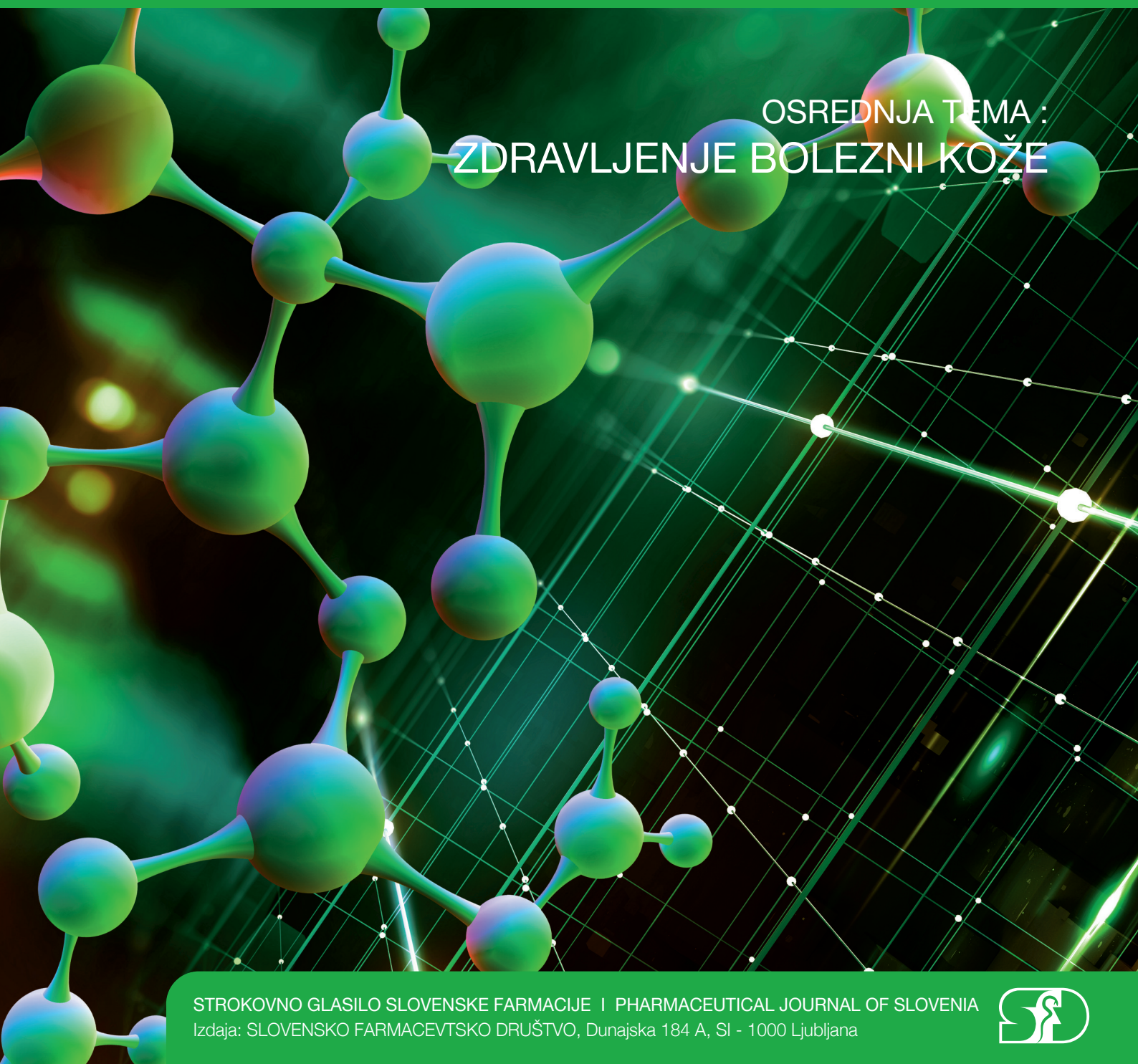
Farm Vestn 2021; 72: 229–320; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316 september 2021, letnik 72

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4



OSREDNJA TEMA :

ZDRAVLJENJE BOLEZNI KOŽE

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | september 2021 | letnik 72

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Tomaž Vovk
Mirjana Gašperlin

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Ilaš
Nina Pisk
Janez Toni

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Koža je največji organ človeškega telesa. To je najbolj zunanji del, ki opravlja številne funkcije, njena glavna vloga pa je, da nas ščiti pred škodljivimi dejavniki iz okolja. Pravijo tudi, da je koža ogledalo zdravja in našega počutja. In da je pomembno, da se v svoji koži počutimo dobro. Dovolj razlogov, da smo prav kožo izbrali za osrednjo temo septembrske številke Farmacevtskega vestnika.

Govorili bomo o zdravi koži, predvsem ohranjanju njene barierne vloge, ki je ključna za zdravje ne samo kože, ampak celega telesa. Predstavljeni so mehanizmi, ki sodelujejo pri vzdrževanju homeostaze kožne bariere, pa tudi nekatere motnje, ki lahko vodijo v razvoj različnih obolenj. Zelo poučna je predstavitev neinvazivnih metod, s katerimi lahko vrednotimo parametre kože in vivo, izvajamo hitro diagnostiko, spremljamo učinkovitosti zdravljenja/nege in so nepogrešljivo orodje pri razvoju novih izdelkov za kožo. Danes je dokazano, da je pomembna biološka membrana tudi mikrobiota kože. Spoznali boste dejavnike, ki bodisi vzdržujejo njeno zdravo stanje ali pa rušijo ravnovesje v združbi mikroorganizmov in povzročajo disbiozo, kar je ključno tako za razumevanje zdrave kože kot potencialnih patoloških sprememb.

Ker so rastlinski pripravki pomembni za preprečevanje in zdravljenje bolezni kože kot tudi za njeno nego, se zdravilne rastline za dermalno uporabo danes intenzivno raziskujejo tudi na klinični ravni; podan je pregled zdravilnih rastlin za uporabo pri ranah, aknah in bradavicah.

Ne bomo se izognili niti epidemiji koronavirusa SARS-CoV-2; izvedeli boste, kako se lahko simptomi bolezni manifestirajo na koži in na kaj moramo biti pozorni pri izbiri antiseptika oz. razkužila. Ali lahko s pravilno higieno in nego rok ublažimo neželene reakcije: rdečino, srbečico, vnetje, suho kožo? Suha koža (kseroza) je nasploh zelo pogosta težava, s katero se v določenem življenjskem obdobju sreča vsak izmed nas, zato je ključnega pomena razumevanje njenega nastanka in razvoja. Razvoj modernih tehnologij je omogočil poznavanja mehanizmov na molekularni ravni.

Suha koža je obenem tudi simptom bolezni, kot sta atopični dermatitis in luskavica. To sta dve glavni bolezni, ki ju predstavljamo v tej številki in ju bomo obravnavali večplastno, s stališča farmacevta in zdravnika. Izpostavljena bo patogeneza bolezni, klinična slika, diagnoza in zdravljenje, kjer se poleg ustaljenega tradicionalnega zdravljenja, v primerih neuspešnega zdravljenja, poslužujemo tudi uporabe bioloških zdravil. Prav uporaba slednjih zahteva, da bolnika dodatno opolnomočimo glede varne in pravilne uporabe, rokovanja in shranjevanja biološkega zdravila, kar je prikazano v kliničnemu primeru iz vsakdanje prakse lekarniškega farmacevta.

Težave oz. bolezni kože so zelo pogost vzrok obiska lekarn in lekarniški farmacevt je mnogokrat prvi zdravstveni delavec, pri katerem pacienti poiščejo nasvet. Kako razlikovati, če je zadostna nega kože ali je potrebno pacienta napotiti k zdravniku družinske medicine in kaj lahko svetujemo za nego kože, je predstavljeno tako s strani zdravnika družinske medicine kot tudi lekarniškega farmacevta.

Septembrska številka Farmacevtskega vestnika vas bo obogatila z znanjem o koži, njeni negi in zdravljenju nekaterih kožnih bolezni, kar boste lahko s pridom izkoristili v prihajajočih jesenskih in zimskih mesecih, ko je težav s kožo običajno še več.

prof. dr. Mirjana Gašperlin in izr. prof. dr. Tomaž Vovk,
gostujoča urednika

prof. dr. Borut Štrukelj,
odgovorni urednik

VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Alenka Zvonar Pobirk
231 Pomen barierne funkcije za zdravje naše kože
The skin health and the role of epidermal barrier function

Petra Kocbek
242 Mikrobiota zdrave kože – zapostavljena zaščitna bariera
Skin microbiota – neglected protective barrier

Matejka Kumperščak Duh
249 Razkužila in koža
Disinfectants and the skin

Nina Kočevar Glavač
256 Zdravilne rastline za dermalno uporabo – nova znanja in trendi
Medicinal plants for dermal use – new knowledge and trends

Mirjam Gosenca Matjaž
265 Suha koža: vzroki in simptomi
Dry skin: causes and symptoms

Mitja Čvan
273 Reševanje težav s kožo v lekarni – nega ali zdravljenje
Managing skin conditions in a community pharmacy – care or treatment

Marko Drešček
281 Bolezni kože, pri katerih lahko glede zdravljenja svetuje tudi magister farmacije
Skin diseases where a pharmacist can advise on treatment

Olga Točkova
291 Atopijski dermatitis pri otrocih
Atopic dermatitis in children

Maruška Marovt
299 Sodobno zdravljenje luskavice
Current treatment options in plaque psoriasis

Svetlana Ponorac
304 Kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 – pregled literature
Cutaneous manifestations in patients with covid-19 – literature review

KRATKI STROKOVNI ČLANKI – SHORT PROFESSIONAL ARTICLES

Tina Grohar Maležič
312 Vloga lekarniškega farmacevta pri zdravljenju luskavice – primer nepravilne uporabe peresnika
The role of the community pharmacist in the psoriasis treatment – a case report of impropriety pen use

POMEN BARIERNE FUNKCIJE ZA ZDRAVJE NAŠE KOŽE

THE SKIN HEALTH AND THE ROLE OF EPIDERMAL BARRIER FUNCTION

AVTORICA / AUTHOR:
izr. prof. dr. Alenka Zvonar Pobirk, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: alenka.zvonar-pobirk@ffa.uni-lj.si

ALI STE VEDELI?

- Da se dnevno s površine naše kože odlušči okoli 500 milijonov celic, ki predstavljajo pomemben delež hišnega prahu?
- Da ima voda na voljo dve možnosti za prehod iz živih delov povrhnjice v okolje – aktiven transport z znojenjem in pasivno difuzijo skozi intaktno roženo plast, s katero pri normalnih pogojih izgubimo okoli 400 ml dnevno?
- Da lahko z merjenjem transepidermalne izgube vode (TEWL) in pH zaznamo motnje v barierni funkcij kože, še preden se te izrazijo kot vidne spremembe na površini kože?

POVZETEK

Koža je naš največji organ, ki opravlja številne funcije. Uravnava tudi izmenjavo snovi z okoljem in nas ščiti pred različnimi zunanjmi dejavniki. Učinkovita bariera, h kateri približno 90 % prispeva najbolj zunanja plast kože - rožena plast, je tako bistvena za zdravje ne le kože temveč celotnega telesa. Rožena plast z medsebojno povezanimi korneociti, njihovo poroženelo ovojnico in intercelularnimi visoko urejenimi lipidnimi dvosloji nadzoruje transdermalno absorpcijo ksenobiotikov in nas ščiti pred prekomerno izgubo vode skozi kožo. V prispevku so predstavljeni mehanizmi, ki sodelujejo pri vzdrževanju homeostaze kožne bariere, pa tudi nekatere motnje, ki lahko vodijo v razvoj različnih (vnetnih) obolenj kože. Na kratko so predstavljene tudi izbrane neinvazivne metode, ki omogočajo vrednotenje različnih, za barierno funkcijo kože pomembnih, parametrov kože *in vivo*. Tako omogočajo hitro diagnostiko in spremljanje učinkovitosti zdravljenja ali nege in imajo pomembno vlogo v razvoju in vrednotenju učinkovitosti novih dermatikov in izdelkov za nego kože.

KLJUČNE BESEDE:

barierna funkcija, diferenciacija keratinocitov, lipidi kože, pH kože, TEWL

ABSTRACT

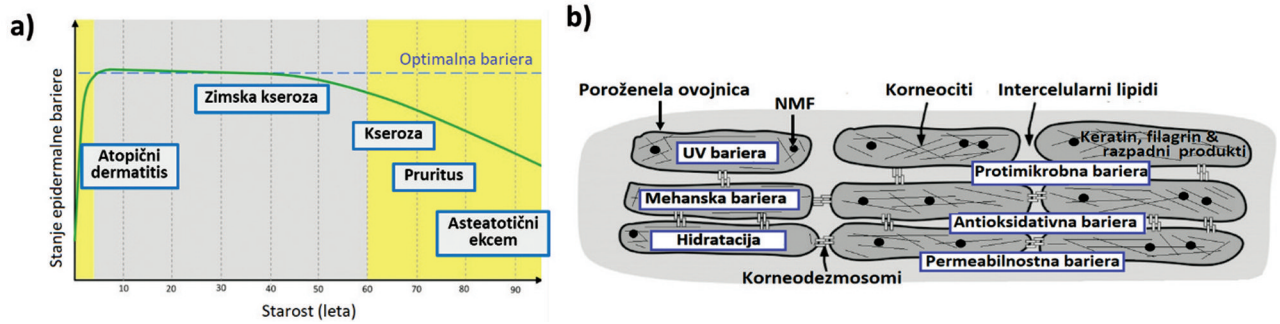
The skin is our largest organ, fulfiling different functions. It serves as our primary defence sytem, regulating the exchange of substances with surounding environment and protecting our body from various external factors. Effective epidermal barrier, which is cruical for the health of the skin and the entire body, resides predominantly (around 90 %) in the outermost skin layer - *stratum corneum*. The *stratum corneum* with its interconnected corneocyte embedded in a cornified envelope, and intercellular highly structured lipid bilayers largely controls the transcutaneous absorption of xenobiotics and regulates the transcutaneous water loss through the skin surface. Herein the mechanisms involved in barrier homeostasis regulation are presented, together with some disorders increasing the risk for the development of various (inflammatory) skin diseases. Selected non-invasive methods suitable for

in vivo monitoring of various skin parameters related to skin barrier function are presented briefly. They found their use in early diagnosis and monitoring of the therapy effectiveness, and have important role in the development and efficacy evaluation of new dermal products.

KEY WORDS:
barrier function, keratinocyte differentiation, skin lipids, skin pH, TEWL

1 UVOD

Koža, ki je naš največji organ, razmejuje notranjost telesa od okolice in se kontinuirano odziva na zunanje okolje z opravljanjem številnih zaščitnih in regulatornih funkcij. V prispevku se bomo omejili na barierno funkcijo kože, katere koncept sta v 20. letih 20. stoletja prva uvedla Marchionini in Schade, razvoj novih analiznih metod pa nam omogoča vse boljši vpogled v njeno delovanje in s tem kontinuirano nadgrajuje naše vedenje o koži. *Bariera* oz. *pregrada* po definiciji ločuje en prostor od drugega in/ali preprečuje prosto prehajanje med dvema okoljema. Kožna bariera tako zagotavlja integriteto telesa in nadzoruje izmenjavo snovi z okoljem. Po najnovejših znanstvenih dognanjih je za preko 90 % barierne funkcije odgovorna povrhnjica, še zlasti rožena plast kot najbolj zunanji sloj kože. Zdrava koža nas ne ščiti le pred preobsežno izgubo vode, ionov in serumskih proteinov skozi površino ter vdorom mikroorganizmov in različnih snovi iz okolja v notranjost telesa (na primer površinsko aktivnih snovi, topil, ksenobiotikov, različnih alergenov), temveč nudi tudi zaščito pred drugimi zunanjimi stresnimi dejavniki. Povrhnjica pa ni popolnoma neprepustna niti za vodo, ki difundira iz globjih plasti kože, niti za snovi, ki jih nanašamo na njeno površino. Barierna funcija kože se pri zarodku začne razvijati relativno pozno, in sicer pri gestacijski starosti okoli 34 tednov in ob rojstvu še ni popolnoma razvita. Slednje je razlog tako za povečano permeabilnost kože za eksogene snovi, kot tudi večjo dovzetnost za razvoj različnih obolenj v tem prvem obdobju življenja. S staranjem je kožna bariera podvržena vrsti strukturnih in funkcionalnih sprememb, ki lahko močno povečajo tveganje za razvoj suhe kože in s tem poslabšanje njene barierne funkcije (slika 1a). Z leti koža izgublja podkožno maščevje, zmanjša se biosinteza vezivnega tkiva, kar vodi v stanjšanje srednje plasti kože – usnjice. Dermalne papile se sploščijo, zato se zmanjša površina, preko katere poteka oskrba povrhnjice s hranili in kisikom. Zmanjša se tudi aktivnost žlez znojnic in lojnic, ki s svojimi izločki vplivajo na pH kože in vsebnost lipidov.



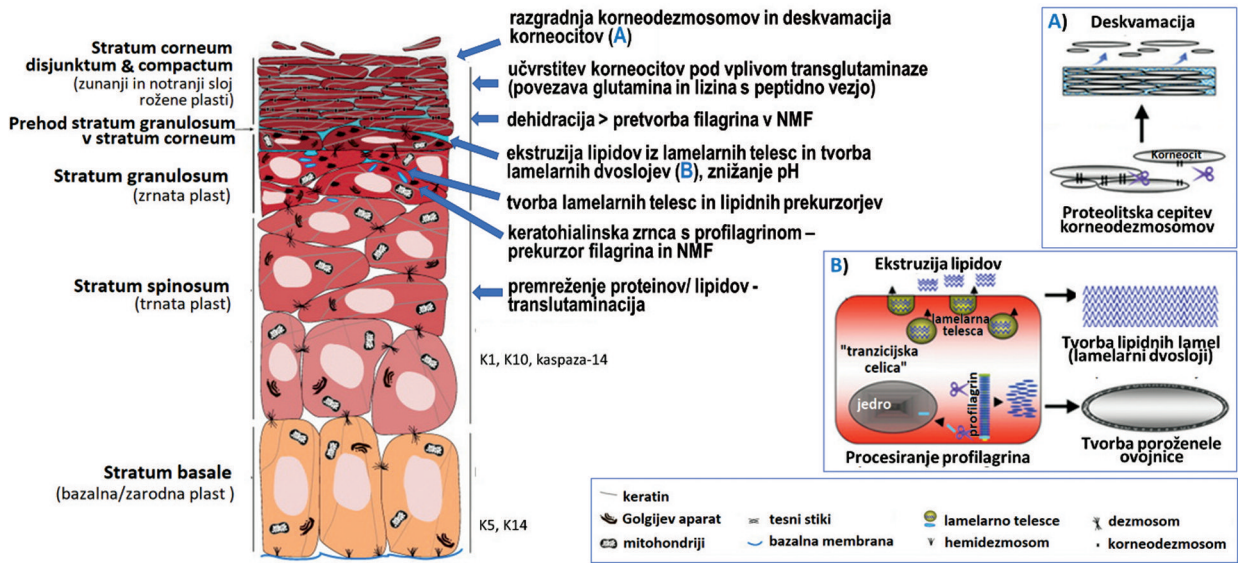
Slika 1: a) Spreminjanje barierne fukcije kože s staranjem. b) Shematski prikaz rožene plasti in njenih različnih zaščitnih funkcij. Korneociti, obdani s prečno premreženo poroženelo ovojnico, nudijo mehansko in UV-zaščito ter sodelujejo pri vlaženju rožene plasti kože (voda se veže zlasti na keratin in komponente naravnega vlažilnega dejavnika). Intercelularni lipidi skupaj s korneociti zmanjšujejo permeabilnost rožene plasti in sodelujejo pri njenem vlaženju, predstavljajo pa tudi protimikrobno bariero in ščitijo kožo pred oksidacijo. Opisane zaščitne funkcije so tesno povezane, zato sprememba v eni lahko vpliva tudi na ostale. Prirejeno po: (4).

Figure 1: a) Dependence of skin barrier function on one's age. b) Schematic representation of stratum corneum and the location of its various protective functions. The corneocytes serve as mechanical and UV barriers and play a hydrating role in the stratum corneum by water binding to keratin and filaggrin & degradation products – natural moisturizing factor; NMF). Together with corneocytes the intercellular lipids perform the function of permeability barrier, contributing also to stratum corneum hydration. In addition, they perform the antimicrobial and antioxidant barriers. Presented protective functions are closely related, therefore modulation of one function can affect other functions. Adapted from: (4).

Vsebnost vlage v roženi plasti se s staranjem zmanjšuje, medtem ko se pH kože in transepidermalna iguba vode do določene mere povečata. Proučevanje različnih vidikov kožne barierne je zato nujno za razumevanje njenega delovanja. Poleg permeabilnostne barierne vloge je rožena plast pomembna za protimikrobno zaščito organizma, vzdrževanje ustrezne navlaženosti povrhnjice, zaščito pred UV-sevanjem, oksidativnimi procesi in mehanskimi vplivi (slika 1b) (1–3).

2 ROŽENA PLAST

Barierna funkcija kože zavisi predvsem od integitete rožene plasti, katere nastanek vključuje ključne korake, ki so predstavljeni na sliki 2. K barierni funkciji rožene plasti bistveno prispeva njena strukturna urejenost. Visoko urejene lipidne lamele kot »malta« izpolnjujejo izvencelični prostor med korneociti – »opekami«. Ko ploščate kožne celice – keratinociti na prehodu iz zrnate v roženo plast odmrejo, nastanejo brezjedrni korneociti, katerih notranjost je napolnjena s keratinskimi filamenti. K stabilnosti epidermalne bariere prispevajo tudi povezave med keratini in poroženelo ovojnico celic. Slednja je sestavljena iz 15–20 nm debelega sloja prečno premreženih proteinov (predvsem involukrin, lorikrin in s serinom bogati majhni proteini) in zunanjega ~5 nm debelega sloja specializiranih lipidov. Za tvorbo korneocitov je zelo pomemben protein filagrin. Nastane kot produkt encimske razgradnje profilagrina v keratohialinskih zrncih zrnate plasti povrhnjice. Je pomemben strukturni protein, ki sodeluje v procesu agregacije keratina v keratinski matriks in katalizira njegovo premreženje s tvorbo kovalentnih disulfidnih vezi, manjši delež filagrina pa je vezan na proteine korneodezmosomov (lorikrin in involukrin), ki povezjejo sosednje korneocite. Pomembno vlogo imajo tudi znotrajcelični razgradni produkti filagrina; tvorijo naravni vlažilni dejavnik (*ang. natural moisturizing factor; NMF*) kože in prispevajo k hidrataciji in kislemu pH rožene plasti, transurokanska kislina pa koži nudi tudi določeno zaščito pred UV-B žarki. Korneodezmosomi so ključni za integriteto rožene plasti. Neposredno so udeleženi tudi v procesu luščenja kože, ki ga uravnavajo v roženi plasti prisotni proteolitični encimi, katerih aktivnost je močno odvisna od ustrezne ativnosti vode in vrednosti pH. Do 20 slojev korneocitov, med seboj tesno povezanih s korneodezmosomi, tako tvori odporno in prožno ogrodje za medcelične lipidne lamele in deluje kot rezervoar vlage, ki podpira encimske procese v roženi pasti kože. Nova znanstvena spoznanja v zadnjih desetletjih so nadgradila izvorno razumevanje rožene plasti kot inertnega sloja odmrlih celic, obdanih z medceličnim lipidnim matriksom (t. i. klasičen *model malte in opeke*, ki ga



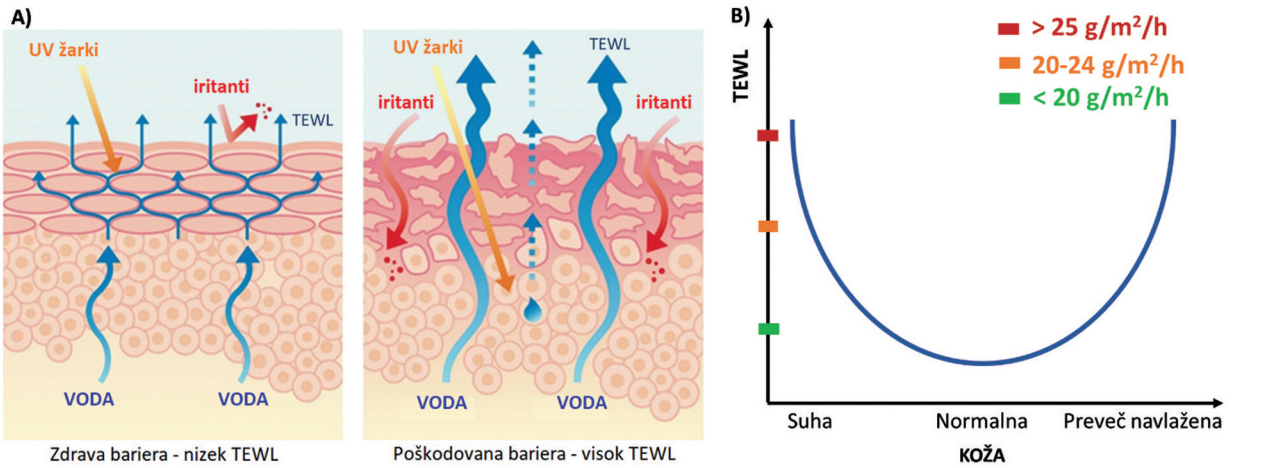
Slika 2. Shematski prikaz zgradbe povrhnjice in opis ključnih korakov tvorbe rožene plasti. Prirejeno po (11, 12).
Figure 2. Schematic structure of the epidermis and cruical steps in formation of the stratum corneum. Addapted from (11, 12).

je l. 1983 uvedel Elias (5)), v sodoben koncept, po katerem je rožena plast dinamičen sistem, ki je metabolno aktiven in se odziva na zunanje dejavnike z regulacijo sinteze DNK in strukturnih proteinov, proteolize in transporta ionov. Rožena plast med drugim uravnava sintezo in dozorevanje lipidov, tvorbo NMF, razgradnjo korneodezmosomov in s tem proces luščenja in obnove povrhnjice. V primeru poškodbe kožne bariere, lahko tako korneociti kot keratinociti izločajo citokine (npr. interlekvin-1 alfa), kar potrjuje tudi njihovo imunsko vlogo (6–10).

Pri zdravi koži korneociti v približno dveh tednih pripotujejo iz spodnjih slojev rožene plasti na površino kože. Njihov življenjski cikel se zaključi s procesom luščenja oz. deskvamacije kože. V povprečju se dnevno odluščI en sloj rožene plasti, ki ga nadomestijo novi keratinociti iz zrnate plasti kože. Skupaj s korneociti se odluščijo tudi mikroorganizmi, zato je deskvamacija ob nizki aktivnosti vode, kislemu pH ter protimikrobnih peptidih, pomemben dejavnik, ki površino kože ščiti pred prekomerno kolonizacijo z mikroorganizmi. Med procesom deksvamacije poteče razgradnja korneodezmosomov, s čimer inter- in intracelularni encimi rožene plasti (kalikreini ter cisteinske in aspartazne proteaze) olajšajo deskvamacijo korneocitov. Na aktivnost teh encimov in s tem proces deskvamacije vplivajo predvsem ureditev lipidnih dvoslojev in aktivnost vode ter pH rožene plasti. Pri zdravi koži luščenje kože ni vidno s prostim očesom. Če je razgradnja korneodezmosomov motena (npr. v primeru luskavice ali suhe kože), pa se s površine zadebeljene rožene plasti luščijo med seboj še povezani korneociti, kar daje videz luskaste kože (13, 14).

2.1 HIDRATACIJA KOŽE IN NARAVNI VLAŽILNI DEJAVNIK

Ena glavnih funcij kože je preprečevanje prekomerne izgube vode skozi površino telesa. Slednjo izgubljamo z dvema procesoma – *z znojem*, ki ga izločajo aktivirane žleze znojnice, in *s transepidermalno izgubo vode* (ang. *transepidermal water loss; TEWL*), ki kontinuirano poteka skozi celotno debelino povrhnjice. Obseg TEWL je tako tudi merilo za barierno funkcijo slednje, saj je vrednost TEWL neposredno odvisna od stanja kože. Za zdravo bariero so značilne nizke vrednosti TEWL, ki pa naraščajo sorazmerno z obsegom poškodbe epidermalne bariere. Za vzdrževanje ustrezne barierne funkcije (slika 3a) je odgovorna predvsem strukturna urejenost korneocitev in epidermalnih lipidov, ki



Slika 3. a) Zdrava koža z normalno barierno funkcijo prepreči prekomerno transepidermalno izgubo vode (vidno kot nizek TEWL) in poškodbe zaradi škodljivih zunanjih dejavnikov (levo). Poškodba bariere lahko vodi v prekomerno izgubo vode (vidno kot visok TEWL), zaradi patofizioloških sprememb v strukturi kože, ki je tudi slabše zaščitena pred zunanjimi dejavniki (desno). b) Barierna funkcija kože je lahko poškodovana tako pri tako pri suhi kot prekomerno navlaženi koži. Glede na vrednost TEWL ločimo kožo z normalno (< 20 g/m2/h; najbolje pod 8 g/m2/h), zmerno (20–24 g/m2/h) in močno (> 25 g/m2/h) poškodovano bariero. Prirejeno po: (16).

Figure 3. a) Healthy skin with normal barriers is able to ratain water in epidermal layer (shown as low TEWL) and to resist the effects of possibly threatening external stimuli (left). A damaged skin barrier possibly will lead to excess loss of water (shown as high TEWL) because of pathophysiological changes in the structure of the skin, and offers limited protection agains external stimuli (right). b) Dry as well as hyperhidrated skin may both result in impaired skin barrier. Based on TEWL values the skin barrier can be defined as normal (< 20 g/m2/h; best below 8 g/m2/h), and moderately (20–24 g/m2/h) or critically (> 25 g/m2/h) impaired. Addapted from: (16).

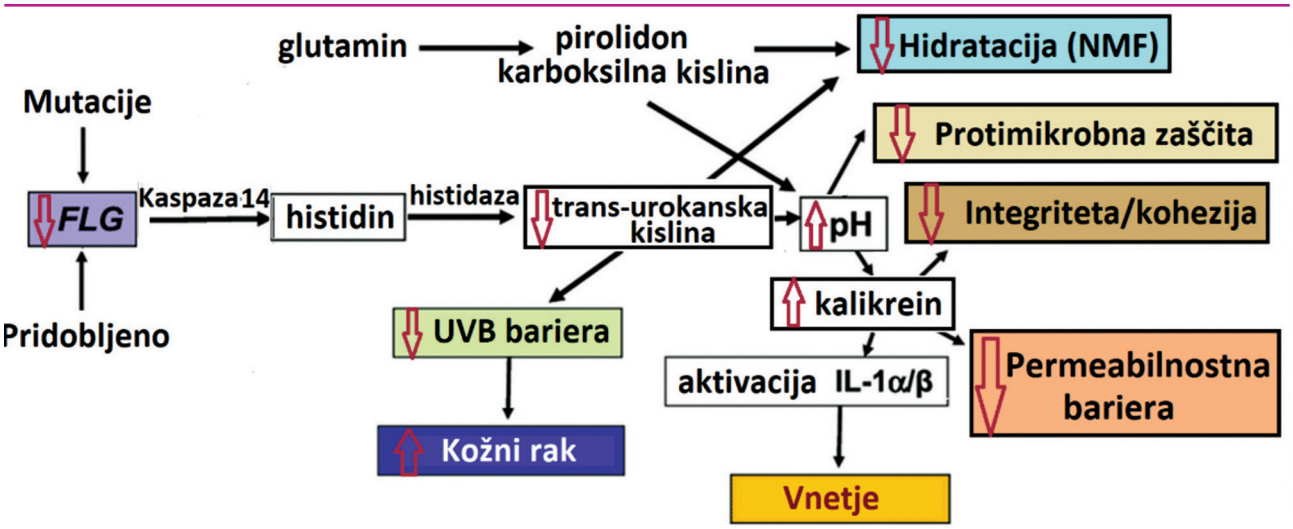
vzdržujejo dobro integriteto rožene plasti. Optimalna strukturna ureditev njenih osnovnih gradnikov je mogoča le v primeru, ko ni motenj v tvorbi rožene plasti in ko koža ni poškodovana zaradi vpliva zunanjih dejavnikov, kot so na primer suh in mrzel zrak in čistilna sredstva. Kot je razvidno iz slike 3b, je tako v primeru suhe in razdražene kože, značilne za kožni obolenji kot sta luskavica in atopijski dermatiti, kot tudi v primeru prekomerno navlažene kože, pri kateri prihaja do nabrekanja korneocitov in porušenja urejene strukture rožene plasti, bariera poškodovana in so zato vrednosti TEWL visoke (14, 15).

Z vidika nadzora TEWL je pomembna tudi sposobnost povrhnjice, da proizvaja NMF, ki nastane kot produkt razgradnje filagrina in povečuje kapaciteto rožene plasti za vezavo vode. Ustrezna hidratiranost slednje je nujna za zdravje kože, saj vzdržuje fleksibilnost kože, ki je potrebna za zaščito pred mehanskimi poškodbami, uravnava aktivnost hidrolitičnih encimov, ki sodelujejo v procesu luščenja korneocitov, in prispeva k optimalni barierni funkciji rožene plasti. NMF se nahaja znotraj korneocitov in veže vodo, ki difundira iz spodnjih plasti povrhnjice, ter vlago iz atmosfere. Prekomerno izgubo vode skozi kožo omejujejo tudi tesni stiki (dezmosomi) med keratinociti v zrnati plasti povrhnjice (17, 18).

Novejša dognanja kažejo, da mutacije gena za profilagrin vodijo v razvoj bolezni, za katere sta značili suha koža in poškodovana kožna bariera (npr. ihtioza vulgaris in atopijski dermatitis – pri slednjem je mutacija tega gena najpomembnejši poznani dejavnik tveganja za razvoj bolezni) (slika 4). Do znižanja ravni epidermalnega filgarina lahko pride tudi pod vplivom okoljskih dejavnikov (nizka relativna vlažnost, UV-sevanje, izpostavljenosti iritantnom ipd.), sproščanja citokinov v koži (IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-25, IL-31, TNFα), okužb (humani papiloma virus, tinea corporis) in dermalne aplikacije nekaterih učinkovin (npr. retinojske kisline) (17, 19, 20).

2.2 LIPIDI

Prostor med korneociti izpolnjujejo epidermalni lipidi, zlasti ceramidi (do 50 %), holesterol in njegovi estri (do 25 %) ter proste maščobne kisline (do 15 %), ki tvorijo ~15 % suhe mase rožene plasti. Urejeni so v lamelarne dvosloje in bistveno zmanjšajo permeabilnost rožene plasti (zlasti za vodo in elektrolite) in s tem prispevajo k njeni barierni fukciji. Lipidi rožene plasti se razlikujejo od tistih, ki tvorijo biološke membrane v drugih delih telesa. Ceramidi so heterogena



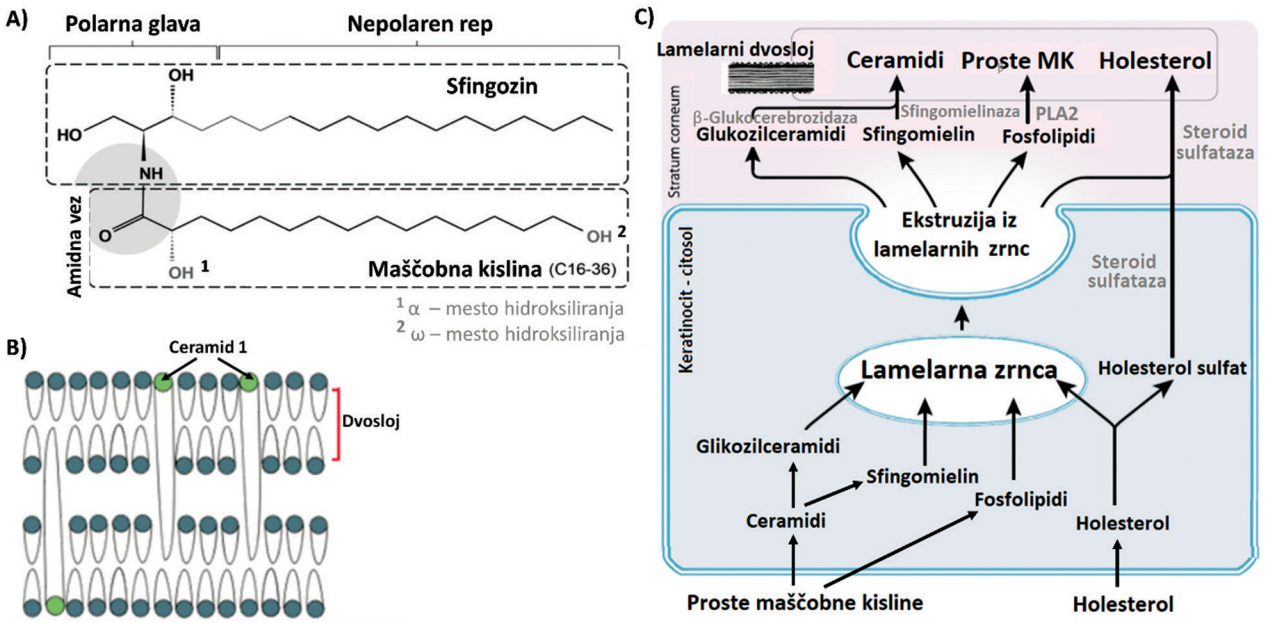
Slika 4: Posledice pomanjkanja filagrina pri atopijskem dermatitisu (označeno z rdečimi puščicami). Trans-urokanska kislina je najmočnejši endogeni UVB-filter v rahlo pigmentirani koži, zato lahko njeno pomanjkanje poveča tveganje za razvoj nemelanomskih kožnih rakov pri osebah z atopijskim dermatitisom. Razgradnja korneodezmosomov je odvisna od akativnosti serinskih proteaz- kalikrein. Pri zdravi koži je vsebnost filagrina večja, kar rezultira v ravno obratnih odzivih, kot jih prikazujejo rdeče puščice (npr. več trans-urokanske kisline in pirolidonkarboksilne kisline prispeva k znižanju pH kože). Prirejeno po: (20).

Figure 4: The interrelated consequences of filaggrin deficiency in atopic dermatitis (makred with red arrows). Trans-urocanic acid is the most potent endogenous UV-B filter in lightly pigmented skin, therefore its loss could account for the higher incidence of nonmelanoma skin cancers in atopic dermatitis. In healthy skin increased filaggrin values result in effects opposite to those marked with red arrows (e.g. more trans-urocanic acid and pirolidonkarboxylic acid result in decreased pH value). Adapted from: (20).

skupina lipidov, ki vsebujejo 6-hidroksi sfingozin, na katerega je z amidno vezjo vezana (hidroksi) maščobna kislina (slika 5a). Dandanes poznamo že veliko predstavnikov ceramidov, še zlasti pa je prepoznana ključna vloga ceramida-1 pri organizaciji lipidnih dvoplasti. Kot najmanj polaren ceramid rožene plasti sega z dolgim nepolarnim repom, ki vključuje linolno kislino, iz enega dvosloja v drugega, ter tako poveča integriteto lipidnih lamel (slika 5b). K homogenosti in enotnosti rožene plasti bistveno prispevajo tudi kovaletne vezi med gradniki lipidnih dvoplasti in proteini, ki tvorijo poroženelo ovojnico korneocitov. Holesterol poveča fluidnost lipidnega matriksa in s tem njegovo fleksibilnost (2, 10, 21).

Večina lipidov rožene plasti izvira iz lamelarnih zrnc, imenovanih tudi Odlandova telesca, ki vsebino iztisnejo v medcelični prostor zgornjega sloja zrnate plasti povrhnjice. Skupaj z lipidi se v zunajcelični prostor iztisnejo tudi encimi (glukocerebrozidaza, kisla sfingomielinaza in fosfolipaza A2), ki omogočajo njihovo pretvorbo v ceramide in proste maščobne kisline (slika 5c). To vodi v urejanje lipidov v lamelarne dvoplasti, ki so bistvene za barierno fukcijo kože, ter sklop reakcij, ki rezultira v deskvamaciji odmrlih korneocitov s površine kože. Dandanes je znano, da iz lamelarnih zrnc izvirajo tudi protimikrobni peptidi, proteaze in njihovi zaviralci ter druge za kožo pomembne spojine (npr. katepsin D). Raziskovalci predvidevajo, da lamelarna telesca izvirajo iz Golgijevega aparata, a točen mehanizem njihovega nastanka in ekstruzije vsebine v ekstracelularni prostor, na meji med roženo in zrnato plastjo, še ni dokončno pojasnjen in ostaja predmet nadaljnjih raziskav. Vemo pa, da igrajo pomembno vlogo pri tvorbi, vzdrževanju in obnovi barierne funcije povrhnjice. Poškodbi epidermalne bariere takoj sledi ekstruzija lipidov iz lamelarna zrnc in povečanje njihove tvorbe v keratinocitih zrnate plasti kože. Poleg biosinteze lipidov se poveča tudi ekspresija različnih citokinov in sinteza DNK (4, 21, 22).

Poleg intercelularnih so v roženi plasti prisotni tudi lipidi, ki izvirajo iz sebuma. Slednjega žleze lojnice izločajo v zgornji del lasnih foliklov, od koder se nato razporeja na površino kože in sodeluje pri tvorbi kislega hidro-lipofilnega plašča. Razen po izvoru se sebum od intercelularnih lipidov razlikuje tudi po sestavi, in sicer vsebuje trigliceride (45 %) in proste



Slika 5: a) Osnovna strukturna formula ceramidov, ki so sestavljeni iz sfingozina in maščobne kisline, ki sta povezana z amidno vezjo. Maščobna kislina je lahko hidroksilirana na α- in ω-poziciji. b) Shematski prikaz umeščanja ceramida-1 v sosednje lipidne dvosloje. c) Poenostavljena predstavitev glavnih (encimskih) procesov, ki so udeleženi pri nastanku lipidnih lamel rožene plasti. Prirejeno po: (10, 21).

Figure 5: a) Basic chemical structure of ceramides. They are composed of a sphingosine and a fatty acid, bounded by an amide linkage. Additionally, the fatty acid contains positions for α- in ω-hydroxylation. b) Schematic presentation of ceramide 1 positioning into adjacent lipid bilayers. c) Simplified overview of main (enzymatic) processes involved in the formation of stratum corneum lipid lamellae. Adapted from: (10, 21).

maščobne kisline (10 %), voske (25 %), skvalen (12 %), holesterol in estre sterolov (< 5 %). Proste maščobne kisline imajo pomembno vlogo tako pri vzdrževanju kislega pH na površini rožene plasti kot tudi homeostazi kožne bariere. Aktivnost lojnic je odvisna od letnega časa, predvsem pa od hormonov in starosti (manjša je v otroštvu in pri starostnikih, največja pa v puberteti – pri dekletih oz. v srednjih letih – pri moških). Zmanjšano izločanje sebuma je pomemben dejavnik v patogenezi suhe kože (kseroza) pri starostnikih ter pri atopijskem dermatitisu (22, 23).

2.3 KALCIJEVI IONI IN HOMEOSTAZA KOŽNE BARIERE

Kalcijevi ioni imajo pomembno vlogo ne le pri regulaciji diferenciacije keratinocitov in tvorbi medceličnih povezav v povrhnjici kože temveč tudi v homeostazi kožne bariere. Njegova porazdelitev v povrhnjici je nehomogena, in sicer je vzpostavljen gradient kalcija z najnižjo koncentracijo v proliferirajoči bazalni plasti in najvišjo v zgornjih slojih rožene plasti. Pomembno vlogo kalcija pri barierni funkciji kože potrjujejo številne študije, v katerih so proučevali odnos med homeostazo permeabilnostne bariere in koncentracijo kalcija v epidermisu. Tako vemo, da akutna poškodba epidermalne bariere kot posledica ekstrakcije lipidov z acetonom ali odstranitve več slojev rožene plasti z adhezivnimi trakovi, vodi v takojšnje znižanje znotrajcelične koncentracije kalcija v zrnati plasti. Stanje se normalizira v roku ~24 h, kar sovpada z obnovo epidermalne bariere. Poškodba torej spodbudi proces obnove bariere, ki je v prisotnosti večje znotrajcelične konentracije kalcija zavrt. Tudi po izpostavitvi kože sonoforezi ali iontoforezi, ki se uporabljata za premagovanje bariernega upora kože in dermalno dostavo učinkovin, pride do znižanja koncentracije kalcija v zgornjih plasteh povrhnjice. V teh primerih z merjenem TEWL niso zaznali poškodbe kožne bariere, so pa na meji med zrnato in roženo plastjo opazili povečano izločanje lipidov iz lamelarnih zrnc in povečano tvorbo le-teh. Slednje nakazuje, da lahko nižje znotrajcelične koncentracije kalcija v povrhnjici aktivirajo homeostatske regulacijske procese tudi v primeru, ko permeabilnostna bariera ni okrnjena. To potrjuje tudi dermalna aplikacija kelatorjev kalcijevih ionov, ki v zdravi koži sproži homeostatski odziv, vključno s porušenjem gradienta kalcija in obsežnejšim izločanjem lipidov. Motnje v epidermalnem gradientu kalcija so tudi klinično pomembne, in sicer so prisotne pri luskavici in ihtiozi, vezani na kromosom X. Za obe patološki stanji je značilna tudi poškodba barierne funkcije kože (2, 4).

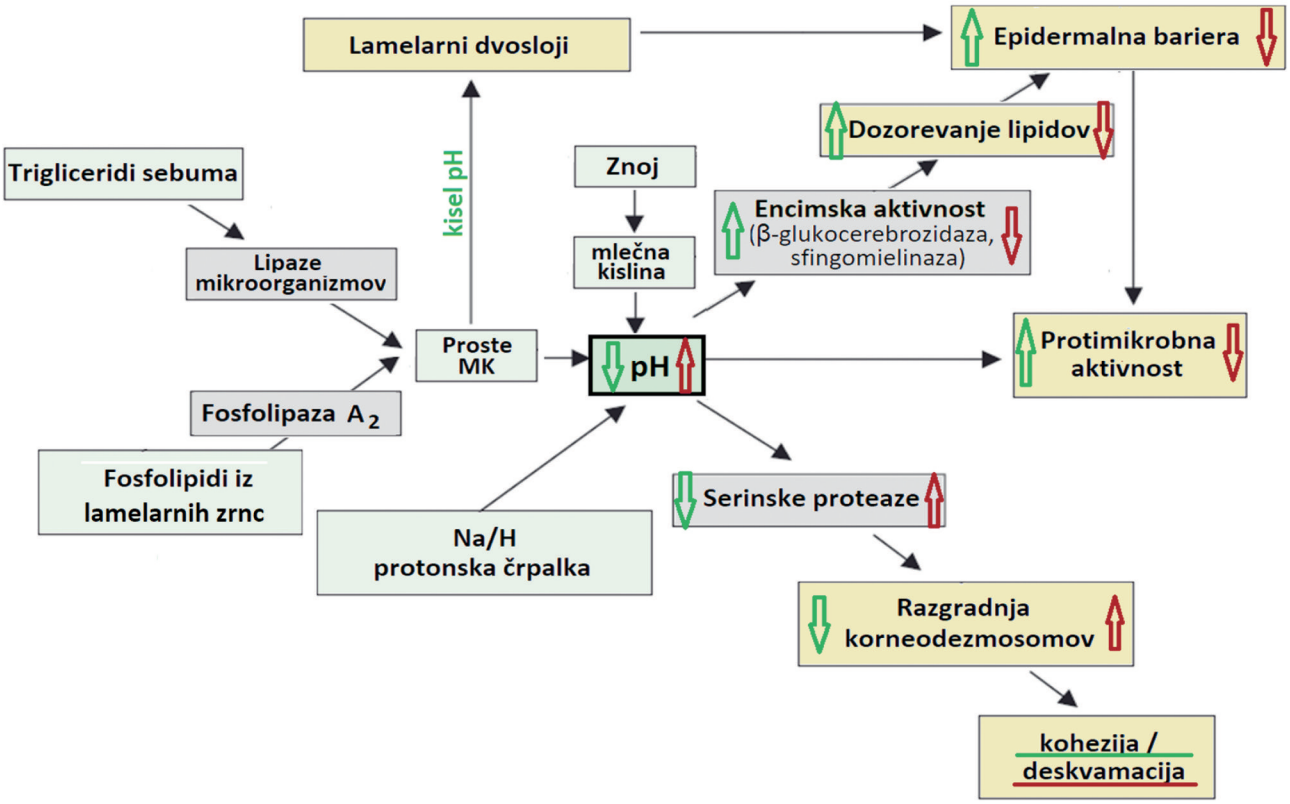
2.4 PH VREDNOST POVRŠINE KOŽE IN HOMEOSTAZA KOŽNE BARIERE

Površina zdrave kože je kisla, s pH vrednostjo med 4 in 6, najpogosteje med 4,5 in 5.5. pH narašča proti globljim plastem kože do pH nevtralnega območja, s čimer se skozi celotno debelino kože ustvari gradient pH vrednosti. Eksogeni in endogeni dejavniki, ki vplivajo na vzpostavitev kislega pH v roženi plasti, so predstavljeni na sliki 6. Kisla površina kože slednjo ščiti pred čezmerno kolonizacijo z mikroorganizmi, predvsem patogeni kot *S. aureus*, ki jim ustreza pH nevtralno okolje. pH kože je pomemben tudi za uravnavanje aktivnosti encimov, ki so vključeni v proces tvorbe rožene plasti in vzpostavitev ter vzdrževanje kožne bariere (1).

