

PREGLED UČINKOVIN V ZDRAVLJENJU RAN

AN OVERVIEW OF DRUGS IN THE TREATMENT OF WOUNDS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

marko.anderluh@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Fiziološke procese ob celjenju rane delimo v štiri osnovne faze, to so hemostaza, vnetna reakcija, proliferacija – tvorba novega tkiva, znana tudi kot granulacija in kontrakcija, in remodeliranje tkiva (1, 2, 3). V proces celjenja so vključeni celični in izvencelični dejavniki, ki vplivajo na pravilen potek celjenja.

Takoj po poškodbi se sprožijo dejavniki hemostaze ter povzročijo lokalno vazokonstrikcijo in strjevanje krvi, tako da preprečujejo izgubo krvi ob hkratni tvorbi matriksa za celično migracijo. Aktivirani trombociti izločajo v neposredno okolico rane specifične citokine in rastne dejavnike, kot so trombocitni rastni dejavnik ali PDGF (*platelet-derived growth factor*),

POVZETEK

V prispevku predstavljamo sistematičen pregled zdravilnih učinkovin, ki jih uporabljamo v oskrbi ran. Namen prispevka je pojasniti delovanje zdravilnih učinkovin na različne faze celjenja ran in predstaviti aktualne informacije o tistih, ki so trenutno registrirane v Republiki Sloveniji. S tem želimo zdravstvenim delavcem olajšati izbor najustreznejšega zdravljenja v oskrbi ran, ki naj ne temelji le na poznavanju smernic zdravljenja, temveč tudi na poznavanju mehanizmov delovanja uporabljenih zdravilnih učinkovin.

KLJUČNE BESEDE:

zdravljenje ran; anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil; zdravljenje, ki temelji na znanju

ABSTRACT

The article provides a systematic overview of drugs used in the treatment of wounds. Its purpose is not to give treatment guidelines for specific types of wounds, but rather to review mechanisms of drug action according to the individual phases of wound healing and to present current information on active ingredients that are currently registered or are available in the Republic of Slovenia. In this way, health professionals may select appropriate knowledge-based therapies in the process of wound care.

KEY WORDS:

wound care; Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; knowledge-based therapy

transformirajoči rastni dejavnik beta ali TGF- β (*transforming growth factor beta*) in transformirajoči rastni dejavnik alfa ali TGF- α (*transforming growth factor alpha*). Slednji privlačijo fibroblaste, endotelijske celice in celice imunskega odziva, ki sprožijo vnetje in proces celjenja. Vnetna reakcija lahko traja največ 7 dni, pri čemer imajo odločilno vlogo fagociti, kot so nevtrofilci in makrofagi. Ti skrbijo za zaščito rane pred vdirajočimi bakterijami in za odstranjevanje nekrotičnega tkiva ter sproščajo različne rastne dejavnike in citokine. Ob vnetnem procesu sočasno poteka faza proliferacije, med katero fibroblasti, endotelijske celice in keratinociti tvorijo vezivno tkivo, sprožijo rast novih krvnih žil (angiogenezo) in epitelizacijo. V fazi remodeliranja tkiva se začasni matriks počasi nadomešča z vlakni kolagena (1, 2, 4).



Celjenje ran poteka večinoma spontano, brez potrebe po farmakološkem ukrepanju, zato temu naravnemu procesu ne namenimo večje pozornosti. Vendar pa je farmakoterapija v primeru obsežnejših ran, ran z veliko verjetnostjo okužb ali že okuženih ran, kroničnih ran in ran, pri katerih je velika verjetnost močnega brazgotinjenja, ustrezen pri-stop tako v smislu dopolnitve oskrbe rane kot tudi samostojnega zdravljenja. Učinkovine, ki jih uporabljamo v farmakoterapiji ran, smo v nadaljevanju razdelili glede na njihovo vpletenost v posamezno fazo celjenja:

- antitrombotiki in vazodilatatorji (vplivajo na hemostazo),
- protivnetne učinkovine in analgetiki (vplivajo na vnetno reakcijo),
- protimikrobne učinkovine (vplivajo na vnetno reakcijo),
- učinkovine za pospeševanje celjenja ran (vplivajo na proliferacijo),
- učinkovine, ki delujejo na fazo remodelacije (velikokrat spadajo v prejšnjo skupino).

