijo

Terapija s sistemskimi antibiotiki je terapija prvega izbora za zdravljenje zmernih do težkih oblik aken. Uporaba teh antibiotikov zmanjša tako število *P.acnes* v mikrokomedonu kot količino mediatorjev vnetja (1, 25). Nekateri antibiotiki (tetraciklin in eritromicin) imajo tudi neposredno protivnetno delovanje. Učinkovitost peroralnih antibiotikov je odvisna predvsem od njihove penetracije v lipidno oklje PSU, zato učinkovine ne smejo biti preveč hidrofilne (25). Pri zdravljenju aken lahko zasledimo tetraciklin, oksitetraciklin, minociklin, doksiciklin, azitromicin in eritromicin (10,12). Rutinska uporaba trimetoprim-sulfametoksazola in klindamicina za zdravljenje aken je omejena zaradi hudih stranskih učinkov (25). V tabeli 1 so navedeni priporočeni odmerki nekaterih peroralnih antibiotikov za zdravljenje aken, trajanje zdravljenja in slabe strani pri njihovi uporabi.

Vsekakor moramo na terapijo s peroralnimi antibiotiki pogledati kritično in sicer zaradi povečanja pojava rezistence bakterij. Tudi pri uporabi sistemskih antibiotikov je potrebno upoštevati vsa priporočila, ki veljajo za uporabo lokalnih antibiotikov. Ker je terapija dolgotrajna, je potrebno spremljati tudi interakcije z drugimi zdravili.

6.2.2 Hormonska terapija

Androgeni povečujejo aktivnost lojnic in hiperkeratinizacijo. Vendar za pojav aken ni vedno nujno povečanje androgenov v krvi. Obstajajo namreč teorije, da imajo osebe nagnjene k aknam, vendar z normalno koncentracijo androgenov v krvi, lojnice bolj občutljive na androgeno stimulacijo. Iz tega sledi, da so zdravila, ki vplivajo na nivo androgenih, primerna za zdravljenje aken.

Peroralni kontraceptivi povečujejo nivo glubulina v krvi, na katerega se vežejo spolni hormoni. Posledica je zmanjšanje cirkulirajočega prostega testosterona. Estrogeni zmanjšujejo tudi tvorbo testosterona v ovarijih. Tako peroralni kontraceptivi z zniževanjem prostega testosterona blokirajo delovanje androgenov na lojnice in izboljšujejo akensko stanje.

V terapiji aken je uporabljenih več različnih kombinacij peroralnih kontraceptivov. V Evropi je za zdravljenje aken pogosto uporabljena kombinacija 2 mg ciproteronacetata (antiandrogen) in od 35µg do 50µg etinilestradiola. Novejši peroralni kontraceptivi z nižjimi odmerki zdravilnih učinkovin (100µg levonorgestrel + 20µg etinilestradiol) se kažejo kot zelo uspešni pri zdravljenju aken in z manjšim pojavom stranskih učinkov. Zdravljenje s peroralnimi kontraceptivi je omejeno le na ženske. Stranski učinki pa so glavobol, navzea, povečanje telesne teže in drugi. Terapija lahko traja tudi več kot 6 mesecev (1, 10, 25).

Za zdravljenje aken pri ženskah lahko uporabljamo tudi **spironolakton** kot blokator androgenih receptorjev in kot inhibitor α - reduktaze (1). Priporočen odmerek je od 50 do 100 mg dnevno, nekatere ženske se dobro odzivajo tudi na zelo nizke odmerke (25mg/dan). Neželeni učinki so vrtoglavica, občutljivost prsi in neredne menstruacije. Pri terapiji s spironolaktonom je potrebno preverjanje nivoja kalija v krvi in krvnega pritiska. Spironolakton ne smejo jemati nosečnice zaradi možne feminizacije moškega ploda (7).

