

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 63

Broj 2

Beograd, 2013.

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

TEMATSKI BROJ

- BOLESTI KOŽE - KLINIČKI, TERAPIJSKI I
KOZMETOLOŠKI PRISTUPI -

- PREVENCIJA I LEČENJE POREMEĆAJA VENSKE
CIRKULACIJE -

2/2013

ARHIV ZA FARMACIJU

2013, Vol 63, N^o 2

SADRŽAJ – CONTENTS

Stručni radovi - Professional papers

| | |
|---|------------|
| - Sonja Vesić | 99 |
| Ekcemi /dermatitisi : klinički oblici i terapijski pristup | |
| Eczema/dermatitis: clinic forms and therapeutic approach | |
| - Miroslav M. Savić | 116 |
| Lekovi za dermatološku primenu: klasifikacija i mehanizmi dejstva | |
| Medicinal products used in dermatology: classification and mechanisms of action | |
| - Gordana Vuleta, Ivana Pantelić, Snežana Savić | 129 |
| Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost | |
| Magistral and galenic drugs in dermatology – past or present | |
| - Zoran Maksimović, Silvana Petrović, Stevan Samardžić | 147 |
| Primena biljnih lekovitih proizvoda u dermatologiji | |
| Herbal medicinal products in dermatology | |
| - Snežana Savić, Milica Lukić, Gordana Vuleta | 158 |
| Suva koža kao stanje i simptom: uloga dermokozmetičkih preparata | |
| Dry skin as a condition and a symptom: the role of dermocosmetic preparations | |
| - Činara Ilijas | 174 |
| Hronična venska bolest | |
| Chronic venous insufficiency | |
| - Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović | 185 |
| Lekovi u prevenciji i terapiji venskog tromboembolizma | |
| Medicines in prevention and therapy of venous thromboembolism | |
| - Sandra Vezmar Kovačević, Milica Ćulafić, Branislava Miljković | 196 |
| Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji duboke venske tromboze | |
| Pharmaceutical care in the treatment of deep vein thrombosis | |
| - Sonja Vesić , Olivera Andonović | 216 |
| <i>Ulcus cruris venosum</i> – savremeni terapijski pristup | |
| <i>Venous leg ulcer</i> – current therapeutic approach | |
| - Silvana Petrović, Zoran Maksimović, Jelena Kukić-Marković | 233 |
| Primena biljnih lekovitih proizvoda kod hronične venske bolesti | |
| Herbal medicinal products in chronic venous disease | |
| - Ljiljana Đekić, Danina Krajišnik, Jelena Đuriš, Marija Primorac | 248 |
| Farmaceutsko-tehnološki aspekti preparata za prevenciju i lečenje poremećaja venske cirkulacije | |
| Pharmaceutical preparations in prevention and therapy of venous disorders: <i>pharmaceutical technology</i> aspects | |

Ekcemi /dermatitisi : klinički oblici i terapijski pristup

Sonja Vesić

Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Kratak sadržaj

Termini „eczema” i „dermatitis” se najčešće koriste kao sinonimi i označavaju polimorfnu inflamatornu reakciju kože koja zahvata epiderm i derm. Karakterišu se multiplom etiologijom koja uključuje egzogene i endogene faktore i širokim spektrom kliničkih oblika. Oboljenje se u akutnoj fazi karakteriše pruritusom, eritemom i vezikulizacijom; a u hroničnoj, pruritusom, kserozom, hiperkeratozom i ragadama. Pojedini autori termin „eczema” upotrebljavaju kada je uzročnik endogene prirode, a termin „dermatitis” kada se radi o egzogenom etiološkom faktoru. S obzirom da još uvek nema konsenzusa o terminologiji, oba naziva se u dostupnoj literaturi koriste kao sinonimi, što smo i mi uvažili.

U radu se sa kliničkog i terapijskog aspekta razmatraju najznačajnije dermatoze sa karakteristikama ekcema: *Dermatitis e contactu allergica*, *Dermatitis e contactu irritativa*, *Dermatitis atopica*, *Eczema dyshidroticum*, *Eczema nummulare*, *Dermatitis coccica*. Ova oboljenja se često sreću u kliničkoj praksi, a prema epidemiološkim podacima čine 15-25% od svih slučajeva u dermatološkim ustanovama. Prema tome, dobro poznavanje navedenih dermatозa omogućava lekaru praktičaru primenu adekvatnog tretmana u cilju postizanja zadovoljavajućih terapijskih efekata, što u krajnjem slučaju, utiče na poboljšanje kvaliteta života bolelog.

Ključne reči: eczema, dermatitis, terapija

Uvod

Ekcemi / dermatitisi predstavljaju grupu pruriginoznih dermatoza koje su izazvane različitim spoljašnjim i unutrašnjim faktorima koji mogu delovati samostalno ili se kombinovati (1). Klinički se karakterišu eritemom, edemom, vezikulama, vlaženjem u akutnoj fazi, a lihenifikacijom, deskvamacijeom i hiperkeratozom u hroničnoj fazi (2). Odlikuju se karakterističnom histopatološkom slikom: spongioza, akantoza, parakeratoza, vazodilatacija i limfocitno-histiocitni ćeljski infiltrate (Slika1).



**Slika 1 Histopatološki prikaz akutnog ekcema sa vezikulom
(spongioza, akantoza, parakeratoza, vazodilatacija i limfocitno-histiocitni ćeljski infiltrat)**

**Picture 1 Histopathological presentation of acute eczema with vesicles
(spongiosis, acanthosis, parakeratosis, vasodilatation, lymphocytic-histiocytic infiltrate)**

Termini „ekcem” i „dermatitis” obično se smatraju sinonimima. Ipak, izraz „dermatitis” je širi pojam i obuhvata i druge različite tipove kutanih inflamacija. Rook ističe da su svi ekcemi dermatitisi, ali da svi dermatitisi nisu ekcemi (3). Pojedini autori termin „eczema” upotrebljavaju kada je uzročnik endogene prirode, a termin „dermatitis” kada se radi o egzogenom etiološkom faktoru (1,3). S obzirom da još uvek nema konsenzusa o terminologiji, oba naziva se u dostupnoj literaturi koriste kao sinonimi, što smo i mi uvažili.

U radu se sa kliničkog i terapijskog aspekta razmatraju najznačajnije dermatoze iz ove grupe: Dermatitis e contactu allergica, Dermatitis e contactu irritativa, Dermatitis atopica, Eczema dyshidroticum, Eczema nummulare, Dermatitis coccica. Ova oboljenja se često sreću u kliničkoj praksi. Njihova prevalencija iznosi 1-10% u zavisnosti od studije (4), a prema epidemiološkim podacima čine 15-25% od svih slučajeva u dermatološkim ustanovama. (3).

DERMATITIS E CONTACTU ALLERGICA

Dermatitis e contactu allergica (DCA) je inflamatorno oboljenje kože, akutnog ili hroničnog toka koje predstavlja najznačajniju manifestaciju IV tipa imunološke preosetljivosti (4). Prema epidemiološkim podacima DCA čini 5-15% svih dermatozu u dermatološkim klinikama (2). Prevalenca oboljenja varira od 1,5-5,4% zavisno od populacijskih grupa (1). U pojedinim zanimanjima prevalencija DCA je visoka, 8% kod građevinskih radnika (2)

Etiologija

Uzročnici DCA najčešće su proste hemikalije. De Groot (3) je dao listu od 2800 poznatih supstanci od kojih su navedene najznačajnije i svrstane u grupe (Tabela I).

Tabela I Najčešće hemikalije izazivači kontaktnog alergijskog dermatitisa

Table I Most chemicals challengers of allergic contact dermatitis

| | |
|------------------------------------|--|
| Metali | hrom, nikl, kobalt, živa |
| Antiseptici i dezifikijensi | oksidanti, aldehidi, glutaldehidi, fenoli |
| Konzervansi | parabeni, bigvadinini, karbanilidi, etilendiamin |
| Medikamenti | lokalni: antibiotici, antihistaminici, anestetici |
| Organski rastvarači | terpentin |
| Plastične materije | epoksidne i fenolne smole, poliestri, akrilati |
| Organske boje | parafenilendiamin, azo boje |
| Ostali | kolofonijum, lanolin, Peru balsam |

Patogeneza

Dermatitis e contactu allergica je prototip pozne reakcije preosetljivosti koja se odvija u dve faze. Indukciona (faza aktivne senzibilizacije), protiče od kontakta sa alergenom do razvoja pozne preosetljivosti. U njenom nastanku značajnu ulogu imaju alergeni (hapteni - niskomolekularne supstance koje vezivanjem za proteinski nosač postaju pravi alergeni), Langerhansove ćelije (makrofagi epiderma koji obrađuju antigen i prezentuju T- helper limfocitima) i Th-1 limfociti koji identifikuju antigen posle čega dolazi do njihove proliferacije. Proces traje 5-7 dana i najverovatnije se odigrava u parakortikalnim zonama regionalnih limfnih žlezda (4)

Elicitaciona faza nastaje pri ponovnom kontaktu sa haptrenom. Tada senzibilisani limfociti koji na svojoj površini nose specifične receptore za haptenu, dolaze u kožu i stupaju u kontakt sa kompleksom haptenu-nosač pri čemu se stvaraju citokini koji privlače nesenzibilisane limfocite, što dovodi do lokalnog inflamatornog odgovora i oboljenja (4,5).

Kliničke manifestacije

Kliničke manifestacije su različite i zavise od lokalizacije promena i stadijuma oboljenja. Promene se javljaju na koži koja je izložena kontaktu sa alergenom, najčešće na dorzumima šaka (Slika 2), stopala, zatim na licu, mada može biti zahvaćen bilo koji deo tela. Oboljenje prolazi kroz nekoliko faza: eritematozna, vezikulozna, faza madidacije-vlaženja, krustozna faza (akutni ekcem). Ukoliko bolest traje duže, nastaje hronični ekcem (Slika 3), koji se manifestuje lihenifikacijom i deskvamacijom. U slučaju dužeg izlaganja alergenu može doći do diseminacije promena zbog hematogenog i limfogenog rasipanja antiga (3). I u akutnoj i u hroničnoj fazi DCA često nastaje superinfekcija piokokama sa kliničkom slikom impetiga ili celulitisa (4,5).



Slika 2
Picture 2

Dermatitis e contactu allergica acuta



Slika 3
Picture 3

Dermatitis e contactu allergica chronica

Kontaktni alergijski dermatitis javlja se i kao profesionalno oboljenje kada pokazuje tendenciju ka hronicitetu (4). Najčešće zahvata šake (Slika 4), a kliničkom slikom dominira lihenifikacija, deskvamacija, suvoća kože i hiperkeratoza sa bolnim ragadama na dlanovima.



Slika 4Hronični profesionalni ekcem šaka
Picture 4Chronic hand eczema professional

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze DCA potrebna je iscrpna anamneza sa podacima: o profesiji, navikama, svakodnevnim aktivnostima, eventualnoj primeni lokalne terapije, upotrebi kozmetičkih sredstava, okolini u kojoj bolesnik živi, kao i detaljan klinički dermatološki pregled (5,6). Za otkrivanje uzročnika kontaktnog alergijskog dermatitisa (IV tip imunološke reakcije), primenjuje se epikutano „patch” testiranje prema uputstvima koje je dala „International Contact Dermatitis Research Group” ICDRG (4,7). Za testiranje se koristi standardna baterija (sadrži 23 supstance), a po potrebi i profesionalna ili ciljana baterija alergena. Alergeni se u vidu test–flastera postavljaju na kožu leđa (Slika 5), drže 48 h, a zatim se skidaju. Očitavanje rezultata se vrši posle 48, 72, 96 časova i posle 7 dana. Interpretacija rezultata prikazana je u Tabeli II. Najčešći alergeni u našoj populaciji su: kalijum bihromat, kobalt hlorid, nikl sulfat (Slika 6), latex, neomicin, lokalni anestetici, formaldehid, parafenilendiamin, epoksi smole, Peru balsam (Tabela I). Diferencijalna dijagnoza se najčešće postavlja prema iritantnom kontaktnom dermatitisu, kod koga se promene ne šire na zdravu kožu, prisutan je osećaj pečenja, a „patch” test je negativan.

Tabela II Interpretacija rezultata epikutanog „patch“ testiranja**Table II** Interpretation of results of patch testing

| | |
|-----------|--|
| 0 | nema reakcije |
| ?+ | sumnjiva reakcija |
| + | slabo pozitivna reakcija (eritem, infiltracija, papule) |
| ++ | jako pozitivna reakcija (eritem, infiltracija, papule, vezikule) |
| +++ | ekstremno pozitivna reakcija (intenzivan eritem, infiltracija, slivene vezikule i bule) |
| IR | iritantna reakcija |

Terapija

U lečenju DCA najvažnije je onemogućiti kontakt sa odgovornim alergenom, što bi bila kauzalna terapija. Sve ostalo je simptomatska terapija. Sistemska kortikosteroidna terapija (prednizolon 40-60 mg dnevno), u toku 2-3 nedelje sa postepenim snižavanjem doze, (4,6) indikovana je kod teških i proširenih oblika DCA. Sedirajući antihistaminici i trankilizatori se koriste za ublažavanje svraba. Kod akutnih, eksudativnih formi DCA sa vlaženjem, lokalno se najčešće primenjuju oblozi, antiseptični rastvori, kortikosteroidni kremovi II i III grupe koji se aplikuju 1-2 puta dnevno. Kod hroničnih oblika primenjuju se kortikosteroidne masti III i IV grupe, po potrebi sa polietilenskom okluzijom. Takođe se dobri efekti postižu sa mastima na bazi katrana, a kod izražene hiperkeratoze dodaju se blagi keratolitici. U slučaju bakterijske superinfekcije primenjuju se kortikosteroidne masti sa dodatkom antibiotika. Terapija se sprovodi do smirenja promena. Aplikacije kortikosteroida se potom proređuju i isključuju, a nega kože nastavlja emolijensima u toku nekoliko meseci, koliko je potrebno za obnovu kožne barijerne funkcije. Savetuje se nošenje zaštitnih rukavica, a kod profesionalnog DCA i promena radnog mesta (1,6).