Omenjene učinkovine lahko razdelimo tudi po anatomsko-terapevtsko-kemični (ATC) klasifikaciji zdravil, kjer najdemo zdravila za oskrbo ran in razjed pod oznako D03, vendar pod to razvrstitev spadajo le zdravila za oskrbo brazgotin (D03A) in encimi (D03B) (5). V farmakoterapiji in oskrbi ran uporabljamo še antitrombotike (B01A), periferne vazodilatatorje (C04A), antibiotike in kemoterapevtike za uporabo v dermatologiji (D06), antiseptike in dezinficiense (D08) ter kortikosteroide za sistemsko zdravljenje (H02) (6, 7). Zato v nadaljevanju poleg ozkega pojmovanja po ATC-klasifikaciji podajamo še pregled zdravilnih učinkovin po literaturi, vključno s podatki o zdravilnih učinkovinah in snoveh, katerih uporaba je med oskrbo rane kontraindicirana.

2 ANTITROMBOTIKI IN VAZODILATORJI

Učinkovine, ki vplivajo na agregacijo trombocitov, koagulacijo krvi in pospešujejo ali zavirajo krvni pretok z neposrednim učinkom na vazodilatacijo, lahko bodisi zmanjšajo zaplete in pospešijo celjenje ran bodisi negativno vplivajo na ta proces (8). Povzetek učinkov te skupine podaja preglednica 1.

2.1 ANTIKOAGULANTI

Antikoagulantni (antagonisti vitamina K – kumarini, heparini) preprečujejo tvorbo fibrina in posledično krvnega strdka

ter motijo normalen proces celjenja ran. Poleg podaljšanja celjenja ran lahko v nekaterih primerih povzročijo nekrozo tkiva (npr. varfarin), daljša raba heparina lahko povzroči trombocitopenijo, zato njihovo uporabo v oskrbi ran odsvetujemo (6, 9). Ker pa novejša raziskava kažejo, da zastoj venskega krvnega pretoka povzroča poškodbo žilnega endotelija in nalaganje fibrina, bi antikoagulantni v tem primeru lahko delovali ugodno, zato je v posebnih primerih dobro razmisliti o smotrnosti njihove uporabe (8).

2.2 ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV

Zaviralci agregacije trombocitov preprečujejo tvorbo krvnih strdkov, zato moramo omejiti ali preprečiti njihovo rabo v predoperativni pripravi bolnikov in ob čezmernih krvavitvah. Vendar pa imajo zaviralci ciklooksigenaz lahko ugodne učinke pri celjenju ran, saj zmanjšajo čezmerno vnetje, občutek bolečine in poškodbe tkiv (zaradi zaviranja tvorbe strdkov), poleg tega tudi dokazano zmanjšajo natezno napetost ran (8). Iloprost spada po klasifikaciji ATC med B01AC – zaviralce agregacije trombocitov brez heparina, a je po mehanizmu delovanja tudi vazodilatator s številnimi učinki. Tako zavira agregacijo in adhezijo trombocitov, razširja arteriole in venule, stimulira fibrinolizo in deluje protivnetno. Uporabljamo ga v farmakoterapiji intermitentne klavdikacije in ishemije okončin (6). Apliciran intravensko iloprost ugodno vpliva na celjenje arterijskih in vaskularnih razjed ter razjed, ki so posledica Raynaudove bolezni (6, 8).

2.3 HEMOREOLOŠKE UČINKOVINE

Pentoksifilin je metilksantinski derivat in ga primarno uporabljamo v zdravljenju mišičnih bolečin zaradi periferne arterijske bolezni oz. v zdravljenju intermitentne klavdikacije (10). Po klasifikaciji ATC spada med C04A – periferne vazodilatatorje, C04AD – derivate purina. V tem primeru ga obravnavamo ločeno, saj ne deluje le vazodilatorjsko, temveč tudi protivnetno z zaviranjem izločanja dejavnika tumorske nekroze α (TNF- α), zmanjša agregacijo trombocitov, poveča fleksibilnost membrane eritrocitov in stimulira fibrinolizo. S tem poveča periferno mikrocirkulacijo in zmanjša viskoznost krvi, zato njegovo uporabo priporočamo v zdravljenju razjed, ki nastanejo kot posledica žilnih bolezni (6, 8, 11).

2.4 PERIFERNI VAZODILATORJI/VAZOKONSTRIKTORJI

Peroralno uporabne vazodilatatorje, kot sta nifedipin in iloprost, lahko uporabljamo v zdravljenju Raynaudovega sin-

Preglednica 1: Zdravilne učinkovine z delovanjem na žilni sistem v zdravljenju ran (6, 8).

Table 1: Vascular agents in wound healing (6, 8).

