

Farmacevtski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

P O S E B N A Š T E V I L K A • M A J 2 0 0 6 • L E T N I K 5 7

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič

Mojca Kerec

Tatjana Kogovšek Vidmar

Mateja Malešič

Zofija Vitkovič

Anamarija Zega

Magda Zimic

Naslov uredništva / Address of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno, 4 redne in 2 posebni številki.

Letna naročnina je 15.000 SIT, za člane SFD je vključena v članarino.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Samo Kreft

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3000 izvodov

Letnik 2006 sofinancira Javna agencija RS za

raziskovalno dejavnost.

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of

Slovenia) is published quarterly by the Slovenian

Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland

15.000 SIT other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,

PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC

PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

UVODNIK

Tradicionalni majski simpozij ob 31. skupščini SFD je namenjen dvema, relativno aktualnima temama: pregledu ureditve in perspektive lekarniške mreže v Sloveniji, ki bo predstavljena kot satelitska tema, ter osrednjemu strokovnemu posvetovanju na temo zdravljenja kožnih bolezni.

Pregled organizacije, regulative in načina delovanja lekarn v Evropski skupnosti podaja članek g. Monice Alfaro, predstavnice farmacevtske skupine pri Evropski Uniji (PGEU). Zanimiva je predvsem primerjava med splošnimi smernicami EU in posebnostmi med posameznimi članicami EU glede načina distribucije zdravil, odgovornosti, kompetenc, lastništva nad lekarnami in pogojev za odprtje novih lekarn.

Satelitsko temo smiselno nadaljuje prispevek mag. Čufarjeve o zakonskih določilih regulative lekarniške dejavnosti v Sloveniji. Temo zaokrožuje članek mag. Pukšiča, ki predstavlja predvsem ekonomske vidike pri organiziranju in vodenju lekarne.

Osrednja strokovna tema je sodobna dermatoterapija. Strokovno-organizacijski odbor je temo izbral glede na aktualnost, prav tako pa tematike o koži in kožnih boleznih že slabi dve desetletji ni bilo na simpozijih SFD. V tako dolgem obdobju se doktrinarno zamenja oziroma nadgradi veliko novih učinkovin, kakor tudi postopkov in načinov zdravljenja oziroma lajšanja bolezenskih znakov pri kožnih obolenjih. Zaradi zahtevnosti in širine indikacijskega področja je svoje prispevke pripravilo kar 11 predavateljev, strokovnjakov farmacevtske ali medicinske stroke, od epidemiologije kožnih bolezni, do vzrokov nastanka in zdravljenja aknavosti, glivičnih okužb, atopičnega dermatitisa, luskavice in kožnega raka. Prikazane so tudi najnovejše metode za transdermalno dostavo zdravilnih učinkovin, kakor tudi interakcije med zdravili, ki jih uporabljamo za zdravljenje ali nego obolele kože, na koncu pa je podan pregled najpomembnejših dermatoterapevtikov. Ne glede na indikacijsko področje, spremljajo zdravilo na poti od izdelave do distribucije in uporabe trije osnovni parametri: kvaliteta, učinkovitost in varnost. V razvoju sodobnih dermatoterapevtikov, ki vključuje tudi biotehnološka, izjemno učinkovita zdravila, je predvsem varnostni parameter skrbno nadzorovan, saj gre za popolnoma nove, specifične pristope v doktrini zdravljenja dermatičnih obolenj in fizioloških neravnovesij. Verjamem, da bodo nova spoznanja, ki jih prinaša letošnji simpozij, obogatila oziroma nadgradila znanje vseh udeležencev kongresa, kakor tudi bralcev Farmacevtskega vestnika.

Prof. dr. Borut Štrukelj

Predsednik strokovno-organizacijskega odbora

Pregledni članki – Review articles

Monica Alfaro

Community pharmacy in Europe: Overview of key aspects of regulation
Javne lekarne v Evropi: ključni regulatorni vidiki

51

Andreja Čufar

Mreža lekarn v Sloveniji – pregled stanja in možnosti razvoja
Pharmacy nets in Slovenia – overview of the present situation and future perspectives

55

Milan Pukšič

Regulativa, organizacija in vodenje v lekarnah
Regulation, organization and management of pharmacies

66

Aleksej Kansky

Epidemiologija kožnih bolezni
Epidemiology of skin diseases

78

Boris Kralj

Etiologija in zdravljenje aken
Ethiology and treatment of acne

81

Saša Baumgartner, Nurdin Bajramović

Farmacevtski izdelki za zdravljenje aken in nega kože
Pharmaceutical products for the treatment of acne vulgaris and the skin care

84

Mateja Dolenc Voljč

Zdravljenje glivičnih okužb kože
Treatment of dermatomycoses

93

Vlasta Dragoš

Atopijski dermatitis-sodobno zdravljenje
Atopic dermatitis- current topical treatment strategies

96

Mirjana Gašperlin

Transdermalna dostava zdravilnih učinkovin
Transdermal drug delivery

100

Jovan Miljković

Luskavica: etiologija in zdravljenje luskavice
Psoriasis: etiology and treatment

106

Jernej Kristl

Nove učinkovine za zdravljenje luskavice
New drugs for the treatment of psoriasis

110

Aleš Obreza

Pregled dermatoterapevtikov
Overview of dermatotherapeutics

116

Simon Žakelj

Interakcije dermatoterapevtikov z drugimi zdravili
Drug-drug interactions with dermatotherapeutics

122

Mirjam Rogl Butina, Igor Bartenjev

Kožni rak
Skin cancer

126

Community pharmacy in Europe: Overview of key aspects of regulation

Javne lekarne v Evropi: ključni regulatorni vidiki

Monica Alfaro

1. Introduction: Public interest considerations in the pharmacy sector

When examining the pharmacy sector we must put it in the right context, which is under the framework of healthcare systems. Too often, we have seen attempts to legislate the pharmacy profession without taking due account of public health considerations.

Community pharmacists are part of national health systems and are among the health professionals that citizens visit most often. They play a key role in providing information to patients on the use of medicines and on minor health issues. By guaranteeing the supply of medicines, they are essential for social security reimbursement schemes.

The Pharmacist is a highly qualified health professional, he is expert in medicines, he operates in a highly computerised system and he is very accessible and trusted by the citizens. We have many statistics, both at a European level and also several national surveys showing that the pharmacist is at the top of the most trusted professionals in Europe. So pharmacists are a huge resource for national healthcare systems which we believe should be more valued and used by legislators and governments.

Cost containment for medicines and health services is one of the main priorities for all Member States and in particular in the new Member States. Research has demonstrated that pharmacist's activities in the control of patients' medication, in advising patients on the safe and effective use of medicines, and in carrying on health promotion campaigns contribute to reducing costs for national health systems and at improving public health.

From the amount of legislation and obligations which pharmacist are asked to fulfil it is also clear that the profession provide services that are of general interest for the community. They are obliged to fulfil a number of obligations imposed by national law to ensure patient safety and adequate accessibility to medicines. All Member States have these kind of obligations. Examples are the obligations to keep sufficient medicinal products in stock or to provide night services.

This special character of the pharmacy services and the role that the profession plays in the healthcare system has been well described

and highlighted in a Resolution of 1999 by the Council of Europe, signed by all health ministers of member countries. The Council recognised not only the role of the pharmacists in achieving public health objectives but also their contribution to the financial balance of health systems.

If we look that at the pharmacist as a profession, so as a liberal profession active in the health, it is also important to underline that the ECJ in several rulings has underlined the importance of public interest considerations in the provision of professional services. In the *Wouters Case*¹, one of the key rulings in the field of professional regulations, the Court recognised that certain professional rules and regulations are inherent to a particular profession and necessary for the correct delivery of the services and therefore outside the scope of EU competition law.

In this context it is worth mentioning that another EU Institution, the European Parliament (EP), approved on 16th December 2003 a resolution on the role of liberal profession and competition rules. The EP in its resolution recognised the specificity of professional services, the importance of the professional associations, to ensure an appropriate delivery of services, the importance of maintaining appropriate regulation in professional services and the key message of putting public interest and public health before competition and Internal market issues. The Resolution the European Parliament also clearly recognised the specificity of liberal professions active in healthcare.

2. The European and the national dimension

In order to better understand the legal framework of the pharmacy sector in Europe it is necessary to make a distinction between the legislation coming from the European Union and that established at national level.

2.1 The European dimension

Essential aspects of the pharmacy framework are set out at EU level as the legislation on pharmaceutical products² and the education and training requirements for pharmacists³.

Monica Alfaro; PGEU Acting Secretary General

¹ Case C-309/99 (J.C.J. Wouters)

² Directive 2004/27 on the Community Code relating to medicinal products for human use

³ Directive 2005/36 on the recognition of professional qualifications

In relation to pharmaceutical products, EU law covers mainly the quality, safety and efficacy of medicinal products; the classification of medicines; rules on advertising of medicines and wholesale distribution.

As for training requirements, the EU legislation has harmonised the length of the study of the university title for pharmacist, the list of subjects and a minimum range of activities that pharmacists can carry out. This system establishes an automatic recognition of the title of pharmacist which allows the person holding it to work in any country of the EU.

2.2 The national dimension

The delivery and the organisation of health services is, according to the EC Treaty, a national responsibility. Therefore other fundamental aspects for the provision of pharmacy services such as the distribution of medicines, the rules governing the opening of new pharmacies (establishment rules) and the rules on the ownership of pharmacies are stipulated at national level.

Distribution of medicines

In most European countries the distribution of prescription (POM) and non-prescription medicines (NPM) is done mainly through community pharmacies. Some countries such as Switzerland, Denmark, Ireland, Latvia, Norway, Portugal and the United Kingdom have established a what is known as a "general sales list" with a number of NPM such as analgesics and cough syrups that can be sold outside pharmacies.

However, in the PGEU's view, a move aiming at dispensing certain medicines outside pharmacies and without the supervision of a highly qualified professional expert is against the principle of rational and appropriate use of medicines. Furthermore, experience shows that this move is not without consequences to public health.

This can be easily concluded by the analysis of data from those countries that have notification procedures of admissions in hospital emergency services related to the overuse or misuse of medicines.

We should keep in mind that the way you get a medicine is a key element in the perception citizens have of medicinal products. As evidence shows, overuse from easily accessible medicines is a common phenomenon that should be appropriately addressed.

As more and more effective and therefore potent medicines are reclassified from prescription-only control to non-prescription status, this will be an even more important consideration.

In addition, a limited number of European countries allow the distance selling of medicines through the internet. In a recent judgment, the DocMorris Case (11 December 2003)⁴, the ECJ has ruled that "a national prohibition on mail order sales of medicinal products available only on prescription can be justified". The court, however, allowed the sale of non-prescription medicines through the Internet. It is important to highlight that the Court agreed with the distance sale of NPM on the basis that the activities were carried out by a legally constituted pharmacy, subject to controls and public service obligations and where a pharmacist was always available to answer possible questions on the use of medicines.

Requirements for the opening of new pharmacies

All Member States have, by one means or another, criteria for the establishment of new pharmacies (criteria include geographical or population criteria, the need to obtain a service contract with an insurer in the area (the Netherlands), or a contract with a social security body (UK), etc).

These criteria have proven to be important in guaranteeing that pharmacy services and medicines are conveniently accessible to all citizens. Even in countries with a rather liberalised pharmacy system, the authorities have recognised the importance on these rules and have decided to maintain it.

For example, in the beginning of 2003, the British government decided not to follow a recommendation by the Office of Fair Trading (OFT) to sweep away this type of control. When the UK government announced its decision, it said that "Community pharmacies play a vital role, particularly in rural and poorer areas, and we will do nothing to jeopardize their position. Pharmacists are trained clinicians, not simply shopkeepers and they will have an even greater role in the NHS of the future".

Ownership structure of pharmacies

Another aspect, which is a key part of the way pharmacy is organised, is the ownership of pharmacies.

All EU Member States have looked at this aspect at a certain point in time. These analyses have, in the great majority of cases, considered and recognised the importance of the independent ownership of the individual pharmacist as a value.

In the majority European countries pharmacies must be owned by pharmacists or by companies owned by pharmacists. However, today a number of countries (Belgium, Netherlands Ireland, UK, Croatia, Check Republic, Estonia, Lithuania, Latvia, Poland and Romania) have decided to open up ownership to persons other than pharmacists.

Rules on the ownership are established by national legislation to guarantee:

- the independence of the profession from major market entities,
- that decisions are not taken solely for commercial reasons, and
- the provision of high quality pharmacy services.

For example, restrictions on doctors owning pharmacies contribute to ensuring that prescribing is based only on clinical need. Attempts made to weaken the separation of role between the doctor and the pharmacists, which are a key guarantee in the delivery on pharmaceuticals, could be a great problem, especially in some new EU Member States.

Last but not least, legislation on the ownership of pharmacies also contributes to the promotion of small and medium size enterprises which are the pillar of the European economy.

To see the practical consequences of total deregulation in the pharmacy sector, what has happened in Norway is a good example.

After strong pressure from big pharmaceutical wholesalers, the pharmacy sector, including pharmacy ownership, was liberalised from 2001. In just over a year, the number of independent pharmacies has gone from 356 to 78.

⁴ Judgment of the Court of 11 December 2003 In Case C-322/01, Deutscher Apothekerverband eV and 0800 DocMorris NV,

In addition, in Norway, there has recently been a fight between supermarkets and big pharmacy chains over the sale of some branded non-prescription medicines.

The reasons for this confrontation are of a commercial nature, as both parties want to sell branded products which are the ones more attractive to the customers.

This situation has brought the attention of the media and a bad image for the pharmacy sector. The action of market forces can lead to purely commercial decisions which disregard the public health aspects involved.

On the other hand, it is interesting to note that some countries have considered the possibility of opening up ownership rules. In the end most of these countries have decided to maintain the status quo on the basis of public health considerations.

In Europe, for example, the German Government has very recently (legislation adopted on October 2003) undertaken a reform of the health sector. The question of pharmacy ownership was widely debated. It was finally decided to maintain the previous system whereby only pharmacists can own pharmacies. This political decision was taken after a deep analysis of the experiences in other countries like Norway and in response to the demands of German citizens.

In fact, it should be noted that research across Europe shows that citizens trust and support "their local pharmacist" and highly appreciate the pharmacy profession.

It is worth highlighting the importance of the personal contact with the pharmacist. In the traditional, independent pharmacy, the pharmacist has a continuous presence facilitating the building up of a personal relationship with the patient which is very beneficial for the adequate use of medicines.

3. Recent EU trends to influence the national dimension of pharmacy systems

In the last few years we have seen different attempts by the EU institutions, mainly the European Commission, to influence the pace in the introduction of liberalising measures in different service sectors, including pharmacy services. The most important initiatives in this sense are the Directorate General for Competition revision on regulation in professional services (the Monti initiative) and the Commission proposal on services in the internal Market.

DG Competition revision of the compliance of professional rules with EU competition rules covers among other liberal professions, the pharmacists. After an independent study carried out during 2002 on regulation in the professions, and a consultation with stakeholders, the Commission concluded that there is too much regulation in the liberal professions. PGEU was very active in following the developments in relation to this initiative. However, the Commission's action in this area is rather limited as most of the rules in the pharmacy sector are established by national legislation and not by the professional bodies. Recent reports indicate that the Commission is

mainly concerned with rules limiting the advertising of pharmacy services.

On February 2004 the European Commission, put forward a proposal for a Directive for services in the Internal Market.

The proposal aims at facilitating the administrative requirements needed to provide services in another Member State by trying to fight against legal barriers to the freedom of establishment and free movement of services.

Besides establishing a list of forbidden requirements to the access to a service activity, the Directive will oblige Member States to assess the adequacy of a number of requirements to access service activities with the provisions of the Directive. Examples of these requirements are:

- quantitative or territorial restrictions,
- particular legal forms for the service provider or
- bans of having more than one establishment on the same national territory

This exercise could have some impact on national laws on business structure of pharmacies as the original Commission proposal covered all services except financial, transport and electronic communications (covered by existing community legislation) and thus included social services such as healthcare and social care, and of course pharmacy services.

Since the outset of the legislative procedure, this proposal has been subject to strong controversy and has been used by politicians to encourage a debate on what kind of European Union European citizens want in the future: an EU which is mainly a free trade-area or an EU sustained on the European social model.

After two years of work, the European Parliament adopted 16 February 2006, by 391 votes in favour, 213 against and 34 abstentions, the first-reading report on the proposed Directive. The EP has substantially modified essential aspects of the proposal as its field of application. The effective action of the different health stakeholders, including the PGEU, has lead to a wide majority (434 votes in favour; 207 against and 5 abstentions) of Members of European Parliament supporting the exclusion of health services. In addition, the coordinated action of PGEU and its members has also resulted in the clarification of the concept of health services in terms of the scope of the exclusion. The EP has adopted a new recital which clarifies which health services will be considered excluded and refers to healthcare services and pharmaceutical services provided by professionals to patients.

The modified proposal presented by the Commission on 4 April 2006 has accepted the exclusion of health services from the scope. The proposal will be now be discussed by the Council of Ministers but it is very likely that health services will remain outside the scope of the future directive.

The Member states are generally in favour of the adoption of the proposed Directive and consider it necessary to boost the European economy. The maintenance of the principle of county of origin is essential for some countries in order to make the Directive work in practice. 6 more liberal-minded Member States (UK, Spain, Netherlands, Poland, Hungary and Czech Republic) recently wrote to

the Commission to warn against any significant watering down of the text. However, regarding the exclusion of health, there is a general support among member states to exclude both private and public health services.

4. Conclusion

It is worth mentioning here that a comprehensive study entitled "Community pharmacy in Europe: Lessons from deregulation—case studies" was presented at the March 2006 PGEU General Assembly meeting.

The study, which examines pharmacy legislation and quantitative and qualitative indicators in six European countries, has been carried out by the Austrian Health Institute (OBIG) a research institute specialising in health and economic issues, based in Vienna. The authors of the study have carried out exhaustive research including assessment of national legislation through the development of a detailed questionnaire, contacts with stakeholders involved in the pharmacy sector, patient groups, national authorities and professional associations. The study outlines a comprehensive picture of the sector quantifying when possible economic and quality related aspects of the services provide to citizens.

From the study it comes out that pharmacy systems are high quality systems in all countries examined and there is also a clear recognition of the need of an adequate legal framework for the pharmacy sector, which however may differ from country to country. The study demonstrates that in the pharmacy sector the public payer (the National healthcare systems) and the private operators (in most case pharmacists) ensure effective and well-developed services throughout the national territories. Clearly, the study shows that adequate regulation is an additional guarantee to ensure good, effective, sustainable and accessible services.

As a conclusion, therefore, it should be said that that when considering any legislative initiative both at EU or national level in the area of pharmacy services, the promotion of public interest should be the first priority and the final objective.

European and National Institutions already recognise that medicines are special products, and must not be treated as ordinary consumer goods. Citizens do not usually choose the product and do not have all the relevant information and prices are controlled by the State. This leads to a special market in which conventional economic theory cannot always be strictly applied.

Mreža lekarn v Sloveniji - pregled stanja in možnosti razvoja

Pharmacy nets in Slovenia - overview of the present situation and future perspectives

Andreja Čufar

Povzetek: V skladu z Zakonom o lekarniški dejavnosti je ta opredeljena kot javna služba, ki jo lahko opravljajo javni zavodi in na podlagi koncesije zasebniki oziroma lekarnarji.

Ugotovitve študije Zasnova lekarniškega omrežja v Sloveniji kažejo, da so z lekarnami najbolj preskrbljena strnjena urbanizirana območja, najslabše pa agrarna, tradicionalno nerazvita območja Slovenije. V Sloveniji je konec leta 2003 82,8 % prebivalstva živel na območju, ki je manj kot 6 km oddaljeno od najbližje lekarne.

Konec leta 2005 je lekarniška enota v povprečju oskrbovala 7339 prebivalcev, zaposleni farmacevt pa 2562 prebivalcev. V primerjavi z drugimi državami EU je bilo v Sloveniji na 100 000 prebivalcev skoraj za 50% manj magistrov farmacije kot v povprečju v vseh državah članicah EU. Izboljšanje preskrbe z zdravili in lekarniškimi storitvami v bodoče v Sloveniji ni mogoče z odpravo geografskih in demografskih kriterijev, pač pa le z izboljšanjem vrednotenja lekarniške dejavnosti.

Ključne besede: lekarna, lekarniške storitve, magister farmacije, preskrba prebivalcev

Abstract: In Slovenia only public institutions and individual pharmacists obtained a concession may provide pharmacy services by law. According to a survey urban regions are better provided by pharmacy services (number of inhabitants per pharmacy) than agrarian and undeveloped ones. By the end of 2003, 82,8% of inhabitants lived less than 6 km away from the nearest pharmacy.

By the end of 2005 the average number of inhabitants per pharmacy was 7339 and 2562 inhabitants per pharmacist, which is nearly half of the average number of pharmacists per 100.000 inhabitants in the EU.

Abolition of geographic and demographic criteria for establishing of new pharmacies will not improve the quality of supply of pharmacy services (number of pharmacies and number of pharmacists per 100.000 inhabitants) in Slovenia, but only better evaluation of these services.

Key words: pharmacy, pharmacy services, master of pharmacy, supply

1. Zakonske podlage za opravljanje lekarniške dejavnosti v Sloveniji

Zakon o lekarniški dejavnosti opredeljuje osnovne kriterije za ustanavljanje lekarn in enot lekarn (1). Poleg teh so izgradnjo sedanje mreže lekarn kreirali tudi kriteriji, ki so bili opredeljeni v Nacionalnem programu zdravstvenega varstva »Zdravje za vse do leta 2004« (2). Kakovost preskrbe prebivalcev z zdravili in lekarniškimi storitvami je opredeljena s številom in vrsto lekarniških enot, njihovo opremljenostjo, poslovnim časom, zalogami zdravil oz. časom, potrebnim za zagotavljanje iskanega zdravila, preskrbljenostjo s farmacevtskimi strokovnimi kadri, predvsem z magistri farmacije itd. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti natančneje predpisuje pogoje za delovanje posamezne vrste lekarniške enote, kakor tudi postopek ugotavljanja teh pogojev (3).

2. Statusno pravne oblike lekarniške dejavnosti, lastništvo in vrste lekarniških enot

V skladu z 2. členom Zakona o lekarniški dejavnosti je ta opredeljena kot javna služba, ki jo lahko opravljajo javni zavodi in na podlagi koncesije zasebniki oziroma lekarnarji.

2.1. Javni zavodi

Ustanovitelji javnih zavodov so lahko občine ali mesta. Za ustanovitev morajo pridobiti mnenje Zavoda za zdravstveno zavarovanje in soglasje ministrstva, pristojnega za zdravstvo (9. člen Zakona).

Javni zavod opravlja lekarniško dejavnost v organizacijskih enotah, ki so lahko lekarne, podružnice lekarn ali priročne zaloge zdravil. Poleg tega javni zavodi lahko organizirajo galenske in analizne laboratorije.

Direktor zavoda mora imeti v primeru, ko poslovodna funkcija in funkcija vodenja strokovnega dela zavoda nista ločeni, visoko izobrazbo farmacevtske smeri (12. člen). Zakon pa določa tudi pogoje, ki jih mora izpolnjevati vodja lekarne (7. in 8. člen Zakona).

2.1.1. Zasebniki - lekarnarji

Lekarniško dejavnost lahko na podlagi zakona opravljajo tudi zasebniki, ki za to pridobijo koncesijo. Koncesijo podeljuje upravni organ občine ali mesta, v katerem bo delovala potencialna lekarna. Za podelitev koncesije mora pristojni organ najprej pridobiti mnenje Lekarniške zbornice in Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije in soglasje ministrstva, pristojnega za zdravstvo. Izhodišče za javni razpis koncesije so merila, ki jih določa plan zdravstvenega varstva Republike Slovenije (13. člen Zakona).

S podelitvijo koncesije se določi tudi območje njene veljavnosti. Zakon določa, da lahko posameznik pridobi koncesijo le za eno območje (15. člen). Delovanje izven tega območja je možno le preko podružnice (21. člen). Tudi pri zasebnih lekarnah mora vodja oziroma koncesionar izpolnjevati podobne pogoje, kot veljajo za vodje lekarn v javnih zavodih (7. in 8. člen Zakona).

Medtem ko je pri lekarnarjih lastništvo pogojeno s tem, da ima lastnik-koncesionar farmacevtsko izobrazbo, to za javne zavode ne velja, saj so tam lastniki občine oziroma mesta. V obeh primerih pa mora vodja lekarne imeti farmacevtsko izobrazbo.

2.1.2. Podružnice lekarn

Tudi delovanje podružnic ureja Zakon o lekarniški dejavnosti, in sicer v členih od 21. – 23. Podružnico lahko organizirata javni zavod ali lekarnar. Pogoj za njeno ustanovitev je ugotovljena potreba za izdajo zdravil v kraju, kjer ni lekarne. Če se v kraju, kjer deluje lekarniška podružnica, ustanovi javni zavod ali podeli koncesija, se mora podružnica zapreti (1).

V praksi so se v preteklem obdobju lekarniške podružnice ustanovljale v skladu z določili Nacionalnega plana zdravstvenega varstva v krajih, kjer deluje osnovna zdravstvena dejavnost in je število prebivalcev manjše od 5000.

2.1.3. Priročne zaloge zdravil

Priročno zalogo zdravil lahko lekarna organizirana v zdravstvenem domu, njegovi dislocirani enoti ali pri zasebnem zdravniku, vendar le, če v kraju, kjer je organizirana zdravstvena služba, ni lekarne ali njene podružnice. Drugače pa velja za zaloge zdravil v socialnovarstvenih zavodih ali drugih zavodih, ki opravljajo zdravstvene storitve za svoje varovance. Ti imajo lahko priročno zalogo zdravil ne glede na razdaljo do najbližje lekarne. Dovoljenje za priročno zalogo zdravil izda za zdravstvo pristojen občinski upravni organ, ki mora pred tem pridobiti mnenje Lekarniške zbornice Slovenije (24. člen Zakona).

2.1.4. Bolnišnične lekarne

Bolnišnične lekarne organizirajo bolnišnice z namenom preskrbe z zdravili in drugimi pomožnimi sredstvi, ki se uporabljajo za zdravljenje in nego hospitaliziranih oseb. Podobno kot pri javnih zavodih tudi pri bolnišničnih lekarnah lastništvo lekarne ni pogojeno s farmacevtsko izobrazbo, medtem ko mora vodja bolnišnične lekarne izpolnjevati enake pogoje kot vodja javne lekarne.

2.2. Opremljenost lekarn

Strokovno-tehnično ureditev lekarniških enot (prostori, oprema, dokumentacija), strokovne delavce in postopke ugotavljanja izpolnjevanja pogojev (verifikacija) natančneje določa Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti.

Glede na določila novega, v letošnjem letu objavljenega pravilnika, mora biti prostor za pripravo in izdajo zdravil skupaj s prostorom za shranjevanje zdravil (oficina in materialka) v lekarni velik najmanj 40 m². Površina drugih lekarniških prostorov ni predpisana, pravilnik pa določa, da skupna površina lekarne z največ dvema izdajnima mestoma mora znašati vsaj 70 m², če pa je število izdajnih mest večje, mora biti večja tudi skupna površina lekarne (9. člen Pravilnika). Podružnica lekarne lahko opravlja manjši obseg del, čemur je prilagojena tudi vrsta in površina prostorov, vendar pa skupna površina prostorov lekarniške podružnice ne sme biti manjša od 34 m² (10. člen Pravilnika) (3).

Poleg prostora je bistvena za poslovanje lekarn tudi oprema. Pravilnik v Prilogi I opredeljuje minimalno potrebno opremo za lekarno, podružnico lekarne in bolnišnično lekarno. Lekarna mora obvezno imeti tudi strokovno literaturo in predpise, kot to določa Lekarniška zbornica Slovenije (22. člen Pravilnika).

Nenazadnje je sestavni del sistema zagotavljanja kakovosti pri opravljanju lekarniške dejavnosti tudi dokumentacija (23. člen Pravilnika).

Ugotavljanje, ali sta prostor in oprema primerna za opravljanje lekarniške dejavnosti, je v pristojnosti ministra, pristojnega za zdravstvo (31., 32. in 33. člen Pravilnika).

2.3. Poslovni čas in neprekinjena preskrba z zdravili

Lekarne morajo poslovati najmanj 40 ur na teden. Poslovni čas lekarne je treba prilagoditi krajevnim potrebam po preskrbi z zdravili, zato se ta določi v sodelovanju z občino. Za poslovni čas morajo lekarnarji dobiti potrditev pristojnih mestnih oziroma občinskih upravnih organov, pri zavodih pa poslovni čas določi ustanovitelj - torej tudi občina ali mesto (27. člen Zakona). Lekarne, ki zaradi ekonomskih (ali kadrovskih) razlogov ne morejo poslovati od jutra do večera, tako običajno svoj poslovni čas prilagodijo urniku dela ambulantne splošne oz. družinske medicine v kraju.

Ko je lekarna zaprta, mora biti lekarniška dejavnost organizirana tako, da je na širšem območju vedno zagotovljena neprekinjena preskrba z zdravili, in sicer z organizacijo dežurstva ali v obliki stalne pripravljenosti v nočnem času oziroma ob nedeljah in praznikih (28. člen Zakona) (1). Način in obseg zagotavljanja neprekinjene preskrbe z zdravili določa Zavod za zdravstveno zavarovanje, ki v skladu z določili splošnega in področnega dogovora zagotavlja tudi sredstva za plačilo dežurstva oz. stalne pripravljenosti.

Da bi bila zagotovljena nemotena preskrba z zdravili, morajo imeti lekarne ustrezne zaloge. V skladu z novim Pravilnikom o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti mora lekarna imeti na zalogi ali v roku, dogovorjenim med Ministrstvom, pristojnim za zdravje (v nadaljnjem besedilu: ministrstvo), Lekarniško zbornico Slovenije in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije, priskrbeti potrebne

količine in vrste zdravil ter medicinskih pripomočkov. Potrebne zaloge določi lekarna, pri čemer se upoštevajo zdravila in medicinski pripomočki, ki jih zdravniki na njenem območju predpisujejo. Pri določanju primernih zalog so lekarne samostojne, kot izhodišče za odločitev pa morajo upoštevati zdravila, ki jih predpisujejo zdravniki na njenem območju (19. člen Pravilnika)(3).

2.4. Farmacevtski strokovni kadri

V lekarniški dejavnosti opravljajo strokovno delo naslednji farmacevtski strokovni delavci (29. člen Zakona):

- specialisti, magistri ali doktorji farmacevtske znanosti,
- diplomirani inženirji farmacije oziroma diplomirani farmacevti (v nadaljevanju magistri farmacije),
- inženirji farmacije oziroma višji farmacevtski tehniki,
- farmacevtski tehniki.

Samostojno lahko izdajajo zdravila magistri farmacije z opravljenim strokovnim izpitom (34. člen Zakona o lekarniški dejavnosti), na osnovi dopolnitve zakona o lekarniški dejavnosti iz leta 1999 pa tudi inženirji farmacije, ki pa ne smejo pripravljati in izdajati zdravil, ki vsebujejo mamila(1).

Natančneje določa pooblaščen osebe za izdajo zdravil Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (2003) (4). 46. člen Pravilnika tako določa, da lahko zdravila, ki se izdajajo na poseben zdravniški recept, posebno naročilnico ali obnovljivi zdravniški recept, izdaja le magister farmacije z opravljenim strokovnim izpitom. Pooblaščen osebi za izdajanje zdravila na recept sta tako magister farmacije kot tudi inženir farmacije, ki ima opravljen strokovni izpit. To pa seveda pomeni, da mora lekarna, ki ima odpiralni čas daljši od 40 ur na teden, nujno zaposlovati večje število magistror farmacije.

Zdravila brez recepta, ki se smejo izdajati le v lekarnah, lahko izdajajo magister farmacije, inženir farmacije z opravljenim strokovnim izpitom kakor tudi farmacevtski tehnik z opravljenim strokovnim izpitom, vendar le pod nadzorom pooblaščen osebe za samostojno izdajanje zdravil.

Zdravila brez recepta z dovoljenjem za izdajanje v lekarnah in specializiranih prodajalnah pa lahko poleg magistror farmacije in inženirjev farmacije samostojno izdajajo tudi farmacevtski tehniki, ki imajo opravljen strokovni izpit.

3. Zasnova lekarniškega omrežja v Sloveniji 2003 – povzetki in ugotovitve študije Geografskega inštituta Antona Melnika

3.1. Izhodišča

Z namenom nadaljnjega zagotavljanja enakomernega razvoja lekarniških storitev v Sloveniji je Lekarniška zbornica Slovenije že leta 2001 pri Geografskem inštitutu Antona Melnika naročila izdelavo analize mreže lekarn v Sloveniji. Analiza je bila leta 2003 s strani istega inštituta posodobljena in kot taka posredovana na Ministrstvo

za zdravje z namenom, da se po izreku veljavnosti Nacionalnega programa zdravstvenega varstva Zdravje za vse do leta 2004 mreža lekarn uzakoni in tako jasno določi tudi v bodoče. Izdelana analiza zajema vse obstoječe lokacije lekarn, kot tudi potencialne, ob upoštevanju obstoječih demografskih in geografskih kriterijev še možne nove lokacije lekarn.

Analiza mreže lekarn Slovenije je na osnovi prostorske analize lokacije dejavnosti (lekarne, podružnice lekarne, priročne zaloge zdravil), gravitacije prebivalstva ter gostote in dostopnosti mreže oblikovala predloge za nove lokacije. Izdelan je bil tudi kartografski prikaz.

3.2. Kriteriji za mrežo lekarn

Kriteriji za analizo obstoječe lekarniške mreže in potencialne nove lokacije so bili povzeti po dokumentu »Kriteriji za javno lekarniško mrežo do leta 2000«, ki ga je sprejel UO Lekarniške zbornice Slovenije v letu 1995 in potrdil leta 2001. Gre za podrobnejše kriterije, na osnovi katerih je Upravni odbor Lekarniške zbornice Slovenije oblikoval svoja mnenja k podeljevanju koncesij in zajemajo tako kriterije, opredeljene v Zakonu o lekarniški dejavnosti kot tudi tiste, opredeljene v Nacionalnem planu zdravstvenega varstva. Kriteriji (povzeto in skrajšano, v obsegu, ki je bil pomemben za pričujočo analizo) so naslednji:

- optimalna velikost gravitacijskega zaledja za lekarno je 7000 prebivalcev;
- lekarna se ustanovi v občini, kjer je organizirana osnovna zdravstvena dejavnost z najmanj vsakodnevno prisotnostjo vsaj enega zdravnika v splošni ambulanti ali v občini, ki predstavlja največji delež prebivalstva;
- nova lekarna se ustanovi za preskrbo vsaj 5000 prebivalcev;
- lekarno lahko ustanovi tudi občina z manj kot 5000 prebivalci, če vanjo gravitira še del prebivalstva iz sosedstva;
- pri zdraviliških krajih se upošteva tudi zdraviliške goste (365 nočitev = 1 prebivalec);
- v naselju z že obstoječo lekarno se ustanovi novo lekarno le, če število prebivalstva na obstoječo lekarno presega 7000, presežek pa ni manjši od 5000 prebivalcev; pod pogojem, da število prebivalcev na farmacevta ne preseže ciljnega normativa 2755;
- podružnica lekarne se ustanovi na območju, ki ima lahko manj kot 5000 prebivalcev, če je vsaj 6 km oddaljeno od najbližje lekarne in ima organizirano osnovno zdravstveno dejavnost z vsakodnevno prisotnostjo zdravnika;
- priročna zaloga zdravil se organizira v manjših naseljih (območjih) z organizirano zdravstveno dejavnostjo, ki so vsaj 10 km oddaljena od najbližje lekarne;
- lekarna s 4 ali več zaposlenimi farmacevti se šteje kot dve lekarniški enoti⁵.

Analiza je zajela lekarniško mrežo po statistično opredeljenih naseljih. Pri lekarnah (v primeru Ljubljane tudi podružnicah) v istem naselju je bilo upoštevano skupno (isto) gravitacijsko zaledje. Območij lekarn znotraj istega naselja analiza ni zajela, saj bi to terjalo drugačen metodološki pristop (podatki, opredelitev gravitacije in zaledja, manjše prostorske enote merjenja, kot je naselje). Mrežo lekarn v Sloveniji, prikazano v študiji, tako sestavljajo lekarne (optimalna velikost gravitacijskega območja lekarne je 7000 prebivalcev, minimalna 5000; zagotovljena mora biti osnovna

⁵ Upoštevanje tega kriterija daje bistveno drugačno sliko o preskrbljenosti z lekarniški storitvami. Glede na dejstvo, da tega kriterija Zakon o lekarniški dejavnosti in nacionalni plan zdravstvenega varstva ne opredeljujeta, poleg tega pa je zanj značilno, da se pogosto in nenadzorovano spreminja, ga v nadaljevanju razprave o razvoju mreže lekarn v Sloveniji ne upoštevamo.

zdravstvena dejavnost; v kraju, kjer sta dve lekarni ali več, oddaljenost nove lekarne od obstoječe mora znašati vsaj 400 m cestne razdalje; lekarna s štirimi ali več zaposlenimi farmacevti se statistično obravnava kot dve lekarniški enoti), podružnice lekarn (število prebivalcev je lahko manjše od 5000, dnevno zagotovljena osnovna zdravstvena dejavnost, lokacija mora biti najmanj 6 km oddaljena od najbližje lekarne ali podružnice) in priročne zaloge zdravil (demografska velikost območja ni pomembna, pomembna je oddaljenost - vsaj 10 km od najbližje lekarne ali podružnice; namenjena je zagotavljanju lekarniških storitev odročnim in prometno slabše povezanim območjem).

Gravitacijska območja so bila opredeljena po naslednjih principih:

- območje občine z eno lekarno (ali lokacijo lekarn v istem naselju) večinoma sodi v isto gravitacijsko območje;
- prebivalstvo občin brez lekarne gravitira v najbolj dostopno lekarno, to je ponavadi lokacija v središču upravne enote;
- k nekaterim gravitacijskim območjem sodijo tudi bližnji deli sosednjih občin, ki sicer imajo lekarno;
- gravitacijska območja znotraj občin z več lokacijami lekarn (lekarne v več naseljih) so bila opredeljena glede na gravitacijsko območje centralnih naselij nižjega ranga.

3.3. Preskrbljenost z lekarnami konec leta 2003

V Sloveniji je v začetku leta 2003 57 lekarn, ki so po prej navedeni metodologiji štejele za dve lekarniški enoti, imelo več kot štiri farmacevte. Mreža je tako v celoti obsegala 328 lekarniških enot. Vštete so že delujoče lekarne in tiste, za katere je bilo izdano pozitivno mnenje s strani Lekarniške zbornice Slovenije.

Lekarno ali podružnico lekarne je imelo 177 naselij, od tega 45 več kot eno oziroma več kot eno lekarniško enoto. 39 podružnic lekarn je bilo razporejenih po 38 naseljih, dve podružnici sta samo v naselju Ljubljana.

Lekarno (ali več lekarn) je imelo 148 občin, brez nje jih je 45.

V Sloveniji je bilo v začetku leta 2003 17 priročnih zalog zdravil. Priročne zaloge zdravil z izjemo tiste v Ljubljani oskrbujejo manjša prometno odročnejša območja.

Vsi tipi lekarn so prisotni samo v naselju Ljubljana.

Preskrbljenost območij z lekarniški storitvami najbolje predstavimo s številom prebivalstva na lekarniško enoto. Z lekarnami najbolje preskrbljena so strnjena urbanizirana območja, medtem ko najslabšo preskrbljenost na širšem prostorskem nivoju izkazujejo agrarna, tradicionalno nerazvita območja severovzhodne Slovenije (Slovenske gorice), planotast kraški svet južne in jugozahodne Slovenije ter večji deli obmejnih območij s Hrvaško. V slednjih je število prebivalcev na lekarno v povprečju za enkrat večje kot v najbolj preskrbljenih področjih (6). V tabeli 1 so prikazani podatki o številu prebivalcev na lekarniško enoto po upravnih enotah, ki so bile v letu izdelave študije najslabše oziroma najbolj preskrbljene z lekarnami.

Osnovni zaključki analize preskrbljenosti so:

- najbolj preskrbljena so strnjena urbanizirana območja;
- najslabšo preskrbljenost na širšem prostorskem nivoju izkazujejo agrarna, tradicionalno nerazvita območja severovzhodne Slovenije (predvsem Slovenske gorice), planotast kraški svet južne in jugozahodne Slovenije ter večji deli obmejnih območij s Hrvaško;
- nekatera sicer dobro preskrbljena območja kažejo velike kakovostne razlike v preskrbljenosti na lokalnem nivoju – v Slovenski Istri so lekarne izrazito zgoščene v obalnem pasu;
- med slovenskimi centralnimi naselji podobnega ranga je, zlasti v vzhodni Sloveniji, precejšnja neusklajenost glede preskrbljenosti z lekarnami.

3.4. Oddaljenost območij krajevnih skupnosti od najbližje lekarne v začetku leta 2003

Analiza oddaljenosti od najbližje lekarne je upoštevala kriterije za lokacijo podružnične lekarne (najmanj 6 km) in priročne zaloge zdravil (najmanj 10 km).

Tabela 1: Pet najslabše in najboljše preskrbljenih upravnih enot z lekarnami v Sloveniji glede na število prebivalcev na lekarniško enoto v letu 2003

Najslabše preskrbljene		Najboljše preskrbljene	
Upravna enota	Število prebivalcev na lekarno	Upravna enota	Število prebivalcev na lekarno
Ribnica	13.295	Piran	4.187
Logatec	11.220	Sevnica	4.330
Pesnica	9.966	Trbovlje	4.428
Litija	9.661	Sežana	4.549
Ljutomer	9.201	Črnomelj	4.581

Opombe: Podatki o številu prebivalcev na lekarniško enoto zajemajo le podatke o dejanskem številu lekarn in podružnic lekarn in ne zajemajo kriterija upoštevanja lekarniške enote s štirimi ali več farmacevti za dve lekarniški enoti.

VIR: Analiza Geografskega inštituta Antona Melika (2003) (5)

Tabela 2: Pet najslabše in najboljše preskrbljenih upravnih enot z lekarnami v Sloveniji glede na delež prebivalcev, ki so 6 km ali več oddaljeni od najbližje lekarniške enote v letu 2003

Najslabše preskrbljene		Najbolj preskrbljene	
Upravna enota	Delež prebivalcev, živečih najmanj 6 km od lekarne (%)	Upravna enota	Delež prebivalcev, živečih najmanj 6 km od lekarne (%)
Lenart	50,5	Hrastnik	0,4
Pesnica	49,1	Celje	0,7
Ormož	48,9	Maribor	1,7
Litija	48,8	Trbovlje	1,8
Sežana	43,1	Velenje	2,2

VIR: Analiza Geografskega inštituta Antona Melika (2003) (5)

V Sloveniji je 82,8 % prebivalstva živel v območju, ki je manj kot 6 km oddaljeno od najbližje lekarne, 11,1 % v območju 6,0 do 9,9 km in 6,1 v območju oddaljenem 10,0 ali več km. Približno šestina prebivalstva je več kot 6 km oddaljena od najbližje lekarne ali podružnice. Tabela 2 prikazuje upravne enote, kjer je najvišji oz. najnižji delež prebivalstva oddaljen 6 km ali več od najbližje lekarniške enote (brez priročne zaloge zdravil).

Glede oddaljenosti prebivalstva od najbližje lekarniške enote študija navaja naslednje zaključke:

- oddaljenost od najbližje lekarne je najmanjša v strnjeno urbaniziranih območjih;
- območja z nizkim številom lekarn se v veliki meri pokrivajo z območji, kjer je velik del prebivalstva več kot 6 km oddaljen od najbližje lekarne; gre predvsem za predele večje geomorfološke razgibanosti terena, drobnonaselbinske in hribovske poselitve;
- demografsko ogrožena območja (priloga 10) so izrazito oddaljena od lekarn, podobno kot velja za ostale centralne dejavnosti.