Slika 5 Epikutano (patch) testiranje
Picture 5 Patch testing



Slika 6 Patch test - ekstremno pozitivna reakcija
Picture 6 Patch test - extremely positive reaction

DERMATITIS E CONTACTU IRRITATIVA

Dermatitis e contactu irritativa (DCI) je neimunološka inflamatorna reakcija koja nastaje posle izlaganja kože toksičnim hemikalijama. Javlja se kao akutni i hronični (kumulativni) DCI. Predisponirajući faktori za nastanak oboljenja su atopijska konstitucija i profesionalna izloženost raznim iritansima (2).

Etiopatogeneza

Dermatitis e contactu irritativa je najčešće izazvan preteranom upotrebotom sredstava za pranje, čiji glavni sastojci, anjonske površinske supstance, emulguju i odstranjuju masti, a imaju i keratolitički fekat. Kao posledica njihovog delovanja na kožu, narušava se barijera rožastog sloja, što omogućava prođor agresivnih toksičnih materija do živog epiderma koji potom reaguje inflamacijom (1,4).

Klinička slika

Kod akutnog DCI koji je izazvan jačim iritansima, posle jednog ili dva kontakta na mestu delovanja toksične supstance nastaje eritem, edem, vezikule, vlaženje i kruste (Slika 7). Kod teških oštećenja mogu se javiti bule i nekroze (2). Promene ne prelaze na susednu kožu. Prisutan je subjektivan osećaj bola i pečenja. Hronični (kumulativni) DCI nastaje posle ponavljanja kontakata sa blažim iritanasima u dužem periodu. Promene su skoro uvek lokalizovane na šakama (Slika 8). U početku se javlja suvoća i pucanje kože, a potom eritem deskvamacija i liheinifikacija. Mogući su naleti akutnih promena. Diferencijalna dijagnoza se najčešće postavlja prema alergijskom kontaktnom dermatitisu, kod koga se promene mogu širiti na zdravu kožu, prisutan je osećaj svraba, a „patch“ test je pozitivan (Tabela III).

Table III Patch test: allergic and irritant reactions

| Patch test: alergijska i iritantna reakcija | | |
|--|---------------------|--------------------|
| Simptomi | Alergijska reakcija | Iritantna reakcija |
| Razvoj lokalne reakcije | 96 časova | 24 časa |
| Širenje van mesta testa | + | - |
| Perzistiranje reakcije | duže vremena | 3 – 4 dana |
| Pogoršanje test mesta pri izlaganju alergenu | + | - |
| Reakcija kontrolnih osoba | - | + |



Slika 7
Picture 7
Dermatitis e contacu irritativa acuta



Slika 8
Picture 8
Dermatitis e contactu irritativa chronica

Terapija

U lokalnoj terapiji DCI se primenjuju kortikosteroidni kremovi II i III grupe, potom neutralni kremovi tipa V/U uz nošenje zaštitnih rukavica. Kod akutnog oblika DCI aplikuju se i oblozi. Važno je izbegavanje kontakta sa iritansima, a kod profesionalnog DCI savetuje se i promena radnog mesta (3).

DERMATITIS ATOPICA

Atopijski dermatitis (AD) je hronični recidivirajući ekcem, čije su dominantne odlike svrab i suva koža. Zajedno sa astmom i polenskom kijavicom pripada grupi atopijskih oboljenja koju karakteriše sklonost ka stvaranju visokog titra IgE, porodična pojava i udruživanje respiratornih i kožnih manifestacija.

Prevalencija AD u Evropi prema različitim istraživanjima iznosi od 8,5 do 20% sa tendencijom porasta (9). Atopijski dermatitis je prvenstveno dermatozu dečijeg uzrasta gde 60% oboli u prvoj godini, 30 % posle 5. godine života, a 10 % u periodu puberteta i u adultnom dobu (3).

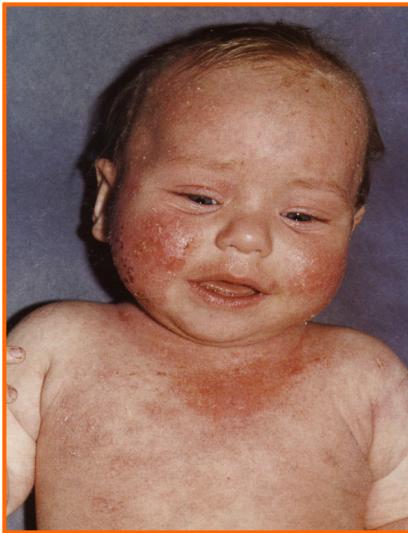
Etiopatogeneza

Atopijski dermatitis je multifaktoriјalno nasledno oboljenje, ali tip nasleđivanja do sada nije preciziran (1). U osnovi AD je imunološki poremećaj sa disbalansom dva subsesta T- heleper ćelija (Th1 i Th2), pri kome postoji povišena reaktivnost Th2 ćelija koje preko svojih limfokina stimulišu sintezu alergen-specifičnih IgE čija uloga u AD nije još rasvetljena (2). Drugi značajan faktor u patogenezi AD je parcijalni blok adrenergičnih receptora (8) koji učestvuje u nastanku poremećaja: povišen nivo cirkulišućeg histamina, snižen prag za pruritus, pojačana epidermopoeza, snižena funkcija sebacealnih žlezda. Kod AD epidermalni lipidi su abnormalni i kvalitativno i kvantitativno. Barijerna funkcija kože je konstitucionalno narušena (8). Poremećaj celularnog imuniteta kod AD manifestuje se povećanom osetljivošću prema virusnim, bakterijskim i gljivičnim infekcijama kože (3,8). Koža atopičara je izrazito suva, bez sjaja, sa povišenom permeabilnošću i povišenim pH. Konstitucionalno je iritabilna, a pruritus je najraniji simptom i vema intenzivan (povišen histamin i snižen prag za pruritus), te nastaje circulus vitiosus: svrab-češanje-svrab (3,8).

Kliničke manifestacije

Kožne manifestacije se neprekidno menjaju u hroničnom toku AD sa periodima remisija i egacerbacija, koje su obično povezane sa različitim provokativnim faktorima. Kliničke manifestacije oboljenja variraju i po izgledu i po lokalizaciji u zavisnosti od uzrasta bolesnika, pa je stoga AD razvrstan u četiri stadijuma (1,8). Atopijski dermatitis odojčadi (od 0 do 2 godine života) - *Eczema infantum*

Promene se tipično lokalizuju na licu u predelu obraza, čela i brade, a centrofacijalni region je pošteđen (Slika 9). Mogu se proširiti na kapilicijum, pregibe i predeo članaka. U najtežim slučajevima oboljenje se generalizuje (Slika 10). Pruritus je obično intenzivan i remeti san. Kod 50 % slučajeva do druge godine simptomi iščezavaju (8).



Slika 9
Picture 9
Eczema infantum



Slika 10
Picture 10
Eczema infantum disseminata

Atopijski dermatitis detinjstva (od 3 do 11 godine života) - *Prurigo Besnier*

Promene se mogu razviti prelaskom iz prethodnog oblika ili nastati *de novo*. Manifestuju se u vidu plakova lihenifikacije sa deskvamacijom. Zahvataju pregibe: kubitalno (Slika 11) i poplitealno, na vratu i u okolini zglobova. Povremeno na ovim lezijama mogu nastati akutni ekcemske naleti. Na koži trupa i ekstremiteta mogu da se javе numularne ekcemske ploče. Koža stopala je suva, hiperkeratotična, ispucala (1).

Atopijski dermatitis adolescenata i mladih odraslih osoba – ekcemske promene uglavnom zahvataju lice, vrat, gornju polovicu trupa, pregibe, kao i kožu šaka i stopala. Kod većine pacijenata posle puberteta ili do 30. godine nastupa remisija oboljenja.

Atopijski dermatitis u adultnom periodu – ostaje aktivan kod manjeg broja obolelih, a retko se javlja prvi put. Karakteriše se lihenifikovanim plakovima koji se javljaju na čitavoj koži sa zahvatanjem lica (Slika 12), pregiba i anorektalne regije. Često se sreću priginozni čvorići, ekcem šaka i stopala, kao i promene na licu u periokularnoj regiji.



Slika 11
Picture 11
Prurigo Besnier



Slika 12
Picture 12
Dermatitis atopica adulorum

Iritativni kontaktni dermatitis šaka, *Lichen simplex chronicus* i dishidrotični ekcem se često javljaju na tenu atopijske kože (4). Kod AD kao izraz atopije često se razvija preosetljivost na polen što se manifestuje bronhijalnom astmom i/ili polenskom kijavicom (8).

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Za postavljanje dijagnoze AD značajan je skup znakova i simptoma (Tabela IV), od kojih su potrebna bar tri „major” i tri „minor” znaka/simptoma. U diferencijalnoj dijagnozi AD se razmatraju: DCA i DCI, a kod odojčadi seboroični dermatitis i miliaria (1,4,9).

Terapija

Opšte mere: a) obezbediti dobar kontakt sa pacijentom ili roditeljima, b) objasniti prirodu oboljenja, c) odstraniti provočujuće faktore (vunena odeća, dugo kupanje, sapun, nervoza..), d) obezbediti adekvatnu negu kože primenom uljnih kupki i emolijentnih hidrantnih kremova sa dodatkom 5-10 % uree. e) hipoalergena dijeta (bez belanceta, mleka, kikirikija, soje..). Ova dijeta se preporučuje i majkama u toku graviditeta i dojenja jer se na taj način smanjuje prevalencija AD kod njihove dece (1,4,8).

Table IV Clinical sings of atopic dermatitis

| Klinički znaci atopskog dermatitisa (modifikovano, Hanifin IM, Rajka G. 1980) | |
|--|---|
| Major znaci | Minor znaci |
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Pruritus 2) Tipična morfologija i lokalizacija 3) Hronični recidivirajući tok 4) Pozitivna porodična ili lična atopska anamneza (astma, rinitis, AD) | <ol style="list-style-type: none"> 1) Kseroza, ihtioza; pozitivni scrach testovi na multiple alergene 2) Visok serumski IgE 3) Početak pre 5. godine života 4) Sklonost kožnim infekcijama 5) Nabor donjih očnih kapaka (Dennie-Morgan-ova brazda) 6) Rekurentni konjunktivitis 7) Keratoconus, katarakta 8) Cheilitis 9) Hronične ekcemske promene na mamilama 10) Pityriasis alba 11) Bledo lice 12) Nespecifični dermatitis šaka i stopala 13) Intolerancija prema vuni, znojenju |

Lokalna terapija. Topikalni kortikosteroidi brzo dovode do smirenja promena AD, ali s obzirom na hronični tok bolesti, treba ih davati oprezno i pod kontrolom dermatologa. To podrazumeva primenu nisko i srednje potentnih kortikosteroidnih kremova ili masti (I i II grupe). Međutim, kod akutnih i eksudativnih oblika treba kratkotrajno primeniti jače kortikosteroide (III grupe), jednom dnevno, paralelno sa emoliensima i postupno ih zameniti emolijentnim kremovima, čija će se aplikacija nastaviti i u mirnim periodima. U akutnoj fazi se daju i oblozi od fiziološkog rastvora u toku 30-60 minuta 2-3 puta dnevno. Kod hroničnih oblika AD uz kortikosteroide se mogu davati i katranski preparati (kremovi sa coal tar). Sekundarne bakterijske infekcije izazvane stafilocokom su čest pratilac AD i treba ih lečiti fusidinskom kiselinom u obliku masti, a kod težih oblika indikovana je peroralna primena eritromicina u dozama koje odgovaraju uzrastu pacijenta. Kod bolesnika koji ne reaguju dobro na konvencionalnu terapiju mogu se primeniti topikalni inhibitori kalcineurina, takrolimus mast i pimekrolimus krem (4,9). Ovi preparati dobro deluju na svrab, a takođe daju i

manje neželjenih efekata od kortikosteroida. Međutim, ispitivanja na životinjama, uz relativno mali broj publikovanih slučajeva, ukazuju na potencijalni rizik od limfoma (1).

Sistemska terapija U sistemskoj terapiji se primenju H1 i H2 antihistaminici. Sedirajući H1 antihistaminici su bolji od nesedirajućih, jer smiruju svrab i obezbeđuju bolji san, ali ih ne treba davati maloj deci. Ciklosporin A je imunosupresivni agens i efikasan je u terapiji AD, ali se daje samo kod teških slučajeva (8). Sistemski kortikosteroidi mogu brzo da dovedu do povlačenja lezija, ali se daju izuzetno, jer se po prekidu terapije javlja pogoršanje „rebound fenomen”(3)

Fototerapija i fothemoterapija - UVA, UVB,UVA+UVB,UVA-1, PUVA (talasna dužina 340-400 nm), se po utvrđenim protokolima primenjuju uspešno u lečenju AD (1,4).

ECZEMA NUMMULARE

Eczema nummulaire se karakteriše okruglim jasno ograničenim pločama sa znacima ekcema. **Etiopatogeneza** nije razjašnjena. Među uzročnicima se navode lokalne infekcije, fizičke i hemijske traume, a kao faktori rizika emocionalni stres (1), pušenje i alkoholizam (2). Češće oboljevaju muškarci između 50 i 70 godina života. Kod žena su dva pika (15 do 20 godina i od 55-65 godina). U detinjstvu numularni ekcem može biti klinička manifestacija atopije (4).

Klinička slika – Promene su javljaju duž ekstremiteta (Slika 13), na šakama i stopalima, a ređe na trupu. Sastoje se od okruglih, jasno ograničenih eritematoznih plakova sa vezikulama, vlaženjem i krustoskvamama u akutoj fazi, kasnije nastaje deskvamacija i lihenifikacija. Prisutan je pruritus. Tok je hroničan sa recidivima. Pogoršanje bolesti nastaje u zimskim mesecima. **Terapija – lokalna terapija:** u akutnoj fazi se primenjuju antiseptične boje (Sol. Eosini aq. 2%, Sol. Gentiana 1%) i kortikosteroidni kremovi (II grupe). U hroničnoj fazi – krtikosteroidne masti (II i III grupe), katrani (coal tar 3-5%), Ichhyol 2% u cink pasti ili masti. Triamcinolon 3mg/ml intalezionalno. Može se dati fototerapija (UVB). **Opšta terapija:** kod diseminovanih i teških oblika primenjuju se i sistemski kortikosteroidi (1,4).