Farmakološki razredi	Mehanizem delovanja	Učinek na zdravljenje ran (+/-)
Antikoagulanti (kumarini, heparin)	<ul style="list-style-type: none"> • indirektni antikoagulanti zavirajo biosintezo koagulacijskih dejavnikov • direktni antikoagulanti zavirajo encimsko delovanje koagulacijskih dejavnikov 	+ zmanjšanje nalaganja fibrina ter zato poškodb in vnetja – podaljšanje celjenja ran zaradi zaviranja tvorbe fibrina in strdkov ter potencialne trombocitopenije
Zaviralci agregacije trombocitov: nesteroidne protivnetne učinkovine, iloprost	<ul style="list-style-type: none"> • zaviranje agregacije trombocitov: zaviranje biosinteze prostaglandinov • iloprost – sintezni analog prostaciklina z antiagregacijskim delovanjem 	+ zmanjšanje vnetja in analgezija + zmanjšanje tkivne poškodbe + iloprost poveča periferno perfuzijo – povečanje tveganja za krvavitve
Hemoreološke učinkovine (pentoksifilin)	<ul style="list-style-type: none"> • povečanje perfuzije tkiv zaradi zmanjšane viskoznosti krvi 	+ pospešitev celjenja ran in razjed
Vazodilatatorji: zaviralci kalcijevih kanalčkov, gliceriltrinitrat	<ul style="list-style-type: none"> • povečanje perfuzije zaradi širjenja krvnih žil 	+ pospešitev celjenja ran
Vazokonstriktorji: nikotin, (psevdo)efedrin, agonisti adrenergičnih receptorjev alfa 1	<ul style="list-style-type: none"> • zmanjšanje perfuzije zaradi zožanja krvnih žil 	– povečanje nekroze razjed – upočasnitev in nepopolno celjenje ran

droma in razjed, ki nastanejo kot posledica žilnih bolezni (6, 8). Gliceriltrinitrat in njegov terapevtski analog izosorbiddinitrat sta donorja dušikovega(II) oksida, ki povzročata močno vazodilatacijo, zato ju v dermalni farmacevtski obliki uspešno uporabljamo v zdravljenju ran z ishemijsko etiologijo (6). Nasprotno delujoče učinkovine, vazokonstriktorji, kot so npr. nikotin, ergotamin, adrenalin, efedrin in kokain, pa lahko z zaviranjem mikrocirkulacije povzročijo hipoksijo tkiv in upočasnijo celjenje ran (6). Zato v času celjenja ran zelo odsvetujemo kajenje in uporabo omenjenih učinkovin (6, 8).

3 PROTIVNETNE UČINKOVINE IN ANALGETIKI

Steroidne protivnetne učinkovine delimo po klasifikaciji ATC glede na način njihove uporabe na H02 – kortikosteroide za sistemsko zdravljenje (H02AB – glukokortikoidi) in D07 – kortikosteroide – dermatike. Kortikosteroidi za sistemsko

zdravljenje so sestavni del zdravljenja razjed, ki nastanejo kot posledica vnetja vezivnega tkiva, npr. pri revmatoidnem artritisu, sklerodermi in vnetju krvnih žil (6, 12). Njihovi dolgotrajni uporabi se moramo izogniti, saj imajo številne neželene učinke v vseh fazah celjenja ran (6, 8). Tako npr. steroidna atrofija povzroči tudi tanjšanje epidermisa in tvorbo strij (13). Zaradi vsega naštetega so kortikosteroidi, še posebej dermalni, kontraindicirani v oskrbi ran, pri čemer pa je zelo pomembna jakost njihovega delovanja. Medtem ko ima dermalni hidrokortizon (1 %) le šibek neželeni učinek na celjenje ran, imajo fluorirani kortikosteroidi bistveno močnejše delovanje (14). Tako npr. triamcinolon acetomid v 0,1-odstotnem mazilu lahko zavre reepitelizacijo za kar 60 % (15).

Nesteroidne protivnetne učinkovine delujejo kot neselektivni zaviralci ciklooksigenaz ali selektivni zaviralci ciklooksigenaze tipa 2. Neselektivni zaviralci ciklooksigenaz imajo omejeno uporabnost zaradi svojega antiagregacijskega delovanja, zato v primeru sočasnega zdravljenja bolečine raje posežemo po drugih učinkovinah. Selektivni zaviralci ciklooksigenaze tipa 2 (koksibi) delujejo protibolečinsko in



protivnetno ter pri tem ne zavirajo agregacije trombocitov. Predvsem protibolečinski učinek lahko dosežemo tudi z učinkovinami, katerih mehanizem ne temelji na zaviranju ciklooksigenaz, npr. s pirazoloni (propifenazon, natrijev metamizolat), anilidi (paracetamol), v primeru izrazito močnih bolečin pa z opioidnimi analgetiki.