Tabela 3: Možne nove lokacije lekarn (L) ali lekarniških podružnic (P) po naseljih (pogoj je zagotovljena osnovna zdravstvena dejavnost), Slovenija 2003

Ime	Opis	Občina	Upravna enota	Statistična regija	Zdr. regija	Tip lek.	Število preb.	Kriterij oddaljenosti ***	Kriterij zdravstvena služba ***
Loče	del občine	Slovenske Konjice	Slovenske Konjice	Savinjska	Celje	P	4121	1	1
Vitanje*	občina	Vitanje	Slovenske Konjice	Savinjska	Celje	P	2341	1	1
Gračiče	del občine	Koper	Koper	Obalnokr.	Koper	P	3261	1	ni podatka
Šmarje*	del občine	Koper	Koper	Obalnokr.	Koper	P	3459	1	ni podatka
Naklo**	občina	Naklo	Kranj	Gorenjska	Kranj	L	6584	1	ni podatka
Pragersko	del občine	Slovenska Bistrica	Slovenska Bistrica	Podravska	Maribor	L	5913	1	1
Mirna Peč	občina	Mirna Peč	Novo mesto	Dolenjska	Novo mesto	P	2745	1	ni podatka

* v obeh naseljih je že priročna zaloga zdravil

** v gravitacijsko zaledje bi sodila še naselja Križe, Sebenje in Žiganja vas iz občine Trzič (skupaj 1690 prebivalcev)

*** 1 – izpolnjuje kriterij

VIR: Analiza Geografskega inštituta Antona Melika (2003) (5)

TABELA 5: Število lekarn in število prebivalcev na lekarno v Sloveniji v letih 1996 – 2005 (7, 8)

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Javni zavodi ^c	159	165	164	167	173	176	179	183	188	199
Stopnje rasti v %	-	3,8	-0,6	1,8	3,6	1,7	1,7	2,2	2,7	0,5
Zasebne lekarne ^a	48	54	56	60	69	72	73	76	81	84
Stopnje rasti v %	-	12,5	3,7	7,1	15	4,3	1,4	4,1	6,6	3,7
Skupaj	207	219	220	227	242	248	252	259	269	273
Stopnje rasti v %	-	5,8	0,5	3,2	6,6	2,5	1,6	2,8	3,9	1,5
Število prebivalcev na lekarno ^b	9.599	9.064	8.992	8.757	8.223	8.040	7.917	7.714	7.424	7.339

Opombe: ^a V številu so zajete tudi podružnice.

^b Število prebivalcev ob koncu leta.

^c V številu so zajete lekarne in lekarniške podružnice javnih lekarniških zavodov ter javne lekarne bolnišnic

VIR PODATKOV: Inštitut za varovanje zdravja, Statistični urad Republike Slovenije, LZS

3.5. Predlogi za dopolnitve mreže lekarn

Kriteriji za opredelitev novih možnih lokacij so bili naslednji:

- občina z več kot 5000 prebivalci, ki nima lekarne, prebivalstvo pa ni izrazito gravitacijsko vezano na nobeno že obstoječo lekarno;
- občina s 4500 do 5000 prebivalci, ki nima lekarne, je pa del strnjenege urbano-suburbanega območja z močno dnevno migracijo zaposlenih;
- zaokrožena gravitacijska območja (občina, več občin, skupina krajevnih skupnosti) s 3000 do 5000 prebivalci, ki je več kot 6 km oddaljena od najbližje lekarne;
- zaokrožena gravitacijska območja (občina, več občin, skupina krajevnih skupnosti) z 2000 do 3000 prebivalci, ki je več kot 10 km oddaljena od najbližje lekarne;
- lokacije na območjih z majhnim številom lekarn;
- lokacije na območjih z veliko oddaljenostjo prebivalstva od najbližje lekarne;
- nove lokacije ne smejo bistveno zmanjšati gravitacijskega zaledja že obstoječih lekarn;
- potreben kriterij za lokacijo je tudi stalno prisotna osnovna zdravstvena dejavnost.

Tabela 4: Možne nove lokacije priročnih zalog, Slovenija 2003

Črni Vrh (v domu ostarelih občanov)	občina Idrija
Kočevska Reka	občina Kočevje
Predgrad	občina Kočevje
Fara	občina Kostel

VIR: Analiza Geografskega inštituta Antona Melika (2003) (5)

Podružnici v Zrečah in na Igu bi bilo mogoče spremeniti v lekarni, saj gre v obeh primerih za občini z več kot 5000 prebivalci in prisotno osnovno zdravstveno dejavnostjo.

4. Osnovni podatki o lekarniški dejavnosti v Sloveniji 31. 12. 2005

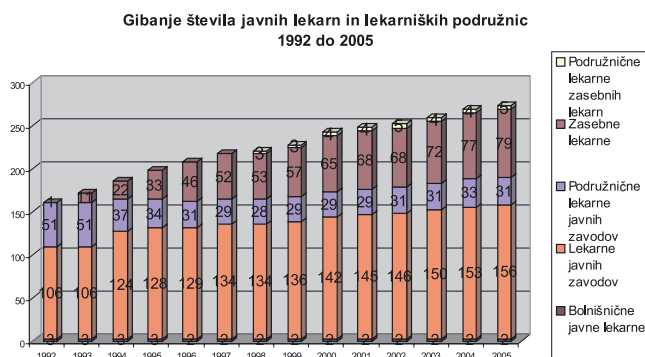
Javno lekarniško službo je 31. 12. 2005 opravljalo 24 javnih lekarniških zavodov s 156 lekarnami in 31 lekarniški podružnicami, 79 zasebnih lekarn s 5 lekarniški podružnicami ter 2 bolnišnični lekarni, ki opravljata tudi javno lekarniško službo, skupaj 273 lekarniških enot. Število lekarniških enot se je v primerjavi z letom 2004 povečalo za 4 enote. Lekarniška enota je v povprečju oskrbovala 7339 prebivalcev.

4.1. Preskrbljenost z lekarnami konec leta 2005

V tabeli 5 prikazujemo podatke o gibanju števila lekarn in števila prebivalcev na lekarno po letih, v diagramih 1 in 2 pa so podatki prikazani še grafično.

Diagram 1 prikazuje gibanje števila lekarniških enot javnih lekarn po vrsti in lastništvu. Iz diagrama je razvidno, da je po letu 1992 naraščalo število lekarn tako v javnih zavodih kot pri lekarnarjih. Število lekarniških podružnic javnih lekarniških zavodov se je v letih 1993, 1994 in 1995 precej zmanjšalo, in sicer predvsem na račun njihovega preoblikovanja v lekarne. Lekarnarji so pričeli z organizacijo lekarniških podružnic leta 1998. Organizacija lekarniške podružnice je zaenkrat edina legalna pot, po kateri lahko lekarnar pridobi več kot eno lekarniško enoto, saj se v skladu z zakonom koncesija za opravljanje lekarniške dejavnosti lahko podeli le za eno območje. Lekarnarju se namreč koncesija odvzame, če pridobi koncesijo za drugo območje (18. člen Zakona).

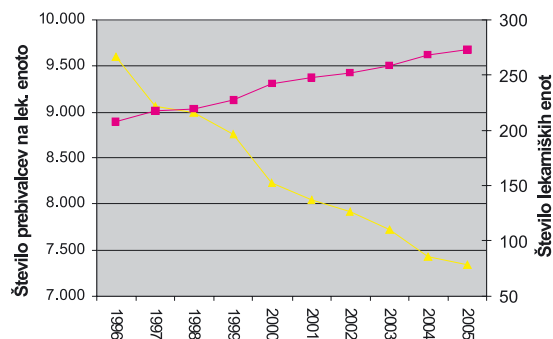
Diagram 1: Gibanje števila lekarniških enot v Sloveniji po vrsti enote v obdobju 1992 – 2005



VIR PODATKOV: LZS

Preskrbljenost prebivalcev z zdravili in lekarniškimi storitvami pa je še bolj razvidna iz diagrama 2, ki prikazuje tudi gibanje števila prebivalcev na lekarniško enoto.

Diagram 2: Gibanje števila prebivalcev na lekarniško enoto v Sloveniji (lekarnе in lekarniške podružnice) glede na število lekarniških enot od leta 1996 do leta 2005



VIR PODATKOV: LZS

Demografski in geografski kriteriji, ki so se v Sloveniji upoštevali vse od uveljavitve Zakona o lekarniški dejavnosti leta 1992 dalje, tako nikakor niso zaviralno vplivali na širitev mreže lekarn. Ugotavljamo lahko celo nasprotno: nove lekarnе so se odpirale v krajih in na lokacijah, ki so izpolnjevali postavljene kriterije, pri čemer je bila gospodarska uspešnost novih lekarn drugotnega pomena. Lekarnе so se odpirale tudi v tržno manj zanimivih krajih, ki pa so izkazovali potrebo po lekarniških storitvah (npr. v krajih, kjer je delovala osnovna zdravstvena služba). Na dinamiko odpiranja novih lekarn v Sloveniji je mnogo bolj kot tržni interes javnih zavodov in koncesionarjev vplivalo ustanavljanje novih občin. Skrb za organizacijo zdravstvene dejavnosti na primarnem nivoju, ki jo je Zakon o lokalni samoupravi

poveril občinam, so številne občine izkoristile tudi za krepitev pripadnosti lokalni skupnosti s tem, da so vzpodbujale ustanavljanje novih lekarn in odpiranje zdravniških in zobozdravniških ambulant.

Po usmeritvah in merilih za oblikovanje mreže javne zdravstvene službe, sprejetih v okviru Nacionalnega programa zdravstvenega varstva Republike Slovenije (NPZV) v letu 2000, naj bi se do leta 2004 lekarna organizirala v povprečju na 7000 prebivalcev in najmanj na 5000 prebivalcev. Podatki kažejo, da se temu cilju v povprečju postopno približujemo, pri čemer pa se posamezna geografska področja glede na povprečje števila prebivalcev na lekarno pomembno razlikujejo, kar je razvidno iz zgoraj predstavljene študije geografskega inštituta Antona Melnika »Zasnova lekarniškega omrežja v Sloveniji«. Glede na ugotovitve te študije in predloge za razširitev mreže lekarn smo lahko ob koncu leta 2005 ugotovili, da se je lekarna ustanovila v Naklem, lekarniške podružnice v Ankaranu, Ločah, Mirni Peči in tudi v Pragerskem, čeprav so tam izpolnjeni pogoji za lekarno. Na novo so bile ustanovljene priročne zaloge zdravil v Predgradu in Fari. Lekarniška podružnica Zreče se je preoblikovala v lekarno, s strani Lekarniške zbornice pa je bilo izdano tudi soglasje za vključitev lekarnе Ig v mrežo lekarn.

Zaskrbljujoče je dejstvo, da sta se v letu 2005 ob soglasju Ministrstva za zdravje zaprli dve lekarni, in sicer lekarna na Dobrovi in lekarna v Šentjurju pri Celju, namesto tega je bilo s strani pristojnih občinskih organov izdano soglasje za organizacijo lekarniške podružnice. V obeh primerih je bilo dovoljenje za organizacijo lekarniške podružnice izdano koncesionarju, ki že ima koncesijo za določeno lokacijo.

4.2. Preskrbljenost s kadri

Na področju kadrov naj bi se po usmeritvah in merilih za oblikovanje mreže javne zdravstvene službe, sprejetih v okviru Nacionalnega programa zdravstvenega varstva Republike Slovenije (NPZV) v letu 2000, število magistrov farmacije v lekarniški dejavnosti do leta 2004 postopoma povečevalo. Tako bi naj v letu 2004 prišlo 2.755 prebivalcev na enega magistra farmacije (2). To pomeni, da bi moralo biti v Sloveniji leta 2004 v lekarnah zaposlenih okrog 726 magistrov farmacije, če upoštevamo za prebivalstvo številko dva milijona.

Število nezdravstvenih delavcev v lekarnah naj bi se zmanjšalo na račun zaostrenih standardov, nacionalni program pa predvideva še enega specialista farmakoinformatike na 65.000 prebivalcev za preskrbo z zdravili iz sredstev javnih financ in za preskrbo prebivalstva z zdravili, medicinskimi pripomočki in drugimi izdelki iz tržnega dela poslovanja.

V javni lekarniški službi je bilo 31.12. 2005 zaposlenih 1619,5 delavcev, od tega 1572,5 redno in 47 pogodbeno. V javnih zavodih je bilo zaposlenih 1372, v zasebnih lekarnah pa 247,5 delavcev.

Po stanju 31.12. 2005 je bilo v javni lekarniški službi zaposlenih 1232,5 strokovnih farmacevtskih delavcev, od tega 782 farmacevtov (skupaj z magistri znanosti, specialisti in pogodbeno zaposlenimi).

Zaposleni farmacevt je v povprečju oskrboval 2562 prebivalcev (ob upoštevanju 2.003.584 prebivalcev po stanju 09. 2005 - Statistični urad RS).

Za ugotavljanje kakovosti preskrbe z lekarniškimi storitvami je potrebno posebej ovrednotiti preskrbljenost z magistri farmacije kot nosilci dejavnosti.

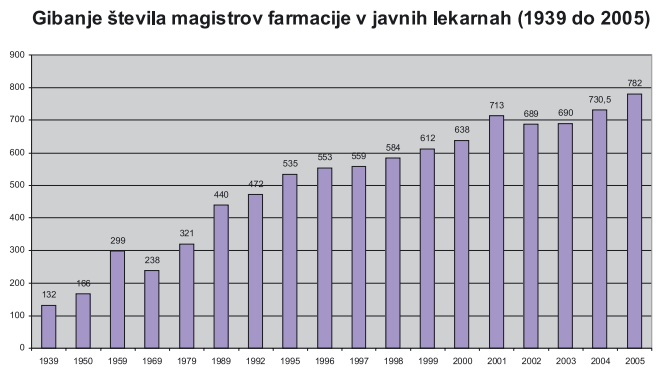
TABELA 6: Farmacevtski strokovni delavci v javnih lekarnah v Sloveniji v obdobju 1939 - 2005

Farmacevtski strokovni delavci v javnih lekarnah							
LETO	dr.sci.	magistri	specialisti	mag.farm.	inž.far.	farm.tehniki.	VSI FARMACEVTSKI KADRI
1939				132	-	-	132
1950				166	-	74	166
1959				299	-	153	299
1969				238	-	244	238
1979				321	-	371	321
1989				440	42	405	440
1992				472	37	365	472
1995		10	32	493	35	360	535
1996		9	35	509	31	366	553
1997		9	38	512	34	387	559
1998		9	37	538	28	389	584
1999		8	37	567	25	389	612
2000		7	40	591	25	387	638
2001		6	42	665	26	404	713
2002		10	41	638	22	412	689
2003		9,5	43,5	637	23	412	690
2004		9,5	45,5	675,5	20,5	426,5	730,5
2005	1	11	48,5	721,5	20,5	430	782

VIR PODATKOV: LZS

Število magistrov farmacije se je v javnih lekarnah v Sloveniji v zadnjih letih povečevalo z dinamiko okoli 50 dodatnih magistrov farmacije na leto, kar je razvidno iz diagrama 3.

Diagram 3: Gibanje števila magistrov farmacije v javnih lekarnah v Sloveniji od 1939 do 2005



VIR PODATKOV: LZS

Število magistrov farmacije v javnih lekarnah narašča, pri čemer lahko opazimo pomembno razliko med javnimi zavodi in zasebnimi lekarnami, kar je prikazano v tabeli 7.

V letu 2002 so tako zasebne lekarne zaposlovale 19,3 % vseh magistrov farmacije, leta 1998 pa le 13,3 %. Če primerjamo leti 2002 in 1998, ugotovimo, da se je število magistrov farmacije v zasebnih lekarnah povečalo za 79 %, medtem ko se je število zasebnih lekarn v tem obdobju povečalo le za 21,4 %. To torej pomeni, da delo v zasebnih lekarnah ne temelji le na delu koncesionarja, temveč ta zaposluje tudi vedno več magistrov farmacije, kar potrjujejo tudi podatki v tabeli 8 o številu magistrov farmacije na lekarno. Še vedno pa javni zavodi zaposlujejo v povprečju več magistrov farmacije kot zasebne lekarne. (6)

Tabela 8: Število magistrov farmacije na lekarno v Sloveniji v obdobju 1998 – 2002 (6)

Leto	Vse lekarne	Javni zavodi	Zasebne lekarne
1998	2,53	2,94	1,32
1999	2,57	2,96	1,5
2000	2,59	3,02	1,51
2001	2,59	3,02	1,54
2002	2,73	3,11	1,82

VIR PODATKOV: Inštitut za varovanje zdravja, LZS

TABELA7: Število magistrov farmacije v javnih lekarnah v Sloveniji v obdobju 1998 do 2002 glede na lastništvo (6)

Leto	Vsi	Stopnje rasti v %	V javnih zavodih			V zasebnih lekarnah		
			Število	Stopnje rasti v %	Delež vseh v %	Število	Stopnje rasti v %	Delež vseh v %
1998	556	-	482	-	86,7	74	-	13,3
1999	584	5	494	2,5	84,6	90	21,6	15,4
2000	627	7,4	523	5,9	83,4	104	15,6	16,6
2001	643	2,5	532	1,7	82,7	111	6,7	17,3
2002	689	7,1	556	4,5	80,7	133	19,8	19,3

VIR PODATKOV: Inštitut za varovanje zdravja, LZS

Tabela 9: Farmacevtski strokovni delavci v bolnišničnih lekarnah v Sloveniji v obdobju 1990 - 2005

Farmacevtski strokovni delavci v bolnišničnih lekarnah						
leto	dr. sci.	specialisti in magistri	mag.farm.	višji tehniki	farm. tehniki	VSI FARMACEVTSKI KADRI
1990		39	78	17	82	216
1995		16	37	15	83	151
1996		19	40	17	92	168
1997		19	37	14	94	164
1998		20	32,5	12	93	157,5
1999		21,5	36	10	96	163,5
2000		21,5	33,5	10	99	164
2001		22	33,5	8,5	97	161
2002		23	30,5	8,5	100	162
2003		24	31,5	6,5	107	169
2004		26	34	6,5	109	175,5
2005		26	34	5,5	116	181,5

VIR PODATKOV: LZS

V bolnišničnih lekarnah je bilo na dan 31.12. 2005 zaposlenih 181,5 strokovnih farmacevtskih delavcev.

Gibanje števila magistrov farmacije v bolnišničnih lekarnah prikazuje diagram 4.

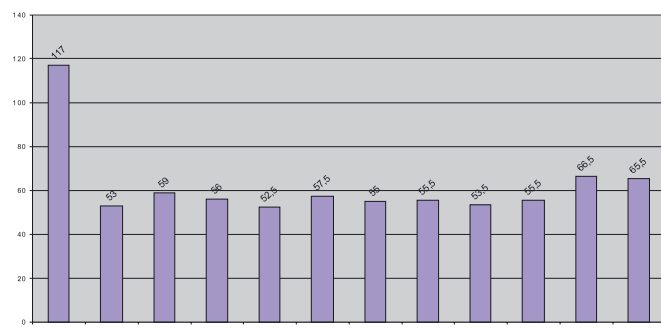
Iz diagrama je razvidno, da je problematika preskrbljenosti z magistri farmacije v bolnišnicah še bistveno bolj pereča kot v javnih lekarnah. V bolnišnicah bi bilo najprej potrebno nadomestiti izpad tega kadra, do katerega je prišlo po letu 1991. Ključni razlog, zaradi katerega tega problema v vseh teh letih ni bilo mogoče rešiti, je neustrezno vrednotenje magistra farmacije v zdravstvu.

Na farmacevta v bolnišnični lekarni je v povprečju prišlo 5281 primerov zdravljenih bolnikov.⁹

V primerjavi z drugimi državami EU je bilo v Sloveniji na 100 000 prebivalcev skoraj za 50% manj magistrov farmacije kot v povprečju v vseh državah članicah EU, kar je razvidno iz tabele 10.

Diagram 4: Gibanje števila magistrov farmacije v bolnišničnih lekarnah v Sloveniji od 1990 do 2005

Magistri farmacije v bolnišničnih lekarnah (1990 - 2005)



VIR PODATKOV: LZS

TABELA 10: Medicinsko osebje na 100 000 prebivalcev v izbranih evropskih državah

Država	Poraba zdravil na osebo (US \$)	Medicinsko osebje na 100 000 prebivalcev			
		zdravniki	zobozdravniki	farmacevti	medicinske sestre
Avstrija	>300	308,27	47,77	55,88	583,12
Belgija	>300	413,70	68,27	144,78	1075,11
Francija	>300	328,37	68,62	102,18	672,45
Nemčija	>300	358,40	76,77	58,27	930,43
Švica	>300	336,31	48,80	63,38	778,94
Danska	200 - 300	283,52	85,63	50,14	937,37
Finska	200 - 300	307,28	92,62	147,99	2178,73
Italija	200 - 300	567,20	57,36	104,88	296,15
Luksemburg	200 - 300	248,80	64,31	68,48	756,44
Nizozemska	200 - 300	322,18	47,60	18,75	1320,98
Norveška	200 - 300	469,61	114,94	33,39	1996,19
Portugalska	200 - 300	317,94	37,73	78,06	378,67
Švedska	200 - 300	310,87	152,12	67,41	831,10
UK	200 - 300	163,93	39,83	58,21	497,20
Grčija	100 - 200	434,07	114,36	69,15	256,51
Irska	100 - 200	249,25	53,16	77,07	1701,63
Španija	100 - 200	328,80	40,98	78,73	372,20
Češka	100 - 200	336,86	64,81	49,25	919,81
Madžarska	100 - 200	361,42	57,83	48,93	286,20
Slovenija	100 - 200	215,25	60,42	34,96	693,12
Bolgarija	20 - 100	336,91	82,96	12,48	461,95
Hrvaška	20 - 100	238,26	67,88	48,89	505,71
Estonija	20 - 100	322,36	74,13	59,37	632,52
Latvija	20 - 100	320,35	53,86		518,11
Litva	20 - 100	379,75	66,19	59,40	758,12
Makedonija	20 - 100	219,85	55,72	15,35	515,36
Poljska	20 - 100	226,43	34,30	52,33	526,73
Slovaška	20 - 100	323,16	47,81	41,57	747,68
Povprečje - članice		338,26	72,63	75,84	924,02
% SLO glede na povprečje EU		64%	83%	46%	75%
Povprečje– nove članice*		310,70	57,42	49,40	635,29
% SLO glede na povprečje novih članic		69%	105%	71%	109%
Povprečje - skupaj		329,07	67,56	67,79	827,77
% SLO glede na povprečje članic		65%	89%	52%	84%
SLO 2005 (782 vseh mag. farm.)				39,03	

* Nove članice od 2004 brez Cipra in Malte

VIR PODATKOV: Health for all database, WHO Regional Office for Europe, 2000 ali več, LZS

5. Perspektive razvoja mreže lekarn v Sloveniji

5.1. Preskrbljenost z lekarnami

Preskrbljenost z lekarnami v Sloveniji v bodoče je bistveno odvisna od nadaljnega obstoja geografskih in demografskih kriterijev. V skladu z Lizbonsko strategijo se v okviru EU pojavljajo številni pritiski po deregulaciji reguliranih dejavnosti, med katerimi je lekarniška dejavnost zelo pogosto tarča napadov. Glede na dejstvo, da obstaja čedalje več dokazov, da deregulacija lekarniške dejavnosti ne daje pričakovanih rezultatov izboljšanja kakovosti preskrbe z zdravili (boljša dostopnost, nižje cene,...), pričakujemo, da bo naša država obdržala kriterije za mrežo lekarn tudi v bodoče. Spreminjanje obstoječih kriterijev z namenom povečevanja števila lekarn bi Slovenijo tudi po številu prebivalcev na lekarno približalo drugim članicam EU. Ob tem pa je potrebno posebej poudariti, da je povečevanje števila lekarn povezano tudi z večjimi stroški, zato se bo mreža lekarn v Sloveniji lahko zgostila le ob pogoju, da se bo tudi vrednotenje lekarniške dejavnosti v Sloveniji približalo vrednotenju te dejavnosti v drugih državah EU.

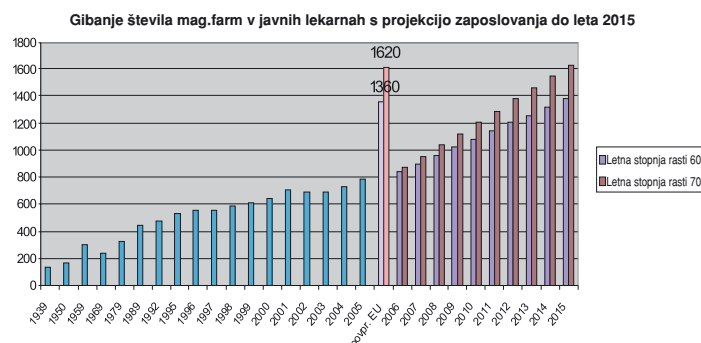
5.2. Preskrbljenost z magistri farmacije

Če bi želeli v Sloveniji glede števila magistrov farmacije na 100 000 prebivalcev do leta 2015 doseči povprečje v EU, bi morali rasti, ki smo ji priča zadnja leta, še nekoliko povečati (na okoli 60 mag. farm./leto). Preračunano na Slovenijo bi namreč povprečje držav članic EU dosegli, če bi imeli 1360 magistrov farmacije. Za ugotavljanje kakovosti preskrbljenosti z magistri farmacije je potrebno upoštevati tudi posebnosti posamezne države, zato bi bilo ciljne vrednosti za Slovenijo smiselno naravnati na povprečje v državah, ki so nam podobne glede sistema zdravstvenega varstva in splošnih družbenih značilnosti. Če v skladu s tem v izračun povprečnega števila magistrov farmacije upoštevamo le stare članice EU brez skandinavskih držav in Nizozemske ter brez novih članic, bi za doseg njihovega povprečja do leta 2015 v Sloveniji potrebovali 1620 magistrov farmacije ob hipotetičnem številu prebivalcev 2.000.000. Skandinavske države so zaradi geografskih in demografskih posebnosti (neenakomerna poseljenost dežele s koncentracijo prebivalstva v mestih in zelo redko naseljenimi odročnimi področji, kjer ni niti zdravstvene niti lekarniške službe) razvile drugačen sistem lekarniške dejavnosti. Zanj so značilne večje lekarne, ki poleg magistrov farmacije za izdajanje zdravil zaposlujejo tudi posebej za to delo izšolan nižji profil kadrov, t.i. »pharmacy assistants«. Podobne zakonitosti veljajo tudi za Nizozemsko.

Ob upoštevanju podatkov Fakultete za farmacijo o letnem številu novih diplomantov so taki cilji realno dosegljivi, vključno z nadomeščanjem upokojenih farmacevtov. Za doseganje ustrezne preskrbljenosti z magistri farmacije v Sloveniji tako ni potrebno iskati rešitev z uvozom teh strokovnjakov iz tujine. Želeno stopnjo izboljšanja preskrbljenosti lahko dosežemo, če se zagotovi ustrezen sistem vrednotenja dela magistrov farmacije in vrednotenja lekarniške dejavnosti, ki bo omogočal zaposlovanje dodatnih kadrov (in potencialno širitev mreže lekarn). Za kakovost preskrbljenosti prebivalcev bi bila taka rešitev najbolj primerna, saj je pri delu z bolniki poznavanje kulturnih in socialnih značilnosti okolja, v katerem se storitve izvajajo, ključnega pomena.

Predvidena projekcija gibanja števila magistrov farmacije je prikazana v diagramu 5. Pri izdelavi projekcije zaposlovanja je potrebno upoštevati tudi upokojitve, ki spodnjem diagramu niso zajete. Pri načrtovanju dinamike zaposlovanja je smiselno upoštevati zmerno rast števila magistrov farmacije (cca 60/leto), saj bi hitra rast v kratkem časovnem obdobju lahko povzročila motnjo in delovanje dejavnosti, njenem financiranju, zaradi velikih nihanj v potrebah trga delovne sile (najprej veliko, nato malo) pa bi bile negativne tudi posledice na sistem izobraževanja.

Diagram5: Gibanje števila magistrov farmacije v javnih lekarnah v Sloveniji s projekcijo zaposlovanja do leta 2015



Pri načrtovanju potrebnega števila magistrov farmacije v zdravstvu v Sloveniji do leta 2015 pa je potrebno upoštevati tudi potrebe bolnišničnih lekarn oz. bolnišnic.

Literatura:

1. Zakon o lekarniški dejavnosti, Uradno prečiščeno besedilo, Uradni list RS 36/2004
2. Nacionalni program zdravstvenega varstva »Zdravje za vse do leta 2004«, Uradni list RS 49/2000
3. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti, Uradni list RS 39/2006
4. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, Uradni list RS 59/2003
5. Upoštevanje tega kriterija daje bistveno drugačno sliko o preskrbljenosti z lekarniškimi storitvami. Glede na dejstvo, da tega kriterija zakon o lekarniški dejavnosti in nacionalni plan zdravstvenega varstva ne opredeljujeta, poleg tega pa je zanj značilno, da se pogosto in nenadzorovano spreminja, ga v nadaljevanju razprave o razvoju mreže lekarn v Sloveniji ne upoštevamo.
6. Zasnova lekarniškega omrežja v Sloveniji, Geografski inštitut Antona Melnika, študija, izdelana po naročilu Lekarniške zbornice Slovenije, Ljubljana 2003
7. Ovin R, Festič M, Kranfogel Šlebinger M, Narodnogospodarske posledice financiranja lekarniške dejavnosti v Sloveniji, IEDP EPF Maribor, študija, izdelana po naročilu Lekarniške zbornice Slovenije, Maribor, januar 2004
8. Podatki LZS
9. Poročilo o delu Lekarniške zbornice Slovenije; gradivo za 20. redno zasedanje skupščine LZS, Ljubljana, april 2006

Regulativa, organizacija in vodenje v lekarnah

Regulation, organization and management of pharmacies

Milan Pukšič

Povzetek: Javne službe, med katere sodi tudi lekarniška dejavnost, se urejajo na podlagi meril, ki jih določa zakonodaja. Ugotavljamo, da trenutno nimamo pravnih podlag za vzpostavitev lekarniške mreže, niti se ta, ko so še veljala, s strani pristojnih (občin) niso izvrševala v skladu z Zakonom o zdravstveni dejavnosti. Trenutno stanje pa je kljub temu, zaradi zavedanja udeležencev ter samega velikega pomena lekarniške mreže, dokaj urejeno. Prikazana je pomembnost strateškega načrtovanja. Snovanje poslanstev, vizij, smotrov in jasnih ciljev ter izpeljanih strategij je izrednega pomena za delovanje profitnih in neprofitnih organizacij.

Ključne besede: lekarniška mreža, javna služba, interesi udeležencev, protislovja, poslovni uspeh, poslovno načrtovanje, stroškovna učinkovitost.

Abstract: Pharmacy business as a part of public services is regulated according to the rules and regulations which represent foundations for establishing the pharmacy network. At the moment we do not have valid legal bases for establishing the pharmacy network nor were these legal bases obeyed while still valid by the local communities, according to Health Services Act. Regardless, present situation is far from critical mostly due to a highly responsible attitude of the pharmacies and high importance of the pharmacy network for public health. In this paper we try to demonstrate the importance of strategic planning. Pursuing missions, visions, clearly stated goals and realisation of strategies is of crucial importance for the functioning of profitable and non-profitable organisations.

Key words: pharmacy network, public service, interest of participants, contradictions, business success, business planning, cost-effectiveness.

1. Lekarniška dejavnost - javna služba

Javne službe, med katere sodi tudi lekarniška dejavnost, ki jo izvajajo javni zavodi in zasebniki koncesionariji, so organizirane v sisteme, imenovane mreže. V splošnem velja, da lahko pri načrtovanju in spremljanju teh mrež zaupamo občutkom ali pa zanje izdelamo merila, ki merijo procese, povezane z njihovim delovanjem (1).

Zakon o zdravstveni dejavnosti (ZZDej-UPB1) v 4. členu navaja, da se merila za postavitev zdravstvenih mrež določijo s planom zdravstvenega varstva Republike Slovenije (2). Lekarniško mrežo, zdravstveno službo na primarni ravni, določa in postavlja občina. Ena sama občina v Republiki Sloveniji je leta 1994 upoštevala to zakonsko določbo.

Ureditev lekarniških mrež je s pravnega vidika torej popolnoma neurejena, neregulirana. Nacionalnemu programu zdravstvenega varstva »Zdravje za vse do leta 2004«, Uradni list RS 49/2000 (3), ki je postavljajal merila za oblikovanje mrež, je prenehala veljavnost. Občine, pristojne za izvajanje določb ZZDej, ki govorijo o oblikovanju zdravstvenih mrež na primarni ravni, svojih obveznosti ne izvajajo.

Vpleteni udeleženci (Ministrstvo za zdravje, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, občine, Lekarniška zbornica Slovenije, javni zavodi, koncesionariji) v tem trenutku delujejo po načelu upoštevanja neformalnih oziroma pravno neveljavnih pravil.

2. Interesi udeležencev

Lekarniško dejavnost, dvoživko, znotraj katere se izvaja javna zdravstvena služba in rastoči delež tržne dejavnosti, ni preprosto regulirati.

Interesov imenovanih in neimenovanih udeležencev je veliko. V posameznih primerih so interesi udeležencev podobni, celo identični, ponekod komplementarni, nemalokrat nasprotujoči. Ključni dejavnik pa je strateški interes države, resornega ministra. Ta bo moral sprejeti odločitve ali želi še naprej regulirati lekarniško dejavnost, ali jo želi okrepiti ali oslabiliti znotraj zdravstva, ali jo želi prepustiti trgu, ali mogoče želi doseči oboje, pa pri tem išče način, kako bi s postopno, kontrolirano deregulacijo izvedel prehod, morebiti tudi pravno preoblikovanje. Dilem je torej veliko, odločitve pa strokovno zahtevna. Mogoče je potrebno le družbeno soglasje o tem, kolikšen obseg javnih sredstev si ob današnji stopnji produktivnosti lahko privoščimo za zdravstvo.

Natančno izmerjeni procesi v lekarniški dejavnosti in takoj znani učinki določenih sprememb, so lahko dobra podlaga za odločanje. Tudi bodoče strateške odločitve v zdravstvu morajo temeljiti na (farmako)ekonomskih študijah. Deficit celovitih (farmako)ekonomskih študij slabi kvaliteto odločanje. Zaradi tega poteka odločanje prepogosto po drugih kriterijih ali celo brez njih. Zakaj ustreznih analitičnih podlag za odločanje ne nastane dovolj, zgovorno kažejo interesi tistih, ki želijo, da se razmere (dovolj hitro) ne uredijo. Šele ob enako transparentnem in ovrednotenem prikazu vseh zdravstvenih izvajalcev, bi bilo možno enakovredno in dovolj strokovno sprejemati strateške odločitve, med katere zagotovo sodijo dileme bodočega izvajanja in vrednotenja lekarniške dejavnosti. Holistični pristopi bi med različnimi izvajalci v zdravstvu vzpostavili preglednost tako nad kvaliteto, kakor nad ceno opravljenih storitev. Iz tako preglednih in primerljivih podatkov bi bilo odločanje neprimerno lažje. "Si duo faciunt idem, non est idem!" Kakovost iznad obveznih standardov v nobeni stroki ni omejena!

3. Protislovja, nasprotja

Javni interes oziroma osnovni namen je uveljavljati javne koristi na področju zdravstva, ne ustvarjati dobička. Velika finančna učinkovitost na tem področju je v našem prostoru še vedno prej sramota kot uspeh. S tem nikakor ni rečeno, da v zdravstvu ni več treba skrbeti za dobro gospodarjenje. Toda tega cilja, dokler smo na področju javnega zdravstva, ne moremo uveljavljati s čistimi tržnimi načeli.

Povsem nekaj drugega je zdravstvena ustanova, organizacija, ki deluje po podjetniških načelih. Taka ustanova mora biti seveda tudi finančno uspešna, če naj sploh obstane. Poslovni uspeh mora biti vodilo, zraven gospodarnosti in racionalnosti, kljub predstavljenim nasprotjem, tudi na področju javnih služb.

4. Poslovni uspeh organizacije in strateško obvladovanje stroškov

Poslovni uspeh profitne organizacije je temeljni pogoj (cilj) za obstoj in razvoj poslovne osebe.

- Poslovni uspeh kot ekonomska vrлина: **biti poslovno agresiven (tekmovalen)**
- Poslovni uspeh kot moralna vrлина: **biti poslovno etičen (pošten)**
- Poslovni uspeh kot poslovna nagrada: **izid poslovne ustvarjalnosti lastnikov, poslovođnikov in ostalih zaposlenih**

5. Poslovno strateško načrtovanje

Poslovno strateško načrtovanje je temeljni pogoj za obstoj in razvoj poslovne osebe.

Poslanstvo

Temeljno poslanstvo vsake organizacije je, da zagotavlja dobrine in storitve, prispeva k nacionalni gospodarski rasti in konkurenčnosti. Poslanstvo je za organizacije ključnega pomena, saj z njim izražajo svojo dolgoročno usmeritev.

Vizija

Jasna vizija nakazuje iz poslanstva izpeljane razvojne smeri. Videti moramo potencialne načine in možnosti uresničevanja vizije.

Strateški cilji (smotri) in izbrane strategije zanje

Izbrane oblike, metode, modeli, strategije, po katerih bomo uresničevali vizijo in poslanstvo. Nujna je medsebojna skladnost smotrov in vseh ostalih ciljev.

Obstoj in razvoj poslovne osebe



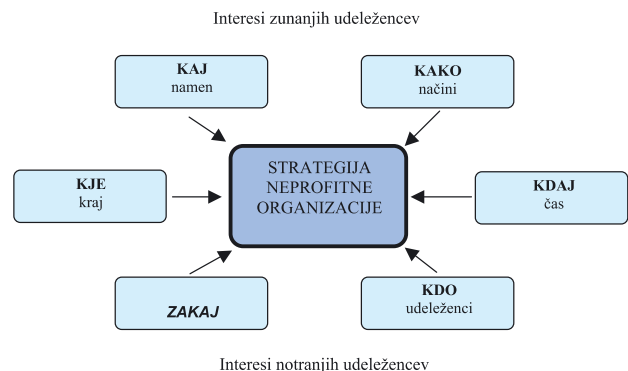
Vrednost poslovne osebe je vsota diskontiranih bodočih poslovnih koristi (dobiček, čisti denarni tok).

Kot dober primer lahko služi temeljni procesni model (4) /Hinterburger, 1996/, ki se prične s cilji programske enote. Ti morajo biti skladni s smotri in standardi uspešnosti organizacije, merljivi, zadovoljivi in podani v tolerančnem pasu, navedena pa naj bo tudi najnižja vrednost, pod katero je ogrožen obstoj organizacije.

Po omenjenem modelu je vsebina strateškega načrta programske enote lahko naslednja:

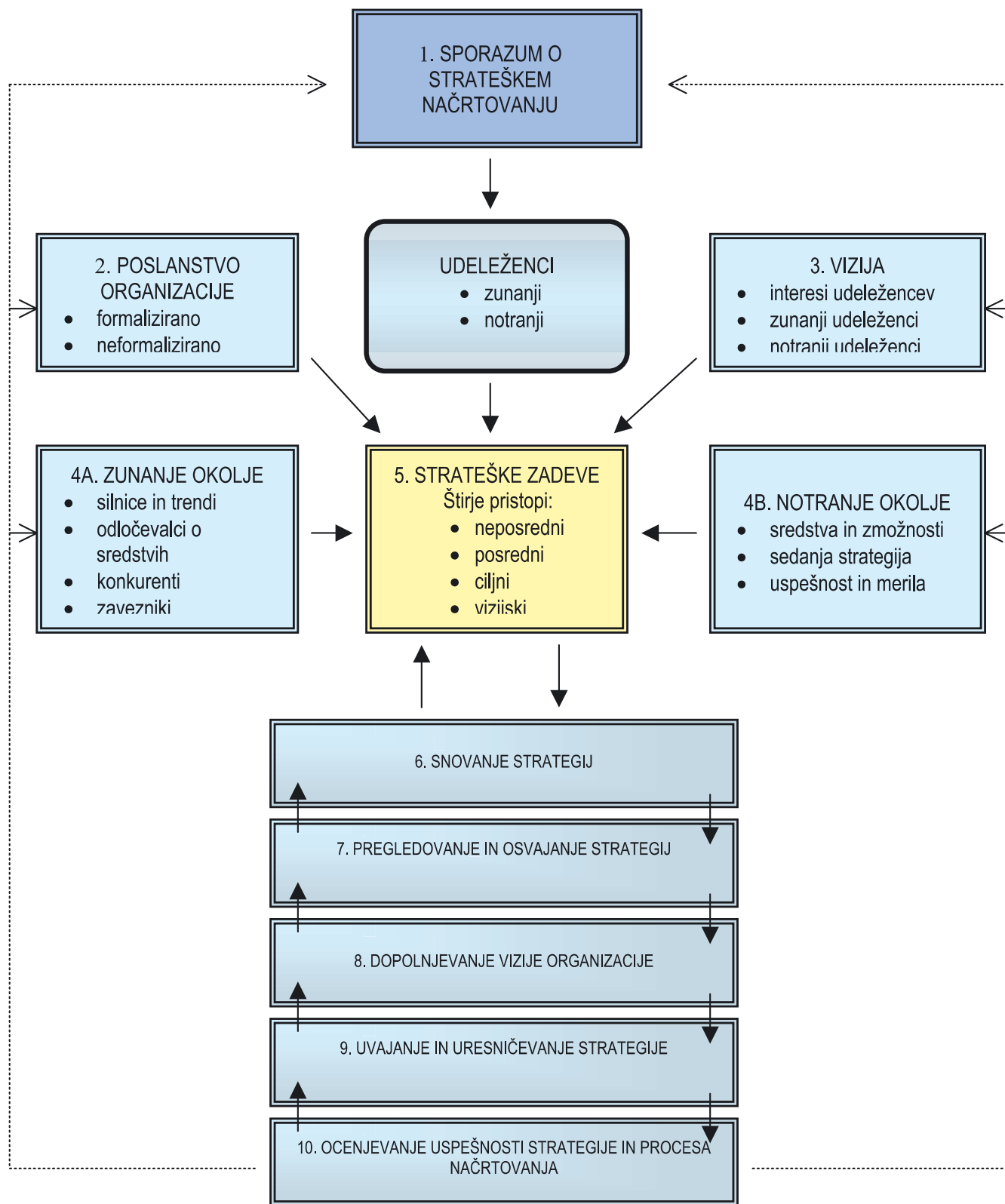
- poslovni povzetek
- strateški izhodiščni položaj: analiza konkurentov in organizacije, sedanje temeljne zmožnosti in tehnološki razvoj, sedanja privlačnost tržišča, konkurenčne prednosti organizacije
- strateški cilji: naloga programske enote, bodoče dejavnosti na tržišču, bodoče konkurenčne prednosti, strategije, pričakovani izidi
- načrti dejavnosti: načrt trženja, raziskav in razvoja, proizvodnje, organiziranja
- potrebna sredstva
- alternativni načrti
- finančno-gospodarska ocena strateškega načrta
- strateška evalvacija
- priporočila

Strategija na ravni organizacije obsega snovanje in izvajanje celovite zamisli, ki omogoča organizaciji, da v tekmovanju s konkurenti doseže zastavljene cilje; taktika obsega smernice, ki zadevajo programske in druge enote ter funkcije organizacije.



Strategija na ravni organizacije, Hinterburger H., 1996

Konkreten model, ki je namenjen predvsem neprofitnim organizacijam, pa je izdelal Bryson (5). Model zajema naslednje korake: sporazum o izdelavi strateškega načrta organizacije, opredelitev poslanstva, snovanje vizije, analiziranje zunanjih in notranjih okolij, opredeljevanje strateških zadev, snovanje strategij, pregledovanje in osvajanje strategij, dopolnjevanje vizije, uvajanje in uresničevanje strategij, ocenjevanje uspešnosti izbrane strategije in procesa načrtovanja.