ECZEMA DYSHIDROSTATICUM

Dishidrotični ekcem je često, polietiološko oboljenje (Tabela V), koje se javlja kod oba pola, najčešće do 40 godine života (3), i ima ponekad sezonski karakter (proleće - jesen). **Klinička slika** – promene zahvataju dlanove (Slika 14), tabane, bočne strane prstiju, a manifestuju se pruriginoznim vezikulama na eritematoznoj osnovi iz kojih se kasnije razvijaju krustoskvame i kumulativna hiperkeratoza sa bolnim ragadama i naletima dishidrotičnih vezikula. Promene su praćene svrabom, a često se javlja superinfekcija piokokama (2).

Tabela V Causes of eczema dyshidroticum

| Uzroci dishidrotičnog ekcema | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ Alergijski kontaktni dermatitis○ Iritantni kontaktni dermatitis○ Tinea pedum○ Mikidi na šakama uz dermatofitiju stopala○ Idiopatski oblici | Više se ne pridaje značaj poremećaju funkcije znojnih žlezda, što je i histološki dokazano |



Slika 13
Picture 13
Eczema nummulare



Slika 14
Picture 14
Eczema dyshidroticum

Dijagnoza – postavlja se na osnovu kliničke slike, a pošto se radi o polietiološkom kompleksu, savetuje se pregled stopala sa mikološkom analizom, kao i *patch testiranje* (1).

Terapija – u fazi stvaranja vezikula daju se topikalni kortikosteroidni kremovi, a potom emolijensi. Za kupiranje svraba mogu se dati sedativni antihistaminici. Treba lečiti osnovno oboljenje (4).

DERMATITIS COCCICA (ECZEMA INFECTIOSUM)

Dermatitis coccica predstavlja ekcemsко oboljenje koje je izazvano mikrobima ili produktima njihovog metabolizma. **Etiopatogeneza:** mikroorganizmi i njihovi toksini verovatno učestvuju u nastajanju promena, a favorizujući faktori su: maceracija, znojenje, frikcija kože odećom i cirkulatorni poremećaji. Dermatitis coccica treba razlikovati od impetiga gde mikroorganizmi izazivaju prostu inflamaciju (1,4).

Klinička slika

Lezije kod *dermatitis coccica* su u vidu jasno ograničenih ploča, a sastoje se od eritema, vlaženja i krusto-skvama. Na ivici ploča obično se nalaze pustule i deskvamacija u vidu ogrlice (4). Promene se lokalizuju u velikim pregibima, oko inficiranih rana i fistula.

Kao poseban oblik ovog oboljenja, opisuje se *stasis dermatitis* (Slika 15), kod obolelih od venskih ulcusa na potkolenicama. Kod njih se pri dužem trajanju promena može javiti senzibilizacija prema mikroorganizmima ili primjenom topikalnom leku (10).

Terapija - najčešće je dovoljna toaleta promena i lokalna aplikacija kortikosteroidnih masti sa antibiotikom. U ređim slučajevima je potrebno uvesti sistemsku antibiotsku terapiju (4)



Slika15

Picture 15 *Dermatitis coccica in varicoso (Stasis dermatitis)*

Zaključak

S obzirom na veliku učestalost navedenih dermatozu iz gurpe ekcema, dobro poznavanje njihovih kliničkih oblika i terapijskih modaliteta omogućava lekaru praktičaru primenu adekvatnog tretmana što u krajnjem utiče na poboljšanje kvaliteta života obolelog.

Literatura:

1. Burgdorf WHC, Plewings G, Wolff HH, Landthaler eds. Braun-Falco's Dermatology 3th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
2. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. Color atlas and synopsis of clinical dermatology 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
3. Holden CA, Berth-Jones J. Eczema, Lichenifications, Prurigo and Eritroderma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch.eds. Rook's Textbook of Dermatology.
4. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2004.p17.1- 17.55.
5. Lalević-Vasić BM. Grupa ekcema. In: Lalević - Vasić BM, Medenica LjM, Nikolić MM. Dermatovenerologija sa propedevtikom. Beograd. Savremena administracija:2008; p 88-98.
6. Gober MD, DeCapite TJ, Gaspari AA. Contact dermatitis. In: Adkinson NF Jr, ed. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2008:chap 63
7. Usatine RP, Riojas M. Diagnosis and management of contact dermatitis. Am Fam Physician . 2010; 82:249-255.
8. Habif TP. Contact dermatitis and patch testing. In: Habif TP, ed. Clinical Dermatology . 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2009:chap 4.
9. Atopic Dearmatitis, Eczema, and Noninfectious Immunodeficiency Disorders. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 5
10. Papp KA, Warfel T, Folster-Holst R, Otronne JP, Potter PC et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. J Am Acad Dermatol. 2005;52(2):240-246.
11. Jankićević J, Vesić S, Vukićević Gajić M, Adamić M, Pavlović MD. Contact sensitivity in patients with venous leg ulcers in Serbia: comparison with contact dermatitis patients and relationship to ulcer duration. Contact dermatitis. 2008;Jan, 58(1):32-36.

Eczema/dermatitis: clinical forms and therapeutic approach

Sonja Vesić

Clinic of dermatovenereology, Clinical centre of Serbia,
School of medicine, University of Belgrade

Summary

The terms eczema and dermatitis are used interchangeably, denoting a polymorphic inflammatory reaction pattern involving the epidermis and dermis. There are many etiologies and a wide range of clinical findings. Acute eczema/dermatitis are characterized by pruritus, erythema and vesication; chronic eczema/dermatitis by pruritus, xerosis, hyperkeratosis and fissuring. The term "dermatitis" is used for exogenous disorders such as irritant or allergic contact dermatitis and "eczema" is more often used to denote endogenous disease such as atopic or constitutional eczema. In this review some important diseases with characteristics of eczema: *Dermatitis e contactu allergica*, *Dermatitis e contactu irritativa*, *Dermatitis atopica*, *Eczema dyshidroticum*, *Eczema nummulare*, *Dermatitis coccica*, are considered by clinical and therapeutic aspects. The prevalence of the diseases is 1-10% in population, and according to epidemiological data they make 15-25% of all diseases in dermatological praxis. Thus, good knowledge of listed dermatoses, allows physician to apply adequately treatment, in order to achieve satisfying therapeutic effects, which influence on the improvement of patients life quality.

Key words: eczema, dermatitis, therapy

Lekovi za dermatološku primenu: klasifikacija i mehanizmi dejstva

Miroslav M. Savić

Katedra za farmakologiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Lekoviti proizvodi koji se koriste u tretmanu dermatoloških bolesti mogu da se primenjuju topikalno (lokalno) ili sistemski, što omogućuje različite modifikacije u terapiji. Međutim, kožne promene su raznovrsne i vrlo česte u opštoj populaciji. Mnoge od njih je teško kontrolisati na zadovoljavajući način sa postojećim sredstvima i postoji potreba za razvojem novih lekova. Uprkos potrebama, poslednjih decenija je uvedeno malo novih lekova primarno indikovanih za primenu od strane dermatologa. Postoje četiri poteškoće koje je potrebno prevazići: izostanak velikog ekonomskog potencijala ovih lekova, teškoće u proceni odnosa koristi i rizika, ograničenja usled neadekvatnosti surogatnih parametara procena i nekompletност poznavanja patofiziološkog supstrata kožnih bolesti. Postojeći lekovi imaju različite i često samo parcijalno upoznate mehanizme dejstva. Uobičajena je situacija da za pojedina stanja nema zvanično indikovanih lekova, što dovodi do široke primene lekova van i bez upotrebe licence. Brojne su neispunjene terapijske potrebe i jedan od skorašnjih pomaka u oblasti odnosio se na uvođenje bioloških lekova, koji su prvo bitno razvijani prvenstveno za lečenje bolesti unutrašnjih organa.

Ključne reči: dermatološka farmakologija; novi lekovi; nelicencirana primena;
biološki lekovi

Dermatološka farmakologija ima mnogobrojne specifičnosti koje je izdvajaju u posebnu celinu i predstavljaju izazov za stručno sagledavanje. Iako u anatomske smislu „samo“ jedan organ, koža se „suočava“ sa izuzetno velikim brojem patoloških stanja, tako da se u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti nalazi oko 3000 dermatoloških kategorija, za razliku od većine drugih organa, sa kojima se direktno povezuje obično 50-100 bolesti. Koža je veliki organ, sa površinom koja se izražava u kvadratnim metrima, izložen direktnim potencijalno štetnim uticajima spoljne sredine, a njen vidljivost povećava verovatnoću da će se određena promena uočiti i razmatrati sa patološkog aspekta. Dodatno, pored promena koje nastaju i lokalizovane su na koži, brojne sistemske bolesti (npr. krvnih sudova ili vezivnog tkiva) mogu da imaju manifestacije na koži (1).

Studije prevalencije pokazuju da kožni poremećaji u svakom trenutku pogađaju 20-30% opšte populacije. U ovoj oblasti, mnogo su češće bolesti koje se u poređenju sa onesposobljavajućim ili čak životno-ugrožavajućim stanjima mogu smatrati trivijalnim. Predstavnici prve grupe bi bile blage ekcematozne lezije, blage do umerene akne, benigni tumori, angiomatozne lezije, a druge, bulozne bolesti kao što je pemfigus, teška pustularna i eritrodermna psorijaza, maligni melanom ili limfom. Ipak, zbog vidljivosti, neretko jedno po svojoj prirodi blago patološko stanje kože može da bude povezano sa većom psihološkom patnjom nego neki drugi, znatno ozbiljniji medicinski problem. S druge stane, mogućnost topikalnog (lokальног), i u tom smislu „lakog za procenu i praćenje“, tretiranja kožne promene doprinela je empirijskom razvoju tzv. magistralnih formulacija (magistralni lekovi), koje su tokom decenija nastajale, menjale se i prilagođavale u trouglu lekar-farmaceut-pacijent (1-3). U tim okolnostima, bilo je moguće da se određene terapijske prakse razvijaju samo u ograničenim područjima. Tako, estri fumarne kiseline se 50 godina široko koriste u terapiji psorijaze u Nemačkoj i Holandiji, dok po pravilu nemaju primenu u drugim delovima sveta (1, 4).

Klasifikacija lekova za dermatološku primenu

Letimičan pogled na savremene registre gotovih lekova mogao bi da ukaže na relativnu brojnost i raznovrsnost opcija koje su na raspolaganju u lečenju kožnih bolesti (5,6; Tabela I). Međutim, ako se u obzir uzme broj nozoloških entiteta koji se sreću u dermatologiji, postaje jasno da se samo mali procenat bolesti kože može lečiti lekovima u okviru zvanično prihvaćenih indikacija (1).

Deo rešenja za takvu situaciju nalazi se u kategoriji magistralnih lekova, kako onih koji tradicionalno imaju svoje mesto i nalaze se u odgovarajućim officinalnim magistralnim formulama, tako i onih za koje postoje samo podaci o izolovanim primenama. U ovu drugu kategoriju spada empijska primena lekova koji se prema zvaničnim indikacijama koriste sistemski kod ne-dermatoloških indikacija, a publikovana su iskustva sa lokalnom primenom kod bolesti kože. U izabrane primere takve lokalne primene spadaju kofein kod atopijskog dermatitisa; aspirin kod herpes

zostera; kolhicin kod psorijaze i aktinične keratoze; fenitoin kod lihen planusa, klonazepam kod stomatodinije; hlorpromazin kod vaskulitisa; sukralfat kod erozivnih i ulcerativnih dermatoz; cimetidin kod akni; antitiroidni lekovi kod psorijaze; inhibitori 5- α -reduktaze kod androgene alopecije i akni; nifedipin kod analne fisure; klonidin kod postherpetičke neuralgije; podaci o određenoj delotvornosti pri lokalnoj primeni kod dermatoloških stanja postoje za desetine drugih lekova (7). S druge strane, uobičajena je i praksa da se lekovi koji imaju određene indikacije u dermatologiji, namenjeni kako za lokalnu, tako i za sistemsku primenu, koriste i kod nekih drugih kožnih bolesti, za koje nemaju zvanično odobrenu indikaciju (1-3).

Tabela I Klasifikacija lekova za lečenje bolesti kože i potkožnog tkiva registrovanih u Srbiji (5).

• **D01 Antifungalni lekovi za dermatološku primenu**

D01A Antifungalni lekovi za lokalnu primenu

D01AA Antibiotici (NISTATIN)

D01AC Derivati imidazola i triazola (KLOTRIMAZOL, MIKONAZOL NITRAT, EKONAZOL NITRAT, KETOKONAZOL, ETAMETAZON+ KLOTRIMAZOL+ GENTAMICIN SULFAT)

D01AE Ostali antimikotici za lokalnu primenu (CIKLOPIROKS OLAMIN, TERBINAFIN, AMOROLFIN)

D01B Antifungalni lekovi za sistemsku primenu

D01BA Antifungalni lekovi za sistemsku primenu (TERBINAFIN HLORID)

• **D02 Emolijensi i protektivi**

D02A Emolijensi i protektivi

D02AC Tečni parafin i preparati masti (MASNE KISELINE, NEZASIĆENE, TEČNI PARAFIN+ MASNE KOMPONENTE)

D02AE Proizvodi karabamida (UREA)

D02B Protektivi protiv UV-zračenja

• **D03 Preparati za lečenje rana i ulceracija**

D03A Cikatrizanti

D03AX Ostali preparati za terapiju ožiljaka (DEKSPANTENOL, DEKSPANTENOL+ HLORHEKSIDIN-DIHIDROHLORID)

D03B Enzimi

• **D04 Antipruritici, uključujući antihistaminike, anestetike i dr.**

D04A Antipruritici

D04AA Antihistaminici za lokalnu primenu (HLORPIRAMIN HLORID, DIMENTINDEN MALEAT, DIFENHIDRAMIN)

• **D05 Antipsorijatici**

D05A Antipsorijatici za lokalnu primenu

D05AA Katrani

D05AC Derivati antracena

D05AD Psoraleni za lokalnu primenu

D05AX Ostali antipsorijatici za lokalnu primenu (TAZAROTEN)

D05B Antipsorijatici za sistemsku primenu

D05BA Psoraleni za sistemsku primenu

D05BB Retinoidi za lečenje psorijaze (ACITRETIN)

D05BX Drugi antipsorijatici za sistemsku primenu

• **D06 Antibiotici i hemoterapeutici za dermatološku primenu**

D06A Antibiotici za lokalnu primenu

D06AX Ostali antibiotici za lokalnu primenu (FUSIDINSKA KISELINA, GENTAMICIN SULFAT)