4 PROTIMIKROBNE UČINKOVINE

Protimikrobne učinkovine v zdravljenju ran delimo na antiseptike (klasifikacija ATC: D08 – antiseptiki in dezinficijensi) ter antibiotike in kemoterapevtike (klasifikacija ATC: D06 – antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji). Povzetek njihovih učinkov navajamo v preglednici 2.

4.1 ANTISEPTIKI

Antiseptiki imajo razmeroma neselektiven in na kemijski strukturi temelječ mehanizem delovanja, zato razmeroma enostavno delujejo tudi na človeške keratinocite in fibroblaste ter tako povečajo tkivno toksičnost in nekrozo v rani ter njeni okolici (8). Sicer se zdi njihova uporaba v zdravljenju ran primerna, ne glede na to, da v literaturi

najdemo dokaze o tem, da je njihov vpliv na celjenje ran zanemarljiv (7). Med antiseptiki za dermalno uporabo najpogosteje omenjajo povidon-jod, benzalkonijev klorid, klorheksidin in vodikov peroksid. Glede na jakost protimikrobnega delovanja je povidon-jod močnejši od vodikovega peroksida, saj nekatere bakterije izločajo katalazo, ki razgrajuje vodikov peroksid. Ta naj bi po eni strani zmanjšal proliferacijo fibroblastov in s tem neugodno vplival na celjenje ran, po drugi strani pa navajajo, da s tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti spodbuja celično migracijo in proces celjenja (7). Ker je veliko študij z nasprotujočimi si rezultati, nekateri avtorji priporočajo spiranje ran le s fiziološko raztopino, z utemeljitvijo, da to zagotavlja fiziološko in zato nedražično in netoksično okolje za celice in tkiva (8). Posebej želimo izpostaviti kadeksomer-jod (po klasifikaciji ATC D03AX01), ki je spremenjen škrob z 0,9 % joda (16). Kadeksomer-jod v dermalnih oblikah dokazano pospešuje celjenje ran zaradi dvojnega mehanizma delovanja: najprej absorbira eksudat ran (čiščenje), nato pa se sprosti jod, ki deluje baktericidno (17).

4.2 ANTIBIOTIKI IN KEMOTERAPEVTIKI

Dermalne antibiotike se v oskrbi ran pogosto uporabljali brez kritičnega pomisleka in upoštevanja morebitnih neželenih učinkov. Novejše smernice priporočajo njihovo uporabo le na okuženih ranah. Pri njihovem izboru se

Preglednica 2: Učinki protimikrobnih učinkovin na celjenje ran (8).

Table 2: Effects of antimicrobial drugs on wound healing (8).

Farmakološki razredi	Mehanizem delovanja	Učinek na zdravljenje ran (+/-)
Antiseptiki	<ul style="list-style-type: none"> • neposredno mikrobicidno ali statično delovanje • neselektivno kemično delovanje 	+/- ni bistvenih prednosti pri celjenju ran – povečanje tkivne toksičnosti in možnosti nekroz, zato podaljšano vnetje – zaviranje reepitelizacije in tkivnega remodeliranja
Antibiotiki in kemoterapevtiki	<ul style="list-style-type: none"> • bakteriostatično ali baktericidno delovanje • selektivna toksičnost 	+ odstranjevanje dejavnikov (čezmernega) vnetja + delovanje širokospektralnih antibiotikov zaželeno + odstranjevanje patogenov – odstranjevanje naravne flore – možnost kontaktnega dermatitisa – možnost razvoja rezistence

lahko držimo empiričnega pravila, ki pravi, naj učinkovin, ki jih ne smemo uporabljati na očesni sluznici, ne apliciramo na rano (18). V literaturi zasledimo zelo heterogene rezultate o učinkovitosti antibiotikov v zdravljenju ran. Navajajo celo, da lahko njihov učinek pogosto pripišemo uporabljeni mazilni podlagi (8, 19). Če to morda res velja za starejše antibiotike in kemoterapevtike, kot sta npr. gentamicin in metronidazol, pa v literaturi najdemo indikacije za uporabo novejših antibiotikov, kot so retapamulin, fusidna kislina in malo starejši mupirocin (20, 21, 21). Mupirocin je v obliki mazila indiciran za dermalno zdravljenje primarnih in sekundarnih bakterijskih okužb kože, odrgnin, ureznin, pikov žuželk in drugih manjših ran ter opeklin. Uporabljamo ga tudi za preprečevanje bakterijskih okužb manjših ran, ureznin in drugih omejenih poškodb kože (20). Retapamulin je indiciran za zdravljenje bakterijskih okužb na manjših predelih kože, npr. impetiga, okuženih vreznin, odrgnin ali vbodnih ran (21). Tudi za nekatere dermalne antibiotike, kot so neomicin, polimiksin B, neosporin in srebrov sulfadiazinat, je dokazano, da pospešujejo reepitalizacijo (8, 22).