Strateško načrtovanje v neprofitni organizaciji, Bryson J.M., 1995

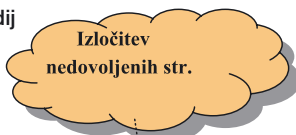
6. Reaktivno in proaktivno obvladovanje stroškov

ODHODKI SO STROŠKI, KI BREMENIJO PRIHODKE IN ZMANJŠUJEJO POSLOVNI IZID



Reaktivni način obvladovanja stroškov

- Teze: Uporaba znanih analitskih orodij**
 - Stroški so vselej posledica človekovih potreb
Stroški so vselej posledica odločitev oziroma ravnanj v podjetju in/ali zunaj njega
 - Stroški so vselej posledica potroškov in nabavnih cen potroškov
- Predpostavke za obvladovanje stroškov:**
 - Potrebno je omejiti človekovne potrebe, ki povzročajo stroške (etična norma: *"človek si ne more vsega dovoliti, kar bi si sicer lahko"*)
 - Potrebno je **vnapij opredeliti dovoljene stroške** oziroma odločitve o dovoljenih stroških.
- Proučitev in odprava nedovoljenih stroškov:**
 - Za kakšne stroške gre?**
 - izvirni stroški; izvedeni stroški
 - stalni stroški; spremenljivi stroški
 - poslovni stroški; neposlovni stroški
 - Koliko stroškov je nastalo?**
 - želeni oziroma dovoljeni stroški,
 - uresničeni obvladljivi in neobvladljivi stroški,
 - odmiki med obvladljivimi in neobvladljivimi stroški
 - Kje so stroški nastali?**
 - stroški v proizvodnji, stroški zunaj proizvodnje
 - stroški v nabavi, prodaji, proizvodnji, financiranju, druge
 - Kdaj so stroški nastali?**
 - stroški lani, stroški letos, stroški med letom
 - stroški v seriji, stroški pri individualnem naročilu, stroški druge
 - Kdo je stroške povzročil?**
 - povzročitelj stroškov v podjetju
 - povzročitelj stroškov zunaj podjetja
 - Zakaj je stroške povzročil?**
 - zahtevana tehnologija dela; instalirane zmogljivosti
 - uresničitev delovnega procesa (stroški delovnega procesa = $\Sigma P \times C_p$; ločeno: neposredni in spremenljivi stroški)



- g. Odpraviti je treba nedovoljene stroške?
 - Kdo** mora sprejeti in uresničiti poslovne ukrepe?
 - Zakaj** mora sprejeti in uresničiti poslovne ukrepe?
 - Kje** je treba uresničiti poslovne ukrepe?
 - Kdaj** je treba uresničiti poslovne ukrepe?
 - Kako** je treba uresničiti poslovne ukrepe?

T
e
r
a
p
i
j
a

Proaktivni način obvladovanja stroškov



- Teza: Uporaba (delno) znanih analitskih orodij**
Detto reaktivni način obvladovanja stroškov pod 1a, 1b in 1c
- Predpostavke za obvladovanje stroškov:**
Detto reaktivni način obvladovanja stroškov pod 2a in 2b
- Napoved dovoljenih stroškov:**
 - Kakšne stroške napovedujemo?**
Kaj je predmet napovedovanja?
 - izvirni stroški, izvedeni stroški
 - stalni stroški, spremenljivi stroški
 - Koliko stroškov bo povzročenih?**
Kolika je velikost napovedanih stroškov?
 - dovoljeni stroški
 - Kje bodo stroški povzročeni?**
Kje se bodo napovedani stroški nahajali?
 - v proizvodnji dejavnosti
 - v neproizvodni dejavnosti
 - Kdaj bodo stroški povzročeni?**
Kdaj se bodo napovedani stroški pojavili?
 - znotraj enega leta
 - v posameznih letih
 - Kdo bo povzročitelj stroškov?**
Kdo bo povzročil napovedane stroške?
 - v podjetju
 - zunaj podjetja
 - Zakaj bodo stroški povzročeni?**
Zakaj bo povzročil napovedane stroške?
 - uresničitev delovnega procesa
 - vzdrževanje instaliranih zmogljivosti
 - zastoji (čakanje na "sestavne dele", počitek, nepotrebne poti, ...)

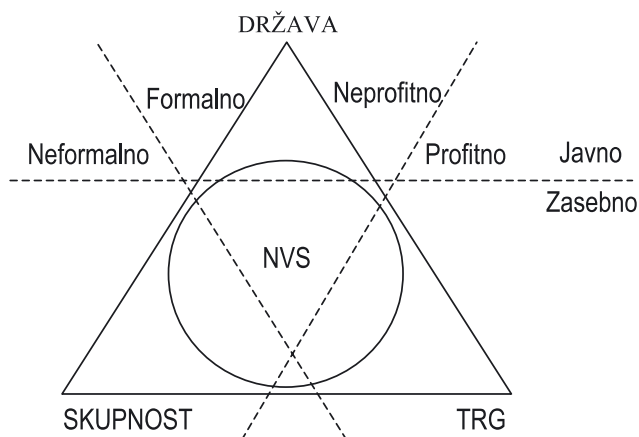
7. Značilnosti neprofitnih organizacij

Neprofitne organizacije so skupni pojem za javno upravo, za družbene dejavnosti in za prostovoljne organizacije, ki poslujejo brez dobička, ali pa z njim. Če do njega pride, se z njim ne razpolaga, ampak se vlaga nazaj v dejavnost organizacije in služi, kot sredstvo za razširitev dejavnosti, ali pa za dvig kvalitete storitev (6).

Tako je neprofitna organizacija ciljno orientiran, socialen, odprt, dinamičen in sestavljen sistem. Njen cilj je zadovoljevati potrebe različnih interesnih skupin s proizvodi in storitvami. Ustvarjeni »dobiček« (presežek prihodkov nad odhodki) smejo lekarniški zavodi nameniti za razširitev, rast in izboljšanje kakovosti storitev in dobrin (50%) in za plače zaposlenih (50%). Na ta način je bilo v lekarniških zavodih dovoljeno (ob soglasju ustanoviteljev) popravljati slabo ocenitev kadrov iz kolektivne pogodbe.

Nova »plačna zakonodaja« prinaša precejšnje spremembe, pa tudi ustanovitelji, lastniki poskušajo z namerami, da bi zraven lastniških pridobili še premoženjske pravice.

Teoretično je koncept pluralizma blaginje najprej razvil N.Johnson (7). Razdelal ga je V.A. Pestoff s svojim blaginjskim trikotnikom, s katerim postavlja posamezne sektorje v medsebojni odnos in sicer tako, da ga sestavljajo v posameznih kotih država, trg in skupnost. Javni sektor pokriva prostor države, profitni prostor trga in neformalni prostor skupnosti. Na sredini trikotnika je neprofitno - prostovoljski sektor, vendar ne zaradi prevladujočega položaja v sistemu blaginje, temveč zaradi svoje mešane narave.



Blaginjski trikotnik, V.A.Pestoff, 1991

Evers A. in Winterberger H. (8) s soavtorji pa sta razvila koncept mešane blaginje, v katerem pozornost usmerjata na odnose in medsebojno učinkovanje sektorjev ter mešanje različnih načel in delovanja (varnost, pravičnost, izbira, svoboda, altruizem, solidarnost), različnih alokacijskih mehanizmov (trg, prisilna moč države), različnih tipov dela (zaposlenost, samozaposlenost, prostovoljno delo). Menita, da je neprofitno prostovoljski sektor najbolj mešan in v tem smislu najbolj inovativen in integrativen sektor in, da vsebuje različne vrste organizacij (prostovoljske, skupine za samopomoč, kooperativne, samozaposlovalne), ki se pojavljajo na različnih točkah trikotnika; nekatere so po svojem delovanju bližje javnim servisom, druge so bolj usmerjene na trg, tretje pa so bližje neformalnim oblikam delovanja.

8.Javni sektor

Javni sektor je zbir vseh javnih organizacij, ki opravljajo gospodarske javne službe in družbene dejavnosti. Javna organizacija je institucija, ki opravlja dejavnosti javnih služb. Te dejavnosti opravljajo tako v gospodarstvu kot negospodarstvu. Javne organizacije so vse pravno urejene in se pojavljajo v različnih statusno pravnih oblikah. To so predvsem javni zavodi, zavodi s pravico javnosti, javni gospodarski zavodi, javna podjetja in organizacije v sistemu državne uprave. Javne organizacije niso nujno organizirane kot neprofitne, zato ne gre enačiti pojma javni in neprofitni. Javni pojem zajema vse profitne in neprofitne organizacije, ki jih je ustanovila država ali ima le-ta nanje odločujoč vpliv. V pojem neprofitne organizacije pa lahko vključimo ne le državne javne službe, ampak tudi mnoge organizacije iz zasebne sfere.

9.Javni interes

Javni interes, ki je prvotnega pomena v tem sektorju pomeni način zadovoljevanja družbenih potreb, ki so spoznane kot individualne potrebe vsakega člana družbe in za katere večina priznava, da jih lahko najbolj racionalno zagotavlja država. Vlada oblikuje javne ekonomske politike zaradi relativne redkosti dobrin in storitev s ciljem usmerjanja alokacije resursov, povečevanja stabilnosti v alokativnem in distribucijskem procesu ter s splošnim namenom boljšega zadovoljevanja človekovih potreb. Vladni sektor tako:

- zagotavlja storitve in dobrine, ki jih privatni trgi nimajo interesa ali možnosti
- prepove blago, kjer bi bil velik profit in negativni učinki (narkotiki)
- prepove uporabo določenih produkcijskih tvorcev (otroško delo)
- omeji ali nadomesti uporabo določenih tehnologij (ekološko škodljivih)
- spodbuja tehnološki napredek s financiranjem temeljnih raziskav omogoča uporabo resursov, ki bi sicer ostali nezaposleni (javna dela).

Da bi lahko tudi zasebni sektor prevzel svoj del odgovornosti v preskrbi kolektivnih dobrin in storitev, je nujno potrebna ustrezna zakonska ureditev. Ker je bila v letih 1945 do 1990 v veliki meri tradicija privatnih organizacij pretrgana, ravnotežja med javnim in zasebnim sektorjem ni mogoče doseči le s tem, da zakonodaja dovoli, da zasebni sektor opravlja te storitve, temveč tudi s tem, da mu zagotovi čim bolj enakopravno obravnavanje in s tem omogoči, da se sploh razvije.

10.Organiziranost neprofitnih organizacij

Znanja o managementu neprofitnih organizacij so specializirana sestavina znanj o managementu nasploh, zato je racionalno privzemati vsa splošna znanja o managementu ter jim dodajati znanja, ki zadevajo posebnosti neprofitnih organizacij. Značilnosti neprofitne organizacije imajo korenine v vrednotah in interesih pomembnih udeležencev, ki morejo in hočejo pomembneje vplivati na naravnost in delovanje neprofitne organizacije. O managementu teh skupin so raziskovalci naredili že mnogo raziskav in dokazali, da se vendarle iz vseh raznolikosti lahko v njih najde tudi nekaj skupnih lastnosti.

Neprofitne organizacije ne opravljajo storitev kar tako; obstajajo zato, da prinašajo spremembe posameznikom in družbi. Pri tem si želimo končnega porabnika, ki ne bo le uporabnik, ampak bo tudi sam ukrepal in deloval. Neprofitni organizaciji so storitve sredstvo, da povzroča spremembe v ljudeh (9).

11. Vrste neprofitnih organizacij

Nam najbližjo razdelitev neprofitnih organizacij lahko iščemo v nemški teoriji, ki jo prikazuje spodnja preglednica (10):

12. Razlike med profitnimi in neprofitnimi organizacijami

Izhodišče neprofitne dejavnosti in njeno pravo razlikovanje od profitne usmeritve je običajno poslanstvo. Poslanstvo je za neprofitne organizacije ključnega pomena, saj z njim izražajo svojo dolgoročno humanitarno usmeritev. Največja težava neprofitnih organizacij je običajno iskanje ravnovesja med humanitarno usmerjenim poslanstvom in ekonomsko logiko poslovanja.

Skupine neprofitnih organizacij	Smotri in naloge	Vrste in tipi
Državne neprofitne organizacije		
Izvajalci javnih služb	Opravljajo po demokratični poti določene javne dejavnosti	• Javna uprava • Javna podjetje in zavodi
Napol državne organizacije		
Institucije javnega prava	Opravljajo naloge, ki so jim poverjene na zakonski osnovi; članstvo v njih je obvezno, deloma izvajajo dejavnosti po lastni pobudi	• Zbornice • Socialni skladi
Zasebne organizacije		
Neprofitne organizacije na področju gospodarstva	Pospešujejo in zastopajo gospodarske smotre članov	• Poslovna združenja • Organizacije delojemalcev • Poklicna združenja • Organizacije potrošnikov • Zadruga
Družbeno kulturne neprofitne organizacije	Opravljajo skupne dejavnosti v okviru kulturnih, družabnih ipd. potreb članov	• Športna društva • Društva za dejavnosti v prostem času • Cerkve, sekte • Zasebni klubi • Spiritistični krožki
Politične neprofitne organizacije	Opravljajo skupne dejavnosti za obdelovanje in uveljavljanje političnih interesov in vrednot	• Politične stranke • Organizacije za varovanje domovine, narave, okolja • Politično usmerjene združenja in društva • Organizirane državljske pobude
Socialne neprofitne organizacije	Opravljajo dobrodelne in podporne dejavnosti na področju zdravstva in sociale za pomoči potrebne skupine prebivalstva; dobrodelnost, dejavnost v občo korist, socialno varstvo in skrbstvo	• Organizacije za pomoč in storitve bolnim, ostarelim, prizadetim, oškodovanim, zasvojenim, ubožnim in zapostavljenim ljudem • Dobrodelne organizacije in društva • Skupine za samopomoč

Neprofitni sektor postaja v okviru sodobnih družb vedno bolj pomemben družbeni sektor. Trije vsebinski razlogi nam to lahko zlahka potrdijo:

- neprofitni sektor obsega nepregledno mrežo dejavnosti, od javne uprave, šolstva, zdravstva, kulture, športa pa vse do številnih oblik civilne družbe
- na vseh teh področjih je velik preplet interesov, hkrati pa so to dejavnosti, ki temeljijo na nejasni razmejitvi med tržnimi in državnimi mehanizmi regulacije in financiranja
- da kriza socialne države potrebuje nove in veliko bolj racionalne rešitve na socialnem neprofitnem področju.

Ljudje preprosto organizirajo neprofitne dejavnosti zaradi boljšega zadovoljevanja določenih potreb, podjetniških nagibov in davčnih olajšav. Toda hkrati moramo v okviru ekonomske teorije priznati, da so temeljni vzgibi neprofitnih dejavnosti povsem neekonomske narave.

Ključna razlika med profitno in neprofitno dejavnostjo je namreč v poslanstvu, ki pri neprofitnih dejavnostih temelji na dolgoročnih človekoljubnih usmeritvah in na zaupanju. Toda težava je pogosto na drugi strani. Neprofitne organizacije morajo vedno iskati ravnovesja med svojim človekoljubnim poslanstvom in ekonomsko, pogosto povsem tržno usmerjeno logiko poslovanja. Neprofitne organizacije celo bolj kot profitne potrebujejo navezanost na porabnike svojih storitev, njihova ekonomika je zaradi težav z merljivostjo precej bolj ohlapna in občutljiva, viri financiranja pa so predvsem netržnega

značaja. Vse to nas vodi do preprostih toda presenetljivih sklepov. Neprofitne organizacije so očitno preveč pomembne, da bi jih prepustili neprofesionalnim odločitvam in neracionalnostim poslovanja zaradi neprofesionalnega vodenja. Toda njihovo delovanje je usodno za socialni in civilni položaj družbe, da bi jih zaupali zgolj ekonomistom.

Neprofitne organizacije blažijo posledice, ki nastajajo s profitnim delovanjem, zato se morata ti dve vrsti organizacij razlikovati po svojem namenu in smislu obstoja. Smisel obstoja je humanitarne narave. Vsaka družba je lahko uspešna le, če deluje v dinamičnem ravnovesju tako, da njeni podsistemi usklajeno delujejo med seboj. Prevlada enega podsistema nujno vodi v neravnovesje, ki se ne vzpostavi več če družba ni operativno zaprt sistem (11).

Vloga neprofitnih organizacij je spodbujati razvoj pluralnega sistema blaginje in ohranjati ravnovesje, ki ga izrazita usmerjenost v trg in birokratsko delovanje socialne države stalno rušita. Največje razlike med neprofitnimi in profitnimi organizacijami so:

- poslanstvo
- merjenje izidov
- način strateškega delovanja

Razlike, ki jih najdemo med profitnimi in neprofitnimi organizacijami, bomo najlažje prikazali v naslednji tabeli (prirejeno po Antony, 1988) (12):

Značilnosti	Profitne	Neprofitne
	OMEJITVE GLEDE CILJEV IN STRATEGIJ	
Strategije in prožnost	Svobodno odločanje o ciljih, panogah odjemalcev in o strategijah do njih. Management lahko hitro izvede spremembe	Obvezno izvajanje storitev, nedopustno je opuščanje, financerji pogosto togo omejujejo izbiranje strategij
	FINANCIRANJE	
Viri financiranja	Sredstva si priskrbijo s tržno dejavnostjo. Večinoma skušajo povečevati obseg in vrednost storitev. Pridobivajo nove odjemalce, skušajo povečevati delež, ki ga imajo na tržišču.	Organizacije, ki prejemajo sredstva od uporabnikov: • so odvisne od tržišča • skušajo povečevati število odjemalcev Organizacije, ki prejemajo sredstva iz javnih virov: • pridobivanje sredstev je le deloma povezano z obsegom in kakovostjo storitev • pomembno je zadovoljstvo virov sredstev • skušajo omejevati število odjemalcev, če ne vpliva na višino in kakovost sredstev.
	STROKOVNJAKI KOT MANAGERJI	
Strokovnjaki: • nimajo managerskih znanj • imajo strokovne interese, ki niso nujno enaki smotrom organizacije	Razporejanje na poslovodna mesta upošteva poleg ožjih znanj širša znanja o managementu ter osebnostne značilnosti. Strokovnjaki pogosto počasneje napredujejo kot managerji.	Strokovnjaki imajo večjo veljavo kot managerji. V nekaterih strokah strokovnjaki še vedno podcenjujejo delo managerjev.
	UPRAVLJANJE IN USMERJANJE	
Management naj ima na skrbi predvsem učinkovitost, upravljavci usmerjanje in nadzor nad uspešnostjo organizacije	Lastniki posredno obvladujejo organizacijo. Upravljavci močno vplivajo na delovanje managementa.	Lastništvo nad organizacijo je pogosto posredno ali zamegljeno. Člani upravnega odbora ne prejemajo plačila; zavzetost je pogosto omejena.

VRHOVNI MANAGEMENT		
Za učinkovito poslovanje naj bo dovolj pristojnosti združenih v vrhovnem managerju	Vrhovni manager ima zelo veliko in nedeljeno oblast.	Pogosta je dvojnost poslovanja: • v državnih organizacijah: politika in aparat • v profesionalnih organizacijah: stroka in poslovanje • v prostovoljskih organizacijah: prostovoljci in plačani funkcionarji
VPLIVI POLITIKE		
Politika deluje med mnogimi spremenljivimi interesi	Vpliv je omejen na več načinov. Organizacije upoštevajo interese okolij na analitičen način in dolgoročno.	Vplivi so različni: • kratkoročno obnašanje voljenih managerjev, upravljavcev, dodeljevalcev sredstev • zahteve javnosti po transparentnosti delovanja • skrivanje informacij zaradi konkurenčnosti
DOBIČEK KOT MERILO USPEŠNOSTI		
Enotno merilo za izbiranje med alternativami	Dobiček je temeljno merilo za izbiranje. Management uporablja tudi druga merila - po interesih udeležencev.	Ni enotnega smotra. Management težko razvršča smotre po pomembnosti. Različni smotri terjajo različna merila.
Temelj kvantitativnega analiziranja	Primerjanje ocenjenih stroškov z ocenjenimi koristmi	Ni jasne povezave med vložki in izloški.
Merjenje uspešnosti delovanja	Dobiček je sinteza sestavin uspešnosti, merilo za uspešnost organizacije	Količino in kakovost storitev je težko meriti, pretirano poudarjanje finančne uspešnosti lahko škodi
Vpliv na decentraliziranost	Številni managerji vedo, da je dobiček osrednji smoter in merilo njihove uspešnosti. Management lahko varno delegira mnoge odločitve nižjim nivojem.	Organizacija ima številne cilje, ne pa enotno merilo uspešnosti. Management težko delegira odločitve; centralizirano odločanje poraja birokracijo.
Primerjanje raznolikih enot	Enotna merila za primerjanje • enot v organizaciji • organizacij med seboj	Mogoče je primerjati le istovrstne: • enote v organizaciji • organizacije med seboj
DAVKI		
Davek na dobiček	Obdavčitev dobička, ugotovljenega v davčnem izkazu uspeha	Obdavčitev dela dobička, doseženega s pridobitno dejavnostjo
Obdavčitev plač	Prispevki na plače, davki na plače	Povračila v zvezi z delom; prehrana, prevoz...
Davčne olajšave	Za prva leta zaposlovanja invalidov, sedež na demografsko ogroženih področjih	Neobdavčen del dobička iz pridobitne dejavnosti, neobdavčene plače
PRAVNE ZADEVE		
Lastništvo	Delničarji vložijo svoja sredstva v kapital družbe oz. rast vrednosti svojega deleža	Vložki darovalcev. Družba s prihodki in premoženjem ne more razpolagati v korist posameznikov. Ob prenehanju se premoženje in sredstva prenesejo na drugo neprofitno organizacijo, državo ali lokalno skupnost, kjer je delovala; nikdar na posameznika
Pridobitna dejavnost	Pridobitna dejavnost je osnovna dejavnost	Lahko jo opravljajo: • v samostojni in ločeni organizaciji • v posebni entiteti, ki je v celoti last neprofitne organizacije
Ustvarjanje in delitev dobička	Družba razporeja dobiček med deležnike, v povečanja kapitala ali rezervni sklad	Lahko ustvarjajo presežke sredstev; tako zbirajo potrebna sredstva: • za delovanje • za širitev • za rezervni sklad Ne izplačujejo denarnega presežka kot denarne dividende

	STORITVENA DEJAVNOST	
Izvajanje	Lažje obvladovanje izvajanja in izvajalcev zaradi jasne strukture pristojnosti in odgovornosti; praviloma so izvajalci plačani	Težje obvladovanje izvajanja. Izvajalci so v mnogih organizacijah prostovoljci ali pa so plačani pod tržno ceno
Kakovost	Mnogokrat bolj strokovni in spodbujeni izvajalci, materialni dokazi, reference	Mnogokrat manj kakovostni in spodbujeni izvajalci, manj materialnih dokazov, referenc

Razlike med profitnimi in neprofitnimi organizacijami (Antony, 1988)

Za dobro opredelitev poslanstva je potrebno veliko analitičnega dela in raziskav okolja. Največja vrednota, ki izhaja iz opredelitve poslanstva, je postopek, skozi katerega mora iti management, ko oblikuje zamisel o poslanstvu. Da bi opredelil poslanstvo, mora management odgovoriti na niz strateških vprašanj o organizaciji. Če tega ne stori, je oblikovano poslanstvo le niz praznih besed in ne učinkovit interni dokument, ki bi spodbujal in navdihoval vse zainteresirane za organizacijo (13).

Poslanstvo neprofitne organizacije je v tesni povezavi z njenimi pooblastili, ki jih država daje neprofitni organizaciji. Drucker (1990) poudarja, da je neprofitno poslanstvo samo tisto poslanstvo, ki ga neprofitna organizacija tudi dejansko uresničuje. Vse drugo so samo nameni, ki povečujejo družbi stroške in zamegljujejo prave namene. Brez določitve pooblastil neprofitna organizacija ne more opredeliti svoje avtonomije pri odločanju o razvoju. Poslanstvo in pooblastila govorijo o smislu obstoja organizacije. Cilj oblikovanja poslanstva je opredelitev trajnih namenov organizacije.

Poslanstvo nosi s seboj sporočilo tako zunanjemu, kot notranjemu okolju neprofitne organizacije. Na zunaj jo ločuje od drugih in ji določa prepoznavnost, znotraj pa vsem zaposlenim sporoča namen, kar naj bi zaposlene motiviralo.

Brez dvoma je dobra opredelitev poslanstva dragocen del učinkovitega strateškega ravnanja organizacije. Vprašanje je, če je to najboljši začetek za izdelavo strategije neprofitne organizacije. V obstoječi neprofitni organizaciji sta običajno strateška analiza in oblikovanje ciljev glavna dejavnika pri pripravi strategije organizacije, predvsem zaradi spoznavanja razmer poslovanja in oblikovanja bodočega poslovanja neprofitne organizacije.

Značilnosti povezane s prihodnostjo neprofitnega delovanja organizacije so po različnih avtorjih tudi naslednje:

Vrednote - organizacija mora imeti jasno načrtano vizijo, vrednote, namen, prepoznavnost in organizacijsko strukturo. Hkrati je zelo pomembno, da so vsi (uprava, osebje, podpora) v organizaciji privrženi istim načelom. Razprava o vrednotah mora biti pomemben člen vsake organizacije. Kdaj je pravi čas za pogovor o organizacijskih vrednotah lahko razberemo iz različnih znamenj, ki nastanejo v življenjskem ciklusu vsake organizacije. Na primer:

- občutek, da smo ujeti v začaran krog
- zaposleni ne vidijo smisla v svojem delu
- organizacija pada iz ene v drugo krizo, energijo porabi le za razreševanje krize
- pojavlja se dvom v poslanstvo organizacije
- organizacija izgublja ugled v javnosti

- vodstvo se izogiba tveganju
- govorice o nezaupanju organizaciji in njenemu vodstvu

Strateška prednost - organizacija mora imeti stvarne, ustrezne in učinkovite strateške načrte, ki zagotavljajo najboljšo izrabo njenih potencialov in razpoložljivih virov. Enako pomembno je, da ima postavljene sisteme dobro pripravljenega in enotnega načrtovanja, spremljanja in ocenjevanja njenega delovanja. Prav tako mora biti sposobna in dovolj močna prilagoditi načrte nepričakovanim spremembam.

Podpora in omrežje - Podpora mora biti aktivna in mora izražati privrženost članov, kot da organizacija v resnici pripada njim. Uprava mora imeti stalen dostop do vseh potrebnih informacij. Organizacija mora imeti jasen koncept odgovornosti (do svojih članov, ciljnih skupin in donatorjev) in zavezanost k sodelovanju na vseh ravneh. Z vlado in vsemi ustanovami, ki delujejo na istem področju, mora biti vzpostavljena dobra povezava in sodelovanje.

Viri - organizacija mora imeti ustrezna sredstva, ki ji omogočajo izvajanje njenih dejavnosti. Hkrati mora imeti dolgoročno strategijo svojega lastnega financiranja in svojih programov. Strategija mora vsebovati določeno stopnjo finančne neodvisnosti in raznovrstnost virov prihodka.

Programi - programi organizacije morajo biti uravnoteženi in uresničljivi. Biti morajo stabilni in dolgoročni.

Skupina - organizacija mora imeti zadostno število privrženih in sposobnih ljudi, ki delujejo timsko pri reševanju problemov. Vodenje mora biti prilagodljivo, usmerjeno v akcije in sposobno razreševati nasprotja.

Prva in najpomembnejša vloga managerja v neprofitnih organizacijah je, da opredeli poslanstvo svoje organizacije. Tu ne gre več za izpolnjevanje interesov zaposlenih (zaščita zaposlitve, plače), delničarjev (profit), za interese managerjev (preživetje in podobni cilji), temveč gre za takšno opredelitev poslanstva, s katero neprofitna organizacija povečuje kakovost družbenega življenja oziroma življenjsko raven državljanov.

Če upoštevamo razliko med življenjskim standardom in ravni, bi lahko dejali, da so neprofitne organizacije usmerjene prav na povečevanje življenjske ravni, to je k izboljšanju kakovosti življenja na vseh področjih.

Prav tako je za opredelitev poslanstva pomembno, da ga ne opredelimo presplošno, temveč ga je potrebno ozko instrumentalno opredeliti z določitvijo konkretnih nalog. Kotler navaja pet področij, ki naj bi jih vsebovala vsako poslanstvo; zgodovina organizacije,

prednosti, varstvo okolja, sredstva in viri organizacije ter jasno opredeljene pristojnosti delovanja.

Uporabnik naj bi iz poslanstva razbral s čim se organizacija ukvarja oziroma kaj jo loči od ostalih. Pearce in David npr. omenjata glavne elemente, ki naj bi pomagali prepoznati določeno organizacijo:

- opis uporabnikov
- opis ponudbe
- geografsko področje, ki ga pokriva organizacija
- opis tehnologije oziroma procesov
- zavezanost preživetju, razvoju in rasti
- opis filozofije organizacije
- prepoznanje predstave organizacije o sami sebi
- prepoznanje zunanje podobe, ki si jo želi organizacija

Pri opredelitvi poslanstva nevladne organizacije je potrebno opozoriti na bistveno razliko glede na profitne organizacije. Za razliko od profitnega podjetja, ki je odgovorno samo svojim lastnikom, se v neprofitni organizaciji križajo interesi več zainteresiranih strank s pravico veta na ključne odločitve.

13. Vizija neprofitne organizacije

Vizija je oblika nenehne ustvarjalne komunikacije med vodilnimi osebnostmi v skupini, usmerjene v prihodnost, proces, ki sproti prižiga nove in ugaša že presežene skupne težnje, cilje in navdušuje ljudi za nove razvojne poti. J.Mayer (14) vidi vizijo kot projekcijo v prihodnost, ki v času nastajanja dosega določen nivo sprejemljivosti za okolje, kar pomeni, da jo ljudje ne dojemajo kot iluzijo ali utopijo, marveč kot uresničljivo podobo prihodnosti.

Smotri in merila organizacije izhajajo iz vizije, kdo smo, kaj smo, zakaj smo in kam gremo, ter iz temeljne predstave o organizaciji. Je konkretna podoba bodočnosti, dovolj bližnja, da se zdi uresničljiva in dovolj oddaljena, da vzbuja navdušenje za novo stvarnost. Dobra vizija je enostavna, smiselna, spodbudna in izzivna. Biti mora odprta (upoštevata drugačna stališča), spontana in ustvarjalna in realna.

Vizija je tesno vezana na naloge organizacije – kaj le-ta hoče in želi:

- zakaj opravlja svojo dejavnost
- kakšna naj bo, ko uresniči svoje poslanstvo
- kako naj uresničuje svoje poslanstvo

Posamezniku pomeni vizija orientacijo za usmeritev svoje kariere. Gre za iskanje lastne profesionalne poti, na kateri bo skozi ustvarjalnost doživljal zadovoljstvo in na ta način uresničeval smisel dobrega dela življenja, namenjenega strokovnemu, poklicnemu delu, ki postaja vse tesneje prepleteno z zasebnim življenjem.

Nastajanje vizije ni le obdelovanje informacij in dejstev na osnovi konvergentne racionalne logike in sistematike, je tudi upoštevanje čustev, stališč, vrednost, intuicije, ki vključuje instinkt, slutnje, navdih, predstave in duhovnost v najširšem smislu, od osebnega pogleda v svet, značilne moralne etične naravnosti, do občutka za lepo in za kulturno, iz katerega posameznik in skupina črpata svojstveno simboliko (14). Vizijo oblikujejo ustanovitelji skupaj z vodstvom, ki v njeno strukturiranje vključi tudi vse zaposlene in pogodbene delavce.

Vizijo gradimo od strehe proti temeljem, kar pomeni, da najprej postavimo cilje, ki izhajajo iz potreb, in jih šele nato uresničimo. Krovna vizija začrta najosnovnejše smernike, vodilne motive, ki uravnavajo podsisteme in posameznike. **Brez osnovne vizije so razvojne namere nejasne, neurejene in neusklajene in zaradi tega neučinkovite.**

Čim več ljudi oblikuje vizijo tem jasnejša postaja in tem bolj se ljudje z njo identificirajo. V tem je skrivnost njene motivacijske moči v ustvarjalni skupini. Če ni vizije, ni ustvarjalne napetosti in obratno. Kadar vizije ni, to kaže bodisi na kratkovidno zadovoljstvo z obstoječim stanjem ali na pomanjkanje ustvarjalnih pobud. Vizija je sposobnost članov organizacije, da vidijo onstran trenutne resničnosti, da ustvarjajo, izumljajo, v svoji domišljiji postajajo to, kar še niso (11). **Največja ustvarjalna napetost nastane, ko je vizija videti uresničljiva in jo sestavljajo atraktivni cilji.**

Neprofitna organizacija oblikuje svojo vizijo kot cikel zadovoljevanja skupnega dobrega:

- spontano, domišljijско, nenačrtno razmišljanje o vlogi neprofitne organizacije
- izbira osrednje vizije in vloge neprofitne organizacije
- oblikovanje strateških usmeritev na podlagi vizije
- oblikovanje kratkoročnih ciljev za uresničitev vizije
- stalno izboljševanje vizije
- uresničitev vizije
- prenova vizije

14. Znanja za uspešno vodenje neprofitne organizacije

V zadnjem času se vse bolj uveljavljajo univerzalni modeli managementa, ki naj bi veljali za vse organizacije: javne, privatne, mešane, profitne in neprofitne. Razlika med njimi naj bi bila le v tem, da je poudarek managementa v določenih vrstah organizacij (na primer privatnih) na enih funkcijah, v drugih (na primer nevladnih) pa na drugih funkcijah.

Drucker (1990), predlaga naslednjo rekonceptualizacijo vloge managementa v neprofitnih organizacijah. Najprej je potrebno opredeliti njeno poslanstvo, ki ga, kot pravi, spremljajo tudi tri specifične strategije neprofitnih organizacij: trženje, inovativnost, razvijanje skladov. Pri vseh treh dejavnostih so vidne tudi posebnosti ekonomskih vidikov managementa nevladnih organizacij.

Izobraževanje in razvijanje organizacijskih sposobnosti sta osnova za učinkovito delovanje in preživetje neprofitnih. Da se lahko izvede kvalitetno izobraževanje pa je potrebno izvesti analizo zbranih problemov in na podlagi rezultatov planirati izobraževanje ter ga prilagoditi posamezni organizaciji in njenim potrebam. Če so znani problemi in potrebe po določenem izobraževanju je v tem tudi motivacija posameznika za spoznanje novih načinov za doseganje ciljev (15).

V managerski literaturi obstaja prava zmeda različnih opredelitev in večina med njimi velja tudi za neprofitne organizacije. Management je način organiziranja, načrtovanja, vodenja in nadzorovanja poslovnih aktivnosti v formalni ali neformalni instituciji, kjer posameznik oziroma poslovna skupina učinkovito dosega svoje poslanstvo in cilje.

Z managerskega vidika, ugotavlja Drucker (1990), se neprofitne organizacije razlikujejo od profitnih na treh temeljnih področjih:

- pri poslanstvu in organiziranju dejavnosti
- pri strateškem odločanju na posameznih poslovnih področjih
- pri poslovnih rezultatih in merjenju učinkov neprofitne dejavnosti

Vendar nobenega pomembnejšega družbenega ukrepa ni mogoče uresničiti brez ustrezne organiziranosti, izoblikovanih ciljev, pripravljenih in usposobljenih ljudi, zagotovljenih delovnih sredstev in brez določene oblike organizacijskega povezovanja (15). **Ne glede na razlike, ki se kažejo v delovanju in vodenju profitnih in neprofitnih organizacij, je torej pomembno, da obe strani tesno sodelujeta pri uresničevanju družbenih pričakovanj, kajti le tako bodo rezultati obeh dovolj kvalitetni.**

15. Namesto zaključka predlog ukrepov nekdanjega Odbora za reforme za bolj kakovostno in učinkovito zdravstvo, lekarništvo.

Odbor za reforme je dokaj visoko uvrstil spremembe v zdravstvenem sistemu, ki so usmerjene predvsem v učinkovitejšo upravljanje z obstoječimi viri in spodbude za racionalno obnašanje tako ponudnikov kot uporabnikov zdravstvenih storitev, kar bo omogočilo boljše zadovoljevanje potreb z danimi sredstvi.

Ukrep: Uvajanje ekonomske računice in menedžmenta v zdravstvo

- Uvedba poslovnih in strokovnih standardov za zdravstvo. Primeri: razmerje oprema / potrebne storitve (izkoriščenost produkcijskih faktorjev); minimalni obseg dela za ohranjanje izkušenj; odločanje in načrtovanje na podlagi podatkov; plača vodilnih naj bo odvisna od pričakovanih rezultatov, pri ostalih naj se poveča variabilni del.
- Privatizacija bolnišnic naj se uvede postopno, pilotsko, ob ustreznem nadzoru.
- Poslovanje javnih zavodov mora biti pozitivno.
- Menedžment zavoda mora za poslovanje zavoda odgovarjati materialno.
- Splošno načelo mora biti, da se cilji zdravstvene politike, javnih zavodov in posameznikov morajo načrtovati na podlagi merljivih kazalcev in da se njihovo delo in učinkovitost ravno tako presojata na podlagi merljivih kazalcev.
- Pogoji za zasedbo vseh vodilnih delovnih mest v javnih zavodih je predpisano izobraževanje iz menedžmenta ali dokazilo uspešnosti pri poslovanju, pri čemer je mišljeno ekonomsko uspešno poslovanje.
- Nadzorni organ zavoda (svet zavoda) je potrebno organizirati po načelih odgovornosti, kot to velja za gospodarske družbe.

Ukrep: Prilagoditve sistema obveznega zdravstvenega zavarovanja

- Pregledati pravice glede na oportunitetne stroške upravičenosti različnih storitev (dilema vsa medicina za posameznika ali koliko pravic za vse); obvezna ex-ante cost-benefit analiza za nova zdravila in tehnologije; enako za novo opremo, prostore, programe.

- Omejiti dolžino bolniškega staleža ter spremeniti njeno višino in način usklajevanje skladno z drugimi pravili za socialne transfere (gl. predlog 56).
- Očistiti javno zdravstveno blagajno vsega, kar ni povezano z zdravstvom
- Uvesti sistemsko zavarovanje za dolgotrajno oskrbo.

Ukrep : Ustanovitev instituta za zdravstveno ekonomiko

- Ustanovi se institut za zdravstveno ekonomiko, ki ima naslednje naloge:
- Izdelava in uporaba cost-benefit analize pri uvajanju novih storitev in zdravil ter pri oblikovanju politike zaposlovanja in investicij v osnovna in obratna sredstva.
- Priprava strokovnih podlag za uvajanje novih programov, zdravil, opreme na načelih strokovne in stroškovne učinkovitosti na nivoju celotne države.
- Izdelava nacionalnih standardov na vseh področjih delovanja zdravstva. Na podlagi medicinskih spoznanj določati prioritete v zdravstvu, ki bodo prinesle največjo korist za državljane.
- Redno merjenje kakovosti in stroškovne učinkovitosti zdravstvenih zavodov.
- Institut naj bo ustanovljen v dveh letih in mora združevati najboljše znanja domačih in tujih zdravstvenih ekonomistov in zdravnikov.

Ukrep : Racionalizacija javnih naročil

- Po možnosti centralizirati javna naročila.
- Strogo je treba upoštevati načela »side by side« primerjave pri naročanju.

Ukrep : Izboljšave pri delu izvajalcev

- MZ mora predpisati vse potrebne standarde optimalne izkoriščenosti vseh faktorjev oziroma virov.
- Z ustrezno razvojno politiko mora država zagotoviti potrebno informacijsko podporo za delovanje in načrtovanje sistema zdravstvenega varstva. Pri tem mora delovati usklajeno z vsemi drugimi sektorji.
- Država mora s predpisi zagotoviti učinkovito upravljanje zdravstvenih izvajalcev. Pri tem mislimo predvsem na obvezna ustrezna upravljavska znanja za zasedanje vodstvenih funkcij.
- Odprava uravnilovke v plačni politiki, katera zavira učinkovitejšo motivacijo zaposlenih. Plačna politika v neposredni povezavi z storilnostjo in kakovostjo opravljenega dela.
- Predlagamo, da se sestava in odgovornosti svetov zavodov uredi v skladu s predpisi, ki veljajo za nadzorne svete gospodarskih družb. Prav tako naj MZ izdela standarde in ključna pričakovane rezultate delovanja zavodov.
- Na vsa področja dela je potrebno uvesti tržne mehanizme. Tam kjer zaradi specifičnosti zdravstva to ni mogoče pa posamezne elemente trga, ki bodo zagotavljali večjo učinkovitost delovanja zdravstvenega sistema. Pri tem mora država obdržati nadzorno funkcijo.
- Na področju bolnišnične dejavnosti skupina podpira izvedbo pilotskega projekta zasebne bolnišnice.

Literatura:

1. Pur, A. et. al.: Sodobne metode analiziranja in vrednotenja primarne in sekundarne ravni zdravstvenega varstva. Bilten. Marec 2006, letnik 22, številka 1, str. 4-17.
2. Zakon o zdravstveni dejavnosti, Uradno prečiščeno besedilo, Uradni list RS 36/2004.
3. Nacionalni program zdravstvenega varstva »Zdravje za vse do leta 2004«, Uradni list RS 49/2000.
4. Hinterburger, H. (1996): Strategische Unternehmensfuehrung II., Strategisches Handeln, 6. Aufl., Walter de Gruyt, Berlin
5. Bryson, J. M. (1995): Strategic Planning For Public and Nonprofit Organizations, Jossey – Bass, San Francisco
6. Rus, V.: Management v neprofitnih organizacijah. V Možina S. et al. (1994) Management (Radovljica: Didakta).
7. Johnson, N. (1987): The Welfare State in Transition, The Theory and Practise of Welfare Pluralism, Wheatsheaf Books, Brighton
8. Evers, A. (1995): Part of the Welfare Mix: The Third Sector as an Intermediate Area, Voluntas, Vol. 6, No. 2, Manchester, UK
9. Drucker, P. F. (1990): Managing the Nonprofit Organization, Principles and Practices; Harper Collins Publishers, New York
10. Schwarz, P. (1996): Management in Nonprofit Organisationen, 2. Aufl. Paul Haupt, Bern
11. Ovsenik, M., Ambrož, M. (1999): Neprofitni avtopoetični sistemi; Institut za samorazvoj, Škofja Loka
12. Antony, R. N., Young, D. W. (1988): Management Control in Nonprofit Organizations, 4tr ed., Irwin, Homewood
13. Žnidaršič-Kranjc, A. (1996): Ekonomika in upravljanje neprofitne organizacije, Postojna, Založba Dej
14. Mayer, J. (1991): Vizija podjetja kot umetnost in znanost, Organizacija in kadri, št. 1/2, Kranj
15. Jereb, J., Skupina avtorjev (1998): Management kadrovskih virov; Zbirka profesija, Fakulteta za družbene vede, Ljubljana

Epidemiologija kožnih bolezni

Epidemiology of skin diseases

Aleksej Kansky

Povzetek: Podatkov o prevalenci kožnih boleznih v raznih deželah, ki bi bili zbrani ob doslednem upoštevanju epidemioloških kriterijev skoraj ni, dostopne informacije so večinoma prirejene. na podlagi poročil v strokovnih revijah, oziroma prijavljanju primerov. bolezni, kolikor je to obvezno. Zbiranje informacij je odvisno od prizadevnosti posameznikov, zato so podatki le okvirni.

V prispevku smo skušali zbrati relevantne podatke o infekcijah z meticilin rezistentnim zlatim stafilokokom, lajmski boreliozii, garjah, kontaktnem alergijskem dermatitisu, sistemskem eritematoznem lupusu, vulgarnem pemfigusu, luskavici, nekaterih spolno prenosljivih okužbah, o dedni palmoplantarni keratodermiji in eritropoetski protoporfiriji. Problematiko naštetih bolezni sem skušal celovito predstaviti, kar se mi zdi pomembnejše od pretiranega navajanja nezanesljivih števil.

Ključne besede: Kožne bolezni, epidemiologija, piodermije, borelioza, alergijske, avtoimunske, luskavica, spolno prenosljive, dedne

Uvod

Epidemiologija proučuje pogostnost pojavljanja, vzroke, okoliščine, ki privedejo do nastanka, in način širjenja bolezni, pa tudi njihovo preprečevanje. Prvotno so epidemiološki pristop uporabljali le za nalezljive bolezni, sedaj tudi pri proučevanju drugih bolezni. Podatke o pogostnosti boleznih zbirajo v raznih deželah na različne načine, redko pri tem dosledno upoštevajo epidemiološke principe, kot so pregled celotne populacije ali izbor reprezentativnih vzorcev. Podatki so zato pretežno okvirni, kar velja tudi za prevalenco posameznih bolezni. Podatke o bolnikih pošiljajo zdravstveni delavci v ta namen izbranim ustanovam. V mnogih državah je prijavljanje posameznih bolezni sicer obvezno, vendar je očitno, da je v veliki meri odvisno od prizadevnosti posameznikov. Vrsta okoliščin vpliva na pomanjkljivo prijavljanje: pomanjkanje časa pri ambulantnem delu, še nepreverjena diagnoza, nedomiselnost obrazci za prijavljanje, pomisleki zaradi kršitve tajnosti osebnih podatkov, strah pred možnimi odškodninskimi tožbami in drugo.

Za enega prvih epidemioloških prispevkov o kožnih boleznih velja poročilo J. Linda o skorbutu iz leta 1753 (1)

Nalezljive kožne bolezni

Gnojne kožne bolezni (piodermije) so postale zaradi boljših higienskih razmer v razvitih deželah pri sicer zdravih dokaj redke, zaradi dostopnosti antibiotikov niso problematične. Skrb vzbuja širjenje infekcij z zlatimi stafilokoki odpornimi na meticilin (MRSA), predvsem v bolnišnicah in domovih oskrbovancev, v zadnjem času se pojavljajo tudi v domačih okoljih (community acquired MRSA). V kliničnem centru v Ljubljani je bilo leta 2004 ugotovljenih 52 izolatov MRSA (2).