D06B Hemoterapeutici za lokalnu primenu

D06BA Sulfonamidi (SULFADIAZIN SREBRO)

D06BB Antivirusni lekovi (TROMANTADIN HLORID, ACIKLOVIR, IMIKVIMOD)

D06BX Ostali hemoterapeutici za lokalnu primenu (METRONIDAZOL)

D06C Antibiotici i hemoterapeutici, kombinacije

• **D07 Kortikosteroidi, dermatološki preparati**

D07A Kortikosteroidi, monokomponentni

D07AA Kortikosteroidi slabog delovanja (grupa I) (HIDROKORTIZON)

D07AA Kortikosteroidi srednje jakog delovanja (grupa II) (ALKLOMETAZON DIPROPIONAT)

D07AA Kortikosteroidi jakog delovanja (grupa III) (BETAMETAZON u obliku DIPROPIONATA, DEZOKSIMETAZON, FLUOCINOLON ACETONID, MOMETAZON FUROAT)

D07B Kortikosteroidi, kombinacije sa antisepticima

D07AA Kortikosteroidi jakog delovanja, kombinacije sa antisepticima (BETAMETAZON u obliku DIPROPIONATA + SALICILNA KISELINA)

D07A Kortikosteroidi, kombinacije sa antibioticima

D07AA Kortikosteroidi slabog delovanja, kombinacije sa antibioticima (HIDROKORTIZON+ OKSITETRACIKLIN)

*D07AA Kortikosteroidi jakog delovanja, kombinacije sa antibioticima
(BETAMETAZON u obliku DIPROPIONATA + GENTAMICIN SULFAT,
FLUOCINOLON+ NEOMICIN)*

D07B Kortikosteroidi, ostale kombinacije

• **D08 Antiseptici i dezinficijensi**

D08A Antiseptici i dezinficijensi

D08AG Proizvodi sa jodom (POVIDON JOD)

D08AX Ostali antiseptici i dezinficijensi (OKTENIDIN HLORID+ FENOKSIETANOL)

• **D09 Lekoviti zavoji**

D09A Lekoviti zavoji

D09AA Zavoji sa masnom podlogom i antiinfektivima (FUSIDINSKA KISELINA)

• **D10 Preparati protiv akni**

D10A Preparati protiv akni za lokalnu primenu

D10AD Retinoidi za lokalnu primenu kod akni (ADAPALEN)

D10AE Peroksidi (BENZOIL PEROKSID)

D10AF Antiinfektivi za lečenje akni (KLINDAMICIN, ERITROMICIN+ CINK ACETAT)

D10AX Ostali preparati za lokalnu primenu kod akni (AZELAINSKA KISELINA)

D10B Preparati protiv akni za sistemsku primenu

D10BA Retinoidi za lečenje akni (IZOTRETINOIN)

• **D11 Ostali dermatološki preparati**

D11A Ostali dermatološki preparati

*D10AX Ostali dermatološki preparati (MINOKSIDIL, TAKROLIMUS, PIMEKROLIMUS,
HEPARIN NATRIJUM+ ALANTOIN+ TEČNI EKSTRAKT CRNOG LUKE,
DEPROTEINIZOVANI HEMODIJALIZAT TELEĆE KRVI-STANDARDIZOVAN)*

Novi lekovi u dermatologiji

Analize dinamike uvođenja novih lekova ukazuju na skromnost rezultata u razvoju lekova koji se primarno koriste kod dermatoloških bolesti. Kao primer, za petogodišnji period, od 2005. do 2009. godine, američka regulatorna agencija FDA je izdala rešenja za odobrenje prometa za 119 novih hemijskih entiteta, od čega su samo 4 bili dermatološki lekovi; prosek novih lekova za sve terapijske kategorije iznosio je 8,5 (8).

Smatra se da postoje četiri osnovna faktora koji doprinose da razvoj novih lekova za kožne bolesti zaostaje u odnosu na realne potrebe: ekonomski potencijal ovih lekova,

njihov odnos koristi i rizika, nedostatak surogatnih parametara kliničke delotvornosti i nepotpuno bazično poznavanje patofizioloških mehanizama kožnih bolesti (8).

Osnovni razlog zašto mali broj farmaceutskih kompanija ulaze u razvoj lekova koji su isključivo, ili makar delimično namenjeni za primenu u dermatološkim indikacijama jeste relativno niska stopa očekivanih profita, posebno u slučaju lekova koji su namenjeni za lokalnu primenu. Kao orijentacija, jedina dva leka za lokalnu primenu u dermatologiji koja su 2007. godine imala globalni promet veći od 200 miliona dolara bili su imikvimap i kombinacija klindamicin 1% - benzoil peroksid 5% (8). Kod lekova za sistemsku primenu, izuzetak koji može da podstakne dalje ulaganje u istraživanje i razvoj jesu određeni biološki lekovi, koji pored većeg broja indikacija u drugim oblastima imaju i pojedine indikacije vezane za kožne bolesti; primer su antagonisti faktora nekroze tumora α (etanercept, infliksimab, adalimumab) i neki drugi biološki lekovi (aletacept, ustekinumab) koji se primenjuju kod psorijaze (9).

Drugi aspekt nedovoljno povoljan za perspektivu lekova sa dermatološkim indikacijama jeste razmatranje odnosa između koristi i rizika. Budući da većina šire zastupljenih kožnih bolesti nije životno ugrožavajuća, relativno je smanjena regulatorna tolerancija na pitanja bezbednosti primene i formalna vrednovanja odnosa između koristi i rizika neretko ukazuju na minimalne prednosti primene ovih lekova. Ovakav ishod se direktno reperkujuje i na pokrivenost troškova eventualne terapije od strane sistema zdravstvenog osiguranja, što dalje obeshrabruje farmaceutske kompanije da ulažu novac u istraživanje i razvoj (8).

Problem manjka surogatnih parametara kliničke delotvornosti kod lekova koji se koriste u dermatološkim indikacijama najbolje se sagledava u poređenju sa takvim markerima kod kardiovaskularnih indikacija, kao što su visina krvnog pritiska ili koncentracija holesterola u krvi, a koji omogućuju robustnu kvantifikaciju i jednostavno praćenje terapijskih efekata. Redak primer prikladnog surogatnog markera u dermatološkoj farmakologiji jeste vazokonstrikcija sa pratećim izbeljivanjem kože koju postižu lokalno primjenjeni kortikosteroidi. S druge strane, većinu klinički važnih ishoda, odnosno parametara koji se mogu pratiti za direktnu procenu efikasnosti terapije kod dermatoloških bolesti, kao što su intenzitet simptoma (npr. pruritus) ili znakova (npr. crvenilo ili perutanje), teško je meriti objektivnom merom, što ih čini „mekim“ ili semi-quantitativnim (8).

Konačno, dostupni podaci ukazuju na činjenicu da su ulaganja u osnovna istraživanja vezana za patofiziologiju bolesti kože znatno manja nego u većini drugih oblasti, što nije posledica relativno boljeg poznavanja patofizioloških osnova kožnih, u odnosu na druge bolesti. Ilustrativan je primer da je godišnji budžet za Nacionalni institut za artritis i mišićno-skeletne i kožne bolesti u SAD 2010. godine iznosio oko 540 miliona dolara, što je više od 10 puta manji budžet od onog koji su, pojedinačno, imali instituti zaduženi za kancer, bolesti srca, pluća i krvi, odnosno alergije i infektivne

bolesti. Na ovaj način se započinje krug koji se nastavlja niskim investicijama farmaceutske industrije u istraživanje i razvoj, sa finalnim malim brojem novih lekova namenjenih primarno za primenu kod kožnih bolesti (8).

Mehanizmi dejstva lekova za dermatološku primenu

Lekovi mogu da budu primjenjeni na kožu u dve svrhe: da leče bolest kože, kada su mesto primene i mesto dejstva istovetni, ili da obezbede dopremanje leka u druga tkiva, kada je koža samo mesto primene. S druge strane, kod bolesti kože lekovi se koriste i sistemski, peroralno ili parenteralno, u cilju ostvarivanja terapijskih efekata na koži. S obzirom na raznovrstnost patoloških supstrata kožnih bolesti, kao i na brojnost potencijalnih kožnih manifestacija bolesti koje primarno zahvataju unutrašnje organe, u udžbeničkoj literaturi koja pokriva dermatološku farmakologiju obično se ne pribegava sistematizaciji lekova prema mehanizmima dejstva kao osnovnom kriterijumu. Ilustrativna je lista podnaslova iz jednog referentnog udžbenika farmakologije: glukokortikokoidi; retinoidi; analozi vitamina; fotohemoterapija; antihistaminici; antimikrobni agensi (antibiotici, antifungalni agensi, antivirusni agensi; agensi koji se koriste u tretmanu infestacija); antimalarijski agensi; citotoksični i imunosupresivni lekovi (antimetaboliti, alkilirajući agensi, inhibitori kalcineurina), drugi imunosupresivni i antiinflamatorni agensi; biološki agensi; intravenski imunoglobulin; UV filteri; tretman pruritusa; lekovi za hiperkeratotične poremećaje; lekovi za androgenu alopeciju; tretman hiperpigmentacije; mešoviti agensi. Jasno je da navedena lista nije sveobuhvatna niti je imala jedinstveni kriterijum po kome su lekovi koji se koriste kod bolesti kože obrađeni (2).

U ovom tekstu, biće prikazano petnaestak lekova koji imaju različite mehanizme dejstva/različite primene, sa osnovnim informacijama o mehanizmu dejstva, putu primene i indikacijama. Lista treba da ima informativan karakter, a njena željena reprezentativnost se odnosi na sagledavanje širine zahvaćene materije medike i realnosti stepena poznavanja mehanizama dejstava. Pojedini od prikazanih lekova imaju znatno širu primenu od navedene, koja često uključuje i zvanično neodobrene indikacije; prikazane indikacije su prihvачene od strane FDA. Kao primeri nisu navođeni antimikrobni lekovi koji kao osnovnu imaju sistemsku primenu kod bolesti unutrašnjih organa, niti imunosupresivni, antiproliferativni ili citostatski lekovi koji se koriste dominantno sistemski, uključujući i biološke lekove tipa monoklonskih antitela i srodnih jedinjenja.

ACITRETIN je derivat retinoinske kiseline druge generacije namenjen za peroralnu primenu. Aktivira receptore za retinoinsku kiselinu (RAR) iz familije intracelularnih receptora. Indukuje diferencijaciju ćelija i ispoljava antiproliferativna, antiinflamatorna i antikeratinizujuća dejstva. Dodatno, ima potencijal inhibicije funkcije neutrofila, ali se ne svrstava u lekove sa imunosupresivnim dejstvom. Acitretin je indikovan kod

psorijaze, a može da se primenjuje i u kombinaciji sa ultravioletnom fototerapijom. Između ostalog, nelicencirano se koristi kao hemopreventivni agens kod kožnih maligniteta (2, 3, 10).

ACIKLOVIR je prvi antivirusni lek za sistemsku primenu koji je pokazao delotvornost kod virusnih infekcija uz prihvatljivu bezbednost i podnošljivost. U pitanju je aciklični nukleozidni analog purinske baze guanina koji intracelularno podleže fosforilaciji. Inicijalna fosforilacija do aciklovir monofosfata, pod dejstvom enzima timidin kinaza, nije efikasan proces u ćelijama koje nisu inficirane. Međutim, timidin kinaze koje su kodirane genima herpes simpleks virusa, varicella-zoster virusa i, u manjoj meri, Epstein-Barr virusa, konvertuju aciklovir do monofosfata, budući da je afinitet aciklovira za timidin kinazu herpes simpleks virusa iznosi oko 200 puta više u odnosu na funkcionalno isti enzim sisarske ćelije. Nakon ovog primarnog korako, normalni ćelijski enzimi fosforilišu monofosfat do difosfata i trifosfata. Aciklovir trifosfat funkcioniše kao supstrat i istovremeno preferencijalni inhibitor DNK polimeraze herpes virusa u znatno većem stepenu nego u odnosu na ćelijsku DNK polimerazu i tako inhibiše replikaciju virusne DNK mnogo delotvornije nego replikaciju ćelijske DNK. Nakon sistemske primene, aciklovir ima sledeće indikacije: lečenje virusnih infekcija kože i mukoznih membrana izazvanih virusom *Herpes simplex*, uključujući inicijalni i rekurentni genitalni herpes; supresija rekurentnih infekcija virusom *Herpes simplex* kod imunokompetentnih pacijenata; profilaksa infekcija virusom *Herpes simplex* kod imunokompromitovanih pacijenata; lečenje infekcije virusom *Varicella zoster* (varicella i herpes zoster). Indikacija za lokalnu primenu aciklovira jeste lečenje infekcije kože izazvane virusom *Herpes simplex*, uključujući inicijalni i rekurentni genitalni herpes i herpes labialis (2, 3, 10).

ADAPALEN je retinoid treće generacije koji se veže za RAR receptore i moduliše procese diferencijacije, keratinizacije i inflamacije. Može da normalizuje diferencijaciju epitelnih ćelija folilula, sa posledičnim smanjenjem formiranja mikrokomedona. Indikovan je za lokalnu primenu, sa losionom klindamicina, u terapiji akni (2, 3, 10).

AMONIJUM-LAKTAT se veže za stratum corneum, čime ga čini fleksibilnijim i manje sklonim pucanju. Nejasnim mehanizmom povećava debljinu vijabilnog epidermisa i dermisa. Indikovan je za lokalnu primenu kod ihtioze i kseroze (2, 3, 10).

AZELAINSKA KISELINA je dikarboksilna kiselina izolovana iz kulture *Pityrosporum ovale*, otkrivena u sklopu ispitivanja hipopigmentacije koju izaziva infekcija sa *P. ovale* (tinea versicolor). Ima blaga anti-komedonalna (smanjuje formiranje mikrokomedona), antimikrobna i antiinflamatorna svojstva. Indikovana je u terapiji akni (2, 3, 10).

BACITRACIN, NEOMICIN I POLIMIKSIN su antibiotici namenjeni za lokalnu primenu. Sva tri ispoljavaju baktericidnu aktivnost. Bacitracin inhibiše sintezu ćelijskog zida bakterija vezivanjem za C55 nosač; polimiksin povećava permeabilnost ćelijskog zida, a

neomicin inhibiše sintezu proteina vezivanjem za 30S podjedinicu ribozoma (aminoglikozid). Indikovani su kod bakterijskih infekcija kože. Bacitracin obezbeđuju dobru pokrivenost gram-pozitivnih bakterija, neomicin deluje na stafilokoke i većinu gram-negativnih bakterija, dok polimiksin deluje uglavnom na aerobne gram-negativne bakterije (2, 3, 10).