Sistemske uporabni antibiotiki so prav tako primerni za zdravljenje okuženih ran bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z dermalnimi antibiotiki. Cefalosporina cefaleksin in cefazolin ali ciprofloksacin lahko uporabljamo v sistemskem zdravljenju okuženih akutnih ran, nekateri antibiotiki, npr. tetraciklin in eritromicin, pa delujejo tudi protivnetno (8). Kljub vsemu je (povečana) uporaba posameznega antibiotika vedno povezana s povečanim tveganjem za razvoj rezistence na antibiotike in to velja tudi za topikalne antibiotike (23). Zato naj bo vsaka uporaba tovrstnih učinkovin preiščena in smotrna.

4.3 SREBROV SULFADIAZINAT

Srebrov sulfadiazinat je kombinacija kemoterapevtika sulfadiazina in srebrovih ionov. Njegov učinek temelji na sinergizmu protimikrobnega učinka obeh sestavin. Srebrov sulfadiazinat uporabljamo v obliki 1-odstotne kreme kot širokospektralni antibiotik za zdravljenje opeklin (24). Po stiku s človeškimi tekočinami srebrov sulfadiazinat v okolico počasi sprošča srebrove ione, ki zagotavljajo širokospektralni učinek, ob tem pa sulfadiazin kot kemoterapevtik povečuje protibakterijsko učinkovitost. Zdravilo deluje tudi proti na meticilin odpornemu sevu bakterije *Staphylococcus aureus* (6). Avtorji novejših raziskav, s katerimi so vrednotili učinke srebrovega sulfadiazinata, pogosto navajajo nasprotujoče si ugotovitve, zato ni enotnega pogleda na njegovo učinkovitost pri celjenju ran (25, 26, 27).

5 UČINKOVINE ZA POSPEŠEVANJE CELJENJA RAN

Učinkovine za pospeševanje celjenja ran delujejo predvsem v fazi celične proliferacije, poleg tega pa tudi v času remodelacije tkiva. Gre za kemijsko in farmakološko zelo heterogeno skupino zdravilnih učinkovin, ki z različnimi mehanizmi pospešujejo celjenje ran. Njihove učinke povzemamo v preglednici 3.

5.1 RETINOIDI

Retinoidi so derivati vitamina A. Gre za mešanico sorodnih spojin, retinola, retinala in retinojske kisline, z ugodnim učinkom na celjenje ran, ki je posledica njihovega delovanja na angiogenezo, sintezo kolagena in epitelizacijo (8). Pomanjkanje vitamina A upočasnjuje reepitelizacijo in tvorbo kolagena, kar uspešno preprečimo z dermalno aplikacijo retinoida tretinoina (28). Dopolnjevanje prehrane z vitaminom A lahko izniči negativne učinke kortikosteroidov v zgodnji fazi celjenja ran (8). Kljub temu moramo biti pri uporabi retinoidov previdni, saj imajo lahko tako dermalno kot sistemsko uporabljani retinoidi popolnoma paradoksalno nasprotno učinke. Po dermabrazivnih ali drugih operativnih posegih namreč lahko upočasnijo reepitelizacijo in celjenje ran (8).

5.2 DEKSPANTENOL

Dekspantenol se v kožnih celicah hitro pretvori v pantotensko kislino (vitamin B5), zato je njen biološki prekurzor, ki učinkuje enako kot vitamin B5, pri čemer pa se lažje in hitreje absorbira. Pantotenska kislina je del koencima A in zato nenadomestljiva pri tvorbi in obnovi kože in sluznic (29). Poleg tega je deksipantenol tudi vlažilo, ki vlaži roženo plast ter ohranja elastičnost in voljnost kože. Aktivira proliferacijo fibroblastov, pospešuje reepitelizacijo pri celjenju ran ter deluje protivnetno, kar so dokazali v eksperimentalnem modelu z UV-svetlobo povzročene eritema (30).