Infekcije z virusi iz skupine *herpes virusov* se razlikujejo po kliničnih znakih in po pogostosti (3). Infekcije s *Herpes simplex virusom*, (tip 1 pretežno v ustih), ter tip 2 (pretežno na spolovilu) so pogoste. Poročajo, da so v Ameriki pri 15% belih moških in 20% žensk ter 35% temnopoltih moških ter 55% temnopoltih žensk v krvi našli protitelesa proti HSV 2 (4). Drugi virusi iz te skupine so: *Varicella-zoster virus*,

Cytomegalovirus ter Humani herpesvirusi 6-8. Taki podatki kažejo, da je infekcija s HSV razmeroma pogosta spolno prenosljiva bolezen.

Z epidemiološkega stališča je zelo zanimiva okužba z *garjami* (scabies). Znano je, da se epidemije pojavljajo občasno, nekateri omenjajo presledke med epidemijami 15-30 let. V Angliji so se garje razširile tik pred in med 1. in 2. svetovno vojno ter ponovno okoli 1965. leta (5). Tudi na dermatološki kliniki v Baslu so ugotavljali številne bolnike med obema svetovnima vojnama ter nato okoli 1975 leta (6). V Jugoslaviji je pričelo število primerov naraščati po hudem potresu v Skopju 1963., doseglo vrhunec okoli 1970. leta. Zanesljivi so podatki iz Slovenije, kjer je Ministrstvo za zdravje uvedlo obvezno prijavljanje primerov garij leta 1968. Leta 1972. so zabeležili 8646 primerov, ponovni vrh je bil 1982. leta s 4412 primeri. (7). Epidemiološko je pomembna lokalizacija garij na podplatih pri dojenčkih in majhnih otrocih, kar je lahko spregledati.

Lajmska boreliozia. Čeprav so zdravniki že dolga leta sumili, da bolezen prenašajo klopi, je šele leta 1982 uspela izolacija spirohete iz inficiranega kropa, v čast odkritelju jo imenujejo *Borrelia burgdorferi* (BB). Znanih je več sevov borelij, v Evropi *B. Garini* in *B. Afzelii*, v ZDA pa *BB sensu stricto*. Borelije so razširjene zlasti po srednji in severni Evropi, tudi pri nas, redkeje v južni Evropi. Proučevanje v letih 1988-90 je pokazalo, da je boreliozia pogosta v gozdnih predelih severne in srednje Hrvaške, redka pa v Istri in Dalmaciji z izjemo porečja reke Krke. Od skupno 965 primerov kožnih sprememb so bili: 907 eritema migrans, 42 limfocitomi in 16 kronični atrofični akrodermatitis (8). V Sloveniji je bilo po podatkih Inštituta za varovanje zdravja v letu 1997 zabeleženo 3096 primerov Lajmske borelioze, kar je največje število letno (9).

Po piku okuženega kropa se povprečno po 2-3 tednih (nekaj dni do 3 mesecev) se pojavi v predelu pika pordela koža (erythema migrans, EM), ki se širi v obliki obroča; spremljajo ga lahko glavobol, bolečine v sklepih, meningizem ter pareza obraznega živca (n.facialis). Podatek o piku kropa, omenjeni eritem in porast specifičnih imunoglobulinov G in M, so pomembni parametri za ugotavljanje zgodnjega obdobja bolezni.

Preobčutljivostne (alergične) kožne bolezni

Kontaktna alergična preobčutljivost je dokaj zapleten proces, ki povzroči na koži akutno ali kronično vnetje (dermatitis). *Kontaktni alergijski dermatitis (KAD)* dokazujemo z epikutanim testiranjem, pri tem uporabljamo standardizirane substance. Na število pozitivnih testov pri testiranju neke populacije vplivajo različni dejavniki: indeks senzibilizacije, ki je značilen za posamezni alergen, njegova koncentracija, čas izpostavljenosti, stanje kože, narava tehnološkega procesa in še drugi. Vpliv gospodarskih in političnih dejavnikov prikazuje študija iz bivše vzhodne Nemčije (Rostock). Odstotki pozitivnih epikutanih testov so se v obdobjih 1996-2000 napram obdobju 1986-90 precej spremenili. Pozitivni testi na nikelj sulfat so se zmanjšali od 19,9% na 13,6%, na kobaltove soli od 14,2 na 7,8% ter na kromate od 10,1 na 6,2%. V istem času se je povečalo število pozitivnih testov na volnene alkohole z 2,2 na 5,9% in na tetrametiltiuram disulfid z 2,0 na 5,7% (10). Tabela 1

Podatki o pogostosti kožnih spememb se razlikujejo, opazujemo jih najpogosteje na rokah, Snovi, ki pogosto sprožajo KAD pri nas so nekatere kovine (nikelj, krom), sestavine nekaterih rastlin (primule, peteršilj, sezam), dišave, ki jih dodajajo kozmetičnim proizvodom oziroma zdravilom za lokalno uporabo (), barvila (difenilendiamin), detergenti in še številne druge snovi. Neredko so prizadeti pripadniki določenih poklicev. Precej izpostavljeni so zidarji, frizerke, kozmetičarke, zaposleni pri predelavi gume in drugi poklici. Odkar so dostopni cementi brez kroma ter zaprti tehnološki procesi v gradbeništvu, se je število ljudi preobčutljivih na krom, precej zmanjšalo. Tudi zaradi stalnih tehnoloških izboljšav se podatki o prevalenci KAD spreminjajo

Epidemiološki podatki o *atopijskem dermatitisu* se precej razlikujejo, navajajo pogostost od 2 do 20%. Dednost je pomembna, očitno gre za poligenski način prenosa, klinična slika se spreminja tudi s starostjo prizadetega; na pojav simptomov vplivajo tudi psihične težave in stresne situacije. Pri večini bolnikov so povišani IgE, kožne spremembe se večkrat izmenjujejo z astmatičnim bronhitisom. Kljub številnim raziskavam ostaja še kar precej nerešenih problemov.

Avtoimunske kožne bolezni

Značilnost avtoimunskih bolezni je, da se pojavijo v krvnem serumu protitelesa, ki se odlagajo tudi v tkivih in so usmerjena proti sestavinam lastnih celic in tkivnih struktur. Takemu učinku se pridruži podobno delovanje imunskih limfocitov. Na kratko bi predstavil dve hudi avtoimunske bolezni, ki močno prizadeneta kožo in celotni organizem.

Sistemska eritematozni lupus je huda splošna, še vedno težko ozdravljiva bolezen, prizadene poleg kože še ledvice, sklepe, srce, krvne in druge organe. Zanesljivih podatkov o prevalenci ni, pred desetletji so ugotavljali v New Yorku letno 10 do 14 primerov na milijon prebivalcev, ženske pogosteje kot moški, črnci 2-3 krat pogosteje od svetlopoltih (11,12). V Italiji (Ferrara) so ugotovili prevalenco 57,9/100 000 prebivalcev ter letno incidenco med 2,01 in 2,6/100 000 (13). Za nastanek bolezni je zelo pomembna genetska zasnova ob sodelovanju dejavnikov iz okolja, predvsem antigenov ob infekcijah, zdravljenju, UV sevanje in drugih. Odkar so bili uvedeni zanesljivejši

laboratorijski testi kot so določanje protiteles proti jedrom celic (antinuklearni faktor) in dvovijačni DNA, direktna imunofluorescenca kože in še drugi, je bolezen lažje prepoznati.

Pemphigus vulgaris je druga huda, težko ozdravljiva avtoimunska, bolezen, značilni so mehurčki na koži. Poznamo več inačic, ki se med seboj nekoliko razlikujejo po klinični sliki in laboratorijskih testih. Pogosteje se pojavi v poljedelskih ter vlažnih gozdnih predelih kot v mestnih okoljih, obolijo skoraj izključno odrasli. Natančnih podatkov o prevalenci ni. Znano je, je bolezen pogosta v Braziliji v predelu tropskih gozdov, v urbanih okoljih je se pojavi redkeje. Dokaj zanesljivi so podatki iz Hrvaške, ker so diagnoze preverjali v imunološkem laboratoriju dermatološke klinike na Šalati. V letih 1974-85 je bilo ugotovljenih 146 primerov, povprečno po 12 letno (14). Zaradi prizadetosti desmosomov, so pretrgani stiki med epidermalnimi celicami v prizadeti koži (akantoliza), pemfigusna protitelesa so v epidermisu razporejena v obliki satovja, dokažemo jih tudi v krvnem serumu.

Druge pogostejše kožne bolezni

Luskavica (psorijaza) je pogosta kožna bolezen. Proučevanje kaže, da je v zapadni in severni Evropi prevalenca 1-2% (15), tudi novejša raziskava, v katero je bilo v Angliji (Združeno kraljestvo) vključenih 114 521 preiskovancev, je ugotovila prevalenco 1,5% (16). Večja je v predelih, kjer so ljudje v teku stoletij živeli izolirano, npr. na otočju Faroe 2,84 (1) ali 2,8 na otoku Visu (17) še ni uspelo ugotoviti. Za nastanek bolezni je pomembna dednost, očitno gre za poligenski način dedovanja, pravih vzrokov kljub številnim raziskavam še ni uspelo ugotoviti. Omenjajo osem genskih lokusov: najpomembnejši je interval 300 kb v predelu kromosoma 6p21.3, označen kot PSORS1, drugi so PSORS2 na kromosomu 17q, PSORS3 na kr. 4q, PSORS5 na 3p, PSORS6 na 19p, PSORS7 na 1p ter PSORS8 na 16q12-13 (18). Drugi dejavniki (sprožilci) psorize so infekcije, predvsem v obliki žarišč, alkoholizem, psihični stres ali nepravilnosti v delovanju endokrinih žlez. Pri raziskavi na področju Celja smo ob upoštevanju epidemioloških kriterijev pri pregledu 317 ljudi (reprezentančni vzorec) ugotovili prevalenco 1,18% (19).

Spolno prenosljive okužbe

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so bile verjetno v človeški populaciji prisotne že v starem veku, vendar zanesljive dokumentacije ni. Občasno je prihajalo do množičnih izbruhov, znana je epidemija sifilisa v Evropi ob koncu 15. stoletja, ki so jo verjetno po povratku izzvali Kolumbovi mornarji (20). Dokumentirane so številne infekcije s sifilisom med in tik po prvi svetovni vojni, med svetovno gospodarsko krizo v letih 1829-30 ter med in po 2. svetovni vojni. V vzhodni Evropi se je pojavila prava epidemija sifilisa po razpadu Sovjetske zveze začenši z letom 1992., ko je razpadel gospodarski in zdravstveni sistem. V Rusiji se je incidenca povečala od 4,3 v letu 1989 na 277 v 1997. letu, v Latviji od 23,7 v letu 1993 na 24 v 1996. letu. (21). Podobne so bile razmere tudi v Belorusiji, kjer je incidenca narasla leta 1996 na 209 (22). Razmere so se v manjši meri odrazile tudi v deželah srednje Evrope, Češki, Avstriji in v manjši meri tudi v Sloveniji, kjer je bil incidenca sifilisa 0,5/100 000 prebivalcev. Zanimivo je, da epidemije sifilisa neredko spremljajo epidemije garij, kar smo opazovali tudi v Sloveniji (23).

V Sloveniji je bila v preteklih razmeroma visoka incidenca infekcij s klamidijami, pri ženskah med 12,7 in 14,7 ter pri moških med 8,4 in 11,3/100 000 prebivalcev (24)

Najhujša med SPO je vsekakor okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). V strokovni dermatološki literaturi je bila prvič omenjena 1979 leta, ko so pri imunsko oslabilih homoseksualcih v ZDA opazovali primere oportunističnih infekcij s *Pneumocystis carinii* ter Kaposijevega sarkoma (25). Izgleda, da je bolezen že prej obstojala v tropskih predelih, se je pa nato izredno hitro širila po Ameriki in Evropi. Ocenjujejo, da je v Evropi približno 200 000 HIV pozitivnih oseb in skoraj 30 000 obolelih za aidsom, S sistematičnimi preventivnimi ukrepi Svetovne zdravstvene organizacije in zdravstvenih oblasti v posameznih državah je predvsem v Severni Ameriki ter v večjem delu Evrope uspelo epidemijo zajezi. Tudi prognoza obolelih se je v zadnjih letih izboljšala zaradi uvedbe bolj učinkovitega zdravljenja kar pa na žalost ni mogoče trditi za države bivše Sovjetske zveze, kjer so razmere še vedno kritične. Posebno težke so razmere v nekaterih afriških državah ter v Jugovzhodni Aziji.

V Sloveniji je epidemiološka situacija razmeroma ugodna, tudi zaradi preventivnega delovanja med mladimi. Na infekcijski kliniki je evidentiranih 170 HIV pozitivnih bolnikov, od katerih se jih 140 zdravi, tipični AIDS so opazovali pri 48. Med bolniki izstopajo homoseksualci in narkomani, povečuje se tudi število heteroseksualno usmerjenih bolnikov (26)

Genetsko pogojene bolezni

Vzporedno z razvojem molekularne biologije skokovito naraščajo podatki o dednih boleznih. Molekularni genetiki spoznavajo, da je razmeroma malo povsem monogenih bolezni in ugotavljajo jih je več pri katerih sodelujejo poleg dominantnega še drugi geni, zato pridobiva epidemiološki pristop tudi v genetiki ponovno veljavo. Na kratko bomo prikazali dve v Sloveniji dobro proučeni genodermatozi.

Dedne palmoplantarne keratoderije smo pri nas precej dobro proučili. Ugotovili smo da rodovine bolnikov izvirajo iz hribovitih zaselkov in vasi, kje so prebivalci v teku stoletij živeli izolirano ter tam tudi izbirali življenjske partnerje, tako da je določena stopnja krvnega sorodstva zelo verjetna (27). Dodatne raziskave in statistična analiza so pokazale, da je bilo ugotovljenih 170 primerov, kar pokaže visoko prevalenco za Slovenijo 8,3/100 000 prebivalcev. Značilne so zelo velike lokalne prevalence po posameznih krajih, med 1664 in 13636 (28). Tabela 2. Segregacijska analiza je pokazala sicer avtosomalno dominantni način dedovanja, vendar je bilo bolnikov le 34,4%, kar je precej manj od pričakovanih 50%. Izgleda, da so poleg dominantnega gena vključeni še dodatni faktorji.

Eritropoetsko protoporfirijo (EPP) označuje zelo povečana koncentracija protoporfirina (PP) v eritrocitih, kar povzroča hudo preobčutljivost bolnikov na UV sevanje, predvsem UVA. Vzrok je genetsko pogojena zmanjšana aktivnost encima ferokelataze, ki vgrajuje železo v PP. Raziskave kažejo, da je en alel mutiran, drugi pa manj aktiven (23). V raznih državah so ugotovili kar nekaj rodbin s to boleznijo, vendar podatkov o prevalenci ne zasledimo. Haeger Aronsonova je prva opozorila na avtosomalno dominanten način dedovanja (27). Poleg preobčutljivosti na svetlobo so značilne povečane vrednosti PP v eritrocitih.

V Sloveniji smo doslej odkrili 35 bolnikov, od katerih jih je 5 že umrlo zaradi istočasne okvare jeter. Bolnikom s porfirijami poslabšajo stanje nekatere snovi kot barbiturati, estrogeni, alkohol, in še druge. Po do sedaj ugotovljenih podatkih je prevalenca EPP 1,75/100 000 prebivalcev (28)

Reference

- (1). Barzilai DA, Freiman A, Dellavalle RP et al. Dermoeidemiology. J Amer Acad Dermatol 2005;52: 559-73.
- (2). Müller-Premru M, Gubina M. Epidemiological typing of methicillin resistant staphylococcus aureus isolates from surgical wounds and other sites of patients in the Medical Centre in Ljubljana. Acta Dermatoven Alp Pannon Adriat 2004; 13(2): 35-40.
- (3). Marin J, Keše D, Potočnik M in Rogl Butina M. Laboratory diagnosis of herpesviruses. ibidem; 2000;9(3): 119-24.
- (4). Rogl Butina M. Genital herpes, ibidem 2000;9(1):3-9.
- (5). Burns DA. Diseases caused by arthropods and other noxious animals. Scabies. In Rook A. At al. Textbook of Dermatology. Champion et al Editors, 5th ed., Blackwell, Oxford, 1992, 1300-8.
- (6). Momcuoglu Y, Ruffli Th. Dermatologische Entomologie. Perimed Fachbuch, D-8520 Erlangen, p. 146.
- (7). Kralj B, Kansky A, Žgavec B, Kraigher A. Scabies in Slovenia during the 1971-98 period. Acta Derm Alp Pannon Adr. 1997; 6(1):1997.
- (8). Kansky A. Lyme disease is spreading to the South-East. Skin manifestations in Croatia 1988-90. ibidem 1992;1: 93-5.
- (9). Sočan M, Kraigher A. Epidemiologija prijavljenih primerov Lymške borelioze v Sloveniji. V: Lymška boreliozna v Sloveniji, Zbornik predavanj, F. Strle urednik, Ljubljana, 2000
- (10). Heise H, Meinert U, Laskowski J, Geier J. Die Entwicklung des Allergenspektrums in Einzugsgebiet der Uni-Hautklinik Rostock nach 1990. HAUT 2002;13:246-50.
- (11). Siegel M, et al. J.A. Publ Health 1964;54:34-
- (12). Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. An Rheum Dis 2006; Apr 20 (Epub ahead of print)
- (13). Govoni M, Castellino G, Bosi S et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. Lupus 2006;15(2): 110-3.
- (14). Mustać-Gotovac M, Kansky A, Milavec-Puretić V. Epidemiology of Pemphigus vulgaris in Croatia in the 1974-85 period. Acta derm lug 1988;15: 73-8.
- (15). Baker H. Psoriasis. V Rook A et al: Textbook of Dermatology, 4th ed, Blackwell, Oxford 1986
- (16). Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in United Kingdom: a population based study. Arch Dermatol 2005;141(12): 1537-41.
- (17). Vidović R, Stipić V, Bakalić D et al. Psoriasis: a study of prevalence on the island of Vis. Acta derm lug 1988;(15): 147-51.
- (18). Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exper Dermatol 2001; 26: 321-5.
- (19). Arzenšek J, Kansky A, Godina K et al. Epidemiologija psoriaze v celjski regiji. Zdrav Vestn 1984;53: 409-10.
- (20). Kopp W, Meyerdorfer S. Commercial sex – past and present. Acta Dermatoven Alp Pannon Adriat 2003;12: 47-52.
- (21). Rubins A, Gutmane R, Rubins S et al. Epidemiology of syphilis in Latvia. Acta Dermatoven Alp Pannon Adr 1999;8(2):59-62
- (22). Pankratov OV, Saluk YV, Klimova LV. Epidemiology of syphilis in pregnant women and congenital syphilis in Belarus. Ibidem 2006;15(1):35-8.
- (23). Kansky A, Vegnuti M, Potočnik M. Epidemiological trends of scabies and syphilis in Slovenia. Ibidem 2000;9: 105-9.
- (24). Klavs I, Rogelj T. prijavljeni primeri SPO v Sloveniji. III. Dermatološki dnevi. Maribor 11.-12-november 2005: 47-53.
- (25). Gelmann EP, Popovic M, Blayney B et al. Proviral DNA of a retrovirus, Human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. Science 1983;220 (May): 862-4.
- (26). Tomažič J. Klinika za nalezljive in vročinske bolezni KC, Ljubljana, ustno sporočilo.
- (27). Kansky A, Arzenšek J, Rode M, Strojjan J. Karatoderma palmoplantaris of the Unna-Thost type in Slovenia. Acta Derm Venereol (Stockh) 1974;64:140-43.
- (28). Miljković J, Kansky A, Vidmar G. Hereditary diffuse palmoplantar keratoderma in Slovenia: epidemiologic foci in remote rural areas. Wien Klin Wochenschr 2006; 118, Suppl 1:
- (29). Haeger Aronsen B, Krook G. Erythropoietic protoporphyria. A study of known cases in Sweden. Acta Med Scand 1966;179: suppl 445: 48-55.
- (30). Kansky A et al. Eritropoetska protoporfirija pri prebivalcih Slovenije. III. Dermatološki dnevi. Maribor 11.-12-november 2005: 47-53.

Etiologija in zdravljenje aken

Ethiology and treatment of acne

Boris Kralj

Povzetek: Akne so bolezen pilosebacealne enote na tipičnih mestih.

Vzroki za bolezen so nenormalna diferenciacija celic folikla, seboreja, prekomerno zaroženevanje in sekundarna infekcija.

Zdravljenje je osredotočeno na zgoraj omenjene vzroke in je tako lokalno kot sistemske, odvisno od klinične slike.

Retinoidi, antibiotiki in antiandrogeni so zdravila za terapevtske cilje.

Ključne besede: akne, zdravljenje, retinoidi, antibiotiki

Abstract: Acne is disorder of pilosebaceous units localised on the typical places.

Causes for the disease are abnormal follicular differentiation, hyperseborrhea and increased cornification and secondary infection.

Treatment is focused on the above mentioned causes and is local and systemic, depends on clinical picture.

Retinoids, antibiotics and antiandrogens are used for therapeutic targets.

Key words: acne, treatment, retinoids, antibiotics

Uvod

Akne so bolezen pilosebacealne (las in spremljajoča lojnica) enote obraza, prsnega koša in hrbta, ki prizadene praktično 70 - 87% adolescentov (1).

Pilosebacealne enote so razporejene po celem telesu, razen na dlaneh in podplatih, na obrazu, na prsnem košu in vratu pa so devetkrat gostejše kot na drugih delih telesa. Po rojstvu se te enote aktivirajo zaradi materinih hormonov, med otroštvom pa atrofirajo, nato pa se med adolescenco ponovno aktivirajo (2).

Pri aknah gre za polimorfno, multifaktorsko vnetno bolezen za katero so značilni: komedoni, papule, pustule ter nodusi (3).

Med 15 in 30 % bolnikov z aknami potrebuje sistemsko zdravljenje zaradi trajanja ali pa zaradi jakosti bolezni. V ZDA so v letih med 1996 in 1998 zabeležili 6 milijonov obiskov pri zdravniku zaradi aken, predpisanih je bilo 6.5 milijona receptov za sistemska zdravila, katerih vrednost je presegla 1 bilijon dolarjev (3).

Na pojav aken vpliva veliko faktorjev: povečana aktivnost lojnic s hiperseborejo, nenormalna folikularna diferenciacija celic in prekomerno zaroženevanje, kolonizacija bakterij, vnetje in imunološko dogajanje. Genetski, hormonski faktorji so pomembni pri nastanku aken, prav tako pa pri nekaterih bolnikih lahko vpliva na akne tudi hrana (1).

Etiologija aken

Patogenetski dejavniki za nastanek aken so zelo različni, vodijo pa k širim pomembnim dejavnikom: seboreji, ki je sprožena z androgeni, formaciji komedonov, kolonizaciji lojničnega izvodila z bakterijo *Propionibacterium acnes* in vnetju (4).

Lojnice se pričnejo povečevati v starosti 7 - 8 let, kar povzroči večje izločanje loja. Androgeni povzročijo spremembe v sebocitih (celicah žlez lojnic), ki izločajo več loja in keratinocitih, ki se nahajajo v foliklih. Rezultat je mikrokomedo (ogerc). S pomočjo 5-alfa reduktaze in vezave sebocitov z dehidrotestosteronskimi receptorji pride do diferenciacije sebocitov, kar vodi do izločanja loja v izvodilo lojnice. Sebociti na različnih delih telesa različno odgovarjajo na dehidrotestosteron, zato na različnih delih telesa ni enakih odgovorov na androgeno stimulacijo. Folikularni keratinociti pa vsebujejo poleg 5 alfa reduktaze, tudi 3 alfa steroid dehidrogenazo in 17 beta dehidrogenazo, ki delujeta na androgene (5).

Velika produkcija loja in obstrukcija pilosebacealnega kanala povzročita tvorbo komedonov, ki zaprejo izvodilo kanala (2).

Motnja keratinizacije se pri aknah kaže že pri samih keratinocitih, ki se normalno splavljajo v lumen folikla posamezno, v primeru aken pa s skupkih keratinocitov povezanih z monofilamenti in lipidnim plaščem (5).

Pri vnetju, ki spremlja akne sodelujeta tako bakterija *Propionibacterium acnes* kot tudi lipaza, ki jo vsebuje ta bakterija, ta pa povzroča metabolizem trigliceridov v proste maščobne kisline, ki pa povzročajo iritacijo (5).

Pri vnetju, ki se dogaja v aknozni papuli sodelujejo CD4 limfociti, ki vstopajo skozi steno folikla, kar vodi do razpoka folikla, dogajanju se pridružijo neutrofilci. Pomembno vlogo pri vnetju pa igrajo citokini, omenjajo tudi substanco P, ki je neuropeptid, ki naj bi pomembno vplivala na velikost žlez lojnic, število vakuol s sebumom, ter tako tudi na nenormalnosti pri diferenciaciji in proliferaciji celic, kot tudi sinteze lipidov (5).

Klinična slika in delitev aken

Klinična slika aken variira od blagih do zelo močnih aken, ki so lahko tudi življenjsko ogrožujoče (Acne fulminans).

Večinoma literatura deli akne glede na morfološke značilnosti ali pa glede na jakost izraženih znakov.

Glede na morfološke značilnosti lahko akne delimo na:

- acne comedonica,
- acne papulopustulosa,
- acne phlegmonosa,
- acne conglobata,
- acne keloidea,
- acne excoriata,
- acne inversa ali hidrasadenitis suppurativa,
- acne fulminans (6).

Primernejša delitev v primeru, ko se odločamo za terapijo pa je na tri stopnje: blage, srednje močne in močne akne.

Blage akne

Običajno zahtevajo le lokalno terapijo.

Ker je običajno v ospredju mikrokomedo z ali brez vnetja, je prvi izbor v terapiji lokalni retinoid. Učinek take lokalne terapije je pričakovati šele po 6 ih tednih redne uporabe.

Lokalni retinoidi, ki so na voljo so: tretinoin, isotretinoin in adapalen. Učinek retinoidov je na zmanjšanje procesa zaroženevanja v folikularnem kanalu, zmanjšajo rupturiranje komedonov, odpirajo s tem izvoda foliklov, s tem pa se tudi poslabšajo pogoji za razmnoževanje *P. acnes* (3).

Prvi retinoid, ki je bil registriran za uporabo pri aknah je bil tretinoin, ki deluje tako na mikrokomedone, kot na njihovo preprečevanje in ustvarja neugodne pogoje za delovanje bakterij. Tretinoin je dokaj iritativen za kožo. Isotretinoin je na voljo v koncentraciji 0.05 % gelu, deluje protivnetno, komedonolitično, je pa manj iritativen za kožo kot tretinoid (7).

Adapalene je novejši retinoidni preparat namenjen aknam, ki zmanjšuje vnetje pri aknah, deluje na diferenciacijo keratinocitov in proliferacijo sebocitov. Dražeče delovanje na kožo je pri adapalenu minimalno, prav tako je stabilen na svetlobi, kar za druge lokalne retinoide ne velja (8).

Tezaratene je retinoid, ki se bolj uporablja za psorazio, deluje pa na zmanjšanje folikularne epitelialne deskvamacije, pri aknah zmanjša komedonske in vnetne lezije (7).

Benzoil peroksid deluje večinoma na vnetne spremembe, deluje na proste radikale, s tem pa baktericidno. Pogosto povzroča iritacijo kože (3).

Azaleinska kislina deluje protivnetno, zmanjša število bakterij *P. acnes*, zmanjša proliferacijo kartinocitov v infundibulumu. Prav tako je lahko iritativna, redko pa fotosenzitivna (3).

Lokalni antibiotiki delujejo direktno na *P. acnes*. Najpogostejše predpisovana sta klindamicin in eritromicin (2).

Lokalni antibiotiki zmanjšajo popluciacijo bakterij *P. acnes*, ker zmanjšajo kemotakso leukocitov, s tem postinflatornih prostih maščobnih kislin in maščob. Problem lokalnih antibiotikov je rezistenca *P. acnes*, s tem pa včasih tudi rezistenca na sistemske antibiotike (3).

Srednje močne akne

Gre za obliko, ki je lahko povezana z brazgotinami, ki poleg lokalne terapije potrebuje tudi sistemske zdravljenje. Spet je osnova lokalni retinoid.

Sistemske antibiotično zdravljenje zmanjša število *P. acnes*, prav tako pa deluje protivnetno (3).

Tetraciklini delujejo tudi na proinflatorne citokine, s tem pa se zmanjša tudi kemotaksa neutrofilcev (9).

Uporaba eritromicina se je zaradi rezistence *P. acnes* zmanjšala.

Minociklin se je pokazal kot učinkovitejši od oksitetraciklina (3).

Hormonalno zdravljenje

Oralni kontraceptivi lahko pokažejo antiandrogeni učinek s tem, da zmanjšajo količino cirkulirajočih androgenov. Ciproterone acetat zmanjša produkcijo sebuma in komedonogenezo.

Ciproterone acetat v kombinaciji s 35-mg etinilestradiolom je uspešna terapija, ki izboljša akne pri 75-90 % bolnic z aknam. Spironolakton je blokator androgenih receptorjev in inhibira alfa reduktazo (3).

Močne akne

Zahtevajo uporabo oralnega isotretinoina.

Isotretinoin zmanjša komedonogenezo, zmanjša velikost žlez lojnic, zmanjša produkcijo loja ter zmanjša diferenciacijo sebocitov (1).

Priporočena začetna doza je 0.5 mg/kg /dan, ki se nato prilagaja glede na učinek in stranske učinke. Glede kumulativne doze se danes podatki razlikujejo, velja načelo, da je trajanje terapije potrebno prilagoditi klinični sliki (3).

Po nekaterih podatkih, je pri zelo močnih aknah potrebno dozo isotretinoina med 0.5 in 1 mg/kg/ dan vzdrževati tudi 6-12 mesecev, ter s tem doseči tudi kumulativno dozo 150 mg/kg. Pomembna je 100% kontracepcija pri ženskah, ki jemljejo isotretinoin, en mesec pred začetkom jemanja in najmanj 3 mesece po zaključku jemanja. Stranski učinki ob jemanju tega zdravila so suha koža in sluznice, dvig maščob v serumu (20 %), hiperostoze, kalcifikacije, artralgijske, mialgije (5 %), teratogenost (1).

Preiskave, ki so potrebne pred uvedbo isotretinoina so: nosečnostni test pri ženskah, določitev jetrnih testov, maščob in hemograma (3).

Stranski učinki glede suicidalnosti, depresije niso bili dokazani v zvezi z uporabo isotretinoina, oziroma njihove povezave ni bilo moč povezati (3).

Nove smeri v zdravljenju aken

Nove raziskave razjasnjujejo nove poglede na patološke procese in dogajanja pri aknah in rezultat raziskav so nove smeri za zdravljenje aken:

- intermitentno dajanje isotretinoina v nizkih dozah
- mikronizirane oblike isotretinoina
- novi antibiotiki: limecyclin, roxithromycin, levofloxacin za indikacijo aken
- novi oralni kontraceptivi
- insulin-sensitizing agents
- 5 alfa reduktaze tip 1 inhibitorji (1)

Zaključek

Akne so dobro znana bolezen, s katero se srečamo vsaj enkrat v življenju ali pri sebi ali pa pri sorodnikih, znancih.

Prizadenejo mladostnike v najbolj občutljivem obdobju, zato so poleg medicinskega tudi velik psihološki in sociološki problem, ne nazadnje pa javnofinančni problem.

Zdravljenju aken se moramo torej približati tako z medicinske, terapevtske, psihološke plati, naš cilj pa je vedno, da bo končni rezultat gladka, neprizadeta koža brez brazgotin, ki bi bila posledica slabo ali pa sploh nezdravljenih aken.

Literatura:

1. Zouboulis C.C, Piquero-Martin J: Update nad Future of Systemic Acne. *Dermatology* 2003;206:37-53
2. Russel J.J: Topical Therapy for Acne. *American Academy of Family Physician* 2000;61:vol 2
3. Layton A.M.: A review on the treatment of acne vulgaris. *Int.J Clin Pract* 2006;60(1):64-72
4. Yates V:Acne:current treatment.*Clinical Medicine* 2005;5(6);569-572
5. Cunliffe W, Gollnick H et al: Current Concepts in the Treatment of Acne Vulgaris. *Simposium at European Academy of dermatology and venerology 2000 Annual Meeting, Geneva 2000.*
6. Kansky A in sod. *Kožne in spolne bolezni.*2002;213-215
7. Marks R., Leyden.J.J. *Dermatologic Therapy in Current Practice.*2002;34-45
8. Cunliffe W.J: Adapalene: A major Advance in the Treatment od Acne. *British Journal of Dermatology* 1998; vol 139, suppl 52; 1-56
9. Sapadin A.N., Fleischmajer R.: Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:258-265

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).

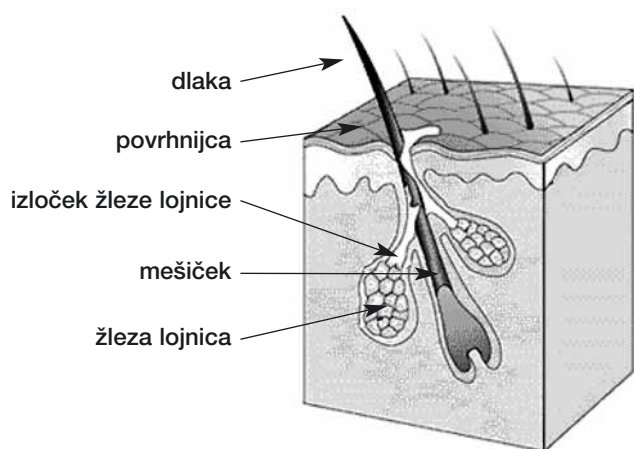
Akne so polimorfna vnetna bolezen, na katero vplivajo številni dejavniki. Akne so bolezen, ki prizadane dlačno-lojnično enoto, imenovano pilosebacealna enota, zato se bolezen pojavi tam, kjer je teh enot veliko: na obrazu, prsih, hrbtu in ramenih (1, 2). Vsaka oblika aken zahteva ustrezno obravnavo, 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. pilosebacea 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).

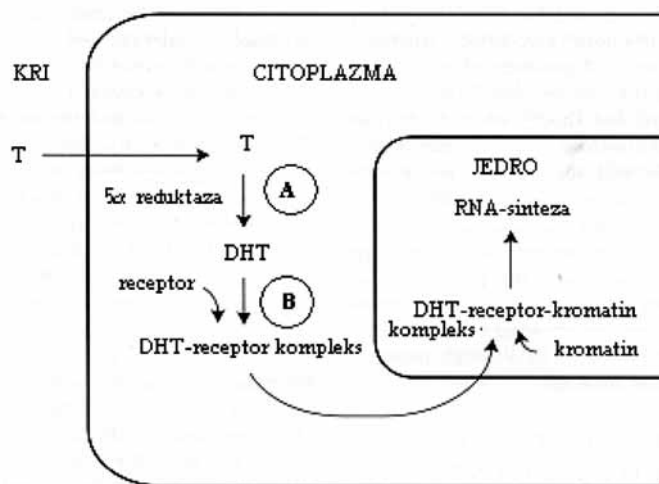
3. Vzroki za nastanek aken

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 nastanek 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 globlje 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.

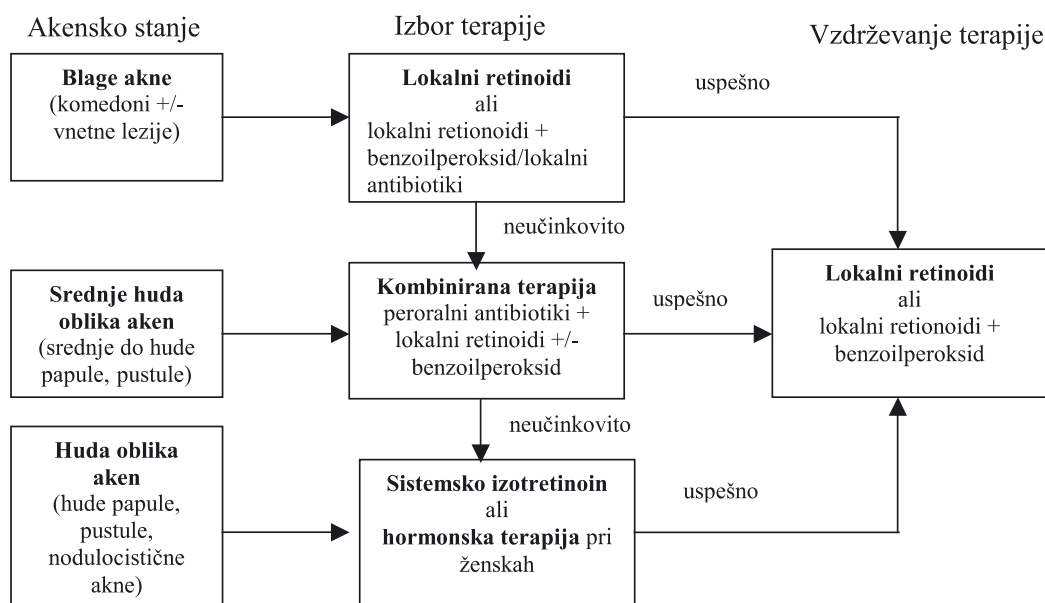
- Žajbelj (*Salvia officinalis*). Eterična olja (glavna sestavina tujon) skupaj s čreslovinami, ki jih vsebuje žajbelj, delujejo adstringentno, antiseptično in antiflogistično.
- Kamilica (*Matricaria chamomilla*, *Chamomilla recutita*). Eterično olje kamilice (glavne sestavine so alfa-bisabolol, različni 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 porih 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).

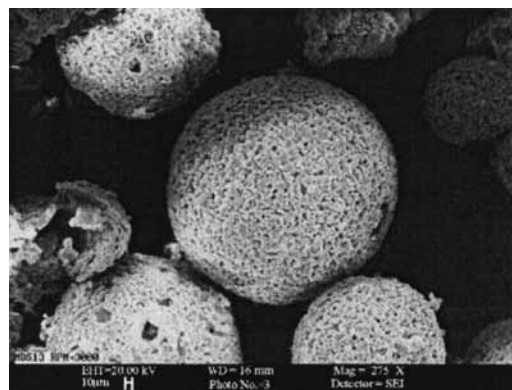
Lokalni ali dermalni retinoidi pospešujejo obnavljanje folikularnih epitelnih celic in tako normalizirajo keratinizacijo. To vodi k izločanju komedonov in povečanemu luščenju krovnih korneocitov, s čimer se preprečuje nastajanje novih komedonov. Dermalne retinoide tako lahko uporabimo za zdravljenje 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 zunanji 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 proinflammatory 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 komedogenezno. Deluje tudi bakteriostatično in izkazuje protivnetno delovanje. Uporablja se za zdravljenje vnetnih 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 antinflamatorno. 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 adstrigentno 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 vnetnih 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 tržiču (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/aspx/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.

Zdravljenje glivičnih okužb kože

Treatment of dermatomycoses

Mateja Dolenc-Voljč

Izvleček: Za uspešno ozdravitev glivičnih okužb kože je potrebna ustrezna diagnoza, izbira ustreznega antimikotika in primeren čas zdravljenja. Na odločitev za lokalno ali sistemsko zdravljenje vpliva predvsem lokalizacija, obseg in globina okužbe, vrsta povzročitelja in imunski odgovor organizma. Akutne površinske okužbe zdravimo praviloma le z lokalnimi antimikotiki. Sistemsko zdravljenje je nadgradnja lokalnega ob jasni diagnozi in izbranih indikacijah. Griseofulvin in ketokonazol danes le še redkokdaj uporabljamo. Z novimi sistemskimi antimikotiki – terbinafinom, itraconazolom in flukonazolom – se je skrajšal čas zdravljenja, bistveno zmanjšala pogostnost nevarnih stranskih učinkov in izboljšala uspešnost zdravljenja. Pri izbiri sistema antimikotika moramo upoštevati spekter njihovega delovanja, možne stranske učinke in interakcije z drugimi zdravili.

Ključne besede: glivične okužbe kože, zdravljenje, antimikotiki, terbinafin, itraconazol, flukonazol

Abstract: Successful treatment of fungal infections of the skin requires a correct diagnosis, the choice of a suitable antimycotic and the proper time of treatment. The decision for topical or systemic treatment depends on the localization, extent and depth of infection, the type of causative agent and the immune status of the organism. As a rule, acute superficial infections are treated with topical antimycotics only. Systemic antimycotics are used in the selected indications and clear diagnosis. Griseofulvin and ketoconazole are only rarely used today. New systemic antimycotics – terbinafine, itraconazole and fluconazole – improved the possibility of successful treatment with shorter duration of treatment and lower possibility of serious side effects. When choosing the systemic antimycotic, spectrum of its activity, possible side effects and interactions with other medications should be taken into consideration.

Key words: dermatomycoses, treatment, antimycotics, terbinafine, itraconazole, fluconazole

Uvod

Začetek specifičnega antimikotičnega zdravljenja sega približno 50 let nazaj. Po odkritju nistatina, griseofulvina in amfotericina so bili pomembna pridobitev azolni antimikotiki (1). Razvoj novih antimikotikov je potekal počasi in ni dohiteval naraščajoče obolenosti za glivičnimi okužbami, ki jo pripisujemo staranju populacije, uporabi širokospektralnih antibiotikov, naraščanju števila imunsko oslabeledih bolnikov in nekaterim spremembam v načinu življenja. Pomemben mejnik v zdravljenju glivičnih okužb v zadnjih dveh desetletjih predstavljajo trije novi sistemski antimikotiki – terbinafin, itraconazol in flukonazol, s katerimi je bil dosežen velik napredek v kvaliteti zdravljenja teh okužb.

Ocenjujejo, da obolenost za glivičnimi okužbami v splošni populaciji presega 10 % in da bo v prihodnje še naraščala. Med ljudmi so najbolj razširjene glivične okužbe stopal (2). Upoštevati moramo, da zaradi okužb, ki potekajo blago ali prikrito, mnogi ljudje ne iščejo zdravniške pomoči. V začetnih stadijih okužbe se neredko poskušajo zdraviti sami ali poiščejo nasvet farmacevta. Način zdravljenja je odvisen od več dejavnikov, vezanih na naravo okužbe (obsežnost, globina in lokalizacija, akutni ali kronični potek), vrsto povzročitelja in nekatere individualne posebnosti bolnika (3, 4). Dovzetnost za te okužbe je individualno različna. Poleg imunsko oslabeledih bolnikov so za te okužbe bolj dovzetni predvsem bolniki s sladkorno boleznijo, malignimi boleznimi in boleznimi perifernega žilja.

Značilnosti glivičnih okužb kože

Za glivične okužbe kože je značilna velika raznolikost kliničnih sprememb, nalezljivost in dolgotrajno zdravljenje. Če jih ne zdravimo, potekajo kronično, se širijo na druge dele kože, iz površine v globlje plasti kože in na druge ljudi. Niso življenjsko ogrožajoče, lahko pa pomembno vplivajo na kvaliteto življenja (5). Olajšajo lahko pojav sekundarnih bakterijskih okužb kože in s tem povezane zaplete. Mikrosporija poteka v manjših epidemičnih žariščih. Na koži povzročajo različno intenzivne spremembe, vse od blagega, komaj opaznega luščenja pa do globokih in bolečih vnetnih žarišč. Znotraj teh dveh možnosti se razprostira široka paleta vnetnih pojavov, ki lahko posnemajo izgled številnih drugih kožnih bolezni. Postavitev diagnoze le na osnovi klinične slike je zato včasih težka ali celo nemogoča. V takih primerih nam je v pomoč mikološki pregled kože.

Po epidemioloških podatkih, zbranih v Mikološkem laboratoriju Dermatovenerološke klinike, povzročajo te okužbe pri naših bolnikih v približno dveh tretjinah dermatofiti, v eni tretjini kvasovke, plesni pa le v nekaj odstotkih. Med dermatofiti najpogosteje izoliramo *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* in *Microsporum canis* (mikrosporija). Nekateri dermatofiti se prenašajo med ljudmi (antropofilni dermatofiti), nekateri od okuženih domačih živali (zoofilni dermatofiti). Okužbe kože s kvasovkami najpogosteje povzroča *Candida albicans*, občasno tudi druge kvasovke rodu *Candida*. Pityriasis versicolor povzroča kvasovka *Malassezia spec.*.