HIDROKORTIZON je prirodni hormon i smatra se referentnim glukokortikoidom blagog dejstva za lokalnu primenu. Glukokortikoidi svoje efekte ostvaruje posle vezivanja za glukokortikoidne receptore (GR) i posledične regulacije transkripcije gena. Postoje dva osnovna signalna puta pomoću kojih se ostvaruju ove promene: jedan signalni put se odvija putem direktnog vezivanja homodimera glukokortikoid–GR za DNK, a drugi signalni put uključuje protein – protein interakcije, odnosno interakcije homodimera glukokortikoid – GR sa transkripcionim faktorima, kao što su nuklearni faktor- κ B (NF- κ B) i aktivator protein-1 (AP-1). Pri ovome dolazi do inhibicije funkcija NF- κ B i AP-1, odnosno represije transkripcije gena u čijoj ekspresiji ovi transkripcioni faktori učestvuju. Preko ovog signalnog puta se objašnjavaju Fos/Jun mehanizam i NF – κ B mehanizam represije transkripcije odgovarajućih gena i, u velikoj meri, antiinflamatorni i imunosupresivna aktivnost glukokortikoida. Ovi lekovi imaju izuzetno veliki broj prihvaćenih i neprihvaćenih primena, a u promene koje najbolje reaguju na glukokortikoide spadaju atopijski dermatitis, seboroični dermatitis, hronični lihen simpleks, pruritus ani, kasnije faze alergijskog, kao i iritantnog kontaktog dermatitisa, numularni ekcematozni dermatitis, stazni dermatitis, psorijaza, posebno genitalija i lica (2, 3, 10).

IMIKVIMOD je sintetski imidazohinolinski amin koji kao ligand za tzv. *toll-like* receptore uključene u urođeni imunski odgovor ostvaruje imunomodulatorne efekte, usled indukcije većeg broja citokina (interferon- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12). Lokalno primjenjen, indikovan je kod aktinične keratoze, superficijalnog karcinoma bazalnih ćelija, genitalnih/perianalnih bradavica (2, 3, 10).

IZOTRETINOIN aktivira RAR receptore na keratinocitima i indukuje diferencijaciju ćelija, sa posledičnim antiproliferativnim efektom, smanjenjem aktivnosti lojnih žlezda i histološki potvrđenim smanjenjem veličine lojnih žlezda. Takođe, utvrđeno je i antiinflamatorno dejstvo izotretinoina na koži. Naime, kod akni, hiperkeratinizacija epitelnog sloja pilosebacealne jedinice dovodi do odbacivanja korneocita u folikularni kanal, blokiranja kanala keratinom i akumulacije sebuma. Ovo je praćeno nastankom komedona, i na kraju inflamatorne lezije. Indikacija za sistemsku primenu izotretinoina su teški oblici akni (kao što su nodularne akne, ili akne sa rizikom od trajnih ožiljaka) rezistentni na odgovarajuću primenu standardne terapije sistemskim antibioticima i lokalnom terapijom (2, 3, 10).

KALCIPOTRIEN je analog vitamina D, koji deluje preko receptora za vitamin D (VDR) i reguliše rast, diferencijaciju i imunsku funkciju. Nakon vezivanja za VDR, lek-

receptor kompleks asocira sa retinoidnim X receptorom (RXR) i dalje se veže za vitamin D-responsivne elemente na DNK. Uz preko 20 neoficinalnih primena, kalcipotrien je indikovan kod psorijaze (2, 3, 10).

KAPSAICIN je jedinjenje vaniloidne strukture (8-metil-N-vanilil-noneamid) indikovano kod dijabetesne neuropatije, ali ima primenu van upotrebe licence i kod brojnih primarno dermatoloških stanja, kao što je pruritus kod psorijaze. Osnovni mehanizam dejstva kapsaicina je aktivacija jednog od šest podtipova jonskih kanala „prolaznog receptorskog potencijala“ osetljivih na dejstvo jedinjenja vaniloidne strukture, koji se označava kao TRPV1 kanal. Kanal nije selektivan za pojedine katjone, tako da je posledica masivne aktivacije TRPV1 kanala depolarizacija ćelijske membrane i povećanje intracelularne koncentracije Na^+ i Ca^{2+} . TRPV1 jonski kanal ima ulogu polimodalnog nociceptora sa dinamičkim pragom aktivacije. Utvrđeno je da pojedina endogena jedinjenja, a posebno endogeni kanabinoid anandamid, aktiviraju TRPV1 kanal, a fiziološki aktivatori su i temperatura $>43\text{ }^\circ\text{C}$ i $\text{pH}<6$. Studije ciljanih mutacija pokazale su da, pored senzora voltaže, u složenoj strukturi TRPV1 proteina (šest transmembranskih domena) postoje posebna mesta koja imaju ulogu senzora topote, protona, kao i kapsaicina. Ovi kanali su predominantno eksprimirani na primarnim aferentnim vlaknima senzornih neurona, posebno tankih mijelinizovanih $\text{A}\delta$ i nemijelinizovanih C-vlakana (2, 3, 10).

SALICILNA KISELINA je keratolitički i komedolitički agens sa antiinflamatornim efektima. Mehanizam kojim salicilna kiselina izaziva keratolitičke i druge terapijske efekte je nejasan. Lek bi mogao da solubilizuje proteine površine ćelije koji obezbeđuju intaktnost stratum corneum, što bi omogućavalo deskvamaciju keratotičnih naslaga. Može da se primeni svuda gde je *stratum corneum* postao ljuspavi ili zadebljao. Tipična područja primene uključuju vlastište, lice, dlanove i tabane. Ponekad, primenjuje se i na kožu trupa. U stanja kod kojih se salicilna kiselina može primenjivati, obično kao dodatni, a ne osnovni lek, spadaju: akne, infekcije dermatofitima, hiperkeratoza, hiperpigmentacija, psorijaza, seboročni dermatitis, tinea versicolor, bradavice, kseroza (2, 3, 10).

SULFADIAZIN SREBRO ima širok spektar antimikrobne aktivnosti protiv gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, kao i znatnu antimikotičku aktivnost (*Candida albicans*, dermatofiti) i određenu aktivnost na pojedine virusе (npr. herpes virusе). Srebro-sulfadiazin suprimira rast mikroorganizama putem modifikacije ćelijske membrane i, manje potvrđeno, inhibicije replikacije DNK. Antibakterijska aktivnost srebro sulfadiazina nije blokirana para-aminobenzojevom kiselinom, što ukazuje da sulfonamidska komponenta molekula nema primarnu ulogu u ispoljavanju dejstva protiv bakterija. Antimikrobna aktivnost lokalno primjenjenog srebro sulfadiazina prevazilazi onu koju ispoljava sulfadiazin; tome u prilog ide i činjenica da srebro sulfadiazin ispoljava baktericidni, a sulfadiazin bakteriostatski efekat. Srebro sulfadiazin

je indikovan u profilaksi i terapiji infekcija koje prate opekotine drugog i trećeg stepena (gram-pozitivne i gram-negativne infekcije, uključujući *Pseudomonas* i meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus*) (2, 3, 10).

TAKROLIMUS je metabolit makrolidne strukture izolovan iz jedne vrste bakterije iz roda *Streptomyces*. Veže se za intracelularni FK506-vezni protein 12, pri čemu nastaje kompleks koji inhibiše fosfataznu aktivnost kalcineurina. Defosforilacija katalizovana kalcineurinom je neophodna za ulazak nuklearnog faktora aktivisanih T limfocita (NFAT) u jedro, i indukciju jednog broja gena za citokine, uključujući gen za IL-2. Na taj način je inhibisana aktivacija pomoćničkih T ćelija. Dok se sistemski takrolimus koristi u prevenciji odbacivanja transplantiranih organa, lokalna primena ovog imunosupresiva je indikovana kod atopijskog dermatitisa, dok postoje klinička iskustva, a ponekad i rezultati randomizovanog kontrolisanog ispitivanja, koji ukazuju na mogućnost ovakve primene kod velikog broja drugih dermatoloških stanja, koja često nemaju adekvatnu, licenciranu terapiju (2, 3, 10).

U zaključku, broj lekova koji se mogu koristiti u indikacijama koje pokrivaju bolesti kože jeste neosporno veliki, kao što je i sama raznovrsnost ovih bolesti. Ipak, i delimičan uvid u mehanizme dejstva i indikacije postojećih lekova može da ukaže na postojanje znatnog prostora za dalji rad u istraživanju i kliničkom razvoju lekova koji bi specifičnije i sa poboljšanim odnosom koristi i rizika mogli da odgovore na izazove kliničke prakse.

Literatura

1. Naldi L. The field and its boundaries. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, editors. Evidence-based dermatology, 2nd ed. Blackwell Publishing, London, 2008, 3-7.
2. Burkhardt C, Morrell D, Goldsmith L. Dermatological pharmacology. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. McGraw Hill, New York, 2011, 1803-1832.
3. Robertson DB, Maibach HI. Dermatologic pharmacology. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Basic & clinical pharmacology, 12th ed. McGraw Hill, New York, 2012, 1061-1679.
4. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000;4:40.
5. British National Formulary 64. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2012.
6. Registar lekova 2013. 22. izdanje. Beograd: BB Soft, 2013.
7. Chiu HY, Tsai TF. Topical use of systemic drugs in dermatology:A comprehensive review. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1048.e1-e22.
8. Eaglstein WH, Corcoran G. New drugs and new molecular entities in dermatology. Arch Dermatol 2011.
9. Laws PM, Young HS. Current and emerging systemic treatment strategies for psoriasis. Drugs 2012; 72: 1867-1880.
10. Kerdell FA, Romanelli, P, Trent JT. Dermatologic therapeutics. A pocket guide. McGraw Hill, New York, 2005.

Medicinal products used in dermatology: classification and mechanisms of action

Miroslav M. Savić

Department of Pharmacology, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Medicinal products used to treat dermatologic diseases can be applied topically or systemically, which offers the possibility of various therapeutic modifications. However, skin changes are numerous and also very common in the general population. Many of them are difficult to manage satisfactorily with the existing means, and there is a need to develop novel drugs. Nevertheless, few novel drugs indicated for diseases treated primarily by dermatologists were introduced in recent decades. There are four difficulties to be overcome: the lack of a huge economic potential of these drugs, their hard-to-assess benefit-to-risk relationship, limitations of inadequate surrogate end points as well as incompleteness of knowledge of the pathophysiological substrates of skin diseases. The current drugs have various and sometimes only partly understood mechanisms of action. It is a common situation that there are no officially indicated medicines for a disease, resulting in widespread unlicensed and off-label administration of drugs. There are many unmet therapeutic needs and one of recent breakthroughs in the field was related to the introduction of biologic drugs, otherwise originally developed mainly for internal diseases.

Keywords: dermatological pharmacology; new medicine; unlicensed use; biological drugs

Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost

Gordana Vuleta*, Ivana Pantelić, Snežana Savić

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Gordana Vuleta; gocka@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Činjenica da je većina registrovanih lekova dostupna u jednoj dozi/jačini i farmaceutskom obliku, dovele je do redefinisanja značaja izrade magistralnih i galenskih lekova, posebno za potrebe terapije dermatoloških oboljenja. Iako su znanja i veštine farmaceuta vezane za izradu magistralnih lekova unapredivane tokom godina, i zemlje sa razvijenom farmaceutskom industrijom postaju svesne značaja koncepta individualizacije terapije i rade na pripremi odgovarajućih dokumenata. Jedan od novijih dokumenata donet u EU sa ciljem uređenja ovog dela farmaceutske prakse je *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*.

Značaj izrade magistralnih lekova naročito je izražen u slučaju dermatoloških oboljenja poput ekcema različite etiologije, praćenih suvom kožom i svrabom. Izradom leka za pojedinačnog pacijenta, obezbeđuje se dovoljna količina leka (potreba od oko 250 g preparata nedeljno) u pogodnoj, emolijentnoj podlozi. Na ovaj način može se izbegići potencijalno opasna praksa razblaživanja registrovanih lekova za lokalnu terapiju kod dece, naročito česta kod primene kortikosteroidnih kremova. Uz lek, farmaceut može izdati i samu (praznu) podlogu/bazu, koja na koži bolesnika treba da ostvari emolijentno dejstvo, čija je primena naročito značajna između dva tretmana kortikosteroidnim preparatima.

Ključne reči: magistralni lek, galenski lek, Rezolucija CM/ResAP(2011)1, kortikosteroidi, emolijentna podloga

Uvod

Kao rezultat opšteg tehnološkog napretka, preuzimanjem odgovornosti za proizvodnju većine lekova, farmaceutska industrija je svojim radom obezbedila ujednačen kvalitet, efikasnost i bezbednost lekova na tržištu, uz kontinuiranu primenu novih supstanci i opreme, i uvođenje različitih, inovativnih farmaceutskih oblika. Ipak, organizacija proizvodnje velikih šarži lekova, učinila je da su određene lekovite supstance na tržištu dostupne svega u jednoj dozi/jačini, odnosno jednom farmaceutskom obliku, na taj način ograničavajući mnoge pristupe lečenju. U današnje vreme, dostupni registrovani lekovi često ne zadovoljavaju potrebe individualnih pacijenata, čime se ističe značaj znanja i veština farmaceuta prilikom izrade različitih magistralnih i galenskih lekova (1).

Prema *Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima* Republike Srbije (Sl. glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012) **magistralni lek** je definisan kao lek izrađen u apoteci po receptu (formuli) za određenog pacijenta, odnosno korisnika (2). U suštini, magistralni lek/preparat je izrađen iz lekovitih (aktivnih) i pomoćnih supstanci proverenog, propisanog kvaliteta za određenog korisnika, prema pojedinačnom receptu. Nasuprot tome, **galenskim lekom** smatra se onaj izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili magistralnih formula u galenskoj laboratoriji, u malim serijama (najviše do 300 gotovih pojedinačnih pakovanja po seriji). Izrada magistralnih i galenskih lekova ne smatra se proizvodnjom, u smislu ovog Zakona (2). Izrada galenskih lekova bliže je regulisana *Pravilnikom o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini* (Sl. glasnik RS, br. 85/2011) i *Pravilnikom o uslovima za izradu galenskih lekova* (Sl. glasnik RS, br. 10/2012) (3,4).