5.3 HIALURONSKA KISLINA

Hialuronska kislina je polimer, sestavljen iz enot glukuronske kisline in *N*-acetilglukozamina, ter je naravna sestavina zunajceličnega matriksa. Deluje kot promotor vnetja v njegovi zgodnji fazi, saj stimulira fibroblaste, ki posledično izločajo proinflammatory citokina TNF- α in IL-8, ter pospešuje celično infiltracijo v okolico rane (31). Hialuronska kislina ima pri raz-



Preglednica 3: Učinki spojin za pospeševanje celjenja ran (8).

Table 3: Effects of wound healing promoting substances (8).

Farmakološki razred	Mehanizem delovanja	Učinek na zdravljenje ran
Retinoidi za topikalno uporabo (tretinoin)	<ul style="list-style-type: none"> • zmanjšanje proizvodnje keratina • zmanjšanje proizvodnje dezmosomov • angiogeneza • stimulacija sinteze kolagena • inhibicija izražanja metaloproteinaz 	+ pospešitev reepitelizacije +/- pospešitev deskvamacije epitelija kože – upočasnitev reepitelizacije pri podaljšani postoperativni rabi – povečanje količine tkivnega kolagena
Peroralno uporabni retinoidi (alitretinoin, izotretinoin, vitamin A)	<ul style="list-style-type: none"> • obsežna tvorba granulacijskega tkiva • upočasnitev reepitelizacije in tvorbe kolagena (točen mehanizem še ni znan) 	+ nujno potrebni za ohranjanje normalne funkcije epiderme + izničenje negativnih učinkov kortikosteroidov na celjenje ran – podaljšanje celjenja ran po dermabraziji (npr. zaradi tetovaž) ali laserskem odstranjevanju epiderme
Dekspantenol	<ul style="list-style-type: none"> • aktivacija proliferacije fibroblastov 	+ pospešitev reepitelizacije + protivnetno delovanje + vlažilo
Hialuronska kislina	<ul style="list-style-type: none"> • stimulacija zgodnje faze vnetja • negativna modulacija vnetja v pozni fazi • antioksidativni učinek • tvorba zunajceličnega matriksa bazalnih keratinocitov 	+ pospešitev reepitelizacije + spodbujanje in zaviranje vnetja v odvisnosti od faze vnetja + pospešitev remodelacije
Rastni dejavniki (predvsem trombocitni)	<ul style="list-style-type: none"> • spodbujanje celične rasti, proliferacije in diferenciacije 	+ spodbujanje angiogeneze + povečanje tvorbe granulacijskega tkiva + razgradnja odsluženega kolagena
Enoksolon	<ul style="list-style-type: none"> • zaviranje encimov 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaze in δ-13-prostaglandin dehidrogenaze, ki presnavljata PGE-2 in PGF-2α 	+ aktivacija proliferacije celic + protimikrobno delovanje

voju vnetja paradoksalno nasprotno vloge, saj stimulira zgodnje faze vnetja, nato deluje kot njegov negativen modulator in tako pripomore k stabilizaciji granulacijskega tkiva. Poleg tega deluje antioksidativno, kar dodatno pojasni njen protivnetni učinek (32). V najpoznejši fazi celjenja rane, to je med remodeliranjem tkiva, hialuronska kislina tvori zunajcelični matriks bazalnih keratinocitov in deluje kot pozitivni dejavnik njihove proliferacije. Zaradi tega je hialuron-

ska kislina pogosto sestavina dermalnih pripravkov za oskrbo ran.

5.4 RASTNI DEJAVNIKI

Rastni dejavniki, ki jih izločajo aktivirani trombociti, imunske celice in fibroblasti, spodbujajo celično rast, proliferacijo in diferenciacijo ter ključno uravnavajo več vrst celic in procesov pri celjenju ran (33). V zdravljenju ran so upo-

rabni naslednji rastni dejavniki: epidermalni rastni dejavnik (EGF), transformirajoči rastni dejavnik β (TGF- β), trombocitni rastni dejavnik (PDGF) in vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) (33). V Republiki Sloveniji je trenutno registriran bekaplermin, trombocitni rastni dejavnik BB (34). Pri celjenju ran ima več vlog, saj stimulira angiogenezo, povečuje tvorbo granulacijskega tkiva ter med remodelacijo s spodbujanjem metaloproteinaz pomaga pri razgradnji odsluženega kolagena (34). Registrirano zdravilo je gel z 0,01 % učinkovine, ki ga uporabljamo v zdravljenju diabetičnih ran.