Lokalno zdravljenje

Lokalno zdravljenje ostaja temeljni del zdravljenja glivičnih okužb kože. Lokalni antimikotiki so na voljo v različnih pripravkih: kremah, mazilih, raztopinah, posipih, pršilih, šamponu, laku za nohte. Največ preparatov imamo iz skupine azolov, ki so tudi najbolj širokospektralni (ketokonazol, klotrimazol, mikonazol, bifonazol, flutrimazol). Lokalni antimikotiki se med seboj razlikujejo po spektru delovanja na posamezne skupine povzročiteljev (3) (tabela 1).

Tabela 1. Spekter delovanja lokalnih antimikotikov.
Table 1. Spectrum of activity of topical antifungal agents.

antimikotik	dermatofiti	kvasovke	plesni
<i>polieni</i> – nistatin	-	+	-
<i>azoli</i>	+	+	+/-
<i>alilamini</i> – terbinafin	+	+ /-	+/-
<i>piridoni</i> – ciklopiroksolamin	+	-	-
<i>morfolini</i> – amorolfin	+	+	+/-

Akutne in površinske okužbe kože manjšega obsega v večini primerov pozdravimo le z lokalnimi antimikotiki. Za okužbe, povzročene z dermatofiti, največkrat predpišemo terbinafin ali azolne antimikotike v obliki kreme (3, 4). Čas zdravljenja prilagodimo lokalizaciji okužbe, njeni globini in stadiju ter vrsti povzročitelja. Interdigitalno okužbo kože med prsti nog lahko pozdravimo s terbinafinom že po dveh tednih, večino ostalih okužb je potrebno zdraviti 4 do 8 tednov. Mikrosporijo zdravimo dlje, v povprečju tri mesece. Tudi kožno kandidozo in Pityriasis versicolor v večini primerov pozdravimo le z lokalnimi antimikotiki. Pri teh okužbah se pogosteje odločamo za azolne antimikotike, za kožno kandidozo pa je še vedno učinkovit nistatin v mazilu ali kremi (4).

Najbolj odporne na lokalno zdravljenje so glivične okužbe nohtov (onihomikoze). Antimikotiki v obliki krem, mazil ali raztopin so včasih uspešni pri okužbah nohtov rok, na nohtih nog pa le izjemoma. Učinkovitejši so antimikotični laki za nohte, pri nas je v tem pripravku na voljo le amorolfin. Zdravljenje z antimikotičnim lakom je uspešno pri začetnih okužbah (6). Pri napredovalih onihomikozah nog lahko kombinirano zdravljenje z amorolfin lakom in sistemskim antimikotikom izboljša uspešnost zdravljenja (7).

Za uspešnost lokalnega zdravljenja je nujno, da ga bolniki uporabljajo redno in dovolj dolgo. Če antimikotik uporabljamo prekratek čas, se okužba lahko ponovi. Neželeni stranski učinki lokalnih antimikotikov so redki, pri približno 1 do 2 % bolnikov se lahko pojavijo znaki nespecifičnega draženja kože (8).

Lokalni kortikosteroidi so pri glivičnih okužbah zaradi svojega imunosupresivnega delovanja neželeni in praviloma kontraindicirani. V kombinaciji z antimikotikom jih predpisujemo le izjemoma za krajši čas, ko želimo ublažiti nekatere subjektivno moteče znake vnetja.

Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje z antimikotiki je nadgradnja lokalnega zdravljenja ob nedvoumni diagnozi in izbranih indikacijah. Okužbe z dermatofiti zdravimo sistemsko, kadar so lokalizirane na poraslih delih kože (lasišče), pri kroničnih okužbah stopal in dlani, kadar okužba zavzema večje površine kože in okužbah nohtov (3, 4). Zaradi velike nalezljivosti in odpornosti povzročitelja se za sistemsko zdravljenje pogosto odločimo tudi pri mikrosporiji. Kronično potekajoče kandidoze kože in sluznic ter razširjene oblike Pityriasis versicolor tudi pogosto zdravimo sistemsko. Pri imunsko oslabilih bolnikih se hitreje odločimo za sistemsko zdravljenje. Odločitev za sistemsko zdravljenje moramo pretehtati tudi glede na starost bolnika, pridružene bolezni, druga zdravila, ki jih uživajo in bolnikovo motiviranost za zdravljenje. Za izbiro ustreznega zdravila je potrebno poznavanje spektra njihovega delovanja (3) (tabela 2).

Tabela 2. Spekter delovanja sistemskih antimikotikov.
Table 2. Spectrum of activity of oral antifungal agents.

antimikotik	dermatofiti	kvasovke	plesni
<i>griseofulvin</i>	+	-	-
<i>ketokonazol</i>	+	+	+/-
<i>terbinafin</i>	+	+/-	+/-
<i>itrakonazol</i>	+	+	+/-
<i>flukonazol</i>	+	+	+/-

Griseofulvin in ketokonazol danes uvrščamo med sistemska antimikotika starejše generacije, katera vse redkeje predpisujemo. Zaradi številnih prednosti so ju že skoraj povsem izpodrinili novi antimikotiki – terbinafin iz skupine alilaminov in azolna antimikotika itrakonazol in flukonazol (4).

Griseofulvin se je v dermatologiji uspešno uporabljal več desetletij za okužbe, povzročene z dermatofiti. Resni stranski učinki zdravljenja z njim so bili izjemno redki. Danes ostaja še vedno antimikotik izbire za glivične okužbe na lasišču pri otrocih (3). Priporočeni odmerek je 10 mg/kg/dan, v mikronizirani obliki, ki se bolje absorbira iz prebavil (4).

Ketokonazol je bil več let edini širokospektralni antimikotik, zaradi hepatotoksičnosti pa ga danes za daljše zdravljenje ne predpisujemo več. Možnost pojava medikamentoznega hepatitisa je pri 1 na 10.000 bolnikov (4), lažje prehodne in nezaznavne motnje delovanja jeter so pogostejše. V poštev prihaja za krajše zdravljenje kožne kandidoze in Pityriasis versicolor, za okužbe z dermatofiti pa le kot rezervni antimikotik druge izbire (4). Priporočen dnevni odmerek je 100 do 200 mg, zdravljenje z njim naj bi trajalo manj kot en mesec.

Terbinafin uvrščamo v skupino alilaminov, ki so antimikotiki izbire za zdravljenje okužb z dermatofiti. V razmerah *in vitro* ima v koncentracijah, ki ustavijo rast glivičnih celic dermatofitov dokazano tudi fungicidno delovanje (4). Kot sistemski antimikotik ni primeren za večino okužb, povzročenih s kvasovkami rodu *Candida* in Pityriasis

versicolor (v lokalni obliki je učinkovit tudi pri teh okužbah). V času sistemskega zdravljenja se zdravilo v visokih koncentracijah nahaja v povrhnjici in nohtu, kjer ostaja v terapevtskih koncentracijah še več tednov po končanem zdravljenju (9). Akutne površinske okužbe zdravimo sistemsko s terbinafinom od 2 do 6 tednov, mikrosporijo in okužbe lasišča pogosto dlje. Za okužbe nohtov rok zadošča 6 tedensko zdravljenje, za okužbe nohtov nog je potrebno 12 tedensko zdravljenje (10). Dnevni odmerek za odrasle je 250 mg, pri otrocih ga prilagodimo telesni teži. S terbinafinom imamo veliko dobrih lastnih izkušenj, tudi pri zdravljenju otrok. Stranski učinki so redki, bolniki občasno zaznajo napetost v zgornjih prebavilih ali slabost. Možne, a zelo redke so alergijske kožne reakcije, prehodna izguba okusa in povišana vrednost jetrnih encimov. Prednost terbinafina v primerjavi z drugimi sistemskimi antimikotiki je majhna možnost interakcij z zdravili, klinično je pomembna le s cimetidinom, rifampicinom in morda ciklosporinom (11).

Itrakonazol je izboljšan naslednik ketokonazola, ki je ohranil njegovo širokospektralnost brez nevarnosti hepatotoksičnosti. Učinkovit je za zdravljenje okužb kože z dermatofiti in kvasovkami (kandidoza in Pityriasis versicolor) in številne sistemske glivične okužbe. Med zdravljenjem dosega najvišje koncentracije v povrhnjici, v loju in nohtih. Po končanem zdravljenju je v povrhnjici prisoten še več tednov, v nohtih pa še več mesecev (12). Za večino okužb kože zato zadošča en teden zdravljenja v odmerku 200 mg dnevno, za okužbe dlani in stopal 400 mg dnevno. Za okužbe nohtov je uveljavljeno pulzno zdravljenje (en teden v mesecu dvakrat dnevno 200 mg). Za nohte rok zadoščata dva pulza, za nohte nog trije pulzi, redko je potrebno zdravljenje podaljšati. Stranski učinki so redki, občasno se pojavlja glavobol, napetost v trebuhu ali slabost, motnje v delovanju jeter so izjemno redke (13). Potrebno je upoštevati možnost interakcij z nekaterimi zdravili (terfenadin, astemizol, oralni hipoglikemiki, kumarinska antikoagulantna zdravila, statini, ciklosporin, benzodiazepini, digoksin, cisaprid, rifampicin) (11).

Flukonazol se že vrsto let uspešno uporablja za zdravljenje nekaterih sistemskih glivičnih okužb, dermatologi pa ga uporabljamo za zdravljenje kandidoze kože, sluznic in Pityriasis versicolor. Učinkovit je tudi pri površinskih okužbah kože z dermatofiti, kjer ga predpisujemo pulzno v odmerku 150 mg enkrat tedensko 2 do 4 tedne (4). Kožno kandidozo zdravimo pulzno v enakem odmerku ali kontinuirano 50 mg/dan 2 do 4 tedne. Pri mikrosporiji in kroničnih okužbah kože z dermatofiti z njim nimamo dovolj izkušenj, potrebno pa bi bilo daljše zdravljenje. V odmerku 150 mg enkrat tedensko zdravimo tudi okužbe nohtov (14). Zdravljenje teh okužb traja vsaj 6 mesecev in ga je potrebno prilagoditi individualno, glede na hitrost rasti nohtov. Stranski učinki so redki, podobni kot pri itraconazolu. Možne so interakcije z nekaterimi zdravili (terfenadin, oralni hipoglikemiki, kumarinska antikoagulantna zdravila, ciklosporin, benzodiazepini, cisaprid, rifampicin, teofilin, fenitoin) (11).

Sistemiški antimikotiki so kontraindicirani v nosečnosti in pri doječih materah, pri bolnikih s težjimi jetrnimi boleznimi ali znano preobčutljivostjo na ta zdravila. Pri otrocih predpisujemo azolne antimikotike izjemoma, v primeru odsotnosti drugih možnosti zdravljenja.

Zaključek

Glivične okužbe kože bodo tudi v prihodnosti ostale ene izmed najpogostejših okužb pri ljudeh. Število bolnikov z večjo dovzetnostjo zanje narašča. Možnosti preventivnih ukrepov za njihovo preprečevanje so omejene. Zaželeno je, da z zdravljenjem začnemo čimprej, ko je okužba še akutna in površinska in jo lahko v večini primerov pozdravimo z lokalnimi antimikotiki. Lokalno zdravljenje je varnejše, ceneje in za mnoge bolnike sprejemljivejše. Kljub večji varnosti in uspešnosti novih sistemskih antimikotikov si moramo prizadevati za njihovo racionalno uporabo.

Literatura

- Graybill JR. Systemic azole antifungal drugs – into the 1990s. In: Ryley JF. Chemotherapy of fungal diseases. Springer-Verlag, 1990: 455-465.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. Mycoses 2003; 46: 496-505.
- Pilzinfektionen. In: Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag, 2002: 21-51.
- Hay RJ, Moore MK. Mycology. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Science, 2004: 31.50-31.54.
- Millikan LE, Powell DW, Drake LA. Quality of life for patients with onychomycosis. Int J Dermatol 1999; 38: Suppl 2: 13-16.
- Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2003; 148: 402-410.
- Baran R, Feuilhade M, Detry A et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. Br J Dermatol 2000; 142: 1177-1183.
- Fromtling RA. Imidazoles as medically important antifungal agents: an overview. Drugs Today 1984; 20: 325-49.
- Faergemann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 121-126.
- Cribier BJ, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. Br J Dermatol 2004; 150: 414-420.
- Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 237-49.
- Willemsen M, De Doncker P, Willems J et al. Post-treatment itraconazole levels in the nail. J Am Acad Dermatol 1992; 131: 919-922.
- Gupta AK, Lambert J, Revuz J, Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. Eur J Dermatol 2001; 11: 6-10.
- Elewski BE. Once-weekly fluconazole in the treatment of onychomycosis: Introduction. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 73-76.

Atopijski dermatitis-sodobno zdravljenje

Atopic dermatitis- current topical treatment strategies

Vlasta Dragoš

Izvleček: Atopijski dermatitis je kronična, ponavljajoča in močno srbeča dermatoza, katere pojavnost v razvitem svetu narašča. Klinično se bolezen izraža s srbečimi ekcematoidnimi spremembami, ki se v različnih starostnih obdobjih pojavljajo na značilnih delih kože. Bolezensko sliko vnetnih kožnih sprememb spremeni dodatna okužba žarišč z bakterijami ali virusi. Zadnjih 50 let so bili lokalni kortikosteroidi osnovna protivnetna zdravila za zdravljenje atopijskega dermatitisa. V koži delujejo zaviralno ne samo na imunske celice ampak tudi na fibroblaste in endotelijske celice.

Lokalni makrolidi, zaviralci kalcinevrina takrolimus in pimecrolimus, so pomembna pridobitev v lokalnem zdravljenju bolnikov z atopijskim dermatitisom. Učinkovita in varna sta za zdravljenje tako odraslih bolnikov kot otrok. Pomembno je, da nimata lokalnih stranskih učinkov, kot jih imajo kortikosteroidi, niti ne povzročata sistemskih stranskih učinkov. Kadar ju uporabimo ob prvih znakih poslabšanja bolezni, imata pomembne prednosti pred lokalnimi kortikosteroidi. Pri bolnikih s kroničnim potekom atopijskega dermatitisa se pomembno zmanjša uporaba lokalnih kortikosteroidov.

Ključne besede: atopijski dermatitis, lokalno zdravljenje, pimecrolimus, takrolimus

Abstract: Atopic dermatitis is very common skin disorder in well developed countries. Pruritic skin lesions appear on different sites of predilection in different age groups. The appearance of skin lesions are changed by superinfections caused by bacteria or viruses.

Topical steroids have been the conventional therapy for atopic dermatitis for 50 years. They act on broad spectrum of immune cells but also interfere with other skin cells.

Tacrolimus ointment and pimecrolimus cream are new topically effective macrolides. Both were found safe and effective for the treatment of atopic dermatitis in children and adults. They inhibit inflammatory cytokines transcription and other inflammatory cells through inhibition of calcineurin. Local risk of corticosteroids do not occur, nor do the systemic side effects. When used in the first signs and symptoms of the disease they have significant advantages over conventional therapy and steroid sparing effect.

Key words: atopic dermatitis, current topical treatment, pimecrolimus, tacrolimus

Uvod

Atopijski dermatitis je pogosta, kronična, ponavljajoča, močno srbeča vnetna bolezen kože dojenčkov, malih otrok, mladostnikov in odraslih. Pojavnost bolezni, zlasti v razvitih državah narašča in ponekod dosega tudi 15% (1). Pogostejše se pojavlja v družinah, kjer so bolniki z drugimi atopijskimi boleznimi kot so astma, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči. Približno 80% otrok z atopijskim dermatitisom pozneje v življenju lahko razvije eno od alergijskih bolezni dihal (2). Bolniki imajo zelo suho in občutljivo kožo, poslabšanja spremlja močno srbenje. Zagone poslabšanja spremljajo sekundarne okužbe kože, ki osnovno klinično sliko ekcematoidnih žarišč spremenijo.

V patogenezi bolezni poleg dedne predispozicije ima pomembno vlogo senzibilizacija na prehranske alergene: kravje mleko, jajca, pšenična moka in arašidi, predvsem v prvih letih življenja (3). Pri starejših bolnikih ugotavljamo senzibilizacijo na inhalacijske alergene. Na patogenetsko dogajanje pri atopijskem dermatitisu pomembno prispevajo še nekateri superantigeni, predvsem stafilokokni superantigen ter okrnjena pregradna funkcija kože.

Značilne kožne spremembe so neostro omejena, srbeča, vnetna in zadebeljena žarišča, ki se v različnih starostnih obdobjih pojavljajo na različnih, vendar za določeno starostno obdobje značilnih delih telesa. Pri dojenčkih in malih otrocih je narava vnetja akutna, kasneje v življenju subakutna ali kronična. V katerem koli obdobju se atopijski dermatitis lahko generalizira in prizadene kožo celega telesa. Klinični potek bolezni je nepredvidljiv in spremenljiv (3). Atopijski dermatitis pogosto poteka izmenično z bronhialno astmo, v letih ko so ponovitve atopijskega dermatitisa pogoste, je bolnik brez napadov astme in obratno.

Klinična slika

Pri atopijskem dermatitisu so srbeča žarišča razporejena simetrično in so neostro omejena od zdrave kože. Vnetne kožne spremembe so pordele, posute z mehurčki, pogosto se pojavi tudi rosenje. Pri daljšem trajajočem vnetju so prisotne zadebeljene bunčice in luščice plošče. Mnogi bolniki imajo blago obliko bolezni, ki spontano izzveni do 10. leta starosti (2). Atopijski dermatitis je bolezen, za katero je značilno močno srbenje.

Klinična slika ima v različnih življenjskih obdobjih nekatere posebnosti, ki jih bomo podrobneje opisali.

Klinična slika atopijskega dermatitisa pri dojenčku

Bolezen se običajno začne okoli tretjega meseca starosti s prizadetostjo kože po licih. Prisotni so vsi znaki akutnega vnetja z neostro omejeno rdečino, mehurčki, erozijami, rosenjem, krastami in luščenjem. Spremembe se širijo z obraza na čelo, lasišče, zgornji del trupa in okončine. Koža pod plenici in v gubah je praviloma zdrava. Pri dojenčkih z blago izraženo obliko bolezni so značilne pordele, suhe in luščeče plošče po licih.

Klinična slika atopijskega dermatitisa pri majhnem otroku

V obdobju do četrtega leta starosti prevladujejo manjša, srbeča in zadebeljena žarišča po gležnjih in zapestjih. Pogosto so prizadeti iztezni deli zgornjih in spodnjih okončin. Narava vnetja postane manj burna, prevladujejo srbeče zlivajoče se bunčice in luščeče plošče. Redkeje vidimo enake bolezenske spremembe po komolcih in kolenih.

Klinična slika atopijskega dermatitisa pri starejšem otroku, mladostniku in odraslem bolniku

Pri šolskih otrocih, mladostnikih in odraslih bolnikih se srbeča žarišča pojavljajo v komolčnih in kolenskih jamah, prizadeta je koža rok, nog in prstov. V tem obdobju se pojavljajo še srbeča žarišča po vratu, vekah in ponovno tudi po obrazu.

Pri prepoznavanju bolnikov z atopijskim dermatitisom so zlasti nedermatologom v pomoč merila, ki jih prikazuje **tabela 1**. Za postavitev diagnoze je nujno, da ima bolnik najmanj tri glavne in tri pomožne znake atopijskega dermatitisa. Med pomožnimi znaki atopijskega dermatitisa so tudi popolnoma samostojne kožne bolezni, ki jih ne smemo zamenjati za atopijski dermatitis, če ni izpolnjenih drugih priporočenih meril za diagnozo.

Tabela 1

Glavni znaki atopijskega dermatitisa

1. srbenje
2. značilen izgled in razporeditev kožnih vzbrsti
3. kronično oz. kronično ponavljajoče vnetje kože
4. druge atopijske bolezni pri bolniku ali njegovi družini

Pomožni znaki atopijskega dermatitisa

1. suha koža
2. kožne razpoke pod ušesnimi mečicami
3. ihtioza, pilarna keratoza
4. hiperlinearna koža dlani
5. dvojna spodnja veka (Dennie-Morganova guba)
6. zvišane vrednosti celokupnega in specifičnega IgE

7. pozitivni vbodni testi na prehrabene ali (in) inhalacijske alergene
8. dermatitis dlani in podplatov
9. povečana nagnjenost h kožnim infektom (bakterije, virusi, glivice)
10. preobčutljivost za hrano/volno
11. poslabšanje po stresih
12. pityriasis alba
13. srbenje kože ob potenju

Zdravljenje atopijskega dermatitisa

Bolniki z atopijskim dermatitisom imajo okrnjeno pregradno delovanje kože, ker v vrhnjih plasteh kože nimajo zadostne količine posebnih maščob, ki celice vrhnje plasti kože držijo tesno skupaj. Zato je tudi zvečano izhlapevanje vode skozi vrhno plast kože. Taki bolniki so bolj dovzetni za škodljive vplive različnih dražečih snovi iz zunanjega okolja ter za bakterijske, glivične in virusne okužbe kože. Redno, dnevno izvajanje nege kože je osnovna nujna oblika vzdrževalnega zdravljenja, ki bistveno pripomore k boljši kvaliteti življenja tako bolnika kot cele družine.

Suha in občutljiva koža se pojavlja v vseh starostnih obdobjih. Lahko je družinsko pogojena, pogostejše se pojavlja pri bolnikih z atopijskimi boleznimi, ihtiozami, pri bolnikih s kontaktno alergijsko preobčutljivostjo ter v starosti. V postopku redne nege v vrhno plast kože moramo vodo ujeti, z negovalnimi mazili in takoj po kopeli preprečiti, da ne izhlapi. Koža je suha predvsem zaradi pomanjkanja vode v vrhnjih plasteh povrhnjice. Sodobna negovalna sredstva pomembno prispevajo k ohranjanju neokrnjene pregradne vloge vrhnjice, zelo koristne so predvsem oljne kopeli, ki jih nikoli ne predpisujemo, ko je koža močno vnetja. Pomembno je pravilno izvajanje kopeli in takojšen nanos primerne negovalne mazila.

Več kot 50 let smo poslabšanja atopijskega dermatitisa zdravili z lokalnimi kortikosteroidnimi pripravki. Dolgotrajna uporaba, zlasti v zgodnjem življenjskem obdobju, je vedno zahtevala skrben nadzor nad vrsto in količino predpisane terapije. Dojenčki z atopijskim dermatitisom imajo vedno prizadeto kožo obraza, kjer uporaba lokalnih kortikosteroidov ni zaželeno. Nizkopotentni lokalni kortikosteroidi so bili zlati standard zdravljenja v tem obdobju, potentnejše smo prihranili le za zelo hude oblike vnetja. Možni lokalni zapleti, ki se pojavijo pri dolgotrajni uporabi so atrofija kože, teleangiektazije, hipopigmentacije, sekundarne okužbe, poraščenost, strije, steroidne akne (4). Pri otrocih se moramo ves čas zavedati, da se zaradi velikega razmerja med površino kože in telesno težo hitreje pojavijo znaki sistemske absorpcije kot so supresija hipotalamično-suprarenalne osi in zastoj v rasti.

Vse večja dostopnost do informacij, zlasti na številnih internetnih forumih je bolnike prestrašila in tako pahnila tovrstno lokalno terapijo v nemilost. V zadnjih letih se tako srečujemo z vse večjim, celo pretiranim strahom bolnikov pred uporabo lokalnih kortikosteroidov. Mnogokrat je ravno to vzrok za neuspešno obvladovanje hudih poslabšanj atopijskega dermatitisa. Čedalje več bolnikov s kroničnimi kožnimi boleznimi, tudi bolniki z atopijskim dermatitisom, se zaradi nezaupanja v uradno medicino in nasprotojočih se informacij zateka k

dvomljivim alternativnim oblikam zdravljenja kot so: homeopatija, akupunkturina, bioresonanca in še nekaterim drugim.

Konvencionalno zdravljenje atopijskega dermatitisa pomeni redno uporabo negovalnih mazil in kratkotrajni nanos lokalnih kortikosteroidov ob izbruhih bolezni. Zdravljenje obsežnih, trdovratnih oblik atopijskega dermatitisa, ko moramo zaradi hudega vnetja kože uporabiti potentnejše lokalne kortikosteroide ali celo sistemsko kortikosteroidno terapijo, ciklosporin, metotreksat ali fototerapijo mora ostati v domeni in pod rednim nadzorom dermatologa, bodisi hospitalno ali ambulatno (5).

Novosti v lokalnem zdravljenju atopijskega dermatitisa

Sodobna lokalna terapija atopijskega dermatitisa mora biti učinkovita in varna, omogočiti mora nadzor nad simptomi in znaki bolezni ob prvem pojavu le-teh in nadzor nad novimi poslabšanji bolezni (6). Pomembna je tudi varna uporaba lokalnih pripravkov na vseh prizadetih delih kože. Pred pričetkom zdravljenja bolnika mora zdravnik narediti oceno stopnje prizadetosti kože. Akutna poslabšanja zato v odvisnosti od stopnje in razširjenosti vnetja obvladujemo z lokalnimi kortikosteroidi, ki jih nanašamo na zelo vneto in zadebeljena žarišča.

Sodobne smernice so uvrstile v lokalno zdravljenje še lokalne imunomodularje (6). Bolniki jih nanašajo na začetne vnetne kožne spremembe dvakrat dnevno do popolnega izboljšanja, ko zdravljenje nadaljujemo z indiferentnimi negovalnimi mazili

Lokalni imunomodulatorji pimekrolimus in takrolimus so po več desetletjih prva protivnetna nekortikosteroidna priprava, ki sta prinesla novo upanje bolnikom z atopijskim dermatitisom. Primarni mehanizem njihovega delovanja je inhibicija transkripcije vnetnih citokinov preko inhibicije kalcinevrina iz aktiviranih T celic in drugih vnetnih celic v koži bolnikov z atopijskim dermatitisom (7).

Klinične raziskave, v katere so bili vključeni, ne samo odrasli bolniki ampak tudi otroci, potrjujejo učinkovitost in varnost lokalnih imunomodulatorjev. Ne povzročata ne lokalnih niti sistemskih stranskih učinkov, kot jih imajo lokalni kortikosteroidi. (7-15). Inhibitorji kalcinevrina sčasoma pomembno zmanjšajo pogostnost bakterijskih okužb kože. Previdnost je potrebna le pri sončenju, saj vpliv na fotokarcinogenezo še ni dokončno raziskana.

Pimekrolimus

Pimekrolimus 1% krema je lipofilna substanca z visoko stopnjo permeabilnosti v kožo in majhno skozi kožo. S tem je močno poudarjena učinkovitost kreme na mestu, kjer se vnetje dogaja. Pomemben je podatek, da ima zelo nizko stopnjo afinitete do lokalnih bezgavk, zato je varno in učinkovito lokalno zdravlilo zagonov atopijskega dermatitisa, tako za otroke kot odrasle. Številne klinične raziskave (14-16), tako tiste s kratkotrajno kot dolgotrajno uporabo pimekrolimusa so dokazale da hitro in učinkovito zmanjšuje srbenje, preprečuje širjenje bolezni in nove zagone bolezni. Bolniki so bistveno zmanjšali porabo lokalnih kortikostereodnih mazil. Zelo pomembna je varnost lokalne uporabe pimekrolimusa. Vsi v raziskava zdravljeni bolniki so imeli konstantno nizke vrednosti pimekrolimusa v serumu

(15), sistemske toksičnosti ali akumulacije niso dokazali, prav tako ne sistemske imunosupresije. Dolgotrajnejša uporaba je celo preprečevala ponovitve bolezni in zmanjšala število sekundarnih okužb kože. Lokalni stranski učinki so bili blagi in prehodni. 7,4% otrok in 10% odraslih je navajalo blago izražen pekoč občutek, ki je hitro izzvenel (16). Študije o učinkovitosti in varnosti so bile narejene tudi za otroke pod drugim letom starosti v daljšem časovnem obdobju in so tudi potrdile ne samo učinkovitost, ampak predvsem varnost pimekrolimusa tudi v tej starostni skupini (17,18).

Takrolimus

Takrolimus mazilo je dostopno v dveh koncentracijah (0,1% in 0,03%). Številne klinične raziskave so dokazale, da je varno in učinkovito zdravlilo za srednje močno izraženo obliko atopijskega dermatitisa (8-11). Hitro zmanjša simptome in znake bolezni, pekoč občutek na mestu nanosa mazila hitro mine, pojavil se je pri 36% otrok in 47% odraslih bolnikov (8). Zaradi mastne podlage prodira globlje v kožo. Ima večjo afiniteto do področnih bezgavk, vendar so vrednosti učinkovine v serumu po lokalni aplikaciji nizke in s časom upadajo. Pri lokalni uporabi takrolimusa niso ugotovili ne sistemske toksičnosti niti akumulacije.

Sklepi

Bolnikom z atopijskim dermatitisom je ob postavitvi diagnoze nujno natančno razložiti možen potek bolezni ter vse dejavnike, ki lahko povzročajo poslabšanja. Priporočljiva so pisna navodila o osnovni negi, dietni prehrani ter izogibanju dražečim in alergogenim snovem.

Sodobno lokalno zdravljenje atopijskega dermatitisa z lokalnimi imunomodulatorji pomeni pomemben napredek pri obvladovanju akutnih simptomov in znakov bolezni. Enostavna uporaba dvakrat na dan ob prvih znakih vnetja hitro umiri srbenje in vnetje kože. Lokalni stranski učinki so blagi in prehodni, klinično pomembnih sistemskih stranskih učinkov ni. Uporabljamo jih lahko na občutljivih področjih kože, kot so obraz in intertriginozni deli, kjer smo se izogibali lokalnim kortikosteroidom. Pimekrolimus ima pomembno prednost, ker preprečuje širjenje in nove zagone bolezni.

Bolnike z zelo hudo, generalizirano obliko kožnega vnetja zdravimo individualno glede na bolnikovo starost in stopnjo kožnega vnetja. Odločitev o uporabi lokalnega, predvsem pa sistemskega kortikosteroide, oziroma druge vrste zdravljenja mora biti prepuščena strokovnjaku –dermatologu. Sodelovanje bolnika z osebnim zdravnikom, lečečim dermatologom ter v primerih, ko je dokazana senzibilizacija na alimentarne in inhalacijske alergene še z alergologom in dietetikom, je bistvena za dobro vodenje bolnika z atopijskim dermatitisom. Pomembno vlogo v timu ima zagotovo tudi farmacevt, ki bolniku izda v lekarni zdravila. Timski pristop k obravnavi bolnikov z atopijskim dermatitisom prispeva k boljšim uspehom zdravljenja in tako tudi k boljši kvaliteti življenja bolnikov.

Zdravljenje bolnikov z atopijskim dermatitisom bo še bolj uspešno takrat, ko bomo vsi sodelujoči pri obravnavi pravočasno in pravilno obveščeni o vseh strokovnih novostih. Bolnik bo dobil od vseh strokovnjakov, ki mu pomagajo blažiti njegove vsakodnevne težave enake in verodostojne informacije. Z enotnimi navodili bomo preprečili nepravilno ali celo nezadostno uporabo predpisanih lokalnih pripravkov.

Literatura:

- Schultz Larsen F, Diepgem TL, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-4.
- Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000;55:205-13.
- Avčin T. Atopijski dermatitis: Patogeneza, klinična slika in diagnostika. In: Kuhar M, Avčin J: Pediatrska alergologija. Zbornik predavanj. Ljubljana: Medicinska fakulteta 2002:69-75.
- Pilih A, Stranski učinki kortikosteroidov za lokalno uporabo na koži in priporočila za varno uporabo. *Med Razgl* 2001;40:423-32.
- Tofte SJ, Hanifan JM. Current management and therapy of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ;44 (Suppl.1):S13-6.
- Ellis C, Luger T, Abeck D et al. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(Suppl 63):3-10.
- Travers JB. Novel immunomodulators for topical skin disease therapy. *Expert Opin Invest Drug* 2000;9(3):529-42.
- Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(6):389-406.
- Kang S, Lucky AW, Pariser D. et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44 (1):S58-64.
- Carroll CL, Fleischer AB Jr, Links D. Tacrolimus ointment: the treatment of atopic dermatitis and other inflammatory cutaneous disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:2127-37.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E. et al. Safety and efficacy of 1-year of tacrolimus ointment monotherapy in adult with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
- Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A. et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):969-73.
- Bos JD. Non-steroid topical immunomodulators provide skin-selective limiting treatment in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2003;13(5):455-61.
- Meurer M, Fartasch M, Albrecht G; et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004;208(4):365-72.
- Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm*;2004;269(1):29-35.
- Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):495-504.
- Papp KA et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:240-6.
- Paul C et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated up to 2 years. *Pediatrics* 2006;117:118-28.

Transdermalna dostava zdravilnih učinkovin

Transdermal drug delivery

Mirjana Gašperlin

Povzetek: Transdermalna dostava učinkovin je privlačna alternativa konvencionalnemu peroralnemu ali parenteralnemu dajanju. Težavo pri tem vnosu predstavlja rožena plast kože, ki zaradi svoje strukture deluje kot bariera, ki omejuje transport molekul skozi kožo. Ena od nujnih zahtev uspešnega transdermalnega transporta je zato čim bolj zmanjšati ta barierni upor. V članku je opisanih nekaj pristopov, ki vključujejo optimizacijo pasivne difuzije, spremembo strukture rožene plasti z dodatkom pospeševalcev, uporabo električno podprtih metod kot so iontoforeza, elektroporacija in ultrazvok ter invazivni pristop z mikroiglami. Prikazan je tudi razvoj transdermalnih terapevtskih sistemov, predvsem transdermalnih obližev in novejših tehnologij.

Ključne besede: transdermalni obliži, rožena plast, pospeševalci penetracije, iontoforeza, ultrazvok, mikroigle

Abstract: Transdermal drug delivery offers an attractive alternative to the conventional drug delivery methods of oral administration and injections. However, stratum corneum acts as a barrier that limits the penetration of molecules through the skin. Overcoming this barrier function for the purpose of transdermal drug delivery has been a necessarily task for the pharmaceutical scientists. This article consider the possibilities for overcoming skin barrier by optimization of the passive diffusion, the modification of stratum corneum by chemical enhancers, by electrically assisted methods such as ultrasound, iontophoresis, electroporation and invasive approach using microneedles. Finally development of transdermal delivery systems has been discussed, especially transdermal patches and novel non-patch technologies.

Key words: transdermal patch, stratum corneum, penetration enhancers, iontophoresis, ultrasound, microneedles.

1 Uvod

Transdermalni terapevtski sistemi – TTS (transdermal delivery systems) so izdelki, ki jih apliciramo na površino kože z namenom dostave zdravilne učinkovine skozi kožo v sistemski krvni obtok in posledično distribucijo do receptorskih mest, ki so oddaljena od mesta aplikacije. Začetek raziskav na tem področju sega v sredino 70-ih let, optimizem, ki ga je bilo čutiti takrat, pa je odmeval v številnih objavah in leta 1981 registriranem prvem transdermalnem obližu. Danes transdermalni sistemi tekmujejo s peroralnimi oblikami kot najbolj uspešno inovativno raziskovalno področje.

TTS izkazujejo številne prednosti, ki so tako terapevtske kot tehnološke. To so: konstantne koncentracije v plazmi in s tem zmanjšanje tveganja stranskih učinkov, zmanjšanje pogostosti odmerjanja, boljšo complianco in izognitev predsistemskemu metabolizmu. Alternativno so uporabni tudi v situacijah, ki zahtevajo minimalno sodelovanje bolnika. So enostavni za aplikacijo, lahko ostanejo na koži dlje časa (do 7 dni) in se po terapiji enostavno odstranijo. Velikost odmerka določamo enostavno z velikostjo obliža (1). Pomanjkljivosti TTS pa so: iritacija kože, relativno visoki stroški izdelave in manj sprejemljiv kozmetični izgled (2).

2 Barierne lastnosti kože

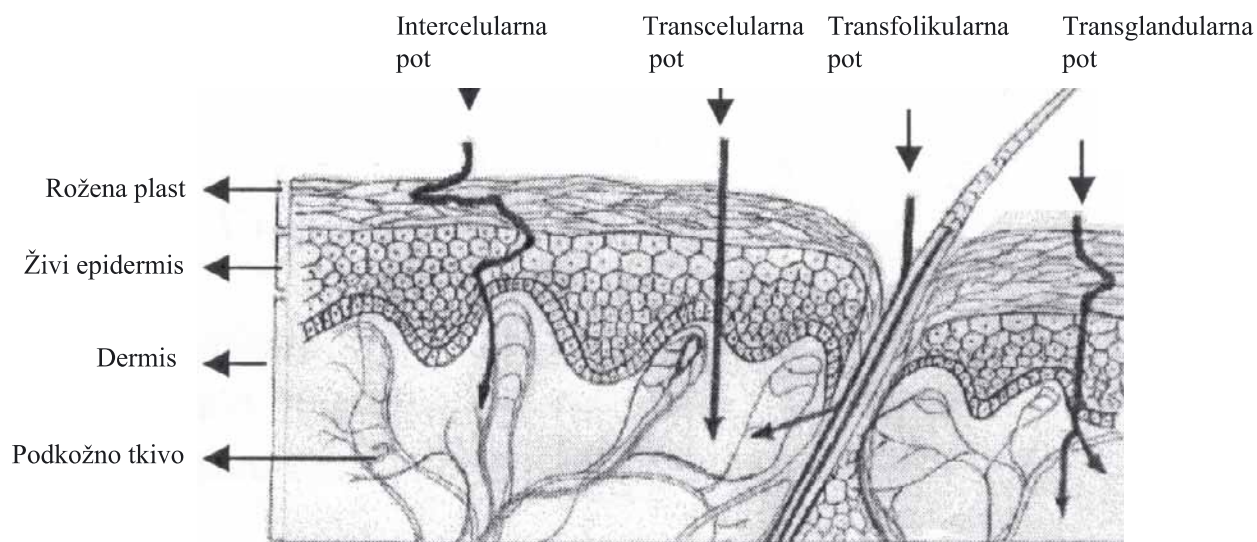
Koža je največji - njena površina pri poprečnem človeku znaša 1.8 m² in predstavlja 17% mase celotnega organizma in zelo lahko dostopen organ človeškega telesa (3). V nasprotju z gastrointestinalno mukozo, katere namen je učinkovita absorpcija različnih molekul, je glavna

naloga kože zaščita notranjosti organizma. Obrambno sposobnost kože zagotavlja predvsem rožena plast. To je najbolj zunanja, nekaj µm debela plast kože, ki jo sestavljajo sploščene, mrtve celice, napolnjene s keratinom in potopljene v lipidno ogrodje, ki ga sestavljajo ceramidi, holesterol in proste maščobne kisline. Struktura rožene plasti, ki jo pogosto opisujemo kot model opeke in malte, predstavlja veliko oviro za difuzijo. Nepolarni lipidi so nasičeni in tekoče kristalne strukture, ki jih tvorijo, so manj prepustne kot običajne membrane v telesu. Zunajcelični lipidi predstavljajo približno 1% difuzijske površine rožene plasti (4).

Različne poti, skozi katere lahko učinkovine prehajajo v kožo in skozi njo, preden dosežejo sistemski krvni obtok, so prikazane na sliki 1. Mogoči prehodi so transcelularno, intercelularno ali skozi kožna izvodila - lasne mešičke (transfolikularno) oz. izvodila žlez lojnic (transglandularno) (4). Čeprav predstavlja površina kožnih izvodil samo 0.1% razpoložljive površine za transport, je ta pot lahko pomembna za prehod ionov in velikih molekul, za katere je rožena plast neprepustna. Na lasne folikle ciljajo tudi nekateri polimeri in koloidni nosilni sistemi (5).

3 Kriteriji za izbor učinkovin, primernih za transdermalno dostavo

Glede na dejstvo, da je koža tako učinkovita bariera za transport molekul, je potrebno natančno identificirati razloge za tovrstno

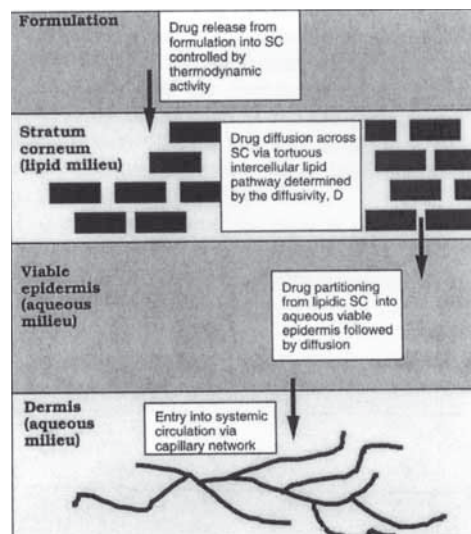


Slika 1: Poti prehoda skozi kožo

dostavo. S prehodom skozi kožo se izognemo predsistemskemu metabolizmu. Koža ima veliko površino, ki je lahko dostopna. Transdermalna dostava je neinvazivna in omogoča kontinuirano intervencijo (prestavitev, odstranitev ali nadomestitev). Nadaljnje prednosti transdermalne dostave so odraz napredujočih tehnologij in vključujejo možnost zadržanega sproščanja (primerno za učinkovine s kratkim biološkim razpolovnim časom, ki zahtevajo pogosto peroralno ali parenteralno dajanje) in nadzorovano vhodno kinetiko, ki je še zlasti pomembna za učinkovine z ozkim terapevtskim indeksom (6). S tem načinom ne moremo doseči hitre absorpcije, pač pa je primerna za počasno, zadržano sproščanje skozi določen čas. Velik difuzijski upor, ki ga nudi rožena plast, določa tudi velikost odmerka; dnevni odmerek, ki se lahko absorbira iz obliža sprejemljive velikosti, je manjši od 10 mg. Potencialna učinkovina mora biti torej farmakološko potentna, kar pomeni, da so zahtevane krvne koncentracije v območju ng/ml ali manjše (6).

3.1 Fizikalno - kemijske osnove transdermalnega transporta

Sproščanje zdravilnih učinkovin iz TTS na koži in njihov transport do sistemskega obtoka je večstopenjski proces, ki vključuje: raztapljanje in sproščanje iz vehikla (a), porazdelitev v roženo plast (b), difuzijo skozi roženo plast, predvsem preko intercelularnih lipidov (c), porazdelitev iz rožene plasti v bolj hidrofilen živi epidermis (d); difuzijo skozi živi epidermis do zgornjih plasti dermisa (e) in vstop v lokalno kapilarno mrežo in sistemske cirkulacije (f) – slika 2 (7). Stopnja, ki omejuje hitrost celotnega procesa večine učinkovin, je transport skozi roženo plast. Idealno mora učinkovina izkazovati tako topnost v vodi kot tudi v lipidih. Če je preveč hidrofilna, ne bo mogla skozi roženo plast, če pa je preveč lipofilna, bo v njej ostala.



Slika 2: Shematska predstavitev procesov pri transdermalnem transportu (7)

Mobilnost učinkovine

Ko se učinkovina porazdeli v roženi plasti, mora biti zadosti mobilna, da lahko difundira skozi njo. Difuzija ne poteka po Stokes – Einsteinovi enačbi, ki je značilna za sferične delce v tekočini. Znotraj rožene plasti je difuzija otežena zaradi gelskega lipidnega ogrodja. Lastnosti te difuzije lahko opišemo s teorijo prostega volumna, kjer difuzija

poteka z dinamično izmenjavo molekul z domenami prostega volumna ali luknjami v membrani. Modeli membranske difuzije so zelo odvisni od velikosti molekule, kar je razvidno iz spodnje enačbe:

$D_m = D_o \times \exp^{-\beta MV}$	
D_m	difuzijski koeficient učinkovine skozi membrano
D_o	difuzijski koeficient hipotetičnega permeanta z molekulskim volumnom 0
β	konstanta membrane; poprečni prosti volumen razpoložljiv za difuzijo: 30cm ³ /mol za lipidne membrane
MV	molekularni volumen učinkovine, ki ga lahko nadomestimo z molekulsko maso

Difuzijski koeficient učinkovine eksponentno pada z naraščajočim molekulskim volumnom (in s tem z molekulsko maso), kar dokazuje pomembnost omejitve velikosti molekulske mase pri transportu učinkovine skozi kožo (6).

V tabeli 1 so zbrane želene lastnosti, ki jih mora imeti učinkovina, da je primerna za transdermalni transport (4,6).

Tabela 1: Zahteve za učinkovine in idealno območje za transdermalni transport

Topnost v vodi	manj kot 1mg/ml
Lipofilnost	$10 \leq K_{o/w} \leq 1000$
Molekulska masa	≤ 500 da
Tališče	$\leq 200^{\circ}\text{C}$
pH vodne raztopine	5 - 9
Odmerek	≤ 10 mg/dan
Razpolovni čas	10 ur ali krajši
Biorazpoložljivost po peroralni aplikaciji	nizka
Terapevtski indeks	ozek

4 Pristopi povečanja permeabilnosti učinkovin skozi kožo

Zahteva po zmanjševanju bariernega upora rožene plasti je pomembna vsaj iz dveh razlogov:

- da povečamo permeabilnost učinkovine skozi roženo plast in
- da razširimo območje primernih kandidatov za transdermalni transport.