Dozorevanje lipidov, ki jih lamelarna zrnca iztisnejo v izvencelični prostor, in vzpostavitev lamelarnih lipidnih struktur, ki bistveno prispevajo k barierni funkciji rožene plasti, zahtevajo kislo mikrookolje. Najpomembnejša encima, ki sta vključena v sintezo ceramidov, sta optimalno aktivna pri pH 5,6 (β-glukocerebrozidaza) oz. 4,5 (kisla sfingomielinaza), njuna aktivnost pa se z višanjem pH zmanjšuje. Kislo okolje (pH 4,5–6) je pomembno tudi za delno ionizacijo prostih maščobnih kislin, ki so pomembne za urejanje epidermalnih lipidov v lamelarne tekoče kristalne strukture. V več raziskavah so potrdili, da dvig pH na površini zdrave kože vodi v poškodbo kožne bariere, kar je povezano z zmanjšano aktivnostjo encimov, ki sodelujejo pri sintezi ceramidov, ter povečano aktivnostjo serinskih proteaz. Slednje vpliva na integriteto, kohezijo in deskvamacijo rožene plasti, saj je aktivnost serinskih proteaz (kalikrein 5 in kalikrein 7) največja pri nevtralnem pH, zato je pri tem pH največja tudi razgradnja dezmogleina 1 in s tem korneodezmosomov. V primeru atopijskega dermatitisa je povečana aktivnost serinskih proteaz povezana tudi s sproščanjem citokinov in vnetjem (slika 6) (24–27).

3 (VNETNA) OBOLENJA KOŽE IN BARIERNA FUNKCIJA KOŽE

Motnje v delovanju kožne bariere so lahko posledica genetskih ali okoljskih dejavnikov, na osnovi česar ločimo primarne in sekundarne okvare kožne bariere. V obeh primerih koža teži k temu, da bi čim prej obnovila epidermalno bariero in zmanjšala TEWL, zato se sprožijo homeostatski procesi, ki vodijo predvsem v povečano tvorbo gradnikov



Slika 6: Endogeni in eksogeni dejavniki, ki sodelujejo pri vzdrževanju kislega pH rožene plasti kože, so označeni ***z zeleno barvo****. Eksogena mlečna kislina, ki izvira iz žlez znojnic, in proste maščobne kisline, ki pod vplivom lipaz mikrobnega izvora nastanejo iz trigliceridov sebuma, ki ga proizvajajo žleze lojnice. Endogene proste maščobne kisline, se pod vplivom fosfolipaze A2 odcepijo od fosfolipidov; oboji izvirajo iz lamelarnih zrnc, ki iztisnejo svojo vsebino na mejo med zrnato in roženo plastjo kože. Tudi Na+/H+ črpalka sodeluje pri vzdrževanju kislega pH rožene plasti, saj črpa H+ v medcelični prostor. Mehanizem, po katerem pH vpliva na spremenjeno permeabilnost in integriteto rožene plasti ter protimikrobno aktivnost, je označen* ***z rumeno****; zelene puščice kažejo procese, ki potekajo v zdravi koži z nizkim pH, rdeče puščice pa procese, ki jih sproži povišanje pH in vodijo v poškodbo epidermalne bariere (in vnetje). Prirejeno po: (4, 24, 28, 29).*

Figure 6: The endogenous and exogenous factors affecting stratum corneum acidification are colored in ***green****. Exogenous, lactic acid derived from sweat glands and free fatty acids catalyzed from sebaceous gland-originated triglycerol by microorganism-secreted lipases. Endogenous free fatty acids are derived from phospholipids by phospholipase A2, both of which are secreted by lamellar bodies at the stratum corneum - stratum granulosum junction. The Na+/H+ antiporter is also involved in maintaining the skin acid mantle by pumping H+ into extracellular compartment. The Mechanism of pH altering permeability and stratum corneum integrity and antimicrobial activity is colored with* ***yellow****; green arrows indicate the processes taking place in health skin with low pH, and the red arrows show the processes following increased pH and leading to barrier disruption (and inflammation). Adapted from: (4, 24, 28, 29).*

rožene plasti – tj. korneocitov in izvenceličnih lipidov. Za ihtioze, veliko in heterogeno skupino bolezni kože, je značila primarna okvara kožne bariere, ki je posledica mutacij genov. Tudi pri luskavici in atopijskem dermatitisu se pojavljajo mutacije različnih genov, ki nosijo zapis za ključne komponente povrhnjice, sicer pa je zanju bolj značilna sekundarna okvara kožne bariere kot rezultat vnetnega procesa. Pomemno vlogo v patogenezah ihtioze, atopijskega dermatitisa in luskavice imajo mutacije v genu za filagrin, ki lahko vodijo v zmanjšano sintezo ali popolno odsotnost filagrina v koži. Pri vseh treh se pojavljajo tudi motnje v tvorbi povezav med keratinociti in korneociti v zrnati (dezmosomi) in roženi (korneodezmosomi) plasti kože. Za opisana vnetna obolenja kože so značilne tudi motnje v sestavi intercelularnih lipidov, večinoma ceramidov, maščobnih kislin in holesterola, kar vodi tudi v motnje v njihovi strukturni ureditvi. Pri atopijskem dermatitisu je zmanjšana sinteza vseh treh, za luskavico pa so značilne motnje v vsebnosti holesterola.

Vse našteto se odraža tudi v pH vrednosti rožene plasti, ki je pri atopjskem dermatitisu povišana, za luskavico pa je značilna bolj kisla površina kože. V obeh primerih sprememba pH, skupaj z aktivnostjo vode, pomembno vpliva na aktivnost različnih encimov povrhnjice, ki so odgovorni za dozorevanje intercelularnih lipidov in razgradnjo korneodezmosomov, kar po različnih mehanizmih vodi v motnje kožne bariere (30–34).

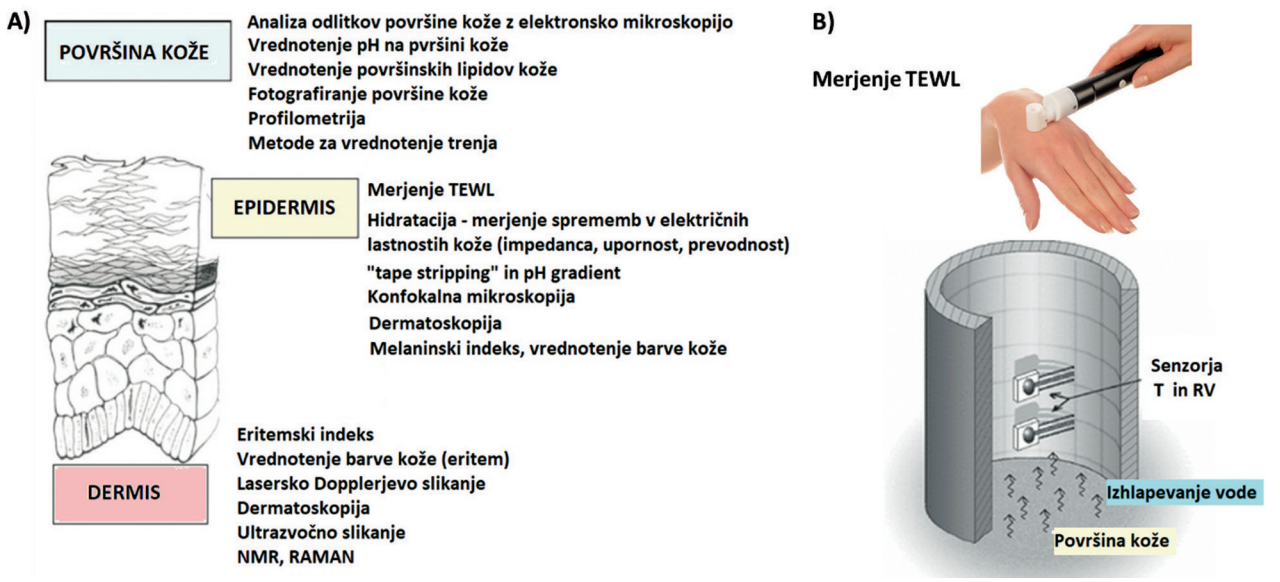
4 *IN VIVO* VREDNOTENJE BARIERNE FUNKCIJE KOŽE

Dandanes se za vrednotenje bariernih in drugih lastnosti kože *in vivo* uporabljajo različne neinvazivne metode. Na sliki 7a je prikazanih nekaj biometričnih metod, s pomočjo katerih lahko pridobimo pomembne informacije o parametrih, vezanih na površino kože (zlasti količina sebuma, vrednost pH, parametre hrapavosti kože), povrhnjico (merjenje TEWL, vsebnosti vlage, barve) in usnjico (vrednotenje eritema, barve, prekrvitve, gostote vezivnega tkiva). Pomembne informacije o barierni fukciji kože pridobimo predvsem z merjenjem TEWL (slika 7b), pH in hidratacije rožene plasti. Zaradi kompleksnosti strukture in funcij kože najbolj popolno informacijo o kožni barieri dobimo s kombinacijo več različnih metod, ki jih uporabimo pri aklimatiziranih posameznikih in pri ustrezno nadzorovanih pogojih okolja (1).

Vrednotenje barierne funkcije kože temelji na merjenju TEWL (opisana v poglavju 2.1), ki velja za eno najbolj zanesljivih metod. Zaželeno je, da so izmerjene vrednosti čim nižje, saj to kaže na dobro stanje kožne bariere. Da res dobimo kakovostno informacijo o stanju permeabilnostne bariere, je pomembno, da je preiskovana oseba pred meritvijo ustrezno aklimatizirana. Vodo izgbuljamo skozi površino kože tako transepidermalno (skozi celotno povrhnjico kože) kot skozi znojnice, zato je bistveno, da so v času vrednotenja barierne fukcije kože slednje neaktivne, saj sicer izmerimo lažno višjo vrednost TEWL. Sploh pri aparaturah z odprto celico (slika 7b) so zelo pomembni tudi pogoji merjenja. Temperaturo vzdržujemo pri 20 ± 1 °C, relativno vlažnost pa med 40 in 60 %. Meritve moti tudi intenzivno gibanje zraka v prostoru. Nizka relativna vlažnost je bistvena predvsem zato, da omogoča nemoteno izhlapevanje vode s površine kože, kar je nujen predpogoj za pridobivanje zanesljivih in točnih rezultatov. Vrednot TEWL (v g/m^2/h) aparat izračuna na osnovi gradienta vlage, ki se vzpostavi nad površino kože, zato je pomembno, da izhlapelo vlago kontinuirano odvajamo iz območja merjenja. Pri odprti celici se vlaga odvaja v ozračje, obstajajo pa tudi aparature z zaprto celico, kjer za odvod vlage skrbi kondenzator, ki pokriva celico in omogoči zamrzovanje vode. Obe aparaturi sta prenosni in ju lahko uporabljamo tudi v lekarnah, je pa aparatura z zaprto celico nekoliko manj občutljiva na okoljske pogoje. Še boljšo informacijo o barierni fukciji kože pridobimo, če sočasno s TEWL merimo tudi hidratiranost rožene plasti in pH na površini kože. Določanje absolutne vsebnosti vlage v povrhnjici je zahtevno in zaradi kompleksnosti aparatur omejeno na raziskovalne laboratorije, zato se pogosteje poslužujemo tehnik, ki podajo informacijo o relativni vrednosti hidratacije kože. Slednje temeljijo na uporabi prenosnih aparatur ter enostavnih in hitrih meritev, ki omogočajo lažjo dostopnost in širšo uporabo. Za zlati standard pri vrednotenju navlaženosti rožene plasti velja Corneometer® CM 825, za katerega je značilna dobra občutljivost pri nizkih vrednosti hidratacije. Instrument meri spremembe v kapacitivnosti rožene plasti, predvsem zgornjih 10 µm. Merilno sondo položimo na kožo in po nekaj sekundah odčitamo rezultat, ki ga aparat poda v obliki t. i. *CM 825 delovnih enot (ang. arbitrary units; a.u.);* na osnovi slednjih kožo ovrednotimo kot zelo suho (< 30 a.u.), suho (30–40 a.u.) ali normalno (> 40 a.u.). Na podobno enostaven način lahko določimo tudi pH kože. Značilno mesto za določanje pH je notranja stran podlahti, kamor položimo navlaženo ploščato elektrodo pH metra in izmerimo pH vodne raztopine na površini kože. Merjenje pH je sicer zelo občutljiva metoda, s katero lahko zaznamo značilen porast vrednosti pH, še preden se motnja v barierni funkciji kože odrazi v večji vrednosti TEWL ali vidnih spremembah na koži. Zanesljivost rezultatov je tudi v tem primeru odvisna od različnih dejavnikov, predvsem je bistveno, da pred meritvijo na kožo ne nanašamo čistilnih ali negovalnih izdelkov, ki (začasno) spremenijo pH kože (1, 15, 35, 36).

5 SKLEP

V skladu z modernim razumevanjem sestave rožene plasti slednja predstavlja dinamično bariero, ki nadzoruje osnovne interakcije našega telesa z okoljem, v katerem so pogosto prisotni dejavniki, ki ogrožajo integriteto kožne bariere. Poškodba slednje lahko vodi v razvoj vnetja in posledično različnih kožnih obolenj. Poglobljeno razumevanje procesov, ki sodelujejo pri vzpostavitvi barierne fukcije in vzdrževanju njene homeostaze, je pomembno za vzdrževanje zdravja



Slika 7. a) Nabor metod, ki omogočajo biometrično vrednotenje lastnosti kože na nivoju njene površine, povrhnjice (epidermisa) in usnjice (dermisa). b) Aparatura za merjenje transepidermalne izgube vode (TEWL) na osnovi odprte celice; merilno sondo položimo na površino aklimatizirane kože, da vodni hlapi difundirajo skozi odprto celico. Slednja je opremljena s senzorji za merjenje temperature in relativne vlažnosti, ki detektirajo gradient vlažnosti, ki se ustvari nad kožo. Prirejeno po: (15, 37, 38).

Figure 7. a) Bioengineering methods for the assessment of skin function at a surface, epidermal and dermal level. b) Open-chamber transepidermal water loss (TEWL) measuring device; the measuring probe (a hollow cylinder) is placed in contact with the acclimated skin, and water vapor diffuses through the open chamber. Spatially separated temperature and relative humidity sensors detect the humidity gradient. Adapted from: (15, 37, 38).

kože pa tudi iskanje novih pristopov zdravljenja bolezni, za katere so značilne motnje v epidermalni barieri. Različne neinvazivne metode, ki omogočajo biometrično vrednotenje kože *in vivo*, omogočajo, da lahko spremembe v delovanju bariere zaznamo zgodaj, še preden se te izrazijo v vidnih spremembah kože, pomembno vlogo pa imajo tudi pri razvoju dermatikov in spremljanju učinkovitosti dermokozmetičnih izdelkov. Poznavanje patofiziološkega ozadja razvoja obolenj in mehanizmov, udeleženih pri obnovi epidermalne bariere, omogoča, da razvijamo izdelke, ki nadomeščajo manjkajoče komponente v koži in podpirajo homeostazo kožne bariere. Pomen dobre nege za zdravje kože je danes znanstveno dokazan, zato jo težko precenimo.

6 LITERATURA

1. *Darlenski R, Sassning S, Tsankov N, Flur JW. Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. Eur J Pharm Biopharm 2009; 72: 295–303.*
2. *Darlenski R, Kazandijeva J, Tsankov N. Skin barrier function: morphological basis and regulatory mechanisms. J Clin Med 2011; 4(1): 36–45.*
3. *Danby SG. Biological Variation in Skin Barrier Function: From A (Atopic Dermatitis) to X (Xerosis). In: Agner T. Skin Barrier Function, Section I: Basic Parameters; Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 2016, vol 49: 47–60.*
4. *Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An Update of the Defensive Barrier Function of Skin. Yonsei Med J 2006; 47 (3): 293–306.*
5. *Elias PM. Epidermal lipids, barrier function and desquamation. J Invest Dermatol 1983; 80: 44–49.*
6. *Harding CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. Dermatol Ther 2004; 17 (1): 6–15.*
7. *McLean WHI: Filaggrin failure – from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. Br J Dermatol 2016; 175(2): 4–7.*
8. *Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. Am J Infect Control 2006; 34(10): 98–110.*
9. *Denda M. Epidermis as the »Third brain«? Dermatol Sin 2015; 33: 70–73.*
10. *van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. Biochim Biophys Acta 2014; 1841: 295–313.*
11. *Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. Biochim Biophys Acta 2013; 1833(12): 3471–3480.*
12. *Bugge TH, List K, Szabo R. Matriptase-dependent cell surface proteolysis in epithelial development and pathogenesis. Frontiers in Bioscience 2007; 12(13): 5060-5070.*

13. *Behne MJ, Brandner JM, Driesch P, Kirschner N, Poetzl C, Wladykowski E. Alteration of tigh junction is an early event in psoriasis. Am J Pathol 2009; 175(3): 1095–1106.*
14. *Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier disfunction in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res 2018; 10(3): 207–215.*
15. *Rawlings AV, Matts PJ, Anderson CD, Roberts MS. Skin biology, xerosis, barrier repair and measurement. Drug Discov Today Dis Mech 2008; 5(2): 127–134.*
16. *Van Leen MW, Hoeksema H and Schols JMGA MMRC (Alhydran®), an Interesting Treatment Option for a Disrupted Skin Barrier. Gerontol Geriatr Med 2021; doi: 10.24966/GGM-8662/100083.*
17. *Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci 2009; 122(9): 1285–1294.*
18. *Wang F, Zieman A, Coulombe PA. Skin Keratins. Methods Enzymol 2016; 568: 303–350.*
19. *McLean WHI: Filaggrin failure – from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. Br J Dermatol 2016; 175(2): 4–7.*
20. *Elias M, Wakefield JS. An integrated view of the epidermal environmental interface. Dermatol Sin 2015; 33(2): 49–57.*
21. *Cha HJ, He C, Zhao H, Dong Y, An IS, An S. Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin. Int J Mol Med 2016; 38: 16–22.*
22. *Pappas A. Epidermal surface lipids. Dermatoendocrinol 2009; 1(2): 72–76.*
23. *Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. Allergy Astma Immunol Res 2018; 10(3): 207–215.*
24. *Ali AM, Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. Acta Derm Venereol 2013; 93: 261–267.*
25. *Jacob SE, Panther DJ. The importance of acidification in atopic eczema: An underexplored avenue of treatment. J Clin Med 2015; 4(5): 970–978.*
26. *Bigliardi PL. Role of skin pH in psoriasi. Curr Probl Dermatol 2018; 54: 108–114.*
27. *Öhman H, Vahlquis A. The pH gradient over the stratum corneum differs in X –linked recesive and autosomal dominant ichthyosis: A clue to the molecular orgin of the ˝Acid skin mantle˝? Society for Investigative Dermatology 1998; 111 (4): 674–677.*
28. *Elias PM. Skin Barrier Function. Curr Allergy Asthma Rep 2008; 8(4): 299–305.*
29. *Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol 2011; 9: 244–253.*
30. *Lee HJ, Lee SH. Epidermal Permeability Barrier Defects and Barrier Repair Therapy in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res 2014; 6(4): 276–287.*
31. *Gržinić J. Smernice zdravstvene nege pri obravnavi novorojenčka z ihtiozo. Slov Pediatr 2011; 18: 83–88.*
32. *Elias PM, Feingold KR, Williams ML. Abrnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: Terapeutic implication for lipid metabolic disorders. Clin Dermatol 2012; 30(3): 311 – 322.*
33. *Sano S. Psoriasis as a barrier disease. Dermatol Sin 2015; 33: 64–69.*
34. *Cho YY, Kang HC, Lee HS, Lee JY, Seok JK, Yang G. Skin barrier abnormalitits and immune dysfunction in atopic dermatitis. Int J Mol Sci 2020; 21(8): 2867.*
35. *van Rensburg S J, Franken A, Du Plessis JL. Measurement of transepidermal water loss, stratum corneum hydration and skin surface pH in occupational settings: A review. Skin Res Technol 2019; 25:595–605.*
36. *Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Methods for the Assessment of Barrier Function. In: Agner T. Skin Barrier Function; Curr Probl Dermatol, Karger, 2016, 49: 61–70.*
37. *Internetni vir: https://www.courage-khazaka.de/en/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/172-tewameter-e (dostopano: 1.7.2021).*
38. *Imhof RE, De Jesus EP, Ciortea LI, Berg EP. Closed-chamber transepidermal water loss measurement: microclimate, calibration and performance. International Journal of Cosmetic Science. 2009; 31, 97–118.*

MIKROBIOTA ZDRAVE KOŽE – ZAPOSTAVLJENA ZAŠČITNA BARIERA

SKIN MICROBIOTA – NEGLECTED PROTECTIVE BARRIER

AVTORICA / AUTHOR:
izr. prof. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: petra.kocbek@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Mikrobiota kože je združba vseh mikroorganizmov (bakterij, gliv, virusov, mikroevkariontov in bakteriofagov), ki se nahajajo na in v koži; skupek njihovih genomov pa imenujemo mikrobiom kože. Danes je dokazano, da je mikrobiota pomembna biološka bariera, ki v simbiozi s kožo ščiti organizem in omogoča normalno delovanje imunskega sistema. Pomembno je, da poznamo dejavnike, ki lahko pozitivno ali negativno vplivajo na mikrobioto. Tako bodisi vzdržujejo njeno zdravo stanje ali pa rušijo ravnovesje v združbi mikroorganizmov in povzročajo disbiozo. Poznavanje sestave in vloge posameznih mikroorganizmov v mikrobioti pa je pomembno tudi za razumevanje stanja kože in potencialnih patoloških sprememb ter za načrtovanja pristopov za izboljšanje stanja kože ali zdravljenje bolezni, ki so povezane z motnjami v barierni funkciji kože.

KLJUČNE BESEDE:
bakterije, barierna funkcija, koža, mikrobiota, mikrobiom

ABSTRACT

The skin microbiota is a community of all microorganisms (bacteria, fungi, viruses, microeukaryotes, and bacteriophages) on and in the skin, whereas the set of their genomes is called the skin microbiome. It has been proven that the microbiota is an important biological barrier that, in symbiosis with the skin, protects the organism and enables the normal function of the immune system. It is important to know the factors that can positively or negatively affect the microbiota, and thus maintain its healthy state or disturb the balance in the microbial community, i.e. they cause dysbiosis. The knowledge about species composition and roles of individual microorganisms in the microbiota is also important for understanding of the skin condition and potential pathological changes that occured. Based on this knowledge the approaches to improve the skin condition or treatment of skin diseases associated with the skin barrier dysfunction can be designed.

KEY WORDS:
bacteria, barrier function, skin, microbiota, microbiome

1 UVOD

Koža je največji organ človeškega telesa s površino, ki pri odraslem povprečno meri 30 m^2 (1). Koža ščiti organizem pred negativnimi vplivi različnih dejavnikov iz okolja, predstavlja pa tudi imunsko bariero. Poleg zaščitne vloge koža skrbi za nadzor telesne temperature, preprečuje izgubo vode, omogoča zaznavanje temperature in sodeluje pri sintezi vitamina D. Učinkovito barierno funkcijo koža opravlja v sodelovanju z mikroorganizmi, ki jo poseljujejo in tvorijo biološko bariero. Rožena plast kože, ki jo gradi sloj odmrlih celic (korneocitov), tako ni le fizična bariera z okoljem,

ALI STE VEDELI?

- Bakterije niso prisotne le na površini kože, ampak tudi v globljih slojih epidermisa, dermisa in celo v kožnem maščobnem tkivu.
- Komenzalni mikroorganizmi tekmujejo s patogeni za prostor in hranila ter komunicirajo s celicami kože in imunskega sistema.
- Nizka vlažnost kože zavira rast mikroorganizmov, zato je suha koža ugodno okolje za razrast potencialno invazivnih mikrobov, saj je v takšnih pogojih rast komenzalnih mikroorganizmov upočasnjena ali zavrta.

ampak sloj, ki podpira kompleksen in za zdravje pomemben ekosistem (2). Združbo vseh mikroorganizmov, ki se nahajajo na in v koži, imenujemo mikrobiota kože; skupek vseh njihovih genomov pa mikrobiom kože (3). Mikrobiota kože je sestavljena iz bakterij, gliv, virusov, arhej, mikroevkariontov (pršic) in bakteriofagov (1). Ker predstavljajo bakterije del mikrobiote, ki je do danes najbolj raziskan, je tudi ta pregledni članek osredotočen predvsem na bakterijski del mikrobiote. Bakterije niso prisotne le na površini kože, ampak tudi v globljih slojih epidermisa, dermisa in celo v kožnem maščobnem tkivu (4).

2 MIKROBIOTA ZDRAVE KOŽE

Koža je kompleksen in dinamičen ekosistem, ki zagotavlja ekološke niše za številne mikroorganizme (2, 4). Večina teh mikroorganizmov je za organizem neškodljivih (komenzali) ali koristnih (mutualisti), saj organizem varujejo pred patogeni ter modulirajo prirojeni in pridobljeni imunski odgovor v koži (5). Simbioza med kožo in njeno mikrobioto temelji na kompleksni komunikaciji med celicami kože in mikroorganizmi in je nujna za zdravje kože in organizma nasploh ter učinkovitost barierne funkcije kože. V primeru, da je bariera poškodovana ali je porušeno ravnotežje med komenzali in patogeni, se lahko pojavijo bolezni kože ali celo sistemska obolenja (4).

Mikroorganizme, ki sestavljajo mikrobioto, delimo na tiste, ki so na koži stalno prisotni, ker je njihov življenjski cikel trajno vezan na kožo, in na tiste, ki so na koži prisotni le začasno. Slednji se na koži ne razmnožujejo, saj je koža npr. del transportnega sistema v njihovem življenjskem ciklu (npr. vloga kože rok za fekalno-oralni prenos enteropatogene bakterije *Escherichia coli*) ali pa se prepočasi razmnožujejo, da bi se na koži obdržali (6). Za mikroorganizme, ki se na koži nahajajo, je koža vir hranil, le-ta pa lahko dobivajo tudi od ostalih članov mikrobne združbe. Lastnosti mikrookolja na koži (razpoložljivost hranil, fizikalni in kemijski pogoji ter stanje imunskega sistema) in interakcije s celicami kože pa določajo oz. uravnavajo njihovo rast (7). Mikrobiota zdrave kože varuje organizem, tako da komenzali tekmujejo s patogeni za prostor in hranila ter komunicirajo s celicami kože in imunskega sistema ter tako modulirajo lokalni ali sistemski imunski odgovor. Raziskave o vzajemnem odnosu med kožo in njeno mikrobioto so razkrile pomen komenzalov za normalno delovanje kože. Le-ti sodelujejo pri vzdrževanju kislega pH in ustrezne vlažnosti kože, ki sta ključna dejavnika za normalno barierno funkcijo kože (7). Danes je znano, da mikroorganizmov pogosto ne moremo klasificirati zgolj na podlagi vrstne pripadnosti kot komenzale in patogene, saj velja, da lahko isti mikroorganizem živi v simbiozi s celicami kože ali pa je za organizem patogen. V kakšnem odnosu z gostiteljem bo mikroorganizem pa zavisi od stanja kože in vrste intrinzičnih in ekstrinzičnih dejavnikov (8). Le uravnoteženo delovanje mikrobiote in kožnih celic zagotavlja zdravje kože in organizma nasploh, medtem ko dlje trajajoča disbioza poveča dovzetnost za okužbe, kronične vnetne bolezni kože (npr. atopijski dermatitis, luskavico, rozaceo, akne) in povzroča težave, ki se kažejo kot občutljiva, srbeča in razdražena koža (4).

2.1 ZGODOVINSKI PREGLED RAZISKAV O MIKROBIOTI KOŽE

Razmah prvih mikrobioloških raziskav kože sega v petdeseta leta prejšnjega stoletja, ko so se pojavili prvi izsledki o identiteti glavnih mikroorganizmov, ki v normalnih pogojih poseljujejo kožo, in njihovi povezavi z različnimi obolenji. Pionirske raziskave na tem področju sta v šestdesetih letih prejšnjega stoletja izvedla D. Pillsbury in M. Marples ter tako postavila temelj razumevanja vpliva dejavnikov mikrookolja, kot je npr. vlažnost kože, na mikrobioto. Kasneje so sledile raziskave pomena kožnih lipidov kot vira hranil in naravnih protimikrobnih snovi na mikrobno združbo in stanje kože. Ta dognanja so bila temelj za poznavanje korelacij med procesi, ki potekajo v koži, in nadzorom njene mikrobiote, ki temelji na vzdrževanju ustreznih pogojev lokalnega mikrookolja (npr. pH kože, aktivnost žlez lojnic, vlažnost kože, osmolarnost in nadzorovano luščenje korneocitov). Lokalne razlike v opisanih dejavnikih so ključne za raznolikost mikrobiote na različnih mestih na in v organizmu (7).

Razvoj sodobnih molekularnih metod v zadnjem desetletju je prinesel prelomnico tudi na področju raziskav mikrobiote kože. Te nove metode, ki temeljijo na sekvenciranju genomov mikroorganizmov, so izboljšale poznavanje sestave mikrobne združbe, saj so razkrile prisotnost mikroorganizmov, ki jih klasične gojitvene metode, ki so bile v preteklosti osnovno orodje mikrobioloških raziskav, niso razkrile. Določenih vrst mikroorganizmov namreč ni mogoče, ali pa jih ne znamo, gojiti *in vitro* (7).

2.2 SESTAVA MIKROBIOTE KOŽE

Ne glede na pogoje lokalnega mikrookolja mikrobiota na vseh predelih človeške kože vsebuje predstavnike bakterij iz rodov *Cutibacterium, Staphylococcus* in *Corynebacterium*. Vrstna sestava bakterijske združbe na koži posameznika pa ni enotna, ampak je lokalno specifična. Bakterije, ki prevladujejo na človeški koži, so *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* in *Staphylococcus hominis*. Med glivami, ki jih najdemo na koži, vse prevladujoče vrste pripadajo rodu *Malassezia*. O virusih (viriomu) in mikroevkariontih, ki so prav tako člani mikrobne združbe na koži, pa je dandanes še zelo malo podatkov (7).

Mikrobiota kože se med posamezniki (interindividualno) močno razlikuje, tako z vidika sestave kot relativne zastopanosti posameznih vrst mikroorganizmov. Glede na pogoje lokalnega mikrookolja pa se razlikuje sestava mikrobiote tudi pri posamezniku (intraindividualno) (4, 6). Na mikrobioto vpliva porazdelitev lasnih foliklov, ekrinih in apokrinih žlez znojnic ter lojnic, kot tudi pH, vlažnost in temperatura kože. Vpliv teh dejavnikov vodi v selekcijo bakterijskih vrst, ki uspevajo v določenem ekosistemu, ki ga predstavlja specifično področje na koži. Na podlagi tega ločimo štiri področja kože: (i) vlažna (npr. pazduha, pregib komolca, dimeljske gube); (ii) mastna (npr. čelo, hrbet); (iii) suha (npr. zgornji del zadnjice) in (iv) druga (znojnice, lasni folikli). Na vlažnih področjih prevladujejo bakterije iz rodov *Staphilococcus* in *Corinebacterium*, na mastnih je največja gostota bakterij iz rodov *Cutibacterium* in *Staphylococcus*, suha področja so najmanj poseljena z bakterijami, vrstna sestava pa je na teh področjih najbolj pestra. Tako najdemo na teh področjih bakterije iz rodov *Staphylococcus, Cutibacterium, Micrococcus, Corynebacterium, Enhydrobacter* in *Streptococcus*. V žlezah lojnicah in znojnicah pa prevladujejo fakultativni anaerobi, kot npr. *Cutibacterium* spp. (4, 8).

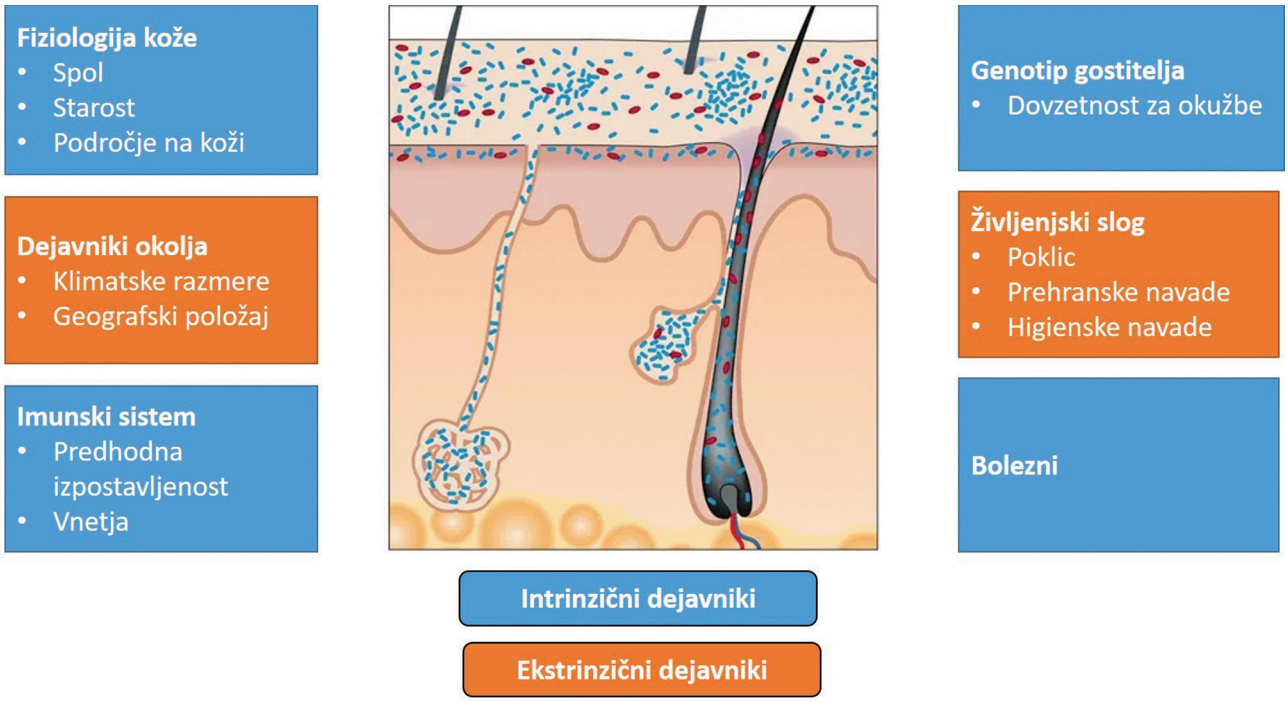
Dandanes vloga mikrobiote pri zagotavljanju zdravja kože še ni popolnoma poznana. V zadnjih letih je bilo objavljenih veliko rezultatov raziskav o spremembah mikrobiote kože pri različnih obolenjih, ki, kažejo, da je za zdravo kožo pomembno vzdrževanje ravnovesja in pestrosti sestave mikrobne združbe. Zmanjšanje pestrosti mikrobiote je značilnost različnih kožnih obolenj, npr. pri 90 % bolnikov z atopijskim dermatitisom je značilna razrast *Staphylococcus aureus*, kar je povezano s poslabšanjem stanja bolezni. Na drugi strani tudi povečana raznolikost sestave mikrobiote ni vedno pozitivna sprememba, saj je takšno stanje značilno za starejšo kožo, za katero je znano, da organizem slabše ščiti kot mlada koža. Vzroka povečanja pestrosti sestave mikrobiote starejše kože sta zmanjšana hitrost obnavljanja rožene plasti in večja permisivnost za kolonizacijo z različnimi vrstami bakterij v primerjavi z mlado kožo. Ker so intra- in interindividualne razlike v sestavi mikrobiote kože velike, je z današnjim znanjem nemogoče natančno opredeliti, kakšna mora biti njena sestava , da le-ta podpirala zdravje kože in organizma (2).

ALI STE VEDELI?

- Ker so intra- in interindividualne razlike v sestavi mikrobiote kože velike, je z današnjim znanjem nemogoče natančno opredeliti, kakšna mora biti njena sestava, da ta podpira zdravje kože in organizma.
- Številni proizvajalci so se usmerili v izdelavo kozmetičnih izdelkov, ki so prijazni do mikrobiote kože, t. i. »*biome friendly*« kozmetični izdelki.

2.3 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA MIKROBIOTO KOŽE

Dejavnike, ki vplivajo na mikrobioto kože, delimo na intrizične, ki so vezani na gostitelja, in ekstrinzične, ki so vezani na okolje (slika 1). Sestava bakterijske združbe tako zavisi od lastnosti kože, genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja. Raznolikost in zastopanost posameznih vrst bakterij je odvisna od spola, starosti in etnične pripadnosti posameznika, klimatskih razmer, izpostavljenosti UV-sevanju, onesnažilom v okolju in dejavnikom, ki so povezani z življenjskim slogom, kot npr. prehrana, uživanje alkohola in higienske navade. Prav tako so ključne specifične lastnosti kože, kot so gostota lojnic, vlažnost in temperatura. Na sestavo mikrobiote lahko vpliva tudi zdravljenje z določenimi zdravili, kot so antibiotiki, kortikosteroidi, kemoterapevtiki in radioterapija. Vsi našteti dejavniki povzročajo selekcijo mikroorganizmov, ki uspevajo na koži, kar lahko vodi v disbiozo in spremenjeno barierno funkcijo kože. Simptomi disbioze se izrazijo tudi pri nekaterih kroničnih



Slika 1. Dejavniki, ki vplivajo na mikrobioto kože.
Figure 1. Parameters that affect the skin microbiota.

vnetnih boleznih kože, kot so npr. atopijski dermatitis, luskavica, rozacea in akne (4).

2.3.1 Anatomija kože

Z vidika anatomskih značilnosti je pomembna predvsem porazdelitev kožnih priveskov, in sicer žlez lojnic in znojnic, v koži. Le-ti so neenakomerno porazdeljeni in pomembno vplivajo na lokalno mikrobioto. Na področjih, kjer so prisotne tako lojnice kot apokrine in epikrine žleze znojnice, je gostota in pestrost mikrobiote največja. Področja z manj kožnimi priveski (npr. podlaket) pa poseljuje značilno manj mikroorganizmov (6).

Vlažnost kože

Voda je ključna za rast mikrooorganizmov. Količino vode, ki je na voljo za rast mikroorganizmov, imenujemo prosta voda. Izražamo jo z aktivnostjo vode, ki se giblje od 0 (odsotnost proste vode) do 1 (vse molekule vode so proste). Aktivnost vode se močno razlikuje med različnimi področji na koži in bistveno vpliva na rast mikroorganizmov. Tako lahko *Staphylococcus aureus* raste do vrednosti aktivnosti vode 0,83, medtem ko *Staphylococcus epidermidis* uspeva le, če vrednost aktivnosti vode ni manjša od 0,87, *Pseudomonas fluorescens* pa ne uspeva pri vrednostih aktivnosti vode manjših od 0,97. Nizka vlažnost zavira rast mikroorganizmov, zato je suha koža ugodno okolje za razrast potencialno invazivnih stafilokokov, saj je v takšnih pogojih rast komenzalnih mikroorganizmov upočasnjena ali zavrta. V nasprotju pa vlažna koža vzpodbuja rast mikroorganizmov. Stopnja vlažnosti kože zavisi od aktivnosti ekrinih žlez znojnic in okluzivnosti anatomskega mesta na koži (6). Tudi vlažila, kot sestavina dermatikov in kozmetičnih izdelkov, prispevajo k vzdrževanju vlažnosti kože in tako pomagajo zagotavljati ustrezne pogoje za uravnoteženo (zdravo) mikrobioto (4).

Razpoložljivost hranil

Mikroorganizmi, ki živijo na koži, pogosto potrebujejo za normalno rast snovi, ki izvirajo iz kože, kot npr. biotin, nikotinamid, tiamin, pantoten, riboflavin, folno kislino in laktat. Določeni mikroorganizmi npr. *Malassezia* spp. pa so odvisni od kožnih lipidov, zato je njihova gostota večje na področjih z večjim številom žlez lojnic (npr. koža obraza) (6).

Snovi na koži in produkti kožnih celic

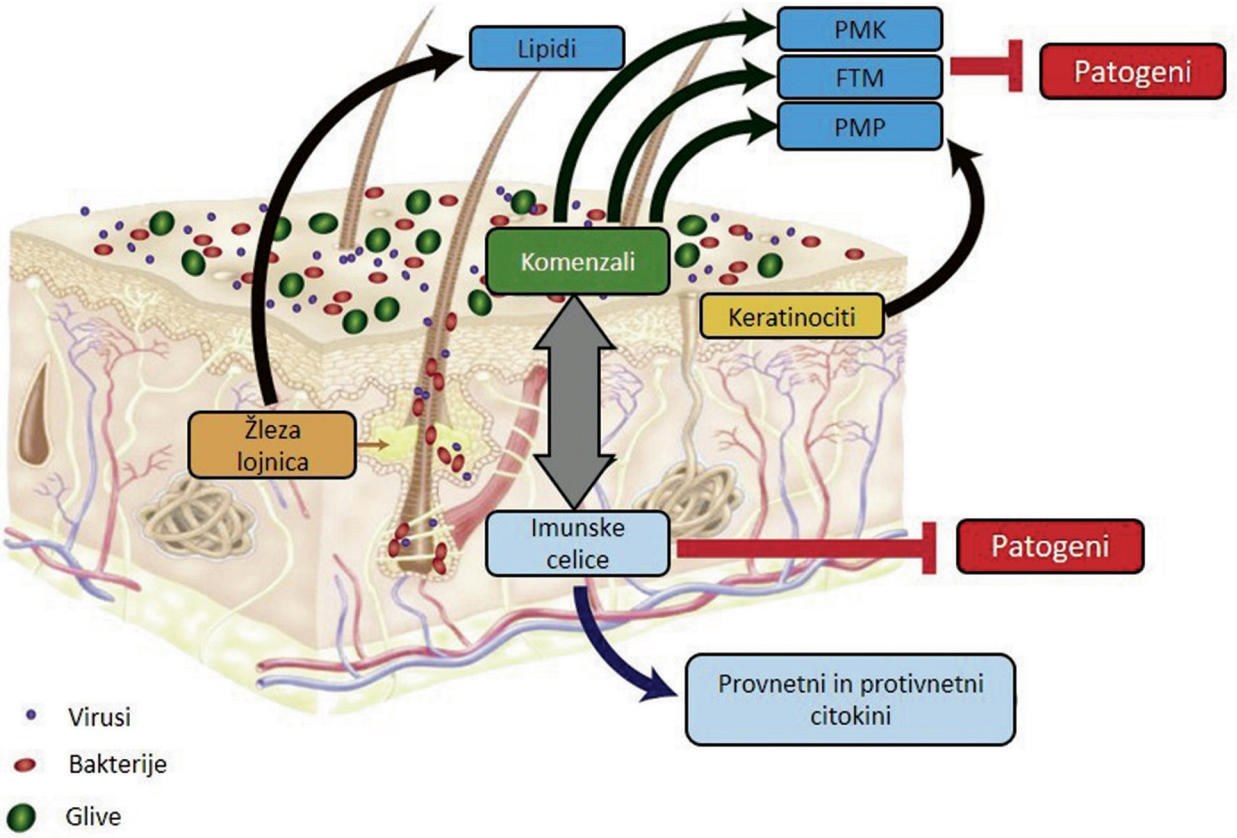
Vrsta različnih snovi lahko zavira ali vzpodbuja rast mikroorganizmov na koži. Te snovi so eksogenega ali endoge-

nega izvora in vplivajo na lastnosti mikrookolja ali delujejo neposredno na mikroorganizme. Tako rahlo kisel pH kože vzpodbuja npr. rast *Cutibacterium* spp., medtem ko nevtralen in alkalen pH pospešujeta rast večine drugih bakterij, ki trajno poseljujejo kožo. Z metaboliti, ki jih izločajo, pa lahko mikroorganizmi medsebojno uravnavajo oz. zavirajo rast. Druge snovi, ki so prisotne na koži in vplivajo na rast mikroorganizmov, so encimi (npr. lizocim), maščobne kisline, glikosfingolipidi in glikolipidi (6).

Keratinociti lahko v okolico sproščajo majhne kationske protimikrobne peptide (β-defenzine), ki delujejo zlasti proti po Gramu negativnim bakterijam, vključno s *Staphylococcus aureus*. Komponente mikroorganizmov, npr. lipopolisaharidi, lipoproteini, peptidoglikan in nemetilirani dinukleotidi, pa se lahko vežejo na Tollu podobne receptorje (ang. *Toll-like receptors*, TLR) dendritičnih celic kože, kar sproži vnetni odgovor, ki deluje tudi protimikrobno (6).

2.4 KOMENZAL ALI PATOGEN?

V normalnih pogojih so celice kože v ravnovesju z mikroorganizmi, ki kožo trajno poseljujejo ali so na njej le prehodno prisotni (3). Sestava mikrobiote kože je tako dokaj stabilna in se po delovanju določenega (neugodnega) dejavnika ponovno vzpostavi (npr. uporaba izdelkov, ki vsebujejo protimikrobne snovi) (8). V določenih primerih pa lahko okoljski ali drugi stresni dejavniki porušijo ravnovesje v mikrobni združbi. V takšnih pogojih nastopi disbioza in komenzalni mikroorganizmi lahko postanejo patogeni, kar se izraža z vnetjem, srbenjem in luščenjem kože ter drugimi kliničnimi znaki neravnovesja med kožo in njeno mikrobioto (2, 10). Danes je tako znano, da patogenost mikroorganizma ni le vrstno specifična, ampak zavisi od splošnega stanja ekosistema na koži, integritete kožne bariere in drugih, medsebojno povezanih, lokalnih dejavnikov (11).



Slika 2. Mikrobiota kože in njena povezava z imunskim sistemom kože. PMK – proste maščobne kisline; FTM – v fenolu topni modulini; PMP – protimikrobni peptidi (12).

Figure 2. Skin microbiota and its relationship to the skin immune system. PMK – free fatty acids; FTM – fenol soluble modulines; PMP – antimicrobial peptides (12).

Primer spremembe komenzalnega v patogeni mikroorganizem je okužba z bakterijo *Staphylococcus epidermidis*. Le-ta je splošno znana kot koristna za zdravje kože, saj izloča encim (serinsko proteazo), ki zavira rast bakterije Staphylococcus aureus, in stimulira keratinocite, da izločajo protimikrobne peptide, ki prav tako delujejo proti *Staphylococcus aureus*. Kljub svojim znanim pozitivnim učinkom pa je *Staphylococcus epidermidis* eden najpomembnejših povzročiteljev bolnišničnih okužb, ki so povezane z uporabo katetrov in različnih implantatov. Nedavne raziskave pa so pokazale, da obstaja tudi sev komenzalnega *Staphylococcus aureus*. Le-ta kot produkt fermentacije glicerola sprošča kratkoverižne maščobne kisline, ki delujejo baktericidno in izzovejo tako prirojeni kot pridobljeni imunski odgovor na okužbo z meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus* (2).

3 VLOGA MIKROBIOTE KOŽE PRI OKUŽBAH IN VNETJIH

Mikrobiota kože lahko vpliva na barierno funkcijo kože z encimi, ki jih izloča (npr. proteaze pospešijo luščenje korneocitov, lipaze razgrajujejo lipide na površini kože), ali pa ima signalno vlogo pri porušenju integritete kožne bariere, kar lahko vodi v pojav kožnih obolenj. Razgradnja ceramidov, ki so gradniki kožne bariere, je tako povezana z razrastom bakterije *Staphylococcus aureus*, ki izloča ceramidaze (4).

Danes je znanstveno dokazano, da so komenzalni mikroorganizmi, ki poseljujejo kožo, sestavni del prirojenega imunskega sistema. Te bakterije ščitijo organizem pred patogeni, tako da z njimi tekmujejo za hranila ali prostor. Nekatere bakterije tudi neposredno zavirajo rast drugih bakterij s tem, ko izločajo bakteriocine. To so protimikrobni peptidi (slika 2), ki zavirajo razmnoževanje sorodnih vrst, a ne vplivajo na organizem, ki jih izloča. Bakteriocini so podobni β-defenzinom, ki jih izločajo celice kože. Regulirajo rast specifične populacije bakterij, ki se preveč razraste in jo zato imunski sistem zazna preko TLR (4).

Komenzalne bakterije lahko organizem ščitijo tudi pred vnetji, saj inducirajo izločanje citokinov, ki delujejo protivnetno (slika 2). *Staphylococcus epidermidis*, tako kot vse po Gramu pozitivne bakterije, izloča specifične lipoteihojske kisline, ki zavirajo sproščanje vnetnih citokinov iz keratinocitov in vnetje, ki ga sproži poškodba preko TLR2-odvisnega mehanizma (4, 12).