5.5 ENOKSOLON

Enoksolon ali gliciretinska kislina je pentaciklični triterpenoid iz golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*). Ima številne zdravilne učinke, njegovo delovanje na celjenje ran pa pripisujejo zaviranju encimov, in sicer 15-hidroksi-prostaglandin-dehidrogenaze in δ -13-prostaglandin-dehidrogenaze, ki presnavljata prostaglandina PGE-2 in PGF-2 α (35). Prostaglandin PGE-2 je močan aktivator proliferacije celic, kar velja tudi za proliferativno fazo celjenja ran. Enoksolon deluje še protimikrobno, kar pripomore k njegovemu celovitemu učinku pri oskrbi ran (36). Zaradi ugodnih lastnosti gliciretinsko kislino pogosto uporabljajo tudi v kozmetičnih izdelkih ter za dermalno zdravljenje atopijskega dermatitisa in oskrbo manjših ran (37).

6 FAZA REMODELACIJE – UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI FIBROZI

V fazi remodelacije je možno čezmerno brazgotinjenje. To je pogosto povezano z ostanki nekrotičnega tkiva in oblog, ki nastanejo na zaceljeni rani. Zato se priporoča čiščenje ran (38). Ena nežnejših metod čiščenja ran je dermalna uporaba hidrolitičnih encimov, npr. kolagenaze, pridobljene iz seva *Clostridium histolyticum* (klostridiopeptidaza A). Kolagenaza razgradi in odstrani nekrotično tkivo ter tako pospešuje proces celjenja rane. Nekrotično tkivo je pritrjeno na površino rane s snopi naravnega kolagena, zato ga lahko odstranimo le encimsko, s kolagenazami. Pri tem je ključno, da tovrstni encimi ne razgradijo oz. poškodujejo zdravega tkiva, torej nepoškodovanega epitelija, granulacijskega in maščobnega tkiva ali celo mišic. Kolagenaze poleg tega spodbujajo delovanje celic, ki sodelujejo pri celjenju ran, fibroblastov, endotelijskih celic, monocitov in keratinocitov ter spodbujajo angiogenezo (39).

7 SKLEP

V članku predstavljamo sistematičen pregled zdravnih učinkovin v oskrbi ran s poudarkom na opisu njihovih pozitivnih in negativnih učinkov na celjenje ran. Številne učinkovine imajo uveljavljene indikacije v zdravljenju ran. Opozoriti želimo na občasno razhajanje med paradigmi predvsem v laičnem zdravljenju ran in novejšimi dognanji. Primer tovrstnega razhajanja je uporaba antiseptikov in antibiotikov, ki se zdi nesporno smotrna, vendar večina smernic odsvetuje njihovo uporabo, razen v primeru okuženih ran. Omeniti velja tudi zanimivo dejstvo, da je glede uporabe srebrovega sulfadiazinata celo mnenje strokovne javnosti deljeno. Še en tak primer so antikoagulanti, katerih uporaba na prvi pogled ni smotrna zaradi povečane nagnjenosti h krvavitvam, po drugi strani pa lahko delujejo ugodno zaradi omogočanja venskega pretoka v prizadetem tkivu. Upamo, da bodo nova spoznanja in navedena priporočila pripomogla k smotnejši uporabi zdravil v zdravljenju ran.

8 LITERATURA

1. Janis J, Harrison B. 2014. Wound Healing: Part I. Basic Science. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(3): 199e-207e.
2. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE et al. The effects of drugs on wound healing – part I. *Int J Dermatol* 2000; 39(4): 250-257.
3. Orsted HL, Keast D, Forest-Lalande L et al. Basic Principles of Wound Healing. *Wound Care Canada* 2011; 9(2): 4-12.
4. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care* 2015; 4(9): 560-583.
5. Klasifikacija ATC 2015: http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC_2015.pdf. Dostop: 16. 5. 2016.
6. Enoch S, Grey YE, Harding KG. ABC of wound healing. Non-surgical and drug treatments. *Brit Med J* 2006; 332: 900-903.
7. Janis J, Harrison B. Wound Healing: Part II. Clinical Applications. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(3): 383e-392e.
8. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE et al. The effects of drugs on wound healing – part II. Specific classes of drugs and their effect on healing wounds. *Int J Dermatol* 2000; 39(4): 321-333.
9. Reed BR, Clark RAF. Cutaneous tissue repair: practical implications of current knowledge II. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 914-941.
10. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M et al. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1(1). CD005262.
11. Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P et al. Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *J Immunol* 2005; 174(2): 589-584.