Obstaja več strategij za doseg tega cilja, ki so različno kompleksne in različno učinkovite.

4.1 Optimiranje pasivne difuzije

Permeabilnost skozi kožo lahko opišemo s Fickovo enačbo, ki velja za pasivno difuzijo molekul skozi roženo plast, ki predstavlja membrano, ki omejuje sproščanje:

$$J = (K D_{sc} C_s) / h_{sc}$$

J	transdermalni pretok učinkovine
D_{sc}	difuzijski koeficient v roženi plasti
C_s	nasičena topnost učinkovine v vehiklu
K	porazdelitveni koeficient koža/vehikel
h_{sc}	efektivna debelina rožene plasti

V skladu z enačbo lahko povečamo transdermalni transport s povečanjem difuzije in porazdelitve učinkovine skozi kožo in s povečanjem njene topnosti v vehiklu. Najenostavnejši pristop k optimiranju transdermalnega prehoda vključuje izbor primerne nosilnega sistema, to je spremembo $K/C_{veh.}$. Veliko inovativnih pristopov razširja ta koncept na nastanek supernasičenih sistemov, mikroemulzij ali liposomov (6). Spreminjamo lahko tudi učinkovino, tako da sintetiziramo derivate, ki so bolj lipofilni, s čimer olajšamo transport, v biološkem okolju pa se nato po encimski ali kemični razgradnji sprosti zdravilna učinkovina. Tak »pro-drug« pristop se je izkazal za uspešnega pri nesteroidnih antirevmatikih: esterifikacija betametazona v betametazon 17-valerat je povečala dermalno potentnost za 450 krat (6).

4.2 Kemičen pristop - pospeševalci penetracije

Eden od najbolj razširjenih pristopov za povečanje transdermalnega transporta vključuje dodatek pospeševalcev penetracije. To so molekule, ki so sposobne reverzibilno spremeniti barierne lastnosti rožene plasti in s tem omogočiti molekulam s šibko penetracijsko sposobnostjo dostop v membrane. Tako delujejo številne spojine: alkoholi (etanol, dekanol), polialkoholi, pirolidoni, amini, amidi, maščobne kisline, sulfoksidi (dimetilsulfoksid), estri, terpeni, površinsko aktivne snovi idr. Strukturna različnost teh snovi pogojuje tudi različne mehanizme delovanja, ki vključujejo: a) povečanje topnosti učinkovin v vehiklu; b) povečanje topnosti učinkovine v roženi plasti, kar olajšuje porazdelitev učinkovine iz vehikla v kožo; c) zmanjšanje difuzijske bariere rožene plasti s perturbacijo v medcelične lipide ali vplivom na intracelularni keratin; d) pospeševanje porazdeljevanja učinkovine med roženo plastjo in živim epidermisom. Potencialni mehanizmi so še delovanje na dezmosomalne povezave med korneociti ali sprememba metabolične aktivnosti kože (8, 9).

4.3 Fizikalni pristopi

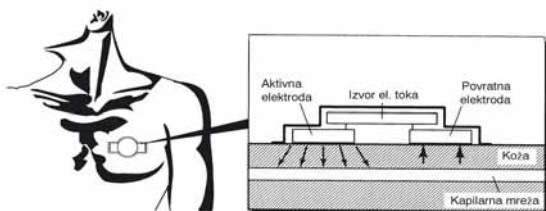
Ena od glavnih prednosti transdermalnih sistemov je, da omogočajo nadzorovano in zadržano sproščanje učinkovin, ki imajo kratek biološki razpolovni čas in zahtevajo pogosto odmerjanje. Učinkovine s takimi lastnostmi so tudi biotehnološke učinkovine kot so peptidi, proteini in oligonukleotidi. So visoko specifične in potentne, zelo labilne in zato manj primerne za vgrajevanje v klasične farmacevtske oblike. Na nesrečo so te učinkovine tudi velike, polarne ali nabite, to pa so lastnosti, ki ponavadi izključujejo transdermalno dostavo. Vendar je napredek v fizikalnih pristopih v zadnjem času omogočil dostavo tudi takim učinkovinam. Fizikalni pristopi so lahko neinvazivni, kamor prištevamo: iontoforezo, elektroporacijo, ultrazvok ali invazivni, kamor sodijo mikroigle.

Iontoforeza

Iontoforeza je definirana kot metoda v zdravstvu, ki uporablja šibek električni tok (do 0,5 mA/cm²) za transport spojin z nabojem in močno polarnih spojin (brez naboja) skozi kožo in v telesna tkiva. Pri tem je

transport bistveno hitrejši od pasivnega transporta iste spojine skozi kožo. Osnovne komponente iontoforeznega sistema so prikazane na sliki 3:

- a) aktivna elektroda s prostorom za učinkovino z dodatki
- b) povratna elektroda z elektrolitom, ki sklene električni krog
- c) izvor električnega toka



Slika 3. Shematski prikaz dostave učinkovin z iontoforezo

Omejitev te metode predstavlja zahteva, da mora učinkovina imeti naboj. Spojine brez naboja v manjši meri sicer potujejo skupaj z nabitimi, je pa v tem primeru težko predvideti dostavljeno količino učinkovine. Dostavljen odmerek učinkovine ni natančno določen. Ker električni tok povzroči poleg transporta učinkovine tudi migracijo ostalih ionov, je izkoristek toka za transport učinkovine običajno nizek. Izkoristek je odvisen tudi od same spojine in le v majhni meri tudi od lastnosti kože. Zato ga je potrebno določiti za vsak iontoforezni sistem posebej. Tok pri iontoforezi mora biti konstanten ali pa se mora nadzorovano spreminjati, če gre za programirano dostavo učinkovin. Vse to uvršča iontoforezo med tehnološko bolj zahtevne in s tem tudi dražje metode za dostavo učinkovin. Vendar pa je kljub visoki ceni, učinkovitosti in enostavnosti terapije tista, zaradi česar je iontoforeza vse bolj pomembna (10,11).

Elektroporacija

Elektroporacijo dosežemo z visoko napetostnimi pulzi (100 do 1000 V/cm) v zelo kratkih časovnih intervalih (10 μ s do 500ms), kar povzroči nastanek začasnih vodnih kanalčkov v strukturiranih lipidih. To je torej pojav, pri katerem se zaradi pojava električnega polja začasno poveča propustnost celičnih membran. Med tem časom lahko v celico vstopijo različne velike in majhne molekule, za katere je sicer celična membrana nepremagljiva ovira. Na elektroporacijo vplivajo številni dejavniki: električna poljska jakost, trajanje posameznega pulza, število in frekvenca pulzov ter fizikalni dejavniki - temperatura, prevodnost poracijskega medija, osmotski tlak,... Električno polje nizke jakosti ne prizadene celičnega preživetja ali celičnih organel, povzroči le minimalne motnje celičnih funkcij. Veliko podatkov, ki dokazujejo povečanje prehoda različnih spojin izhaja iz in vitro študij, medtem ko so in vivo študije in toksikološka preskušanja zelo skopa, kar pomeni, da bo potrebno klinični pomen metode še ovrednotiti (12).

Ultrazvok - sonoforeza

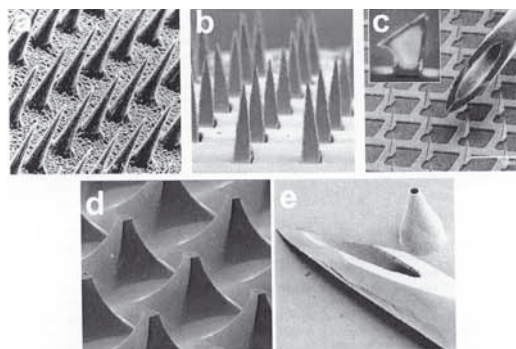
V zadnjih 10-ih letih so zelo številne raziskave na področju uporabe ultrazvoka za pospeševanje permeabilnosti skozi kožo (sonoforeza). Povečanje je zlasti signifikantno pri nizkih frekvencah (frekvence manjše od 100 kHz). Literaturni viri navajajo povečan transdermalni transport številnih nizkomolekularnih kot tudi visokomolekularnih učinkovin: med drugim lidokaina, insulina, eritropoetina, interferona idr. (13). Mehanizem pospešenega transporta še vedno ni popolnoma

raziskan. Večina raziskovalcev predpostavlja interakcije s strukturiranimi lipidi v roženi plasti zaradi kavitacije. Kolaps kavitacijskih mehurčkov blizu rožene plasti hipotetično poruši strukturo zaradi kavitacijsko generiranih valov ali curkov. Nekateri avtorji poročajo tudi o pospešenem transcelularnem in transfolikularnem transportu. Ultrazvok deluje sinergistično s številnimi kemijskimi pospeševalci (natrijev lavril sulfat, površinsko aktivne snovi), iontoforezo in elektroporacijo (14).

Raziskovalci proučujejo tudi uporabnost magnetnega polja za gibanje diamagnetnih snovi skozi kožo – magnetoforeza in fotomehanskih valov. Pri slednjih je bistveno to, da raztopino učinkovine namestimo na kožo, pokrijemo s črno polistirensko tarčo in obsevamo z laserjem. Rezultirajoči fotomehanski valovi obremenijo roženo plast in s tem povečajo njeno prepustnost (10).

Mikroigle

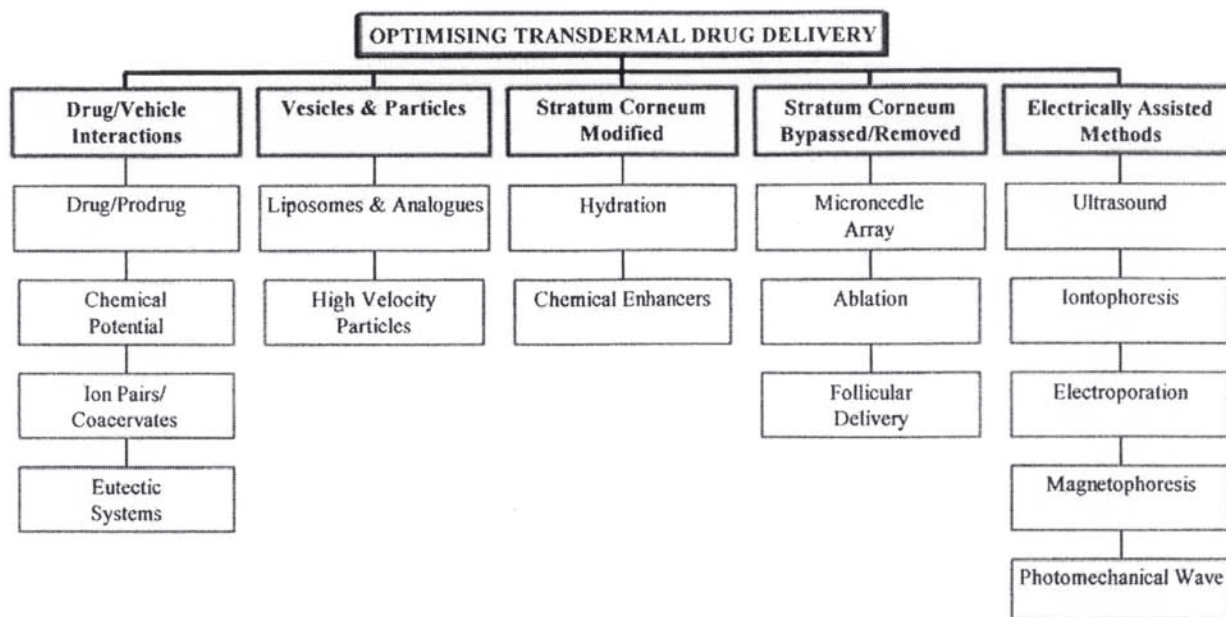
Raziskave za pospeševanje transporta vključujejo tudi bolj direktne pristope kot so epidermalna erozija, naprave, ki prebadajo kožo kot so visokofrekvenčne oscilacijske iglice, mikroigle ali curki suhih praškov z visoko hitrostjo. Največ podatkov je o mikroiglah, ki ustvarjajo kanalčke mikrometrskih velikosti za razliko od električno podprtih metod, kjer je velikost por v območju nm. Ta koncept je poznan že od leta 1970, realizacijo pa je šele v 90 -ih letih omogočil razvoj mikroelektronske industrije, ki je omogočila izdelavo takih igel. Glede na literaturne podatke se največ uporabljajo za dostavo učinkovin, proteinov, genskega materiala in cepiv. Nekaj različnih oblik igel prikazuje slika 4 (15). Čeprav avtorji obljublajo aplikacijo brez bolečin, v sedanji praksi ni dokazov, da bi prodrla le do globine 10-20 μ m, torej le v roženo plast in ne tudi do živega epidermisa, kjer se nahajajo živčni končiči. Kljub temu ta aplikacija velja za nebolečo, verjetno zaradi majhnosti igel (10, 15).



Slika 4: Mikroskopski posnetki različnih vrst mikroigel za transdermalno dostavo

- a.) Trdne mikroigle (150 μ m, na silikonski podlagi,
- b.) trdne mikroigle (1000 μ m, lasersko izrezane iz jeklenih lističev,
- c.) trdne mikroigle (330 μ m, na podlagi iz titanovih lističev, prevlečene z antigenom za dostavo cepiv,
- d.) trdne mikroigle (200 μ m, na podlagi iz silikona, potopljene v raztopino plazmida DNA za dostavo cepiv,
- e) votle mikroigle (500 μ m) (15)

V zgornjem besedilu je podrobneje prikazano nekaj najbolj razširjenih pristopov, slika 5 pa povzema še ostale postopke in tehnologije, ki jih danes izkoriščamo pri premagovanju bariernega upora rožene plasti (16).



Slika 5: Pristopi pri optimiranju transdermalnega transporta (16)

5 Razvoj transdermalnih sistemov

Danes so najpomembnejši TTS transdermalni obliži (emplastra transcutanea), ki jih vključuje tudi evropska farmakopeja in jih definira kot upogljive farmacevtske oblike različnih velikosti, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin. Uporabljamo jih na nepoškodovani koži za dostavo zdravilne učinkovine v sistemski obtok skozi kožno bariero. Farmacevtska oblika vsebuje zdravilno učinkovino in pomožne snovi, na primer stabilizatorje ali snovi, ki uravnavajo sproščanje ali pospešujejo transdermalno absorpcijo. Če transdermalne obliže nanašamo na suho, čisto kožo, nepoškodovano kožo, se z nežnim pritiskom roke ali prstov trdno adherirajo nanjo in jih kasneje z lahkoto odstranimo, ne da bi poškodovali kožo ali krovne plasti obliža. Obliž ne sme povzročati iritacije ali senzibilizacije kože niti po večkratni uporabi (17).

Glede na način vgrajevanja zdravilne učinkovine v obliž so možni trije pristopi (1):

- Učinkovina v adhezivni plasti
- Učinkovina v matriksu (ogrodju)
- Učinkovina v rezervoarju

Čeprav je v oblikovanju med transdermalnimi obliži veliko razlik, imajo nekaj skupnih značilnosti. Vsi vsebujejo krovno plast, zaščitno plast in adhezivno plast, ki morajo biti med seboj kompatibilne. Zunanja krovna plast je oporna in izdelek ščiti tako, da ne dopušča prehajanja zdravilnih učinkovin in običajno niti vode. Lahko je enake velikosti kot farmacevtska oblika, lahko tudi večja. Zaščitna plast je običajno sestavljena iz tanke plasti iz plastičnega ali kovinskega materiala. Pri odstranjevanju zaščitne plasti se ogrodje oz. rezervoar ali adhezivne snovi ne smejo ločiti od obliža. Krovna in zaščitna plast sta lahko iz različnih materialov, na primer polivinilklorida, polietilena,

polipropilena, etilenvinil acetata ali aluminijaste folije (1, 17).

Na adhezijo na kožo vplivata oblika, upogljivost in okluzivnost obliža. Okrogli obliži so primernejši od tistih z ostrimi robovi. Prisotnost vode lahko vpliva na adhezivne lastnosti, zato moramo upoštevati tudi okluzijo. Če ta traja dalj časa, lahko povzroči prekomerno hidratacijo, zaradi česar lahko pride do mikrobiološke kontaminacije, ki še poveča možnost iritacije ali senzibilizacije kože.

Transdermalni obliži so lahko enoplastni ali večplastni s trdnim ali poltrdnim ogrodjem. V tem primeru sestava in struktura ogrodja določata difuzijo zdravilne učinkovine v kožo. Ogrodje lahko vsebuje snovi, ki se pod pritiskom adherirajo na kožo. Obliž je lahko v obliki poltrdnega rezervoarja, katerega ena stran je membrana, ki kontrolira sproščanje in difuzijo zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike.

Transdermalno dostavo nekaterih učinkovin, predvsem gliceriltrinitrata omogočajo poleg obližev tudi klasične poltrdne farmacevtske oblike, kremni losjoni ali viskozne disperzije, ki jih nanesemo direktno na kožo. Primer: Nitrobid® – mazilo z 2% gliceriltrinitrata v podlagi iz lanolina in vazelina.

5.1 Transdermalni obliži na tržišču

Prelomnico v razvoju TTS predstavlja leto 1981, ko je farmacevtska družba Alza Corporation registrirala 1.transdermalni obliž Transderm – Scop® s skopolaminom za preprečevanje potovalne slabosti. V istem letu je bil s strani FDA odobren tudi Transderm – Nitro® z gliceriltrinitratom za zdravljenje angine pectoris (18). Uspeh tega pristopa danes potrjujejo številni registrirani transdermalni sistemi (v ZDA 35) za zdravljenje različnih bolezni – angine pectoris, hipertenzije, potovalne slabosti, blaženje simptomov v menopavzi, moškega hipogonadizma, bolečin, odvisnosti od nikotina, kontracepcije, urinarne inkontinence. Veliko izdelkov je v zadnjih

stopnjah razvoja in bodo razširile uporabnost TTS na nove indikacije kot je npr. Parkinsonova bolezen (2).

Učinkovine ali kombinacije učinkovin, ki so danes vgrajene v transdermalne obliže so naslednje (1):

- gliceriltrinitrat
- estradiol
- testosteron
- skopolamin
- klonidin
- fentanil
- nesteroidni antirevmatiki (flubiprofen, diklofenak hidroksietilpirolidin)
- nikotin

Učinkovine v razvoju: buprenorfin, rastni hormon, hidromorfon, insulin, lidokain, paratiroidni hormon, cepiva...(2).

5.2 Ostali transdermalni sistemi - MTDS

Ena od smeri razvoja, ki skuša preseči določene omejitve transdermalnih obličev, predvsem vpliv mesta in pogojev aplikacije na odmerjanje in možnost iritacij kože, vključuje koncept evaporativne dostave v obliki transdermalnih pršil (metered dose transdermal systems, MTDS) (19). Ti sistemi vključuje raztopino učinkovine v zmesi hlapnih in nehlapnih topil. Sistem predstavlja mikroodmerni evaporacijski sistem, ki omogoča pasivno in neokluzivno dostavo in se odlikuje po nizki stopnji iritacije kože. Hlapna komponenta omogoča, da je volumen na enoto površine natančno določen. Omogoča tudi enakomerno razporeditev po koži po aplikaciji. Nehlapna komponenta preprečuje učinkovini, da bi se izoborila, ko hlapna komponenta evaporira. Hitro se porazdeli po roženi plasti, pomaga pri porazdelitvi učinkovine v roženo plast in deluje kot pospeševalec transporta. Tako sistem deluje kot nevidni rezervoar učinkovine in pospeševalcev roženi plasti, iz katerega se učinkovina počasi absorbira v krvni obtok (2).

7 Zaključek

Prihodnost transdermalne dostave je predvsem odvisna od tega, kakšno bo doajemanje s strani tistih, ki so odgovorni za strategijo razvoja in raziskav. V preteklosti je bila tovrstna dostava predvsem uspešna alternativa peroralni poti vnosa učinkovin, kadar je leta problematična. Če bo tudi v bodoče obveljal enak pogled, potem ni

smiselno pričakovati, da bodo nove učinkovine izbrane z vidika sprejemljivosti za transdermalno dostavo. Poudarek bo še vedno na premagovanju bariernega upora rožene plasti. Če pa se bo pogled na transdermalno dostavo spremenil v smer, da bo tovrstna dostava cilj in ne zgolj alternativa, potem bo tudi razvoj novih učinkovin temeljil na njihovi primernosti (visoka potentnost, nizka tališčna, nizka molekulska masa, ustrezen porazdelitveni koeficient). V tem primeru lahko pričakujemo poudarek na elegantnosti oblik, ustreznosti in fleksibilnem odmerjanju ter razvoju novih tehnologij, ki bodo vse to omogočale.

8 Literatura

1. Walters KA. Transdermal Drug delivery systems. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol.15, Marcel Dekker Inc. 1997: 253-286.
2. Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. DDT 2004; 9:697-703.
3. Gawkrödger DJ. Dermatology Churchill Livingstone, Second Ed, 1997
4. Jasti BR, Abraham W, Ghosh TK. Transdermal and topical drug delivery systems. In: Ghosh TK and Jasti BR. Theory and Practice of contemporary pharmaceuticals. CRC Press, 2005: 424 -453.
5. Median VM, Bonner MC, Michniak BB. Transfollicular drug delivery – is it a reality? Int J Pharm 2005; 306: 1-14.
6. Naik A, Kalia JN, Guy R. Transdermal drug delivery: overcoming the skin barrier function. PSST 2000; 3:318-326
7. Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. Adv Drug Delivery Reviews 2001; 48:159-172.
8. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. Adv Drug Delivery Reviews 2004; 56: 603-618.
9. Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. PSST 2000; 3: 36-41
10. Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. Adv Drug Delivery Review 2006; 56: 619-658.
11. Wang R, Tkahur R, FanX, Michniak B. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. Eur J Pharm Sci 2006; 60: 179-191.
12. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. Eur J Pharm Sci 2001; 14:101-114.
13. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. DDT 2004; 9: 670—676.
14. Mitragoti S, Kost J. Low frequency sonophoresis. A review. Adv Drug Delivery Review 2004; 56:589-601.
15. Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. Adv Drug Delivery Review 2004; 56:581-587.
16. Barry BW. Is transdermal drug delivery research still important today. DDT 2001; 6:967-971.
17. Formularium Slovenicum – slovenski dodatek k evropski farmakopeji, druga izdaja 2002.
18. <http://www.alza.com>
19. <http://www.acrux.com>

Luskavica: etiologija in zdravljenje

Psoriasis: etiology and treatment

Jovan Miljković

Izvleček: Luskavica je kronična vnetna kožna bolezen, pogojena s številnimi genskimi in imunološkimi dejavniki. Dosedanje zdravljenje luskavice je bilo usmerjeno predvsem na zaviranje patološko pospešenega ciklusa celične delitve keratinocitov. Novejša odkritja so ovrgla dosedanje mnenje, da je luskavica »bolezen epidermisa«. Značilne spremembe v epidermisu so posledica imunološko pogojenih vnetnih procesov v dermisu, pri katerih aktivirani T- limfociti v koži sprožijo pojav bolezenskih znakov. Posledica teh spoznanj je razvoj ti. »bioloških zdravil«, ki so relativno varna in se lahko uporabljajo dalj časa, kar pomembno vpliva na izboljšanje kvalitete življenja bolnikov z luskavico. Kljub pomembnosti sistemske terapije ter obetavnim učinkom bioloških zdravil, ostaja lokalno zdravljenje še vedno osnovna oblika zdravljenja za večino bolnikov z luskavico.

Ključne besede: luskavica, patogeneza, zdravljenje

Abstract: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease whose pathogenesis is caused by numerous genetic and immunologic factors. The initial view of psoriasis as an epidermal disease resulted in the use of therapeutic approaches to constrain the epidermal hyperproliferation. During the last years, our understanding of the pathophysiology of psoriasis has significantly improved, and the disease is now accepted as a T-cell mediated process, so it has become possible to develop new therapies that have been designed to specifically influenced immunological response. Despite the importance of systemic therapies and recent advances represented by biologic agents, topical treatments will probably remain mainstay of psoriasis therapy for most patients.

Key words: psoriasis, pathogenesis, treatment

Epidemiologija

Luskavica je pogosta, kronična, gensko pogojena vnetna kožna bolezen, ki prizadene približno 2% prebivalcev, v 5-8% obolelih prizadene sklepe. Najbolj pogosta je v Severni Evropi kjer prizadene do 3% celotne populacije, v Sloveniji je prevalenca približno 2% na Japonskem približno 0,2%, pri Eskimih in Indijancih luskavice praktično ni. Vzroki za razlike v prevalenci so najverjetneje gensko pogojeni, pomemben je vsekakor vpliv dejavnikov iz okolja (1).

Bolezen prizadene enako oba spola. Zelo redki so prvi znaki bolezni v zgodnjem otroštvu ali visoki starosti. Nekateri podatki kažejo, da ima dedovanje po očetu določen vpliv na zgodnji pojav bolezenskih znakov (2).

Približno 75% obolelih zboli pred 40 letom starost (tip I - zgodnja luskavica); pri teh bolnikih je pogosto družinska anamneza pozitivna, zaznavna je povezanost s HLA-antigeni CW6, BW57 in DRB1. Pri teh bolnikih so kožne spremembe obsežnejše, pogostejše je prisoten Koebner fenomen, potek bolezni je težji, značilna so poslabšanja po respiratornih okužbah, vpliv sončnih žarkov je ugodnejši (3). Pozna luskavica (Tip II) se pogosto pojavi pri posameznih bolnikih v družini, običajno po 40 letu starosti, ne kaže povezave s HLA-antigeni, kožne spremembe so manj izražene, pogostejše so prizadeti sklepi in nohti (4).

Zgodnji pojav bolezenskih znakov pri posameznih družinah s težjo obliko bolezni, brez HLA-antigenske povezave, lahko razlagamo kot gensko dovzetnost z močno penetrantno avtosomalno-dominatno ekspresijo.

Patogenetski mehanizmi

Luskavica je dedno pogojena, multifaktorsko povzročena bolezen. Verjetnost, da otroci zbolijo za luskavico je 10-20% kadar ima luskavico eden od staršev, če jo imata oba pa 60-70%. Možnost luskavice pri enojajčnih dvojčkih je 67%, pri dvojajčnih pa 18%, kar kaže, da so za pojav bolezni ob genski predispoziciji pomembni še dodatni dejavniki. (6).

Poznamo 8 različnih, za luskavico dovzetnih genskih lokusov (PSORS 1-8), ki so locirani na 15 različnih kromosomov. Najbolj poznan lokus PSORS1, ki prispeva približno 30-50% genske udeležbe pri ekspresiji luskavice se nahaja znotraj glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) na kromosomu 6p21.3, kjer se prav tako nahajajo geni pomembni za delovanje proteinov, udeleženih v imunoloških procesih in je v tesni povezavi s HLA geni znotraj omenjene regije (7).

Številne genetske raziskave so pokazale, da k ekspresiji luskavice prispevajo še številni drugi lokusi na kromosomih 17q24-q25 (PSORS2), 4q34 (PSORS3), 1q21 (PSORS4), 3q21 (PSORS5), 16q, 1q (PSORS4), 1p, 2p, 6q, 7, 8p, 16q, 20p (8,9,10,11,12,13).

Očitno je, da je luskavica gensko heterogena bolezen, le pri majhnem številu obolelih je dedovanje bolezni avtosomalno-dominatno z visoko penetranco (14).

Na pojav bolezni dodatno vplivajo dejavniki iz okolja: akutne infekcije, mehanične in kemijske poškodbe, UV žarki, zdravila, stres, kajenje, alkoholizem, okvara jeter, in drugi (15).

Patološka proliferacija in diferenciacija keratinocitov, pretežno T-limfocitni infiltrati ter spremembe na žilah (angiogeneza, dilatacija) so osnovne značilnosti psoriaze. Kožne spremembe pri luskavici so posledica imunskih procesov na lokalni ravni.

Proces lahko sprožijo različni neznani antigeni, ki povzročijo aktivacijo posredniških-antigen predstavitenih celic (APC) v dermisu in epidermisu preko receptorskih molekul na njihovi površini. Aktivirane posredniške celice migrirajo v reg. bezgavke, kjer preko površinskih receptorskih molekul pride do hitre, reverzibilne reakcije predstavitve antigena neopredeljenim T-limfocitom. Nadaljnja aktivacija T-limfocitov poteka preko ti. kostimulativnega signala (medcelične reakcije), v katerem pride do interakcije molekulskih receptorjev na površini posredniških celic in T-limfocitov (LFA-3 in CD2, B7 in CD28 ter ICAM-1, in LFA-1). V primeru neuspešnega kostimulativnega signala pride lahko do apoptoze T-limfocita, ali pa ta ostane neaktiviran (16,17).

Iz aktiviranih T-limfocitov se sproži proliferacija posameznih klonov antigensko usmerjenih T-limfocitov (spominskih-efektorskih celic), ki preko krvnega obtoka pridejo v kožo. Na mestu kjer že potekajo vnetni procesi, se aktivirani limfociti spopadejo s sprožilnim antigenom, pri čem se sproščajo Th1 citokini, ki so najbolj pomembni pri fenotipski ekspresiji luskavice. Obojni, CD4+ in CD8+ T limfociti izločajo citokine IFN- γ , IL-2 in TNF- α , ki so ključni mediatorji v patogenezi psoriaze (18).

Proliferativna populacija epidermalnih celic je pri psoriji približno podvojena, cikel celične delitve je 8x skrajšan in sicer od 311 na 36 ur, dnevna produkcija keratinocitov v psoriatičnem torišču pa je 28x večja kot v nespremenjeni koži. Proces celične proliferacije pospešujejo citokini, ki jih sproščajo T limfociti in tudi sami keratinociti. Keratinociti izločajo IL-6, IL-8, TGF- α , TGF- β in amphiregulin (19). TGF- α in amphiregulin poleg tega, da stimulirata proliferacijo keratinocitov, sta istočasno receptorski molekuli za IL-1 in EGF-R. IL-8 stimulira proliferacijo keratinocitov in istočasno deluje kemotaktično na polimorfonuklearne levkocite.

Čeprav pomen nevtrofilcev pri luskavici ni pojasnjen, nekateri menijo da aktivirajo T limfocite ter vplivajo na rast in diferenciacijo keratinocitov (20).

Pri luskavici nastanejo značilne žilne spremembe v koži, kapilare so močno dilatirane, vijugaste ter bolj propustne, prav tako je pojačana angiogeneza. Dilatacija kapilar prispeva k boljši prekrvavljenosti psoriatično spremenjene kože, angiogeneza in pojačana permeabilnost pa sta posledica delovanja TGF- α , IFN- γ in TNF- α (21, 22).

Zdravljenje

Čeprav obstajajo številni algoritmi za zdravljenje bolnikov z luskavico, je odločitev glede izbora najprimernejšega zdravljenja povezana z individualno obravnavo bolnika in je odvisna od klinične oblike bolezni, razširjenosti in lokacije kožnih sprememb, starosti in spola bolnika, pridruženih bolezni, učinka predhodnega zdravljenja, ekonomskih dejavnikov in usposobljenosti lečečega zdravnika. Morda je najbolj pomemben dejavnik učinek zdravljenja na izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Ocena razmerja med učinkovitostjo zdravljenja in z njim povezanimi stranskimi učinki je osnovno merilo pri načrtovanju zdravljenja bolnikov z luskavico.

Dosedanje zdravljenje luskavice je bilo usmerjeno predvsem na zaviranje patološko pospešenega cikla celične delitve keratinocitov. S temi zdravili, ne glede na to ali so za lokalno ali sistemsko uporabo, dosežemo določeno stopnjo izboljšanja, imajo pa ob dolgotrajni uporabi številne stranske učinke.

Novejša spoznanja kažejo, da je pri luskavici možno sistemsko zdravljenje usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo pojav bolezenskih znakov. Posledica teh je razvoj ti. »bioloških zdravil«, ki so relativno varna in se lahko uporabljajo dalj časa, kar veliko prispeva k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov.

Bolnike s lažjimi oblikami luskavice praviloma zdravimo le z lokalno terapijo, pri bolnikih s težjimi oblikami bolezni pa uporabljamo sistemsko zdravljenje, pogosto v kombinaciji z lokalno terapijo.

Salicilna kislina, antralin in pripravki katrana so bili nekoč osnovne učinkovine za zdravljenje luskavice. Danes je njihov pomen majhen, predvsem zaradi drugih, učinkovitejših pripravkov. V nekaterih primerih imajo zelo dober učinek, predvsem salicilna kislina v kombinaciji s kortikosteroidi. Katranski pripravki pa so zaradi potencialne kancerogenosti vedno manj v uporabi.

Kortikosteroidi so še vedno temelj lokalnega zdravljenja psoriaze, ker so dokaj učinkoviti, relativno varni, enostavni za uporabo in v primerjavi z drugimi načini zdravljenja relativno poceni. Njihov način delovanja pri luskavici je povezan z vplivom na gensko transkripcijo, kar rezultira v zmanjšanju vnetnih procesov v dermisu, proliferacije keratinocitov in imunskih odgovorov. Visoko potentni kortikosteroidi se praviloma naj ne bi uporabljali več kot dva tedna, zatem pa naj bi jih zamenjali z nižje potentnimi, katere lahko uporabljamo dalj časa. Nizko potentni kortikosteroidi so primerni za lokalno uporabo pri psoriatičnih spremembah na obrazu, v intertriginoznih regijah in pri otrocih. Na splošno se lokalno zdravljenje s kortikosteroidi ne priporoča kot osnovno zdravljenje pri bolnikih s psorijo, pri katerih je prizadete več kot 20% površine kože (23).

Calcipotriol je analog vitamina D3, ki reagira s vitamin D-selektivnimi receptorji v različnih celicah, katere sodelujejo v patogenezi luskavice ter inhibirajo hipeproliferacijo in patološko diferenciacijo keratinocitov. Njihov učinek je počasen, zato se pogosto kombinirajo z drugimi učinkovinami, dober učinek imajo kot vzdrževalna terapija, prav tako so primerni za dolgotrajno uporabo v občutljivih regijah in pri otrocih (24).

Tazaroten je novejši retinoid za lokalno uporabo, ki se veže na receptorje retinoidne kisline in tako vpliva na transkripcijo genov, udeleženih v patogenezi luskavice. Raziskave kažejo, da gre za varno in učinkovito zdravilo, ki se lahko uporablja tudi v kombinacijah s kortikosteroidi in fototerapijo (25).

Fototerapija je že dolgo znana oblika zdravljenja pri težjih oblikah luskavice, rezistentnih na običajno lokalno terapijo. Najbolj pogosto je v uporabi UVA sevanje z valovno dolžino 365 nm v kombinaciji s fotoaktivnimi furokumarini (8-metoksipsoralen). Natančen mehanizem delovanja PUVA terapije ni pojasnjen, omenja se delovanje na DNA molekule znotraj celic, fotoni UV sevanja povzročajo apoptozo T limfocitov, na isti način zmanjšujejo število Langerhansovih posredniških celic, a indirektno zmanjšujejo izločanje citokinov in adhezijskih molekul (26). Danes je vedno več v uporabi ozko pasovno

UVB sevanje, ki je v primerjavi z UVA sevanjem bolj varno in se lahko zelo uspešno kombinira z drugimi lokalnimi in tudi sistemskimi načini zdravljenja.

Za zdravljenje težjih oblik luskavice so že dalj časa v uporabi zdravila za sistemsko uporabo s katerimi dosežemo določeno stopnjo izboljšanja imajo pa številne stranske učinke.

Sistemsko zdravljenje z **retinoidi** je pogosto edina možnost pri zdravljenju psoriatičnih eritrodermij, ter težjih oblik pustulozne luskavice. Način delovanja ni pojasnjen, najverjetneje zavirajo transkripcijo genov, ki so na različne načine udeleženi pri patogenezi psoriazе. Dokazano je, da upočasnjuje celično proliferacijo ter zmanjšuje vnetne procese v dermisu v psoriatičnih toriščih. Zaradi stranskih učinkov pri nekaterih bolnikih je uporaba omejena.

Metotreksat je citostatik, ki je indiciran le pri najhujših oblikah psoriazе, rezistentne na druge oblike zdravljenja. Deluje tako, da blokira sintezo DNA v celicah, inhibira T in B limfocite in na ta način zmanjšuje sekrecijo citokinov. Zaradi številnih stranskih učinkov je uporaba metotreksata omejena predvsem na primere psoriatičnega artritisa.

Ciklosporin se prav tako zaradi številnih stranskih učinkov uporablja le pri najbolj rezistentnih oblikah luskavice. Deluje kot imunosupresiv, preprečuje aktivacijo T-limfocitov in transkripcijo citokinov pomembnih za vzdrževanje patogenetskih mehanizmov pri luskavici.

Novejša odkritja kažejo, da je pri luskavici možno sistemsko zdravljenje, usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo pojav bolezenskih znakov.

Biološka zdravila so dolgo pričakovana novost za zdravljenje težjih oblik luskavice, pri katerih so izčrpane vse druge terapevtske možnosti. Njihovo delovanje je specifično, usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo nastanek in vzdrževanje kožnih sprememb pri luskavici. Teh zdravil je več, zaenkrat so v uporabi alefacept, efalizumab in etanercept.

Alefacept je humani fuzijski protein, ki sestoji iz zunajcelične domene LFA-3 antigena in Fc dela humanih IgG1. Zdravilo se specifično veže na CD2 receptorje aktiviranih spominskih T-limfocitov in na ta način preprečuje aktivacijo T-limfocitov (27).

Efalizumab je humanizirano monoklonalno protitelo ki se veže na CD11a receptorje aktiviranih T-limfocitov, zavira potek medceličnih reakcij, pomembnih za aktivacijo T-limfocitov ter transport T-limfocitov v predele kože, kjer potekajo vnetni procesi (28).

Etanercept je humani fuzijski protein, ki sestoji iz zunajcelične domene receptorja za TNF- α , ki je ključni citokin v patogenezi psoriatičnih sprememb. Ima zelo dober učinek pri psoriatičnem artritisu, ker preprečuje degenerativne spremembe na sklepih, hkrati pa doseže izboljšanje kožnih sprememb(29).

Številne raziskave kažejo, da je uporaba omenjenih zdravil dokaj varna v primerjavi s konvencionalnimi zdravili, aplikacija je dokaj enostavna in se lahko uporabljajo dalj časa brez resnejših stranskih učinkov. Raziskave, ki so v teku, prav tako kažejo, da obstajajo možnosti kombiniranja bioloških zdravil z drugimi načini zdravljenja luskavice, kar bo vsekakor prispevalo k hitrejšemu in učinkovitejšemu

zdravljenju, zmanjšanju odmerka biološkega zdravila ter zmanjšanju možnih stranskih učinkov pri določenih bolnikih.

Sodoben pristop k zdravljenju bolnikov z luskavico temelji na izbiri zdravljenja, ki zagotavlja hitro in učinkovito začetno izboljšanje klinične slike ob najmanjših možnih stranskih učinkih. Sledi vzdrževalno zdravljenje, s katerim ohranjamo doseženo in preprečujemo poslabšanje bolezenskega stanja.

Najučinkovitejše zdravljenje luskavice je načrtovano zdravljenje, pri katerem upoštevamo osnovne smernice stopenjske, kombinirane in izmenične oblike zdravljenja (30).

Pri stopenjski obliki zdravljenja se zdravljenje prične z zdravili, ki hitro privedejo do izboljšanja bolezenskih znakov, nato pa je možno nadaljevanje zdravljenja z zdravili, ki imajo manj stranskih učinkov in se lahko uporabljajo dalj časa kot vzdrževalna terapija.

Pri kombinirani obliki zdravljenja luskavice se zdravljenje prične z dvema ali več zdravili. Prednost te oblike zdravljenja je v tem, da omogoča uporabo nižjih odmerkov posameznih zdravil, predvsem tistih, ki imajo stranske učinke, ob enakem zdravilnem učinku. Doseženo izboljšanje kožnega stanja, se lahko vzdržuje z enim izmed zdravil ki je bilo predhodno uporabljeno za kombinirano zdravljenje.

Osnovni namen izmenične oblike zdravljenja luskavice je pravočasna zamenjava zdravila, da bi se izognili stranskim učinkom zaradi kumulativnega odmerka posameznega zdravila. Po določenem časovnem intervalu moramo zdravljenje z nekaterimi zdravili prekiniti in ga nadaljevati na ustrezen način.

Zaključek

Luskavica je kronična, neozdravljiva bolezen, za katero je potrebno izvajati doživiljenjsko zdravljenje.

Dosedanje zdravljenje je bilo usmerjeno predvsem na zaviranje patološko pospešenega cikla celične delitve keratinocitov. Novejša odkritja so ovrgla dosedanje mnenje, da je luskavica »bolezen epidermisa« ter kažejo, da so dogajanja v epidermisu posledica imunološko pogojenih vnetnih procesov v dermisu, pri katerih aktivirani T-limfociti v koži sprožijo pojav bolezenskih znakov.

Potek bolezni je nepredvidljiv, zaradi različnih znanih in neznanih dejavnikov si sledijo pogosta poslabšanja in ponovitve bolezni, zaradi tega je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s težjimi oblikami bolezni. V takšnih primerih je priporočljivo dolgoročno načrtovanje zdravljenja ob dobrem sodelovanju bolnika in dermatologa. V prvi vrsti je potrebno upoštevati razmerje med učinkovitostjo zdravljenja in možnimi stranskimi učinki, še posebej pomemben dejavnik pri načrtovanju zdravljenja je učinek zdravljenja na izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja.

Čeprav so v uporabi številni načini zdravljenja, idealnega zdravila za luskavico zaenkrat ni. Trije osnovni načini zdravljenja luskavice (lokalno, fototerapija in sistemsko zdravljenje vključno z biološkimi zdravili) se lahko uporabljajo samostojno ali kombinirano.

Pri zdravljenju luskavice upoštevamo določene algoritme. Nekateri načini zdravljenja so dolgotrajni, kjer je za doseganje zadovoljivega učinka potrebna kontinuirana uporaba zdravila dalj časa, v nekaterih

primerih pa se uporabljajo zdravila, ki se aplicirajo krajši čas ali pa le občasno ob hujših poslabšanjih.

Zdravila, ki se že dalj časa uporabljajo pri sistemskem zdravljenju težjih oblik luskavice, povzročajo veliko stranskih učinkov, ki bolj ali manj vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Proučevanje učinkovitosti zdravljenja luskavice z biološkimi zdravili je pokazalo zaenkrat zelo obetavne rezultate, vsekakor pa bo potrebno počakati na rezultate obsežnejših dolgoročnih raziskav zaradi možnih poznejših stranskih učinkov.

Kljub pomembnosti sistemske terapije ter obetavnim učinkom bioloških zdravil, je lokalno zdravljenje zaenkrat še vedno temeljni način zdravljenja za večino bolnikov z luskavico.

Literatura

- Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 1. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 495-521.
- Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Coonor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: Paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. J Invest Dermatol 1998;110:958-60.
- Guedjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K et al. HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. J Invest Dermatol 2002;118:362-5.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Dermatol 1985;13:450-6.
- Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. J Am Acad Dermatol 1993;29:428-34.
- Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002;118:745-51.
- Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. J Am Dermatol 2003;49(Suppl):551-6.
- Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. Hum Mol Genet 1997;6:1349-56.
- Capon F, Semprini S, Dallapiccola B, Novelli G. Evidence for interaction between psoriasis-susceptibility loci on chromosomes 6p21 and 1q21. Am J Hum Genet 1999;65:1798-800.
- Veal CD, Clough RI, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. J Med Genet 2001;38:7-13.
- Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlstrom J, Yhr M, et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. Eur J Hum Genet 1999;7:783-90.
- Speckman RA, DAW J, Helms C, Shengui D, Cao L, Kwok P-Y, et al. Novel cluster of immunoglobulin superfamily members mapping to a region of 17q25.1 linked to psoriasis susceptibility. Hum Genet 2002;112:34-41.
- Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E, et al. Evidence that locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet 1996;14:231-3.
- Bandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. Acta Derm Venerol 1982;62:229-36.
- Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. Clin Exp Dermatol 2000;5:57-61.
- Lebwohl M. Psoriasis Lancet 2003;361:1197-204.
- Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003;49:544-50.
- Chatuverdi V, Qin J-Z, Denning MF, Choubey D, Diaz MO, Nickoloff BJ. Apoptosis in proliferating, senescent, and immortalized keratinocytes. J Biol Chem 1999;274:23358-67.
- Weinsten GD, McCullough JL, Ross PA. Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis. J Invest Dermatol 1985;85:579-83.
- Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of aczte inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis. Psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. Exp Dermatol 2000;9:1-10.
- Lowe PM, Lee M-L, Jackson CJ, Cooper AJ, Schreiber L. The endothelium in psoriasis. Br J Dermatol 1995;132:497-505.
- Detamer M, Brown LF, Claffey KP, Yeo K-T, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. J Exp Med 1994;180:1141-6.
- Feldman SR, Fleischer AB Jr, Cooper JZ. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the providers of this care. Int J Dermatol 2000;39:41-4.
- Stewart DG, Lewis HM. Vitamin D analogues and psoriasis. J Clin Pharm Ther 1996;21:143-8.
- Duvic M, Asano AT, Hager C, Mays S. The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. J Am Acad Dermatol 1998;39:S129-33.
- Lui H. Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls. J Cutan Med Surg 2002;6:17-21.
- Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49:S87-97.
- Leonardi CL. Efalizumab: an overview. J Am Acad Dermatol 2003;49:s98-104.
- Goffe B, Cather JC. Etarenecept: an overview. J Am Acad Dermatol 2003;49:S105-11.
- Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. Clin Exp Dermatol 2001;26:356-61.