Vsi ti izsledki raziskav dokazujejo, da je mikrobiota zdrave kože učinkovita zaščitna bariera, ki deluje v simbiozi s kožo in tako zagotavlja zdravje kože in organizma.

4 VPLIV KOZMETIČNIH IZDELKOV NA MIKROBIOTO KOŽE

Različnim kozmetičnim izdelkom je koža dnevno izpostavljena, zato lahko njihove sestavine trajno ali prehodno vplivajo na mikrobioto kože. Kljub veliki in razširjeni uporabi teh izdelkov pa so njihovi učinki malo ali neraziskani. Dosedanje raziskave kažejo, da je vpliv sestavin kozmetičnih izdelkov na občutljivo ravnovesje mikrobiote lahko pozitiven ali negativen ter da se lahko sestavine kozmetičnih izdelkov zadržijo na koži tudi več tednov, kljub rednemu umivanju. Pestrost mikrobiote se po uporabi kozmetičnega izdelka lahko zmanjša. Raziskava mikrobiote na območju pazduhe pri redni uporabi deodorantov ali antiperspirantov je pokazala, da se mikrobna združba spremeni v novo stabilno ravnotežje. Raziskava mikrobiote pri uporabi kozmetičnih izdelkov na področju čela pa je pokazala lokalne spremembe v sestavi mikrobiote. Kljub temu da so spremembe mikrobiote pri (redni) uporabi kozmetičnih izdelkov danes dokazane, pa vpliv teh sprememb na zdravje ali dovzetnost za različne bolezni še ni raziskan (2).

Glede na aktualnost raziskav mikrobiote kože so se številni proizvajalci usmerili v izdelavo kozmetičnih izdelkov, ki so prijazni do mikrobiote, t. i. »*biome friendly*« kozmetični izdelki. Takšni kozmetični izdelki preprečujejo odstranjevanje »dobrih« bakterij ali omogočajo nadomeščanje ali razrast bakterij, ki jih odstranimo npr. s tuširanjem, s prebiotiki, probiotiki ali postbiotiki, ki so sestavina takšnih sodobnih kozmetičnih izdelkov (2).

5 SKLEP

Pomen mikrobiote za zdravje kože in organizma nasploh je danes znanstveno dokazan. Kljub napredku v zadnjih letih na področju poznavanja kvali- in kvantitativne sestave mikrobiote pa je še marsikaj neznanega in neraziskanega predvsem o vlogi posameznih vrst mikroorganizmov v mikrobni združbi in o sestavi mikrobiote v korelaciji z zdravjem

kože. Ta znanja so ključna za učinkovito poseganje v mikrobioto kože, s ciljem ponovno vzpostaviti ravnovesje med mikrobioto in celicami kože, da bi trajno izboljšali stanje kože in pozdravili kožna obolenja, ki so posledica disbioze.

6 LITERATURA

1. *Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecinska-Pirog J et al. Human Skin microbiome: Impact of intrinsic and extrinsic factors on skin microbiota; Microorganisms 2021; 9: 543.*
2. *Sfriso R, Egert M, Gempeler M, Voegeli R, Campiche R. Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone. Int J Cosm Sci 2020; 42: 116–126.*
3. *Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nature Rev Microbiol 2018; 16: 143–155.*
4. *Baldwin HE Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seite S. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. J Drugs Dermatol 2017; 16: 12–18.*
5. *Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol 2013; 25: 370–377.*
6. *Holland KT, Bojar RA. Cosmetics. What is their influence on the skin microbiota? Am J Dermatol 2002; 3: 445–449.*
7. *Dayan N. Skin microbiom handbook. Wiley, 2020.*
8. *Callewaert C, Knödlseder N, Karoglan A, Güell,M, Paetzolde B. Skin microbiome transplantation and manipulation: current state of the art. Comp Struct Biotechnol J 2021; 19: 624–631.*
9. *Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? Br J Dermatol 2008; 158: 442–455.*
10. *Everveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, Schalkwijk J, van den Bogaard EH, Zeeuwen PLJM. Skin microbita in health and disease: From sequencing to biology. J Dermatol 2020; 47: 1110–1118.*
11. *Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, West C, Burks W, Caraballo L et al. The skin microbiome: Impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. World Allergy Organ J 2017; 10: 29.*
12. *Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 143–155.e3.*

RAZKUŽILA IN KOŽA

DISINFECTANTS AND THE SKIN

AVTORICA / AUTHOR:
mag. Matejka Kumperščak Duh, mag. farm., spec.

Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mateja.duh@mb-lekarne.si

POVZETEK

Umivanje in razkuževanje rok ter razkuževanje površin so pri preprečevanju širjenja okužb zelo pomembni dejavniki, zato se je v času epidemije koronavirusa SARS-CoV-2 zelo povečala uporaba antiseptikov in razkužil. Pri izbiri antiseptika ali razkužila moramo biti pozorni na sestavo, učinkovitost in prenosljivost na koži. Zaradi pogostega in tudi nepravilnega razkuževanja rok se je povečalo število neželenih reakcij na koži, kot so rdečina, suha koža, srbečica in vnetje. S pravilno higieno rok, ki zajema tako umivanje kot razkuževanje rok s primernimi detergenti in razkužili, in nego kože rok z negovalnimi vlažilnimi sredstvi lahko težave preprečimo ali vsaj ublažimo.

KLJUČNE BESEDE:
antiseptik, razkužilo, koronavirus SARS-CoV-2, dermatitis na koži rok, nega kože rok, lekarniška dejavnost.

ABSTRACT

Hand washing and disinfection of hands and surfaces are very important factors in preventing the spread of infections. Because of that, the use of antiseptics and disinfectants has greatly increased during the SARS-CoV-2 coronavirus epidemic. When choosing an antiseptic or disinfectant, we must pay attention to the composition, effectiveness and tolerability of the skin. As a consequence of improper hand disinfection, the number of side effects on the skin, such as redness, dry skin, itching and inflammation, has increased. With proper hand hygiene, which includes both hand washing and disinfection of hands with suitable detergents and disinfectants, and hand skincare with nourishing moisturizers, hand skin problems can be prevented or at least mitigated.

KEY WORDS:
antiseptic, disinfectant, coronavirus SARS-CoV-2, hand dermatitis, hand skin care, pharmacy practise.

1 UVOD

V času epidemije koronavirusa SARS-CoV-2 se je razkuževanje rok in površin zelo povečalo. SARS-CoV-2 se sicer najpogosteje prenaša kapljično, vendar je možen prenos tudi preko rok in površin. S povečano uporabo razkužil pa so se pojavili tudi neželeni učinki, predvsem na koži rok.
V prispevku obravnavamo pregled antiseptikov in razkužil, njihovo sestavo in učinkovitost. Predstavljena je pravilna higiena rok in najpogostejši učinki na koži zaradi pogostega razkuževanja. Navedena so tudi priporočila oz. smernice, kako najučinkoviteje preprečiti ali omiliti dermatitis na koži rok. Podatke v strokovni literaturi smo s spremljanjem učinkov na koži rok zaradi pogostega razkuževanja preverili tudi v lekarniški praksi.

2 KORONAVIRUS SARS-CoV-2

Koronavirusi so relativno veliki virusi, ki vsebujejo enojno verigo RNA, obdano z nukleokapsido in ovito s fosfolipidno membransko ovojnico. Virusno membrano prebadajo glikoproteini v obliki bodic, ki koronavirusom dajejo značilen videz v obliki krone. Človeka lahko okuži sedem znanih koronavirusov. Najnevarnejši so SARS-CoV, MERS-CoV in SARS-CoV-2, saj povzročajo okužbe spodnjih dihal, ki v

ALI STE VEDELI?

- Delovanje razkužila za roke proti virusom ni obvezno in je lahko le dodatni učinek razkužila. Zato moramo biti pozorni na navedbo standardov EN na deklaraciji. Standard EN 14476 določa popolno virucidno delovanje razkužila, torej tudi delovanje na SARS-CoV-2.
- Alkoholna razkužila manj dražijo kožo kot drugi antiseptiki (npr. klorheksidin, kvarterne amonijeve spojine) in ne povzročajo alergijskih reakcij. Pravilno razkuževanje rok z alkoholnimi razkužili je koži bolj prijazno kot pogosto umivanje rok, saj manj poškoduje lipide in s tem kožo manj izsuši.

večini primerov lahko vodijo do virusne pljučnice, prizadenejo pa tudi prebavila, srce, ledvica, jetra in centralni živčni sistem, kar lahko vodi do hkratne odpovedi več organov in smrti. Razlika med SARS-CoV-2 in drugimi virusi iz te družine je tudi ta, da je bolnik z boleznijo covid-19 kužen še pred nastankom simptomov, medtem ko pri drugih virusih bolnik postane kužen po razvoju ali ob razvoju simptomov. Nekateri prebolijo to bolezen celo brez simptomov, vendar so kljub temu prenašalci virusa, kar je razlog, da se je novi virus tako hitro in drastično razširil (1, 2).

2.1 SARS-CoV-2 IN NJEGOVA OBSTOJNOST NA POVRŠINAH

SARS-CoV-2 se najpogosteje širi kapljično, lahko pa tudi preko onesnaženih površin. V kapljicah (aerosolih) je virus obstojen 3 ure. Študije so pokazale, da je lahko virus na različnih površinah obstojen od nekaj ur do nekaj dni. Pri sobni temperaturi je lahko obstojen celo do 9 dni. S povišanjem temperature na 30 stopinj ali več je obstojnost virusa krajša, kar pomeni, da temperatura v prostoru močno vpliva na aktivnost virusa na površinah (2).

Primeri površin in čas aktivnosti virusa na njih so predstavljeni v preglednici 1 (2, 3, 4).

Upoštevaje smernice Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) so za razkuževanje površin pri SARS-CoV-2 učinkovita razkužila, ki vsebujejo natrijev hipoklorit v koncentraciji 0,1 % in alkohole v koncentraciji 70–90 % (5).

Preglednica 1: Obstojnost SARS-CoV-2 na različnih površinah (2, 3, 4).
Table 1: Persistence of SARS-CoV-2 on various surfaces (2, 3, 4).

Površina	Čas aktivnosti virusa
kovina	5 dni
les	4–5 dni
plastika	4 ali več dni
jeklo	2–3 dni
baker	4 ali več ur
steklo	4 dni
papir	4–5 dni
rokavice iz lateksa	8 ali manj ur
oblačila	2 dni
aerosol	3 ure

3 ANTISEPTIKI IN RAZKUŽILA

Antiseptiki in razkužila so neselektivne protimikrobne spojine, ki se uporabljajo lokalno. **Antiseptiki se nanašajo na tkiva (koža, sluznica), da zavrejo oz. preprečijo okužbo z mikroorganizmi.** Ne poškodujejo tkiv in so fiziološko sprejemljivi. **Razkužila se uporabljajo za površine**. Veliko spojin se lahko uporablja kot antiseptik ali razkužilo, odvisno od koncentracije, pogojev izpostavljenosti, kontaktnega časa itd. Antiseptike in razkužila razdelimo na učinkovite in zelo učinkovite protimikrobne spojine. Učinkovite največkrat uporabljamo za razkuževanje kože in sluznic. Mednje spadajo alkoholi, klorheksidin, kvarterne amonijeve spojine in oktenidinijev diklorid. Zelo učinkovita razkužila pa uporabljamo predvsem za razkuževanje površin in pribora v medicini in farmaciji, saj uničijo tudi bakterijske spore. V to skupino spadajo oksidanti in aldehidi (6).

3.1 PREGLED ANTISEPTIKOV IN RAZKUŽIL NA TRGU

V Sloveniji so sredstva za dezinfekcijo regulirana s strani Urada za kemikalije, ki ustrezne izdelke uvrsti v Register biocidnih proizvodov. S postopkom registracije izdelka se ocenjujejo vsi parametri, ki vplivajo na njihovo ustreznost in varnost za uporabnika, kjer varnost pomeni tudi dokazan učinek na mikroorganizme, ki se doseže z ustrezno koncentracijo in dovolj dolgim kontaktnim časom, ki je določen na podlagi izvedenega testa učinkovitosti (7, 8).

3.1.1 ANTISEPTIKI ZA ROKE

V skladu z Uredbo (EU) št. 528/2012 Evropskega parlamenta in Sveta o dostopnosti na trgu in uporabi biocidnih proizvodov so biocidni proizvodi razvrščeni v štiri glavne

skupine: razkužila, sredstva za konzerviranje, sredstva za nadzor škodljivcev in drugi biocidni proizvodi. Skupine se delijo še na vrste proizvodov.
Vrsta proizvodov 1 (PT1) so razkužila za človekovo osebno higieno, kamor spada razkuževanje rok.
Vrsta proizvodov 2 so razkužila za razkuževanje površin, materialov, opreme in pohištva. Za izdajo dovoljenj za dostopnost biocidnih proizvodov na trgu in njihovo uporabo je pristojen Urad RS za kemikalije (7, 8).
Osnovna zahteva za razkuževalni/dezinfekcijski učinek razkužil za roke je dokaz biocidnega učinka proti bakterijam in kvasovkam. Delovanje razkužila proti virusom ni obvezno in je lahko le dodatni učinek razkužila. Vsak učinek razkužila mora biti za predvideno uporabo dokazan s testi učinkovitosti. Na etiketi se lahko navaja samo učinek, ki je dokazan.
Pomembni informaciji na etiketi/navodilih za uporabo, ki morata biti usklajeni s testi učinkovitosti, sta kontaktni čas in navedba, ali si je pred uporabo razkužila treba umiti roke. Kontaktni čas delovanja razkužila je čas, v katerem je dosežen biocidni učinek, in ga je v navodilih za uporabo treba navesti, pri uporabi pa dosledno upoštevati (7, 8).
Večina antiseptikov za roke (ki jim pogosto rečemo kar razkužila za roke), ki so na voljo v lekarnah, specializiranih prodajalnah in drogerijah, **je na osnovi alkohola**. V boju proti SARS-CoV-2 se je uporaba antiseptikov na alkoholni osnovi zelo povečala, saj jih priporoča WHO, predvsem zaradi njihovega hitrega delovanja, širokega spektra, dobre dostopnosti in prenosljivosti. Glavni pomisleki glede varnosti antiseptikov na alkoholni osnovi so njihova vnetljivost, naključno ali namerno zaužitje in morebitni lokalni neželeni učinki (draženje oči, reakcije na koži) (9).
Priporočena koncentracija alkoholov v antiseptikih za roke je 60–95 vol. %. Delujejo baktericidno, fungicidno in virucidno. Najbolj pogosto uporabljani alkoholi so **etanol, izopropanol (propan–2-ol) in propan-1-ol.** Včasih so jim dodani tudi aromatski alkoholi (bifenil-2-ol), redkeje vodikov peroksid, klorheksidin diglukonat ali površinsko aktivne kvarterne amonijeve spojine. Glavna mehanizma delovanja alkoholov sta sprememba celične membrane mikroorganizmov in denaturacija beljakovin v njihovih celicah (6, 10). Priporočena vrednost vsebnosti etanola v razkužilih za roke za preprečevanje širjenja okužbe z virusom SARS-CoV-2 s strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je najmanj 60 % (11).

3.1.2 RAZKUŽILA ZA POVRŠINE

Ker se SARS-CoV-2 lahko na površinah zadržuje do več dni, je za preprečevanje širjenja okužbe redno razkuževanje površin zelo pomembno. Razkužila za površine vsebujejo alkohole, peroksidne spojine, klorove spojine, glukoprotamin, kvarterne amonijeve spojine (2).
Medtem ko se antiseptiki za razkuževanje nepoškodovane kože uvrščajo med biocidne proizvode, so razkužila za površine razvrščena med biocidne proizvode ali medicinske pripomočke.

3.2 UČINKOVITOST ANTISEPTIKOV IN RAZKUŽIL

Učinkovitost antiseptikov in razkužil se določa z evropskimi standardi EN (EN – *European Norm;* standard). Po standardnih metodah določimo osnovno protimikrobno delovanje. Namen standardov je standardizacija terminologije, zahtev, preskusnih metod, vključno z morebitno učinkovitostjo v pogojih uporabe, priporočil za uporabo in označevanja na področju biocidnih proizvodov. Testi se izvajajo v dveh fazah: v prvi fazi se določi osnovno protimikrobno delovanje, v drugi pa se preverja delovanje v laboratorijskih pogojih, podobnih kot ob predvideni uporabi (npr. na površinah, za higiensko ali kirurško razkuževanje rok) (12, 13). Najbolj pogosto uporabljane standarde za razkuževanje rok in površin prikazuje preglednica 2.
Na antiseptikih oz. razkužilih za roke, dostopnih v lekarnah, je največkrat označena skladnost s standardi EN 1500, EN 12791 in EN 14476.
Jeseni 2020 so se zaradi širjenja koronavirusa na trgu pojavili številni proizvodi z etanolom. Za dezinfekcijo, ki jo kot sredstvo za obvladovanje širjenja koronavirusa priporočajo strokovne institucije, so primerni izključno biocidni

Preglednica 2: Standardi EN za razkužila za roke in površine (12, 13).
Table 2: EN standards for hand sanitizers and disinfectants (12, 13).

Standard EN	Pomen
EN 1040	Osnovno baktericidno delovanje (faza 1, osnovni test)
EN 13727	Osnovno baktericidno delovanje za medicinske instrumente (faza 2, korak 1)
EN 13624	Delovanje proti glivam in kvasovkam – fungicidno delovanje (faza 2, korak 1)
EN 14476	Delovanje proti virusom (faza 2, korak 1)
EN 1499	Higiensko umivanje rok (faza 2, korak 2)
EN 1500	Higiensko razkuževanje rok (faza 2, korak 2)
EN 12791	Kirurško razkuževanje rok (faza 2, korak 2)

proizvodi, ki so kot taki registrirani pri Uradu RS za kemikalije in uvrščeni v register biocidnih proizvodov. Le postopek registracije namreč omogoča oceno vseh vidikov, ki uporabniku zagotavljajo ustreznost in varnost. Neučinkovita razkužila uporabniku dajejo lažen občutek varnosti in zaščite ter ga s tem še bolj izpostavljajo. Kozmetični proizvodi z visoko vsebnostjo alkohola lahko navajajo dezinfekcijski učinek, vendar zanj praviloma ni nobenih dokazil. Takih proizvodov ni dovoljeno dajati v promet z oznakami in navedbami, ki bi pri kupcih vzbujale vtis, da gre za razkužilo.

Kadar vsebnost etanola v proizvodih presega 60 % (kar je priporočena vrednost NIJZ v razkužilih za preprečevanje širjenja okužbe z virusom SARS-CoV-2), je prevladujoča funkcija etanola dezinfekcija, kar pa jih uvršča med biocidne proizvode in jih je treba registrirati pri Uradu RS za kemikalije (7).

Pri izbiri razkužila za roke moramo biti pozorni:

- na navedbo aktivnih učinkovin in njihovo vsebnost,
- na oznake, ki dokazujejo učinkovitost razkužila: osnovna zahteva za razkužila za roke je biocidni učinek proti bakterijam in kvasovkam. Delovanje razkužila proti virusom ni obvezno in je lahko le dodatni učinek. Zato moramo biti pozorni na navedbo standardov EN na deklaraciji. Standard EN 14476 določa popolno virucidno delovanje razkužila, torej tudi delovanje na SARS-CoV-2,
- na navedbo kontaktnega časa, to je čas delovanja razkužila, ki je potreben za dosego biocidnega učinka,
- na navedbo opozorilnih in previdnostnih stavkov.

4 HIGIENA ROK

Higiena rok je pomemben ukrep pri preprečevanju prenosa okužb. Pod tem pojmom razumemo sklop postopkov: **umivanje rok, razkuževanje rok**, **nego kože rok**, uporabo rokavic in tehniko nedotikanja. Z umivanjem rok odstranimo umazanijo in del prehodne mikrobne flore. Z razkuževanjem odstranimo prehodno mikrobno floro rok hitreje in 10- do 100-krat učinkoviteje kot z umivanjem (6).

WHO je leta 2009 izdala smernice o higieni rok v skrbi za zdravje – Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Smernice so zelo obsežen dokument, ki vsebuje fiziologijo kože, mikroorganizme na koži rok, spojine, ki se uporabljajo pri higieni rok, priporočene kombinacije sestavin v izdelkih, analizne metode, postopke in strategije za promocijo higiene rok itd. (14).

Ker umivanje in razkuževanje rok dokazano pripomore k preprečevanju širjenja okužbe z virusom SARS-CoV-2, se je v zadnjem letu ozaveščenost ljudi zelo povečala. Razkužila in pravilna tehnika razkuževanja rok so dosegljivi praktično na vsakem koraku. NIJZ svetuje redno umivanje rok, kadar pa voda in milo nista pri roki, pa svetuje razkuževanje rok. Roke umijemo vedno, kadar so vidno umazane, saj z umivanjem odstranimo nečistoče, ki jih z razkuževanjem ne moremo. Prav tako z umivanjem odstranimo spore, ki jih z razkuževanjem ne. Z razkuževanjem rok odstranimo prehodno in tudi del stalne mikrobne flore kože rok hitreje in učinkoviteje kot z umivanjem.

Najpogostejše napake pri razkuževanju rok so:

- razkužilo nanesemo na mokre ali vlažne roke, s tem se razkužilo razredči in izgubi učinkovitost, prisotna vlaga na koži pa izsuši kožo,
- na kožo nanesemo premalo razkužila,
- nepravilna tehnika razkuževanja, saj izpuščamo predele rok,
- po nanosu razkužilo obrišemo in ne pustimo, da se posuši (14).

V poklicih ali v situacijah, kjer je nujno redno in zelo pogosto umivanje ali razkuževanje rok, strokovnjaki svetujejo razkuževanje rok. Ob pravilni izbiri in uporabi razkužila je razkuževanje rok bolj prijazno kot umivanje, saj kožo manj izsuši in manj vpliva na njeno lipidno bariero (10).

Poleg tega, da razkužilo za kožo vsebuje aktivne učinkovine v ustrezni koncentraciji, je zelo pomembno, da vsebuje tudi snovi, ki ohranjajo vlažnost kože. Alkoholna razkužila lahko kožo izsušijo in okvarijo njeno zaščitno bariero, zato je dodatek vlažilcev (npr. glicerol, dekspantenol) zelo pomemben (10).

Po umivanju in razkuževanju rok je kožo treba primerno negovati. Z uporabo negovalnih sredstev koži vračamo lipide in vlago ter poskrbimo za obnavljanje lipidne bariere.

ALI STE VEDELI?

- Kontaktni dermatitis na koži rok zaradi pogostega razkuževanja se največkrat pojavlja pri ljudeh, ki imajo težave s suho kožo in je njihova kožna bariera že tako poškodovana, npr. zaradi atopijskega dermatitisa.
- Lekarniški strokovni delavci smo najbolj dostopni zdravstveni strokovnjaki, zato lahko naši nasveti pripomorejo, da si roke razkužujemo pravilno in z ustreznimi razkužili ter jih z učinkovito nego zaščitimo pred neželenimi učinki razkužil.

5 VPLIV RAZKUŽIL NA KOŽO

Koža je bistvenega pomena za splošno zdravje in dobro počutje. Poleg vloge prve obrambne linije telesa pred bakterijami in virusi zdrava koža tudi ohranja ravnovesje tekočin in pomaga uravnavati telesno temperaturo. Sestavljena je iz treh glavnih plasti: povrhnjice, usnjice in podkožja. Najpomembnejša plast za ohranjanje **zdrave kožne bariere** je porožena plast povrhnjice (stratum corneum), ki je sestavljena iz celic (korneocitov), ki jih tesno povezujejo lipidi povrhnjice. Lipidi so bistveni za zdravo kožo, saj tvorijo zaščitno bariero in vežejo vlago. Če pride do pomanjkanja lipidov, koža postane suha in včasih tudi neprijetno napeta in hrapava.
Povrhnjico prekriva emulzija iz vode in lipidov, ki jo imenujemo hidrolipidni film. Ta film, ki se ohranja z izločki žlez lojnic in znojnic, pomaga ohraniti kožo voljno in deluje kot dodatna bariera pred mikroorganizmi. Vodni del tega filma, znan kot zaščitni kisli plašč, na koži ohranja rahlo kisel pH, kar omogoča tvorbo lipidov povrhnjice in preprečuje razvoj mikroorganizmov na koži (15).
Zaradi poostrene higiene rok, tako umivanja kot razkuževanja rok, lahko pride do okvare kožne bariere. Detergenti in razkužila poškodujejo lipide v poroženeli plasti. Zaradi izgube površinskih lipidov in denaturacije proteinov (keratina) se poveča izguba vode ter možnost vdora škodljivih snovi in alergenov v notranjost kože. To lahko povzroči vnetni odziv in s tem nastanek dermatitisa (15).

5.1 DERMATITIS NA KOŽI ROK

Zaradi zaščite pred okužbo s koronavirusom SARS-CoV-2 se je med zdravstvenimi delavci in ostalimi prebivalci zelo povečala higiena rok, predvsem umivanje in razkuževanje. Zato se je povečalo število bolnikov, ki se jim je na koži rok pojavil dermatitis, vnetna bolezen kože, ki se kaže kot rdečina, pekoč občutek, zbadanje, zategovanje oz. suha koža ali izpuščaj.
Ločimo dve vrsti dermatitisa zaradi uporabe detergentov in razkužil:
- iritativni kontaktni dermatitis,
- alergijski kontaktni dermatitis (15, 16).

5.1.1 Iritativni kontaktni dermatitis

Te vrste dermatitis je najbolj pogost, saj zajema okoli 80 % vnetnih bolezni kože rok. Do težav pride zaradi pogostega umivanja rok z dražečimi detergenti ali pogostega razkuževanja rok. Tveganje za nastanek bolezni narašča z večanjem koncentracije, trajanja ali intenzivnosti stika s snovjo, ki jo povzroča. Iritativni kontaktni dermatitis se pojavlja pri ljudeh, ki razkužila uporabljajo zelo pogosto (npr. zdravstveni delavci) ali nepravilno. Še bolj pogosto pa se pojavlja pri ljudeh, ki imajo težave s suho kožo in je njihova kožna bariera že tako poškodovana, npr. zaradi atopijskega dermatitisa. Koža rok teh bolnikov je zaradi pogostega razkuževanja lahko še bolj prizadeta.
Iritativni kontaktni dermatitis lahko preprečimo z uporabo manj dražečih detergentov ali razkužil, pravilno tehniko higiene rok (pravilno uporabo razkužil) in redno uporabo sredstev za nego kože, ki koži vračajo lipide in vlago ter tako obnavljajo njeno bariero (15, 16).

5.1.2 Alergijski kontaktni dermatitis

Alergijski kontaktni dermatitis se pojavi pri ljudeh zaradi preobčutljivosti kože na določen alergen, čemur sledi vnetni odziv. Snovi, ki v izdelkih za higieno rok povzročajo alergijski kontaktni dermatitis, so konzervansi, površinsko aktivne snovi, nekatere protimikrobne sestavine, dišave, barvila. Do te vrste dermatitisa pa lahko pride tudi zaradi uporabe rokavic iz lateksa, zato je priporočljiva uporaba rokavic iz nitrila.
Alergijski kontaktni dermatitis preprečimo z določitvijo snovi, ki deluje kot alergen, in z izogibanjem izdelkom za higieno rok, ki ta alergen vsebujejo (15, 16).

5.1.3 Priporočila za higieno rok za preprečitev nastanek dermatitisa

Umivanje rok
1. Za umivanje ne uporabljamo mil, ampak sindete (sintetične detergente), saj manj poškodujejo lipidno bariero kože in ne višajo njene pH vrednosti.
2. Izogibamo se vroči ali zelo mrzli vodi.
3. Uporabljamo sindete, ki ne vsebujejo barvil, dišav, konzervansov ali drugih alergenov.
4. Uporabljamo sindete, ki so jim dodana vlažilna sredstva (15).

Razkuževanje rok
1. Uporabljamo alkoholna razkužila, ki vsebujejo najmanj 60 % alkohola. Alkoholna razkužila manj dražijo kožo kot drugi antiseptiki (npr. klorheksidin, kvarterne amonijeve spojine) in ne povzročajo alergijskih reakcij. Pravilno razkuževanje rok z alkoholnimi razkužili je koži bolj prija-

zno kot pogosto umivanje rok, saj manj poškoduje lipide in s tem kožo manj izsuši.
2. Uporabljamo razkužila, ki ne vsebujejo konzervansov, barvil, dišav.
3. Uporabljamo razkužila, ki so jim dodana vlažilna sredstva (15, 17, 18, 19).

Uporaba negovalnih sredstev za kožo

1. Po umivanju ali razkuževanju rok redno uporabljamo negovalne vlažilne kreme oz. mazila.
2. Praviloma naj bodo kreme polnjene v tube, ne v lončke (zaradi manjše možnosti kontaminacije kreme in manjše vsebnosti konzervansov).
3. Uporabljamo kreme, ki ne vsebujejo barvil, dišav ali drugih alergenov (15).

5.2 NEGA KOŽE ROK

Težave zaradi suhe kože rok ali vnetja lahko uspešno preprečimo z redno uporabo vlažilnih negovalnih sredstev, predvsem mazil in krem. Njihova uporaba je v času epidemije covid-19 in poostrene higiene rok še posebej pomembna.

S formulacijami, namenjenimi vlaženju kože, poskušamo posnemati vlogo kožnih lipidov in povečati vsebnost vode v koži. Namen je ponovna vzpostavitev nepoškodovane kožne bariere. Vlažilna negovalna sredstva vsebujejo:

- emoliente: so lipofilne sestavine, ki naredijo kožo mehko in gladko, najpogosteje tako, da se vgradijo v lipidno plast poroženele plasti kože in tako zmanjšajo izgubo vode,
- okluzive: so lipofilne spojine, ki ustvarijo zaščitno hidrofobno plast na koži in zadržijo vodo v koži,
- humektante (vlažilce): so hidrofilne spojine s sposobnostjo vezave vode iz nižjih plasti kože ali iz okolice in s tem zmanjšajo izgubo vode in navlažijo kožno bariero (15, 20).

Emolienti so predvsem lipidi, olja in proste maščobne kisline. Namen emolientov je nadomestiti manjkajoče naravne lipide v poroženeli plasti kože. Dodatna prednost emolientov je mehčanje in glajenje hrapave, grobe kože in s tem izboljšanje videza kože.

Okluzivi z okluzijsko bariero zadržijo vodo v koži. Med okluzive spadajo voski in ogljikovodiki (vazelin).

Humektanti (vlažilci) so ključna sestavina za vzdrževanje hidratacije kože. So higroskopne snovi, ki omogočajo tvorbo vodnega filma na površini kože oziroma preprečujejo izhlapevanje vode. Najpogosteje uporabljani vlažilci so glicerol, dekspantenol, sečnina, hialuronska kislina (15, 20).

Za nego rok se priporoča redna uporaba vlažilnih sredstev, za vsako roko dve konici prsta negovalne kreme ali mazila (15).

5.3 VPLIVI RAZKUŽIL NA KOŽO ROK, ZABELEŽENI V LEKARNAH

V Lekarnah Maribor smo od sredine maja do sredine junija 2021 spremljali in beležili težave na koži rok, ki so posledica intenzivnega razkuževanja v času epidemije. **V obdobju štirih tednov smo v 15 lekarnah zabeležili 45 primerov težav na koži rok** zaradi razkuževanja.

Težave oz. simptomi, ki so jih uporabniki navedli, so bili: suha koža, srbečica, rdečina, zategovanje, razpoke, rane na koži, vnetje, izpuščaji, oteklina.

Težav s kožo je bilo veliko več na začetku epidemije v zimskih mesecih, ko je bilo razkuževanje še bolj intenzivno in ko je koža zaradi mraza in suhega zraka v prostorih bolj občutljiva.

V preglednici 3 so zbrani podatki o zabeleženih primerih. Pričakovano je bilo veliko primerov med zdravstvenimi delavci, kjer je bila higiena rok v času epidemije zelo poostrena. Veliko primerov je bilo tudi med otroki in dijaki, ki so pogosto uporabljali razkužila v šoli, kar je še posebej težavno pri otrocih z atopijskim dermatitisom. Obisk zdravnika je bil svetovan ob simptomih, kot so vnetje, rane, otekline ali ob sumu na alergijski kontaktni dermatitis.

Ukrepi, svetovani v lekarni ob težavah na koži rok zaradi razkuževanja:

- zamenjava razkužila, ki povzroča reakcije na koži, izbira ustreznega razkužila v lekarni, uporaba lastnih razkužil – ne razkužil v šoli, trgovini,
- pravilna uporaba razkužil,
- uporaba bombažnih rokavic, kadar je treba,
- **dosledna uporaba negovalnih vlažilnih sredstev za kožo rok,**
- obisk zdravnika.

Preglednica 3: Zabeleženi primeri težav na koži rok v Lekarnah Maribor.

Table 3: Recorded cases of problems with hand skin in Pharmacies Maribor.

Primer	Število primerov
zdravstveni delavci	8
šoloobvezni otroci, dijaki	7
pridružene bolezni kože (atopijski dermatitis)	3
obisk zdravnika	7

6 SKLEP

Zaradi epidemije koronavirusa SARS-CoV-2 se je povečala uporaba antiseptikov in razkužil, tudi v splošni populaciji. Še posebej pogosto pa si roke razkužujejo ljudje v določenih poklicih (npr. zdravstveni delavci) in otroci v vrtcih in šolah. Zato se je povečalo število neželenih učinkov razkužil na koži, ki najbolj prizadenejo ljudi s pridruženimi boleznimi kože.

Ker smo lekarniški strokovni delavci najbolj dostopni zdravstveni strokovnjaki, lahko naši nasveti pripomorejo, da si roke razkužujemo pravilno in z ustreznimi razkužili ter jih z učinkovito nego zaščitimo pred neželenimi učinki razkužil.

7 LITERATURA

1. *Tomašič T. Koronavirus SARS-CoV-2 in bolezen Covid-19. Farmacevtski vestnik. 2020; 71 (2): 107–111.*
2. *Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M, Dao S, Köse S, Ganbarov K, et al. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). Le Infezioni in Medicina. 2020; 2: 185–191.*
3. *Noorimotlagh Z, Abbas Mirzaee S, Jaafarzadeh N, Maleki M, Kalvandi G, Karami C. A systematic review of emerging human coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak: focus on disinfection methods, environmental survival and control and prevetion strategies. Environmental Science and Pollution Research. 2021; 28: 1–15.*
4. *Marques M, Domingo J. L. Contamination of inert surfaces by SARS-CoV-2: Persistence, stability and infectivity. A review. Environmental Research. 2021; 193: 110559.*
5. *World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): Cleaning and disinfecting surfaces in non-health care settings [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2020 [posodobljeno 16. maj 2020]. https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-cleaning-and-disinfecting-surfaces-in-non-health-care-settings. Dostop: junij 2021.*
6. *Kumperščak Duh M. Antiseptiki in razkužila v lekarniški praksi. Farmacevtski vestnik. 2018; 69 (2): 139–147.*
7. *Republika Slovenija GOV.SI. Razvrstitev hidroalkoholnih gelov za roke med biocidne proizvode oziroma kozmetične izdelke. https://www.gov.si/novice/2020-10-05-razvrstitev-hidroalkoholnih-gelov-za-roke-med-biocidne-oziroma-kozmeticne-izdelke. Dostop: junij 2021.*
8. *Republika Slovenija GOV.SI. Učinkovitost biocidnih proizvodov za razkuževanje rok. https://www.gov.si/novice/2020-09-28-ucinkovitost-biocidnih-proizvodov-za-razkuzevanje-rok. Dostop: junij 2021.*
9. *Abuga K, Nyamweya N. Alcohol-Based Hand Sanitizers in COVID-19 Prevention: A Multidimensional Perspective. Pharmacy. 2021; 9: 64.*
10. *Jing JLJ, Pei Yi T, Bose RJC, McCarthy JR, Tharmalingam N, Madheswaran T. Hand Sanitizers. A Review on Formulation Aspects, Adverse Effects, and Regulations. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17: 3326.*
11. *NIJZ: Preprečevanje okužbe z virusom SARS-CoV-2. https://www.nijz.si/sl/preprecevanje-okuzbe-z-virusom-sars-cov-2019. Dostop: junij 2021.*
12. *Tarka P, Nitsch-Osuch A. Evaluating the Virucidal Activity of Disinfectants According to European Union Standards. Viruses. 2021; 13 (4): 534.*
13. *Holah, J. T. CEN/TC 216: its role in producing current and future European disinfectant testing standards. International biodeterioration & biodegradation. 2003; 51 (4), 239–243.*
14. *World Health Organisation, 2009. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, First Global Patient Safety Challenge, Clean care is Safer Care. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf. Dostop: junij 2021.*
15. *W. Rundle C, MD, L.Presley C, BA, BS, Militello M, MS, Barber C, MPH, L. Powell D, MD, et al. Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. Journal American Academy of Dermatology. 2020; 83 (6): 1730–1737.*
16. *Tan S. W, Oh C. C. Contact Dermatitis from Hand Hygiene Practices in the COVID-19 Pandemic. Ann Acad. Med Singap. 2020; 49: 674–676.*
17. *Batalla A, Garcia-Doval I, de la Torre C. Products for Hand Hygiene and Antiseptics: Use by Health Professionals and Relationship with Hand Eczema. Actas Dermo-Sifiliograficas. 2012; 103 (3): 192–197.*
18. *Araghi F, Tabary M, Gheisari M, Abdollahimajd F, Dadkhahfar S. Hand Hygiene Among Health Care Workers During COVID-19 Pandemic: Challenges and Recommendations. Dermatitis. 2020; 31 (4): 233–237.*
19. *Loffler H, Kampf G. Hand disinfection: How irritant are alcohols? Journal of Hospital Infection. 2008; 70 (S1): 44–48.*
20. *Volovšek M. Kritična ocena kozmetičnih izdelkov z vidika mehanizmov vlaženja kože. Diplomska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo. 2015.*

ZDRAVILNE RASTLINE ZA DERMALNO UPORABO – NOVA ZNANJA IN TRENDI

MEDICINAL PLANTS FOR DERMAL USE – NEW KNOWLEDGE AND TRENDS

AVTORICA / AUTHOR:
izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, mag. farm.

Univerza v Ljubjani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: nina.kocevar.glavac@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Rastlinski pripravki predstavljajo pomembno možnost za preprečevanje in zdravljenje akutnih in kroničnih bolezni kože kot tudi za nego kože, bodisi kot pomoč za ohranjanje njenega dobrega stanja ali za podporno nego pri kožnih boleznih. Zdravilne rastline za dermalno uporabo danes intenzivno raziskujejo tudi na klinični ravni, kar je najbolj kakovosten dokaz njihove učinkovitosti in temelj za uspešno z dokazi podprto medicinsko uporabo. Članek podaja pregled zdravilnih rastlin za uporabo pri ranah, aknah in bradavicah, s poudarkom na kliničnih raziskavah, objavljenih po letu 2010.

ABSTRACT

Herbal preparations represent an important approach for the prevention and treatment of acute and chronic skin diseases, as well as for skin care, both as skin conditioning agents and supportive care in skin diseases. Today, medicinal plants for dermal use have also been researched extensively at a clinical level, which is considered high-quality evidence in terms of effectiveness and represents the basis for their successful evidence-based medicinal use. The article reviews medicinal plants for use in wounds, acne and warts, with an emphasis on new clinical studies published after 2010.

1 UVOD

Zdravilne rastline so steber tradicionalne in sodobne fitoterapije, ki sta danes pomembni in v mnogih delih sveta priznani področji farmacevtsko-medicinske stroke. Podatki kažejo, da izdelke rastlinskega izvora redno uporablja 80 % prebivalcev nerazvitih dežel, pri čemer je fitoterapija prva in pogosto tudi edina možnost zdravljenja, ter 50 do 70 % prebivalcev razvitega sveta (1). Pri tem velja poudariti, da sta med glavnimi razlogi za njihovo uporabo naravni izvor in domnevna varnost (2), kar nam kot strokovnjakom nalaga veliko odgovornost in potrebo po osveščanju laične javnosti o realnih možnostih uporabe fitoterapije.

Tudi z vidika dermalne uporabe so izdelki rastlinskega izvora, vključno z domačimi pripravki, zdravili, prehranskimi dopolnili in kozmetiko, prva izbira uporabnikov za ohranjanje dobrega stanja kože, pogosto pa tudi za preprečevanje in zdravljenje akutnih in kroničnih bolezni kože (3). Zdravilne rastline za dermalno uporabo so posledično tudi v znanosti zelo aktualno in aktivno področje. Če to podkrepimo s podatki baze PubMed (iskalni gesli »*medicinal plant*« AND »*skin*«): v letih 1990 do 2009 so objavili 17 do 70 publikacij, v letih 2010 do 2021 pa 82 do 224 publikacij na posamezno leto, pri čemer število objav v splošnem narašča z leti (4).

Članek podaja pregled zdravilnih rastlin za dermalno uporabo po izbranih terapevtskih indikacijah oz. težavah s

kožo (rane, akne in bradavice), ki z uporabnega vidika segajo tako na področje zdravil kot kozmetike. Zaradi širokega nabora rastlin, tudi takih, pri katerih dokazi o učinkovitosti trenutno obsegajo le raven nekliničnih znanstvenih raziskav, smo se osredotočili na klinične raziskave, objavljene v zadnjih desetih letih (2010 do 2021), ki so vrednotile izključno ekstrakte posameznih rastlin (ne kombinacij z drugimi rastlinami oz. njihovimi ekstrakti).

2 RANE

Negovanje in zdravljenje ran je eden najstarejših namenov uporabe zdravilnih rastlin, ki je hkrati tudi značilen primer prepletanja znanj tradicionalne in sodobne fitoterapije. Najbolj znane in uporabljane zdravilne rastline za zdravljenje ran oz. pospeševanje njihovega celjenja so že stoletja aloja, vrtni ognjič, navadna arnika, prava kamilica, ameriški slamnik in šentjanževka (5, 6). Na ravni zakonodaje Evropske unije je Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC, *Committee on Herbal Medicinal Products*), ki deluje v okviru Evropske agencije za zdravila (EMA, *European Medicines Agency*), izmed teh rastlin pripravil monografije za cvet vrtnega ognjiča, cvet in eterično olje prave kamilice, zel škrlatnega ameriškega slamnika in zel šentjanževke, ki so vsi odobreni kot tradicionalna zdravila rastlinskega izvora (7). Njihove indikacije, ki se nanašajo na uporabo na koži in sluznicah, so zbrane v preglednici 1.

ALI STE VEDELI?

- Zdravila rastlinskega izvora razdelimo v dve kategoriji: tradicionalna zdravila, katerih učinkovitost opredelimo kot verjetno na podlagi dolgotrajne uporabe, ter zdravila, katerih učinkovitost je klinično dokazana.

Od leta 1968 je v Evropski uniji na tržišču ekstrakt azijskega vodnega popnjaka, ki je učinkovina zdravil za celjenje ran za dermalno uporabo, in sicer v obliki praška, kreme in mazila. Ekstrakt je standardiziran na vsebnost 40 % azia-

Preglednica 1: Izbrane rastline in rastlinske droge ter indikacije za njihovo terapevtsko uporabo na koži in sluznicah glede na monografije Odbora za zdravila rastlinskega izvora (povzeto po (7)).
Table 1: Selected plants and herbal substances, and indications for their therapeutic use on the skin and mucosa according to monographs of the Committee on Herbal Medicinal Products (adopted from (7)).

Rastlina in rastlinska droga	Indikacija
Vrtni ognjič (*Calendula officinalis*), cvet (flos)	• zdravljenje blagega vnetja kože (npr. pri sončni opeklini) in za celjenje manjših ran • zdravljenje blagega vnetja v ustih in grlu
Prava kamilica (*Matricaria chamomilla*), cvet (flos)	• zdravljenje manjših razjed in blagega vnetja v ustih in grlu • podporno zdravljenje razdražene kože in sluznice analnega in genitalnega predela • zdravljenje blagega vnetja kože (npr. pri sončni opeklini), površinskih ran in manjših turov
Prava kamilica (*Matricaria chamomilla*), eterično olje (aetheroleum)	• podporno zdravljenje razdražene kože in sluznice analnega in genitalnega predela
Škrlatni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*), sveža zel (herba recens)	• zdravljenje manjših površinskih ran
Škrlatni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*), korenina (radix)	• odpravljanje lis in mozoljev pri aknah
Šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zel (herba)	• zdravljenje blagega vnetja kože (npr. pri sončni opeklini) in za celjenje manjših ran
Čajna mirta (*Melaleuca alternifolia*, *M. linariifolia*, *M. dissitiflora* in/ali druge vrste), eterično olje (aetheroleum)	• zdravljenje blagih tvorov (furunklov in aken)

tikozida in 60 % triterpenskih kislin (aziatinske in madekazinske kisline). Različne ekstrakte te rastline široko uporabljamo tudi v kozmetičnih izdelkih (8).
Za navedene rastline v nadaljevanju podajamo primere uporabnosti za zdravljenje bolezni in težav s kožo, ki so jih vrednotili v kliničnih raziskavah zadnjega desetletja.

2.1 ALOJA

Aloja (*Aloe* sp., vrsti *A. barbadensis* in *A. ferox*; slika 1) je do 1 m visoka rastlina z mesnatimi listi zelene barve, katerih sredica vsebuje parenhimsko tkivo, bogato s polisaharidi (96 do 99 %), med bioaktivne spojine pa sodijo še npr. salicilna kislina, proteini in proste aminokisline, vitamini skupine B ter minerali (t. i. gel aloe vera). Za uporabo je priljubljen tudi svež, doma izdelan gel, ki ga pripravimo z natančno odstranitvijo tkiva z žlezami tik ob robovih listov, saj ti vsebujejo za kožo dražeče antranoidne spojine (5, 9).



Slika 1: *Aloja ali aloe vera (Aloe barbadensis syn. Aloe vera).*
Figure 1: *Aloe vera (Aloe barbadensis syn. Aloe vera).*

V kliničnih raziskavah so potrdili učinkovitost alojinega gela pri preprečevanju nastanka z obsevanjem induciranega proktitisa (pripravek: 2 % uprašenega alojinega gela, suspendiranega v parafinu) (10), pri preprečevanju nastanka ustnih razjed zaradi fiksnih ortodontskih aparatov (pripravek: 80 % alojinega gela v karbopolnem gelu) (11), pri celjenju rane po carskem rezu (pripravek: čist, sveže pripravljen alojin gel) (12), pri zdravljenju kronične analne fisure (pripravek: 0,5 % uprašenega alojinega gela v emulziji) (13), pri zdravljenju opeklin druge stopnje (pripravek: 98 % alojinega gela) (14), pri zdravljenju *lichen planus* (pripravek: 70 % alojinega gela v hidroksietilceluloznem gelu) (15) ter pri zdravljenju pleničnega izpuščaja (pripravek: alojin gel v emulziji) (16).

2.2 OGNJIČ

Ognjič (*Calendula officinalis*; slika 2) je do 50 cm visoka eno- ali dvoletnica z aromatičnimi rumenimi ali oranžnimi cvetovi v koškastih socvetjih. Najznačilnejše spojine, odgovorne za vulnerarično delovanje, obsegajo triterpenoide, karotenoide, fitosterole, hlapne spojine, flavonoide in polisaharide (9).



Slika 2: *Vrtni ognjič (Calendula officinalis).*
Figure 2: *Common marigold (Calendula officinalis).*

Ekstraktom ognjiča so dokazali učinkovitost pri zdravljenju pleničnega izpuščaja (pripravek: 1,5 % ekstrakta cvetov ognjiča v mazilu) (16) (17) in diabetičnega stopala (pripravek: 4 % ekstrakta cvetov ognjiča v vodno-polietilenglikolnem pršilu) (18). V raziskavi (19) niso dokazali razlik v učinkih mazila z ognjičem (pripravek: 10 % ekstrakta ognjiča v mazilu) in kontrolne emulzije pri preprečevanju kožnih reakcij po obsevanju raka na prsih, vendar pa so v metaanalizi kliničnih raziskav (20) potrdili potencial ekstrakta za preprečevanje in zdravljenje radiodermatitisa.

2.3 KAMILICA

Prepoznavni botanični znak kamilice (*Matricaria chamomilla*; slika 3), do 60 cm visoke enoletnice, so njena aromatična koškasta socvetja, sestavljena iz rumenih cevastih in belih jezičastih cvetov. Kemizem cvetov kamilice je raznolik in obsega polisaharide, flavonoide, fenolkarboksilne kisline, seskviterpenske laktone in hlapne spojine, med katerimi sta najpomembnejša protivnetno delujoča hamazulen in bisabolol (9).
Med novimi izsledki so na voljo rezultati klinične raziskave, kjer so raziskovali učinkovitost pri radiodermatitisu po obsevanju glave in vratu (pripravek: 8,5 % ekstrakta kamilice



Slika 3: Prava kamilica (Matricaria chamomilla syn. Chamomilla recutita).
Figure 3: Chamomile or German chamomile (Matricaria chamomilla syn. Chamomilla recutita).

v gelu) ter na podlagi ugodnih učinkov pozvali k nadaljnjemu proučevanju (21).