Za hormonsko terapijo zdravljenja aken se uporabljajo še ciproteronacetat, flutamid, nizki odmerki glukokortikoidov, agonisti sproščevalnega hormona gonadotropinov hormona (buserelin, nafarelin, leuprolid) in druge učinkovine (7).

Zaradi številnih neželenih učinkov peroralnega dajanja hormonskih zdravil obstaja težnja po oblikovanju hormonskih pripravkov za dermalno aplikacijo. Tako so ciproteronacetat vgradili v liposome in s ciljno dostavo v PSU zmanjšali sistemsko absorpcijo in s tem stranske učinke. Antiandrogene so uspešno vgradili tudi v trdne lipidne nanodelce. Vendar tako liposomi kot nanodelci s hormonskimi učinkovinami še niso na tržišču (18).

6.2.3 Peroralna uporaba izotretinoina

Po dveh desetletjih raziskovanj ostaja izotretinoin zdravilo izbora za težko obliko aken, za nodulocistične akne in za konglobatne akne. Izotretinoin deluje na vse 4 elemente, povezane z razvojem akenske lezije: normalizira epidermalno diferenciacijo in tako kot ostali retinoidi pospešuje luščenje keratinocitov, zmanjšuje izločanje sebuma, deluje protivnetno in zaradi pomanjkanja sebuma zmanjša prisotnost *P. acnes* (1, 25). Klinični učinek izotretinoina je lahko dramatičen, saj lahko zmanjša lezije za 90% ali več in sicer po tromesečnem zdravljenju (10). Sicer pa se po novih smernicah trajanje zdravljenja prilagaja kliničnemu odzivu bolnika (1, 25).

Glavna težava pri uporabi izotretinoina za sistemsko zdravljenje je pojav hudih stranskih učinkov kot so teratogenost in povišani serumski lipidi. Za predpisovanje izotretinoina so sprejete smernice, ki jih je dala Evropska direkcija. V teh smernicah je zajeto, kdaj je predpisovanje izotretinoina upravičeno, priporočeni odmerki, spremljanje jetrnih encimov in lipidov in drugo (1). V ZDA, in zdaj tudi v Evropi, bodo ob predpisovanju izotretinoina uvedli obvezno izobraževanje v zvezi s preprečevanjem nosečnosti. Tako morata biti pred aplikacijo izvedena vsaj dva preskusa nosečnosti, seveda z negativnim izidom. Preskus nosečnosti ter ostale krvne preiskave naj bi se nato izvajale enkrat mesečno v času poteka zdravljenja z izotretinoinom in še en mesec po prenehanju zdravljenja. Obvezno je tudi evidentiranje znakov depresije, psihoz, suicidalnih poskusov (1).

Stranski učinki so opazni pri praktično vseh pacientih in običajno izginejo po enem do treh tednih po prenehanju jemanja zdravila. Pri običajnih terapevtskih odmerkih se pojavi suha koža in sluznice, razpokane ustnice, retinoidni dermatitis. Te stranske učinke blažimo z uporabo vlažilne kreme, včasih tudi s kortikostereoidnim mazilom ali, če je potrebno, s prilagajanjem odmerka.

7. Zaključek

Kljub številnim farmacevtskim izdelkom za zdravljenje aken in nego aknaste kože lahko ugotovimo, da *Acne vulgaris* marsikomu še vedno grenijo življenje. Možni so številni razlogi, vendar kot ključne lahko izpostavimo slednje:

- za obravnavo aken marsikdo ne poišče strokovnega mnenja;
- za danega bolnika morda ni bila izbrana optimalna terapija, zdravilo;
- bolnik morda ni razumel oziroma ni upošteval terapevtskega režima;
- žal učinkovina, ki bi bila povsem varna in učinkovita za zdravljenje vseh oblik akenskih lezij, še ne obstaja.