12. Jenseen JA, Goodson WH, Hopf HW. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991; 126: 1131-1134.
13. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1711-1723.
14. Zitelli JA. Wound healing by first and second intention. In: Roenigk RK, Roenigk HH. *Dermatologic Surgery Principles and Practice*. New York, Marcel Dekker, 1996: 101-30.
15. Eaglstein WH, Mertz PM. New methods for assessing epidermal wound healing: the effects of triamcinolone acetonide and polyethylene film occlusion. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 382-384.
16. Ormiston MC, Seymour MT, Venn GE et al. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *Brit Med J* 1985; 291: 308-310.
17. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on Wounds: An area of controversy. *Wounds* 2003; 15(5): 149-166.
18. Lawrence WT. Clinical management of non-healing wounds. In: Cohen IK, Diegelman RF, Lindbald WT. *Wound healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia W.B. Saunders, 1992: 541.
19. Smack DP, Harrington AC, Dunn C et al. Infection and allergy incidence in ambulatory surgery patients using white petrolatum vs bacitracin ointment: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 972-977.
20. Centralna baza zdravil. SMPC Betrimon. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D31F1E64C62DF469C12579C2003F4A7F/\\$File/s-015750.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D31F1E64C62DF469C12579C2003F4A7F/$File/s-015750.pdf). Dostop: 16. 5. 2016.
21. EMA. SMPC Altargo. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000757/WC500024409.pdf. Dostop: 16. 5. 2016.
22. Falanga V, Zitelli JA, Eaglstein WH. Periodic synopsis of wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 559-562.
23. Moodabe K, Bryant K. 2006. Topical antibiotics - more harm than good? *Focus*. 1: <http://web.archive.org/web/20070716134428/http://www.nzcgp.org.nz/news/nzfp/Oct2000/moodabe.htm>. Dostop: 16. 5. 2016.
24. Jakopin Ž, Anderluh M. Srebrovi pripravki in medicinski pripomočki s srebrom – (ne)varna alternativa protimikrobnim sredstvom? In: Zvonar Pobirk A et al. *Znanstveno-kritičen pogled na komplementarno in alternativno medicino*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2015: 50-59.
25. Storm-Versloot NM, Vos CG, Ubbink DT et al. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3. CD006478.
26. Castellano JJ, Shafii SM, Ko F et al. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *Int Wound J* 2007; 4: 114-122.
27. Jurjus A, Atiyeh BS, Abdallah IM et al. Pharmacological modulation of wound healing in experimental burns. *Burns* 2007; 33(7): 892-907.
28. Mandy SH. Tretinoin in Preoperative and postoperative management of dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(4): 878-879.
29. Centralna baza zdravil. SMPC Bepanthen 50 mg/g krema. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7F1383150F3A2F0FC12579C2003F60E9/\\$File/s-0402.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7F1383150F3A2F0FC12579C2003F60E9/$File/s-0402.pdf). Dostop: 11. 12. 2015.
30. Ebner F, Heller A, Rippke F et al. Topical Use of Dexpanthenol in Skin Disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(6): 427-433.
31. Chen W.Y, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7(2): 79-89.
32. Tammi R, Ripellino JA, Margolis RU et al. Localization of epidermal hyaluronic acid using the hyaluronate binding region of cartilage proteoglycan as a specific probe. *J Invest Dermatol* 1988; 90(3): 412-414.
33. Mestnik A. *Rastni dejavniki v kozmetiki: poznavanje in uporaba v laični in strokovni javnosti*. 2014. Diplomaska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.
34. Nagai MK, Embil JM. Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers. *Expert. Opin Biol Ther* 2002; 2(2): 211-218.
35. Kočevar N. *Glycyrrhiza glabra*. *Sladki koren*. *Farm vestn* 2008; 59: 179-182.
36. Tanideh, N, Rokhsari P, Mehrabani D et al. The Healing Effect of Licorice on Pseudomonas aeruginosa Infected Burn Wounds in Experimental Rat Model. *World J Plast Surg* 2014; 3(2): 99-106.
37. Eucerin. <http://www.eucerin.si/nasa-istrazivanja/baza-sastojaka/G/Glycyrrhethinic%20Acid>. Dostop: 16. 5. 2016.
38. Pu K-MT, Sava P, Gonzalez AL. Microvascular Targets for Anti-Fibrotic Therapeutics. *Yale J Biol Med* 2013; 86(4): 537-554.
39. Onesti MG, Fioramonti P, Fino P et al. Effect of enzymatic debridement with two different collagenases versus mechanical debridement on chronic hard-to-heal wounds. *Int Wound J* 2015. doi: 10.1111/iwj.12421. Dostop na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12421/epdf>.