Nove učinkovine za zdravljenje luskavice

New drugs for the treatment of psoriasis

Jernej Kristl

POVZETEK: Luskavica je kronična vnetna bolezen, ki prizadene približno 2,5 % svetovnega prebivalstva. Za lokalno zdravljenje luskavice najpogosteje uporabljajo kortikosteroide, analoge vitamina D ter obsevanje z ultravijolično B-svetlobo. Tretjina bolnikov oboleva za zmerno do hudo obliko luskavice, ki zahteva sistemsko zdravljenje s PUVA, metotreksatom, ciklosporinom ali acitretinom. Kronično zdravljenje z navedenimi učinkovinami je zaskrbljujoče predvsem zaradi njihovih neželenih učinkov. Nova odkritja o vlogi imunskega odziva pri nastanku luskavice in napredek rekombinantne DNA-tehnologije sta omogočila razvoj številnih imunomodulacijskih beljakovinskih učinkovin, ki specifično zavirajo nastanek luskavice z neposrednim vplivom na migracijo, aktivacijo in deljenje limfocitov T ter nevtralizacijo faktorja tumorske nekroze- α (TNF α). Popolnega ozdravljenja luskavice ne zagotovijo, vendar učinkoviteje lajšajo njene bolezenske znake in so varnejša. V članku predstavljamo novejši rekombinantni imunomodulatorni učinkovine za zdravljenje luskavice. Prav tako so dodane učinkovine v razvoju.

KLJUČNE BESEDE: luskavica, citokini, rekombinantni proteini, monoklonalna protitelesa

ABSTRACT: Psoriasis is a chronic, inflammatory disease, which is estimated to affect 2,5 % of the world's population. Most common treatments for psoriasis include corticosteroids, vitamin D analogs and ultraviolet B radiation. However, approximately one third of patients suffer from moderate to severe psoriasis, who need more aggressive treatment like PUVA, methotrexate, cyclosporine or acitretin. Such therapy may become burdensome due to severe side effects. The understanding of the immunological basis of psoriasis and advances in recombinant DNA technology have led to the development of numerous immunomodulatory drugs, which specifically inhibit T cell migration, activation, and proliferation and neutralize tumour necrosis factor- α (TNF α). New drugs do not assure total remission, but offer enhanced efficacy and improved safety. In this article, the new immunomodulatory biological agents are presented, along with some new drugs in development.

KEY WORDS: psoriasis, cytokine, recombinant proteins, monoclonal antibodies

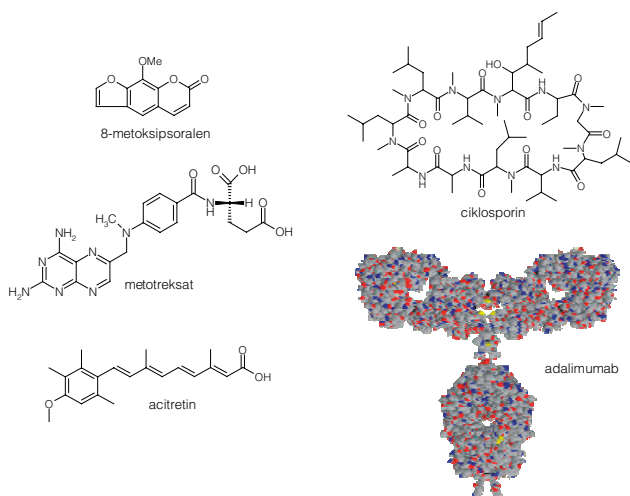
1 Uvod

Luskavica je kronična vnetna kožna bolezen, ki prizadene približno 2,5 % svetovnega prebivalstva (1). Znaki bolezni so luskaste, odebeljene in eritematozne kožne lehe na značilnih telesnih predelih, kot so komolci, kolena, lasišče in območje križa. Kožne lehe srbijo, bolijo ali krvavijo ter imajo občuten vpliv na kakovost bolnikovega življenja. Bolezen trenutno še ni ozdravljiva. Luskavica je prisotna v različnih oblikah; približno 70 % bolnikov ima milo do zmerno obliko luskavice, medtem ko trije ostali za zmerno do hudo obliko, pri čemer je prizadete več kot 3 % telesne površine. Za zdravljenje slednjih oblik so do nedavnega uporabljali večinoma obsevanje z ultravijoličnimi žarki, kombinacijo obsevanja in psoralenov (PUVA) ter sistemsko zdravljenje z učinkovinami kot so metotreksat, retinoidi (acitretin) in ciklosporin (slika 1). Vendar se luskavica pogosto po prenehanju zdravljenja ponovi, kar navadno vodi v dolgotrajno zdravljenje, to pa k mnogim neželenim učinkom. Ravno resni neželeni učinki predstavljajo za bolnika veliko tveganje. PUVA poveča verjetnost za nastanek malignega melanoma in drugih kožnih rakov. Metotreksat zavira obnavljanje kostnega mozga (levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo), povzroča poškodbe plodu, pljučno fibrozo, obsežno hepatotoksičnost, prebavne težave, oportunistične okužbe in takojšnje učinke (preobčutljivost, slabost, utrujenost).

Tveganje ciklosporina je nefrotoksičnost, hipertenzija, hipomagnezija, povišanje trigliceridov in holesterola ter povečana verjetnost za okužbe in rakava obolenja. Podobno lahko retinoidi vodijo v hipertrigliceridemijo, hiperholesterolemijo, hepatotoksičnost, poškodbe plodu, in od odmerka odvisno alopecijo. Poleg tega zahteva sistemsko zdravljenje stalno spremljanje bolnikove jetrne (metotreksat) ali ledvične (ciklosporin) funkcije in krvnih testov (acitretin) (2).

Potreba po nadomestitvi obremenjujočega zdravljenja za bolnika z zmerno do hudo obliko luskavice in nova dognanja o njeni patofiziologiji, ki vključujejo vnetni odziv povzročen z imenskimi celicami in izraženimi citokini, so botrovali razvoju novih učinkovin. Novejši učinkovine so rekombinantne imunomodulatorne molekule (slika 1), proizvedene s procesi napredne biotehnologije, ki obljublajo varnejše zdravljenje z manjšo toksičnostjo za organe, daljša obdobja odsotnosti bolezenskih znakov oziroma manj ponovitev. Na žalost zdravijo luskavico vse učinkovine še vedno le simptomatsko.

V sestavku je kratek pregled obstoječih selektivnih imunomodulatornih učinkovin za zdravljenje luskavice, ki so jih pričeli uporabljati v zadnjih letih. Dodatno smo se dotaknili tudi učinkovin za sistemsko zdravljenje luskavice v razvoju.



Slika 1: Strukturne formule 8-metoksipsoralena, metotreksata, ciklosporina, retinoida acitretina in prostorski model adalimumaba.

Figure 1: Chemical structures of 8-methoxypsoralen, methotrexate, cyclosporine, retinoid acitretin and space-filling model of adalimumab.

2 Imunopatogeneza luskavice

Za luskavico velja, da dednost znatno prispeva k njenemu pojavu. Poleg nje so ključni tudi sprožitveni dejavniki iz okolja. Pri ljudeh, ki imajo dedno predispozicijo, lahko sprožijo izbruh bolezni poškodba, psihološki stres, opekline, omrzlina, operacija, zdravila ali infekcije. Zdravila, ki lahko izzovejo luskavico vključujejo β -blokatorje (3), inhibitorje encima angiotenzin konvertaze (4), antimalarike (5) in litij (6). Posebno močan stimulus povezan z okužbo so superantigeni iz skupine A hemolitičnih streptokokov (7). Bolezen lahko sprožita tudi okužbi z virusom HIV (8) in človeškim papiloma virusom (9). Zaenkrat še niso odkrili ključnega antigena, ki bi nedvoumno vodil v pojav luskavice. Kljub temu pa je dobro viden rezultat imunskega odziva v koži - neprekinjeno potekajoče vnetje z aktiviranimi imunskimi celicami v usnjici kože, ki vodi v motnjo pri hiperproliferaciji keratinocitov v povrhnjici. Natančno sosledje mehanizmov in interakcij med keratinociti in imunskimi celicami še ni povsem razjasnjeno.

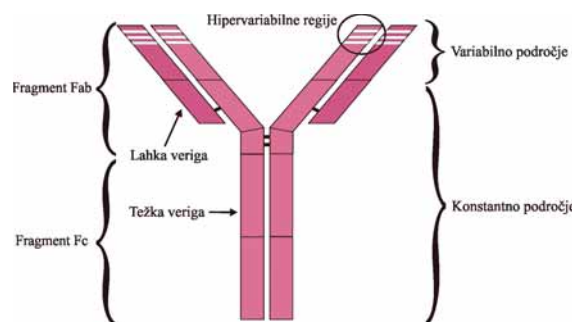
Histološki pregled obolele kože neizpodbitno pokaže večje število prisotnih imunskih celic. Med vzorci število nevtrofilcev niha, medtem ko je število limfocitov T vedno povečano. Podobno so v večjem številu prisotne tudi vse podskupine dendritskih celic, med katere sodijo tudi antigen predstavitvene celice (10). Le-te izločajo interleukin (IL-1) in faktor tumorske nekroze- α (TNF α), ki na endotelijskih celicah lokalnega žilja ter keratinocitih sprožita izražanje adhezijskih molekul (endotelijske adhezijske molekule-1, ELAM-1, znotrajcelične adhezijske molekule-1, ICAM-1 in žilnocične adhezijske molekule-1, VCAM-1). Lokalno izražene adhezijske molekule povzročijo migracijo vnetnih celic v področje vnetja. Antigen predstavitvene celice tudi aktivirajo limfocite T preko povezav med

antigenom na glavnem tkivoskladnostnem kompleksu antigen predstavitvene celice in membranskega receptorja na limfocitu T. Hkrati potekajo povezave med celicami tudi z molekulskimi pari: LFA-1 (z delovanjem limfocita povezan antigen tipa 1, *ang. lymphocyte function associated antigen type 1*) in ICAM-1, CD28 in B7, CD2 in LFA-3 (11). Večina interakcij med naštetimi molekulami spodbuja celico T k izražanju novih molekul na njeni površini (kožni antigen, kožni limfocitni antigen, aktivacijske (CD25, CD69, IFN γ) in spominske označevalce (CD45RO $^{+}$)) in sproščanju vnetnih citokinov (IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , TNF α). Sproščanje protivnetnih citokinov je medtem pri vseh celicah zavrtlo. Preplet različnih mediatorjev in medsebojno delovanje celic vodi v nastanek dolgotrajnega vnetja, kar sili keratinocite k pospešenemu deljenju, okrnjeni diferenciaciji ter povzroči nastanek luskavičnih leh (12).

Nova znanja o patofiziologiji luskavice s pridom izkoriščajo pri načrtovanju in razvoju novih učinkovin. Cilj zdravljenja je omejitev različnih dogodkov v koži, ki pripeljejo do luskavice. Ti so: zmanjšanje migracije limfocitov v področje vnetja, preprečenje antigen predstavitvenim celicam predstavitev antigena in posledično aktivacijo ter delitev limfocitov, omejitev sproščanja provnetnih citokinov in spodbuditev sinteze protivnetnih citokinov.

3 Imunološki proteini

Nove imunomodulatorne učinkovine so večinoma protitelesa ali imunoglobulini (Ig), torej proteini. Posnemajo protitelesa v telesu, ki nastanejo pri humoralnem imunskem odzivu. Vsako protitelo sestoji iz štirih polipeptidov: dveh lahkih in dveh težkih verig, ki skupaj tvorijo molekulo v obliki črke »Y« z variabilnim in konstantnim področjem (slika 2). Variabilno področje sestavlja 110-130 amino kislin in določa prepoznavno mesto za antigen. Odcepitev tega dela skupaj z delom konstantnega področja s proteazami tvori fragment Fab (*ang. antigen-binding fragment*). Konstantno področje določa pot, po kateri se antigen uniči in služi tudi za klasifikacijo protiteles. Glede na tip verig v konstantnem področju so protitelesa razdeljena v več razredov. Za zdravljenje uporabljajo predvsem imunoglobuline razreda G. Zaradi ustreznega razpolovnega časa ter sposobnosti sproženja od komplementa in od protiteles odvisne citotoksičnosti, so najbolj primerna protitelesa tipa G1.



Slika 2: Zgradba protitelesa.

Figure 2: Structure of an antibody.

Monoklonska protitelesa pripravljamo s tehnologijo hibridomov, kjer v kulturi limfocite B združimo s tumorskimi celicami (13) in tako dobimo lastnosti obeh celic – nesmrtnost in sposobnost sproščanja protiteles. Na ta način izdelujejo mišja protitelesa. Ključni problem le-teh je njihova imunogenost, zato so za terapevtske namene bolj primerna himerna, humanizirana in človeška monoklonska protitelesa narejena z rekombinantno DNA tehnologijo (14). Himerna protitelesa naredimo z vstavljanjem genske informacije za variabilno regijo mišjih protiteles skupaj z informacijo za človeško konstantno regijo v vektor oziroma plazmid. Pripravljen plazmid vnesemo v ekspresijski sistem, za kar se pogosto uporablja celična linija ovarijskih celic kitajskega hrčka (celice CHO) in v njem proizvajamo protitelesa (15). Človeška protitelesa izdelujejo s pomočjo tehnike fagnega prikaza. Novejša protitelesa vsebujejo vedno manjši delež mišjega aminokislinskega zaporedja, kar jim omogoča, da se z večjo verjetnostjo izognejo sprožitvi imunskega odziva pri ljudeh. Namreč himerna protitelesa vsebujejo 30-40 % mišjega proteina, humanizirana 5-10 %, medtem ko človeška sestavlja le aminokislinsko zaporedje človeškega IgG. Dimerna protitelesa so sestavljena iz dveh IgG molekul, ki sta med seboj povezani z disulfidno vezjo in tvorita homodimerno protitelo.

4 Nove učinkovine za zdravljenje luskavice

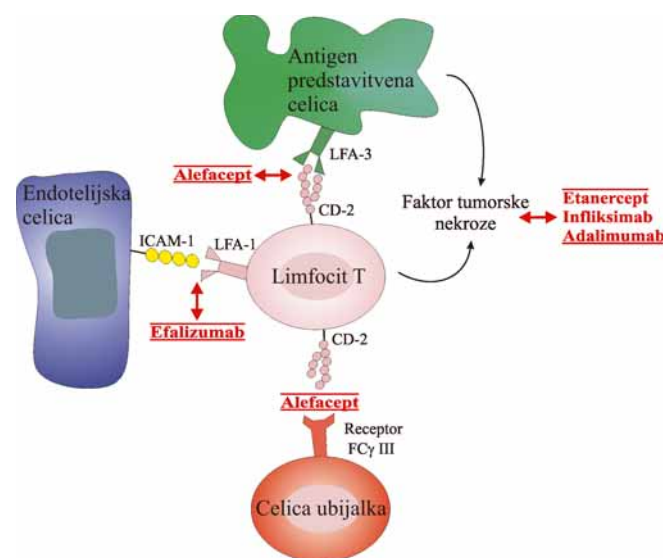
4.1 Zmanjšanje aktivacije limfocitov T in njihove migracije

Efalizumab

Efalizumab je humanizirano monoklonsko IgG protitelo, usmerjeno proti podenoti CD11a molekule LFA-1 na limfocitih T (slika 3) (16). Izdelujejo ga v celicah ovarijskega kitajskega hrčka. Efalizumab je humaniziran z namenom zmanjšanja njegove imunogenosti, kar dosežejo z vstavljanjem mišjih hipervariabilnih regij v splošne človeške težke in lahke verige IgG1/ κ (17). Molekulo LFA-1 uvrščamo v družino levkocitnih integrinov β 2, ki skrbijo za adhezijo in koaktivacijo celic. LFA-1 je heterodimer, sestavljen iz podenote CD18, ki je pogosta β -veriga pri receptorjih družine integrinov β 2, in za receptor specifične α -verige CD11a. Efalizumab cilja specifično α -verigo CD11a. Ligandi za LFA-1 so molekule ICAM-1, ICAM-2 in ICAM-3, ki jih izražajo antigen predstavitvene celice, endotelijske celice, keratinociti in fibroblasti. Pri luskavici je izražanje molekul ICAM celo povečano. Povezava LFA-1 in molekul ICAM je pomembna za usmerjanje limfocitov T v predel vnetja v koži, adhezijo celic na keratinocite in endotelijske celice ter njihovo aktivacijo. Učinkovina se veže na molekulo LFA-1, jo prekrije in s tem prepreči povezavo s svojimi fiziološkimi ligandi. Raven izražanja molekul CD11a se ob vezavi zniža za 70-85 %, pri tem pa je na celicah prekrito 95% CD11a (18). Posledica je zmanjšan vstop limfocitov T v predel vnetja in omejitev njihove aktivacije (19), kar ublaži znake luskavice. Povezava efalizumaba z LFA-1 je reverzibilna in ne vpliva bistveno na celokupno število limfocitov T, kar bi sicer lahko povečalo dovzetnost za infekcije (16).

Zdravilo je v Evropi in Ameriki registrirano in namenjeno odraslim bolnikom z zmerno do hudo kronično luskavico s plaki, ki se ne odzivajo, prenašajo, ali imajo kontraindikacije za drugo sistemsko zdravljenje (ciklosporin, metotreksat, PUVA). Bolnike zdravijo 12

tednov z injiciranjem efalizumaba s.c. Začetni odmerek je 0,7 mg/kg, kateremu sledi enajst tedenskih odmerkov po 1 mg/kg. Biološka razpoložljivost je 50 %. Za razliko od drugih učinkovin, se efalizumab lahko uporablja skozi daljši čas brez vmesnih prekinitev. Klinično se prvi učinki pokazažejo že po dveh tednih. Zmanjšajo se luskavična žarišča, plaki se stanjšajo, izboljša se kakovost življenja. Zdravljenje je učinkovito pri približno tretjini bolnikov (20). Spodbudni so tudi podatki o neželenih učinkih, dobljeni na vzorcu 3200 ljudi, ki so jih zdravili z efalizumabom. Večina bolnikov zdravljenje dobro prenaša. Pri tem niso dokazali povečanega tveganja za okužbe ali rakava obolenja (21), niti hepatotoksičnosti in nefrotoksičnosti. Število levkocitov se je sicer povečalo, toda po končanem zdravljenju se je vrnilo na začetno raven. Štirinajst odstotkov bolnikov z luskavico je razvilo imunski odziv na efalizumab s protitelesi, vendar je bil titer protiteles nizek in se ni povečeval med zdravljenjem. Bolj pogosti neželeni učinki vključujejo gripi podobne znake kot so glavobol, mrzlico, bolečino, vročino, mialgijo, bolečine v križu. Od resnejših neželenih učinkov so zabeležili trombocitopenijo. Efalizumab uporabljajo pri izbranih bolnikih tudi na Dermatološki kliniki v Ljubljani.



Slika 3: Mehanizem delovanja novjših imunomodulatornih učinkovin. ICAM-1 – žilnecelična adhezijska molekula-1; LFA-1 – z delovanjem limfocita povezan antigen tipa 1.

Figure 3: Mechanism of action of new immunomodulatory entities. ICAM-1 – intracellular adhesion molecule-1; LFA-1 – lymphocyte function associated antigen type 1.

4.2 Zmanjšanje deljenja limfocitov T

Alefacept

Alefacept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz končne domene LFA-3 in konstantnega dela (Fc) človeškega IgG1. Molekulo

LFA-3 izražajo antigen predstavitvene celice in je fiziološki ligand za receptor CD2, ki ga imajo limfociti T in celice ubijalke. Povezava med molekulama služi kot dodatni stimulus pri aktivaciji limfocitov T. Za aktivacijo limfocita T namreč ne zadošča interakcija z antigen predstavitveno celico prek glavnega tkivnoskladnostnega kompleksa, pač pa je potreben še dopolnilni stimulus prek sosednjih molekul (npr. LFA-3 in CD2). Alefacept se kompetitivno veže na receptor CD2 celic T in onemogoči povezavo CD2 z LFA-3 (slika 3). Odsotnost kostimulacije zaradi delovanja alefacepta zmanjša delež aktivacije in proliferacije T-limfocitov. Dodatno se Fc-del učinkovine veže na receptor FcγIII (CD16), ki ga najdemo na celicah ubijalkah (slika 3) (21). Celice ubijalke ob vezavi selektivno usmerijo napad s sproščanjem grancima in v celicah T sprožijo program celične smrti oziroma apoptoze. Ob tem število aktiviranih celic T in spominskih celic T v koži močno upade, prav tako se zmanjša količina prisotnega IFN-γ.

Alefacept v Evropi ni registriran, pač pa je intramuskularno obliko registrirala FDA v Ameriki. Zdravljenje z odmerkom 15 mg 1-krat tedensko traja 12 tednov. V kolikor potrebujejo bolniki nadaljevanje zdravljenja, sledi najprej 12-tedenski premor z opazovanjem. Glavni zadržek pri uporabi alefacepta je od odmerka odvisna limfopenija, zaradi česar se mora ves čas zdravljenja spremljati število limfocitov v krvi. Čeprav alefacept zmanjša število celic T, povečane nevarnosti za okužbe ali rakava obolenja niso dokazali (21). Razlog temu je zmanjšanje števila limfocitov T predvsem na račun spominskih limfocitov, medtem ko se število nativnih limfocitov ohrani (22). Poleg tega se celokupno število limfocitov povrne na začetno raven takoj po prenehanju zdravljenja. Med zdravljenjem prav tako niso ugotovili povečane toksičnosti za organe.

4.3 Zaviralci faktorja tumorske nekroze-α

Infliksimab

TNFα je neizpodbitno vpleten v patogenezo luskavice. Količina TNFα je v luskavičnih lezah povečana in njegov nivo dobro korelira z resnostjo bolezenskih znakov (23). TNFα preko različnih mehanizmov pospešuje vnetje, spodbudi sintezo vnetnih citokinov (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TGFα), prostaglandinov (PGE₂) in levkotrienov (LTB₄), adhezijskih molekul (E-selektin, ICAM), kolagenaz in matriks metaloproteinaz, ojača aktivacijo limfocitov in sodeluje pri procesu apoptoze (24).

Infliksimab je himerno (mišje-človeško) monoklonsko IgG protitelo, ki nevtralizira TNFα ter sproži s komplementom povzročeno lizo tistih celic, ki TNFα izražajo na površini (slika 3) (21). Posredno zmanjša tudi sintezo drugih vnetnih citokinov ter ostalih sodelujočih molekul, na katere navadno vpliva TNFα. Delovanje učinkovine zameji prehajanje celic v območje vnetja ter omeji deljenje keratinocitov. Sprva so infliksimab uporabljali za zdravljenje Crohnove bolezni in revmatoidnega artritisa, nato pa so se usmerili v možnosti zdravljenja luskavice, ko so opazili izboljšanje pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so imeli tudi luskavico. Infliksimab uporabljajo za zdravljenje Chronove bolezni, revmatoidnega in psoriatičnega artritisa, ulceroznega kolitisa, ankilozirajočega spondilitisa in zmerne do hude luskavice. Za zdravljenje luskavice dajejo odmerke 5 mg/kg v obliki 2-urne intravenske infuzije, ki jo ponovijo po 2 in 6 tednih, nato pa dajemo infuzijo vsakih 8 tednov. Če bolnik ne pokaže nobenega odziva po 14 tednih (torej po 4 odmerkih), se zdravljenje z

infliksimabom prekine (25). Velja, da se pri odzivnih bolnikih izboljšanje lahko zazna že dva tedna po infuziji infliksimaba. Klinične študije so dokazale, da 82 % bolnikov, ki prejemajo infliksimab, izkazuje več kot 75-% izboljšanje glede na površino in jakost prizadete kože. Resnejših neželenih učinkov zdravljenje z infliksimabom ne povzroča. Najpogostejši so neželeni učinki povezani z infuzijo. Bolniki lahko doživijo vročico ali mrzlico, redkeje tudi hipotenzijo, hipertenzijo, bolečino v prsih, dispnejo in reakcije na mestu vboda. Pri dajanju infliksimaba se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa, ki pri naslednjem dajanju zdravila povzročijo preobčutljivostno reakcijo v obliki anafilaktičnega šoka, zato morajo biti pri infundiranju na voljo sredstva za nujno pomoč (adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo). V izogib blagim prehodnim neželenim učinkom lahko bolnikom pred infliksimabom dajemo premedikacijo (antihistaminik, hidrokortizon, paracetamol) (25). Vredno je opozoriti, da za inhibitorje TNFα veljajo nekateri skupni previdnostni ukrepi, ki so opisani na koncu besedila o učinkovinah skupine zaviralcev TNFα.

Etanercept

Etanercept je rekombinantna molekula sestavljena iz dveh človeških domen p75 receptorja TNFα pripetih na Fc regijo človeškega IgG1. Kot celota je etanercept povsem človeški dimerni fuzijski protein. Izdelujejo ga v celicah ovarijskega kitajskega hrčka. Podobno kot infliksimab se veže na TNFα in ga nevtralizira ter tako zmanjša njegovo delovanje (slika 3). Etanercept ima celo večjo afiniteto do TNFα kot naravni receptorji, saj so le-ti monomerni. Trenutno je registriran za zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa. Njegovo učinkovitost za zdravljenje luskavice so v drugi klinični fazi preverili med drugim v 24-tedenski dvojno slepi klinični študiji proti placebo. Po 12 tednih je bil delež bolnikov z več kot 75-% izboljšanjem v skupini, ki je prejela etanercept, bistveno večji (30 %) kot v kontrolni skupini (2 %) (21). Podatki nakazujejo, da etanercept ublaži znake bolezni in izboljša kakovost življenja bolnikom z luskavico. Pri dajanju etanercepta moramo biti previdni, saj zaviranje delovanja TNFα pripelje do okrnitve imunske obrambe proti okužbam in rakavim obolenjem.

Adalimumab

Najnovejši v vrsti učinkovin za nevtralizacijo TNFα je adalimumab – človeško rekombinantno protitelo razreda IgG1 (24). Izdelujejo ga s pomočjo fagne tehnologije. Z veliko afiniteto in specifičnostjo se veže na TNFα in prepreči njegovo vezavo na površinske receptorje p55 in p75 (slika 3). Adalimumab tudi lizira celice z izraženim TNFα na površini v prisotnosti komplementa. Zelo redko povzroči imunski odziv, saj je enak človeškemu IgG (26). Zaenkrat ga uporabljajo za zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa. Njegovo učinkovitost za zdravljenje luskavice še preverjajo v kliničnih študijah. V dvojno slepi 12-tednov trajajoči klinični študiji so dajali adalimumab v odmerku 40 mg vsak drugi teden in ugotovili, da se 53 % bolnikom znaki izboljšajo za več kot 75 %. V primeru, da so dajali enak odmerek vsak teden, je primerljivo izboljšanje doseglo 80 % bolnikov. Med skupinama ni bilo značilnih razlik pri obravnavi neželenih učinkov (27). Najbolj pogosti neželeni učinki ob dajanju adalimumaba so povezani z injiciranjem zdravila (eritem, bolečina, otekanje, srbenje ali krvavitve).

Vsi zaviralci TNF α imajo nekaj skupnih neželenih učinkov in previdnostnih ukrepov. Glavna skrb so okužbe, povečano tveganje za limfome, bolezen demielinizacije, srčne težave in lupus. Pregled podatkov o okužbah, ki nastanejo zaradi zdravljenja z zaviralci TNF α , na prvo mesto umešča tuberkulozo (28). Le-ta se lahko pojavi na novo ali ponovno izbruhne iz latentne oblike. V splošnem velja, da so po nevtralizaciji TNF α favorizirani znotrajcelični patogeni, ki so pri ljudeh navadno prisotni v kroničnem latentnem stanju in jim drugače razvoj preprečuje celična imunost. Skrb za limfome je glede na okoliščine upravičena, vendar zahteva nadaljno ovrednotenje povezave med uporabo zgornjih učinkovin in limfomi (29). Med zdravljenjem z zaviralci TNF α so opazili povečano incidenco nevroloških poškodb – demielinizacijskih okvar – kot je npr. multipla skleroza (30). Zaradi teh spoznanj priporočajo, da se izognemo dajanju infliksimaba, etanercepta in adalimumaba ljudem z multiplo sklerozo ali kadar je bolezen prisotna v bolnikovi družini. Učinkovine iz skupine zaviralcev TNF α lahko povzročijo ali poslabšajo srčne težave, vendar morajo neposredno povezavo še potrditi (31). Pri uporabi infliksimaba in etanercepta so zaznali tvorbo protijedrnih protiteles in protiteles proti DNA. Posledica tega je z učinkovinami povzročen sistemski eritematozni lupus (32).

5 Učinkovine v razvoju

Onercept

Onercept je rekombinanten človeški TNF α -receptor p55 tipa I. Trenutno je v tretji klinični fazi preizkušanja. Dajejo ga v odmerkih 150 mg subkutano 3-krat tedensko. V drugi klinični fazi je dosegel pri 54 % bolnikov 75-% izboljšanje (33).

Pimekrolim

Pimekrolim je makrolaktamski derivat askomicina. Z veliko afiniteto se veže na citosolni receptor in zavira od kalcija odvisno fosfatazo kalcineurin, s čimer prepreči defosforilacijo citosolne oblike transkripcijskega faktorja NF-AT (ang. *nuclear factor of the activated T cell*). Pimekrolim na ta način zmanjša sproščanje vnetnih mediatorjev (IL-2, IFN γ , TNF α) in preko njih aktivacijo in deljenje limfocitov T. Na zmanjšanje deljenja keratinocitov, endotelijskih celic in fibroblastov neposredno ne vpliva (34). Kot učinkovitega imunomodulatorja so ga preizkusili v *per os* in topikalni obliki v kliničnih študijah za zdravljenje luskavice. 1 % mazilo pimekrolima je bilo učinkovito skoraj tako kot clobetasol (35). Podobno je privedlo sistemsko zdravljenje z 20 ali 30 mg pimekrolima dvakrat na dan do očitnega izboljšanja bolezenskih znakov brez resnih neželenih učinkov (36).

Roziglitazon

Roziglitazon je peroralni antidiabetik (registriran v Evropi in Ameriki) in njegovo učinkovitost preverjajo tudi za zdravljenje luskavice. Kot anti-diabetik je selektiven agonist receptorja PPAR- γ (ang. *peroxisome proliferators-activated receptor- γ*) v mišicah, maščevju in jetrih. Deluje na od insulina odvisne gene in sodeluje v biokemijskih poteh sinteze, izrabe in transporta glukoze. Hkrati PPAR- γ zavira tvorbo citokinov in spodbuja diferenciacijo celic (37). Roziglitazon preko PPAR- γ zavira deljenje keratinocitov, v luskavičnih leham pa pospeši njihovo dozorevanje. Celokupni rezultat pri bolnikih z luskavico je zmanjšana

debelina leh, boljša diferenciacija keratinocitov in omejitev vnetja (38, 39).

Mikofenolna kislina

Mikofenolno kislino so leta 1913 prvič izolirali iz kulture *Penicillium stoloniferum*. Kasneje so ugotovili njene protibakterijske, protivirusne, protiglivične in imunosupresivne lastnosti (40). Učinkovina je nekompetitivni inhibitor inozinmonofosfat-dehidrogenaze in se vpleta v *de novo* sintezo purinov oziroma gradnikov za tvorbo DNA in RNA. Inozin-5-fosfat in ksantin-5-fosfat se ne pretvorita več v gvanozin-5-fosfat, kar prepreči prekomerno deljenje limfocitov T in B, tvorbo protiteles in nastanek citotoksičnih celic. Zaradi kancerogenosti in povzročanja gastrointestinalnih motenj mikofenolne kisline niso uporabljali. Znova je postala zanimiva, ko so z namenom izboljšanja njene biološke uporabnosti, učinkovitosti in boljšega prenašanja pri bolnikih, razvili mofetilmikofenolat, polysintezni 2-morfolino ester mikofenolne kisline. Najprej so ga registrirali v Ameriki leta 1995 in naslednje leto v Evropi za preprečevanje zavračanja presadkov ledvic. Leta 1975 so prvič dokazali učinkovitost mikofenolne kisline pri zdravljenju luskavice (41). Zdaj, po razvoju njenega derivata se dermatologi ponovno zanimajo za zdravljenje kožnih bolezni, v katerih igra pretežno vlogo imunski odziv. Klinično so mofetilmikofenolat že ovrednotili na omejenem številu bolnikov in ugotovili značilno izboljšanje bolezenskih znakov (42, 43), vendar je za njegovo varno uvedbo v zdravljenje potrebna dodatna klinična obravnava.

6 Sklep

Očitno je, da je patogeneza luskavice imunsko pogojena. Prevladujoče starejše imunosupresivne učinkovine (metotreksat, ciklosporin, retinoidi) so sicer do določene stopnje učinkovite, vendar pogosto povzročajo resne neželene učinke in bolezen se po prenehanju zdravljenja ponovi. Nova generacija učinkovin deluje na specifičnih mestih pri razvoju vnetja (npr. aktivacija limfocitov T, sproščanje vnetnih citokinov) in ga selektivno zavre brez neželenih učinkov kot so hepatotoksičnost, nefrotoksičnost in zaviranje rasti kostnega mozga. Upajmo, da bodo nove učinkovine bolnikom koristile do te mere, da jih bolezen ne bo več ovirala in se jim bo uspelo popolno vključiti v družbo.

Kljub številnim spoznanjem o razvoju luskavice pa je še vedno neznan vzročni antigen za nastanek bolezni.

7 Literatura

1. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 314-20.
2. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis : do biologicals hold the key to improved tolerability? Drug Saf 2006; 29: 49-66.
3. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH, Jr. Beta-blocking drugs and psoriasis. A review of cutaneous side effects and retrospective analysis of their effects on psoriasis. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 837-41.
4. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Psoriasis related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Dermatologica 1990; 181: 51-3.
5. Baker H. Psoriasis—clinical features. Br Med J 1971; 3: 231-3.
6. Lazarus GS, Gilgor RS. Psoriasis, polymorphonuclear leukocytes, and lithium carbonate. An important clue. Arch Dermatol 1979; 115: 1183-4.
7. Valdimarsson H, Sigmundsdottir H, Jonsdottir I. Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react with keratin? Clin Exp Immunol 1997; 107 (1): 21-4.

8. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 239-46.
9. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40-6.
10. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2): ii30-6.
11. Sprent J. Direct stimulation of naive T cells by antigen-presenting cell vesicles. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 17-20.
12. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 2001; 19: 649-57, viii.
13. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7.
14. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med* 2003; 9: 129-34.
15. Houdebine LM. Antibody manufacture in transgenic animals and comparisons with other systems. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 625-9.
16. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25: 2487-505.
17. Efalizumab. Anti-CD11a monoclonal antibody—Genentech/Xoma, HU 1124, hu1124, xanelim. *Drugs R D* 2002; 3: 40-3.
18. Raptiva(r) (Efalizumab) - SPC 2002.
19. Julien D, Prinz JC, Langley RG et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva): mechanisms of action. *Dermatology* 2004; 208: 297-306.
20. Weinberg JM, Bottino CJ, Lindholm J et al. Biologic therapy for psoriasis: an update on the tumor necrosis factor inhibitors infliximab, etanercept, and adalimumab, and the T-cell-targeted therapies efalizumab and alefacept. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 544-55.
21. Gottlieb AB, Bos JD. Recombinantly engineered human proteins: transforming the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2002; 105: 105-16.
22. Gordon KB, Vaishnav AK, O'Gorman J et al. Treatment of psoriasis with alefacept: correlation of clinical improvement with reductions of memory T-cell counts. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1563-70.
23. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-51.
24. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
25. Renicade(r) (infliximab) - SPC 2000.
26. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-16.
27. Chen DM, Gordon K, Leonardi C. Adalimumab efficacy and safety in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: preliminary findings from a 12-week dose-ranging trial Abstract 2 presented at the 62nd meeting of the American Academy of Dermatology 2004.
28. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 393-8.
29. Brown SL, Greene MH, Gershon SK et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
30. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
31. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
32. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V et al. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 56-61.
33. Winterfield LS, Menter A, Gordon K et al. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2): ii87-90; discussion ii1-2.
34. Wolff K. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2005; 10: 1-6.
35. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992-6.
36. Wolff K. Oral pimecrolimus effective in treating psoriasis. . Program of the 61st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2003.
37. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
38. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol* 2000; 136: 609-16.
39. Pershadsingh HA, Sproul JA, Benjamin E et al. Treatment of psoriasis with troglitazone therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1304-5.
40. Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G et al. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445-9.
41. Jones EL, Epinette WW, Hackney VC et al. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 537-42.
42. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 583-6.
43. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J et al. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: a two-center, prospective, open-label clinical trial. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 193-7.

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 raznimi kožnimi obolenji.

Gljučne 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:

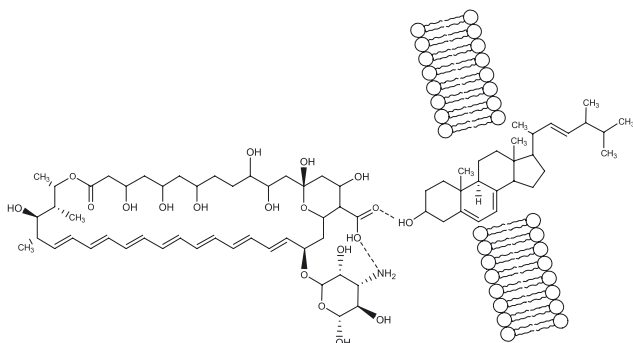
1. antimikotiki
2. učinkovine za mehčanje in varovanje kože
3. učinkovine za oskrbo ran in razjed

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 raznimi 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 pogostejše uporabljan nistatin. Učinek je poledica tvorbe vodikove vezi med karboksilno skupino polienskega antibiotika in hidroksilno skupino sterolov, 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 antimicotic drugs.

antibiotiki s protiglivičnim delovanjem	azolni antimikotiki	strukturno različni antimikotiki
flucitozin	bifonazol	amorolfin
mepartricin	butokonazol	antrarobin
nistatin	klotrimazol	buklozamid
pecilocin	krokonazol	butenafin
	ekonazol	klorfenezin
	enilkonazol <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	sulbentin
		terbinafin
		triacetin
		undecilenska kislina
		cinkov undecilenat

3 Učinkovine za mehčanje in varovanje kože

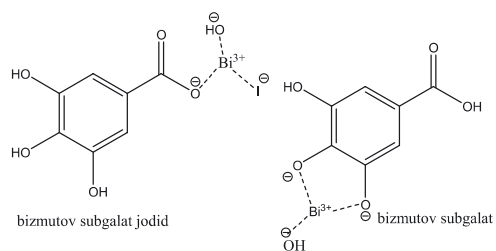
V Registru zdravil RS se v tej skupini nahaja le sečnina (urea, karbamid). Sečnina je telesu lastna spojina, ki nastaja iz amoniaka (amonijevih ionov) in hidrogenkarbonatnih ionov v ornitinskem ciklu in predstavlja obliko v kateri dvoživke in sesalci izločajo toksične amonijeve ione iz organizma. Zaradi 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 dražječimi 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 poroženelo 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.

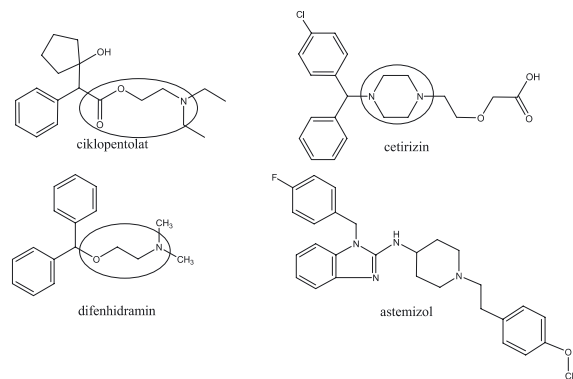
V Registru zdravil je ta skupino zastopana samo z dvema predstavnikoma. Dekspantenol je dusnosučni alkoholni analog vitamina B₅ (pantotenske kisline), ki se v organizmu lahko oksidira in pretvori v aktivno obliko koencim A. Uporaba predzdravila je v tem primeru primerna, saj je prosta kislina nestabilna 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, sitilaina 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, psorizai 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 hematocencefalne 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 $\text{C}=\text{C}$ dvojno vezjo. Pripravke s krotamitonom običajno nanesemo 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).

Tetraciklini (klortetraciklin, demeklociklin, oksitetraciklin, tetraciklin) vsebujejo štiri linearno kondenzirane aromatske obročje, na katere so vezane številne lipofilne in hidrofilne funkcionalne skupine. Tetraciklini se po vsej verjetnosti vežejo na 30S podenoto prokariotskih ribosomov. S tem je onemogočena vezava tRNA na ribosom in nadaljnja sinteza beljakovin. Pri tetraciklinih največjo težavo predstavlja rezistenca mikroorganizmov, ki je najpogostejše 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.

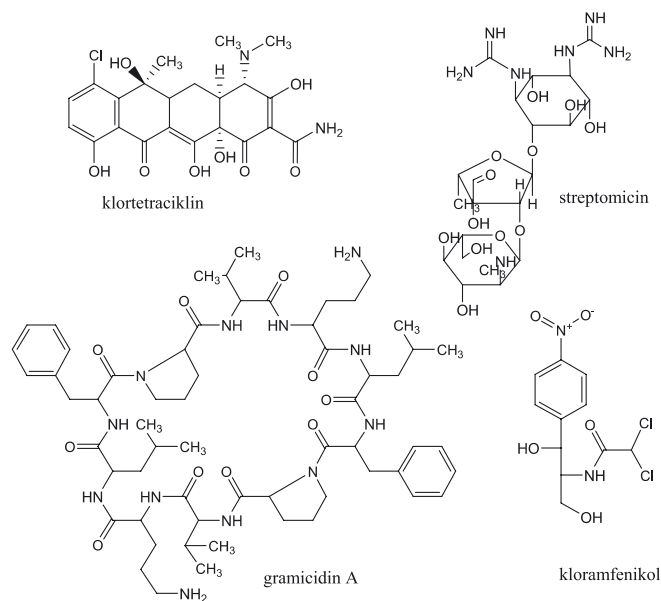
V skupino polipeptidnih antibiotikov spadajo učinkovine (bacitracin, tirocidin, gramicidin, polimiksin...), ki se zaradi relativno velike toksičnosti v glavnem uporabljajo le topikalno. Za razliko od evkariotskih peptidov pogosto vsebujejo tudi D-aminokislino, kar poveča njihovo stabilnost napram hidrolizi. 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 undekapenilpirofosfata, ki predstavlja pomembno prenašalno molekulo, s katerim v prisotnosti Zn^{2+} tvori stabilen kompleks. Na ta način je preprečeno vgrajevanje glikopeptidnih fragmentov v nastajajoči bakterijski steni (13).

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		ditranoltriacetat	kalcitriol	salicil kolodij	acitretin
		lonapalen	takalcitol		fenretinid



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 srebrnih sulfadiazinat, ki združuje protimikrobno delovanje srebrnih 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 evkariotske 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 dezinficiens

Med topikalne antiseptike in dezinficiens 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. piriton), snovi, ki zmanjšujejo potenje (adstringenti), kokosovo in olivno olje. Spojine, ki se aplicirajo topikalno na koži, delovanje pa je sistemsko, v tem članku niso bila predstavljene.