Pošto je broj magistralnih lekova u svakodnevnom radu apoteke sve manji, mnogi smatraju da je preskupo održavanje odgovarajućih laboratorijskih apoteka, kao i potreba za većim brojem neophodnih supstanci, pa imamo situaciju da veliki broj apoteka nije u mogućnosti da izradi magistralni lek. U svetu, u kome je profit osnovna mera za sve, po kome funkcioniše i farmaceutska industrija, nemilosrdno se gase pogoni u kojima se proizvode oni lekovi koji više nisu profitabilni, i ne pitajući da li su potrebni. Zato je razumno očekivati da će se u budućnosti obezbeđenje pogodne terapije u velikoj meri oslanjati na znanja i veštine farmaceuta, koji će deo lekova izrađivati za pojedinačnog bolesnika, jer neki lekovi više neće biti dostupni. Treba istaći i činjenicu da u nekim zemljama zapadne Evrope (posebno Nemačka, Austrija, Holandija, Belgija, Francuska) s ponosom ističu dugogodišnje pozitivno iskustvo u izradi magistralnih i galenskih lekova, ili apotekare koji su stvorili recepture po kojima se izrađuju određeni oblici ovih lekova u apoteci.

Praksa izrade lekova u apoteci, kao i problemi koji prate ovu temu, godinama su interesantni i o njima se intenzivno diskutuje na stručnim skupovima, kao i na

kongresima FIP-a (*International Pharmaceutical Federation*). Još na FIP-ovom kongresu 2006. godine u Brazilu, poseban satelitski simpozijum bio je posvećen magistralnim i galenskim lekovima, uslovima njihove izrade i ispitivanja kvaliteta (5). FIP 2009. godine, održan je u Istanbulu (Turska), kada je ponovo velika pažnja posvećena izradi magistralnih lekova (6). Uočeno je da su problemi vezani za izradu magistralnih lekova veoma slični među zemljama učesnicama, a značaj izrade apostrofirali su svi učesnici. Zaključeno je da je izradu magistralnih lekova najbolje definisati dokumentima kao što su Dobra apotekarska praksa i Dobra laboratorijska praksa, dok u nekim zemljama postoji i **Dobra praksa u izradi magistralnih lekova** (eng. ***Good Compounding Practice***). Predstavnici ovog međunarodnog udruženja kontinuirano ističu potrebu za usavršavanjem izrade magistralnih lekova, iako globalno, statistički podaci beleže izvestan pad ukupnog broja izdatih magistralnih lekova godišnje. Kao razlog tome navodi se podatak da mladi lekari nedovoljno poznaju oblast magistralnih lekova, te ih stoga ređe i propisuju (6).

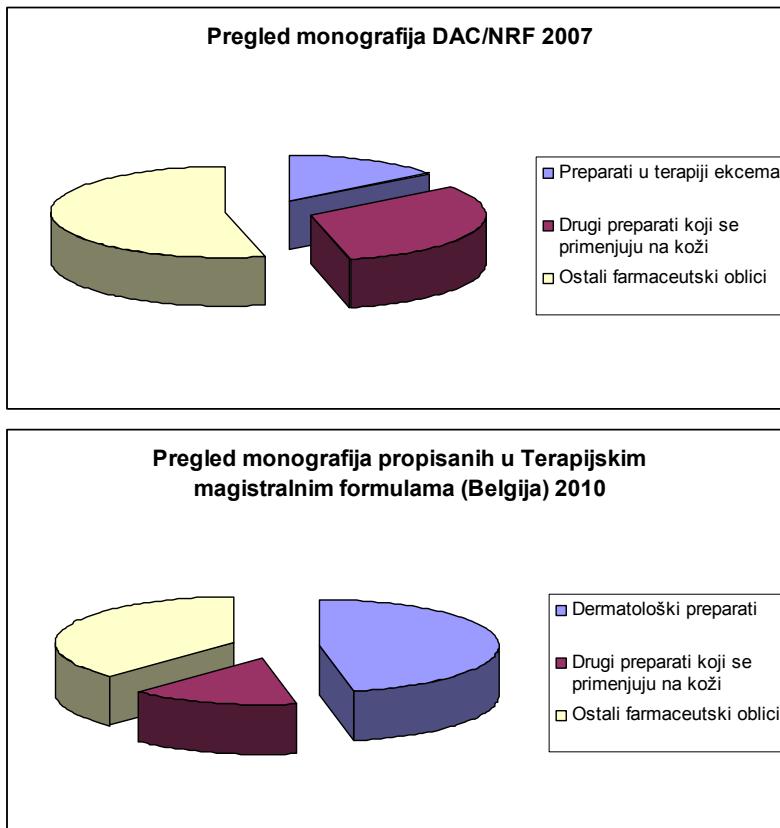
U skladu sa prethodno navedenim, i na predstojećem FIP-u koji će se održati septembra 2013. godine u Dablinu (Irska) jedna sesija biće posvećena značaju izrade lekova pod nazivom *The role of compounding in closing therapeutic gaps*, na kojoj će se, između ostalog, govoriti i o izradi dermatoloških lekova (7). Očigledno je da ova uticajna organizacija već niz godina svojim aktivnostima stimuliše interesovanje struke za magistralnom izradom lekova, i u tom smislu kontinuirano razvija odgovarajuća znanja i veštine farmaceuta.

Međutim, činjenica je da izrada magistralnih lekova nije ista kao pre nekoliko decenija. Farmaceuti na raspolaganju imaju mnogo veći broj lekovitih i pomoćnih supstanci, ali i raznovrsnog pribora i opreme, a konačno i savremenijih farmaceutskih oblika, čije poznavanje čini farmaceuta značajnim članom svakog tima zdravstvenih profesionalaca.

Kao što je već pomenuto, u današnjoj apotekarskoj praksi sve ređe se propisuju magistralni lekovi, a najveći broj propisanih recepata dolazi od specijalista dermatologije (Slika 1), prvenstveno usled toga što određene kombinacije lekovitih supstanci u registrovanim lekovima nisu dostupne. Takođe, za mnoge pedijatrijske pacijente ne postoje registrovani lekovi u adekvatnoj dozi za dete određene starosne dobi ili u odgovarajućem farmaceutskom obliku, zbog čega roditelji obilaze brojne apoteke, u nemogućnosti da se za njihovo dete izradi odgovarajući lek. Osim navedenog, potreba za propisivanjem magistralnih ili galenskih lekova najčešće nastaje kao rezultat:

- ograničenog izbora doza/jačina lekovitih supstanci u registrovanim lekovima
- ograničenog izbora dostupnih farmaceutskih oblika

- nepostojanja odgovarajuće kombinacije dve ili više lekovitih supstanci u istom farmaceutskom obliku
- potreba specifičnih populacija pacijenata (pedijatrijska, gerijatrijska, pacijenti na biološki-identičnoj hormonskoj terapiji i dr.)
- lekovi za retke bolesti (tzv. *orphan* lekovi), koje koristi mali broj pacijenata, pa njihova proizvodnja nije isplativa farmaceutskoj industriji
- u slučaju nestošice određenih registrovanih lekova na tržištu
- rastuće populacije pacijenata/korisnika osetljivih na određene supstance iz registrovanih lekova ili drugih proizvoda (konzervansi, emulgatori, boje i dr.).



Slika 1. Uporedni prikaz zastupljenosti odabranih monografija u novijim svetskim dodacima farmakopejama (8,9).

Figure 1. Comparative review of the availability of selected monographs in international formularies (8,9).

Značaj izrade magistralnih i galenskih lekova prepoznaju i razvijene zemlje, što se ogleda u intenzivnom uvođenju odgovarajućih dokumenata i radnih tela čiji je cilj da urede ovaj deo farmaceutske prakse (Tabela I).

Tabela I Pregled najnovijih dokumenata koji uređuju izradu magistralnih i galenskih lekova u SAD i zemljama EU.

Table I Review of the latest documents related to preparation of magistral and galenic drugs in USA and EU.

| Zemlja | Naziv dokumenta/radnog tela | Napomena |
|--------|---|----------|
| SAD | The National Association of Boards of Pharmacy (NABP) | |
| | Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies | |
| | Model Rules for Sterile Pharmaceuticals | |
| | Poglavlje <795> Pharmacy Compounding – Nonsterile Preparations | USP-NF |
| | Poglavlje <797> Pharmacy Compounding – Sterile Preparations | USP-NF |
| EU | Poglavlje <1163> Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding | USP-NF |
| | Guide for the Compounding Practitioner | USP-NF |
| | Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients | |

Čak i visokorazvijene zemlje poput SAD ne osporavaju značaj izrade magistralnih lekova. Poglavlje <797> Američke farmakopeje (10) definiše tri kategorije izrade magistralnih lekova: jednostavnu, umereno složenu i složenu. *Jednostavnom* se smatra izrada onih magistralnih lekova koji poseduju odgovarajuću monografiju u farmakopeji, ili se izrađuju rekonstituisanjem ili modifikovanjem registrovanog leka uz dodatak jednog ili više sastojaka, prema uputstvu proizvođača. *Umereno složenoj* izradi lekova često prethode specifični proračuni u cilju definisanja potrebnih količina supstanci, ili je u pitanju izrada preparata čija stabilnost nije dokumentovana. *Složena* izrada lekova obično zahteva specijalnu obuku, radni prostor, pribor/opremu i procedure koji će obezbediti željeni terapijski ishod (1).

Prema tome, iako je uvođenje savremenih farmaceutskih oblika i drugih inovativnih formulacija lekova preko potrebno, izrada magistralnih preparata ne sme biti zapostavljena jer je to aktivnost od vitalnog značaja, kako u primarnoj zdravstvenoj

zaštiti, tako i u bolničkim apotekama koje sarađuju sa lekarima tokom kliničkih ispitivanja, ili koje primenjuju lekove za retke bolesti (eng. *orphan drugs*).

Izrada lekova u EU – Rezolucija CM/ResAP(2011)1

Kvalitet lekova u zemljama Evrope, potpisnicama Konvencije o izradi Evropske farmakopeje (Ph. Eur.), regulisan je monografijama Ph. Eur. i rezolucijama Komiteta za javno zdravlje (danasm Komitet ministara). Rezolucija Evropske komisije (eng. *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*) o obezbeđenju zahteva za kvalitet i bezbednost lekova izrađenih u apotekama za potrebe pojedinačnih pacijenata usvojena je od Komiteta ministara Veća Evrope na 1103. zasedanju održanom 19.1.2012. godine (11). Komitet ministara je sačinjen od članova zemalja potpisnica Konvencije o izradi Evropske farmakopeje, a Srbija je potpisnica pomenute konvencije. U Rezoluciji se podvlači primena, gde je to moguće, međunarodnih standarda, kao što su standardi razvijeni od SZO i PIC/S (eng. *The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*). Rezolucija CM/ResAP(2011)1 predstavlja veliki napredak u zaštiti bezbednosti pacijenata, tj. treba da spreči razliku u kvalitetu između registrovanih i magistralnih lekova.

Konstatuje se i da izrada magistralnih lekova nije usaglašena širom Evrope i da je to u nadležnosti država potpisnica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje, uz naglasak da magistralni preparati moraju ispunjavati zahteve za bezbednost pacijenata i postizanje terapijskog cilja, kao i posebne zahteve koji se odnose na kvalitet, bezbednost i efikasnost, a da se za njih ne traži dozvola za stavljanje leka u promet.

U Rezoluciji CM/ResAP(2011)1 se preporučuje da u cilju izbegavanja razlika u kvalitetu i bezbednosti farmaceutskih preparata izrađenih u apotekama i onih proizvedenih u industriji, vlade država potpisnica Konvencije o izradi Evropske farmakopeje treba da usklade svoje propise sa principima postavljenim ovom rezolucijom, kao što su: efikasnost magistralnih preparata i odgovornost zdravstvenih radnika; proces izrade; dokumentacija proizvoda; označavanje; usklađenost sa farmakopejskim zahtevima; rekonstitucija lekova u zdravstvenim ustanovama; akreditacija apoteka/dobijanje ovlašćenja za rad u domenu izrade lekova; transparentnost i bezbednost; racionalna upotreba; nadzor; komunikacija sa pacijentima i informisanje pacijenata; distribucija farmaceutskih preparata i dr. U cilju primene Rezolucije CM/ResAP(2011)1, države potpisnice Rezolucije o izradi Evropske farmakopeje moraće je dopuniti praktičnim uputstvima, uzimajući u obzir nacionalne propise.

U dodatku Rezoluciji CM/ResAP(2011)1 se govori o:

1. području primene, i naglašava da se ona odnosi samo na lekove za humanu primenu, a ne obuhvata medicinska sredstva i kozmetičke proizvode; odnosi se na farmaceutske preparate koji nisu oficinalni, odnosno preparate koji se primenjuju za pojedinačnog pacijenta u apotekama i bolničkim apotekama, uključujući i rekonstituciju lekovitih preparata u zdravstvenim ustanovama;
2. definicijama, koje se odnose na: pripremu sterilnih lekovitih preparata (infuzioni rastvori, preparati citotoksičnih lekova ili preparati za totalnu parenteralnu ishranu), Dobru distributivnu praksu (GDP, Directive 94/C63/03), Dobru proizvodnu praksu (GMP, Directive 2003/94/EC), Dobru praksu u pripremi lekova (PIC/S, GPP) i vodič za dobru praksu pripreme farmaceutskih preparata u zdravstvenim ustanovama, u okviru Konvencije o farmaceutskoj inspekciji i saradnji – *Guide PE010* i objašnjenje pojma rekonstituisanje (postupak koji se izvodi kako bi se omogućilo korišćenje ili primena leka, koji je registrovan na tržištu, u skladu sa uputstvom navedenim u sažetku karakteristika leka ili uputstvu za pacijenta;
3. efikasnosti magistralnih preparata i odgovornosti zdravstvenih radnika - podrazumeva obavezu farmaceuta da po prijemu recepta za magistralni lek, prvo utvrdi da li postoji farmaceutski ekvivalent na domaćem tržištu, i ako postoji, uvek ga izda, a ako nije dostupan taj lek, izradi magistralan preparat;
4. proces izrade preparata u apoteci, koji se sprovodi uz primenu odgovarajućih sistema obezbeđenja kvaliteta. Pre izrade preparata u apoteci, uvek treba sprovesti procenu rizika, kako bi se definisao nivo sistema obezbeđenja kvaliteta koji treba primeniti pri izradi leka.