2.4 ŠENTJANŽEVKA

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*; slika 4) je do 1 m visoka trajnica, katere vrstno ime *perforatum* izvira iz videza perforiranih listov: na listni ploskvi se nahajajo prosojne lise, ki predstavljajo žleze s hlapnimi spojinami. Druga vrsta žlez je vidna kot temnovijoličaste lise ob robovih venčnih listov cvetov, ki vsebujejo hiperforin in hipericin; hipericin daje značilno rjavordečo barvo šentjanževem olju. Poleg omenjenih učinkovin zel šentjanževke vsebuje še tanine in flavonoide (9).



Slika 4: Šentjanževka (Hypericum perforatum).
Figure 4: St. John's wort (Hypericum perforatum).

Ekstrakt šentjanževke (pripravek: 5 % vodno-alkoholnega ekstrakta zeli šentjanževke v vazelinu) je bil učinkovit pri lajšanju simptomov po epiziotomiji (22), v raziskavi (23) pa je pospešil celjenje rane in zmanjšal brazgotino po carskem rezu (pripravek: 20 % oljnega (olje grozdnih semen) ekstrakta cvetočih vršičkov v vazelinu).

2.5 AZIJSKI VODNI POPNJAK

Azijski vodni popnjak (*Centella asiatica*; slika 5), znan tudi pod imenom gotu kola, je do 30 cm visoka plazeča trajnica, ki izvira iz južne in jugovzhodne Azije. Njegov prepoznavni botanični znak so ščitasti listi. Najpomembnejše učinkovine so triterpenoidi (aziatikozid, madekasozid, aziatinska, madekasinska in betulinska kislina) (9).



Slika 5: Azijski vodni popnjak ali gotu kola (Centella asiatica).
Figure 5: Centella or gotu cola (Centella asiatica).

Emulzija s 3 % ekstrakta listov azijskega vodnega popnjaka je učinkovito ublažila simptome opekline ter pospešila reepitelizacijo in zacelitev rane (24). Gel z 0,05 % ekstrakta je zmanjšal eritem in krasto ter izboljšal videz rane po laserskem zdravljenju kože obraza (25).

2.6 RASTLINSKA OLJA IN MASLA

Podroben pregled raziskav in učinkov posameznih rastlin, katerih olja in masla so proučevali za zdravljenje ran, je

podan v preglednem članku Poljšak in sod. (26), to podpoglavje pa obravnava skupino rastlinskih olj in masel kot celoto. Ugodni rezultati uporabe pri ranah izvirajo iz njihovih protimikrobnih, protivnetnih in antioksidativnih aktivnosti, ki se vpletajo npr. v procese proliferacije celic, sinteze kolagena in izboljšanja barierne funkcije kože (26). Domnevajo, da glavno vlogo pri tem opravljajo maščobne kisline triglicerido v, pri čemer je verjetno bistvenega pomena razmerje med oleinsko in linolno kislino. V mnogih raziskavah so pokazali, da olja, katerih trigliceridi vsebujejo največ oleinske kisline (npr. olivno in mandljevo olje), rušijo integriteto lipidne bariere, obratno pa velja za olja s prevladujočo vsebnostjo linolne kisline v trigliceridih (26–28). Za omenjene negativne učinke je najbolj ranljiva populacija novorojenčkov, za nego katerih je npr. uporaba olivnega ali mandljevega olja del splošne prakse že desetletja. Zato je poziv po posodobitvi smernic, k čemur pozivajo znanstveniki (29), smiseln in potreben.

ALI STE VEDELI?

- Znanstvene raziskave so pokazale, da lahko rastlinska olja z veliko vsebnostjo oleinske kisline (npr. olivno in mandljevo olje) rušijo integriteto kožne bariere. Za te negativne učinke sta najbolj ranljivi koža novorojenčkov ter poškodovana koža, zato dolgotrajne uporabe tovrstnih olj kot samostojnih izdelkov za nego ne priporočamo.

Poleg trigliceridov nerafinirana rastlinska masla in olja sestavljajo še neumiljive snovi, kot so fitosteroli, voski, terpenske (skvalen, tokoferoli, karotenoidi) in fenolne spojine. Dermalni učinki neumiljivih snovi so bistveno manj raziskani, pri čemer so v posameznih raziskavah dokazali njihove antioksidativne, protivnetne, imunomodulatorne in protimikrobne mehanizme delovanja ter neposredno tudi vpliv na celjenje ran (30). Predvsem z vidika aktivne kozmetične nege zdrave kože je na podlagi omenjenih ugodnih učinkov smiselna uporaba nerafiniranih rastlinskih masel in olj.

3 AKNE

Pristopi zdravljenja in obravnave aknaste kože vključujejo protivnetne, protimikrobne in keratolitične mehanizme delovanja (31). Sestavine rastlinskega izvora v splošnem veljajo za dobro alternativo konvencionalnim metodam zdravljenja, pri čemer sta bistvenega pomena njihova (potencialna) učinkovitost in odsotnost hujših neželenih učinkov oz. reakcij, kar je pomembna spodbuda za kakovostne nadaljnje raziskave (32, 33).

Za doseganje protivnetnih učinkov pri obravnavi kože z aknami so uporabne vse rastline oz. njihovi ekstrakti, omenjeni v podpoglavju 2, v nadaljevanju pa obravnavamo čajno mirto in čajevec. Monografiji HMPC sta na voljo za obe rastlini, vendar le monografija eteričnega olja čajne mirte navaja tudi akne (preglednica 1), in sicer za uporabo kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora (7).

3.1 ČAJNA MIRTA

Čajna mirta (*Melaleuca alternifolia*; slika 6) je do 7 m visok grm ali manjše drevo iz Avstralije. V laični literaturi se je ta rastlina uveljavila kot čajevec, vendar to ime strokovno oz. botanično ni pravilno, saj je ne razlikuje od pravega čajevca (*Camellia sinensis*). Uporaba čajne mirte izvira iz vsebnosti hlapnih spojin oz. eteričnega olja iz listov (9).



Slika 6: *Čajna mirta (Melaleuca alternifolia).*
Figure 6: *Narrow-leaved paperbark or tea tree (Melaleuca alternifolia).*

Eterično olje čajne mirte je zelo uveljavljeno predvsem pri negi kože z aknami, njegovo učinkovitost za zdravljenje pa so potrdili tudi v novejših kliničnih raziskavah (pripravek: čisto eterično olje) (34–36).

3.2 ČAJEVEC

Čajevec (*Camellia sinensis*; slika 7) je grm ali manjše drevo iz Azije, katerega listi služijo zelo raznovrstni uporabi. Za

farmacevtske namene je rastlinska droga Theae folium tradicionalno pomembna predvsem kot vir antidiaroičnih taninov ter analeptičnih in psihotoničnih ksantinskh alkaloidov, kamor sodi kofein, v ospredje pa prihajajo še antioksidativni učinki epigalokatehingalata, ki so aktualni tudi z vidika kozmetične in prehranske industrije (9).



Slika 7: Pravi čajevec (Camellia sinensis).
Figure 7: Tea plant (Camellia sinensis).

Ekstrakti čajevca so izkazali dobro učinkovitost pri zmanjšanju števila komedonov in pustul (pripravek: 2 % ekstrakta čajevca v losjonu) (37) ter zmanjšanju izločanja sebuma (pripravek: 3 % etanolnega ekstrakta listov čajevca (38); 5 % ekstrakta listov čajevca (39)).

4 BRADAVICE

Zdravljenje in negovanje kože z bradavicami je v fitoterapiji povezano s krvavim mlečnikom in česnom (6). Monografija HMPC je na voljo za česen, vendar v okviru uporabe rastlinske droge kot tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora niso priznali učinkovitosti na podlagi dolgoletne uporabe pri bradavicah.

4.1 KRVAVI MLEČNIK

Krvavi mlečnik (*Chelidonium majus*; slika 8) je do 70 cm visoka dvo- ali večletnica z rumenimi cvetovi, za katero je značilen rumen do oranžnordeč mleček, ki priteče iz rastline, ko jo poškodujemo. Poleg derivatov fenolkarboksilnih kislin vsebuje alkaloide, kot so npr. berberin, heleritrin in helidonin, za katere domnevajo, da so ključne protimikrobno in protivirusno delujoče spojine (9).



Slika 8: Krvavi mlečnik (Chelidonium majus).
Figure 8: Greater celandine or nipplewort (Chelidonium majus).

Krvavi mlečnik je bil v zadnjem desetletju predmet raziskave kliničnega primera štiriletnega dečka, ki so mu v dveh mesecih uporabe mlečka izginile bradavice na prstih (40).

4.2 ČESEN

Česen (*Allium sativum*; slika 9) v vsakdanjem življenju najbolj poznamo kot začimbno rastlino z ugodnim delovanjem na



Slika 9: Česen (Allium sativum; vir slike: Wikimedia Commons).
Figure 9: Garlic (Allium sativum; photo: Wikimedia Commons).

srčno-žilni sistem. Iz glavne čebulice, okrog katere je nameščenih do 15 stranskih čebulic, zraste do 60 cm visoko steblo z rožnatim kobulastim socvetjem (41). Glavne biološko aktivne spojine v česnu so hlapne spojine (aliin, alicin), flavonoidi, saponini, fruktozamini in selenijeve spojine (42). Učinkovitost česna za zdravljenje bradavic so dokazali v klinični raziskavi, kjer so uporabljali kloroformno-metanolni ekstrakt sveže čebulice (43).

5 TRENDI IN USMERITVE V PRIHODNOSTI

Raziskave o klinični uporabnosti predstavljenih zdravilnih rastlin so pomemben dokaz potenciala, ki ga imajo za zdravljenje, preprečevanje in lajšanje simptomov ter nego kože pri ranah, aknah in bradavicah. Poudariti moramo, da je poleg ugodnih učinkov ključnega pomena tudi odsotnost resnih neželenih reakcij, ki jih niso zabeležili v nobeni od raziskav. Ravno varnost je v splošnem eno od ključnih gonil razvoja sodobne fitoterapije.

V znanstvenih raziskavah, v katerih sodelujejo različna področja farmakognozije in dermatologije, danes iščejo nove možnosti za terapevtsko dermalno uporabo z odkrivanjem novih, še neraziskanih rastlin ter z odkrivanjem novih bioloških aktivnosti oz. potencialnih indikacij uveljavljenih rastlin. Temu bo sledil razvoj tudi v prihodnjih letih.

(Zdravilne) rastline za dermalno uporabo pa niso pomembne le z vidika zdravljenja. V še bistveno večjem obsegu jih uporabljamo kot sestavine kozmetičnih izdelkov. Kozmetološka znanost in kozmetična industrija se danes intenzivno usmerjata v t. i. aktivno kozmetiko, katere priljubljenost posledično narašča tudi med uporabniki. Gre za koncept kozmetike, ki je namenjena ciljani specifični negi kože in ki naj bi aktivno izražala želene (oglaševane) kozmetične učinke. Najbolj znani primeri sestavin aktivne kozmetike so poleg rastlinskih ekstraktov še npr. izolirani antioksidanti, retinoidi, alfa in beta hidroksi kisline ter peptidi in proteini (44–46). Izdelke aktivne kozmetike poznamo tudi pod imenom kozmecevtiki, ki je skovanka »*kozme*-tičnega izdelka« in »farma-*cevtika*«. Izraz namiguje na povezavo z zdravili in s tem na potencial izražanja terapevtskih učinkov, kar kozmetična industrija spretno izkorišča v oglaševanju. Zavedati pa se moramo, da kozmecevtiki nimajo zakonske definicije in da seveda niso zdravila (9).

Ne glede na namen in področje uporabe rastline oz. rastlinskega ekstrakta je bistvenega pomena zavedanje, da sta kakovostna rastlinska droga in kakovosten postopek izdelave ključna dejavnika za kakovosten končni izdelek (47). Z napredkom znanosti in industrijskih tehnologij se tradicionalnim ekstrakcijskim metodam pridružujejo nove, hitro uveljavljajoče se metode zelene kemije, kot so npr. ekstrakcija s superkritičnim CO_2 (48) in subkritično vodo (49) ter metode z uporabo ultrazvoka, mikrovalov in pulzirajočega električnega polja (50). Tako pridobljeni ekstrakti so ciljano obogateni z želenimi učinkovinami ali pa bolj kompleksni z vidika kemizma, kar odpira še dodatne možnosti za njihovo (dermalno) uporabo.

ALI STE VEDELI?

- Za pridobivanje rastlinskih ekstraktov se uveljavljajo metode zelene kemije, kot sta ekstrakcija s superkritičnim CO_2 in ekstrakcija s subkritično vodo. Poleg visoke stopnje okoljske sprejemljivosti zaradi uporabe netoksičnih topil jih odlikujejo tudi tehnološke možnosti izdelave ekstraktov, obogatenih z želenimi učinkovinami.

6 SKLEP

Predstavljene zdravilne rastline oz. njihovi pripravki predstavljajo smiselno možnost za dermalno uporabo pri ranah, aknah in bradavicah. Rezultati kliničnih raziskav namreč dokazujejo njihove ugodne učinke in varnost. Z razvojem novih ekstrakcijskih metod in z nadaljnjimi (kliničnimi) raziskavami pričakujemo širjenje tako indikacijskih področij že uveljavljenih rastlin kot tudi širjenje nabora rastlinskih vrst s potencialom za dermalno uporabo.

7 LITERATURA

1. *Veitch NC, Smith M, Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.*
2. *Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Front Pharmacol. 2014 Jan 10;4:177.*
3. *Reuter J, Merfort I, Schempp CM. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2010;11(4):247-67.*

4. PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
5. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija, z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. 2nd ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2015.
6. Weiss RF, Fintelmann V. Herbal medicine. 2000;438 p.
7. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. Herbal Medicines [Internet]. European Medicines Agency [cited 2021 Jul 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal
8. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. Final assessment report on Centella asiatica [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf
9. Janeš D, Kočevar Glavač N. Sodobna kozmetika, sestavine naravneg izvora. 1st ed. Velenje: Širimo dobro besedo d.o.o.; 2015.
10. Sahebnasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S, et al. Prevention of acute radiation-induced proctitis by aloe vera: A prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in pelvic cancer patients. BMC Complement Med Ther. 2020 May 13;20(1):146.
11. Leiva-Cala C, Lorenzo-Pouso AI, Centenera-Centenera B, López-Palafox J, Gándara-Vila P, García-García A, et al. Clinical efficacy of an aloe vera gel versus a 0.12% chlorhexidine gel in preventing traumatic ulcers in patients with fixed orthodontic appliances: A double-blind randomized clinical trial. Odontology. 2020 Jul;108(3):470–8.
12. Molazem Z, Mohseni F, Younesi M, Keshavarzi S. Aloe vera gel and cesarean wound healing; a randomized controlled clinical trial. Glob J Health Sci. 2014 Aug 31;7(1):203–9.
13. Rahmani N, Khademloo M, Vosoughi K, Assadpour S. Effects of aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defection: a prospective double blind clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(7):1078–84.
14. Shahzad MN, Ahmed N. Effectiveness of aloe aera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. J Pak Med Assoc. 2013 Feb;63(2):225–30.
15. Reddy RL, Reddy RS, Ramesh T, Singh TR, Swapna LA, Laxmi NV. Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus. Quintessence Int. 2012 Oct;43(9):793–800.
16. Panahi Y, Sharif MR, Sharif A, Beiraghdar F, Zahiri Z, Amirchoopani G, et al. A randomized comparative trial on the therapeutic efficacy of topical aloe vera and Calendula officinalis on diaper dermatitis in children. ScientificWorldJournal. 2012;2012:810234.
17. Sharifi-Heris Z, Farahani LA, Haghani H, Abdoli-Oskouee S, Hasanpoor–Azghady SB. Comparison the effects of topical application of olive and Calendula ointments on children's diaper dermatitis: A triple-blind randomized clinical trial. Dermatol Ther. 2018 Nov 1;31(6).
18. Buzzi M, de Freitas F, Winter M. A prospective, descriptive study to assess the clinical benefits of using Calendula officinalis hydroglycolic extract for the topical treatment of diabetic foot ulcers. Ostomy Wound Manage. 2016 Mar;62(3):8–24.
19. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions – Results from a randomised blinded trial. Eur J Oncol Nurs. 2013 Aug 1;17(4):429–35.
20. Simões FV, Santos VO, Silva RND, Silva RCD. Effectiveness of skin protectors and Calendula officinalis for prevention and treatment of radiodermatitis: An integrative review. Rev Bras Enferm. 2020 Oct 19;73(suppl 5):e20190815.
21. Ferreira EB, Ciol MA, de Meneses AG, Bontempo PSM, Hoffman JM, Reis PEDD. Chamomile gel versus urea cream to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: Results from a preliminary clinical trial. Integr Cancer Ther. 2020 Jan-Dec;19:1534735420962174.
22. Hajhashemi M, Ghanbari Z, Movahedi M, Rafieian M, Keivani A, Haghollahi F. The effect of Achillea millefolium and Hypericum perforatum ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jan;31(1):63–9.
23. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR. The effect of Hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean. J Altern Complement Med. 2010 Jan;16(1):113–7.
24. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and Centiderm. Medicine (Baltimore). 2017 Mar;96(9):e6168.
25. Damkerngsuntorn W, Rerknimitr P, Panchaprateep R, Tangkijngamvong N, Kumtornrut C, Kerr SJ, et al. The effects of a standardized extract of Centella asiatica on postlaser resurfacing wound healing on the face: A split-face, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Altern Complement Med. 2020 Jun;26(6):529–36.
26. Poljšak N, Kreft S, Kočevar Glavač N. Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. Phytother Res. 2020 Feb;34(2):254–69.
27. Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. Natural oils for skin-barrier repair: Ancient compounds now backed by modern science. Am J Clin Dermatol. 2018 Feb;19(1):103–17.
28. Darmstadt GL, Mao-Qiang M, Chi E, Saha SK, Ziboh VA, Black RE, Santosham M, Elias PM. Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries. Acta Paediatr. 2002;91(5):546–54.
29. Cooke A, Cork MJ, Victor S, Campbell M, Danby S, Chittock J, Lavender T. Olive Oil, Sunflower Oil or no Oil for Baby Dry Skin or Massage: A pilot, assessor-blinded, randomized controlled trial (the oil in baby skincare [OBSeRvE] Study). Acta Derm Venereol. 2016 Mar;96(3):323–30.
30. Poljsak N, Kočevar Glavač N. Dermal effects of unsaponifiable compounds: The overlooked perspective of vegetable butters and oils. J Cosmet Sci. 2021;72:215–28.
31. Otlewska A, Baran W, Batycka-Baran A. Adverse events related to topical drug treatments for acne vulgaris. Expert Opin Drug Saf. 2020 Apr;19(4):513–21.
32. Azimi H, Fallah-Tafti M, Khakshur AA, Abdollahi M. A review of phytotherapy of acne vulgaris: Perspective of new pharmacological treatments. Fitoterapia. 2012 Dec 1;83(8):1306–17.
33. Fisk WA, Lev-Tov HA, Sivamani RK. Botanical and phytochemical therapy of acne: A systematic review. Phytother Res. 2014 Aug;28(8):1137–52.
34. Yadav N, Singh A, Chatterjee A, Belemkar S. Evaluation of efficacy and safety of Perfact face gel and Perfact face tablets in management of acne. J Clin Exp Dermatol Res. 2011, 2:118.

35. *Kim BY, Shin S. Antimicrobial and improvement effects of tea tree and lavender oils on acne lesions. J Converg Inf Technol. 2013;8(13):339–45.*
36. *Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Suh DH. Comparison of clinical and histological effects between Lactobacillus-fermented Chamaecyparis obtusa and tea tree oil for the treatment of acne: An eight-week double-blind randomized controlled split-face study. Dermatology. 2014 Nov 19;229(2):102–9.*
37. *Jung MK, Ha S, Son JA, Song JH, Houh Y, Cho E, Chun JH, Yoon SR, Yang Y, Bang SI, Kim M, Park HJ, Cho D. Polyphenon-60 displays a therapeutic effect on acne by suppression of TLR2 and IL-8 expression via down-regulating the ERK1/2 pathway. Arch Dermatol Res. 2012 Oct;304(8):655–63.*
38. *Mahmood T, Akhtar N, Khan BA, Khan HM, Saeed T. Outcomes of 3% green tea emulsion on skin sebum production in male volunteers. Bosn J Basic Med Sci. 2010 Aug;10(3):260–4.*
39. *Mahmood T, Akhtar N, Moldovan C. A comparison of the effects of topical green tea and lotus on facial sebum control in healthy humans. Hippokratia. 2013 Jan;17(1):64–7.*
40. *Nawrot J, Wilk-Jędrusik M, Nawrot S, Nawrot K, Wilk B, Dawid-Pać R, et al. Milky sap of greater celandine (Chelidonium majus L.) and anti-viral properties. Int J Environ Res Public Health. 2020 Feb 27;17(5):1540.*
41. *Royal Botanic Gardens, Kew, Plants of the World Online. Allium sativum L. [Internet]. Royal Botanic Gardens, Kew [cited 2021 Jun 7]. Available from: http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:528796-1*
42. *European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Allium sativum L., bulbus, 18 July 2017, EMA/HMPC/7685/2013 [Internet]. European Medicines Agency [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf*
43. *Kenawy S, Mohammed GF, Younes S, Elakhras AI. Evaluation of TNF-α serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by lipid garlic extract. Dermatol Ther. 2014 Sep-Oct;27(5):272–7.*
44. *Draelos ZD. Cosmeceuticals: What's real, what's not. Dermatol. Clin. 2019 Jan;37(1):107–15.*
45. *Ledwoń P, Errante F, Papini AM, Rovero P, Latajka R. Peptides as Active Ingredients: A Challenge for Cosmeceutical Industry. Chem Biodivers. 2021 Feb;18(2):e2000833.*
46. *Nguyen JK, Masub N, Jagdeo J. Bioactive ingredients in Korean cosmeceuticals: Trends and research evidence. J Cosmet Dermatol. 2020 Jul;19(7):1555–69.*
47. *Kočevar Glavač N. Pridobivanje in vrednotenje rastlinskih izvlečkov. Farm Vest. 2018;69(4):259–64.*
48. *Kramberger K, Kočevar Glavač N. Rastlinski izvlečki ekstrakcije s superkritičnimi tekočinami in njihova uporaba. Farm Vest. 2019;70(1):50–6.*
49. *Schoss K, Kočevar Glavač N. Ekstrakcija s subkritično vodo za pridobivanje rastlinskih ekstraktov. Farm Vest. 2021;72(3): 167–72.*
50. *Azmir J, Zaidul ISM, Rahman MM, Sharif KM, Mohamed A, Sahena F, et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. J Food Eng. 2013 Aug 1;117(4):426–36.*

SUHA KOŽA: VZROKI IN SIMPTOMI

DRY SKIN: CAUSES AND SYMPTOMS

AVTORICA / AUTHOR:
doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjam.gosenca.matjaz@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Suha koža oziroma kseroza je zelo pogosta težava, za katero je značilno pomanjkanje vode v roženi plasti. Čeprav je pogost simptom kožnih bolezni, kot sta atopični dermatitis in luskavica, je ključnega pomena razumevanje nastanka in razvoja suhe kože kot samostojnega stanja, še posebno upoštevaje dejstvo, da se s simptomi suhe kože v določenem življenjskem obdobju sreča vsak izmed nas. Razvoj novih tehnologij je omogočil razumevanje patofiziologije suhe kože kot okrnjene bariere na molekularni ravni. V prispevku so predstavljeni zunanji in notranji dejavniki, ki vodijo v nastanek suhe kože z značilno izraženo klinično sliko, skupaj z mehanizmi, vpletenimi v cikel suhe kože. Sočasno so v skrajšani obliki izpostavljeni tudi ključni aspekti nedavno na simptomih osnovanega pristopa, ki služi za orientacijo pri diagnosticiranju in negi suhe kože.

KLJUČNE BESEDE:
suha koža, kseroza, klinična slika, okrnjena barierna funkcija kože, cikel suhe kože

ABSTRACT

Dry skin or xerosis is a common skin condition that is attributed to lack of water in the stratum corneum. Although commonly related to skin diseases such as atopic dermatitis or psoriasis, it is of great importance to understand development and composition of dry skin when occurring as a condition itself seeing that at some stage of their lives, the majority of people will experience symptoms of dry skin. Due to new technologies, dry skin pathophysiology was evaluated at the molecular level, providing new insights in correlation of dry skin and impaired skin barrier function. In the following review, exogenous plus endogenous causes leading to clinical manifestation of dry skin are presented, being further upgraded with mechanism involved in dry skin cycle. Moreover, key factors of symptoms-based approach as a road map for diagnosis and treatment of dry skin, that was introduced recently, are briefly highlighted.

KEY WORDS:
dry skin, xerosis, clinical signs, impaired skin barrier function, dry skin cycle

1 UVOD

Suha koža oziroma kseroza (slednje izhaja iz grščine, kjer »xero« pomeni »suho« in »osis« »bolezen«) je zelo pogosto stanje kože, za katerega je značilno pomanjkanje lipidov in/ali naravnega vlažilnega faktorja v koži, natančneje v njeni najbolj zunanji roženi plasti. Pomembno je razlikovati med suho kožo kot specifičnim stanjem kože in suho kožo kot značilnim in običajnim simptomom številnih kožnih bolezni s sicer specifično etiologijo, kot so atopični dermatitis, različne oblike luskavice in ihtioze, iritativni kontaktni dermatitis idr. Kot pridružen simptom omenjenih bolezni je pogosto spregledana, čeprav sta zgodnje prepoznavanje ter ustrezna nega in/ali zdravljenje ključnega pomena. Suha koža je namreč zaradi okrnjene kožne bariere zelo dovzetna za vpliv zunanjih škodljivih dejavnikov ali vdor mikroorganizmov, alergenov, iritantov, kar lahko še pospeši razvoj različnih tipov dermatoz (na primer atopičnega/kontaktnega/seboreičnega dermatitisa, luskavice), v primeru starostnikov s pridruženimi boleznimi pa celo vodi v nastanek razjed (1, 2).

ALI STE VEDELI?

- Suha koža je zelo razširjeno dermatološko stanje, za katerim v Nemčiji, kot visoko razviti državi Evropske unije, trpi kar 10 milijonov prebivalcev.
- Da se glicerol že več kot 200 let uporablja kot sestavina vlažilnih izdelkov za nego suhe kože? Upravičenost njegove uporabe podpirajo tudi najnovejša znanstvena dognanja.
- Da je panel strokovnjakov pred kratkim oblikoval »Xerosimeter®«, ki nam je v pomoč pri diagnosticiranju stanja suhe kože ter izbiri in spremljanju učinkovitosti vlažilnih negovalnih izdelkov?

2 KLINIČNA SLIKA SUHE KOŽE

Suha koža je groba, hrapava in napeta, z vidnimi suhimi belimi luskami. Je brez sijaja ali celo z zamolklim sivkastim odtenkom, zelo pogosto jo spremlja srbež, ki lahko meji že na bolečino. V odvisnosti od resnosti stanja in predela telesa lahko nastanejo razpoke. Pojavi se lahko tudi eritem oziroma pordela koža, zlasti v primeru atopičnega dermatitisa in luskavice. Klinični znaki suhe kože (slika 1) zelo zmanjšajo kakovost življenja, še posebno v primeru srbeža, kjer s praskanjem povzročimo dodatne mehanske poškodbe ter povečamo možnost okužbe kože (2, 3).

Suha koža se lahko pojavi na kateremkoli predelu telesa, največkrat pa so prizadeta mesta, ki niso zaščitena z oblačili ali so izpostavljena večjim mehanskim obremenitvam. Takšen primer je koža obraza in pregibov (členki, komolci) ter področja z nizko gostoto žlez lojnic, kot v primeru goleni, podlahti, rok in stopal. Zlasti na področju stopal, ki so tudi mehansko zelo obremenjena, ter področjih z nizko gostoto ali odsotnostjo žlez lojnic (ustnice) lahko nastanejo globoke razpoke ali regade, ki bolijo in zakrvavijo, možnost okužbe je večja (2).

2.1 VZROKI ZA NASTANEK SUHE KOŽE

Vzroki za nastanek so neločljivo povezani z mehanizmi nastanka suhe kože, kot je opisano v nadaljevanju prispevka (poglavje 3.2). Dejstvo, da koža predstavlja glavno bariero med notranjostjo telesa in zunanjo okolico, nakazuje, da je izpostavljena tako zunanjim kot notranjim dejavnikom, vpliv enega ali preplet več dejavnikov pa se lahko odraža v stanju suhe kože.

Zunanji dejavniki, med katere uvrščamo neugodne podnebne dejavnike, neustrezno nego kože ter poklicno izpostavljenost specifičnim dražečim snovem, neposredno poslabšujejo barierno funkcijo kože, kar privede do razvoja suhe kože. Znaki suhe kože se lahko pojavijo ali postanejo izrazitejši predvsem v zimskem času, za katerega so značilne nižje zunanje temperature in nizka relativna vlaga ob sočasni izpostavljenosti suhemu ogrevanemu zraku v notranjih prostorih, medtem ko je prekomerna izpostavitev (ultravijoličnim) sončnim žarkom bolj problematična v poletnem času. (Pre)pogosto umivanje ali dolge, vroče kopeli in prhe, še posebno ob sočasni uporabi agresivnih, bazičnih izdelkov za čiščenje, odstranjujejo lipide rožene plasti, ki so ključni element zdrave kožne bariere, povzročijo pa lahko tudi denaturacijo proteinov in spirajo sestavine naravnega vlažilnega dejavnika iz kože. Problem je zlasti izrazit v primeru rok, ki jih najpogosteje umivamo oziroma so vključene v vsako umivanje. Enako velja za



Slika 1: Značilni klinični znaki kseroze; prirejeno po (4).
Figure 1: Typical clinical symptoms of xerosis; adapted from (4).

poklicna tveganja zaradi konstantne izpostavljenosti neugodnim vremenskim pogojem (npr. kmetovalci) ali različnim iritantom (negovalci, medicinske sestre, frizerji, mehaniki ...). Tako na primer v Nemčiji vsak tretji zaposleni v starostnem obdobju med 16 in 70 let razvije suho kožo zaradi poklicne izpostavljenosti (4). Splošni preventivni ukrepi zajemajo izogibanje zunanjim dejavnikom v največji možni meri, kar lahko dosežemo s kratkotrajnim tuširanjem z mlačno vodo, uporabo blagih kozmetičnih izdelkov za čiščenje in nego, nošenjem ohlapnejših oblačil iz naravnih materialov (z izjemo volne, ki povzroča draženje), predvsem pa z vzdrževanjem ustrezne relativne vlage v notranjih ogrevanih prostorih (1, 2, 4).

Notranji dejavniki so izrazito raznoliki in sistematično prikazani v preglednici 1.

Tveganje za pojav suhe kože je povečano pri kožnih boleznih, oziroma je tipičen pridružen simptom različnih oblik dermatitisa, luskavice in ihtioze (2). Znaki suhe kože so pogosti tudi v primeru presnovnih bolezni. Tako je pri bolnikih s sladkorno boleznijo zaradi mikroangiopatije spekter težav s kožo izredno širok in pereč ter zahteva posebno zdravstveno obravnavo. Čeprav suha koža ni primarna težava sladkornih bolnikov, je zelo pogosta. Zahteva ustrezno pozornost in skrb, saj lahko vodi v resnejše zaplete, kot so kožne razjede ali celo diabetično stopalo. Prizadene velik delež bolnikov, po nekaterih raziskavah od 20 % pa tudi do 70 %, ne glede na tip sladkorne bolezni. Čeprav načeloma barierna funkcija ni okrnjena, je značilno zmanjšana hidratacija rožene plasti in delovanje žlez lojnic in znojnic.

Preglednica 1: Notranji dejavniki (kožne, presnovne, psihiatrične bolezni, prehrana, zdravila), ki vplivajo na pojav suhe kože (4).
Table 1: Endogenous causes (dermatological, internal and psychiatric diseases, diet, drugs) associated with xerosis (4).

Kategorija	Primeri bolezni/sprožilcev
Bolezni kože	
Vnetne kožne motnje	atopijski dermatitis, alergijski kontaktni ekcem, iritantni kontaktni dermatitis, dishidrotični ekcem, numularni ekcem, kožni neželeni učinki zdravil, psoriaza, seboroični dermatitis, perioralni dermatitis
Genodermatoze	ihtioze
Nalezljive dermatoze (kronična stopnja)	glivične in bakterijske okužbe, pedikuloza, garje
Neoplazme	kožni limfom (npr. fungoidna mikoza)
Presnove bolezni	
Endokrine in metabolne motnje	kronična ledvična bolezen, diabetes mellitus, hepatopatije (npr. primarni biliarni holangitis, primarni sklerozantni holangitis, z zdravili inducirana holestaza, ekstrahepatična holestaza), hiperparatiroidizem, hipotiroidizem, malabsorpcija
Vnetne bolezni	diareje, helminti, virus hepatitisa B in C, virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV)
Hormonske spremembe	menopavza, andropavza, nosečnost
Hematološke in limfoproliferativne bolezni	mieloproliferativne motnje (npr. policitemija vera, esencialna trombocitoza), Hodgkinova bolezen, ne-Hodgkinov limfom, multipli mielom
Psihiatrični vzroki	
Obsesivno-kompulzivne motnje	obsesivno čiščenje/umivanje kože
Motnje prehranjevanja	anoreksija
Zasvojenosti	zloraba alkohola in drog
Prehranski vzroki	
Dehidracija	nezadosten vnos tekočine, pretirano znojenje
Podhranjenost	hipovitaminoza (pomanjkanje vitamina D, vitamina A, niacina), pomanjkanje cinka ali železa
Z zdravili povezani vzroki	
Zdravila (izključujoč eritem)	retinoidi, dermalni kortikosteroidi (dolgotrajna uporaba), diuretiki, zdravila za zniževanje lipidov, kalcijevi antagonisti, zaviralci receptorjev beta, antirevmatična zdravila, kontraceptivi/antiandrogeni, radiacijski dermatitis (po radioterapiji), imunomodulatorji (potencialno)

Okrnjen je proces luščenja kože, lahko tudi v odsotnosti vidnih kliničnih znakov (5). Prav tako za suho kožo, predvsem na nogah in podlahteh, trpi kar 50–85 % bolnikov na dializi. Za bolnike s kronično ledvično boleznijo je značilno zmanjšano število žlez znojnic in okrnjeno delovanje žlez lojnic (6).

Suha koža je pogost neželen učinek številnih zdravil, na primer derivatov vitamina A, ki pospešijo proliferacijo in vodijo v nastanek manjših korneocitov (4), ali diuretikov zaradi povečanega izločanja vode iz telesa. Slednji še dodatno poslabšajo stanje suhe kože v primeru bolnikov s kronično ledvično boleznijo (6).

Koža je izrazito podvržena intrinzičnemu staranju kot neizogibnemu naravnemu procesu, kar se odraža v strukturnih in funkcijskih spremembah kožne bariere po 60. letu starosti, in s tem večjo dovzetnostjo za pojav suhe kože. S starostjo se značilno zmanjša količina lipidov, spremeni se tudi njihova sestava. Zaradi manjše sinteze filagrina se zmanjša količina naravnega vlažilnega dejavnika, kar se odraža v manjši sposobnosti vezave vode v roženi plasti. Ob hkratni znižani aktivnosti celic povrhnjice in počasnejši deskvamaciji izkazuje starejša koža vse značilnosti suhe kože. Vse te spremembe so še potencirane zaradi ekstrinzičnega staranja zaradi izpostavljenosti ultravijolični svetlobi, cigaretnemu dimu in onesnaženemu zraku (7, 8). Kseroza se pojavlja pri 30 %, po nekaterih podatkih pa celo pri 85 % starejše populacije (3). Glede na raziskavo iz leta 2017 ima pravzaprav vsak (99,1 %) starejši oskrbovani posameznik s povprečno starostjo 83,6 let znake suhe kože (9).

Zaradi okrnjene barierne funkcije je suha koža tudi najpogostejši vzrok srbeža, ki nastopi kot posledica draženja kožnih živčnih vlaken. Ta izredno moteč kožni pojav je zelo razširjen pri starejših od 65 let, prizadene do dve tretjini starejših, in v hudih primerih značilno poslabša kakovost življenja zaradi z njim povezane nespečnosti ali celo klinične depresije (3).

Na drugi strani starostne lestvice pa velja, da je struktura rožene plasti vzpostavljena že med 30. in 37. tednom gestacijske starosti, vendar se dokončno razvije v obdobju 12-ih mesecev po rojstvu. Pri dojenčkih oziroma otrocih do drugega leta starosti sta tako povrhnjica kot rožena plast tanjši, korneociti manjši, hitrost proliferacije pa višja. Zaradi nekoliko višjega pH na površini kože zlasti v prvih tednih po rojstvu, je aktivnost proteolitičnih encimov povečana, zaradi česar je proces luščenje hitrejši. Hidratacija kože pri novorojenčkih je sicer visoka, nato pa pada do okvirno 12 tedna, kar korelira z nižjo vsebnostjo sestavin naravnega vlažilnega dejavnika in medceličnih lipidov (8).

Medtem ko je prevalenca atopičnega dermatitisa dobro raziskana, pa manjkajo raziskave, ki bi proučevale suho kožo kot samostojno stanje. Kljub temu je prevalenca suhe kože pri otrocih v Nemčiji ocenjena na 15–20 %, predvsem v starosti do dveh let (4).

3 RAZUMEVANJE SUHE KOŽE NA MOLEKULARNEM NIVOJU

Temeljne raziskave in razprave na področju suhe kože so bile objavljene četrt stoletja nazaj (10, 11). Od takrat je bil narejen znaten napredek, ki je sovpadal z razvojem inovativnih metod in pristopov, kar je omogočilo izčrpen vpogled v patofiziologije suhe kože na molekularnem nivoju. Za razumevanje nastanka in razvoja suhe kože je tako nujno razumevanje rožene plasti kot kožne bariere.

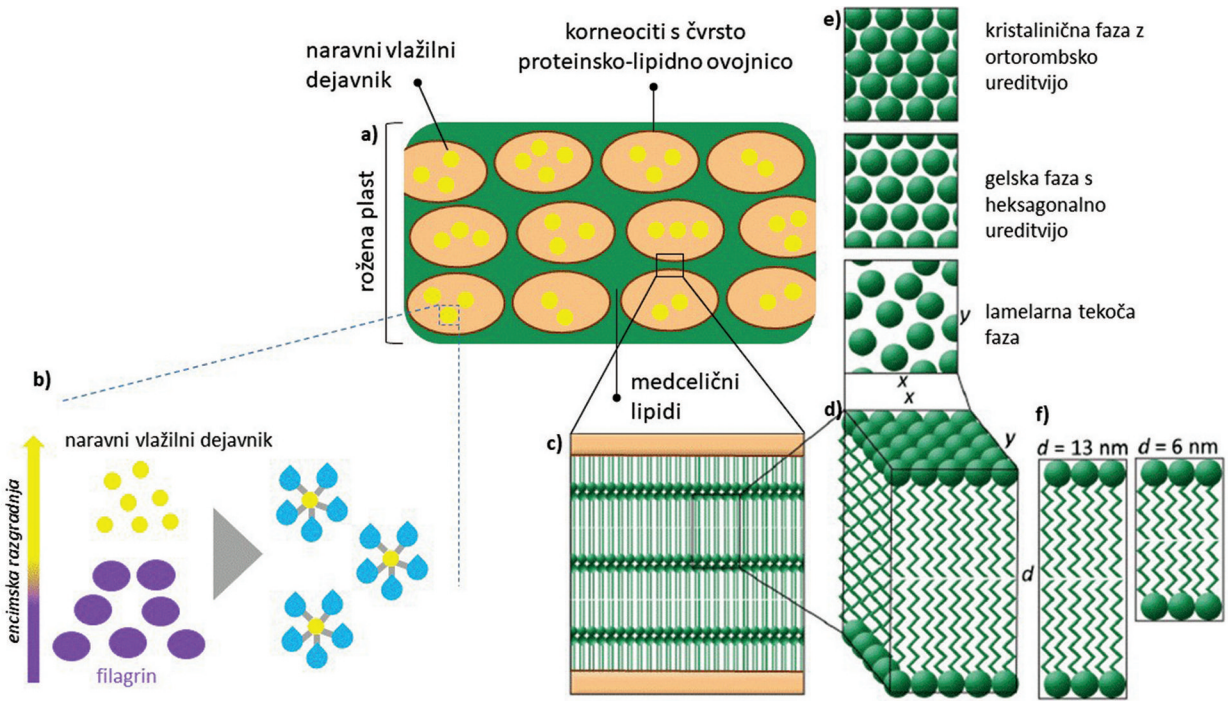
3.1 NORMALNO HIDRATIRANA, ZDRAVA KOŽA – KOŽNA BARIERA V HOMEOSTAZI

Rožena plast je izrazito tanka, njena debelina znaša v povprečju 10–50 µm, pa vendarle celotna barierna funkcija kože in s tem pravzaprav naš obstoj kot individuma, temelji na njej. Koža sicer ni neprepustna bariera, saj v fiziološkem procesu transepidermalne izgube vode dnevno izgubimo med 10 in 20 g vode/m^2 kože/h, kar za povprečno odraslo osebo predstavlja 400–800 g izgubljene vode na dan. Ustrezne barierne lastnosti rožene plasti zagotavljajo optimalno vsebnost vode, ki zagotavlja ustrezno teksturo in voljnost rožene plasti. Za roženo plast je značilna nizka vsebnost vode. Le-ta znaša od 10 do 20 % oziroma v povprečju do 13 %, kar predstavlja optimalno vsebnost vlage v zdravi, normalno hidratirani koži. Slednja je bistvena tudi za normalno aktivnost encimov, ki so vključeni tako v proces dozorevanja oziroma diferenciacije keratinocitov kot deskvamacije oziroma luščenja odmrlih celic rožene plasti. Pri zdravi, normalno hidratirani koži se s površine neopazno luščijo posamezne celice, deskvamacija pa je uravnotežena s proliferacijsko aktivnostjo celic bazalne plasti (1, 12).

Voda v roženi plasti se nahaja v korneocitih, vezana na sestavine naravnega vlažilnega dejavnika, ki predstavlja mešanico nizkomolekularnih higroskopnih spojin, ki nastanejo z razgradnjo filagrina. Filagrin je poleg keratina drugi najpomembnejši strukturni protein kože, ki z omreženjem ke-

ratinskih niti v spodnjih plasteh daje čvrstost in strukturo roženi plasti, v višjih predelih pa njegova encimska razgradnja do sestavin naravnega vlažilnega dejavnika zagotavlja ustrezno navlaženost rožene plasti. Higroskopne aminokisline (L-histidin, L-glutamin in L-arginin) in osmozno aktivne sestavine (urokanska in pirolidonkarboksilna kislina, aminokislini L-citrulin in L-ornitin), ki nastanejo z nadaljnjim deaminiranjem, ostanejo znotraj korneocitov in predstavljajo 7 do 12 % naravnega vlažilnega dejavnika. Sestavine naravnega vlažilnega dejavnika tvorijo še druge aminokisline (L-glicin, L-serin, L-alanin ...) in njihove soli ter številne higroskopne molekule, med katerimi prevladujejo sečnina, glicerol, laktati in elektroliti. Pretvorba filagrina je sicer fino regulirana s količino vode tako znotraj rožene plasti, kjer je sprožilec za pretvorbo filagrina nižja vsebnost vode v zgornjih predelih rožene plasti, kot v zunanjem okolju, kjer ustrezna visoka relativna vlažnost (ali okluzija kože) prav tako botruje k nastanku naravnega vlažilnega faktorja v višjih plasteh. Nasprotno je suh zrak močan signal za pretvorbo že v nižjih plasteh rožene plasti (1, 13).

Strukturni elementi rožene plasti, ki prispevajo k optimalni hidrataciji kože, so shematsko predstavljeni na sliki 2. Sposobnost korneocitov, da vežejo vodo, je torej v prvi vrsti odvisna od sestavin naravnega vlažilnega dejavnika. Nadalje je pomemben doprinos čvrste proteinsko-lipidne ovojnice, ki povezuje korneocite in je tisočkrat manj propustna v primerjavi s fosfolipidno celično membrano. Korneocite z zunanje strani obdajajo medcelični lipidi (ceramidi, holesterol in proste maščobne kisline), ki s svojo strukturno urejenostjo na molekularnem nivoju v odvisnosti od raz-



Slika 2: Shematski prikaz strukturnih elementov rožene plasti, pomembnih z vidika hidratacije: a) korneociti, obdani s proteinsko-lipidno ovojnico in medceličnimi lipidi, b) razgradnja filagrina do higroskopnih spojin, ki vežejo vodo znotraj korneocitov, c) ureditev medceličnih lipidov v lamelarne faze, d) natančen prikaz strukture lamelarne faze, e) dodatna ureditev molekul znotraj posamezne lamelarne faze v kristalinično fazo s strnjeno ortorombsko ureditvijo, manj urejeno gelsko fazo s heksagonalno ureditvijo ali neurejeno lamelarno tekočo fazo (pogled od zgoraj), f) lamelarni fazi lipidov se ponavljata v določeni razdalji. V razmiku 6 nm se ponavlja faza kratke periode, v razmiku 13 nm pa faza dolge periode. Prirejeno po (14).

Figure 2: Schematic representation of stratum corneum structural features, involved in skin hydration: a) corneocytes surrounded by protein-lipid envelope and embedded in the lipid matrix, b) filaggrin breakdown to hygroscopic compounds that bind water within corneocytes, c) intercellular lipids organized in lamellae, d) detailed representation of lipid lamellae, e) perpendicular to the lamellae, the lipids are organized in a lateral packaging, being either very dense orthorhombic, less dense hexagonal, or disordered liquid (top view), f) the lipid lamellae are stacked on top of each other with a repeat distance of either 13 nm (long periodicity phase) or 6 nm (short periodicity phase). Adapted from (14).

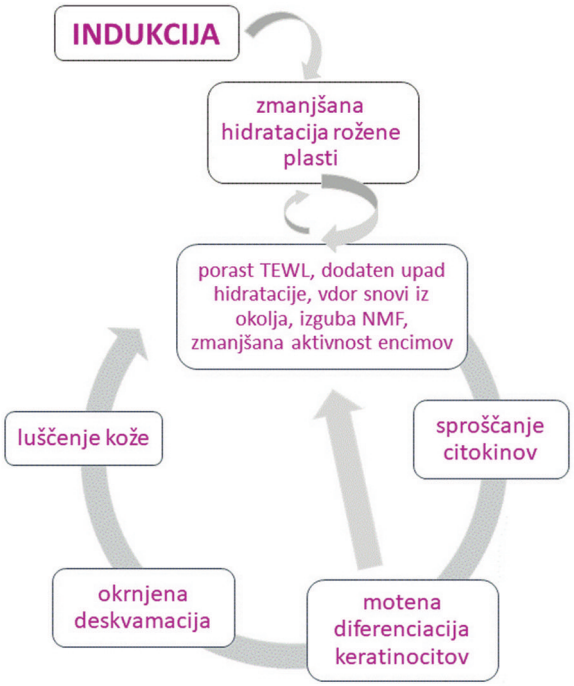
merja med njimi ter kemijske zgradbe zlasti ceramidov, ključno prispevajo k zadrževanju naravnega vlažilnega dejavnika znotraj korneocitov. Tako lamelarne faze dolge periode (13 nm) z ortorombsko ureditvijo izkazujejo najbolj strnjeno strukturo in s tem najboljše barierne lastnosti za prehod vode. V procesu deskvamacije ti lipidi pridejo na površino kože, kjer skupaj z lipidi sebuma in hidrofilnimi sestavinami znoja tvorijo kisel hidro-lipidni zaščitni plašč na površini kože, ki še dodatno vzdržuje homeostazo vode (1, 13).

3.2 SUHA KOŽA – OKRNJENA KOŽNA BARIERA

Za vzdrževanje kožne bariere z vidika ustrezne navlaženosti rožene plasti je ključnega pomena homeostaza med soodvisnimi procesi tvorbe naravnega vlažilnega dejavnika, medceličnih lipidov, proliferacije in diferenciacije keratinocitov ter končno njihove deskvamacije.