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. Meleney 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*

Interakcije dermatoterapevtikov z drugimi zdravili

Drug-drug interactions with dermatotherapeutics

Simon Žakelj

Povzetek: Interakcije med zdravili so lahko škodljive, kadar povzročijo povečanje toksičnosti ali pa zmanjšanje učinkovitosti enega oziroma obeh uporabljenih zdravil. Glede na mehanizem lahko interakcije med zdravili razdelimo na farmakokinetične in farmakodinamične. Učinek interakcije je lahko aditiven, sinergističen, antagonističen, lahko pa gre tudi za potenciranje učinka. Interakcije dermatoterapevtikov v pripravkih za lokalno zdravljenje z drugimi zdravili so vsekakor manj pogoste od ostalih interakcij med zdravili, ker je koža izvrstna biološka bariera. Med dermatoterapevtiki pa je mnogo takšnih, ki se uporabljajo sistemsko. Pri teh zdravilih so interakcije z zdravili iz drugih skupin bolj verjetne.

Ključne besede: koža, dermatoterapevtiki, interakcije med zdravili

Abstract: Drug-drug interactions are undesired whenever they increase the toxicity or decrease the potency of one or both drugs involved. According to the mechanism, pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions are possible between two concomitantly used drugs. Drug interactions can also be classified according to their effect, which can be: additive, synergistic, potentiation or antagonistic. Dermatotherapeutics in preparations for topical use rarely interact with other drugs due to the excellent barrier properties of the skin. However, several dermatotherapeutics are used systemically and thus, can cause important interactions with other drugs.

Keywords: skin, dermatotherapeutics, drug-drug interactions

1. Uvod

Sam izraz "interakcija" resda še ne pove, ali gre za slab ali dober učinek (nekateri interakcije med zdravili se celo izkoriščajo v terapevtske namene - antidoti), vendar z izrazom "interakcije med zdravili" običajno mislimo "neželene interakcije". Interakcije med zdravili so lahko škodljive, kadar povzročijo povečanje toksičnosti ali pa zmanjšanje učinkovitosti enega oziroma obeh uporabljenih zdravil. Nekaterim kombinacijam zdravil se je potrebno izogibati, v večini primerov pa je bolj kot preprečevanje interakcij med zdravili, pomembno spremljanje interakcij in prilagajanje terapije ob nadaljevanju dajanja obeh zdravil. Z drugimi besedami: večina interakcij med zdravili še ne kontraindicira sočasne terapije (1, 2).

2. Razdelitev interakcij med zdravili

Glede na mehanizem lahko interakcije med zdravili razdelimo na farmakokinetične in farmakodinamične. O farmakodinamičnih interakcijah govorimo, kadar prisotnost enega zdravila vpliva na učinek drugega. Te interakcije nadalje ločimo glede na to, ali gre za delovanje dveh učinkovin na isti receptor ali ne. V primeru farmakokinetičnih interakcij pa pride do sprememb pri absorpciji, porazdeljevanju, metabolizmu in/ali eliminaciji zdravilnih učinkovin. V večini primerov farmakokinetičnih interakcij na stopnji absorpcije gre za zmanjšanje absorpcije iz prebavnega trakta. Najpomembnejše

farmakokinetične interakcije pa so na stopnji metabolizma (inhibicija, indukcija encimskih sistemov ali pa preprosto "delitev iste metabolne poti" med dvema učinkovinama). Do teh načeloma pride šele po absorpciji obeh učinkovin.

Poznamo še delitev glede na učinek interakcije: aditiven, sinergističen, antagonističen ali potenciranje učinka. Sinergistični učinek se od aditivnega razlikuje po tem, da je bistveno večji, kot bi bila preprosta vsota delovanja dveh učinkovin. O antagonizmu govorimo, kadar si delovanji dveh učinkovin nasprotujeta, kadar ena učinkovina povzroči inaktivacijo druge (npr. s kemijsko reakcijo), zmanjša njeno koncentracijo na mestu delovanja, ali pa kadar pride do tekmovanja agonista in antagonista za isto vezavno mesto na receptorju. Pri potenciranju učinka pa ena od učinkovin, ki skupaj z drugo povzročita močan učinek, sama tega učinka sploh nima (3, 1, 2).

3. Interakcije dermatoterapevtikov z drugimi zdravili

Interakcije dermatoterapevtikov (zdravil za zdravljenje bolezni kože) z drugimi zdravili so vsekakor drugačne od ostalih interakcij med zdravili takrat, ko govorimo o pripravkih, ki se uporabljajo lokalno (dermatikih). Interakcije med pripravki za lokalno zdravljenje in sistemskimi zdravili so namreč redke, ker je koža izvrstna biološka bariera. Do posebnega primera *neželenega aditivnega delovanja*

dveh zdravil lahko pride, kadar pacient uporablja učinkovino iz iste skupine ali celo isto učinkovino za sistemsko in za lokalno zdravljenje. V primeru absorpcije lokalno uporabljenega dermatoterapevtika je namreč možno povečanje učinka sistemsko uporabljenega zdravila z isto učinkovino. Tudi do farmakokinetične *interakcije na stopnji absorpcije* lahko pride v primeru zdravil, ki se nanašajo na kožo. Po nanosu nekaterih pripravkov na kožo se lahko le-tej spremenijo barierne lastnosti, kar lahko vpliva na delovanje oz. toksičnost drugega dermatika (pripravka za aplikacijo na kožo, npr.: transdermalnega terapevtskega sistema), ki bi ga uporabili na istem mestu. Primer: transdermalne obliže naj bi vedno nalepili na predel čiste, suhe, nemastne kože. Samoumevno je torej, da obližev ne nameščamo na mestih, kjer so nanešeni dermatoterapevtiki za lokalno zdravljenje (4).

Učinkovine, ki se po lokalni uporabi vsaj delno absorbirajo skozi kožo, lahko vstopajo v interakcije z drugimi učinkovinami/zdravili podobno, kot učinkovine iz zdravil, ki se uporabljajo sistemsko.

Tudi v skupini dermatoterapevtikov pa je mnogo takšnih, ki se ne nanašajo na kožo, ampak se uporabljajo na druge načine, pri čemer je na prvem mestu peroralna uporaba (5). Pri teh zdravilih so interakcije z zdravili iz drugih skupin bolj verjetne.

4. Pregled interakcij

V nadaljevanju je predstavljen kratek pregled interakcij izbranih dermatoterapevtikov (6, 5). V tem pregledu interakcij, so poleg zdravil za lokalno zdravljenje zajeta predvsem tista zdravila za sistemsko zdravljenje, pri katerih je zdravljenje bolezni kože glavna oz. pomembna indikacija (5).

4.1. Antimikotiki

Pri nas je od *antibiotikov s protiglivičnim delovanjem* za zdravljenje kože registriran le nistatin. Uporablja se v obliki mazila, medsebojno delovanje z drugimi zdravili pa ni opisano v povzetku značilnosti zdravila (4), niti v mnogo obsežnejšem viru - Stokley-evi bazi podatkov o interakcijah med zdravili (7). Zato je opozorilo o možnem zmanjšanju učinkovitosti nistatina ob hkratni uporabi klotrimazola, ki ga lahko preberemo v povzetku značilnosti pripravka s klotrimazolom nekoliko presenetljivo (4).

Bistveno več je registriranih *azolnih antimikotikov* (6). V različnih pripravkih za lokalno uporabo so bifonazol, ekonazol, flutrimazol, ketokonazol, klotrimazol in mikonazol. Možna je navzkrižna preobčutljivost med ekonazolom in mikonazolom. Klotrimazol zmanjšuje učinkovitost amfotericina in drugih polienskih antibiotikov (npr. nistatina). Sočasna uporaba klotrimazola z drugimi lokalnimi pripravki ni priporočljiva (4).

Med *strukturno različnimi antimikotiki* je potrebno omeniti še amorolfin in terbinafin. Amorolfin v zdravilnem laku za nohte nima interakcij z drugimi zdravili. Podobno velja za terbinafin v pripravkih za lokalno uporabo (4).

Od antimikotikov sta za sistemsko zdravljenje bolezni kože in podkožnega tkiva registrirana ketokonazol in terbinafin. Medtem ko ob lokalni uporabi obeh, kot smo že omenili, ne prihaja do interakcij z drugimi zdravili, pa so pri sistemskem zdravljenju možna kar številna medsebojna delovanja. Zdravila, ki zmanjšajo kislost želodčnega

soka (antacidi, zaviralci H₂ receptorjev, zaviralci protonske črpalke), zmanjšajo absorpcijo ketokonazola, zato naj bi bolniki ta zdravila vzeli vsaj 2 uri pred zaužitjem ketokonazola ali 2 uri po njem. Sočasno z izoniazidom ali zdravili (npr. rifampicin), ki inducirajo presnovne encime, se ketokonazol ne sme jemati, ker bi prišlo do zmanjšanja njegove koncentracije v krvi. Ketokonazol zavira določene jetrne encime iz skupine P450 (še posebej encime CYP3A). Tako je možno povečanje koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina, cisaprida, peroralno danega midazolama in triazolama. Zaradi povečane koncentracije cisaprida ali terfenadina se lahko podaljša doba QT v EKG-ju. Možne so tudi prekatne tahikardije vrste torsade de pointes. Tudi teh zdravil bolniki ne smejo jemati sočasno s ketokonazolom. Podobna je še interakcija z zaviralci reduktaze HMG-CoA (hidroksimetilglutaril koencim A), kot sta npr. lovastatin in simvastatin. Ob intravenskem jemanju midazolama je potrebno ustrezno spremljanje bolnika, ker se sedativni učinek midazolama lahko podaljša. Interakcije so možne še s ciklosporinom, antikoagulant, metilprednizolonom ter morda z busulfanom in takrolimusom - odmerke teh zdravil je treba včasih zmanjšati. Izjemoma pa se lahko med zdravljenjem s ketokonazolom po pitju alkohola pojavi podobna reakcija kot po jemanju disulfirama: rdečica, izpuščaji, periferni edem, slabost in glavobol, ki pa v nekaj urah popolnoma izginejo (4).

Študije *in vitro* so pokazale, da terbinafin zavira delovanje jetrnega encima CYP2D6, zato bi lahko zmanjšal izločanje zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo omenjenega encima (triciklični antidepressivi, zaviralci β -adrenergičnih receptorjev, selektivni zaviralci prevzema serotonina in zaviralci monoaminooksidaze vrste B). Tudi sam se pretvori v jetrih in sicer s konjugacijo ali oksidacijo. Podobno kot pri ketokonazolu bi sočasno jemanje terbinafina z zdravili, ki inducirajo presnovne encime, lahko zmanjšalo njegovo koncentracijo v krvi. Zdravila, ki zavirajo aktivnost jetrnih encimov iz skupine P450, kot je npr. cimetidin, pa koncentracijo terbinafina lahko povečajo. Kadar je potrebno sočasno jemanje omenjenih zdravil, prilagodimo odmerek (4).

4.2. Učinkovine za mehčanje in varovanje kože

Glede na to, da gre za učinkovine, kot so urea, dimetikon, silikonska olja, itd., vgrajene v pripravkih za lokalno uporabo, interakcij z učinkovinami iz drugih zdravil ne moremo pričakovati.

4.3. Učinkovine za oskrbo ran in razjed

V to skupino spadajo *pripravki z nekaterimi solmi* (npr. cinkove in aluminijeve) ter pripravki z dekspantenolom, ki se pojavlja tudi v kombinaciji s heparinom in alantoinom. Interakcije teh z drugimi zdravili niso znane. Potrebno pa se je izogibati kombinaciji uporabe *pripravkov s proteolitičnimi encimi* (tripsin, kolagenaza, sutilain) in antiseptikov, težkih kovin, dodatkov za kopanje ter mil, ker vsa ta sredstva inaktivirajo kolagenazo (4).

4.4. Antipruritik z antihistaminiki, anestetiki, itd.

Antihistaminik dimetinden nima interakcij z drugimi zdravili, kadar ga uporabljamo lokalno (v obliki gela). Po peroralni uporabi iste

učinkovine pa pride do interakcij s pomirjevali, antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki, hipnotiki in alkoholom, ki jim poveča sedativni učinek. Sočasno dajanje zaviralcev monoaminoksidaz se odsvetuje, ker lahko zveča antiholinergični učinek in depresivni učinek antihistaminikov na osrednje živčevje. Triciklični antidepresivi in antiholinergična zdravila imajo lahko pri antihistaminikih dodaten antiholinergični učinek. V to skupino spadata še dva antihistaminika, ki se uporabljata peroralno: loratadin in cetirizin. Med hkratnim zdravljenjem z loratadinom in cimetidinom, ketokonazolom, flukonazolom, eritromicinom ali fluoksetinom se zaradi inhibicije metabolizma z encimi citokrom P450 zveča serumska koncentracija loratadina, kar pa ne povzroči pogostejših stranskih učinkov. Vseeno je priporočeno previdno kombiniranje teh zdravil. Med sočasnim jemanjem cetirizina in teofilina (zlasti odmerkov cetirizina, večjih od 400 mg) se lahko zaradi zmanjšanja očistka cetirizina poveča serumska koncentracija in pojavi relativno predoziranje cetirizina. Pitje alkoholnih pijač in jemanje pomirjeval (npr. cinolazepama, flurazepama, midazolama, nitrazepama ali zolpidema) med zdravljenjem s cetirizinom lahko povzroči zaspanost in zmanjšanje psihomotoričnih sposobnosti (4).

Pri nas ni registriranega *pripravka z lokalnim anestetikom* za nanos na nepoškodovano kožo (6). Sicer pa se lokalni anestetiki lahko uporabljajo v obliki krem, obližev, raztopin... Zanimiv primer je npr. v kremo vgrajena kombinacija lidokaina in prilokaina, ki tvorita evtektično zmes. Lokalni anestetiki se bolj kot druge učinkovine absorbirajo skozi nepoškodovano kožo. Zato je tudi pri pripravkih za lokalno uporabo potrebna previdnost pri sočasni uporabi antiaritmikov (npr.: tokainid in meksiletin), s katerimi lahko pride do aditivnih ali pa celo sinergističnih toksičnih učinkov (8).

Interakcij med krotamitonom (*sredstvom proti pršicam – akaracid*), ki se uporablja lokalno v obliki emulzije ali kreme, in drugimi zdravili ne poznamo (4).

4.5. Antipsoriatiki

Kot *antipsoriatika za lokalno zdravljenje* sta registrirana dva analoga vitamina D: kalcipotriol in kalcitriol (6). Za pripravke s kalcipotriolom niso znane interakcije. Bolniki jih dobro prenašajo tudi v kombinaciji s fototerapijo, acitretinom ali ciklosporinom oz. v kombinaciji z lokalnimi kortikosteroidi (4). Ker po uporabi kalcitriola na koži niso ugotovili pomembnega povečanja koncentracije v plazmi, je medsebojno delovanje s sistemsko uporabljanimi zdravili malo verjetno. Kalcitriol naj bi uporabljal previdno v kombinaciji z zdravili, ki povečujejo koncentracijo kalcija v serumu (npr.: s tiazidnimi diuretiki) ter z dodatki kalcija ali velikimi odmerki vitamina D. Kalcitriol v mazilu ima rahel potencial za draženje, zato lahko sočasna uporaba s sredstvi za luščenje, adstringensi in dražječimi pripravki kožo dodatno draži (4). Pri psorizah se lahko uporablja tudi pripravke za lokalno zdravljenje, ki vsebujejo salicilno kislino. Klinično pomembne interakcije teh pripravkov z drugimi zdravili niso znane, možno je le povečano draženje kože v kombinaciji s dermatološkimi in kozmetološkimi pripravki, ki kožo močneje izsušujejo (4). *Derivati antralina* se uporabljajo kot keratolitiki. Za antralin, ki se v obliki kreme uporablja na lasišču pri psorizah, ni podatkov o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili (8).

Retinoidi, kot je acitretin, se uporabljajo za *sistemsko zdravljenje psorizae*. Acitretin deloma izrine fenitoin iz njegovih vezavnih mest na

beljakovinah. Takega učinka na vezavo beljakovin pa niso opažali pri sočasnem dajanju acitretina in antikoagulantov kumarinskega tipa. Kombinirano zdravljenje z vitaminom A ali drugimi peroralnimi retinoidi (npr. tretinoinom ali izotretinoinom) je kontraindicirano, ker bi lahko podobnost njihovih mehanizmov delovanja vodila v simptome, podobne hipervitaminozi A. Podobno kot acitretin tudi tetraciklini lahko povišajo intrakranialni tlak. Zato se pričakuje, da bi kombinacija teh zdravil povzročila medsebojno ojačitev tega neželenega učinka. Acitretina se ne sme jemati v kombinaciji z metotreksatom, ker so ob sočasni uporabi metotreksata in etretinata opažali povečano tveganje za hepatitis. Uživanje alkohola povzroča pretvorbo acitretina v etretinat, ki je teratogen. Za to odgovorni presnovni proces še ni popolnoma raziskan. Ker pa je nemogoče izključiti tvorbo etretinata, tudi če se ne zaužije nobenih alkoholnih pijač, morajo ženske v rodnem obdobju uporabljati učinkovite metode kontracepcije še 2 leti po končanem zdravljenju z acitretinom (4).

V težkih primerih psorizae, ko so drugi načini zdravljenja neučinkoviti ali neustrezni, se lahko uporablja tudi imunosupresiv ciklosporin. Ta spada med zdravila z izredno veliko medsebojnimi delovanji, ki jih na tem mestu nikakor ne moremo vseh naštet. Omenimo naj le, da z nefrotoksičnimi zdravili prihaja do sinergističnega toksičnega delovanja, da njegovo koncentracijo v krvi spremenijo zdravila, ki vplivajo na delovanje encimskega sistema CYP3A, s katerim se ciklosporin presnavlja, ter da zmanjšuje uspešnost cepljenj, uporabi živih atenuiranih vakcin pa se je potrebno izogniti (4).

4.6. Antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji

Med *antibiotiki za lokalno zdravljenje* imamo pri nas registrirano tetraciklično fusidno kislino, aminoglikozid gentamicin, mupirocin ter kombinacijo aminoglikozida neomicina in polipeptidnega antibiotika bacitracina (6). Za prve tri učinkovine velja, da v pripravkih za lokalno zdravljenje ne povzročajo medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Ob uporabi kombinacije neomicina in bacitracina pa je zaradi možnosti kumulativnega toksičnega učinka potrebna previdnost pri sočasni sistemski uporabi nefrotoksičnih ali ototoksičnih zdravil, kot so streptomycin, kanamicin, polimiksin B. Tudi sočasno lokalno zdravljenje z drugimi zdravili ni priporočeno. Zaradi možnosti ojačanja nevro-muskulatornega zaviralnega učinka bolniki z miastenijo gravis in tisti, ki jemljejo nevro-muskulatorne blokatorje, ne smejo uporabiti kombinacije neomicina in bacitracina (4).

Srebrov sulfadiazin je *kemoterapevtik za lokalno zdravljenje*, ki pri sočasni uporabi s pripravki, ki vsebujejo proteolitične encime, le-te lahko inaktivira zaradi prisotnosti srebra. Pri sočasni uporabi cimetidina in srebrovega sulfadiazina pa je možno pogostejše pojavljanje levkopenije (4).

Med t.i. *druge kemoterapevtike* spada metronidazol. Medsebojni učinki zdravil so glede na majhno sistemsko absorpcijo po lokalni uporabi metronidazola skrajno malo verjetni. Vseeno lahko omenimo, da je možno medsebojno delovanje med metronidazolom in disulfiramom, alkoholom (antabusni učinek), s kumarinskimi antikoagulantami pa je možno stopnjevanje antikoagulantnega učinka (4).

Pripravki z aciklovirjem (lokalno uporabljano *protivirusno učinkovino*) ne povzročajo interakcij z drugimi zdravili (4).

4.7. Kortikosteroidi – dermatiki

Za lokalno zdravljenje na koži se hidrokortizon, alklometazon, hidrokortizonbutirat, betametazon, fluocinolonacetonid, metilprednizolonaceponat in mometazon uporabljajo v različnih farmacevtskih oblikah (dermalne emulzije, raztopine, kreme in mazila). Načeloma velja, da klinično pomembno medsebojno delovanje *lokalnih kortikosteroidov* in drugih zdravil ni možno. Le ob sočasni uporabi fluocinolonacetonida in ketokonazola na istem mestu lahko pride do draženja kože. Pozornost pa je potrebna tudi pri sočasni uporabi sistemskih in lokalnih kortikosteroidov, saj bi lahko (ob nanosu na zelo veliko površino kože), prišlo do okrepitve želenih in neželenih učinkov teh zdravil (4).

Nekateri že omenjeni kortikosteroidi so lahko vgrajeni tudi v pripravke za lokalno zdravljenje v kombinaciji z antiseptiki, antibiotiki ter drugimi učinkovinami (predvsem salicilno kislino). Za interakcije kortikosteroidov v teh pripravkih z drugimi zdravili velja podobno kot za pripravke s samimi kortikosteroidi (6, 4).

4.8. Učinkovine za zdravljenje aken

Pri nas je v pripravi za *lokalno zdravljenje aken* registriran retinoid adapalen (6). Gel z adapalenom ima lahko na koži dražeč učinek, zato kombinacija z drugimi dražečimi sredstvi ni priporočljiva. Posebna pozornost je torej potrebna pri kombinaciji adapalena s pripravki, ki vsebujejo žveplo, resorcinol ali salicilno kislino (8). Interakcije s sistemsko uporabljenimi zdravili pa niso verjetne zaradi majhne absorpcije (4). Antibiotik klindamicin, ki se uporablja v obliki dermalne emulzije, raztopine in v gelu, naj ne bi povzročal klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili (4). Podobno tudi za kremo, ki vsebuje azaleinsko kislino, doslej ni znanih interakcij (4).

Za sistemsko zdravljenje aken se lahko uporablja retinoid izotretinoin. Med zdravljenjem z njim bolniki ne smejo jemati vitamina A, ker se lahko pojavi hipervitaminoza A. Kot smo že omenili pri retinoidu acitretinu, ki se uporablja za zdravljenje psoriaze, bi lahko pri kombinaciji retinoidov in tetraciklinov prišlo do seštevanja neželenega učinka - povečanja intrakranialnega tlaka. Zato se zdravila iz teh dveh skupin sočasno ne uporabljajo (4).

4.9. Druge učinkovine

V tej skupini bomo omenili finasterid in minoksidil (učinkovini za zdravljenje plešavosti) ter pimekrolimus in takrolimus (za zdravljenje atopijskega dermatitisa).

Klinično pomembnih interakcij med finasteridom, ki se jemlje peroralno, in drugimi zdravili niso ugotovili. Minoksidil se kot dermatoterapevtik v obliki raztopine uporablja za lokalno zdravljenje. Ker se ista učinkovina sistemsko uporablja za zdravljenje hipertenzije, obstaja pri hipertenzivnih bolnikih, ki se zdravijo s minoksidilom, ob dodatni lokalni uporabi možnost manjšega povečanja koncentracije minoksidila v plazmi. Sočasna uporaba minoksidila s kremo etametazondipropionata sistemsko absorpcijo minoksidila zmanjša, pri kombinirani uporabi s tretinoinom ali antralinsko kremo pa so opazili povečano absorpcijo minoksidila (4).

Za pimekrolimus in takrolimus medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni raziskano. Zaradi zelo majhne absorpcije pa ni verjetno. Vseeno je predvsem pri uporabi teh zdravil na veliki površini in sočasni terapiji z zdravili, ki se presnavljajo s CYP 450 3A4 ali pa ga inhibirajo, potrebna previdnost. Pimekrolimus in takrolimus se namreč presnavljata izključno s tem encimom (4, 8).

5. Literatura

1. Mutschler E, Derendorf H. (1995): Drug actions Basic principles and therapeutic aspects. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
2. Overview of Drug-Drug Interactions: <https://www.cedrugstorenews.com>. Pridobljeno 12. 4. 2006 s svetovnega spleta.
3. Hardman JG., Gilman A, Limbird LE. (1996): Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill, New York.
4. Agencija Republike Slovenije za zdravila, Povzetki značilnosti zdravil: www.zdravila.net. Pridobljeno 4. 4. 2006 s svetovnega spleta.
5. Vučko Mole S, Krbavčič A, (2003): Anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija zdravil (slovenski in latinski prevod). 3. izd. Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preiskovanje zdravil
6. Register zdravil republike Slovenije IX, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2005.
7. I. Stokely: Stokely's Drug Interaction, sixth edition, Nottingham, UK, 2003.
8. www.RxList.com. Pridobljeno 4. 4. 2006 s svetovnega spleta.

Kožni rak

Skin cancer

Mirjam Rogl Butina, Igor Bartenjev

Povzetek: Kožni rak v grobem delimo na (I) kožni rak v ožjem smislu – epitelijski maligni tumorji kože, glavna predstavnika sta bazocelularni in spinocelularni karcinom, (II) maligni melanom ter (III) ostale maligne neoplazme v koži in sluznicah. Zadnja desetletja incidenca kožnega raka pridobiva že epidemijske razsežnosti, zato je veliko prizadevanj v dermatologiji in onkologiji usmerjeno v preventivne dejavnosti. Kožni rak želimo preprečiti ali ga vsaj odkriti v zgodnjem obdobju. Kirurški posegi, ki absolutno prevladujejo pri zdravljenju malignega melanoma, se še vedno veliko uporabljajo tudi v terapiji kožnega raka v ožjem smislu. Vendar pa imamo za zdravljenje nekaterih oblik nemelanomskega kožnega raka na voljo vse več zdravil in postopkov, ki ne temeljijo na kirurških posegih, njihova uspešnost pa je primerljiva in so zato za nekatere vrste sprememb in določene skupine bolnikov primernejši. V pričujočem sestavku bomo omenili predvsem 5-fluor uracil, natrijev diklofenak v hialuronskem gelu in imikvimod.

Ključne besede: kožni rak, dejavniki tveganja, nekirurški načini zdravljenja, preventiva

Summary: When speaking about skin cancer we must differentiate among (I) nonmelanoma skin cancers (NMSC) – mostly spinocellular and basocellular cancer (II) the malignant melanoma and (III) other malignant tumours in the skin and mucosae. In the last decades the skin cancers are widely described as worldwide epidemics. Consequently a huge amount of preventive activities in dermatology and oncology is carried on, with the aim to prevent skin cancer or at least to detect it in the early phase. While in the primary treatment of skin and mucosa malignant melanoma surgery remains almost the only option, in the treatment area of NMSC the possibilities are much wider. Therapies currently used to treat localized NMSC include surgical and nonsurgical techniques. In the present paper we are mentioning especially 5-fluoruracil, diclofenac sodium in hyaluron gel and imiquimod. The cure rate of these therapies are almost matching the surgical cure rates, and at the same time, because of their noninvasiveness, they are much more acceptable for many patients.

Keywords: skin cancer, risk factors, nonsurgical treatment techniques, prevention

Uvod

Incidenca kožnega raka se v zadnjih letih po vsem svetu povečuje (1). V Sloveniji je incidenca nemelanomskega raka kože v zadnjih 4 desetletjih porasla za več kot 3x, incidenca malignega melanoma pa še bistveno bolj (pri moških približno 7x, pri ženskah 4x) (2). Kljub temu, da zlasti laična javnost vse oblike neoplazem na koži (naj bo to maligni melanom, bazocelularni karcinom, spinocelularni karcinom, adneksalni tumor, limfom, sarkom, Kaposi sarkom in metastaze različnih malignomov v koži) označuje kot rak kože, se klinični potek, prognoza, način zdravljenja in sledenje med posameznimi vrstami zelo razlikujejo. V tem sestavku se bomo posvetili kliničnim slikam posameznih kožnih malignih novotvorb, nekaterim postopkom zdravljenja nemelanomskega raka kože, ki ne temeljijo na kirurških posegih in možnostim v preventivi.

Bazalnocelični karcinom (bazocelularni karcinom, bazaliom) je najpogostejši kožni rak. (3,4,5). Razvije se iz bazalnih celic vrhnjice, praviloma na mestih, kjer se oblikujejo dlačni folikli in lojnice. Gre za maligni tumor z lokalno invazivno, agresivno in destruktivno rastjo, ki le izjemoma zaseva. Ob ustreznem zdravljenju je prognoza izvrstna, zaplete pričakujemo le na določenih mestih: neposredno ob očeh, v nosni gubi, ob ušesnem kanalu in v gubi za uhljem – tam relativno hitro pride do uničenja hrustanca in/ali kosti, močnih krvavitev ali okužbe centralnega živčnega sistema.

Za razvoj bazalnoceličnega karcinoma so najbolj dojemljivi albinizmi in osebe s fototipom kože 1 in 2. Od zunanjih dejavnikov je seveda

najpomembnejši vpliv UV žarkov (predvsem močno izpostavljanje soncu v rani mladosti), zaužitje arzena in ionizirajoče sevanje (npr. terapevtsko RTG obsevanje).

Največkrat se pojavi na sicer zdravi koži zgornjih dveh tretjin obraza, neporaščenem delu lasišča, na uhljih in zgornjem delu trupa. Klinično se praviloma najprej izrazi kot drobna voščeno prosojna blede rožnata bunčica s teleangiektazijami, kasneje pa se razvijejo različne oblike: nodozni, ekzulcerirani, ploščati, pigmentirani, cistični, ekcematoidni ali pagetoidni in sklerodermiformni bazaliom. Posebna oblika je metatipični bazaliom, ki je pravzaprav mešani karcinom kože: glede na mesto pojavljanja in klinični izgled daje vtis bazalioma, v histološki sliki pa so prisotni elementi skvamoznoceličnega karcinoma. Metatipični bazaliom raste zelo hitro in zaseva bistveno pogosteje kot običajni bazaliom.

Spinocelularni karcinom (skvamozni karcinom, planocelularni karcinom, poroženevajoči karcinom) je maligna novotvorba keratinocitov kože in sluznic (3,4,5). Običajno se najprej razvije začetna oblika na vrhnjico omejene maligne rasti, najpogostejša je aktinična keratoza. Včasih smo te spremembe opredeljevali kot prekanceroze, danes pa jih označuje pojem kreatinocitna intraepidermalna neoplazija. Naslednja stopnja v razvoju je t.i. carcinoma in situ – histološko očitna karcinomska rast, ki pa je še omejena na vrhnjico – najpogosteje se izrazi kot Bowenova bolezen ali eritroplazija na sluznicah. Ko pa maligna rast prekorači epidermalno – dermalno mejo, govorimo o invazivnem karcinomu, ki je sposoben metastazirati, zlasti po limfi.

Praktično velja, da je vsaka izolirana keratotična sprememba ali erodirana papula ali plak, ki se ne zaceli v mesecu dni, sumljiva za karcinom, dokler ne dokažemo drugače.

Dejavniki tveganja so predvsem dolgotrajno in ponavljajoče se izpostavljanje UV žarkom (npr. kmetje, mornarji, gradbeni delavci in športniki nekaterih panog), izpostavljanje kemičnim karcinogenom (katran, policiklični aromatični hidrokarboni, arzen), okužba z določenimi tipi humanih papilomavirusov, imunosupresivna stanja po transplantacijah, sistemska fotokemoterapija, kronične vnetne spremembe na koži (diskoidni lupus eritematosus, brazgotine po tuberkulozi)...

Prva sprememba je največkrat majhen, rahlo dvignjen, na površini vsaj neznatno keratotičen, trd, neboleč infiltrat. Počasi raste do velikosti centimetra, nato se intenzivnost rasti izrazito poveča. Bodisi raste eksofitično kot gomolj, ki začne razpadati ali pa endofitično, kjer v globini uničuje okolno tkivo. Zaseva najprej v regionalne begavke, kasneje v druge organe.

Od posebnih oblik spinocelularnega karcinoma je napogostejši karcinom spodnje ustnice, ki se razvije iz levkoplakije ali aktiničnega heilitisa. Redkejši so karcinomi na penisu ali vulvi – predhodno je na teh mestih praviloma opaziti eritroplazijo, lichen sclerosus et atrophicus, mb. Bowen.

Metastaze drugih karcinoma v kožo se pojavijo v obliki ploščatih ali vozličastih zatrdlin različnih velikosti v koži. Včasih zavzamejo večje površine, bodisi v obliki erizipeloidne rdečice ali difuzno indurirane kože. V grobem v kožo metastazira 3-5 % različnih karcinoma, najpogostejše karcinomi dojke, želodca, maternice, pljuč, debelega črevesa in ledvic (5).

Maligni melanom (melanoma malignum, črni rak) nastane zaradi zločeste preobrazbe celic, ki izdelujejo pigment (melanocitov). Vznikne lahko v katerikoli organu, kjer so melanociti, najpogostejše pa seveda v koži in sluznicah. 30% malignih melanoma kože se razvije iz preobstojećih melanocitnih sprememb, vsi ostali pa iz prej »normalne« kože (5,6).

Danes domnevamo, da na nastanek vplivajo številni dejavniki: fototip polti, posebnosti v genetskem zapisu, izpostavljanje UV sevanju, zlasti opekline v mladosti. V praksi sta najpomembnejša dejavnika tveganja veliko število melanocitnih nevusov, zlasti atipičnih in maligni melanom v ožjem sorodstvu.

Klinično ga razdelimo v pet skupin, poimenovanje že opisuje mesto in /ali tip rasti posameznih sprememb: lentiginozni maligni melanom, površinsko razširjeni maligni melanom, nodularni maligni melanom, akralni lentiginozni maligni melanom in neopredeljeni maligni melanom. Tudi pri melanomu je spremenjeno tkivo najpogostejše omejeno le na vrhnjico, t.i. melanoma in situ, s praviloma dobro prognozo. Ko pa sprememba prodre preko epidermalno-dermalne meje, je verjetnost limfogenega in hematogenega metastaziranja bistveno večja, te oblike so prognostično neugodnejše. Prognoza malignega melanoma je namreč najtesneje povezana s patohistološkimi značilnostmi posamezne spremembe kot so debelina tumorja, prisotnost oz. odsotnost razjede, količina limfocitnega infiltrata ob bazi, regresivne spremembe, invazija v žilje...

Zdravljenje raka kože

Pri zdravljenju zgoraj omenjenih bolezenskih stanj zasledujemo različne cilje, od katerih je najpomembnejši ozdravitev bolnika, skušamo pa seveda ohraniti tudi funkcijo določenega predela telesa in njegov izgled (7). Na odločitev o posegu s teh stališč vplivajo predvsem vrsta tumorja, njegova velikost, oblika in mesto na telesu, pa tudi značilnosti kože, iz katere sprememba raste ter vrsta in globina tkiv, ki so pod njim. Z druge strani se seveda oziramo na siceršnje bolnikovo zdravstveno stanje, zdravila, ki jih jemlje, njegovo starost, sposobnost negovanja po posegu, njegovo predstavo o zdravljenju in tudi na ceno zdravljenja.

Kirurški načini zdravljenja imajo seveda zelo visoko stopnjo uspešnosti, vendar nosijo s seboj tudi večna tveganja operativnih posegov – okužbe in brazgotine. Zlasti na obrazu ali prsnem košu lahko obsežen kirurški poseg pripelje do estetsko nesprejemljivih brazgotin ali mutilacij in so zato alternativni načini zelo zaželeni (8,9,10,11,12). Zlasti novejši pripravki za lokalno zdravljenje se pri določenih stanjih že približujejo uspešnosti kirurških postopkov, seveda pa je pri odločanju za način zdravljenja predpogoj pravilna diagnoza (13).

Kirurški posegi so pri raku kože še vedno največkrat zdravljenje prve izbire. Razen pri nepremostljivih kontraindikacijah je izrez spremembe osnoven poseg pri malignem melanomu. Prav tako se zanj zelo pogosto odločimo pri zdravljenju nemelanomskih oblik kožnega raka, zgodnejše, neinvazivne razvojne oblike (npr. aktinične keratoze) pa pogosto odstranimo tudi z zamrzovanjem, elektroablacijo, redkeje s kiretažo.

Ostala zdravljenja se uporabljajo bodisi kot dodatno zdravljenje (npr. pri malignem melanomu), z razvojem novih sredstev pa vse pogostejše tudi samostojno. Med že leta poznanimi in uporabljanimi omenimo zlasti **radioterapijo, sistemske kemoterapije** (14) in lokalno ter sistemske zdravljenje z **retinoidi** (15, 16).

Citostatik **5 – fluor uracil (5-FU)** je verjetno najstarejše lokalno uporabljano zdravilo za nemelanomski rak kože. Obstaja v obliki večih pripravkov: 0,5 % krema ter 2 % in 5 % krema in raztopina ter v ampulah za sistemske ali intralezionalno apliciranje. Ameriška Food and drug administration (FDA) je zdravilo registrirala za zdravljenje aktiničnih keratoz in povrhnje rastočega bazocelularnega karcinoma (17). Uporablja se praviloma lokalno kot krema ali raztopina, bistveno redkeje intralezionalno. Uspešnost ozdravitve je ocenjena na 93%. Najpogostejši stranski učinki so pravzaprav močno izražena farmakološka aktivnost zdravila: vnetje z rdečino, srbenjem in celo erozijami (18). Kontaktni alergijski odziv je možen, a bistveno redkejši.

Intralezionalni interferon alfa se za zdravljenje nemelanomskega raka kože malo uporablja, vendar objavljene preliminarne študije poročajo o zelo visoki uspešnosti tako pri bazocelularnem (19) kot pri spinocelularnem karcinomu (20). Zdravilo (rekombinantni alfa 2 interferon) so aplicirali 3 tedne, 3x tedensko, kumulativni odmerek je praviloma 13,5 milijonov IU. Stranski učinki so sicer praviloma prisotni, vendar blagi: glavobol, mialgije, artralgie, zvišana telesna temperatura, slabost.

Imikvimod je splošno opredeljen kot sredstvo, ki spreminja oz. usmerja imunski odgovor.

FDA ga je sprva registrirala za zdravljenje koničastih kondilomov na spolovilu, kasneje pa tudi za nehipertrofične, nehiperkeratotične

aktinične keratoze na obrazu in lasišču imunske sposobnih bolnikov in za povrhnje in drobno modularne bazaliome (21, 22).

Kot imunomodulator se imikvimod vmešava v mnoge procese zaznavanja, preprečevanja rasti in uničevanja neoplastičnih celic, vendar njegovo delovanje še ni popolnoma razumljeno. Domneva se, da olajšuje prepoznavanje bolezni in pospešuje naravni imunski odziv z indukcijo gradnje in sproščanja številnih citokinov. Obenem naj bi pospeševal premik Langerhansovih celic v regionalne bezgavke in posledično aktivacijo limfocitov T (23). Pripisujejo mu tudi neposreden antineoplastični učinek preko indukcije apoptoze v karcinomskih celicah (24).

Imikvimod se praviloma nanaša na spremembe 1x dnevno, 2 – 7x tedensko, ob pogostejšem nanašanju je čas zdravljenja lahko krajši, vendar so stranski učinki močnejše izraženi. Le-ti so sicer pričakovani del zdravljenja, najverjetneje se pojavijo zaradi z imikvimodom pospešenega imunskega odziva in so pravzaprav pokazatelj učinkovanja zdravila. Klinično jih zaznamo kot rdečino, srbenje in celo erozije, vendar bolniki zelo redko opustijo zdravljenje zaradi njih. Poročila o uspešnosti popolne ozdravitve so različna, od 45 % do 100 %, glede na poročila zdravilo bistveno močnejše deluje, če ga nanašamo vsaj 3x tedensko.

Lokalni pripravek s 3 % **natrijevim diklofenakom** in 2,5 % hialuronskim gelom je FDA leta 2003 odobrila za zdravljenje aktiničnih keratoz. Tudi tu mehanizem delovanja ni popolnoma jasn, nedvomno pa ne gre samo za protivnetno delovanje. Domnevajo, da je osnovni mehanizem zaviranje progresije prokarcinogenov v karcinogene, zaviranje angiogeneze in sprostitve apoptoze (25).

Gel se nanaša 2x dnevno, 2 - 3 mesece. Uspešnost popolne ozdravitve vseh sprememb je nekoliko nižja kot pri imikvimodu, na primer Wolf in ostali (26) navajajo popolno ozdravitev pri 47 % udeležencev in popolno ali delno (več kot 50%) izginotje lezij pri 79% bolnikov.

Stranski učinki so pogosti (70 –80 % bolnikov), vendar relativno blagi: suha koža, srbenje, rdečina, občasno parestezije.

Fotodinamično (PDT) zdravljenje je postopek, kjer izkoriščamo fotosenzibilizacijski učinek porfirinskih prekurzorjev v kombinaciji z vidno svetlobo valovne dolžine 630-640 nm (rdeča svetloba) ali 400-450 nm (modra svetloba).

Kot lokalna fotosenzibilizatorja se uporabljata 5-aminolevulinska kislina (5-ALA, predvsem v ZDA) in metilni ester aminolevulinske kisline (mALA, predvsem v Evropi). Domnevno se močnejše kopičita v displastičnih in malignih celicah, obsevanje s svetlobo omenjenih dolžin ju aktivira, da se prično sproščati citotoksični kisikovi radikali, ki uničijo hiperproliferativna tkiva. Vnetni odziv (pečenje, srbenje, rdečina, redkeje oteklina, kasneje tudi luščenje) se prične praktično že po končanem obsevanju in postopoma izzveni po tednu ali dveh. V primeru neuspešnosti se postopek ponovi po 2 – 3 mesecih.

FDA je postopek odobrila za zdravljenje AK (27), v Evropi pa se uporablja tudi pri povrhnje rastočih bazocelularnih karcinomih in mb. Bowen, še zlasti kadar zajemajo večje površine. Učinki so primerljivi s kriokavstiko ali 5-FU, stranski učinki pa so blažji. Pri zdravljenju nodularnih bazaliomov so zasledili bistveno številnejše recidive kot npr. po kirurškem zdravljenju, prav tako je neobetajoče zdravljenje spinocelularnih karcinomov.

Etiopatogeneza kožnega raka še v marsičem ni popolnoma razjasnjena, vendar pa nam tisto, kar že vemo, daje osnovo za številne preventivne

dejavnosti. Predvsem je potrebno ljudi osveščati: kdo so osebe z največjo stopnjo tveganja, zakaj so potrebi redni samopregledi in obiski zdravnika, kakšna je učinkovita zaščita pred soncem....

Literatura

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 2002; 146 (suppl 61): 1-6.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Register raka za Slovenijo, Onkološki institut, urednica Pompe-Kirn V.
3. Kansky A, Miljković J. Prekanceroze in karcinomi kože. In: Kansky A. Kožne in spolne bolezni; Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2002: 256-264.
4. Bartenjev I, Rogl Butina M. Kožni rak – skrajna posledica sončenja. In: Julijana Kristl. Koža, zdravje, sonce, lepota; Fakulteta za farmacijo, 2004: 103-110.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology; Springer, 2000: 1018-1043.
6. Bartenjev I. Maligni melanom kože. In: Kansky A. Kožne in spolne bolezni; Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2002: 256-264.
7. Nguyen TH, Ho DQ. Nonmelanoma skin cancer. Curr Treat Options Oncol 2002; 3: 193-203.
8. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 2001; 344: 975-83.
9. Wolff DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1987; 123: 340-44.
10. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 241-48.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 976-90.
12. Rowe DE. Comparisons for treatment modalities for basal cell carcinoma. Clin Dermatol 1995; 13: 617-20.
13. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 1995; 75 (suppl 2): 699-704.
14. Fujii M, Tsukada M, Satake B. Phase I/II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Clin Oncol 2004; 9: 107-112.
15. Kraemer KH, Di Giovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum patients with the use of oral isotretinoin. N Engl J Med 1988; 318: 1633-7.
16. Bialy TL, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Dietary factors in the prevention and treatment of non-melanoma skin cancer and melanoma. Dermatol Surg 2002; 28: 1143-52.
17. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 25-8.
18. Jorizzo J. Topical treatment of actinic keratoses with fluor uracil: is irritation associated with efficacy? J Drugs Dermatol 2004; 3: 21-6.
19. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 694-700.
20. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha 2b in the treatment of basal cell carcinoma: revisited. Dermatol Surg 2004; 30: 116-20.
21. Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double blind, parallel group, vehicle controlled trials. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 714-21.
22. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stamponi P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase II, randomized, vehicle controlled studies. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 722-33.
23. Ambach A, Bonnekoh B, Nguyen M, Schon MP, Gollnick H. Imiquimod, a toll-like receptor-7 agonist, induces perforin in cytotoxic T lymphocytes in vitro? Mol Immunol 2004; 40: 1307-14.
24. Schon M, Bong AB, Drewniok C. Tumor selective induction of apoptosis and the small molecule immune response modifier imiquimod. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1138-49.
25. Rivers JK, Arlette J, shear N, guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel. Br J Dermatol 2002; 146: 94-100.
26. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol 2001; 40: 709-13.
27. Picquadio DJ, Chen DM, Farber HF. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. Arch Dermatol 2004; 140: 41-46.