Prema modelu za procenu rizika u ovoj rezoluciji razlikuju se: "visoko rizični proces izrade" – za koji se preporučuje korišćenje GMP smernica, kao reference za odgovarajući sistem kvaliteta, pošto je faktor rizika veći od 100, i "nisko rizični proces" u okviru kog se koriste PIC/S i GPP smernice, a faktor rizika je manji od 100. Navodi se da je moguće koristiti i druge vodiče sa ekvivalentnim sistemom kvaliteta, u zavisnosti od nacionalnih propisa i vodiča.

Prema dodatku Rezoluciji CM/ResAP(2011)1, pravilno obeležavanje magistralnih lekova je suštinsko za bezbednost pacijenta. Signatura treba da sadrži i sledeće podatke o leku:

- a) naziv, adresu i telefonski broj apoteke koja izdaje lek
- b) naziv i adresu apoteke koja je izradila lek
- c) ime preparata, ako je primenjivo
- d) potpun kvalitativni sastav i količine aktivnih supstanci

- e) serijski broj, ako je primenjivo
- f) datum isteka roka trajanja i informacije o ograničenjima upotrebe
- g) specijalni uslovi skladištenja i predostrožnosti rukovanja
- h) uputstvo za upotrebu, upozorenja i predostrožnosti
- i) put primene.

Takođe, predlaže se uspostavljanje odgovarajućih nacionalnih propisa u cilju transparentnosti procesa izrade ove vrste lekova (npr. postojanje liste sa nazivima apoteka koje izrađuju magistralne preparate). Inspekcija treba da kontroliše uslove za izradu magistralnih preparata, a ako nisu ispunjeni uslovi, treba da zabrani izradu i izdavanje magistralnih lekova.

Magistralni i galenski lekovi u terapiji ekcema

Dermatitisi/ekcemi su inflamatorna stanja kože različite etiologije koja značajno utiču na kvalitet života pacijenata, koji se stoga često obraćaju farmaceutu za savet. Osim vidljivim promenama na koži (eritem, vezikule, skvame, kruste), ova oboljenja su često praćena intenzivnim svrabom i iritacijom, koji utiču na kvalitet sna pacijenata, a terapija zahteva učestalu primenu odgovarajućih lekova (12). Savremena terapija zasniva se na istovremenoj primeni više preparata/lekova sa ciljem lečenja i zaštite/obnavljanja kožne barijere, imajući u vidu imunopatogenezu konkretnе vrste ekcema (13,14). S obzirom da se terapija ekcema zasniva na ublažavanju svraba, oporavljanju kožne barijere i tretmanu postojeće inflamacije, dermatolog može propisati magistralne ili galenske lekove koji najčešće sadrže lekovite supstance iz grupe kortikosteroida, inhibitora kalcineurina, antihistaminika i antibiotika.

Kortikosteroidi za primenu na koži

Lokalna primena kortikosteroida prvi je izbor u terapiji ekcema. Iako se u literaturi mogu naći oprečna mišljenja, najnoviji podaci govore da antiinflamatornu terapiju treba primenjivati na prethodno hidriranu kožu, naročito kada je reč o mastima kao izabranom farmaceutskom obliku (15). Kortikosteroidne **masti ili lipofilni/hidrofobni kremovi** se uobičajeno propisuju, s obzirom da pružaju uniformnu prekrivenost kože i efikasnu penetraciju lekovite supstance, uz povremene prekide terapije, kad god je to moguće, u cilju umanjenja neželjenih efekata primene kortikosteroida na koži (atrofija kože, teleangiekazije, strije i dr). Za osjetljive delove tela (lice, vrat, pazuh) trebalo bi koristiti kortikosteroide niske potentnosti poput hidrokortizona 1% u obliku hidrofilnog krema (13). Ne sme se zaboraviti da je razlika u potentnosti korikosteroida značajna, te da je, primera radi, klobetazolpropionat mast 0,05% oko 1800 puta potentniji od hidrokortizona 1% u istoj podlozi (12).

Lokalni kortikosteroidni preparati se prema registracionoj dokumentaciji izdaju na recept u različitim farmaceutskim oblicima, ali se lokalni preparati hidrokortizona (hidrokortizonacetat, koncentracije 0,1-1%) u nekim zemljama mogu izdavati i bez lekarskog recepta (SAD, Švedska, Nemačka). Smatra se da imaju minimalni rizik od pojave neželjenih dejstava i farmaceut ih može izdati bez recepta, za različite kožne promene, gde su indikovani kortikosteroidi blagog dejstva.

Iako je kao dobar korastvarač i ubrzivač penetracije uobičajen sastojak magistralnih i registrovanih kortikosteroidnih lekova, prema najnovijim preporukama *Evropske akademije za dermatologiju i venerologiju (EADV)*, primenu **propilenglikola** u preparatima namenjenim za tretman ekcema kod dece mlađe od 2 godine treba izbegavati (15). S obzirom da su ova stanja praćena kompromitovanom kožnom barijerom, strogo se mora voditi računa o izboru pomoćnih materija.

U nedostatku odgovarajuće jačine/koncentracije izabranog kortikosteroida, lekari često pribegavaju praksi razblaživanja odgovarajućih registrovanih lekova (16,17). Ipak, savremena stručna literatura takšativno navodi sledeće činjenice koje se prethodno moraju razmotriti (1):

1. Da li postoji mogućnost da razblaživanjem registrovanog leka dode do određenih interakcija između primenjenih pomoćnih materija i/ili kompromitovanja efikasnosti leka?
2. Kako proces razblaživanja utiče na pH vrednost leka? Kada se kao izvor lekovite supstance koriste registrovani lekovi tipa rastvora, neophodno je uporediti pH vrednost početnog rastvora i izrađenog magistralnog leka. Ukoliko se pH vrednost značajno razlikuje (reda veličine 2-3 pH jedinice), ne može se isključiti uticaj promene pH vrednosti na rastvorljivost i stabilnost lekovite supstance. Ipak, nekada prisustvo pufera u sastavu registrovanog leka može stabilisati pH vrednost izrađenog, magistralnog leka.
3. Da li postoji mogućnost određivanja sadržaja lekovite supstance? Ukoliko se izrađuju veće serije lekova, savetuje se određivanje sadržaja lekovite supstance kako u polaznom, registrovanom leku, tako i u izrađenom leku čiji sadržaj treba da bude u opsegu od 90 do 110% od deklarisanog sadržaja lekovite supstance.
4. Da li je registrovani lek sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance? Iako se ovo pitanje uobičajeno ne odnosi na problem razblaživanja kortikosteroida, farmaceutske oblike sa modifikovanim oslobađanjem ne bi trebalo koristiti prilikom izrade magistralnih lekova, osim ukoliko pogodnost takve primene nije posebno naglašena ili dokumentovana.
5. Da li apoteka vodi urednu dokumentaciju o izradi takvih lekova? Kada se prilikom izrade magistralnih lekova koriste registrovani lekovi, neophodno je u odgovarajućem obrascu navesti i naziv proizvođača, broj serije i rok upotrebe

upotrebljenog leka. Ovo je od izuzetne važnosti u slučaju primene generičkih lekova koji se, zavisno od proizvođača, na tržištu mogu nalaziti formulisani sa različitim pomoćnim materijama.

6. Da li se razblaživanjem registrovanog leka može izraditi potrebna količina magistralnog leka za datog pacijenta? Prilikom određivanja potrebne količine leka za predviđeno trajanje terapije, masa/volumen pakovanja registrovanog leka često može biti ograničavajući faktor.
7. Konačno, ali ne i manje važno, da li upotreba registrovanog leka kao izvora za dobijanje lekovite supstance dovodi do značajnog povećanja cene magistralnog leka, u poređenju sa izradom uz primenu čiste lekovite supstance?

U poslednje vreme ne treba zanemariti ni sve veću zabrinutost pacijenata kojima je od strane dermatologa propisana lokalna primena kortikosteroida. Svest o potencijalnim neželjenim efektima rezultovala je širenjem tzv. **steroidne fobije** među pacijentima, pogotovu roditeljima obolele dece, što za posledicu obično ima neredovnu primenu leka (12,18). U tim slučajevima, od velikog značaja je savet farmaceuta o ispravnoj primeni ovih lekova (učestalost i količina koja se primenjuje), kako bi se osigurala komplijansa, uz malu verovatnoću ispoljavanja neželjenih efekata.

Inhibitori kalcineurina

Inhibitori kalcineurina su nesteroidni imunosupresivi koji su se pokazali efikasni u terapiji ekcema. Predstavnici - pimekrolimus (1% krem) i takrolimus (0,03% ili 0,1% mast) predstavljaju drugu liniju terapije ekcema. Imajući u vidu visoku cenu ovih lekovitih supstanci, obično se preporučuju pacijentima čija bi klinička slika zahtevala dugotrajnu primenu kortikosteroida (13). Komparativna studija ukazala je da efikasnost takrolimusa (0,1% m/m) odgovara efikasnosti mometazonfuroat krema 0,1% (19). Ipak, čest neželjeni efekat koji prati lokalnu primenu inhibitora kalcineurina je izraženo, ali prolazno pečenje kože i iritacija (13). Ukoliko je intenzitet pomenutih neželjenih dejstava neprihvatljiv za pacijenta, i utiče na pridržavanje propisane terapije, farmaceut može preporučiti primenu lidokain gela 5%, 20 minuta pre nanošenja preparata takrolimusa ili pimekrolimusa (17).

Imajući u vidu da su u pitanju supstance velike molekulske mase (> 800 kDa), mora se obezbediti odgovarajuća penetracija, zbog čega je izbor podloge od izuzetne važnosti (12). Primena takrolimus masti 0,03% i pimekrolimus krema 1% odobrena je od strane EMA i FDA za primenu kod pacijenata starijih od 2 godine, a masti takrolimusa 0,1% za starije od 15 godina (20,21). Iako su skoro objavljeni povoljni rezultati studija dugoročne bezbednosti (za takrolimus sprovedena je studija u trajanju od 4 godine, a za pimekrolimus 26 nedelja), rizik od nastanka raka kože uzrokovano

primenom ovih lekova prilikom izlaganja UV zracima konstatovan je od strane FDA (tzv. *black box* upozorenje) (22).

S obzirom da je u Srbiji trenutno za dermatološku primenu registrovan samo pimekrolimus krem 1% (23), uprkos visokoj ceni datih lekovitih supstanci, u slučaju potrebe za terapijom takrolimusom, može se izraditi odgovarajući magistralan lek. U svetu je dostupna takrolimus mast (Protopic®, Astellas, Irska), u kojoj je lekovita supstanca inkorporirana u relativno jednostavnu podlogu od tečnog parafina, čvrstog parafina, propilenkarbonata, belog mekog parafina/belog vazelina i pčelinjeg voska (24).

Tretman sekundarnih infekcija kože

Primećeno je da kod pacijenata sa dijagnozom ekcema često dolazi do pojave sekundarnih infekcija kože. Najčešće je izolovan *Staphylococcus aureus*, i to kod više od 90% pacijenata sa atopijskim dermatitisom, uz povećanu osetljivost na druge sojeve *Staphylococcus* i *Malassezia furfur* (12,15). Kako bi se izbeglo stvaranje rezistentnih sojeva, u slučaju prisustva sekundarne bakterijske infekcije, kratkotrajna lokalna i/ili sistemska terapija antibioticima se obično mora uključiti (13). Prema Cochrane-ovoj bazi podataka, koja se u svetu veoma ceni, korist od primene tzv. antibakterijskih sapuna ili lokalnih antiseptika (u ovom slučaju) nije dokazana (25). Naime, antiseptična aktivnost takvih proizvoda je kratkotrajna, a korisnije je obezbediti mehaničko uklanjanje bakterija i pojedinih krusti, primenom blagih sredstava za pranje i čišćenje kože.

S tim u vezi, Carr i saradnici ukazali su i na čestu pojavu kontaminacije samih preparata propisanih u terapiji ekcema (bilo lekova ili emolijentnih preparata), kao posledicu neodgovarajućeg korišćenja od strane pacijenta (npr. prislanjanje vrha tube uz inficiranu kožu prilikom istiskivanja dela preparata iz ambalaže). Iz tog razloga, pacijentima se može preporučiti da preparate čuvaju u frižideru, uz obavezno savetovanje o pravilnoj primeni leka kako bi se izbeglo kontaminiranje ambalaže i njenog sadržaja, čime se neminovno utiče na rok upotrebe datog preparata (18).

Ostale lekovite/aktivne supstance

Kratkotrajno ublažavanje svraba može se postići primenom magistralnih lekova sa ureom, kamforom, mentolom, kapsaicinom ili određenim lokalnim anestetikom (lidokain, polidokanol, ređe benzokain) (15,17). Pojedine studije ukazale su na uspešnu primenu kombinacije 2% polidokanola i 5% uree. Ovakvi preparati izrađuju se kao magistralni lekovi čak i u zemljama EU (15).

Potencijal primene natrijum-kromoglikata (kromolin-natrijum) u terapiji ekcema ispitana je u širokom opsegu koncentracija (0,2-10%), i različitim farmaceutskim oblicima (**vodeni rastvor za kožu, hidrofilni krem, mast**). Pokazano je da je

kombinovana primena natrijum-kromoglikata sa kortikosteroidima značajno efikasnija od monoterapije kortikosteroidima. Nedostatak registrovanih lekova sa ovom lekovitom supstancicom u mnogim zemljama, potencira značaj izrade magistralnih lekova prilikom uvođenja novih terapijskih pristupa (22).

Izbor odgovarajuće podloge/baze kao nosača za lekovite supstance

Osim činjenice da mora biti prijatna za kožu, fizički i hemijski stabilna, kompatibilna sa kožom i lekovitim supstancama koje se u nju mogu inkorporirati, savremena podloga/baza mora posedovati i odgovarajuće biofarmaceutske osobine tj. da obezbedi nesmetano odvijanje osnovnih faza prolaska leka kroz kožu (oslobađanje, penetracija, permeacija, perkutana resorpcija) (26). S obzirom da je suva koža jedan od osnovnih simptoma ekcema, izabrana podloga, u tom slučaju, mora posedovati i emolijentan efekat. Emolijens ili emolijentna supstanca (lat. *emolientum*) je sredstvo za omekšavanje kože, ono koje čini da je koža meka i elastična (26).