Zunanji dejavniki vplivajo na hidratacijo kože v prvi vrsti kratkoročno. Vsebnost vode v roženi plasti je namreč v dinamičnem ravnovesju z visokim deležem vode v živih plasteh kože in notranjosti telesa ter variabilno relativno vlažnostjo zunanjega okolja. Tako na primer krajša izpostavljenost mrzlemu, suhemu zraku vodi v izgubo vode iz rožene plasti zaradi velikega gradienta vode med notranjostjo telesa in zunanjim okoljem. Zaradi upada vsebnosti vode v roženi plasti se kratkoročno tudi zmanjša aktivnost encimov, vključenih v proces nastanka naravnega vlažilnega dejavnika in deskvamacije. Posledica dolgotrajnejše in predvsem ponavljajoče se izpostavitve neugodnim zunanjim dejavnikom je kronično okrnjena barierna funkcija kože. Slednja prej kot slej vodi v t. i. *cikel suhe kože*, ki opisuje nastanek in vzdrževanje stanja suhe kože na nivoju mehanizmov njenega nastanka. Le-ti se medsebojno prepletajo, kar pojasnjuje poslabšanje stanja suhe kože po spirali navzdol. Zaradi soodvisnosti mehanizmov, vpletenih v nastanek suhe kože, je za prekinitev cikla potrebno sočasno delovati vsaj na enem, še bolje pa na več nivojih (15).

Ko vsebnost vode v roženi plasti pade pod 10 % (pod vplivom zunanjih in/ali notranjih dejavnikov kot je opisano v poglavju 2.1), se izrazijo prvi klinični znaki suhe kože. To je hkrati tudi začetni signal, da se zažene cikel suhe kože, ki mu sledi zaporedje dogodkov, predstavljenih na sliki 3. Značilno se poveča transepidermalna izguba vode in zmanjša hidratacija rožene plasti, kar privede do kliničnih znakov suhe kože. Na tej stopnji je zaradi prepletenosti procesov nemogoče nedvoumno določiti, kaj je primaren vzrok suhe kože: zmanjšana hidratacija rožene plasti ali poškodba kožne bariere. Okrnjeni encimski procesi zaradi prenizke vsebnosti vode se odražajo v kopičenju delno odluščenih korneocitov. Robovi korneocitov se zavihajo in korneociti se med seboj povežejo v skupke, ki dajejo videz luskaste kože, enega najbolj razpoznavnih in prvih znakov suhe kože. Zaradi vnetno pogojene hiperproliferacije keratinocitov in posledično njihove motene diferenciacije začnejo nastajati manjši, krhki korneociti z manj kvalitetno ovojnico. Prizadet proces dozorevanja keratinocitov skupaj z okrnjeno deskvamacijo končno vodi v nastanek zadebeljene, poroženele rožene plati kot tipičnega znaka (zelo) suhe kože (15). Za okrnjeno bariero je značilna tudi spremenjena kvali- in kvantitativna sestava lipidov. Celokupno manjša količina lipidov, predvsem pa nekaterih ključnih ceramidov, se odraža v okrnjeni barierni funkciji zaradi urejanja medceličnih lipidov v manj strnjeno heksagonalno strukturo. Pomanjkanje lipidov je značilno zlasti za suho kožo, ki se pojavlja pozimi (t. i. zimska kseroza) ter pri starejši populaciji (2, 16).



Slika 3: Shematski prikaz ključnih dogodkov, vpletenih v cikel suhe kože; NMF – naravni vlažilni dejavnik, TEWL – transepidermalna izguba vode. Prirejeno po (15).

Figure 3: Schematic representation of pivotal events within the dry skin cycle; NMF – natural moisturizing factor, TEWL – transepidermal water loss. Adapted from (15).

Mutacije v genih za profilagrin in za encime, ki sodelujejo pri njegovi razgradnji, vodijo v okrnjeno kožno bariero. Zaradi napak v sintezi filagrina in posledično naravnega vlažilnega dejavnika, pride do povečanja pH in transepidermalne izgube vode. Mutacije v genu za profilagrin so tako značilno povezane s pojavom suhe kože, kar je raziskano predvsem pri bolnikih z atopičnim dermatitisom in ihtiozo (17, 18).

V okviru več študij je bilo potrjeno, da mutacije v genu za akvaporin-3, ki je najbolj razširjen vodni kanalček v celičnih membranah, pomembno vplivajo na hidratacijo rožene plasti (19). Izražanje gena za akvaporin-3 se značilno zmanjša s starostjo (20) ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo (19). Akvaporin-3 služi poleg transporta vode tudi za transport glicerola, ki je ključna sestavina naravnega vlažilnega dejavnika v korneocitih. Glicerol nastane z encimsko razgradnjo lipidov sebuma na površini kože. Manjše izločanje sebuma (bodisi zaradi manjšega števila žlez lojnic na določenih predelih telesa bodisi zaradi hipoplazije žlez lojnic kot posledice raznih bolezni) tako vodi v manjšo količino glicerola in posledično nižjo hidratacijo kože. Miši s hipolazijo žlez lojnic ali odsotnostjo akvaporinov-3 so imele izražene znake suhe kože zaradi izrazito nizke vsebnosti glicerola v roženi plast. Stanje se je izboljšalo po dermalnem nanosu glicerola, kar potrjuje njegovo vlogo kot sestavine naravnega vlažilnega dejavnika in istočasno vpletenost akvaporinov-3 v vzdrževanje ustrezne hidratacije rožene plasti (21, 22).

V zadnjih letih se je potrdilo, da površina kože predstavlja dom mnogim mikroorganizmom, ki sodelujejo pri vzdrževanju barierne funkcije kože. Ti mikroorganizmi tvorijo mikrobioto kože, ki pomembno vpliva na stanje in teksturo kože ter posledično na pojav različnih kožnih stanj ali obolenj. Mikrobiota kože sicer vpliva na sestavo lipidov na površini kože, ki tudi prispevajo k ustrezni hidrataciji kože, vendar njena neposredna vpletenost v stanje suhe kože za razliko od atopičnega dermatitisa, luskavice ali aken še ni ustrezno raziskana (4).

3.2.1 Razumevanje suhe kože kot izhodišče za diagnosticiranje in nego

Na podlagi aktualnih znanstvenih dognanj, vezanih izključno na stanje suhe kože oziroma kseroze, je panel strokovnjakov predlagal nov diagnostični pristop ter osnoval »Xerosimeter®«, ki se uporablja za oceno resnosti stanja ter kliničnega poteka kseroze pri pacientih. »Xerosimeter®« upošteva:

i) površino ter specifičnost prizadetega mesta (lasišče, veke, ustnice, genitalni predeli),
ii) objektivne znake, in sicer luščenje, razpoke/regade ter eritem (na skali od 0 (odsotnost znakov) do 4 (močno izraženi)) ter
iii) subjektivno zaznavo srbeža (na skali od 0 (odsotnost) do 10 (izrazit srbež)).

Na podlagi prizadete površine telesa podaja količino izdelka, potrebnega za enkraten nanos, ter oceno količine za mesečno terapijo pri enkratnem dnevnem nanosu (4). Optimalna vlažilna nega suhe kože mora v največji možni meri nadomeščati manjkajoče sestavine kožne bariere za obnovo njene funkcije. Na nivoju formulacije je pomembno, da v podlago sočasno vključimo humektante, ki vežejo vodo v roženi plasti kože, in emoliente, ki nadomeščajo manjkajoče medcelične lipide in podobno kot okluzivi na površini kože tvorijo lipiden film, ki preprečuje prekomerno izhlapevanje vode. V splošnem velja, da bolj suha koža zahteva bolj lipofilno podlago, kombinacija vlažil, ki delujejo po različnih mehanizmih, pa najbolj učinkovito zadrži vodo v roženi plasti in prekine cikel suhe kože (4, 23). Tovrstne izdelke najdemo na tržišču pod imenom »emolient plus«. Medtem ko je učinkovitost ceramidov za izboljšanje stanja suhe kože nesporna, pa je potrebna določena previdnost pri uporabi rastlinskih oljih z visokim deležem oleinske kisline (na primer olivno in mandljevo olje), saj podatki študij nakazujejo, da poslabšajo stanje suhe kože, njihova uporaba pa je zlasti problematična pri otrocih (24, 25). Izbira (kozmetično) aktivnih sestavin je odvisna tudi od izraženih znakov suhe kože. Za nego kože, ki se lušči, poka in srbi, se že desetletja uporablja sečnina, ki skupaj z glicerolom predstavlja zlati standard vlažilne nege kože. Tako "Xerosimeter®" omogoča prilagoditev izbire nege ali zdravljena ter klinično oceno poteka stanja.

4 SKLEP

V vsakodnevni klinični praksi se dermatologi, zdravniki splošne medicine, internisti, zdravstveno osebje v okviru dela s starostniki ter farmacevti pogosto srečujejo s stanjem suhe kože. Problem suhe kože je večplasten, v vsakem primeru pa v odvisnosti od resnosti stanja ter pridruženih bolezni in/ali starosti zmanjša kvaliteto življenja. Zato zahteva specifično obravnavo, čeprav je v klinični praksi pogosto spregledano in podcenjeno stanje. Razumevanje strukture in (pato)fiziologije kože predstavlja pomemben doprinos na raziskovalnem nivoju, hkrati pa se zrcali v po-

sodobljenih smernicah za obravnavo pacientov ter daje možnost za vrednotenje učinkov specifične nege in/ali terapije. Nujnost nadaljnjih znanstvenih raziskav je utemeljena s ciljem hitre, učinkovite obravnave in pacientu prilagojene nege oziroma terapije, da se cikel suhe kože prekine ali čim manjkrat zavrti.

5 LITERATURA

1. *Barco D, Giménez-Arnau A. Xerosis: a Dysfunction of the Epidermal Barrier. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2008 Nov; 99: 671–682.*
2. *Proksch E, Berardesca E, Misery L, Engblom J, Bouwstra J. Dry skin management: practical approach in light of latest research on skin structure and function. J Dermatolog Treat. 2020 Nov; 31: 716–722.*
3. *Garibyan L, Chiou AS, Elmariah SB. Advanced Aging Skin and Itch: Addressing an Unmet Need. Dermatol Ther. 2013 Mar-Apr; 26: 92–103.*
4. *Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis - a position paper. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Nov; 7: 3–33.*
5. *de Macedo GMC, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. Diabetol Metab Syndr. 2016 Aug;63:1-8.*
6. *Gagnon AL, Desai T. Dermatological diseases in patients with chronic kidney disease. J Nephropathol. 2013 Apr; 2: 104–109.*
7. *White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: Complexities of a common problem. Clin Dermatol. 2011 Jan-Feb; 29: 37–42.*
8. *Danby SG. Biological Variation in Skin Barrier Function: From A (Atopic Dermatitis) to X (Xerosis). Curr Probl Dermatol. 2016; 49: 47–60.*
9. *Hahnel E, Blume-Peytavi U, Trojahn C, Dobos G, Jahnke I, Kanti V, et al. Prevalence and associated factors of skin diseases in aged nursing home residents: a multicentre prevalence study. BMJ Open. 2017 Sep 24; 7(9): e018283.*
10. *Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA. Stratum corneum moisturization at the molecular level. J Invest Dermatol. 1994 Nov; 103(5): 731–741.*
11. *Rudikoff D. The effect of dryness on the skin. Clin Dermatol. 1998 Jan-Feb; 16: 99–107.*
12. *Rawlings AV, Matts PJ, Anderson CD, Roberts MS. Skin biology, xerosis, barrier repair and measurement. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms.2008; 5: 127–136.*
13. *Baumann L. Dry skin. In: Baumann L, Saghari S, Weisberg E, editors. Cosmetic Dermatology: principles and practice. 2nd ed.: McGraw Hill Companies, 2009, p. 83–93.*
14. *Berkers T, Visscher D, Gooris GS, Bouwstra JA. Degree of Skin Barrier Disruption Affects Lipid Organization in Regenerated Stratum Corneum. Acta Derm Venereol. 2018 Apr 16; 98(4): 421–427.*
15. *Rawlings AV, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. J Invest Dermatol. 2005 Jun; 124: 1099–1110.*
16. *Vyumvuhore R, Michael-Jubeli R, Verzeaux L, Boudier D, Le Guillou M, Bordes S, Libong D, Tfayli A, Manfait M, Closs B. Lipid organization in xerosis: the key of the problem? Int J Cosmet Sci. 2018 Dec; 40: 549–554.*
17. *McLean W.H.I. Filaggrin failure – from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. Br J Dermatol. 2016 Oct; 175: 4–7.*
18. *Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, Irwin McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci. 2009 May; 122: 1285–1294.*
19. *Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. Am J Physiol Cell Physiol. 2020 Jun 1; 318(6): C1144-C1153.*
20. *Ikarashi N, Kon R, Kaneko M, Mizukami N, Kusunoki Y, Sugiyama K. Relationship between Aging-Related Skin Dryness and Aquaporins. Int J Mol Sci. 2017 Jul 18; 18(7): 1559.*
21. *Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE, Wertz PW, Crumrine D, Sundberg JP, et al. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. J Invest Dermatol. 2003 May; 120(5): 728–737.*
22. *Hara M, Verkman AS. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jun 10; 100(12): 7360–7365.*
23. *Weber TM, Kausch M, Rippke F, Schoelermann AM, Filbry AW. Treatment of xerosis with a topical formulation containing glyceryl glucoside, natural moisturizing factors, and ceramide. J Clin Aesthet Dermatol. 2012 Aug; 5(8): 29–39.*
24. *Danby SG, AlEnezi T, Sultan A, Lavender T, Chittock J, Brown K, Cork MJ. Effect of olive and sunflower seed oil on the adult skin barrier: implications for neonatal skin care. Pediatr Dermatol. Jan-Feb 2013; 30(1): 42–50.*
25. *Karagounis TK, Gittler JK, Rotemberg V, Morel KD. Use of "natural" oils for moisturization: Review of olive, coconut, and sunflower seed oil. Pediatr Dermatol. 2019 Jan; 36(1): 9–15.*

REŠEVANJE TEŽAV S KOŽO V LEKARNI – NEGA ALI ZDRAVLJENJE

MANAGING SKIN CONDITIONS IN A COMMUNITY PHARMACY – CARE OR TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:
Mitja Čvan, mag. farm.

Lekarna Ljubljana,
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mitja.cvan@lekarna-lj.si

POVZETEK

Lekarniški farmacevti imajo pogosto vlogo prvih pregledovalcev kožnih težav pacientov. Nega kože je velikokrat priporočena kot podpora za povečanje učinkovitosti zdravljenja, zmanjšanje neželenih učinkov sistemskega in lokalnega zdravljenja in preprečevanje poslabšanj bolezni kože. Glavne naloge izdelkov za nego kože so čiščenje, vlaženje in zaščita pred soncem. Večinoma gre za kozmetične izdelke, ki so na voljo v različnih oblikah, kar omogoča personalizirano uporabo. Ko s kozmetičnimi izdelki ne zmoremo več obvladovati določenega stanja kože ali pa je vzrok za določeno stanje kože sistemska ali lokalna bolezen, se poslužujemo zdravljenja z zdravili.

KLJUČNE BESEDE:
koža, nega kože, kozmetika

ABSTRACT

Community Pharmacists often have the role of the initial screeners of patient's skin conditions. Skin care is often recommended in addition to a medical therapy to maximize its effectiveness, reduce adverse effects of systemic or localized treatment and to prevent a relapse of the disease. Main tasks of skin care products are cleansing, moisturizing and sun protection. They are mostly cosmetics, available in different forms, which enable personalized use. With worsening of the skin condition, or with emergence of local or systemic disease, cosmetics alone cannot alleviate the problem, thus medicinal treatment has to be initiated.

KEY WORDS:
skin, skin care, cosmetics

1 UVOD

Po svetu so bolezni kože ena izmed najpogostejših bolezni, ki prizadene od 30 do 70 odstotkov populacije. Po prevalenci so glivične bolezni kože in akne med desetimi najpogostejšimi boleznimi nasploh. Kljub velikemu vplivu na kakovost življenja posameznikov na nacionalni in svetovni ravni bolezni kože še vedno niso dobro naslovljene v smislu preventive ali zgodnjega odkrivanja (1).

Težave s kožo so prav tako med najpogostejšimi vzroki za obisk zdravnika in predstavljajo do četrtine vseh obiskov. Velika večina se odloči za samozdravljenje, zato je vloga farmacevtov pri zagotavljanju učinkovitega obvladovanja težav toliko večja. Opazovalne študije v lekarnah kažejo, da bolniki v slabi četrtini iščejo nasvete za blaženje simptomov kože (2).

Lekarniški farmacevti imajo pogosto vlogo prvih pregledovalcev kožnih težav. Ocenijo bolnikovo težavo in ga ob prepoznavi resnosti stanja napotijo zdravniku ali mu svetujejo z izbiro zdravila ali izdelka za nego. Glede na najnovejše smernice zdravljenja in nege dajejo nasvete bolnikom,

ki glede stanja še niso obiskali zdravnika. Farmacevti so pogosto tudi zadnji strokovni delavci, ki ob predpisu terapije izdajo zdravilo (3).

2 NEGA KOŽE

Kljub široki uporabi pojem »nega kože« ni točno definiran. Glede na različne vire pojem zajema čiščenje in negovanje v smislu vlaženja kože in njenega ohranjanja v dobrem stanju (4). Potrošniki nego kože povezujejo z redno dnevno rutino čiščenja in skrbi za dobro stanje kože in ugodja. Zdravstveni delavci pa nego kože povezujejo z obolelo kožo. Nega je pogosto priporočena kot podpora za povečanje učinkovitosti zdravljenja, zmanjšanje neželenih učinkov sistemskega ali lokalnega zdravljenja in preprečevanje poslabšanj bolezni kože. Izdelki za nego kože se uporabljajo za odstranjevanje umazanije, sebuma (loja), znoja, zmanjšanje neprijetnih simptomov (npr. srbečica, pekoč občutek), za povrnitev kože v normalno stanje (npr. suha koža), za krepitev ranljive kože, zaščito pred različnimi zunanjimi dejavniki in zagotavljanju prijetnega občutka na koži (6). Zavedati se moramo, da je večina izdelkov za nego kože na trgu registriranih kot kozmetika, za katere se sme uporabljati le navedbe o fizioloških učinkih na kožo, medtem ko ni dovoljeno navajati zdravilnih učinkov (4, 5).

V nadaljevanju si bomo pogledali tri najpomembnejše naloge izdelkov za nego kože.

2.1 ČIŠČENJE

Čiščenje kože je pomemben del dnevne rutine tako ob oboleli kot ob zdravi koži. Izdelki za čiščenje kože učinkovito odstranjujejo hidrofilne in lipofilne nečistoče, odmrle celice, sebum in umazanijo, prav tako pa odstranjujejo lipide, ki so pomembni za barierno funkcijo kože. Mila zaradi alkalnega pH, ki je običajno med 9 in 2, in anionskega naboja ob uporabi na koži zmanjšajo hidracijo in elastičnost kože. Danes se kot običajni izdelki za čiščenje kože uporabljajo sintetični detergenti (sindeti). Za razliko od mil imajo sindeti pH bližje naravnemu pH kože (5,5–7), kar zmanjša izpiranje lipidov iz kože in povzroča manj iritacij. Izdelkom za čiščenje kože z različnimi dodatki, kot so emolienti, maščobne kisline, ceramidi ipd., poskušamo kožo povrniti v prejšnje stanje, kar pa je zaradi kratkega stika teh snovi s kožo oteženo. Vsi izdelki za čiščenje kože so namreč namenjeni za kratkotrajno uporabo in jih je potrebno po predpisanem času temeljito izprati s kože. Na voljo so kot trda »mila« (angl. *bar*) ali tekočine. Za različne potrebe in tipe kože pa so bile razvite posebne oblike, kot so čistilno mleko, čistilna olja, micelarne vode in nepeneči izdelki za čiščenje (7).

2.2 VLAŽENJE

Vlažila so sestavine v kremah, losjonih, mazilih ter serumih, ki morajo uporabniku nuditi štiri osnovne funkcije navedene po padajoči pomembnosti: narediti kožo gladko in mehko, povečati hidracijo, izboljšati izgled in dostaviti morebitne aktivne sestavine na kožo. Vlažila ne hidrirajo kože neposredno (voda v produktih po aplikaciji izhlapi), ampak delujejo na osnovi različnih mehanizmov. Najpogosteje uporabljamo okluzive, emoliente in/ali humektante. Okluzija je najbolj pogost in najučinkovitejši mehanizem, kjer z uporabo npr. vazelina ali silikona (dimetikona) ustvarimo bariero, ki preprečuje izgubo vode iz kože. Humektanti so snovi, ki na in v koži iz epidermisa in dermisa ter zraka vežejo vodo. Med najbolj učinkovitimi je glicerol, pa tudi hialuronska kislina, sečnina, mlečna kislina, natrijev piroglutamat ... Ob vleku vode iz zraka lahko humektanti postanejo lepljivi, zato so običajno kombinirani z okluzivnimi vlažili. Za potrebe trga razvijajo oblike za različne predele telesa (8).

2.3 ZAŠČITA PRED SONCEM

Večkratna izpostavljenost soncu ima lahko kratkoročne in dolgoročne posledice za kožo. Kratkoročna izpostavljenost povzroči rdečino, ki ji pravimo sončna opeklina. Temu sledi aktivacija melanocitov, ki povečajo proizvodnjo melanina, kar povzroči porjavitev kože. Dolgoročna izpostavljenost soncu lahko vodi do fotostaranja kože in nastanka kožnih melanomskih in nemelanomskih rakov (9).

Kožo pred ultravijoličnim (UV) spektrom svetlobe, ki je najpomembnejši vzrok za poškodbo kože, ščitimo z uporabo kozmetičnih izdelkov za zaščito pred soncem, ki vsebujejo organske in/ali anorganske filtre. Organski filtri prvotno delujejo z absorbcijo UV-žarkov in jih pretvorbo v toploto, s čimer zmanjšajo škodljive učinke sevanja (10).

Anorganski UV-filtri imajo dobro sposobnost zaščite, manjšo toksičnost in boljšo kemično stabilnost kot organski UV-filtri. Delujejo na princip odboja in razpršitve sevanja, zato jim rečemo tudi fizikalni filtri. Z izboljšanjem tehnologije so proizvajalci delce uspeli zmanjšati na nivo nanodelcev, ki ne povzročajo spremembe izgleda kože, kot je to obi-

čajno pri klasičnih anorganskih filtrih (11). Zaradi možnosti inhalacije se uporaba nanodelcev v pršilu v Evropski uniji ne smatra kot varna (titanov dioksid je ob inhalaciji možen povzročitelj raka) (12). Čeprav so kozmetični izdelki za zaščito pred soncem z nanodelci varni za uporabo na zdravi koži, je bilo dokazano, da ob poškodovani in popraskani koži lahko prehajajo v krvni otok (11).

Zaščita pred soncem največkrat ni dovolj uspešna zaradi nanosa manjše količine izdelka na kožo kot je priporočeno. Razlog je lahko za uporabnika neprimeren izgled kože po nanosu na kožo, pa tudi sama cena izdelkov. V primeru nanosa polovične količine izdelka na površine se tako stopnja zaščite zmanjša kar za štirikrat (13).

Zaščita pred soncem naj bi poleg ugodnih učinkov imela tudi neugoden vpliv na sintezo vitamina D v koži. Dosedanje študije sicer kažejo, da ima uporaba izdelkov za zaščito pred soncem verjetno minimalen vpliv na koncentracijo vitamina D v telesu. V študijah je bil največkrat uporabljan faktor zaščite pred soncem SPF ~16, vemo pa, da se pa v novejšem času priporoča in uporablja višje faktorje zaščite (14).

3 IZDELKI ZA NEGO KOŽE

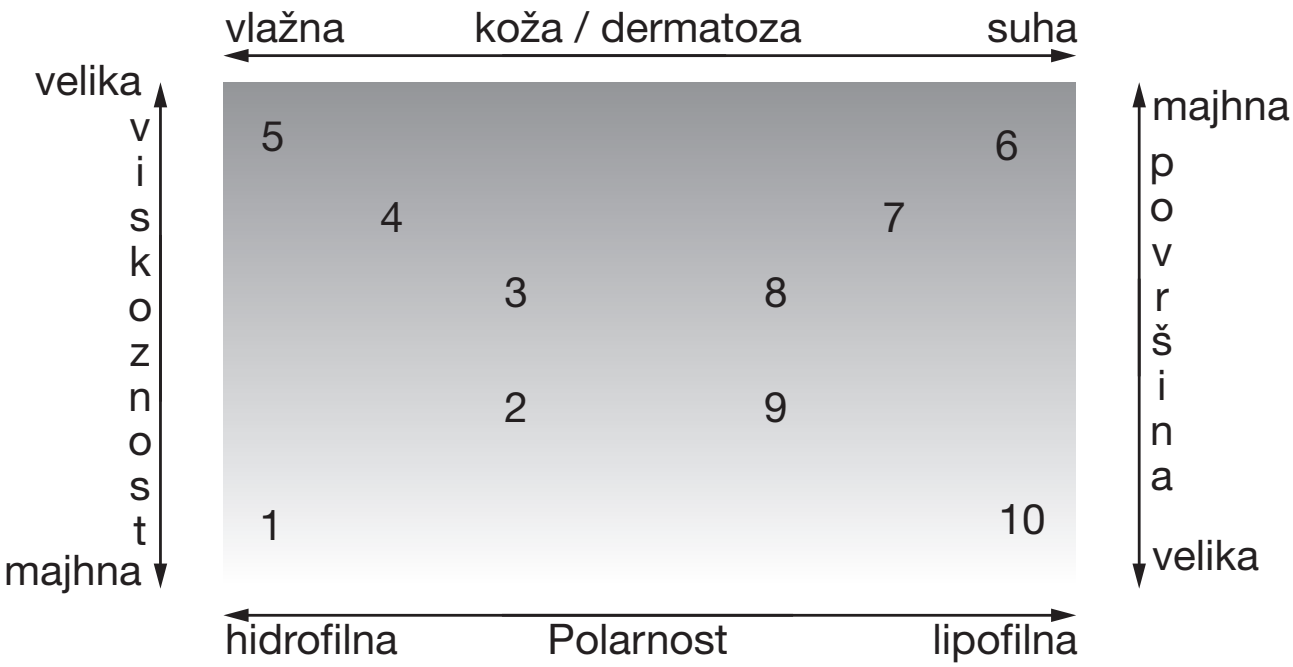
Za nego kože se uporabljajo izdelki, ki jih glede na zakonsko ureditev lahko uvrstimo v tri kategorije: zdravila, medicinske pripomočke ali kozmetiko. Medtem ko pri medicinskih pripomočkih izdelkom pripisujemo nek mehanični/fizikalni učinek in zdravilom farmakološki, imunološki ali metabolični učinek, ki se izkorišča za zdravljenje in/ali preventivo bolezni, pri kozmetiki ta navajanja niso dovoljena (5). Večinoma izdelki za nego kože spadajo v kategorijo kozmetike. Kozmetični izdelek zakonodaja opredeljuje kot katerokoli snov ali zmes, namenjeno stiku z zunanjimi deli človeškega telesa (povrhnjico, lasiščem, nohti, ustnicami ali zunanjimi spolnimi organi) ali z zobmi in sluznico ustne votline zaradi izključno ali predvsem njihovega čiščenja, odišavljenja, spreminjanja njihovega videza, njihovega varovanja, ohranjanja v dobrem stanju ali korekcije telesnega vonja (4). Kakovost kozmetičnih izdelkov se med izdelki zelo razlikuje, saj so zahteve za zagotavljanje njihove kakovosti veliko manjše kot za zdravila ali medicinske pripomočke (5).

Izdelki za nego kože so po sestavi lahko enofazni sistemi, kot so npr. mazila in geli, dvo- ali večfazni, kot so kreme in losjoni (6). Mazila so homogeni viskozni poltrdni produkti iz večinoma lipofilne osnove, običajno je to beli vazelin, ki ob aplikaciji na koži tvorijo okluzivno plast, ki se težko izpere s kože. Kreme so glede na izbran emulgator emulzije vode v olju (v/o) ali olja v vodi (o/v), so manj mastne in viskozne kot mazila, zaradi česar se tudi lažje nanašajo na kožo. Pacienti zaradi lažjega nanašanja in boljšega občutka na koži pogosto preferirajo kreme, ki pa so zaradi manjšega okluzivnega učinka manj vlažilne (15).

V praksi jasne ločnice med posameznimi podlagami ni. Buhse s sodelavci predlaga delitev podlag na tekoče in poltrdne glede na izgled in reološke lastnosti. Tekočine glede na različno disperzijo delcev deli na raztopine, suspenzije in losjone (emulzija). Poltrdne podlage deli glede na vsebnost vode oz. hlapnih snovi in ogljikovodikov, voskov ali polietilenglikolov. Če je vsebnost hlapnih snovi manjša od 20 %, delež ogljikovodikov v podlagi pa večja od 50 % govori o mazilih, v kolikor pa je vsebnost vode in hlapljivih snovi večja od 20 odstotkov, vsebnost ogljikovodikov pa je manjša od 50 odstotkov, pa govori o kremah. Če je vsebnost hlapnih snovi večja kot 50 odstotkov in je raztopina oz. koloidalna disperzija gelirana v tvorilcu gela govorimo o gelih. Ob disperziji 20–50 % trdnih delcev v poltrdni podlagi pa govorimo o pastah (16). Slika 1 shematično prikazuje uporabnost mazilnih podlag na različnih predelih in površini kože glede na njihove lastnosti.

Delovanje kozmetično aktivnih in zdravilih učinkovin, ki so vgrajene v te sisteme, je v veliki meri odvisno od sestave podlage in izbranega proizvodnega procesa (6, 19). Dober primer so dermalni kortikosteroidi, kjer lahko z izbiro različne podlage kortikosteroidu določimo relativno jakost delovanja. Mazila s kortikosteroidi imajo zaradi okluzivnega učinka praviloma večjo jakost delovanja kot npr. losjon. Tudi z uporabo enake podlage in učinkovine ter njene koncentracije se lahko relativna jakost delovanja med proizvodi različnih proizvajalcev še vedno razlikuje (17).

Na trgu je ogromno izdelkov za nego kože. Izbira je pogosto odvisna od podlage, kar pa je zaradi odsotnosti jasnega poimenovanja lahko oteženo. Pogosto ni razlikovanja med samim učinkom podlage (npr. vlažilo, emolient) in vrsto podlage (npr. krema, mazilo, losjon). Tudi termina "vlažilo" in "emolient" se pogosto uporabljata kot sinonima, čeprav gre za drugačna mehanizma delovanja. Oba ob uporabi mehčata kožo, vendar vlažilo vsebuje humektante, ki dodatno hidrirajo roženo plast kože, emolient pa ne (18).



Slika 1: Teoretična izbira primerne podlage glede na polarnost (spodnja X os) in viskoznost (leva y os). Hidrofilne podlage so bolj primerne za vlažne predele kože in lipofilne podlage so bolj primerne za suhe predele kože (zgornja x os). Podlage z majhno viskoznostjo so bolj primerne za velika področja na koži, medtem ko so podlage z veliko viskoznostjo primerne za manjše področje (desna y os). Podlage: (1) – vodna raztopina; (2) – hidrolosjon; (3) – o/v krema; (4) – hidrogel, hidrofilno mazilo; (5) – gel s prečno vezano hialuronsko kislino; (6) – stik (ang. lip stick); (7) – lipogel, lipofilno mazilo; (8) – v/o krema; (9) – lipolosjon; (10) – olje. Povzeto po Surber (19).

Figure 1: Theoretical choice of the right vehicle in relation to its polarity (bottom x axis) and viscosity (left y axis). Hydrophilic vehicles are better suited for moist skin areas, lipophilic vehicles are better for dry areas (upper x axis). Vehicles with lower viscosity are more suited for large skin areas, vehicles with higher viscosity are better for smaller parts (right y axis). Vehicles: (1) – water solution; (2) – hydrolotion; (3) – o/w cream; (4) – hydrogel, hydrophilic ointment; (5) – cross-linked hyaluronic acid gel (6) – lip stick; (7) – lipogel, lipophilic ointment; (8) – w/o cream; (9) – lipolotion; (10) – oil. Adapted from Surber (19).

Veliko izdelkov vsebuje hlapne sestavine, kot sta voda in alkohol. Aplikacija o/v emulzije nam daje takojšen občutek hlajenja, ob tem pa pogosto pride do spremembe izgleda podlage na koži. Zmotno lahko mislimo, da se je produkt dobro absorbiral, čeprav je prišlo le do izhlapevanja hlapnih sestavin. Absorbcija v in skozi kožo za katerokoli sestavino ali učinkovino produkta poteka veliko počasneje (19).

Priporočanje ustreznega izdelka za nego kože naj bo odvisno od tipa kože (normalna, suha, mastna). Čeprav sta si lahko dva konkurenčna izdelka po sestavi podobna ali celo enaka, ni nujno, da bosta pri posamezniku tudi enako delovala. Odločitev potrošnika za nakup je tako pogosto odvisna od najbolje trženega izdelka. Tukaj lahko lekarniški delavci z dobrim poznavanjem izdelkov in upoštevanjem želja strank primerno svetujejo. Najboljše vodilo za ustrezno svetovanje strankam so rezultati kliničnih testiranj ter slike stanja pred in po uporabi izdelka (7).

4 ZDRAVLJENJE KOŽE

Ko s kozmetičnimi izdelki ne zmoremo več obvladovati določenega stanja kože, ali pa je vzrok za določeno stanje kože sistemska ali lokalna bolezen, se poslužujemo zdravljenja z zdravili. V naslednjem poglavju si bomo pogledali nekatera stanja kože in njihovo obravnavo z vidika meje med nego ali zdravljenjem.

Glivične okužbe kože so stanja, ki jih lahko zdravimo v lekarni. Spontanih ozdravitev ni, zato je pomembno zgodnje in vztrajno zdravljenje (20). Gre za obširno temo, ki potrebuje svoje poglavje, zato ga v članku ne bomo podrobno obravnavali. Farmacevt ima na voljo velik izbor učinkovin za lokalno zdravljenje kože ali nohtov v različnih oblikah, kot so mazila, geli in raztopine ter laki. Na podlagi ocene

prizadetosti in površine kože ter trajanja okužbe svetujemo lokalno zdravljenje, ob večji prizadetosti ali neučinkoviti terapiji pa bolnika napotimo k zdravniku (21).

5 IZBRANA STANJA KOŽE IN NJIHOVA OBRAVNAVA Z NEGO ALI ZDRAVLJENJEM

5.1 PLENIČNI IZPUŠČAJ

Plenični izpuščaj predstavlja vrsto vnetnih reakcij na koži v pleničnem predelu. Gre za najbolj pogosto težavo kože pri novorojenčkih. V največji meri se pojavlja v obliki iritantnega kontaktnega dermatitisa, kjer pride do izpuščaja zaradi kombinacije različnih dejavnikov, med katerimi je najpomembnejši podaljšan stik kože z urinom in fecesom. Dejavniki, kot so neredna menjava plenic, uporaba širokospektralnega antibiotika, slaba nega kože in uporaba agresivnih mil ter smukca lahko povečajo dovzetnost za nastanek dermatitisa ali poslabša nastalega (22).

Resnost pleničnega izpuščaja določimo s prisotnostjo značilnih erupcij, papul in veziklov, z intenzivnostjo izpuščaja in z oceno prizadete površine. Diagnoza poteka ob upoštevanju, da lahko nekatere kožne bolezni, kot sta npr. seboroični in atopični dermatitis, kažejo enake znake. Zato je pri diagnozi potrebno upoštevati trajanje izpuščaja, pogostost uriniranja in odvajanja, bolečino in srbečico, način nege, prejšnje terapije, uporabljene plenice in pogostost njihovega menjavanja.

Pri oskrbi izpuščaja sledimo dvema ciljema: pospešenemu celjenju in preprečitvi ponovnega nastanka. Potrebno je izvajati nefarmakološke ukrepe, kot so pogosto menjavanje plenic, izogibanje drgnjenju ob negi, čim daljši izpostavitvi kože zraku in uporabe tople vode z blagim izdelkom za čiščenje kože z rahlo kislim do nevtralnim pH (22).

Za blage primere običajno zadostujejo barierni pripravki. Barierne kreme s cinkom in/ali vazelinom ustvarijo lipidno plast, kar zmanjša stik kože z izločki in omogoči celjenje povrhnjice kože. Pomagajo tudi mazila, ki vsebujejo vitamin A, D ali dekspantenol. Paste in mazila so zaradi boljše zadržanosti na mestu in boljše okluzije ter manjše vsebnosti konzervansov praviloma boljša izbira kot kreme in losjoni. Pri zmernem izpuščaju lahko dodamo pripravke, ki vsebujejo mineralna olja, *Aloe vero* ali voske. Ob resnejših oblikah je zaradi različnih možnih vzrokov in za izbiro pravilne terapije potrebna napotitev k zdravniku (22).

5.2 AKNE

Akne prizadenejo do 80 % mladostnikov. Mehanizem nastanka aken še vedno ni v celoti raziskan, znano pa je, da v njem sodelujejo androgeni hormoni, žleze lojnice, bakterije, pomembna je tudi genetika in dieta posameznika (23). Glavni zaplet aken se lahko izraža v poznejšem nastanku brazgotin in hiperpigmentaciji. Akne imajo lahko negativen vpliv na psihološki in čustven status posameznika, na slabšo samozavest in nastanek depresije. Trenutne smernice zdravljenja aken priporočajo zdravljenje v odvisnosti od resnosti stanja z oceno različnih stopenj. Sistemska in topikalna zdravila, ki se ob tem uporabljajo (retionoidi, antibiotiki) lahko vplivajo na spremembo bariere kože, kar lahko povzroča različne simptome, kot so suha koža ali draženje (24).

Zdravljenje z zdravili spremlja dodatna uporaba izdelkov za kožo, kot so izdelki za vlaženje, čiščenje in zaščito pred soncem. Učinkovito obvladovanje aken sestavlja faza zdravljenja, kjer z zdravilom zmanjšamo obseg in resnost aken, in vzdrževalno zdravljenje, s katerim zmanjšujemo ponovni nastanek aken. Uporabo kozmetike, kot so izdelki za čiščenje in vlaženje, ob zdravljenju aken povezujemo z večjim sodelovanjem pacientov (25).

Stanje aken se lahko z uporabo primernih izdelkov za čiščenje izboljša, saj z delovanjem odmašijo in preprečijo zaporo foliklov. Izdelki za čiščenje običajno vsebujejo učinkovite površinsko aktivne snovi (surfaktante), ki odstranjujejo površinske delce. Pomembno je, da so brez mil in imajo kisel pH, podoben kožnemu, in so manj dražilna. Na trgu je ponudba izdelkov za čiščenje kože velika, izbira pa je odvisna od tipa kože. Za občutljivo, suho in atopično kožo se uporabljajo nepeneči oljni izdelki za čiščenje. Ti so lahko v obliki čistilnega mleka, kreme ter čistilnih olj. Za mastno in k aknam nagnjeno kožo se uporabljajo peneči in emulgirajoči surfaktanti, ki jih najdemo v različnih čistilnih gelih in penah. Lahko vsebujejo tudi aktivne sestavine. Klorheksidin diglukonat deluje protimikrobno na bakterije *Cutibacterium acnes*, ki so povezane s poslabšanjem aken. Alfa hidroksi kisline (npr. glikolna kislina) v nizkih koncentracijah delujejo kot vlažilci, v višjih pa kot keratolitiki. Beta hidroksi kisline so derivati salicilne kisline. Vstopajo v žleze lojnice, kjer pride do učinka pilinga, prav tako pa stimulirajo nastanek kolagena in elastina (26).

V izdelkih za vlaženje so lahko dodane snovi, ki jim pripisujemo določene aktivne učinke. Nikotinamid vpliva na izločanje sebuma in ima protivnetne lastnosti. Dekanediol in olje čajevca v izdelkih delujeta protimikrobno. Izdelki pogosto vsebujejo protivnetne snovi, kot so ekstrakt bele

jelke (*Salix alba*), sojini izoflavonoidi, pantenol in probiotiki. Izdelki za vlaženje lahko preprečijo suhost kože, zmanjšajo draženje, ki jo lahko povzroča lokalno zdravljenje aken in z zmanjšanjem izhlapevanja vode pomirjajo kožo (25).

5.3 OBČUTLJIVA KOŽA

Občutljiva koža je samodiagnosticirano stanje. Po oceni ima 50 odstotkov žensk in 40 odstotkov moških do neke mere občutljivo kožo. To opišejo kot stanje, ko je koža zelo srbeča, neprijetna, rdeča ali suha, okoljski dejavniki pa stanje še poslabšajo. Čeprav patofiziologija ni povsem znana, so v njej udeleženi barierna funkcija kože, vnetje in nenormalno zaznavanje perifernih živcev. Stanje lajšamo z uporabo humektantov. Največkrat sta uporabljana glicerol in hialuronska kislina. Z uporabo okluzivov pa preprečujemo izgubo vode iz kože (npr. vazelin ali dimetikon). Uporaba naravnih vlažilnih faktorjev, lipidnih kompleksov in ceramidov prav tako izboljša delovanje barierne funkcije kože. Dobro načelo je, da uporabljamo izdelke z omejenim številom sestavin (27).

5.4 ROZACEA

Rosacea se pojavlja običajno pri osebah po 30. letu, pogostost pa je večja pri ženskah. Za diagnozo bolezni ni na voljo zanesljivih laboratorijskih testov, diagnostična pa je prisotnost značilne rdečice v centralnem predelu obraza, ki se lahko periodično poslabša. Pogosto je na oboleli koži povečana prisotnost pršice *Demodex*. Bolezen lahko s primerno peroralno ali topikalno terapijo omilimo, pomembna pa je tudi primerna nega kože in spremembe v načinu življenja. Za rosaceo so značilni zagoni in obdobja remisije, zato je pomembno prepoznati dejavnike, ki lahko sprožijo zagone. Ti so največkrat izpostavljenost soncu, pa tudi stres, vroča voda, veter, težka vadba in pitje alkohola ... Ker ima poslabšanje za posledico poslabšanje izgleda, lahko to povzroči dodaten stres, kar prispeva k nadaljnjemu poslabšanju stanja. Pogosto imajo bolniki občutljivo kožo, ki se hitro vzdraži, postane rdeča, pekoča in zbadajoča. Ker je sonce glavni vzrok za nastanek rdečice, je potrebno redno uporabljati sončno zaščito, ki naj vsebuje mineralne filtre, ki prvotno odbijajo sevanje. Toplota zaradi organskih filtrov namreč povzroča dodatno draženje (28).
Izdelke za nego kože je potrebno prilagoditi posamezniku. Bolnik naj uporablja nežen izdelek za čiščenje obraza, antioksidantni serum, vlažilo s sestavinami, kot so ceramidi, glicerol, dimetikon ali hialuronska kislina. Z zmanjšanjem transdermalne izgube vode preprečimo dehidracijo in nastanek suhe in razdražene kože (29).

6 SKLEP

Meja med nego in zdravljenjem različnih bolezni kože je pogosto zabrisana oziroma je sploh ni. Nega kože pri zdravljenju kožnih bolezni je pomemben del, ki prispeva k boljšemu izidu zdravljenja, ob boljšem občutku na koži pa lahko prispeva k boljšemu sodelovanju. Na trgu je ogromno izdelkov za nego kože, kar predstavlja za uporabnike in strokovnjake pestro izbiro, prav tako pa težko nalogo pri samem izboru. Izbira primernega izdelka je odvisna od posameznika, značilnosti kože in velikosti področja. Verjetno je vloga farmacevtov pri zdravljenju bolezni kože premalo izkoriščena. V primeru udeleženosti farmacevta se lahko odkrije in reši več potencialnih težav, ki nastanejo med zdravljenjem. To lahko zmanjša stroške zdravil in ostalih stroškov zdravljenja (3).

7 LITERATURA

1. *Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014 Jun; 134(6): 1527–1534.*
2. *Tucker R, Duffy J. The Role of Community Pharmacists in the Management of Skin Problems. J. pharm care health syst. 2014;1.10.4172/2376-0419.1000105.*
3. *Lindblad AK, Kjellgren KI, Ring L, Maroti M, Serup J. The role of dermatologists, nurses and pharmacists in chronic dermatological treatment: patient and provider views and experiences. Acta Derm Venereol. 2006; 86(3): 202–208.*
4. *European Comission. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union, L 342/59. [cited 2021 august 8]. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj*
5. *Sörensen A, Landvall P, Lodén M. Treatment of Dry Skin Syndrome: Moisturizers as Cosmetics, Medicines, or Medical Device? [Internet]. Berlin: Springer; 2012 [cited 2021 june 25]. 3 p. Availible from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-27606-4_1*
6. *Surber C, Dragicevic N, Kottner, J. Skin Care Products for Healthy and Diseased Skin. Curr Probl Dermatol. 2018; 54: 183–200.*

7. *Draelos ZD. The science behind skin care: Cleansers. J Cosmet Dermatol. 2018; 17(1): 8–14.*
8. *Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. J Cosmet Dermatol. 2018; 17(2): 138–144.*
9. *Draelos ZD. Revisiting the Skin Health and Beauty Pyramid: A Clinically Based Guide to Selecting Topical Skincare Products. J Drugs Dermatol, 2021; 20(6): 695–699.*
10. *Geoffrey K, Mwangi AN, Maru, SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. Saudi Pharm J. 2019; 27(7): 1009–1018.*
11. *Solaiman SM, Algie J, Bakand S, Sluyter R, Sencadas V, Lerch M, et al. Nano-sunscreens – a double-edged sword in protecting consumers from harm: viewing Australian regulatory policies through the lenses of the European Union. Crit Rev Toxicol. 2019; 49(2): 122–139.*
12. *SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) [Internet] Opinion on Titanium dioxide (TiO2), preliminary version of 7 August 2020, final version of 6 October 2020, SCCS/1617/20. [cited 2021 august 8]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_238.pdf*
13. *Lodén M, Beitner H, Gonzalez H, Edström DW, Akerström U, Austad J, et al. Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. Br J Dermatol. 2011; 165(2): 255–262.*
14. *Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. Br J Dermatol. 2019; 181(5): 907–915.*
15. *Mayba JN, Gooderham MJ. A Guide to Topical Vehicle Formulations. J Cutan Med Surg. [Internet] 2018 Mar/Apr [cited 2021 Aug 17]; 22(2): 207–212. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475417743234*
16. *Buhse L, Kolinski R, Westenberger B, Wokovich A, Spencer J, Chen CW, et al. Topical drug classification. Int J Pharm. 2005 May;13;295(1-2):101–112.*
17. *Oakley R, Arents BWM, Lawton S, Danby S, Surber C. Topical corticosteroid c. vehicle composition and implications for clinical practice. Clin Exp Dermatol. [Internet] 2021 Mar [cited 2021 Aug 17]; 46(2): 259–269. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.14473*
18. *Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. Am J Clin Dermatol. 2003; 4(11): 771–788.*
19. *Surber C, Kottner J. Skin care products: What do they promise, what do they deliver. J Tissue Viability. 2017 Feb; 26(1): 29–36.*
20. *Orešič Barač T. Najpogostejše mikoze kože in nohtov pri mladostnikih in odraslih- epidemiologija in klinična slika. Farm Vestn. 2014; 65: 87–92.*
21. *Pal M. Možnosti zdravljenja najpogostejših dermatomikoz pri odraslih in mladostnikih. Farm Vestn. 2014; 65: 93–99.*
22. *Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N, Mičetić-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. Int J Dermatol. 2018 Mar; 57(3): 265–275.*
23. *Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. Eur J Dermatol. 2011 May-Jun; 21(3): 323–333.*
24. *Dréno B, Araviiskaia E, Kerob D, Andriessen A, Anfilova M, Arenbergerova M et al. Nonprescription acne vulgaris treatments: Their role in our treatment armamentarium-An international panel discussion. J Cosmet Dermatol. 2020 Sep; 19(9): 2201–2211.*
25. *Araviiskaia E, Lopez Estebaranz JL, Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. J Dermatolog Treat. 2021 Feb; 32(1): 3–10.*
26. *Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, Fai A, Romita P, Zalaudek I, Dianzani C. Topical dermocosmetics and acne vulgaris. Dermatol Ther. 2021 Jan; 34(1): e14436.*
27. *Rodan K, Fields K, Majewski G, Falla T. Skincare Bootcamp: The Evolving Role of Skincare. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Dec 14;4(12 Suppl Anatomy and Safety in Cosmetic Medicine: Cosmetic Bootcamp): e1152.*
28. *Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun; 82(6): 1501–1510.*
29. *Loyal J, Carr E, Almukhtar R, Goldman MP. Updates and Best Practices in the Management of Facial Erythema. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021 Jun 8; 14: 601–614.*

BOLEZNI KOŽE, PRI KATERIH LAHKO GLEDE ZDRAVLJENJA SVETUJE TUDI MAGISTER FARMACIJE

SKIN DISEASES WHERE A PHARMACIST CAN ADVISE ON TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:
Marko Dreščček, dr. med.

ZD Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: marko.drescek@outlook.com

POVZETEK

Magistri farmacije so pogosto prvi stik bolnika s kožnim obolenjem. Pomembno je, da magistri farmacije prepoznajo, kdaj je potrebno bolnika napotiti k izbranemu osebnemu zdravniku, ki lahko izvede natančnejšo diagnostiko oz. napoti bolnika h kliničnemu specialistu na sekundarni nivo. Pri nekaterih obolenjih lahko magistri farmacije bolniku učinkovito svetujejo ter mu tako pomagajo do ozdravitve. V članku predstavljamo osnovne informacije o teh boleznih in napotke za ravnanje magistrov farmacije ob stiku s takim bolnikom.