Glede na velik napredek pri prepoznavanju vzrokov in mehanizmov pojava aken ter možnosti vgrajevanja učinkovin v sodobne nosilne sisteme, je vse več učinkovitih zdravil z minimalnimi stranskimi učinki. Optimalna izbira načina zdravljenja s strani izbranega zdravnika in pravilno svetovanje s strani farmacevta sta ključ do uspešnega zdravljenja. Torej, zdravnik mora bolnika temeljito seznaniti z boleznijo in izbrano terapijo, farmacevtova naloga pa je bolnika poučiti o varni in pravilni uporabi zdravil.

8. Literatura

1. Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. Int J Clin Pract 2006; 60 (1): 64-72.
2. Webster GF. The Pathophysiology of Acne. Cutis 2005; 76 (suppl 2): 4-7.
3. Botek AA, Lookingbill DP. The structure and function of sebaceous glands. In: Freinkel RK, Woodley DT. The biology of the skin. The Panthenon Publishing Group, 2001: 87-101.
4. Eady A, Bojar R. Spotting the onset of puberty-the secret's in the skin. Microbiology Today 2001, 28, 178-181.
5. Falcocchia S, Ruiza C, Pastora FJ, Saso L, Diaza P. *Propionibacterium acnes* GehA lipase, an enzyme involved in acne development, can be successfully inhibited by defined natural substances. J. Mol. Catal. B: Enzym. 2006 Article in Press.
6. Gašperlin M, Bajramović N. Nega mladostniške kože. Herbika 2002, 1, 38-43.

7. Dreno B. Topical Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris. *Drugs* 2004; 64(21), 2389-2397.
8. DeHaven C. Acne: <http://www.isclinical.com/whitepapers/acne.htm>
9. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin in Dermatol.* 2004; 22: 360-336.
10. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin in Dermatol.* 2004; 22: 419 – 428.
11. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D eta al. Management of Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S1-S2.
12. Cordain L, Lindberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton B, Brandt-Miller J. Acne Vulgaris: A Disease of Western Civilization. *Arch Dermatol* 2002, 138, 1584-1590.
13. Leung LH. Pantothenic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris, »A Medical Hypothesis«. *J Orthomolecular Med* 1997, 12(2)
14. Feldman S, Careccia R, Barham KL et al. Diagnosis and Treatment of Acne. *American Family Physician.* 2004; 69: 2123-2130.
15. AcneUpdated 14.02.2005, LifeExtension: <http://www.lef.org/LEFCMS/asp/PrintVersionMagic.aspx>
16. Zajc N, Gašperlin M. Naravne sestavine kozmetičnih izdelkov. V: Doljak B. Štrukelj B. Mlinarič A. Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2003: 156 – 169.
17. Čajkovac M. Supstancije za izradu kozmetičkih pripravaka. In: Kozmetologija, Jastrebarsko: Naklada Slap, 2000: 73-96.
18. Date AA, Naik G, Nagarsenker MS. Novel drug delivery systems: potential in improving topical delivery of antiacne agents. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19:2-16.
19. Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical Treatment. *Clin in Dermatol.* 2004; 22: 398 – 407.
20. Bershad S. The Modern Age of Acne Therapy: a Review of Current Treatment Options. *Mt Sinai J Med* 2001, 68 (4-5), 279-86.
21. Nissen HP, Ochs D. Triclosan. *Cosmet&Toilet* 1998, 113, 61-64.
22. Lee TW, Kim JC, Hwang SJ. Hydrogel patches containing Triclosan for acne treatment. *Eur J Pharm Biopharm* 2003, 56 (3), 407-412.
23. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 73-81.
24. Bowman S et al. Comparison of clindamycin/benzoyl peroxide/tretinoin plus clindamycin and combination of clindamycin/benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: a randomized, blinded study. *J Drugs Dermatol* 2005; 4(5): 611-8.
25. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin in Dermatol.* 2004; 22: 412-418.
26. Jelvehgari M, Siah-Shadbad MR, Azarmi S eta al. The microsphere delivery system of benzoyl peroxide: Preparation, characterization and release studies. *Int J Pharm.* 2006; 308: 124-132.