KLJUČNE BESEDE:
kožna obolenja, svetovanje, napotitev na nadaljnjo obravnavo

ABSTRACT

Pharmacists are often the first contact of a patient with a skin disease. It is important that pharmacists recognize when it is necessary to refer the patient to a family medicine physician, who can perform more accurate diagnosis, or refer the patient to a clinical specialist at a secondary level. In some diseases, pharmacists can effectively advise the patient, thus helping him to recover. In this article, we present basic information about these diseases and guidelines for the pharmacists, to treat such patient.

KEY WORDS:
skin diseases, counselling, referral for further treatment

1 UVOD

Bolezni kože so med pogostimi vzroki za obisk ambulante specialista družinske medicine (zdravnik družinske medicine, v nadaljevanju ZDM). Ta je poleg magistra farmacije prvi, na katerega se obrnejo bolniki, ki imajo težave s kožo. Veliko težav bolnikov razrešijo že farmacevti v lekarnah sami, s tem, ko bolnikom z nekaterimi kožnimi težavami, svetujejo ustrezna registrirana samoplačniška zdravila. To pride v poštev pri blažjih alergijskih reakcijah ter pri blažjih vnetjih ali okužbah kože.

Kadar se stanje ne razreši v nekaj dneh, ali v primeru, ko gre za resnejšo klinično sliko, je potreben pregled pri ZDM. Le-ta potem presodi, ali lahko bolnika sam zdravi v ambulanti ZDM, ali ga napoti na sekundarni nivo h kliničnemu specialistu dermatologu. Slednji obravnavajo kompleksnejše bolezni kože, po potrebi tudi v sodelovanju z drugimi kliničnimi specialisti, saj se tudi druge bolezni lahko kažejo s spremembami na koži.

V pričujočem članku se bomo osredotočili le na tiste kožne bolezni, pri katerih lahko bolnikom glede zdravljenja, vsaj v prvotni fazi, svetuje tudi magister farmacije. To so različne

alergijske reakcije kože, vnetne bolezni kože, ter blage bakterijske in glivične okužbe kože, ki ne terjajo takojšnjega obiska pri zdravniku.
Potencialno bolj resnih bolezni, ki jih mora takoj obravnavati ZDM, v prispevku ne obravnavamo. To so predvsem različne kožne razjede, kožna znamenja oz. kožni tumorji, značilne okroglaste spremembe na koži, bulozne spremembe …

2 BOLEZNI KOŽE, KI JIH OBRAVNAVAMO MAGISTRI FARMACIJE IN ZDM

Farmacevt in ZDM običajno rešujeta lokalizirane alergijske reakcije kože (srbečica, rdečina, urtikarija) ter vnetne bolezni kože (ekcem, kontaktni dermatitis …). Pogosto pa se oba soočata še z okužbami kože, kot posledico bakterijske, glivične ali virusne okužbe.

2.1 ALERGIJSKE REAKCIJE KOŽE

Poznamo več vrst alergijskih bolezni kože, med katerimi v ambulanti ZDM najpogosteje obravnavamo atopijski dermatitis, urtikarijo in alergijski kontaktni dermatitis.

2.1.1 Urtikarija

Z diagnozo »urtikarija« označujemo raznoliko skupino bolezni, ki imajo skupen reakcijski vzorec na koži – urtiko in/ali angioedem. Urtika se pojavi nenadno, po navadi je obdana z refleksnim eritemom in jo spremlja srbenje; izgine v 1–24 urah. Pri angioedemu se edem nahaja nekoliko globlje kot pri urtiki (v spodnjem delu usnjice in podkožju), pogosteje kot srbenje ga spremlja bolečina, lahko zajame tudi sluznice, običajno izzveni počasneje kot urtika (v 72 urah) (1).
Kožne spremembe pri urtikariji so monomorfne. Značilne so urtike ali koprivka, ki se pojavijo v nekaj 10 minutah, nato izginejo in znova nastanejo. Gre za ploščate, privzdignjene, ponekod zlivajoče eritematozne spremembe, ki so praviloma zelo srbeče in jih srbenje tudi pospešuje. Izbruhi trajajo od nekaj dni do 6 tednov; če trajajo dlje, gre za kronično urtikarijo. Posamezna urtika naj bi izginila v 24 urah. Če oteklina zajame globje plasti usnjice in podkožja, govorimo o Quinckejevem edemu (angioedemu). Slednji je lahko tudi življenjsko nevaren, če se pojavi v dihalih (2).
Pri zdravljenju urtikarije je najvažnejša izločitev povzročitelja. Če sklepamo na prehrambeno urtikarjo, izvajamo hipoalergijsko dieto, brez »osumljenih« živil in psevdoalergenov. Simptomatsko zdravimo z antihistaminiki in celo s kortikosteroidi, če je to potrebno; le izjemoma tudi z imunosupresivi (2). Kronična urtikarija zahteva nadaljnjo diagnostiko in predstavlja indikacijo za napotitev k usmerjenemu specialistu alergologu.

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE
Bolniku z izolirano urtikarijo najprej predlagajte hladne obkladke za blaženje srbeža, nato sistemski antihistaminik. Običajno ob tej terapiji težava po nekaj dneh izzveni. Če ne, ga usmerite na izbranega osebnega zdravnika (IOZ). Tja ga napotite tudi v primeru, da navaja občutek otekline v predelu ustne votline. Bolnika poučite, da v primeru ponovnega pojava urtikarije poskuša identificirati vzrok, če pa je pojav urtik zelo pogost, pa da si redno piše dnevnik zaužitih jedi in snovi, s katerimi je v kontaktu, kar potem, ob pojavu urtik, pri ogledu dnevnika za nazaj, olajša diagnostiko oz. določitev možnega povzročitelja težave. Če je otekanje hudo, ali se pri bolniku kažejo znaki oteženega dihanja, takoj aktivirajte nujno medicinsko pomoč na 112.

2.1.2 Alergijski kontaktni dermatitis

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) je vnetna alergijska dermatoza, ki se pokaže po stiku kože senzibilizirane osebe z alergenom. Kožne spremembe nastanejo akutno, pogosteje pa je bolezen subakutna ali kronična. Najpogostejše alergogene snovi so nikelj (npr. nakit, orodja), kromati, dišave (parfumi, kozmetični izdelki), lateks (rokavice), gumijeve sestavine in izločki nekaterih rastlin (2).
Alergijski kontaktni dermatitis poteka z neostro omejenimi ekcematoidnimi spremembami na mestu stika kože z ekcematogeno snovjo. Prizadene odrasle, redkeje otroke. Ob prvem stiku kože s tako snovjo je bolnik brez težav, saj faza nastajanja preobčutljivosti poteka brez kliničnih znakov. Ob ponovnem stiku se pri preobčutljivi osebi pojavi akutno vnetje z zamikom, ki je značilen za alergijski kontaktni dermatitis (3).
Pri diagnostičnem postopku je poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda pri sumu na alergijski kontaktni dermatitis potrebno epikutano testiranje (4).
Zdravljenje alergijskega kontaktnega dermatitisa je simptomatsko. V akutni fazi, ko je vnetje vlažno, svetujemo obkladke s fiziološko raztopino in hkrati zdravimo z lokalnimi kortikosteroidnimi pripravki v obliki hidrofilnih krem. Pri kro-

ničnih oblikah bolezni zdravimo simptome s kortikosteroidi v obliki hidrofobnih mazil. Zelo pomembna je tudi nega kože z indiferentnimi mazili, s čimer se obnavlja barierna funkcija kože. Le-ta je indirektno povezana z razvojem alergijskega kontaktnega dermatitisa. Sistemsko zdravimo hujše oblike bolezni. Antihistaminike sistemsko bolniku predpišemo z namenom, da bi zmanjšali simptom srbenja. Njihova učinkovitost pa je pri zdravljenju alergijskega kontaktnega dermatitisa omejena. Najpomembnejša je preventiva. Kožo mora bolnik zaščititi pred z epikutanimi testi dokazanimi kontaktnimi alergeni. Le-to lahko vsaj delno doseže bodisi s povijanjem z bombažnimi povoji, bodisi z uporabo bombažnih rokavic, nogavic. Če se bolnik ne more izogniti alergenom na delovnem mestu, svetujemo tudi spremembo le-tega (5).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolniku z lokaliziranim alergijskim dermatitisom predlagajte hladne obkladke za blaženje srbeža. Nato ga napotite k IOZ, ki bo uvedel lokalni kortikosteroid v kombinaciji s sistemskim antihistaminikom, v primeru srbečice in izpeljal diagnostiko za določitev alergena. V kolikor je kontaktni alergen, ki povzroča težave, bolniku že znan, mu svetujte izogibanje temu alergenu. Svetujte tudi mazila za ohranjanje bariere.

2.1.3 Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis je v razvitem svetu vse bolj pogosta, kronična, močno srbeča dermatoza dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih. Pogosteje se pojavlja pri osebah, kjer so v družini druge atopijske bolezni: astma, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči. Do 80 % otrok z atopijskim dermatitisom pozneje v življenju lahko razvije eno od alergijskih bolezni dihal. V prvih letih življenja so bolniki z atopijskim dermatitisom pogosteje senzibilizirani za prehranske alergene: kravje mleko, jajca, pšenična moka, soja in arašidi. Pri bolnikih, ki so senzibilizirani za jajčni beljak, atopijski dermatitis praviloma traja dalj časa in ima hujši potek, pozneje se pojavi še senzibilizacija za pršico hišnega prahu (3). V 1/3 primerov pa vzroka atopijskega dermatitisa ne moremo potrditi.

Glavni znaki bolezni so srbečica, značilna morfologija in razporeditev eflorescenc, kronični oziroma kronično ponavljajoči se dermatitis in druge atopijske bolezni pri bolniku ali njegovi družini. Pomagamo si tudi s pomožnimi znaki bolezni, npr. suha koža, kožne razpoke, kronični dermatitis dlani in podplatov, nagnjenost h kožnim infektom (bakterije, virusi, glivice), preobčutljivost za hrano in volno, poslabšanje ob stresih, srbenje kože ob potenju ... (3).

Diferencialna diagnostika atopijskega dermatitisa ni enostavna. Številne kožne bolezni imajo različno srbeča pordela žarišča podobna atopijskemu dermatitisu. Za prepoznavanje vseh možnih diferencialno diagnostičnih bolezni je ključno dobro klinično znanje iz specialne dermatologije, zato je potrebna diagnostika te bolezni na sekundarnem nivoju. To so nekatere pogoste dermatološke bolezni, ki jih lahko zamenjamo za atopijski dermatitis: seboroični dermatitis, iritativni kontaktni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, asteatotični dermatitis ali zimski ekcem in garje (3).

Pri zdravljenju atopijskega dermatitisa vnetna žarišča zdravimo lokalno s kortikosteroidnimi pripravki, v akutni fazi v obliki hidrofilnih krem, v kronični pa v obliki hidrofobnih mazil. Precej učinkovita in varna sta lokalna imunomodulatorja v mazilu (0,1 % in 0,03 % takrolimus) oziroma v obliki kreme (1 % pimekrolimus). Bolnik mora kožo redno mazati z indiferentnimi hidrofobnimi mazili. Svetujemo uporabo oljnih kopeli in ustreznih mil namesto kozmetičnih tekočih mil (2).

Pri zelo hudih in trdovratnih oblikah atopijskega dermatitisa bolnika zdravimo s sistemskimi imunosupresivi (ciklosporin A) in z biološkimi zdravili, kar uvaja klinični specialist. Sekundarne bakterijske okužbe kožnih sprememb zdravimo lokalno in sistemsko z antibiotiki glede na izvid antibiograma brisa kožnih sprememb na patogene bakterije. Poleg impetiginizacije kožnih sprememb atopijskega dermatitisa predstavlja hud zaplet tudi virusna superinfekcija s herpes simplex virusom, ki jo zdravimo s protivirusnimi peroralnimi zdravili. Pri mnogih bolnikih je učinkovita fototerapija in klimatsko zdravljenje. Priporočamo izogibanje bolnika alergenom (bodisi alimentarnim ali inhalatornim), v kolikor je to le mogoče (5).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolnika z lokaliziranim atopijskim dermatitisom napotimo k IOZ, ki bo uvedel lokalni kortikosteroid. Pomembno je, da bolnika poučite, naj ga ne bo strah predpisanih kortikosteroidov, saj je to edino učinkovito zdravilo. Zato morata tako bolnik kot magister farmacije glede kortikosteroidov zaupati zdravniku, bolnik pa mora vztrajati pri predpisanem zdravljenju. Je pa potrebno bolnika opozoriti, da se maže le obolele predele kože, ne pa zdravih delov kože. Tudi pri atopijskem dermatitisu lahko svetujete mazila za ohranjanje bariere. V lekarni lahko predlagate sistemski antihistaminik, a le v primeru srbečice. Diete pa bolniki načeloma ne potrebujejo.

2.2 VNETNE BOLEZNI KOŽE

V nadaljevanju sledi opis nekaterih vnetnih bolezni kože s katerimi se v ambulantah pogosteje srečujemo. Govorimo o kroničnih stanjih, ki jih ne moremo ozdraviti, jih pa lahko z zdravljenjem dobro obvladujemo.

2.2.1 Luskavica

Luskavica ali psoriaza se lahko pojavi že pri dojenčkih, najpogosteje pa med 20. in 40. letom starosti. Vzrok bolezni še ni popolnoma jasen. Gotovo je le, da gre za dedno nagnjenost.

Vsem ljudem se koža lušči. Normalno kožne celice dozorijo in se odluščijo v 28–30 dneh. Pri psoriazi se to zgodi mnogo hitreje, v 3–4 dneh. Nezrele kožne celice se nalagajo na površini kože in tvorijo rdeče, luskinaste lezije, ki lahko srbijo, razpokajo in krvavijo. Ta proces pripisujejo lastnemu imunskemu sistemu. Iz neznanega razloga deluje imunski sistem proti lastni koži in sproži hitro rast in luščenje kožnih celic. V primeru, da imamo podedovano nagnjenost za nastanek luskavice, jo lahko sprožijo številni dejavniki; najpogosteje težje splošne bolezni, akutne okužbe, stres, duševni pretresi, alkoholizem, zastrupitve, nekatera zdravila. To so tudi dejavniki, ki lahko poslabšajo že obstoječo bolezen (6).

Največkrat se luskavica pokaže v obsežnih luskavih ploščah, ki v sredini usihajo in oblikujejo kroge, najpogosteje nad velikimi sklepi. V začetku so spremembe manjše pordele eflorescence in jih prekrivajo srebrno-sive luske. V kolikor luske odstranjujemo, se pojavijo drobne pikčaste krvavitve. Srbenje se pojavi pri dobri tretjini bolnikov. Na podlagi prizadetosti različnih telesnih delov in teže bolezni poznamo različne pojavne oblike luskavice. Redko se luskavica pojavi v pregibih, pod dojkami, v kožnih gubah, skratka na predelih telesa, kjer je ne pričakujemo, zato takrat govorimo o inverzni luskavici. Najtežjo obliko, ki zajame celotno telo, imenujemo eritrodermična oblika. Bolezen lahko značilno prizadene tudi nohte (6).

Luskavica je bolezen, ki jo povzročata dve motnji v koži. Kožne celice se prehitro množijo in poroženevajo, kar navzven opažamo kot luske na koži. Tem spremembam pa se pridruži tudi vnetje kože. S pomočjo terapije skušamo učinkovito vplivati na obe motnji. Zaradi nejasnega vzroka pa bolezni ne moremo in ne znamo povsem pozdraviti, lahko pa blažimo različne pojavne oblike. V ambulanti ZDM imamo na razpolago naslednje možnosti: mazila za lokalno uporabo, ki vsebujejo snovi za odstranjevanje lusk (salicilna kislina), protivnetne snovi (katran in podobni derivati) ali imunosupresivne substance (anthralin, kortikosteroidi) (6). Bolezen potrdimo pri kliničnem specialistu dermatologu. Slednji lahko uvede tudi sistemsko zdravljenje z imunosupresivi in biološka zdravila.

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolnika z luskavico napotite k IOZ, ki bo predpisal topikalna zdravila v obliki mazil ter s strani dermatologa svetovana zdravila. Bolniku pojasnite, da do neke mere lahko na potek bolezni vplivajo tudi sami. Svetujte jim nego kože z negovalnimi kremami, oljne kopeli ter zdravo hrano s čim manj maščobami živalskega izvora. Povejte, da uživanje sadja ter zelenjave pospešujejo ravnovesje imunskega sistema in če je hrana dobro uravnotežena, pripomore k omejitvi vnetja psoriatičnih lezij. Pomemben ukrep je še zmanjševanje stresa in vzdrževanje ustrezne telesne teže. Odsvetujte pa kajenje in uživanje alkohola (6).

2.2.2 Iritativni kontaktni dermatitis

Pri iritativnem kontaktnem dermatitisu (IKD) gre za vnetno reakcijo kože kot odgovor na dražeče zunanje dejavnike (npr. lugi, kisline, organska topila, oksidanti, reducenti, pa tudi na fizikalne dražljaje npr. dolgotrajno izpostavljanje kože sončni svetlobi, drgnjenju, ekstremnim temperaturam) (2).

2.2.2.1 Akutni IKD

O akutnem IKD govorimo pri kožni reakciji, ki se razvije že akutno, v nekaj urah po izpostavljanju dražljivcu, čeprav spremembe lahko začnejo nastajati že po nekaj minutah. Dražljivec je katerakoli snov, ki lahko poškoduje kožne celice, če je v stiku z njimi v zadostni koncentraciji in dovolj dolgo. Patološke spremembe so omejene na predel kože, ki je bila v stiku z dražljivcem. Spodaj so navedeni nekateri najpogostejši dražljivci:

- voda;
- detergenti, mila;
- industrijska čistila, vključno s topili in abrazivi;
- alkalne snovi, vključno s cementom;
- kisline;
- industrijska olja;
- organska topila;
- oksidanti, vključno z natrijem hipokloritom;
- reducenti, vključno s fenolom, hidrazinom, acetaldehidom, tiosulfati;

– nekatere rastline in zeliščni ekstrakti;
– živalski encimi in izločki;
– telesni izločki (2).

Običajno je akutni IKD posledica enkratne izpostavljenosti dražljivcu ali serije kratkih kemičnih ali fizičnih kontaktov. Posledica je vnetje kože s takojšnjim občutkom pečenja ali zbadanja. Začetna reakcija je največkrat strogo omejena na mesto stika z dražljivcem, kjer koncentracija substance izven mesta kontakta izjemno hitro pada pod kritični prag, ki je potreben za vnetno reakcijo. Akutni IKD prepoznamo po monomorfnih žariščih eritematozne, včasih vezikularno spremenjene ali celo povrhno nekrotične kože. Na mestih vezikul lahko nastanejo nekroze ali plitvi ulkusi. Žarišča se pojavijo na predelih kože, ki je bil dejavniku izpostavljen (koža rok, nog, obraza). Če odstranimo vzročni dejavnik, postopoma izginejo same od sebe (2).
Terapija sestoji iz odstranitve vzroka in simptomatske terapije, če je potrebna. Roseče spremembe zdravimo z obkladki s fiziološko raztopino, močneje vnete predele pa prvih nekaj dni, do umiritve vnetja, mažemo s kortikosteroidnimi kremami, nato pa preidemo na indiferentne kreme in mazila (2).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE
Bolniku z lokaliziranim akutnim IKD lahko svetujete hladne obkladke, ter ga napotite k IOZ, ki bo po potrebi predpisal lokalni kortikosteroid in uredil diagnostiko za določitev kontaktnega dražljivca, ki povzroča težave. Če je že znan, bolniku svetujete izogibanje le-temu. Tudi pri tej bolezni svetujte mazila za ohranjanje bariere, s katerimi učinkovito preprečujemo pojav bolezni.

2.2.2.2 Kronični IKD

Kronični IKD se razvije po dolgotrajnem ali ponavljajočem izpostavljanju kože blagim dražljivcem (voda, detergenti, mila, lugi, blaga topila, topikalne zdravilne učinkovine, npr. katrani, ditranol, kalijev permanganat). Čeprav so taki dražljivci na nekaterih delovnih mestih pogosti, znotraj take skupine zbolijo le posamezniki. Poklici, povezani z iritativnim kontaktnim dermatitisom, so: frizerstvo, medicina, stomatologija, veterina, čiščenje, kmetijstvo, vrtnarstvo, gozdarstvo, priprava hrane in servisiranje, tiskarstvo in pleskarstvo, kovinarstvo, strojništvo, gradbeništvo ter ribištvo (2).
V klinični sliki vidimo, da je najpogosteje prizadeta suha, izpostavljena koža, npr. na hrbtišču rok, po dlaneh in na hrbtni strani členkov prstov. Pogosto je prizadet obraz in veke, še posebej pri ljudeh s kozmetično intoleranco. Pogosto se začne z nekaj neostro omejenimi žarišči pordela, luščeča koža. Pojavijo se ragade, koža peče in včasih srbi. Razen poklicne izpostavljenosti je izpostavljenost dražljivcem možna tudi doma, v gospodinjstvu ali v povezavi s hobiji (2).
V terapiji je najprej potrebno prekiniti stik s snovjo, ki povzroča draženje kože. Močneje vneta žarišča mažemo s kortikosteroidnimi mazili do umiritve, močno lihenificirana mesta pa z mazili s primesjo katrana (npr. 3–5 % salicilni vazelin). Koža naj bi se zazdravila 2 tedna po prekinitvi stika z dražljivci, včasih do popolne ozdravitve preteče tudi 6 tednov. Treba je odstraniti vse mehanske, kemijske in kombinirane dejavnike. Pri čiščenju naj bi uporabljali zaščitne kreme, čeprav nudijo minimalno zaščito. Čistila naj bi bila čim blažja. Pogosto mazanje rok s hranilnimi mazili preprečuje suho razpokano kožo. Pri rokovanju s potencialnimi dražljivci je treba nositi zaščitne rokavice, npr. gumijaste z bombažno podlogo (2).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE
Tudi bolniku z lokaliziranim kroničnim IKD svetujte odmik od dražljivca, ter obisk IOZ za predpis lokalnega kortikosteroida. Za naprej pa bolnikom priporočite zaščitna sredstva in barierne kreme. Ko bo pri bolniku znan kontaktni dražljivec, ki povzroča težave, bolniku svetujte izogibanje kontakta s tem dražljivcem, v največji možni meri.

2.3 DRUGE POGOSTE BOLEZNI S PRIZADETOSTJO KOŽE

2.3.1 Impetigo

Impetigo imenujemo gnojno okužbo vrhnjega sloja kože. Povzročajo ga stafilokoki (***Staphylococcus aureus***) in/ali streptokoki (beta-hemolitični streptokok skupine A, ***Streptococcus pyogenes***). Impetigo prepoznamo po pojavu mehurčkov in krast na koži, ki se lahko razširijo na različne dele telesa in na ljudi, s katerimi je oboleli v bližnjem tesnejšem stiku. Bolezen se pogosteje pojavlja v vročih in vlažnih krajih. Spremembe nastanejo na mestih predhodno poškodovane kože (npr. na mestih pikov žuželk, prask, manjših ran, odrgnin ipd.). Impetigo je predvsem bolezen otrok in je najpogostejša okužba kože pri otrocih v predšolskem obdobju. Redko se pojavi pri otrocih, mlajših od dveh let (7).

Bakterije naselijo normalno kožo že 1–2 tedna pred pojavom sprememb na koži. Na koži se najprej pojavijo papule (kroglaste izbokline nad ravnjo kože, iz katerih nastanejo mehurčki, ki so delno zagnojeni), lahko tudi večji mehurji. Kasneje nastanejo debele kraste medene barve, ki lahko ostanejo več tednov. Spremembe se širijo z enega mesta kože na drugega, redko srbijo ali bolijo. Pri večini bolnikov so povečane bezgavke, ki so najbližje kožnim spremembam. Večina bolnikov z impetigom nima vročine, glavobola ali splošnega slabega počutja (7).

Nezapleten impetigo zdravimo tako, da čistimo spremembe na koži in odstranjujemo kraste z uporabo obkladkov s fiziološko raztopino. Pri nezapletenemu impetigu lahko uporabimo še antibiotično mazilo (npr. mupirocin). Antibiotično mazilo se na spremenjene dele kože nanese 3-krat dnevno, priporočeno za 5 dni (8). Pri bolnikih, pri katerih se je impetigo zelo razširil ali je prišlo do zapleta, je potrebno sistemsko antibiotično zdravljenje (npr. kloksacilin), da se prepreči možni kasnejši zaplet (vnetje ledvičnih čašic) in da preprečimo širjenje v ožjih skupnostih (vrtci, šole, družine). Priporočeno peroralno zdravljenje traja 7 dni (7, 8). Preprečevanje širjenja bakterij, ki povzročajo impetigo, temelji na skrbni osebni higieni. Otroci z nezdravljenim impetigom ne smejo v vrtec ali šolo. V kolektiv se lahko vrnejo, ko se spremembe na koži zasušijo. V kolektiv se otrok z impetigom vrne lahko 48 ur po uvedbi sistemskega antibiotičnega zdravljenja, saj ni več kužen, kljub temu, da spremembe na koži še niso zasušene. Svetujemo, da so kožne spremembe pokrite (7).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolniku z lokaliziranim impetigom bomo svetujte mehčanje in odstranjevanje krast s fiziološko raztopino in antiseptična mila. Pri bolj razširjeni obliki ga napotite k ZDM, ki bo predpisal mupirocin kremo, ali antibiotično sistemsko zdravljenje. Pomembna je, da bolnika opozorite na kontaktno izolacijo – bolniku s svežimi krastami poveste, naj bo doma, dokler le te niso zasušene.

2.3.2 Herpes zoster

Herpes zoster oz. pasavec povzroča okužba z virusom ***Varicela zoster***. Z njim je prekužena večina prebivalstva, saj povzroča otroško bolezen norice. Sicer nenevaren virus čaka varno skrit v senzornih ganglijih hrbtenjače, kjer lahko miruje tudi vse življenje. Ponovno aktiviran lahko povzroči izbruh mehurjev na tistem delu kože, ki jo oživčuje živec, v katerem je virus miroval (9).

Pasavec je bolezen, ki se navadno pojavi na določenem delu telesa, tj. na koži v določenem pasu. Kaže se z značilnimi mehurčki in bolečino. Najpogosteje prizadene starejše ljudi. Bolezen je lahko prepoznavna in tudi samo ozdravljiva, če se ne pojavijo zapleti med katerimi izstopa predvsem zelo huda kronična bolečina, t. i. postherpetična nevralgija. Izbruh bolezni, še posebej, če se pojavi v razširjeni obliki, pa lahko nakazuje tudi na oslabitev imunskega odziva telesa in je tako lahko prvi vidni kazalnik nekaterih težjih osnovnih bolezni, ki se še niso izrazile (9).

Pasavec je že na prvi pogled zelo razpoznaven, in sicer zaradi značilne enostranske lokalizacije v obliki pasu, pa tudi zaradi značilnih skupkov mehurčkov po koži prizadetega dela. Rutinsko diagnozo pasavca zdravnik postavi že na osnovi poteka bolezni in značilne klinične slike (9).

Bolnik običajno najprej začuti hudo pekočo bolečino na določenem »pasu« kože, ki ga oživčuje okužen senzorni živec. Po od dveh do treh dneh se na boleči koži pojavijo nekaj milimetrov velike rdečine, na katerih vzbrstijo prozorni mehurčki z bistro tekočino, ki se lahko združijo v večje mehurje. Spremembe so sorazmerno ostro lokalizirane in omejene le na eno polovico telesa. Mehurčki počijo, ostanejo ranice, ki jih nato prekrije krasta, ta po tednu do dveh odpade in zapusti še rahlo rdečino, ki sčasoma izzveni. Navadno se pasavec pozdravi brez posledic na koži. Če se pojavi bakterijska okužba prizadete kože (npr. če bolnik ranice spraska), se to mesto lahko ognoji, proces zdravljenja pa je dolgotrajnejši in lahko zapušča brazgotine. Običajno bolezen traja od 10 do 15 dni. Pasavec se najpogosteje pojavi na prsnem delu telesa, lahko pa tudi na vratu, obrazu, trebuhu ali na ledvenem delu. Mehurčki se lahko razširijo tudi na najbližja sosednja dermatoma (9).

Še posebno nevaren je pasavec, ki izbruhne na delu kože, ki jo oživčuje očesna veja obraznega živca. Mehurčki zajamejo veko, polovico čela in nosu. Bolezen pa se lahko razširi tudi na oko in povzroči vnetje roženice, šarenice, glavkom in celo izgubo vida, v zelo redkih primerih celo enostransko vnetje možganskega žilja. V takem primeru je obvezen pregled pri okulistu, saj z zgodnjim zdravljenjem lahko preprečimo najhujše. Pasavec lahko prizadene tudi celo polovico obraza in polovico ustne votline, kar povzroči v ustih hude bolečine in težave pri prehranjevanju. Če se pasavec pojavi v delu spolovil ali zadnjične odprtine, se lahko pojavijo motnje pri odvajanju (9).

Z zdravljenjem pasavca predvsem preprečujemo zaplete bolezni. Zelo pomembno je, da prizadet del kože, kjer je izbruhnil pasavec, obvarujemo pred bakterijsko okužbo,

zato ga sterilno pokrijemo. Če je prisotno tudi hudo vnetje dela okrog mehurčkov, mesto nekaj dni hladimo z obkladki fiziološke raztopine, ki jih zelo pogosto menjavamo. Sicer pa na prizadet del kože ne nanašamo nobenih mazil ali krem. Pasavec zdravimo s protivirusnimi zdravili. Z njimi skrajšamo trajanje izpuščaja in čas izločanja virusa, torej kužnost bolnika, preprečimo ali omilimo pa lahko tudi zaplete. Zdravljenje moramo začeti čim prej, najpozneje pa v prvih treh dneh po izbruhu mehurčkov (9).

Herpes zoster se, sicer redko, lahko ponovi. Približno 1 do 6 odstotkov posameznikov bo doživelo drugo epizodo herpes zoster. Ponavljajoči herpes zoster je pogostejši pri ženskah. Tri ali več epizod, ki se ponavljajo pri istem posamezniku, pa so zelo redke (10).

V Sloveniji imamo registrirani dve cepivi (z oslabljenimi virusi) proti noricam. Eno je namenjeno cepljenju samo proti noricam, drugo je kombinirano cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam (tudi z oslabljenimi virusi) (11). Cepljenje je samoplačniško.

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolniku z lokaliziranim pasavcem svetujte takojšen obisk pri ZDM, ki bo predpisal ustrezna protivirusna zdravila. Bolniku lahko svetujete še nesteroidne antirevmatike za lajšanje bolečine in vitamine skupine B. Opozorite ga tudi, naj pazi, da se papule s tekočino ne predrejo in posledično ne okužijo z dodatno bakterijsko infekcijo. Zato naj si kožne spremembe bolniki takoj pokrijejo z gazo. Krem ali mazil pa jim ne svetujte.

2.3.3 Borelioza

Lymska bolezen ali borelioza je bolezen, ki jo povzročajo bakterije iz družine spirohet. Borelija se na človeka prenaša z ugrizom okuženega klopa (v Evropi je to ***Ixodes ricinus***). Klop postane kužen s sesanjem krvi okužene živali. Zaenkrat ni dokazov o prenosu bolezni s človeka na človeka. Borelioza med nosečnostjo ne predstavlja tveganje za zarodek, če je ustrezno zdravljena (12).

Vsak, ki je izpostavljen ugrizom okuženih klopov, je dovzeten za razvoj bolezni. Predhodna okužba ne pušča zaščite pred boleznijo (12). Cepljenja ni.

Borelioza običajno poteka v treh fazah. V prvi fazi bolezni (3–32 dni po ugrizu okuženega klopa) se pojavijo značilne spremembe na koži. Nastane neboleča rdečina (*erythema migrans*; EM), ki se počasi širi po koži, na sredi bledi in dobi obliko kolobarja. Kožna sprememba je lahko ena sama ali pa jih je več na različnih delih telesa. Pomembno je razlikovati običajno alergično reakcijo kože, ki se lahko pojavi takoj na mestu ugriza od značilnih kožnih sprememb za boreliozo. Kožne spremembe niso vedno prisotne. V drugi in tretji fazi bolezni (lahko tudi več mesecev ali let po okužbi) se pokažejo znaki prizadetosti številnih organov ali organskih sistemov: kože, živčevja, sklepov, mišic, tudi oči in srca (12).

Boreliozo zdravimo z antibiotiki. Pomembna je zgodnja prepoznava bolezni, saj je zdravljenje v prvi fazi bolezni praviloma zelo učinkovito (12).

EM se pojavi pri približno 80 % bolnikov (13). Le približno 25 % bolnikov z zgodnjo, lokalizirano Lymsko boleznijo pa se spomni ugriza klopa (14).

Klopa pravilno odstranimo z uporabo koničaste pincete, in sicer tako, da klopa primemo čim bližje koži, in ga z enakomernim gibom izvlečemo. Pri tem ne smemo vrteti pincete levo ali desno, ampak potegnemo naravnost navzgor. Za odstranjevanje klopov s kože ne uporabljamo olja, kreme, petroleja ali drugih mazil (12).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolniku, ki ima klopa, svetujte njegovo pravilno odstranitev in samoopazovanje mesta ugriza. Če se pojavi značilen migrirajoči eritem, bolnika opozorite, naj se naroči na pregled k ZDM, ki bo predpisal ustrezen antibiotik. Bolnike opozorite tudi na preprečevanje okužbe: nosijo naj svetla oblačila, ki naj pokrivajo čim večji del telesa, uporabljajo naj sredstva, ki odganjajo klope in ob vrnitvi iz narave opravijo temeljit pregled telesa. Opozorite, naj bodo pozorni tudi na poraščene dele telesa, kožne gube, uhlja, pazduhe in dimlje.

2.4 GLIVIČNE OKUŽBE KOŽE

2.4.1 Mikrosporija

Mikrosporija je zelo nalezljiva bolezen kože in lasišča, ki jo povzročajo glivice. Spada med t. i. ***tinea corporis,*** tj. glivično okužbo kože, ki se ne nahaja na stopalih, dimljah, obrazu ali dlaneh (15).

Bolezen najpogosteje povzročajo glive ***Microsporum canis***, ki ga na ljudi prenašajo mačke, pa tudi psi. Microsporum poleg Trihophyton in Epidermophyton uvrščamo med dermatofite. To so najpogostejši povzročitelji okužb kože po vsem svetu. S skupnim imenom jih imenujemo

tinea. Ne povzročajo okužb sluznice ali notranjih organov (16).
Za okužbo so bolj dovzetne mlade in slabotne živali. Bolezen lahko prenašajo tudi na videz zdrave živali. Človek se okuži ob neposrednem stiku z bolno živaljo ali z bolnikom. Možen je tudi posreden način prenosa preko dlak, lusk in predmetov iz okolja okužene živali ali preko predmetov, ki jih je uporabljal bolnik (oblačila, brisače, pokrivala, glavniki). Tinea corporis se lahko pojavi med športniki, ki imajo stik s kožo na kožo, npr. rokoborci (tinea corporis gladiatorum) (15). Podobno kot pri živalih tudi pri ljudeh pogosteje zbolevajo otroci (15, 16).
Bolezenska žarišča vidimo predvsem na odkritih predelih telesa, po udih, trupu, na vratu in obrazu. Na neporasli koži so žarišča ostro omejena, okrogla, približno za kovanec velika rožnata in z izrazitim rdečim robom. Na lasišču sprva vidimo okrogla, rožnata, luščeča se žarišča. Lasje se z napredovanjem okužbe odlomijo nekaj milimetrov nad površino kože (16).
Če opazimo podobne znake na koži, žarišč ne mažemo z mazili ali kremami, ampak jih le pokrijemo npr. s suho gazo in obiščemo zdravnika. Za žarišča na neporasli koži je učinkovito lokalno zdravljenje. Ob večjem številu žarišč in ob okužbi lasišča ali drugih poraslih delov kože se uporablja tudi sistemsko terapijo. Zdravljenje mikrosporije traja najmanj dva meseca (16).
V času zdravljenja obolela mesta pokrijemo z gazo ali obližem, ker tako zmanjšamo možnost prenosa okužbe na druge dele telesa ali ljudi v okolici. Pri zdravljenju moramo biti dosledni in potrpežljivi, saj so na videz zdravi koži še vedno prisotne spore povzročitelja. Če zdravljenje prezgodaj prekinemo, se bolezen lahko ponovi (16).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolnika, ki ima mikrosporijo, napotite k ZDM. Kožne spremembe naj si pokrijejo z gazo, v primeru, da imajo doma mačke ali pse, morajo slednje peljati na pregled k veterinarju. Bolnike opozorite tudi na preprečevanje okužbe: naj se v bodoče ne dotikajo tujih in potepuških mačk in psov.

2.4.2 Tinea pedis

Okužba je možna preko bazenov in drugih rekreativnih površin, kjer ljudje hodijo bosi, preko predmetov za osebno higieno, obutve in med družinskimi člani. Povzročitelji obolenj so predvsem glivice rodu ***Trichophyton spp***. Najpogosteje se okužba kaže kot glivična bolezen stopal, ki se imenuje tinea pedis ali atletsko stopalo, zaradi pogostejšega obolevanja športnikov. Čas med izpostavljenostjo in okužbo je precejšen. Verjetno pa je za okužbo potrebna majhna poškodba kože (17).
Razlikujemo medprstno (interdigitalno), luščečo 'mokasinu' podobno in vezikulobulozno obliko. Interdigitalna oblika je najpogostejša. Navadno se začne v tretjem do petem medprstnem prostoru z luščenjem kože in pogosto brez spremljajočih težav. Včasih se pridružijo mehurčki, razjede in srbenje. Za drugo obliko je značilna luščeča in zadebeljena koža stopal, ter rdečina podplata, pete in stranskega dela stopala. Vezikulobulozno ***tineo pedis*** označujejo vodeni ali gnojni mehurčki in tudi večji mehurji (17).
Sama po sebi ***tinea pedis*** ni nevarna bolezen, vendar oslabi povrhnjico kože in olajša vstop drugim mikroorganizmom, predvsem bakterijam, ki lahko na koži povzročijo burnejše vnetne znake. Nezdravljena okužba stopal se lahko prenese na nohte (onihomikoza) ali druge dele telesa ali preide v kronično obliko (17).
Za zdravljenje okužbe se večinoma uporabljajo lokalna protiglivična zdravila, pri razširjeni ali kronični okužbi pa sistemska protiglivična zdravila (17). Lokalno zdravljenje proti glivicam se na splošno uporablja enkrat ali dvakrat na dan in se izvaja do štiri tedne, a tudi krajši čas zdravljenja je lahko učinkovit, npr. terbinafin 1 % krema, ki se uporablja za medprstno tineo pedis, za en teden (18).

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolniku z glivično okužbo kože svetujte lokalni antimikotik, če je bolezen bolj razširjena, pa obisk pri ZDM. Za preprečevanje bolezni poleti predlagajte nošnjo zračnih obuval in hojo čim več bos. Po kopanju na javnih površinah pa priporočajte tudi dezinficirati stopala z medicinskimi tekočinami v pršilu.

2.5 KRVAVITVE V KOŽO

Petehije so pikčaste, netipne kožne krvavitve, ki na pritisk ne zbledijo. Največ jih najdemo na predelih povišanega intravaskularnega tlaka (na nogah, ustni sluznici, utesnjenih mestih kože). Z zlivanjem petehij nastane purpura (19).
Poznamo suho purpuro, ki jo najdemo na koži, in vlažno purpuro, ki jo najdemo v ustni sluznici. Vlažna purpura pomeni, da gre za resnejšo krvavitev. Kadar gre za tipno purpuro, gre za žilno ali vnetno bolezensko dogajanje. Najdemo lahko tudi ekhimoze (modrice) – gre za površinsko

neboleče krvavitve v kožo, lahko jih je več, so majhne in ne segajo v globino (19).
Pri modrici je koža ravna. Barva se sčasoma razvija od vijolično modre preko rdečkasto rjave do zelenkasto rumene barve, kar odraža presnovo (razgradnjo) hemoglobina do bilirubina. Na modrice smo pozorni, kadar jih je videti pet ali več. Modrice iste starosti se ujemajo z enim travmatičnim dogodkom, modrice različnih starosti pa kažejo na poškodbe v različnih časovnih obdobjih (20).
Hematom je izliv krvi izven krvotoka. Subkutani hematom lahko dvigne nivo kože; hematomi v globokih tkivih (npr. mišica) pa lahko povzročajo bolečino. Običajno so posledica poškodbe. Če se pojavljajo brez jasnega vzroka, pa so hematomi posledica motenj v strjevanju krvi.

PRIPOROČILO MAGISTRU FARMACIJE

Bolniku, ki ima petehije ali purpure, svetujte takojšen obisk pri ZDM, ki bo izvedel ustrezno diagnostiko za ugotovitev vzroka krvavitve in po potrebi bolnika napotil na sekundarni nivo. K njemu napotite tudi bolnika z večjim bolečim hematomom, ali bolnika s sumom na hematom v mišici, oz. globje pod kožo. Bolniku z modrico pa priporočajte hlajenje bolečega predela prvih 48 ur po nastanku modrice, kasneje pa nekega učinkovitega zdravljenja ni več.

3 SKLEP

V članku smo pregledali najpogostejše bolezni kože, zaradi katerih se bolniki oglasijo pri magistru farmacije ali ZDM. Bolezni kože so pogosto težave, ki so ozdravljive, oz. lahko bolniku pri obvladovanju le-teh v prvi fazi pomaga magister farmacije. Predvsem je pomembno, da magister farmacije v lekarni najpogostejše bolezni kože prepozna in bolnika pravočasno usmeri k IOZ, oz. v primeru nujnih stanj v urgentno ambulanto, saj določene kožne bolezni zahtevajo hitro ukrepanje s strani zdravnika.
Pri alergijskih obolenjih kože zdravimo simptomatsko, kar lahko uspešno svetuje tudi magister farmacije. Zelo je pomembna preventiva. Najpogostejša zdravila, ki jih zdravniki predpisujejo pri lokalnem zdravljenju so kortikosteroidni pripravki v obliki krem in mazil. Pomembno je, da bolnikov teh zdravil ni strah in da jih uporabljajo v skladu z navodili zdravnika. V nadaljevanju lokalnega zdravljenja so pomembna indiferentna negovalna mazila za obnavljanje maščobno-kislinske barierne funkcije kože. Oboje naj magister farmacije vedno poudari bolniku s temi boleznimi.
Vnetne bolezni kože so med sabo videti podobno, tudi zdravljenje je podobno, le mehanizem nastanka je drugačen. Pri njih klinični specialisti predpisujejo tudi imunomodulatorje in biološka zdravila. Tudi tu je pomembno izogibanje dražljivcem in barierna zaščita kože, kar lahko suvereno svetuje magister farmacije.
Pogosto pride tudi do blažje, lokalno zelo omejene okužbe na koži, brez sistemske prizadetosti bolnika. Magister farmacije mora vedeti, kdaj napotiti bolnika k zdravniku, kdaj pa lahko svetuje zdravljenje sam. To pride v poštev predvsem v primeru lokalno omejene bakterijske ali glivične okužbe kože, kjer bolezen ni razširjena in je vzrok bolezni jasen. Magister farmacije bo pri manjši bakterijski okužbi lahko svetoval ustrezna antiseptična sredstva in nego krast, ter antimikotična mazila pri glivičnih okužbah kože.
Na koži pa se lahko kažejo tudi druge, resnejše bolezni. Kadar o vzroku spremembe na koži nismo prepričani, bolnika napotimo k specialistu družinske medicine v nadaljnjo obravnavo. Ne smemo namreč pozabiti, da so nekatere spremembe na koži lahko prvi znak resne sistemske bolezni, kar pomeni, da zahtevajo poglobljeno diagnostiko in zdravljenje.

4 ZAHVALA

Zahvaljujem se Maji Marovt, dr. med., spec. dermatologije, za pregled in koristne nasvete pri pisanju članka.

5 LITERATURA

1. *Rupnik H. Definicija, klasifikacija in diagnostika urtikarije – predstavitev zadnjih evropskih smernic. In: Planinšek Ručigaj T, Lunder T, Košnik M (eds). Alergijske bolezni kože. Golnik: Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2010: 18–22.*
2. *Kopčavar-Guček N. Kontaktni dermatitis in urtikarija v družinski medicini. In: Kersnik J (ed). IV. Fajdigovi dnevi, Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2003: 33–40.*
3. *Dragoš V. Atopijski dermatitis: klinična slika, diferencialna diagnoza in vodenje. In: Planinšek Ručigaj T, Lunder T, Košnik M eds. Alergijske bolezni kože. Golnik: Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2010: 12–14.*

4. *Lunder T. Kontaktni dermatitis zaradi rastlin. In: Planinšek Ručigaj T, Lunder T, Košnik M (eds). Alergijske bolezni kože. Golnik: Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2010: 38–39.*
5. *Košiček M. Zdravljenje alergijskih bolezni kože in diferencialno diagnostično pomembnih dermatoz. In: Kersnik J (ed). IV. Fajdigovi dnevi, Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2003: 43–44.*
6. *Zelko E. Luskavica. In: Klemenc-Ketiš, Z, Tušek-Bunc, K (eds). Navodila za bolnike. Knj. 2, Bolezni in poškodbe. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 171–174.*
7. *Impetigo. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.nijz.si/sl/impetigo.*
8. *Baddour, LM. Impetigo. UpToDate. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.uptodate.com/contents/impetigo.*
9. *Pasavec ali herpes zoster. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.nijz.si/sl/pasavec-ali-herpes-zoster.*
10. *Albrecht MA, Levin MJ. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster.*
11. *Cepiva proti posameznim boleznim – Norice. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.nijz.si/sl/cepiva-proti-posameznim-boleznim-norice.*
12. *Borelioza (Lymska bolezen). Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.nijz.si/sl/borelioza-lymska-bolezen.*
13. *Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. N Engl J Med. 2003; 348: 2472–2474.*
14. *Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med. 1996; 100: 502–508.*
15. *Adams BB. Tinea corporis gladiatorum. J Am Acad Dermatol. 2002; 47: 286–290.*
16. *Mikrosporija. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.nijz.si/sl/mikrosporija.*
17. *Glivična obolenja, ki se prenašajo v bazenskih kopališčih. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.nijz.si/sl/glivicna-obolenja-ki-se-prenasajo-v-bazenskih-kopaliscih.*
18. *Korting HC, Tietz HJ, Bräutigam M, et al. One week terbinafine 1% cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study. LAS-INT-06 Study Group. Med Mycol. 2001; 39: 335–340.*
19. *Majal M. Trombocitopenija v ambulanti družinskega zdravnika. Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.zd-mb.si/Portals/0/Docs/Zborniki/6_%20Maja%20Majal%20Trombocitopenija.pdf.*
20. *Alice Ma A. Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. Dosegljivo 25.6.2021 na https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-a-suspected-bleeding-disorder.*

ATOPIJSKI DERMATITIS PRI OTROCIH

ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

AVTORICA / AUTHOR:
Olga Točkova, dr. med.,
spec. dermatovenerologije

Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: olga.tockova@kclj.si

POVZETEK

Atopijski dermatitis je kronična, močno srbeča vnetna bolezen dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih. Pogosteje se pojavlja pri osebah, kjer so v družini druge atopijske bolezni: astma, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči. V mehanizem nastanka bolezni je poleg motenega delovanja barierne funkcije kože vključeno več dejavnikov, kot so genetski dejavniki, imunološka disfunkcija z neravnovesjem v delovanju limfocitov Th1 in Th2, neravnovesje v kožnem mikrobiomu ter vpliv specifičnih in nespecifičnih poslabševalnih dejavnikov iz okolja. Atopijski dermatitis se v različnih starostnih obdobjih pojavlja z različno klinično sliko, na različnih, za posamezno starost značilnih predelih kože, skupna imenovalca za vse klinične različice sta suha koža in srbež. Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom, z ustrezno laboratorijsko diagnostiko ugotavljamo dejavnike, ki so povzročili poslabšanje. Atopijski dermatitis zdravimo stopenjsko in s kombinacijo lokalnih protivnetnih zdravil in redno indiferentno terapijo. Težje oblike zdravimo s sistemskimi imunosupresivi in tarčnimi zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

atopijski dermatitis, klinična slika, diagnoza, zdravljenje

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic, pruritic, inflammatory skin disease that occurs most frequently in children but also affects adults. Atopic dermatitis is often associated with a personal or family history of atopy, which describes a group of disorders that includes eczema, asthma, and allergic rhinitis. A multiplicity of mechanisms are involved in the pathogenesis of atopic dermatitis, including epidermal barrier dysfunction, genetic factors, Th2 cell-skewed immune dysregulation, altered skin microbiome, and environmental triggers of inflammation.

Dry skin and severe pruritus are the cardinal signs of atopic dermatitis. However, the clinical presentation is highly variable, depending upon the patient's age and disease activity. The diagnosis of atopic dermatitis is clinical, based upon history, morphology and distribution of skin lesions, and associated clinical signs. Standard treatment modal-

1 UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je ena najbolj pogostih kroničnih bolezni kože, ki prizadene do 20 % otrok in mladostnikov (1). Glavni simptom atopijskega dermatitisa je suha koža. Skupni imenovalec za vse klinične različice in hkrati osrednji med glavnimi znaki bolezni je srbež. Pri dojenčkih je značilno prizadeta koža obraza, pri majhnih otrocih so vneta žarišča po okončinah, pri mladostnikih in odraslih so prizadeti pregibi velikih sklepov, vrat in obraz. Bolezen se pojavlja v zagonih, z obdobji izboljšanj in poslabšanj.

2 EPIDEMIOLOGIJA

Z atopijskim dermatitisom zboli do 20 % otrok in mladostnikov, pojavnost bolezni v odrasli dobi pa se giblje od

ities are centred around the use of topical anti-inflammatory preparations and moisturization of the skin, but patients with severe disease may require systemic treatment.

KEY WORDS:
atopic dermatitis, clinical manifestations, diagnosis, therapy

2 do 10 % (1). Pričetek bolezni običajno pričakujemo pred petim letom starosti (2). Pri več kot polovici otrok se bolezenski znaki pokažejo v prvem letu starosti, do petega leta zboli približno 85 % otroških bolnikov z atopijskim dermatitisom. Pri skoraj polovici bolnikov bolezen izzveni do konca pubertete, vendarle je več kot polovica odraslih pacientov z atopijskim dermatitisom zbolela že v otroški dobi (3).

Pogosteje se pojavlja pri osebah, ki imajo v družini druge atopijske bolezni (4). Pri otroku z atopijskim dermatitisom se lahko pozneje v življenju, vendar ne nujno, razvijejo druge alergijske bolezni (5).

3 ETIOLOGIJA

V mehanizem nastanka bolezni je vključeno več dejavnikov (preglednica 1). Gre za imunsko posredovano vnetje, ki ga vzdržujejo limfociti Th1 in Th2. Poleg imunološke disfunkcije z neravnovesjem v delovanju limfocitov Th1 in Th2 in posledično zvišanih imunoglobulinov IgE, je pri AD moteno delovanje barierne funkcije kože ključno v patogenezi nastanka bolezni (6). Vse več je dokazov o pomembni vlogi filagrina pri vzdrževanju pregradne homeostaze kože, kot tudi drugih genetskih dejavnikov, ki vplivajo na uravnavanje imunskega odziva in nosijo zapis za strukturne proteine v epidermisu (7). Pri takšni koži je izguba vode skozi epidermis povečana, koža postane suha, luščeča in lažje prepustna za alergene, bakterije, viruse in dražeče dejavnike iz okolja. Pojav bolezni med drugim povezujejo s spremembami in neravnovesjem v kožnem mikrobiomu. V lezijah AD je raznolikost mikrobioma manjša, glede na primerljiv predel zdrave kože (8). *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) je prisoten pri več kot 70 % pacientov z AD (8, 9). Poslabšanja AD, ki so povezana s kolonizacijo in/ali okužbo kože s *S. aureus*, so sprožena tudi s sekrecijo stafilokoknih toksinov s superantigenimi lastnostmi, ki aktivirajo limfocite T in druge imunske celice. Bolnik z AD lahko tvori specifična IgE protitelesa proti stafilokoknem toksinu na njegovi koži (9–11). Zdravljenje s protivnetnimi zdravili ugodno vpliva na povečanje bakterijske raznolikosti in ponovno vzpostavljanje ravnovesja v mikrobiomu.

V poslabšanjih AD je nedvomno pomemben vpliv specifičnih (prehrambeni, kontaktni in inhalacijski alergeni) in ne-

ALI STE VEDELI?

- Atopijski dermatitis je kronična, dedno pogojena močno srbeča vnetna bolezen dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih. Trajanje bolezni je težko predvideti, v najhujših primerih so težave prisotne vse življenje.

Preglednica 1: Etiološki dejavniki nastanka AD
Table 1: Etiological factors for developing AD

Etiološki dejavniki nastanka AD	genetski dejavniki
	okvara barierne funkcije rožene plasti kože
	imunološki odzivi
	nevroimunske interakcije
	spremembe kožnega mikrobioma
	specifični poslabševalni dejavniki iz okolja
	nespecifični poslabševalni dejavniki iz okolja
	psihosomatski vplivi
	avtoimunost

specifičnih (neustrezna mila, agresivni deteregenti, volna, sintetika, potenje …) poslabševalnih dejavnikov iz okolja, ki lahko izzovejo imunske odzive ali prispevajo k pojavu nealergijskih vnetnih reakcij.
Pri hudih in kroničnih oblikah bolezni so ugotovili tudi zvišane vrednosti IgE proti različnim avto-antigenom v koži, ki dodatno prispevajo k vzdrževanju kroničnih vnetnih procesov v koži (4, 12).
V prvih letih življenja so bolniki z atopijskim dermatitisom pogosteje senzibilizirani na prehranske alergene, kot so kravje mleko, jajca, pšenična moka, soja in arašidi, medtem ko so večji otroci in odrasli bolniki pogosteje senzibilizirani za inhalacijske alergene, kot so pršica v hišnem prahu, pelodi in živalski epitelij. Manjši delež bolnikov z AD ima enako klinično sliko bolezni kot bolniki z atopijskim dermatitisom, ki so senzibilizirani na različne alergene, čeprav so vrednosti specifičnih IgE normalne.

4 KLINIČNA SLIKA

AD se v različnih starostnih obdobjih pojavlja z različno klinično sliko, na različnih, za posamezno starost značilnih predelih kože (13). V vseh starostnih obdobjih je značilno močno izraženo srbenje kože. AD se običajno prvič pojavi pri približno tretjem mesecu starosti. Prizadeta je koža po licih, kjer so prisotna neostro omejena pordela ekcematoidna žarišča z mehurčki, erozijami, rosenjem ter krastami in luščenjem. Spremembe so vidne tudi na čelu, lasišču, zgornjem delu trupa in po udih. Koža pod plenicami in v kožnih gubah je zdrava (13) (slika 1, 2).



Slika 1: Akutna ekcematoidna žarišča s pordelimi papulami, vezikulami, erozijami in rosenjem.
Figure 1: Acute eczema with erythematous papules, erosions and vesicles with exudation.



Slika 2: Razpraskana ekcematoidna žarišča s krastami in luščenjem.
Figure 2: Erythematous excoriated scaly patches with crusting.

Do četrtega leta starosti prevladujejo žarišča po distalnih delih udov. Zaradi dolgotrajnega praskanja se pojavi lihenifikacija kože, ki se začne na teh mestih zadebeljevati, postaja bolj 'usnjata' in nastanejo plošče s poudarjeno kožno risbo.
Pri šolskih otrocih, mladostnikih in odraslih bolnikih se pojavijo vnetna žarišča na zadnji strani komolčnega in kolenskega sklepa ter po dorzalnih delih rok, nog in prstov. Pri mladostnikih in odraslih je vneta tudi koža na vratu, vekah in obrazu, pogosto tudi pod ušesnimi mečicami.
Za prepoznavanje bolezni so izdelana natančna merila z glavnimi in pomožnimi znaki (14, 15), s katerimi si pomagamo pri diagnosticiranju. Za postavitev diagnoze morajo biti pri bolniku prisotni najmanj trije glavni in trije pomožni znaki AD.
Glavni znaki bolezni so pruritus (tj. srbež), značilna morfologija in razporeditev kožnih sprememb – kronični oz. kronično ponavljajoči se dermatitis in druge atopijske bolezni, kot so alergijska bolezen dihal, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči.
Pomožni znaki bolezni so suha koža, kožne razpoke pod ušesnimi mečicami kot tudi ihtioza, za katero so značilne suhe luske, ki prekrivajo večje predele kože, ki spominja na ribjo kožo. Pri pilarni keratozi je običajno na zunanjih predelih nadlakti, stegen in lateralnih delih telesa koža na otip bolj groba zaradi poudarjenih roževinastih čepkov v dlačnih mešičkih. Prisotna je lahko hiperlinearna koža dlani, kot tudi dvojna spodnja veka, zvišane vrednosti celokupnih in specifičnih IgE, pozitivni vbodni testi za prehranske ali/in

inhalacijske alergene, kronični dermatitis dlani in podplatov, nagnjenost k okužbam kože (z bakterijami, virusi, glivami), preobčutljivost na določeno hrano in volno, poslabšanje ob stresih. Prisotna je lahko *pityriasis alba*, ki predstavlja relativno dobro omejena področja hipopigmentirane in blago luščeče kože ter srbenje kože ob potenju.

V strokovni literaturi so opisane tudi regionalne in morfološke različice bolezni, ki so lahko edina manifestacija bolezni ali se pojavijo v povezavi s klasičnimi manifestacijami, značilnimi za posamezna starostna obdobja. Regionalne različice vključujejo kronični ekcem rok, ekcem vek in ustnic, v kliničnih različicah ga lahko opažamo kot numularno, prurigo ali folikularno obliko (16, 17). Za numularno obliko (lat. *nummulus* = kovanec) so značilna srbeča, okrogla ali ovalna, nepravilno na trupu in okončinah razporejena, za kovanec velika žarišča, ki so pordela s papulami, vezikulami, ekskoriacijami in luskami. Pri posameznih bolnikih ugotavljamo folikularno razporeditev žarišč (folikularna oblika), pri drugih pa vidimo intenzivno srbeče kupolaste papule s centralno prisotnimi vezikulami, ekskoriacijami ali krustami, v sklopu prurigo oblike.

Koža bolnikov z AD je dovzetna za bakterijske, glivične in virusne okužbe, ki spremenijo osnovno klinično sliko bolezni.

5 DIAGNOSTICIRANJE

Diagnozo AD postavimo klinično, pri tem upoštevamo merila z glavnimi in pomožnimi znaki bolezni. Za postavitev diagnoze sta zelo pomembna natančna anamneza in klinični pregled. Pomembni so tudi izvidi alergoloških testov in drugih laboratorijskih preiskav, s katerimi skušamo ugotoviti možne vzročne dejavnike, ki so povzročili poslabšanje. Pri posameznikih ugotavljamo vrednosti celokupnih in specifičnih IgE na prehranske in inhalacijske alergene, lahko določamo tudi vrednosti specifičnih IgE za stafilokoke in glive.

Ob vrednotenju alergoloških testov ne smemo spregledati, da so pozitivni testi ali zvišane vrednosti specifičnih protiteles lahko povezani tudi z drugimi pridruženimi kožnimi boleznimi; v takšnih primerih je pozitiven izvid lahko zavajajoč in ne pojasni etiologije bolnikovih trenutnih kožnih sprememb. V izbranih primerih opravimo dodatne imunološke teste za ugotavljanje humoralne ali celične imunske pomanjkljivosti. Pri kliničnem sumu na sekundarno okužbo kože moramo opraviti še dodatne laboratorijske preglede za določitev povzročitelja.

Bolniki z AD lahko razvijejo tudi kontaktno preobčutljivost, v izbranih primerih bolnika s trdovratno obliko bolezni tudi epikutano testiramo (18).

ALI STE VEDELI?

- V mehanizem nastanka bolezni so vključeni številni dejavniki. Klinična slika se spreminja s starostjo, skupna imenovalca za vse klinične različice sta suha koža in srbež. Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom, z ustrezno laboratorijsko diagnostiko ugotavljamo dejavnike, ki so povzročili poslabšanje.

6 DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Številne druge kožne bolezni, za katere je tudi značilno močno srbenje, so lahko navidezno podobne AD. Zato ga moramo ločiti od garij, alergijskega ali iritativnega kontaktnega dermatitisa, psoriaze, seboroičnega dermatitisa, različnih imunodeficientnih stanjih, kožnih manifestacij presnovnih motenj ali prehranskih pomanjkljivosti, T-celičnega limfoma kože (12, 14).

ALI STE VEDELI?

- Zdravljenje prilagodimo bolniku, tipu kože, starosti, stopnji vnetja in obsežnosti kožnih sprememb. Bolezen zdravimo stopenjsko in s kombinacijo lokalnih protivnetnih zdravil in redno indiferentno terapijo. Težje oblike zdravimo s sistemskimi imunosupresivi in tarčnimi zdravili. Predpogoj za uspešno zdravljenje je poučitev staršev in bolnikov.

7 ZDRAVLJENJE ATOPIJSKEGA DERMATITISA

Zdravljenje AD mora biti prilagojeno bolniku, tipu kože, starosti, stopnji vnetja in obsežnosti kožnih sprememb. Pred pričetkom zdravljenja ocenjujemo stopnjo vnetja in razširjenost bolezni. AD zdravimo stopenjsko, s kombinacijo

lokalnih protivnetnih zdravil in redno indiferentno terapijo (preglednica 2).

Pomembno vsakdanje opravilo pri osebah z AD je redno izvajanje zdravljenja suhe kože z indiferentnimi mazili. Potrebna je redna uporaba posamezniku prilagojene lokalne indiferentne terapije ki jo apliciramo na kožo v zadostnih količinah (približno do 100 g tedensko za otroke in do 500 g tedensko za odrasle) (19, 20). Redna uporaba takšne bolnikom prilagojene emolientne terapije je osnova zdravljenja pri pacientih z AD. Z raziskavami je potrjeno, da se s tem izboljšuje okrnjeno delovanje barierne funkcije kože, zmanjša dovzetnost atopijske kože za okužbe, manjša je tudi potreba po uporabi lokalnih protivnetnih pripravkov, ob tem pa se značilno uravnava tudi mikrobno neravnovesje atopijske kože (21, 22).

Glede na spoznanja o vlogi mikrobioma ob relapsih bolezni so v sodobni lokalni terapiji AD predvsem pomembni lokalni pripravki, kot so emolienti plus, ki spodbujajo tudi uravnavanje spremenjenega mikrobioma (19, 20). Svetuje se vsakodnevno kratkotrajno umivanje, ki kože ne izsuši oziroma jo lahko celo navlaži, ob tem pa zmanjša kolonizacijo z mikrobi. Zadostna in učinkovita rehidracija kože je namreč ključni dejavnik pri negi suhe kože. Priporočeni so izdelki, ki ne vsebujejo dišav in konzervansov ter ne dražijo kože in sluznic. Svetovane so tudi antiseptične kopeli (19, 20).

7.1 ZDRAVLJENJE S PROTIVNETNIMI MAZILI

Osnovna protivnetna zdravila za zdravljenje AD so lokalni kortikosteroidi. Njihova uporaba mora biti omejena na tiste vnetne dermatoze, pri katerih so postavljene pravilne indikacije. Lokalni kortikosteroidi so varni, če jih uporabljamo na mestih, kjer se pojavi ekcemsko vnetje. Zaradi njihovih lastnosti so zelo učinkoviti pri zdravljenju akutnega poslabšanja AD. Varna količina lokalnega kortikosteroidaje za dojenčka 15 g na mesec, za majhnega otroka 30 g na mesec in za odraslega bolnika 60–90 g na mesec (19, 20). Za akutna roseča vnetja izbiramo kreme, za kronična lihenificirana žarišča izberemo mazila. Zdravljenje vedno kombiniramo s primerno količino indiferentnega mazila (19, 20). Pri predpisovanju lokalnih kortikosteroidov je treba poznati njihovo potentnost in upoštevati razvrstitev glede na pričakovano jakost učinka. V Evropi so razvrščeni v štiri razrede, pri čemer je 4. razred, ki ni na voljo v Sloveniji, najmočnejši (na primer klobetazol propionat). So pa dostopni lokalni kortikosteroidi, ki sodijo v razred močnih pripravkov, kot je betametazon dipropionat ali preparati iz skupine srednje močnih (mometazonfuorat, hidrokortizon butirat, alklometazon ...) ter šibkih kortikosteroidov (hidrokortizon …).

Preglednica 2: Priporočila za zdravljenje otrok z AD (povzeto po 19)
Table 2: Treatment recommendation for children with atopic eczema (adapted from 19)

1. Osnovno zdravljenje	izobraževalni programi
	vlažilci
	izogibanje relevantnim alergenom
2. Blag AD: SCORAD < 25 / ali prehodni dermatitis	lokalni kortikosteroidi razreda II ali odvisno od lokalnih dejavnikov
	lokalni zaviralci kalcinevrina
	antiseptiki
3. Zmeren AD: SCORAD 25 – 50 / ali ponavljajoči se dermatitis	zdravljenje (proaktivno) lokalnim takrolimusom ali z lokalnimi kortikosteroidi razreda II in III
	vlažilni obkladki
	UV-fototerapija (UVB 311 nm)
	psihološko svetovanje
4.Težek AD: SCORAD > 50 / ali perzistentni dermatitis	hospitalizacija
	biološka zdravila (dupilimab)
	sistemski imunosupresivi: ciklosporin, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil

Zelo učinkovito protivnetno zdravljenje AD je kratkotrajna (pulzna) uporaba nizko potentnih lokalnih kortikosteroidov, medtem ko močnejše lokalne kortikosteroide prihranimo za hujše oblike AD. Trajanje pulznega zdravljenja prilagodimo klinični sliki in mestu kožnih sprememb.

Zdravljenje lahko nadaljujemo z intermitentnim režimom zdravljenja AD, ki temelji na zniževanju lokalnih kortikosteroidov s postopno dnevno uporabo manj potentnih ali nadaljnjo uporabo potentnih kortikosteroidov z zmanjševanjem števila nanosov, običajno enkrat dnevno (19, 20).

Pri zdravljenju AD so se že uveljavili tudi lokalni imunomodulatorji, kot sta pimekrolimus in takrolimus, ki zavirata transkripcije vnetnih citokinov. Pimekrolimus uporabljamo za zdravljenje blagih do zmerno hudih oblik AD, kratkotrajno ob bolezenskih zagonih ali intermitentno. Takrolimus (0,03 %; 0,1 %) uporabljamo za zdravljenje srednje hudih do hudih oblik AD. Pri kratkotrajni in tudi dolgotrajni uporabi zmanjšujeta srbenje, blažita potek AD in tudi zagone AD. Sta varna in učinkovita pri otrocih in odraslih. Ne povzročata atrofije kože niti sistemskih neželenih učinkov, zato sta bolj primerna za uporabo na delih telesa, kjer je koža tanjša (koža obraza, kožne gube, perigenitalna področja), zlasti pri otrocih, ter za dolgotrajno zdravljenje (19, 20).

V zadnjih letih se v svetu in pri nas vse bolj uveljavlja proaktivno zdravljenje AD, ki ga izvajamo kot kombinacijo dolgotrajnega, protivnetnega zdravljenja z lokalnimi protivnetnimi pripravki na predhodno prizadetih predelih kože in indiferentnega lokalnega zdravljenja, v prvi vrsti z emolientnimi podlagami (23). Proaktivno zdravljenje začnemo izvajati po popolnem umiku vnetnih sprememb z uporabo lokalnih protivnetnih zdravil dvakrat na teden na mestih, kjer so se pojavile spremembe, pri čemer je nujna redna emolientna terapija.

Ob pojavu rosečih in vnetih žarišč na koži je priporočeno izvajanje vlažilnih obkladkov ali kremnih ovitkov (aplikacija obkladka na kožo, namazano z lokalnim pripravkom). S tem izboljšamo hidratacijo kože, saj se zniža transepidermalna izguba vode, poleg tega se izboljša penetracija zdravilnih učinkovin in/ali negovalnega pripravka, obkladki pa predstavljajo tudi fizično bariero pred praskanjem (19, 20, 24, 25).

7.2 ZDRAVLJENJE Z ANTIHISTAMINIKI

Pri zdravljenju AD pogosto uporabljamo sistemske antihistaminike, ki so koristni pri posameznih bolnikih, predvsem tistih s pridruženimi urtikarijo, dermografizmom, alergijskim rinitisom. Uporabljati jih moramo hkrati z zdravili za učinkovito zmanjšanje vnetja, kot so lokalni protivnetni pripravki in nikoli kot monoterapijo. Antihistaminiki zato predstavljajo dodatno zdravljenje, ki lahko zmanjša srbenje in s tem izboljša poslabšanje bolezni (19, 20).

7.3 ZDRAVLJENJE SEKUNDARNIH OKUŽB

Koža pri AD je pogosto kolonizirana s patogenimi bakterijami, zlasti z bakterijo *S. aureus*, okrnjeno je delovanje kožne pregrade in motena sinteza antibakterijskih peptidov v koži. Poleg ostalih dejavnikov to prispeva k temu, da so okužbe kože pri bolnikih z AD pogostejše. Sekundarna okužba se pojavi, kadar število kolonij *S. aureus* poraste in se kaže s pojavom rosečih, z medenimi krastami obloženih žarišč ali številnih drobnih pustul.

V terapiji so se uveljavili lokalni antiseptiki, kot so raztopine natrijevega hipoklorita, oktenidina, klorheksidina, ki jih svetujemo pri zmernih in težjih oblikah AD.

Dolgotrajna uporaba lokalnih antibiotikov ni priporočljiva zaradi pojava odpornih bakterijskih sevov kot tudi možnosti kontaktne senzibilizacije na določeno skupino antibiotikov. Uporaba sistemskih antibiotikov pri AD je indicirana ob pojavu kliničnih znakov sekundarne okužbe kože, ki jo je pogosto potrebno tudi laboratorijsko potrditi (19, 20).

Na potek AD lahko vplivajo nekatere glivične kožne okužbe, predvsem okužbe s kvasovko *Malassezia.* Nanjo moramo pomisliti takrat, ko so vnetna žarišča prisotna predvsem na koži glave in vratu. Takrat je priporočeno je lokalno in/ali sistemsko zdravljenje z antimikotiki.

Bolniki z AD imajo pogosteje tudi različne virusne kožne okužbe. Potekajo s težjo klinično sliko in pogostejšimi zapleti (na primer norice) ter se pogosteje širijo na večje površine kože (na primer moluske, herpetični ekcem). Herpetični ekcem se večkrat pojavi pri bolnikih s težjim, nezdravljenim AD, pri bolnikih z visoko vrednostjo celokupnih protiteles IgE in pri zgodnjem pojavu AD (26). Zdravimo ga s sistemskimi virostatiki. Klinična slika, značilna za *eczema coxsackium* se pojavi ob sekundarni okužbi kože bolnikov z AD z enterovirusom.

Starejše otroke in odrasle bolnike s težje potekajočo obliko AD v kronični fazi bolezni, ki ne odreagirajo na intenzivno lokalno terapijo, lahko zdravimo s fototerapijo. Pri otrocih se večinoma uporabljajo ozkospektralni UVB-žarki, pri čemer mora biti fototerapija vedno individualno prilagojena bolniku, klinični sliki bolezni in predvsem starosti otroka (27).

Težke oblike bolezni zdravimo s sistemskimi imunosupresivi in tarčnimi zdravili.

Glede na imunološko disfunkcijo v atopijski koži z neravnovesjem v delovanju Th1- in Th2-limfocitov, se je zadnja leta pri nas in v svetu uveljavila terapija z zdravilom dupilumabom, ki je kot popolnoma humano monoklonsko protitelo usmerjeno proti receptorju alfa interlevkina (IL)-4, in zavira signalizacijo IL-4/IL-13. Zdravljenje je prilagojeno teži bolezni, odmerjanje pa starosti in telesni teži bolnika. Ob uporabi tarčnega zdravila je potrebno redno izvajanje individualno prilagojene emolientne terapije glede na klinično sliko pa tudi ustrezno lokalno protivnetno zdravljenje (20).

Obetajo se tudi številna druga biološka zdravila, ki so usmerjena v druge, z AD povezane signalne poti. V raziskavah je ugotovljena učinkovitost protiteles, ki blokirajo IL-13 in IL-22, protitelesa proti receptorju IL-31 so pokazala predvsem vpliv na zmanjšanje srbeža, zaviralci Janusove kinaze (JAK inhibitorji) se zdijo obetavne, hitro delujoče in učinkovite novejše terapevtske opcije v zdravljenju AD (20).

8 SKLEP

Pestrost kliničnih slik AD, ki se pojavljajo s številnimi kliničnimi različicami in se spreminja s starostnimi obdobji ter komplicira s pogostimi dodatnimi okužbami, še vedno predstavlja poseben diagnostični in predvsem terapevtski izziv. Zdravimo ga stopenjsko in s kombinacijo lokalnih protivnetnih zdravil in z redno indiferentno oz. emoliento terapijo po mednarodnih priporočilih za obravnavo AD. Težke oblike zdravimo s sistemskimi imunosupresivi in tarčnimi zdravili. V zdravljenju bolnika s težko obliko AD sta multidisciplinarna obravnava in timski pristop k obravnavi zelo pomembna za uspešno obvladovanje bolezni.

9 LITERATURA

1. *Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015; 70: 836–845.*
2. *Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, Deleuran M, Jemec GB, Mortz CG, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35(4): 948–957.*
3. *Sandström MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. Br J Dermatol. 2004 Jan; 150(1): 103–110.*
4. *Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Mar; 24(3): 317–328.*
5. *Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Aug; 105(2): 99–106.*
6. *Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barier and beyond. Br J Dermatol 2019; 180 (3): 464. Epub 2018 Oct 10.*
7. *Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. J Allergy Clin Immunol. 2006 Jul; 118: 214–219.*
8. *Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA et al. NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012; 22(5): 850–859.*
9. *Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. Trends Microbiol. 2018 Jun; 26(6): 484–497.*
10. *Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Oct; 175(4): 687–695.*
11. *Nakamizo S, Egawa G, Honda T, Nakajima S, Belkaid Y, Kabashima K. Commensal bacteria and cutaneous immunity. Semin immunopathol 2015 Jan; 37: 73–80.*
12. *Dragoš.V et al. Atopijski dermatitis. Zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, Dermatovenerološka klinika, 2012.*
13. *Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. Lancet. 1998 Jun; 351(9117): 1715–1721.*
14. *Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. Handbook of Atopic Eczema, 2nd ed. Springer, Berlin, 2005.*
15. *Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockholm) Suppl 1980; 92: 44–47.*
16. *Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2014 Jul; 170 Suppl 1: 2–6.*
17. *Julián-Gónzalez RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-Lopez C, Ruiz-Maldonado R, Sáez-de-Ocariz M. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis:prevalence by age. Pediatr Dermatol. 2012 Sep; 29(5): 580–583.*
18. *Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Skov L, Sommerlund M. Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Mar; 32(3): 428–436.*
19. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May; 32 (5): 657–682.*
20. *Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020*

position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Dec; 34(12): 2717–2744.
21. *Draelos ZD, Feldman SR, Berman B, Olivadoti M, Sierka D, Tallman AM, et al. Tolerability of topical treatments for atopic dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb) 2019 Mar; 9: 71–102.*
22. *Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus current and next-generation barrier repair therapy for the management of atopic dermatitis. Skin Pharmacol Physiol 2019; 32: 1–7.*
23. *Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. Allergy. 2009 Feb; 64: 276–278.*
24. *Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. Br J Dermatol. 2014; 170 (Suppl 1): 19–24.*
25. *Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. Pediatr Dermatol. 2012; 29: 24– 27.*
26. *Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? Antiviral Res. 2013 May; 98(2): 153–157.*
27. *Eustace K, Dolman S, Alsharqi A, Sharpe G, Parslew R. Use of Phototherapy in Children. Pediatr Dermatol. 2017 Mar; 34(2): 150–155.*

SODOBNO ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

CURRENT TREATMENT OPTIONS IN PLAQUE PSORIASIS

AVTORICA / AUTHOR:
doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., specialistka dermatovenerologije

Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: maruska.marovt@gmail.com

POVZETEK

Biološka zdravila za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice v plakih predstavljajo eno izmed najpomembnejših terapevtskih napredkov na področju dermatologije. Tarčno zavirajo za luskavico značilne imunske poti, vključujoč TNF-α, IL-17 in IL-23. Med zaviralce TNF-α sodijo etanercept, infliksimab, adalimumab in certolizumab, podenoto p40 citokina IL-12 in IL-23 zavira ustekinumab, med zaviralce IL-17 sodita sekukinumab in iksekizumab, podenoto p19 IL-23 pa zavirata guselkumab in risankizumab. Peroralno terapijo predstavljajo metotreksat, acitretin, izjemoma ciklosporin, ter novejša mala molekula apremilast, zaviralec fosfodiesteraze 4. Še vedno se odločamo tudi za fototerapijo, najpogosteje ozkospektralno ultravijolično valovanje v območju UV-B. V tem preglednem prispevku se bom osredotočila predvsem na sodobno zdravljenje luskavice v plakih z biološkimi zdravili.

KLJUČNE BESEDE:
luskavica, biološka zdravila, zdravljenje

ABSTRACT

Biologic treatments in plaque psoriasis represent one of the most significant therapeutic advancements in the field of dermatology. Biologics provide targeted inhibition of immune-mediated pathways involving specific cytokines, such as TNF-α, IL-17, and IL-23. Biologics for the treatment of moderate to severe psoriasis include TNF-α inhibitors etanercept, infliximab, adalimumab, and certolizumab; the IL-12/23 inhibitor ustekinumab; the IL-17 inhibitors secukinumab, and ixekizumab; and the IL-23 inhibitors guselkumab, and risankizumab. Oral systemic treatment options include methotrexate, acitretin, rarely cyclosporin, and apremilast, small molecule phosphodieasterase inhibitor 4. Phototherapy is also used and most frequently includes narrowband UV-B. This review focuses on current plaque psoriasis treatment options with biologics.

KEY WORDS:
psoriasis, biologics, treatment

1 UVOD

Na svetu ima luskavico približno 125 milijonov ljudi, v Sloveniji pa se ocenjuje, da je bolnikov 25.000 (1, 2). Predvsem bolniki s hudimi oblikami luskavice se srečujejo s pomembno povečano obolevnostjo zaradi pridruženih bolezni, kot so: psoriatični artritis, srčnožilne bolezni in duševno breme. Najpogostejšo obliko predstavlja luskavica v plakih, ki se pojavlja pri 80 % primerov (1). Zanjo je značilen pojav rožnatih zadebeljenih bunčic ali plošč na izteznih straneh okončin, lahko pa tudi v pregibih, v lasišču, dlaneh in podplatih ter na nohtih (slika 1). Luskavica se pojavlja tako pri moških kot pri ženskah, pri odraslih praviloma pogosteje kot pri otrocih. V preteklih letih smo opazovali izjemen napredek pri razumevanju patogeneze luskavice, njene genetske zasnove, pridruženih bolezni ter zdravljenja z biološkimi zdravili. Medtem ko za zdravljenje blagih oblik zdravilo prvega izbora še vedno predstavljajo topikalni pripravki, so za zdravljenje zmernih do hudih oblik ključna biološka zdravila, tako zaradi njihove učinkovitosti kot zaradi ugodnega varnostnega profila (1). Druge oblike luskavice, med katere sodijo kapljična, inverzna, eritrodermična in pustu-

ALI STE VEDELI?

- Na svetu ima luskavico približno 125 milijonov ljudi, v Sloveniji pa se ocenjuje, da je bolnikov 25.000.
- Biološka zdravila za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice v plakih predstavljajo eno najpomembnejših terapevtskih napredkov na področju dermatologije.
- Za zdravljenje zmernih do hudih oblik luskavice v plakih so tako učinkovita kot varna biološka zdravila, ki zavirajo TNF-α, p40 IL-12/23, IL-17 in p19 IL-23.

lozna, predstavljajo manjši delež. V tem preglednem prispevku se bomo osredotočili predvsem na sodobno zdravljenje luskavice v plakih z biološkimi zdravili.

2 PATOGENEZA LUSKAVICE

Patogeneza luskavice je kompleksna in še vedno ni povsem jasna. V patogenezi luskavice je najverjetneje ključna prekomerna aktivacija dela prirojenega imunskega sistema (3). V samem začetku patogeneze različne vrste celic, vključujoč plazmacitoidne dendritične celice, keratinocite, naravne celice ubijalke in makrofage, izločajo citokine, ki aktivirajo mieloidne dendritične celice. Aktivirane mieloidne dendritične celice izločajo interlevkin (IL)-12 in IL-23. IL-12 sproži diferenciacijo naivnih limfocitov T v limfocite Th1, IL-23 pa je ključen za preživetje in razmnoževanje limfocitov Th17 in Th22. Limfociti Th1 izločajo inferferon gama (IFN-γ) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-α), limfociti Th22 izločajo IL-22, limfociti Th17 pa izločajo IL-17, IL-22 in TNF-α (4). Prevladujočo imunsko pot predstavlja z IL-23 pogojena aktivacija limfocitov Th17 (4). Signaliziranje IL-23 znotrajcelično posredujejo Tyk2-Jak2 in STAT3, kar vodi v transkripcijo ključnih vnetnih mediatorjev. Ti citokini povzročijo proliferacijo keratinocitov, povečano ekspresijo angiogenih mediatorjev in endotelijskih adhezijskih molekul ter infiltracijo imunskih celic v lezijski koži (3).

3 PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Definicija blage luskavice ni povsem enotna, vendar značilno obsega manj kot 3 % do 5 % prizadete površine te-



Slika 1: Značilne spremembe pri bolniku z luskavico v plakih
Figure 1: Characteristic skin lesions in plaque psoriasis

lesa. Za hudo obliko luskavice najpogosteje gre, ko je prizadete 10 % telesne površine ali več. Osnovo zdravljenja zmerne do hude oblike luskavice predstavljajo fototerapija, konvencionalno sistemsko zdravljenje in biološka zdravila. Sistemsko zdravljenje uporabljamo tudi, ko gre za lokalizirano bolezen posebnih mest kot so lasišče, dlani in podplati, spolovilo, ali pa gre za na zdravljenje odporne kožne spremembe (1). Celosten pristop k zdravljenju luskavice vedno vključuje tudi oceno morebitnega pridruženega psoriatičnega artritisa, ki se pojavlja pri približno tretjini bolnikov z luskavico (5). Ne glede na obseg kožne prizadetosti namreč prisotnost aktivnega psoriatičnega artritisa pomembno vpliva na izbor zdravljenja, ki naj bo učinkovito tako za kožno kot sklepno prizadetost (6).

3.1 BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE LUSKAVICE V PLAKIH

Biološka zdravila za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice v plakih predstavljajo eno najpomembnejših terapevtskih napredkov na področju dermatologije. Kljub temu da bolnika ne znamo ozdraviti, mu lahko ponudimo drugo najboljšo možnost, to so dolga obdobja brez bolezni. Ločimo štiri razrede bioloških zdravil: zaviralci TNF-α, zaviralec IL-12/23, zaviralci IL-17 in zaviralci IL-23. Vsa zdravila razen infliksimaba, ki se aplicira intravensko, se aplicirajajo podkožno. V splošnem niso opazovali povečanega tveganja za pojav resnih okužb ali malignomov notranjih organov pri bolnikih z luskavico, ki so bili zdravljen z biološkimi zdravili (1). Neželeni učinki se v primerjavi s placebom pojavljajo nekoliko pogosteje. Najpogosteje so to reakcija na mestu aplikacije, nazofaringitis in okužba zgornjih dihal.

Zaviralci TNF-α. Zaviralci TNF-α predstavljajo najstarejši razred trenutno odobrenih bioloških zdravil za zdravljenje luskavice v plakih in psoriatičnega artritisa. Z zaviranjem TNF-α zmanjšajo vnetno kaskado v patogenezi luskavice. Učinkovitost posameznih zaviralcev TNF-α se med sabo razlikuje. Ker so raziskave, ki neposredno primerjajo učinkovitost in varnost posameznih zdravil maloštevilne, izsledki mrežnih metaanaliz kažejo, da je najučinkovitejši infliksimab, kateremu s podobno učinkovitostjo sledita adalimumab in certolizumab, najmanj učinkovit je etanercept (7).

Kot razred se zaviralci TNF-α odmerjajo pogosteje kot zdravila iz drugih razredov. Dolgoročen varnostni profil zaviralcev TNF-α je dobro znan, celokupno pa ni povečanega tveganja za razvoj resnih okužb (8, 9). Pogostnost malignomov notranjih organov med bolniki z luskavico, ki so prejemali zaviralce TNF-α, ni bila višja v primerjavi s splošno populacijo (10). Izsledki raziskav pa kažejo večjo pogostnost nemelanomskih oblik kožnega raka (8, 9, 11). Najpogostejši neželeni učinki so nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in reakcija na mestu aplikacije. Zdravljenje z zaviralci TNF-α je kontraindicirano pri bolniki z aktivno tuberkulozo, napredovalim srčnim popuščanjem, okužbo z virusom hepatitisa B in demielizirajočimi boleznimi, vključujoč multiplo sklerozo. Bolniki z latentno tuberkulozo morajo biti ustrezno zdravljeni (1).

Zaviralec IL-12/23. Ustekinumab je edino biološko zdravilo, ki z vezavo na skupno podenoto p40 zavira oba, IL-12 in IL-23. Odobren je za zdravljenje luskavice v plakih in psoriatičnega artritisa. Zdravilo je zelo učinkovito, odmerja pa se glede na telesno maso vsakih 12 tednov. Varnostni profil ustekinumaba je sprejemljiv, brez povečanega tveganja za resne okužbe ali malignome v primerjavi s placebom. Najpogostejša neželena učinka, ki sta se pojavljala nekoliko pogosteje v primerjavi s placebom, sta bila okužba zgornjih dihal in glavobol (1).

Zaviralci IL-17. Zaviralci IL-17 so skupina zdravil, katerih tarča je bodisi IL-17 ali njegov receptor. Sekukinumab in iksekizumab, ki sta na voljo v Sloveniji, zavirata IL-17A. Bimekizumab zavira IL-17A in IL-17F, brodalumab pa receptor za IL-17. Zaviralci IL-17 delujejo hitro, močno in v primeru dobrega odgovora na zdravljenje tudi dolgoročno. Odobreni so za zdravljenje psoriatičnega artritisa in imajo sprejemljiv varnostni profil brez povečanega tveganja za resne okužbe ali malignome. Lahko se pojavi kandidiaza sluznic in kože, poročali pa so tudi o poslabšanju vnetne črevesne bolezni. Kot pri ostalih bioloških zdravilih sta najpogostejša neželena učinka okužba zgornjih dihal in reakcija na mestu aplikacije (1).

Zaviralci IL-23. Zaviralci IL-23 so skupina zdravil, ki specifično zavira podenoto p19 IL-23 ter tako zmanjšajo aktivnost poti limfocitov Th17. V Sloveniji sta na voljo guselkumab, ki je odobren tudi za zdravljenje psoriatičnega artritisa, in risankizumab. Zaviralci IL-23 so zelo učinkoviti, imajo sprejemljiv varnostni profil ter redko odmerjanje. Okužba zgornjih dihal je najpogostejši neželeni učinek, povečanega tveganja za resne okužbe ali malignome pa niso opazovali (1).

Naraščajoče število terapevtskih možnosti sicer predstavlja pomemben doprinos za bolnike, sočasno pa lahko predstavlja tudi izziv za zdravnika, katero zdravilo izbrati glede na učinkovitost, varnost in odmerjanje (7).

Glede na omejeno število raziskav, ki neposredno primerjajo učinkovitost in varnost zdravil (12–22), so nam pri kliničnem odločanju v pomoč izsledki mrežnih metaanaliz. Izsledki

ene izmed metaanaliz, v katero so vključili 60 raziskav, so pokazali, da je po 10 do 16 tednih zdravljenja delež bolnikov z 90 % izboljšanjem indeksa PASI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) največji pri zdravljenju z risankizumabom (71,6 %; 95 % kredibilni interval (CrI), 67,5–75,4 %), brodalumabom (70,8 %; 95 % CrI, 66,8–74,6 %), iksekizumabom (70,6 %; 95 % CrI, 66,8–74,6 %), in guselkumabom (67,3 %; 62,5–71,9 %). Po 44 do 60 tednih zdravljenja pa je delež bolnikov z 90 % izboljšanjem indeksa PASI največji pri terapiji z risankizumabom (79,4 %; 95 % interval zaupanja (CI), 75,5–82,9 %), guselkumabom (76,5 %; 95 % CI, 72,1–80,5 %), brodalumabom (74,0 %; 95 % CI, 69,3–78,1 %) in iksekizumabom (73,9 %; 95 % CI, 69,9–77,5 %) (7).

3.2 KONVENCIONALNA SISTEMSKA ZDRAVILA

Za zdravljenje zmernih do hudih oblik luskavice v plakih so se že pred razvojem bioloških zdravil uporabljala konvencionalna sistemska zdravila in še danes se uporabljajo metotreksat, acitretin in redkeje ciklosporin. Na voljo je tudi novejše zdravilo, mala molekula apremilast. Z izjemo ciklosporina je učinkovitost konvencionalnih sistemskih zdravil in apremilasta nižja v primerjavi z biološkimi zdravili. Profil neželenih učinkov je zelo raznolik, zato je potrebno zdravilo skrbno izbrati glede na številne kontraindikacije in posebna opozorila (1).

3.3 FOTOTERAPIJA

Fototerapija deluje antiproliferativno in protivnetno, vendar moramo upoštevati dejstvo, da ultravijolično (UV) sevanje pospešuje fotostaranje in poveča tveganje za nastanek kožnega raka. Uporabljamo ozkospektralno sevanje UVB valovne dolžine 311 nm ali sevanje UVA, pri katerem dodamo fotosenzibilizator (psoralen) sistemsko ali topikalno z mazilom ali kopeljo (PUVA).

4 SKLEP

Luskavica je kronična vnetna imunsko pogojena bolezen kože s številnimi pridruženimi boleznimi ter pomembnim vplivom na kvaliteto bolnikovega življenja. Za zdravljenje zmernih do hudih oblik luskavice v plakih so tako učinkovita kot varna biološka zdravila, ki zavirajo TNF-α, p40 IL-12/23, IL-17 in p19 IL-23.

5 LITERATURA

1. *Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020; 323(19): 1945–1960.*
2. *Društvo psoriatikov Slovenije [Internet]. Kako pogosto obolenje je psoriaza? [citirano 22.06.2021]. Dostopno: https://drustvo-psoriatikov.si/kako-pogosto-obolenje-je-psoriaza].*
3. *Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis. N Engl J Med. 2009; 361(5): 496–509.*
4. *Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5) (suppl 93):S2-S6.*
5. *Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol. 2005; 52(1): 1–19.*
6. *Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019; 71(1): 5–32.*
7. *Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, William D, Li J, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020; 156(3): 258–269.*
8. *Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(1): 115–122.*
9. *Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikan D, et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab for moderate to severe psoriasis: results from 7-year interim analysis of the ESPRIT registry. Dermatol Ther (Heidelb). 2017; 7(3): 365–381.*
10. *Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015; 151(9): 961–969.*
11. *Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2011; 70(11): 1895–1904.*
12. *Wan MT, Alvarez J, Shin DB, Dommasch ED, Wu JJ, Gelfand JM. Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33(1): 42–55.*
13. *Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015; 73(3): 400–409.*
14. *Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of*

moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019; 394(10201): 831–839.
15. *Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018; 392(10148): 650–661.*
16. *Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al; IXORA-S investigators. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017; 177(4): 1014–1023.*
17. *Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(3): 405–417.*
18. *Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(3): 418–431.*
19. *Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. N Engl J Med. 2015; 373(14): 1318–1328.*
20. *Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(3): 507–517.*
21. *Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019; 394(10198): 576–586.*
22. *Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, de Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin in patients with moderate to severe plaque psoriasis (16-week CLARITY results). Dermatol Ther (Heidelb). 2018; 8(4): 571–579.*

KOŽNE SPREMEMBE PRI BOLNIKIH S COVIDOM-19 – PREGLED LITERATURE

CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19 – LITERATURE REVIEW

AVTORICA / AUTHOR:
asist. Svjetlana Ponorac, dr. med., specialistka dermatovenerologije [1,2]

[1] *Univerzitetni klinični center Ljubljana, Dermatovenerološka klinika Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*

[2] *Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: svjetlana.ponorac@mf.uni-lj.si

POVZETEK

Po razglasitvi epidemije covid-19 so se v literaturi pojavile številne objave tudi o prizadetosti kože pri bolnikih z okužbo z novim koronavirusom SARS-CoV-2. Opisane kožne spremembe so zelo raznolike in jih v večini primerov lahko razvrstimo v pet skupin: psevdoozebline, makulopapulozne, urtikarielne, vezikularne in vazookluzivne spremembe. Prizadete so lahko tudi sluznice, predvsem pri otrocih z multisistemskim vnetnim sindromom (MIS-C). Neposredna povezanost kožnih sprememb z okužbo s SARS-CoV-2 trenutno ni zanesljivo potrjena. Težji potek bolezni je povezan z livedoidnimi kožnimi spremembami, ki lahko napovedujejo sistemske zaplete koagulopatije covid-19. Pogostejši pregled kože in sluznic bolnikov s covidom-19 ter dodatne raziskave so potrebni za dokončno opredelitev prizadetosti kože ob okužbi s SARS-CoV-2 in njeni epidemiološki ter prognostični vlogi. V prispevku so predstavljene v literaturi opisane kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 in njihova povezanost z okužbo SARS-CoV-2.

KLJUČNE BESEDE:
covid-19, koža, psevdoozebline, koagulopatija, multisistemski vnetni sindrom pri otrocih

ABSTRACT

Since the declaration of covid-19 epidemic numerous publications reported also cutaneous manifestations in patients with covid-19. Their clinical presentation is very heterogenous, however majority of cases can be classified into one of the five main patterns: pseudo-chilblain, maculopapular, urticarial, vesicular and vasoocclusive lesions. Mucous membranes can also be affected, especially in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). At the moment, skin involvement cannot be directly linked to SARS-CoV-2 infection. Livedoid skin lesions seem to be most strongly associated with a severe clinical course and may be predictive of systemic complications of covid-19 coagulopathy. Frequent muco-cutaneous assessments of these patients and additional studies are crucial to elucidate cutaneous involvement in patients with covid-19, as well as its' potential epidemiological and prognostic value. Aim of this paper is to present derma-

1 UVOD

Okužba z novim koronavirusom (SARS-CoV-2) je lahko asimptomatska, vendar pogosteje poteka s povišano telesno temperaturo, s kašljem, z utrujenostjo, s težkim dihanjem in z bolečinami v mišicah (1). Od razglasitve epi-

tologic findings reported in patients with covid-19 and evaluate their association with SARS-CoV-2 infection.

KEY WORDS:
covid-19, skin, pseudo-chilblain, coagulopathy, multisystem inflammatory syndrome in children

ALI STE VEDELI?

- Da se pri bolnikih s covidom-19 lahko pojavljajo zelo raznolike kožne spremembe;
- da so lahko prizadete tudi sluznice, predvsem pri otrocih z multisistemskim vnetnim sindromom;
- da trenutno ni zanesljivih dokazov o neposredni vzročni povezanosti kožnih sprememb z okužbo s SARS-CoV-2?

demije marca 2020 so sledila številna poročila tudi o prizadetosti kože pri bolnikih s covidom-19. Večina objav prihaja iz Evrope in ZDA ter temelji na manjših študijah in posameznih kliničnih primerih. Največja študija je bila izvedena v Španiji, kjer so Galván Casas in sod. pri 375 bolnikih s sumom ali potrjeno okužbo s covidom-19 (kot jo je marca 2020 definiral Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni) klasificirali kožne spremembe v pet morfoloških skupin (2). Poročila dermatologov o porastu števila primerov ozeblin (pernio) med epidemijo covid-19 so bila deležna največ pozornosti in so prek družbenih omrežij zelo hitro pridobila ime *»covid toes«*. V širši strokovni javnosti so se pojavili dvomi o njihovi neposredni povezanosti z okužbo covid-19, obliki imunskega odziva ali celo o naključni najdbi. Kožni izpuščaji so pogosti pri virusnih okužbah in imajo lahko zelo raznoliko klinično sliko, zato je za njihovo opredelitev posvet z dermatologom ključnega pomena. Žal sta pri kritično bolnih bolnikih pregled kože in posvet z dermatologom nemalokrat zapostavljena. Če k temu prištejemo še soočanje z nepoznanim virusom in omejene zaloge zaščitne opreme, so objavljeni pisni in slikovni opisi kožnih sprememb pri bolnikih s covidom-19 dragocen prispevek v boju proti epidemiji.

V prispevku so predstavljene v literaturi opisane kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 in njihova povezanost z okužbo SARS-CoV-2. V preglednici 1 je predstavljena uporabljena dermatološka terminologija pri morfološkem opisu kožnih sprememb

2 PREVALENCA KOŽNIH SPREMEMB IN POJAV GLEDE NA DRUGE SIMPTOME

Zanesljivo prevalenco kožnih sprememb pri bolnikih s covidom-19 je težko oceniti zaradi omejene dostopnosti te-

Preglednica 1: Dermatološka terminologija pri morfološkem opisu kožnih sprememb
Table 1: Dermatologic terminology in morphological description of skin lesions

PRIMARNA LEZIJA	KLINIČNE ZNAČILNOSTI
Makula (kožna lisa)	Kožna sprememba v nivoju kože, ki v premeru meri manj kot 1 cm.
Papula (kožna bunčica)	Čvrsta kožna sprememba nad nivojem kože, ki v premeru meri manj kot 1 cm.
Plak (kožna plošča)	Čvrsta kožna sprememba nad nivojem kože, ki v premeru meri več kot 1 cm.
Urtika (koprivka)	Mehka, ploščata rožnata kožna sprememba, ki običajno izzveni v nekaj urah.
Vezikula (mehurček)	Mehurček, ki v premeru meri manj kot 1 cm in je izpolnjen z bistro ali s krvavo tekočino.
Bula (mehur)	Mehurček, ki v premeru meri več kot 1cm in je izpolnjen z bistro ali s krvavo tekočino.
Pustula (gnojni mehurček)	Mehurček, ki v premeru meri manj kot 1 cm in je izpolnjen z gnojno vsebino.
Erozija (povrhnja ranica)	Povrhnji, plitev defekt kože (sega do epidermo-dermalne meje).
Ulkus (rana, razjeda)	Globlji defekt kože (sega globje od epidermo-dermalne meje)
Nekroza	Črn, ostro omejen predel kože, ki nastane kot posledica ishemije tkiva.
Purpura	Temno rdečkaste kožne spremembe, ki na pritisk ne zbledijo in nastanejo kot posledica okvare stene žil in ekstravazacije eritrocitov v tkivo.
Livedoidne spremembe	Modrikasto-vijolično obarvane kožne spremembe.
Enantem	Izpuščaj na ustni sluznici.

stiranja, ki smo ji bili priča ob zagonu epidemije, in zemljepisnih razlik v poročanju. Na Kitajskem so kožne spremembe zaznali pri 0,2 % bolnikov (3), v Franciji pri 4,9 % (4) in v študiji iz Italije pri kar 20,4 % bolnikov (5). Sistematični pregled literature, ki je bila objavljena do 9. maja 2020, vključuje 1.020 bolnikov s covidom-19 (okužba potrjena pri 47 %) in navaja nizko povprečno incidenco (1–2 %) (6). Takšna odstopanja pripisujejo genetskim razlikam, spregledanim kožnim spremembam in pomanjkljivemu poročanju iz Azije.

Večinoma so se kožne spremembe pojavile hkrati z drugimi simptomi v povezavi s covidom-19 ali pozneje v poteku bolezni. Le pri manjšem deležu bolnikov so bile kožne spremembe prvi ali celo edini znak okužbe. Najpogosteje so to bile vezikularne (mehurčaste) kožne spremembe (7).

3 MORFOLOGIJA KOŽNIH SPREMEMB

V večini primerov lahko kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 razvrstimo v pet morfoloških skupin (preglednica 2): psevdoozebline (slika 1); makulopapulozne (slika 2); urtikarielne (slika 3); vezikularne; vazookluzivne spremembe (slika 4). Pri manj kot 5 % opisanih bolnikov je prisotna prizadetost kože, ki je ni mogoče uvrstiti med zgoraj omenjene skupine (1). Pri 296 hospitaliziranih bolnikih s covidom-19 so kožne spremembe zaznali pri 11,8 % bolnikov, najpogosteje ulkuse na obrazu oz. na mestu pritiska medicinske opreme pri mehansko ventiliranih bolnikih; manj pogosto tudi purpuro na okončinah in nekrozo prstov nog. Druge kožne spremembe so se pojavljale redkeje (8).

A) Psevdoozebline (angl. *pseudo-chilblain, »covid toes«*)

Psevdoozebline so bile najpogosteje (40,9 %) opisane kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 (1). Klinično spominjajo na ozebline oz. pernio: na skrajnih delih rok in nog lahko opazimo asimetrično razporejene rdečkasto-vijolične edematozne makule, plake in papule pa tudi pustule in vezikule. Spremembe so lahko asimptomatske, srbeče ali boleče (2). Psevdoozebline so se pogosteje pojavljale pri otrocih in mladih bolnikih s covidom-19, pozneje v poteku bolezni in v povezavi z blagim kliničnim potekom (2, 9, 10). Histopatološka slika je enaka tisti pri »običajnih« ozeblinah z zmernim do gostim, površinskim in globokim perivaskularnim limfocitnim infiltratom, občasno tudi z lim-

Preglednica 2: Kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19
Table 2: Cutaneous manifestations in patients with covid-19

Psevdoozebline (angl. *pseudo-chilblain*)	Kožne spremembe, ki po videzu in lokaciji spominjajo na ozebline oz. pernio: rdečkasto-vijolične, edematozne lise, bunčice in plošče na koži skrajnih delov rok in nog. Sočasno so na lezijah lahko vidni tudi mehurčki in gnojni mehurčki.
Makulopapulozne kožne spremembe	Kombinacija rožnatih ali rdečkastih kožnih sprememb v nivoju kože (lise ali makule) in kožnih sprememb nad nivojem kože (bunčice ali papule).
Urtikarielne spremembe	Rožnate edematozne bunčice in plošče nad nivojem kože, ki spominjajo na koprivke (urtike).
Vezikularne spremembe	Mehurčaste kožne spremembe (vezikule), izpolnjene z bistro ali s krvavo vsebino.
Vazookluzivne spremembe	Kožne spremembe, ki nastanejo kot posledica motnje v prekrvavitvi kože: livedo racemosa (nepravilna vijolična mrežasta obarvanost kože); retiformna purpura (zvezdasto oblikovane vijolično-rdečkaste kožne spremembe); prava akralna ishemija prstov rok ter nog (sivkasto-črnikasta suha nekroza).
***Multisistemski vnetni sindrom pri otrocih – MIS-C (angl. *»Multisystem Inflammatory Syndrome in children«*)**	Redko, toda resno stanje, pri katerem pride do vnetja različnih organskih sistemov (srce, pljuča, ožilje, ledvice, možgani, koža, oči, prebavila).

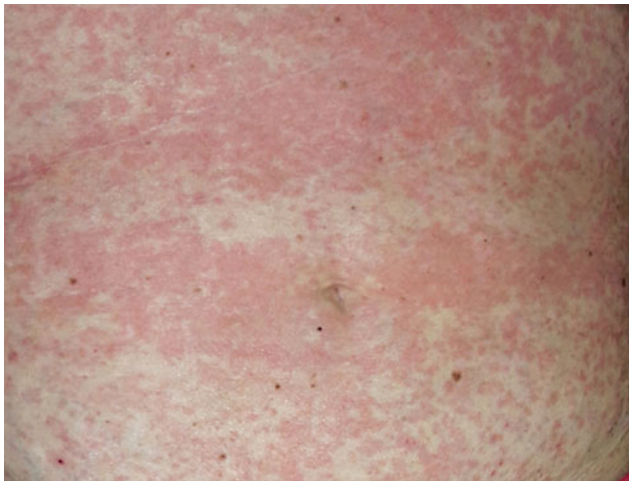


Slika 1: Psevdoozebline pri bolnici z negativno RT-PCR preiskavo brisa nazofarinksa na SARS-CoV-2 (Avtor slike: Martin Zupan, dr.med.)
Figure 1: Pseudo-chilblain in a patient with negative RT-PCR swab test for SARS-CoV-2 (Courtesy of: Martin Zupan, MD)

focitnim vaskulitisom in s superficialnimi trombozami. Patofiziologija ni povsem pojasnjena, glede na klinične in histopatološke podobnosti s chilblain lupus eritematozusom pa ima pomembno vlogo verjetno interferon tipa I. Agresiven odziv interferona tipa I virusno okužbo zajezi, hkrati pa povzroči okvare drobnega žilja v koži (10, 11).

B) Makulopapulozne spremembe

Nespecifične makulopapulozne spremembe so bile druge najpogostejše (27,9 %) kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19, vendar v veliko primerih ni bilo mogoče izključiti z zdravili sproženega izpuščaja (1). Rožnate ali rdečkaste makule ali papule so se najpogosteje pojavljale po koži trupa in v več kot polovici primerov hkrati z drugimi simptomi v povezavi s covidom-19. Verjetno se pojavijo v fazi viremije, pri kateri virus v stiku z endotelnimi celicami kožnega žilja privabi limfocite T, kar vodi k infiltriraciji kože (1).



Slika 2: Makulopapulozne kožne spremembe
Figure 2: Maculopapular skin eruption

C) Urtikarija (koprivnica) in urtikarielne spremembe

Urtike in urtikarielne spremembe se klinično kažejo kot srbeči, rožnati edematozni plaki. Te so bile zaznane pri 12,5 % bolnikov in so se najpogosteje pojavljale na trupu ali koži celotnega telesa (1). Pojav urtik je lahko povezan z navzkrižno reakcijo protivirusnih protiteles IgM in IgG s protitelesi IgE na mastocitih ter posledično degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina. Mogoče je tudi, da je degranulacija mastocitov posledica vstopa virusa v endotelne celice, odlaganja imunskih kompleksov in aktivacije komplementa (1).



Slika 3: Urtikarielne spremembe pri bolnici s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2 (Avtor slike: Bor Hrvatin Stančič, dr. med.)
Figure 3: Urticarial eruption in a patient with confirmed SARS-CoV-2 infection (Courtesy of: Bor Hrvatin Stančič, MD)

D) Vezikularne spremembe

Vezikularne (mehurčaste) spremembe so bile opisane pri 10,7 % bolnikov, najpogosteje na trupu (1). Večinoma so se pojavile hkrati ali po pojavu drugih simptomov covid-19, pri manjšem deležu bolnikov pa so bile celo prvi znak okužbe (7). Fernandez-Nieto in sod. so opisali dva vzorca razporeditve vezikularnih kožnih sprememb: difuznega in lokaliziranega. Pri večini bolnikov so bile vidne difuzno razporejene drobne papule, vezikule in pustule v različnih fazah razvoja. Lokaliziran vzorec z monomorfnimi vezikulami, omejenimi na en (centralni) del telesa, je bil prisoten pri 15 % teh bolnikov. V štirih primerih je bila opravljena tudi preiskava verižne reakcije s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT-PCR) vsebine vezikule na SARS-CoV-2, ki je bila negativna (12). V literaturi so pri bolnikih s covidom-19 občasno poročali tudi o reaktivaciji okužbe z virusom herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1) (4) in virusom Varicela zoster (VZV) (13).

E) Vazookluzivne spremembe (livedo racemosa, retiformna purpura, akralna ishemija prstov rok in nog)

Livedo racemosa (nepravilna vijolična mrežasta obarvanost kože), retiformna purpura (zvezdasto oblikovane vijolično-rdečkaste purpurične kožne spremembe), prava akralna ishemija prstov rok in nog so se pojavljali najmanj pogosto (4,4 %) (1). Opisane so bile predvsem pri starejših, kritično bolnih bolnikih v povezavi s težjim kliničnim potekom bolezni in z večjo stopnjo smrtnosti (2, 14). Klinična slika liveda racemosa in retiformne purpure je znak delne ali popolne okluzije kožnega žilja, vidne tudi pri histopatološki preiskavi kože, ki pokaže paucivnetno trombogeno vaskulopatijo drobnega kožnega žilja (11, 15, 16). Depoziti komplementa v steni dermalnih žil (11, 15, 16), podobno kot v kapilarah znotraj pregrad pljučnih mešičkov pri bolnikih s covidom-19 in ARDS (*Adult Repiratory Distress Syndrome*) (17), kažejo na povezanost livedoidnih kožnih sprememb z aktivacijo komplementa in razvojem sistemske koagulopatije. Njihov pojav pri kritično bolnih je lahko prvi znak koagulopatije covid-19 in napovednik drugih sistemskih tromboz (15, 16).



Slika 4: Vazookluzivne kožne spremembe – retiformna purpura
Figure 4: Vasoocclusive skin lesions – retiform purpura

4 SPREMEMBE NA SLUZNICAH

V literaturi so posamezni opisi vezikulobuloznih lezij in ulceracij na ustnicah in ustni sluznici ter enantema na trdem nebu pri bolnikih s covidom-19 (18, 19). Pri 41-letni bolnici je opisan primer t. i. ulceracije »Lipschütz« oz. akutne genitalne ulceracije, ki se sicer običajno pojavlja kot oblika imunske reakcije na oddaljeno okužbo (najpogosteje v povezavi z virusom Ebstein-Barr) (20). Pred kratkim je bil pri 17-letnem bolniku zaznan tudi primer »reaktivne infekcijske mukokutane erupcije« (»RIME«) s pojavom erozij na ustni in genitalni sluznici (21). Podobna klinična slika je bila že večkrat opisana ob okužbi z *Mycoplasma pneumoniae*.

5 POVEZANOST Z RESNOSTJO OKUŽBE

Z izjemo psevdoozeblin, ki so povezane z blagim potekom okužbe, je pojav kožnih sprememb povezan s težjim kliničnim potekom (2, 6). Hospitalizirani bolniki s covidom-19 in z izpuščajem so namreč dvakrat pogosteje potrebovali mehansko ventilacijo kot tisti brez (61 % : 30 %) (8). Najmočnejša povezanost s težjim potekom bolezni je bila ugotovljena pri bolnikih z livedoidnimi in nekrotičnimi kožnimi spremembami (1, 2, 14). Pri teh so Galván Casas s sod. zaznali kar 10-odstotno smrtnost. Manjši porast smrtnosti je bil opazen tudi pri bolnikih z makulopapuloznimi kožnimi spremembami (smrtnost 2 %), vendar je imelo makulopapulozen izpuščaj več kot polovica bolnikov in več kot 1/3 bolnikov ni imela potrjene okužbe (2).

6 OTROCI

Pri otrocih s covidom-19 so poleg kože pogosto prizadete tudi sluznice. Njihova prizadetost je opisana v sklopu erythema exudativum multiforme in smrtno nevarnih zapletov, kot sta Kawasakijeva bolezen in multisistemski vnetni sindrom pri otrocih (MIS-C) (22, 23, 24). Mukokutane spremembe so pri obeh sindromih podobne (heilitis, papilitis, eritem ustne sluznice, bilateralni konjuktivitis, edem dlani in stopal, nespecifičen kožni izpuščaj) in so vključene v diagnostična merila (23). V študiji, ki so jo izvedli Rekhtman in sod., so ugotovili, da so se kožne spremembe pri hospitaliziranih otrocih s covidom-19 ali MIS-C pojavljale pogosto (pri 33 % oz. 47 % bolnikov). Opažali so tudi, da so v primerjavi s hospitaliziranimi otroki brez kožnih sprememb manj pogosto potrebovali umetno ventilacijo in sprejem v enoto intenzivne terapije, vendar so za potrditev navedenih opažanj potrebne obširnejše študije (24).

7 DOKAZ VIRUSA SARS-COV-2 V KOŽI IN POVEZANOST S KOŽNIMI SPREMEMBAMI

Z dermatološkega vidika je pri interpretaciji kožnih sprememb in njihove povezanosti z virusom SARS-CoV-2 treba biti previden. Povezanost psevdoozeblin oz. t. i. *»covid toes«* s covid-19 je med dermatologi sprožila zmedo in deljena mnenja. Pri večini bolnikov namreč okužba ni bila dokazana (negativna serološka preiskava in/ali preiskava nazofarinksa RT-PCR) ali pa je potekala asimptomatsko (9, 25, 26, 27). Takšna odstopanja bi lahko pripisali nepravilnim odvzemom brisov, razlikam v občutljivosti testov in blažjemu odzivu humoralnega imunskega odziva pri asimptomatskih ali blago simptomatskih bolnikih. V redkih primerih je bila opravljena tudi preiskava kože RT-PCR, ki je bila prav tako negativna (25). Po drugi strani pa je imunohistokemična analiza prikazala SARS-CoV/SARS-CoV-2 spike protein (ki je ključen za vstop virusa v celico) v dermalnih endotelijskih celicah pri sedmih otrocih s psevdoozeblinami in z negativno preiskavo nazofarinksa RT-PCR (26). Imunohistokemično so njegovo prisotnost v dermalnih endotelijskih celicah, keratinocitih in v celicah malih žlez slinavk potrdili tudi pri bolnikih s covidom-19 in z retiformno purpuro (11), ulceracijami na ustni sluznici (18), urtikarielnim izpuščajem in z izpuščajem tipa pityriasis rosea (28).

Specifičnost imunohistokemičnih barvanj za dokaz koronavirusov še ni potrjena in za zdaj ne moremo govoriti o zanesljivih dokazih vzročne povezanosti kožnih sprememb s covidom-19 (27). Zelo verjetno je, da sta porast incidence psevdoozeblin in epidemija covid-19 posredno povezana kot posledica spremembe življenjskega sloga (več sedenja in daljše izpostavljenosti nezaščitene kože rok in stopal hladnejšim temperaturam v notranjih prostorih) (25, 27). Kožne spremembe so ob virusnih okužbah pogoste in v večini primerov posledica poznega imunskega odgovora na okužbo. Etiološko težko izključimo tudi druge dejavnike, predvsem zdravila, ki so bila pri bolnikih s covidom-19 pogosto predpisana (analgetiki, antibiotiki, antimalariki, remdesivir ...). Mogoča sta tudi sočasna infekcija z drugimi patogeni (29, 30) in vpliv običajnih zapletov pri kritično bolnih (npr. diseminirana intravaskularna koagulacija).

Za točnejšo opredelitev in umestitev kožnih sprememb pri bolnikih s covidom-19 so potrebne obširnejše raziskave, ki za dokaz SARS-CoV-2 v koži uporabljajo natančne in uveljavljene metode, npr. preiskava RT-PCR. Ne nazadnje ima uporaba RT-PCR na vzorcu kože lahko tudi diagnostično vlogo pri potrditvi okužbe, predvsem pri redkih bolnikih s kožnim izpuščajem in sumom na covid-19 ter negativnimi že uveljavljenimi diagnostičnimi metodami, kot sta serološka preiskava in/ali preiskava nazofarinksa RT-PCR (31).

8 SKLEP

Kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 so zelo raznolike in nespecifične. Pogostejši pregled kože in sluznic, posvet z dermatologom in raziskave z dodatnimi preiskavami biopsije kože na večjem številu teh bolnikov so ključnega pomena za njihovo točnejšo opredelitev. Razumevanje patofiziologije kožnih sprememb lahko pripomore tudi k zgodnji prepoznavi nevarnih sistemskih zapletov covid-19 koagulopatije, kot se to nakazuje pri bolnikih z livedoidnimi kožnimi spremembami.

9 LITERATURA

1. *Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. JAAD Int. 2021 Mar; 2: 119–133. doi:*

10.1016/j.jdin.2020.12.003. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33479703; PMCID: PMC7754879.

2. *Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez - Jiménez P, Fernández - Nieto D, Rodríguez - Villa Lario A et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020 Jul; 183(1): 71–77. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32348545; PMCID: PMC7267236.*
3. *Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30; 382(18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.*
4. *Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave - Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jul; 34(7): e299–e300. doi: 10.1111/jdv.16519. PMID: 32314436; PMCID: PMC7264669.*
5. *Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May; 34(5): e212–e213. doi: 10.1111/jdv.16387. PMID: 32215952.*
6. *Matar S, Oulès B, Sohier P, Chosidow O, Beylot - Barry M, Dupin N, Aractingi S. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov; 34(11): e686–e689. doi: 10.1111/jdv.16775. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32589293; PMCID: PMC7361331.*
7. *Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov; 34(11): 2505–2510. doi: 10.1111/jdv.16778. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32594572; PMCID: PMC7361780.*
8. *Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Grbic N et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. J Am Acad Dermatol. 2021 Apr; 84(4): 946–952. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.046. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33359476; PMCID: PMC7837130.*
9. *Freeman E, McMahon D, Lipoff J, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020; 83(2): 486–492.*
10. *Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L et al. Coronavirus (COVID-19) infection–induced chilblains: A case report with histopathologic findings. JAAD Case Reports. 2020; 6(6): 489–492.*
11. *Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J, Sanders S, Crowson AN, Grossman M et al. The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: a case series. Br J Dermatol. 2021 Jan; 184(1): 141–150. doi: 10.1111/bjd.19415. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32779733; PMCID: PMC7405151.*
12. *Fernandez - Nieto D, Ortega - Quijano D, Jimenez - Cauhe J, Burgos - Blasco P, de Perosanz - Lobo D, Suarez - Valle A et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. Clin Exp Dermatol. 2020 Oct; 45(7): 872–875. doi: 10.1111/ced.14277. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32384180; PMCID: PMC7273083.*
13. *Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, Giuffrida R, Marangi GF, Meo ND et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. Biology (Basel). 2020 Dec 5; 9(12): 449. doi: 10.3390/biology9120449. PMID: 33291502; PMCID: PMC7762103.*
14. *Freeman E, McMahon D, Lipoff J, Rosenbach M, Kovarik C, Desai S et al. The spectrum of COVID-19–associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020; 83(4): 1118–1129.*
15. *Droesch C, Do M, DeSancho M, Lee E, Magro C, Harp J. Livedoid and Purpuric Skin Eruptions Associated With Coagulopathy in Severe COVID-19. JAMA Dermatology. 2020; 156(9): 1.*
16. *Bosch - Amate X, Giavedoni P, Podlipnik S, Andreu - Febrer C, Sanz - Beltran J, Garcia - Herrera A et al.. Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Oct; 34(10): e548–e549. doi: 10.1111/jdv.16689. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32491234; PMCID: PMC7300923.*
17. *Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res. 2020 Jun; 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32299776; PMCID: PMC7158248.*
18. *Soares CD, Mosqueda - Taylor A, de Carvalho MGF, de Almeida OP. Oral vesiculobullous lesions as an early sign of COVID-19: immunohistochemical detection of SARS-CoV-2 spike protein. Br J Dermatol. 2021 Jan; 184(1): e6. doi: 10.1111/bjd.19569. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140407.*
19. *Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho MG, Almeida OP. Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Jul 1; 25(4): e563–e564. doi: 10.4317/medoral.24044. PMID: 32520921; PMCID: PMC7338069.*
20. *Falkenhain - López D, Agud - Dios M, Ortiz - Romero PL, Sánchez - Velázquez A. COVID-19-related acute genital ulcers. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov; 34(11): e655–e656. doi: 10.1111/jdv.16740. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32534473; PMCID: PMC7323140.*
21. *Holcomb ZE, Hussain S, Huang JT, Delano S. Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption Associated With SARS-CoV-2 Infection. JAMA Dermatol. 2021 May 1; 157(5): 603–605. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0385. PMID: 33825803.*
22. *Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon - Fromont E, Ben Saïd P, Mahé E. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Oct; 34(10): e539–e541. doi: 10.1111/jdv.16666. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32455505; PMCID: PMC7283825.*
23. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jul 21; 324(3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.*
24. *Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Garg A. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. J Am Acad Dermatol. 2021; 84(2): 408–414. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.060*
25. *Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, Dachelet C, Gruson D, Hermans C, Baeck M. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. JAMA Dermatol. 2020 Sep 1; 156(9): 998–1003.*

doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2368. PMID: 32584377; PMCID: PMC7317655.

26. *Colmenero I, Santonja C, Alonso - Riaño M, Noguera - Morel L, Hernández - Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. Br J Dermatol. 2020 Oct; 183(4): 729–737. doi: 10.1111/bjd.19327. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32562567; PMCID: PMC7323219.*
27. *Baeck M, Peeters C, Herman A. Chilblains and COVID-19: further evidence against a causal association. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jan; 35(1): e2–e3. doi: 10.1111/jdv.16901. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32866323.*
28. *Welsh E, Cardenas - de la Garza JA, Cuellar - Barboza A, Franco - Marquez R, Arvizu - Rivera RI. SARS-CoV-2 spike protein positivity in pityriasis rosea-like and urticaria-like rashes of COVID-19. Br J Dermatol. 2021 Jun; 184(6): 1194–1195. doi: 10.1111/bjd.19833. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33511657; PMCID: PMC8013476.*
29. *Llamas - Velasco M, Rodríguez - Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Daudén E. Reply to "Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients": To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. J Am Acad Dermatol. 2020 Sep; 83(3): e253–e254. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.180. Epub 2020 May 20. PMID: 32442700; PMCID: PMC7237944.*
30. *Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. Emerg Infect Dis. 2020 Jun; 26(6): 1324–1326. doi: 10.3201/eid2606.200299. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32160148; PMCID: PMC7258479.*
31. *Jamiolkowski D, Mühleisen B, Müller S, Navarini AA, Tzankov A, Roider E. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report. Lancet. 2020 Aug 29; 396(10251): 598–599. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31754-2. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798450; PMCID: PMC7426103.*

VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU LUSKAVICE – PRIMER NEPRAVILNE UPORABE PERESNIKA

THE ROLE OF THE COMMUNITY PHARMACIST IN THE PSORIASIS TREATMENT – A CASE REPORT OF IMPROPRIETY PEN USE

AVTORICA / AUTHOR:
Tina Grohar Maležič, mag. farm.

Lekarna Kočevje
Roška cesta 16, 1330 Kočevje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tina.grohar@lekarna-kocevje.si

POVZETEK

Bolniki, ki se zdravijo z biološkimi zdravili, so praviloma dobro poučeni o svojih zdravilih in redno spremljani v ambulanti zdravnika specialista. Poleg tega so visoko motivirani za zdravljenje, saj je le-to indicirano, ko je ostalo zdravljenje neuspešno. Naloga lekarniškega farmacevta je, da bolnika še dodatno opolnomoči glede varne in pravilne uporabe, rokovanja oz. shranjevanja biološkega zdravila doma ali na potovanju ter mu je na voljo za razreševanje morebitnih dilem in težav, povezanih z zdravili. Tako prispeva k boljšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili ter preprečuje nastanek nepotrebnih stroškov.

KLJUČNE BESEDE:
luskavica, biološka zdravila, lekarniški farmacevt, samoinjiciranje, sodelovanje pri zdravljenju

ABSTRACT

Patients treated with biologics are generally well informed about their medicines and are regularly monitored in the specialist clinic. In addition, they are highly motivated for treatment, because biologics are indicated when the rest of the treatment fails. Responsibility of the community pharmacist is to further empower the patient regarding safe and proper use, handling or. storage of a biologic at home or on a trip and is available to it to resolve any dilemmas and problems related to drugs. Therefore, he contributes to better patient adherence to medicines and prevents unnecessary costs.

KEY WORDS:
psoriasis, biological drugs, community pharmacist, self-injection, patient adherence to medicines

1 UVOD

Luskavica (psoriaza) je kronična imunsko pogojena vnetna bolezen. Zdravljenje mora biti prilagojeno vsakemu posamezniku in je odvisno od več dejavnikov, kot so resnost poteka bolezni, lokalizacija sprememb, čas trajanja sprememb, prisotnost pridruženih bolezni, odgovor bolnika na določeno zdravljenje, primernosti zdravljenja za posameznega bolnika (vpliv na kakovost življenja, pričakovanja, poklic ipd.) (1). Potek bolezni luskavice delimo na blago, zmerno hudo in hudo obliko. Blago obliko se v večini primerov zdravi z lokalno terapijo (keratolitiki, lokalni kortikosteroidi, analogi vitamina D, inhibitorji kalcineurina). Pri bolnikih z zmerno do hudo obliko pa se kožne spremembe pojavijo na večji telesni površini, zato se kombinirajo različni načini konvencionalnega zdravljenja (metotreksat, retinoidi, ciklosporin) in fototerapije. Kadar ta pristop ni uspešen oz. nanj ni bilo odziva, ali je sistemska konvencionalna terapija kontraindicirana ali je bolnik ne prenaša zaradi neželenih

učinkov, se uporabi zdravljenje z biološkimi zdravili. Biološka zdravila se uporabijo tudi pri bolnikih s hudo obliko luskavice (1–3). Razvoj naprav za samoinjiciranje in ustreznih farmacevtskih oblik, ki omogočajo ustrezno absorpcijo učinkovin, je omogočil, da si bolniki sami aplicirajo zdravilo. Posledično se lekarniški farmacevti vedno pogosteje srečujejo z izdajo bioloških zdravil. S tem se odpirajo novi izzivi lekarniških farmacevtov, ki s svojim znanjem in dostopnostjo bolnikom prispevajo k pravilni in varni uporabi bioloških zdravil (4).

2 PRIMER BOLNIKA

V lekarno je prišel 40-letni bolnik, ki se zdravi za luskavico z biološkim zdravilom v obliki peresnika. Razložil je, da peresnik ne deluje pravilno, saj tekočina ne izteče. V pogovoru z bolnikom je farmacevtka izvedela, da biološko zdravilo uporablja že dlje časa in do sedaj še ni imel težav pri aplikaciji.

3 RAZPRAVA

3.1 BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE LUSKAVICE V SLOVENIJI

V Sloveniji so za zdravljenje luskavice na voljo naslednja biološka zdravila:

- zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF-α): infliksimab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol,
- zaviralec interlevkina 12 (IL-12) in 23 (IL-23): ustekinumab,
- zaviralca interlevkina 23 (IL-23): guselkumab in risankizumab ter
- zaviralca interlevkina 17 (IL-17): sekukinumab in ikseki-zumab (1).

Vsa biološka zdravila so v obliki za subkutano injiciranje, prilagojena za samoinjiciranje v obliki injekcijske brizge ali peresnika. Izjema je infliksimab, ki se ga aplicira v bolnišnici v obliki intravenske infuzije (5).

Uporabo bioloških zdravil odobri zdravniška komisija (konzilij) na podlagi natančno izdelanih meril za predpisovanje.

ALI STE VEDELI?

- Vsa biološka zdravila z indikacijo za zdravljenje luskavice so na voljo v obliki za subkutano injiciranje, prilagojena za samoinjiciranje v obliki injekcijske brizge ali peresnika, razen zaviralec TNF-α infliksimab.
- Ohišja različnih peresnikov se lahko med proizvajalci razlikujejo. Zato je potrebno biti pozoren na način sprožitve peresnika, kako delujejo glede klikov, ki bolnika slušno opozorijo na začetek in/ali konec injiciranja, na prisotnost kontrolnega okenca in na prisotnost varnostnega ščita.
- Sodelovanje pri zdravljenju pri bolnikih z luskavico, ki se zdravijo z biološkimi zdravili, je boljše kot pri konvencionalni sistemski terapiji in ostalih bolezenskih stanjih, za katera se uporabljajo biološka zdravila.

Predpisovanje in izdaja bioloških zdravil za zdravljenje luskavice je le na recept zdravnika specialista dermatologa ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred uvedbo je potrebno izključiti tudi morebitno tuberkulozo ali aktivno okužbo z virusom hepatitisa B in C. Zdravljenje s posameznimi biološkimi zdravili prav tako ne pride v poštev ob določenih spremljevalnih boleznih, ki jih bolnik že ima (npr. aktivna vnetna žarišča, kot so odprte rane na koži, srčno popuščanje, določene nevrološke ali maligne bolezni) (6).

3.2 PRIPRAVA NA APLIKACIJO IN SAMOINJICIRANJE BIOLOŠKIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

3.2.1 Izobraževanje bolnikov

Ob prvem prejemu biološkega zdravila za samoinjiciranje je treba bolnike dobro izobraziti o pravilnem rokovanju in aplikaciji zdravila ter spremljanju morebitnih neželenih učinkov (7).

Aplikaciji s peresnikom ali injekcijo se razlikujeta, zato je treba vsakega bolnika naučiti ustrezne uporabe s točno tisto napravo za samoinjiciranje, ki jo bo uporabljal. Prvo izobraževanje opravi medicinska sestra, kjer si bolnik pod njenim nadzorom aplicira zdravilo. Medicinska sestra nato presodi, ali bolnik aplikacijo obvlada do te mere, da si lahko naslednjič zdravilo varno aplicira sam doma, ali se bo tudi naslednja aplikacija opravila pod nadzorom (8). Ko pa je bolnik doma, je lekarna zanj najbolj dostopna zdrav-

stvena točka. Lekarniški farmacevt je bolniku v podporo ob težavah z zdravljenjem z zdravili, na voljo za nasvet in pogovor.

3.2.2 Uporaba injekcijske brizge

Napolnjeno injekcijsko brizgo se **do 30 min pred injiciranjem vzame iz hladilnika**, da se segreje na sobno temperaturo. Za segrevanje se ne sme uporabiti toplotnih virov. **Pripraviti je potrebno vse za injiciranje**: alkoholni zložence, kroglico vate ali zloženca in zbiralnik za ostre predmete za odstranjevanje brizg. Preveriti je potrebno brizgo, če ima na zunanjem delu kakršne koli poškodbe, zdravilo, če je raztopina bistra in ustrezne barve, pravilnost oznake, da gre za zdravilo, ki ga bolnik potrebuje. V nasprotnem primeru se zdravila ne sme uporabiti. Zdravilo se **lahko injicira v trebuh** (abdominalno področje), **v stegno ali v nadlaket** (hrbtna stran roke) odvisno od navodila za uporabo. Pri injiciranju v nadlaket je priporočljiva pomoč druge osebe. Koža na mestu injiciranja ne sme biti občutljiva, pordela, poškodovana ali trda, ter mora biti brez strij ali brazgotin. **Mesto injiciranja je potrebno menjati ob vsaki aplikaciji**, vsaj 3 cm od mesta prejšnje aplikacije. V primeru injiciranja v trebuh, se mora mesto injiciranja nahajati vsaj 2,5 cm od popka odvisno od navodila za uporabo. Bolnik si mora **pred injiciranjem umiti in posušiti roke**. Nato **obriše mesto injiciranja z alkoholnim zložencem** in pusti, da se koža posuši na zraku. **Z igle sname pokrovček, ki ga zavrže.** Telo napolnjene injekcijske brizge drži v eni roki, med palcem in kazalcem kot svinčnik. Z drugo roko si **pripravi kožno gubo** na mestu injiciranja. **Iglo si pod kotom 45° vstavi v kožo in nežno izpusti kožno gubo.** Pri tem mora igla ostati pri miru. Nato pritisne bat, ki ga počasi potiska do konca, dokler se ne injicira vsega zdravila**. Iglo nežno izvleče iz kože pod enakim kotom in na mesto injiciranja pritisne kroglico vate ali kos gaze.** Brizgo se zavrže v zbiralnik za odlaganje igel. Način odlaganja zbiralnika za injekcijske brizge je odvisen od lokalnih predpisov (npr. način zbiranja različnih odpadkov v občini) (5).

3.2.3 Peresnik

Priprava na injiciranje s peresnikom je enaka kot pri injekcijski igli, **določene razlike pa se pojavijo pri samem injiciranju**. Ohišja različnih peresnikov se lahko med proizvajalci razlikujejo, zato je pomembno, da se **pred uporabo natančno prebere navodila za uporabo**. Bolnik **pripravi** (npr. odstrani pokrovček ohišja) **in namesti napolnjen peresnik v ustrezen položaj**, skladno z navodili za uporabo. Nato peresnik **položi pokončno pod kotom 90° na mesto injiciranja**. Odprti konec peresnika z iglo čvrsto pritisne navzdol proti koži. V nadaljevanju je zaradi različnih tipov peresnikov treba biti pozoren na: (i) **način sprožitve peresnika** (pritisk na gumb na začetku, sprožitev ob močnem pritisku na kožo,…); (ii) **kako delujejo glede klikov, ki bolnika slušno opozorijo na začetek in/ali konec injiciranja**, (iii) **na prisotnost kontrolnega okenca**, (iv) **na prisotnost varnostnega ščita**. Po zaključku injiciranja je postopek ravnanja ob umiku peresnika enak kot pri injekcijski igli (5).

3.3 SHRANJEVANJE BIOLOŠKIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

Poleg pravilne uporabe pri bolniku ima zelo pomembno vlogo tudi pravilno shranjevanje bioloških zdravil od same proizvodnje dalje, saj lahko z neustreznim shranjevanjem vplivamo na njihovo stabilnost in imunogenost (9). S sistemom dobre distribucijske prakse od proizvajalca do bolnika se zagotavlja učinkovitost, varnost in kakovost zdravil s hladno verigo, kar pomeni ustrezno rokovanje, hranjenje in prevoz izdelkov, ki zahtevajo shranjevanje v specifičnem temperaturnem območju (10, 11). Bolnika je treba seznaniti z ustreznim shranjevanjem zdravila, saj je lahko napačno rokovanje z zdravilom razlog za neuspešno zdravljenje.

Splošna navodila za bolnike za shranjevanje bioloških zdravil:

- Potrebno zapisati datum, ko se zdravilo vzame iz hladilnika.
- Zdravilo ne sme zmrzniti.
- Do uporabe se zdravilo hrani v originalni embalaži za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Bolniki naj zdravila hranijo v osrednjem delu hladilnika, kjer je temperatura najbližja prednastavljeni temperaturi, ki mora biti od 2 °C do 8 °C, in pogosto spremljajo temperaturne razmere s pomočjo termometra.
- Čas prevoza iz lekarne naj bo čim krajši. Zdravila se pod nobenim pogojem ne sme dlje časa puščati v vozilu.
- Za transport zdravila do doma naj se uporabi izoliran vsebnik z zamrzovalnim vložkom ali gelom, ki ne sme biti v neposrednem stiku z zdravilom (12, 13).

Poleg splošnih navodila imajo posamezna biološka zdravila tudi specifične pogoje shranjevanja. Pregled ustreznega shranjevanja bioloških in podobnih bioloških zdravil za samoinjiciranje za zdravljenje luskavice z dovoljenjem za promet v Sloveniji so prikazana v preglednici 1 (12).

Preglednica 1: Način in pogoji shranjevanja bioloških zdravil za zdravljenje luskavice z dovoljenjem za promet v Sloveniji (5, 12)
Table 1: Method and conditions of storage of biological medicines for the treatment of psoriasis with a marketing authorization in Slovenia (5, 12)

Lastniško ime	Učinkovina	Temperatura shranjevanja v hladilniku	Pogoji shranjevanja, če zdravilo izpostavimo izven temperature v hladilniku	Ali lahko vrnemo v hladilnik po izpostavitvi sobni temperaturi?
Humira® Amgevita® Idacio® Hulio® Imraldi® Hyrimoz®	adalimumab	2–8 °C	do 25 °C do 14 dni do 25 °C do 14 dni do 25 °C do 14 dni do 25 °C do 14 dni do 25 °C do 28 dni do 25 °C do 21 dni	np np np np np DA*
Cimzia®	certolizumab pegol	2–8 °C	do 25 °C do 10 dni	NE
Enbrel® Benepali® Erelzi®	etanercept	2–8 °C	do 25 °C do 4 tedne	NE
Tremfya®	guselkumab	2–8 °C	np	np
Taltz®	iksekizumab	2–8 °C	do 30 °C do 5 dni	NE
Skyrizi®	risankizumab	2–8 °C	np	np
Stelara®	ustekinumab	2–8 °C	do 30 °C do 30 dni	NE
Cosentyx®	sekukinumab	2–8 °C	do 25 °C do 4 dni	NE

LEGENDA
** nov rok uporabe (ne več kot 21 dni, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika)*
np - ni podatka v literaturi

3.4 SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Luskavica je kožna vnetna bolezen, ki jo spremlja visoka psihosocialna obremenitev in stigmatizacija. Zdravljenje z biološkimi zdravili pri bolnikih z zmerno do hudo luskavico je učinkovito z ugodnim profilom neželenih učinkov (3). Sodelovanje pri zdravljenju pri bolnikih z luskavico, ki se zdravijo z biološkimi zdravili, je boljše kot pri konvencionalni sistemski terapiji in ostalih bolezenskih stanjih, za katera se uporabljajo biološka zdravila (14, 15).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Težavo bolnika iz zgoraj opisanega primera smo reševali s pogovorom tako z bolnikom kot s proizvajalcem zdravila. Pri tem smo ugotovili, da bolnik zdravila ni apliciral skladno z navodili za uporabo. Bolnik je verjetno predčasno odstranil pokrovček ohišja iz peresnika. Tako je bil peresnik nekaj časa shranjen, ne da bi bila igla zaščitena z osnovnim pokrovčkom. Odprta pot je omogočila, da je nekaj tekočine izteklo iz igle in sčasoma prišlo do zamašitve le-te zaradi nastalih agregatov (13). Zdravilo zato ob aplikaciji ne more izteči v podkožje, kar se je zgodilo v navedenem primeru. Z bolnikom smo ponovno natančno ponovili pravilno in varno rokovanje, shranjevanje ter odstranjevanje uporabljenega biološkega zdravila. Bolnik je kasneje povedal, da po previdnejšem shranjevanju in ob ponovnih aplikacijah glede na nasvet farmacevta, težav z uporabo peresnika nima več.

5 SKLEP

Primer bolnika je dober prikaz, kako lahko neupoštevanje enega od korakov pravilne uporabe peresnika oz. določene naprave za injiciranje vpliva na učinkovitost in varnost ter

zdravljenje. Obenem pa tudi poudari vlogo tako lekarniškega kot kliničnega farmacevta pri prepoznavanju in razreševanju težav, povezanih z zdravili, posebno še pri zdravilih z zahtevnejšim načinom aplikacije, kot so peresniki in injekcijske brizge.

6 LITERATURA

1. *Trčko K. Zdravljenje luskavice. Psoriaza-Luskavica. Društvo psoriatikov Slovenije, Maribor 2019: 9–43.*
2. *Tucker LJ, Ye W, Coates LC. Novel Concepts in Psoriatic Arthritis Management: Can We Treat to Target?. Curr Rheumatol Rep. 2018; 20(11): 71.*
3. *Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. UpToDate [cited 2021 June 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?source=history_widget.*
4. *Čvan M. Biološka in podobna biološka zdravila v lekarni na primarni ravni. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2020. Lekarniška zbornica Slovenije. Ljubljana, 2020.*
5. *Centralna baza zdravil [cited 2021 May 30]. Available from: http://www.cbz.si/.*
6. *Uporaba bioloških zdravil [cited 2021 June 15]. Available from: https://zavarovanec.zzzs.si/wps/wcm/ connect/4c7e1d17-2721-49ab-8f6c-5db205238eb7/Bro%C5%A1ura-Bioloska_zdravila_i.pdf?MOD=AJPERES&CVID=jGiVCpC&ContentCache=NONE.*
7. *Prihodnost biološkega zdravljenja doma – ključna podpora zdravstvenega osebja in sistema [cited 2021 May 30]. Available from: https://lek.si/sl/o-nas/za-medije/sporocila-za-javnost/1164/prihodnost-bioloskega-zdravljenja-doma-kljucna-podpora-zdravstvenega-osebja-in-sistema/.*
8. *Van den Bemt BJF, Gettings L, Domańska B, Bruggraber R, Mountian I, Kristensen LE. A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience. Drug Deliv. 2019; 26(1): 384–392.*
9. *Saavedra MA, Aimo C, Andrade JA, Alvarez D, Sequeira G, Kerzberg E. Survey on transportation and storage of biological therapies by patients. Eur J Rheumatol. 2019; 6(2): 94–97.*
10. *Hladna veriga [cited 2021 June 20]. Available from: https://www.nijz.si/.*
11. *Dobra distribucijska praksa [cited 2021 June 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/good-distribution-practice.*
12. *Smpc EMA [cited 2021 June 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en.*
13. *Laptoš T, Omersel J. The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies. Exp Ther Med. 2018; 15(4): 3161–3168.*
14. *Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. Dermatology. 2016; 232(3): 326–333.*
15. *Aleshaki, JS, Cardwell, LA, Muse ME, Feldman SR. Adherence and resource use among psoriasis patients treated with biologics. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018; 18(6): 609–617.*

PONOVNO NA VOLJO

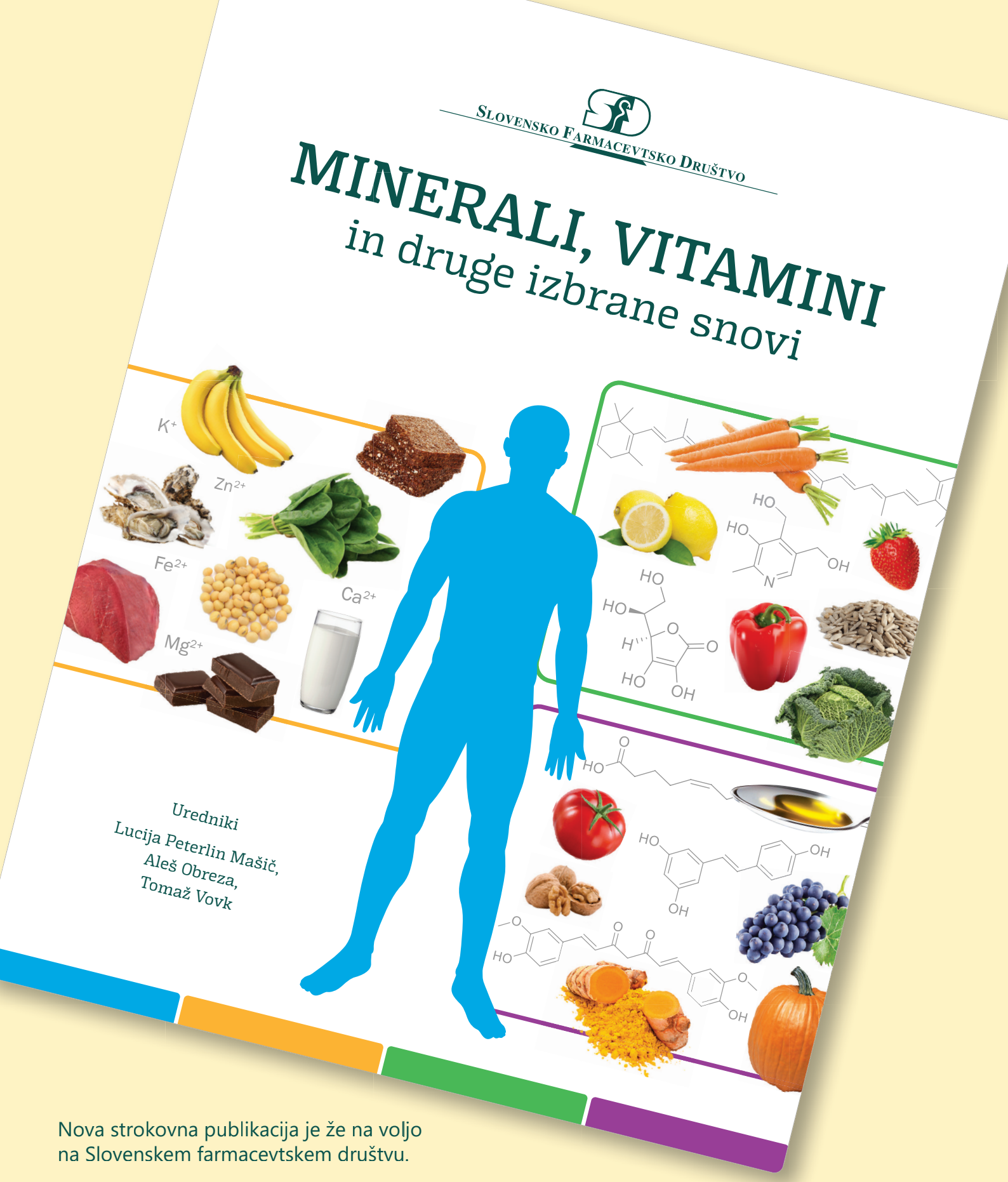
SODOBNA FITOTERAPIJA –

Z DOKAZI PODPRTA UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN



PONATIS 2021

NAROČILA SPREJEMA TAJNIŠTVO SFD



Nova strokovna publikacija je že na voljo na Slovenskem farmacevtskem društvu.

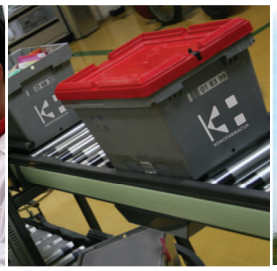
Več informacij na naši spletni strani **www.sfd.si**.















Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

Infiniti MRM

LEKOFUSIN®

MOČ KOMBINACIJE ZA LAJŠANJE BOLEČINE

NOVO



15 min

HITER PRIČETEK DELOVANJA

8 ur

DOLGO TRAJANJE PROTIBOLEČINSKEGA UČINKA

lek

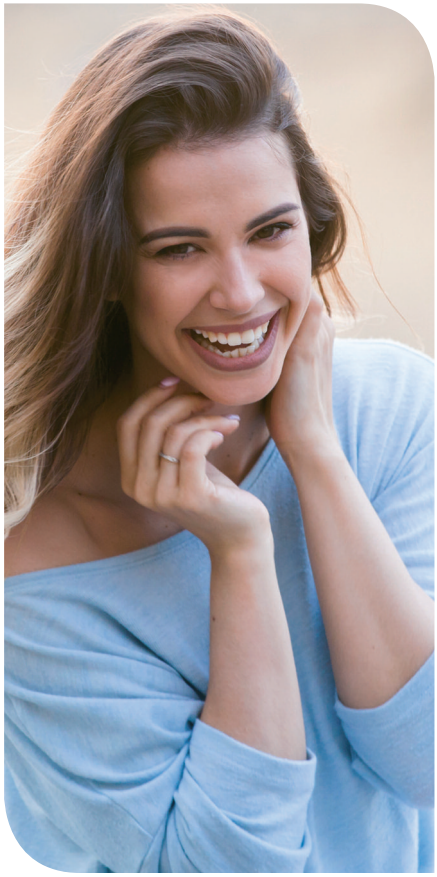
član skupine Sandoz

Lekofusin vsebuje ibuprofen in paracetamol.
Informacija pripravljena: november 2020 | SI2011241540

www.lek.si | Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

Pred uporabo natančno preberite navodilo! O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.









120 LET

GEDEON RICHTER

10 let v Sloveniji







Skrb za vse generacije

www.richter.si