Izbor pogodne emolijentne podloge dalje zavisi od individualnog stanja kože, doba dana, godišnjeg doba i dr. **Kombinacija krema i/ili emulzije/losiona tipa emulzije tokom dana, a masti uveče**, često je praktičan izbor, naročito kod adolescenata (12). Poznajući osobine dostupnih ekscipijenasa, farmaceut može izraditi odgovarajuću emolijentnu podlogu, koja sama ne sme usloviti pogoršanje stanja kože. Primera radi, ukoliko je potrebno izraditi emulzioni sistem (krem ili emulziju), poželjno je da bude stabilizovan nejonskim emulgatorima, a ne onim anjonskog tipa koji su poznati iritansi, kao što je natrijum-laurilsulfat (27).

Iako se u današnje vreme smatraju estetski neprihvatljivim od strane velikog broja pacijenata jer na koži ostavljaju sjajan, mastan i okluzivan film, masti obično obezbeđuju dobar emolijentni efekat smanjivanjem transepidermalnog gubitka vode. Takođe, s obzirom na odsustvo vode ili njen veoma mali sadržaj, masti se smatraju pogodnim izborom za pacijente osetljive na prisustvo konzervanasa (18). Estetski prihvatljivijim svakako se smatraju hidrofobni i hidrofilni kremovi. Farmaceut na raspolaganju ima veliki broj oficinalnih preparata, koji mogu biti pogodni emolijensi ili nosači odgovarajućih lekovitih supstanci. U Tabeli II naveden je primer hidrofobnog i hidrofilnog krema, koji se od strane dermatologa često propisuju u terapiji ekcema.

Konačno, prednost izrade emolijentnih podloga od strane farmaceuta leži i u činjenici da se na taj način pacijentu mogu izdati dovoljne količine preparata, s obzirom da se u tretmanu ekcema, zavisno od zahvaćene površine kože, prosečno potroši oko 250 g preparata nedeljno (15).

Tabela II Primeri oficinalnih preparata koji često nalaze primenu u terapiji ekcema (8,28,29).**Table II** Selected preparations frequently used in the management of eczema (8,28,29).

| <i>Naziv</i> | <i>Sastav</i> | | <i>Preporučena izrada</i> |
|---|--|--|---|
| Hydrophobe Basiscreme (DAC/NRF 2007) | Trigliceroldiizostearat Izopropilpalmitat Hidrofobni Basisgel DAC* Kalijum-sorbat Limunska kiselina, bezvodna Magnezijum-sulfat, heptahidrat Glicerol, 85% Voda, prečišćena | 3,00 2,40 24,60 0,14 0,07 0,50 5,00 do 100,00 | U prečišćenoj vodi se najpre rastvori kalijum-sorbat, a zatim i magnezijum-sulfat, limunska kiselina i glicerol, 85%. U pateni se pomešaju trigliceroldiizostearat, izopropil palmitat i Basisgel bez zagrevanja. Prethodno pripremljen rastvor se dodaje u patenu uz mešanje dok se ne dobije homogeni preparat. |
| Zbog visokog udela vode i prisustva glicerola, izrazito hidratiše kožu bez izražene okluzije, zbog čega se primenjuje i kao 'prazna' podloga između dva tretmana kortikosteroidima. | | | |
| Urea, hidrofilni krem 5% i 10% (MF 2008) | Urea Mlečna kiselina Natrijum-laktat, rastvor 50% Nejonski hidrofilni krem** do | 5,00/10,00 1,00 4,00 100,00 | Urea i mlečna kiselina se uz mešanje rastvore u vodenom rastvoru natrijum-laktata (50%). Rastvor se, uz mešanje, postepeno dodaje u nejonski hidrofilni krem i izradi homogeni preparat. |
| Upotrebljava se kod atopijskog dermatitisa, ekcema, ihtioza i hiperkeratoza; nanosi se 2-3 puta dnevno. | | | |

* *Hidrofobni Basisgel DAC* sadrži polietilen (5 g) i tečni parafin (95 g).

** *Nejonski hidrofilni krem (MF 2008)* sadrži nejonsku emulgajuću mast (40 g), propilenglikol (10 g) i vodu, prečišćenu (50 g).

Izrada magistralnih i galenskih lekova – preporuke savremene stručne literature

Kao jedine zdravstvene radnike, školovane i odgovorne za izradu bilo kog farmaceutskog oblika leka propisanog za individualnu primenu, koje u tom poslu niko ne može zameniti, farmaceuti imaju stručnu i moralnu obavezu da neprekidno usavršavaju svoja znanja iz ove oblasti (najčešće kroz koncept kontinuirane edukacije i praćenjem savremene stručne literature). U svom radu farmaceut poštuje važeće propise i smernice koji se odnose na kvalitet lekovitih i pomoćnih supstanci, ambalaže, prostora i opreme za izradu magistralnog leka. Pri izradi magistralnih lekova u apoteci, kada je god moguće, treba koristiti stručne propise iz dodataka farmakopejama, kao što su: Magistralne formule 2008 (Srbija), DAC/NRF 2007 (Nemačka), Terapijske magistralne formule 2010 (Belgija), Švajcarske formule, Kanadski priručnik za magistralne preparate, Priručnik o magistralnim preparatima za oralnu i oftalmološku primenu, Slovenski dodatak Evropske farmakopeje (2005), Formulae magistrales Croatia (2010), itd.

Prilikom izrade lekova, od izuzetne je važnosti **postojanje odgovarajućih standardnih procedura** kojima je definisan svaki korak izrade, kao i **vođenje uredne dokumentacije** o izrađenim magistralnim i galenskim lekovima (1). Preporuka je da se dokumentacija čuva najmanje 2 godine, a poželjno je čak i 5 godina od izrade leka (30).

Obeležavanje magistralnih lekova (izgled i sadržaj signatura) u Srbiji nije propisano zakonom/pravilnicima iz oblasti lekova, i nije se o tome diskutovalo mnogo godina unazad. Nasuprot praksi prisutnoj u razvijenijim zemljama, u apotekarskoj praksi Srbije još uvek se koristi izuzetno stari način obeležavanja/signiranja magistralnih lekova, kada se pacijentu na signaturi odgovarajuće boje navodi minimalno, a samim tim i nedovoljno informacija. Novija stručna literatura preporučuje da se signatura za bilo koji magistralni lek pripremi pre započinjanja same izrade, čime bi se smanjila verovatnoća zamene leka i/ili izdavanja pogrešnog leka pacijentu (30).

Takođe, primećeno je da se u nekim apotekama izrađuju kao magistralni lekovi oni preparati koji su istog/sličnog sastava kao registrovani lekovi domaćih ili stranih proizvođača, i obeležavaju zaštićenim imenom registrovanog leka, što je svakako u suprotnosti sa stručnim propisima u svetu.

Velika pažnja mora se posvetiti **kvalitetu i ispravnosti vode** koja se koristi u izradi magistralnih ili galenskih lekova. S obzirom da prečišćena voda relativno brzo podleže mikrobiološkoj kontaminaciji, stručna literatura već neko vreme potencira da za izradu nesterilnih lekova/preparata uvek treba koristiti prečišćenu vodu koja je neposredno pre primene ključala 5 minuta, a zatim je ohlađena na sobnu/potrebnu temperaturu (8,30).

Konačno, **rok upotrebe magistralnih preparata** važan je podatak koji se mora obeležiti na ambalaži leka. Predstavlja period u toku koga je očuvana stabilnost i bezbednost leka, a zavisi od mnogih faktora (izabranog pakovanja, farmaceutskog

oblika, uslova čuvanja, prirode lekovitih supstanci, predviđenog trajanja terapije, upotrebljenih konzervanasa i dr). Kao zemlja sa dugom tradicijom izrade magistralnih lekova, u dodatku Nemačke farmakopeje - DAC/NRF 2007 navodi se tabela sa predloženim približnim rokovima upotrebe prema farmaceutskim oblicima (8). U Tabeli III dat je prikaz uobičajenih rokova upotrebe polučvrstih farmaceutskih oblika koji se primenjuju na koži. I dodaci farmakopejama drugih zemalja oslanjaju se na preporuke DAC/NRF, te je u važećem izdanju Terapijskih magistralnih formula (Belgija), rok upotrebe određenih preparata produžen, uglavnom na osnovu podataka dostupnih iz Holandskih i Nemačkih dodataka farmakopeji (9).

Tabela III Približni rokovi upotrebe polučvrstih farmaceutskih oblika koji se primenjuju na koži (8,29).

Table III Approximate expiration dates of topical semisolid dosage forms (8,29).

| Prisustvo konzervansa/ izabrano unutrašnje pakovanje | Uobičajeni rok | Napomena |
|---|----------------|--|
| <i>Hidrofobne masti</i> | | |
| u kutiji | 6 meseci | u izuzetnim slučajevima, npr. preparat čvršće konzistencije |
| pojedinačna doza | 3 godine | |
| u tubi | 3 godine | |
| <i>Hidrofilni kremovi i hidrofilni gelovi</i> | | |
| konzervisan, u kutiji | 1 mesec | u izuzetnim slučajevima, npr. inkompatibilnost sa tubom |
| konzervisan, pojedinačno | 6 meseci | |
| konzervisan, u tubi | 1 godina | |
| nekonzervisan, u kutiji | | ne bi trebalo izdavati ! |
| nekonzervisan, pojedinačno | 1 nedelja | |
| nekonzervisan, u tubi | 1 nedelja | zavisi od pH vrednosti, sadržaja lekovite supstance i temperature čuvanja; 2 nedelje u frižideru |
| <i>Lipofilni (hidrofobni) kremovi</i> | | |
| konzervisan, u kutiji | 1 mesec | u izuzetnim slučajevima, npr. inkompatibilnost sa tubom |
| konzervisan, pojedinačno | 6 meseci | |
| konzervisan, u tubi | 1 godina | |
| nekonzervisan, u kutiji | | ne bi trebalo izdavati ! |
| nekonzervisan, pojedinačno | 1 mesec | |
| nekonzervisan, u tubi | 1 mesec | |

Zaključak

Uprkos intenzivnom propisivanju registrovanih lekova, naročito od strane mlađih lekara, uspešna terapija određenih oboljenja i dalje zavisi od znanja i veština farmaceuta prilikom izrade magistralnih i galenskih lekova. Dermatolozi su, tradicionalno, lekari koji najčešće propisuju ove lekove na recept, zahtevajući od farmaceuta da pripremi lek odgovarajućeg sastava (često je u pitanju doza/jačina ili kombinacija lekovitih supstanci koja nije dostupna na tržištu), primenom odgovarajuće podloge/baze. Treba naglasiti da izrada magistralnih lekova nije napuštena ni u razvijenim zemljama. Naprotiv, komparativni pregled važećih dodataka farmakopejama otkriva veliki broj oficinalnih lekova, od kojih je značajan broj namenjen za dermatološku primenu.

Značaj izrade magistralnih lekova naročito je izražen u slučaju dermatoloških oboljenja poput ekcema različite etiologije. Izradom leka za pojedinačnog pacijenta obezbeđuje se dovoljna količina leka u pogodnoj, emolijentnoj podlozi. Na ovaj način može se izbegić potencijalno opasna praksa razblaživanja registrovanih lekova, naročito česta kod kortikosteroida. Uz lek, farmaceut može izdati i samu (praznu) podlogu/bazu, čija je primena naročito značajna između dva tretmana kortikosteroidnim preparatima.

Literatura

1. Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
2. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije, Sl. glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012.
3. Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Sl. glasnik RS, br. 85/2011.
4. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova, Sl. glasnik RS, br. 10/2012.
5. Milić J, Paročić D. Kratak izveštaj sa 66. FIP kongresa (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences) Brazil. Arh farm 2006;56(6):1067-1070.
6. Lukić M. Izveštaj sa 69. Kongresa FIP-a održanog u Istanbulu (Turska) 3-8.9.2009. godine. Arh farm 2009;59:571-574.
7. FIP Dublin: Towards a future vision for complex patients. Programme by Interest, 2013. [cited 2013 Apr 5]. Available from: http://www.fip.org/dublin2013/?page=&mod=congress&congress=program&program_id=13
8. Deutcher Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF), Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker Verlag; 2007.
9. Formularie Thérapeutique Magistral (FTM), 2010, Belgija [cited 2013 Apr 10]. Available from: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/FTM_Pharmacien_Edition_2010_tcm291-121380.pdf

10. The United States Pharmacopoeia 34, The National Formulary 29 (USP/NF), United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2011.
11. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe, Committee of Ministers, 2011, [cited 2013 Apr 15]. Available from: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
12. Shekariah T, Kalavala M, Alfaham M. Atopic dermatitis in chldern: a practical approach. *Pediatr Child Health* 2010;21(3):112-118.
13. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(1):1-7.
14. Ellis Hon K-L, Yong V, Leung T-F. Research statistics in Atopic Eczema: what disease is this? *Ital J Pediatr* 2012;38(26):1-5.
15. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-1060.
16. Vuleta G, Savić S. Magistralni lekovi sa kortikosteroidima. *Arh farm* 2008;58(2-3):121-136.
17. Hong J, Buddenkotte J, Berger T, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:71-86.
18. Paller A, Simpson E, Eichenfield L, Ellis C, Mancini A. Treatment strategies for atopic dermatitis: Optimizing the available therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31(3):S10-S17.
19. Halioua B, Crepy M-N. Quoi de neuf dans le traitement de l'eczema chronique des mains. *Rev Fr Allergol* 2010;50:549-555.
20. EMA/CHMP/80270/2006. Questions and answers on Protopic/Protopry and Elidel, [cited 2013 Apr 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Elidel_31/WC500012303.pdf
21. EMA/457275/2011. EPAR Summary for the public on Protopic (tacrolimus) ointment [cited 2013 Apr 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000374/WC500046825.pdf
22. Zur E. Topical use of sodium cromoglicate (cromolyn sodium) to treat atopic dermatitis and other skin allergies. *Int J Pharm Compounding* 2012;16(5):386-393.
23. Nacionalni registar lekova 2012, Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2012.
24. Protopic® (tacrolimus) Medication Guide. [cited 2013 Apr 25]. Available from: http://www.protopic.com/pdf/protopic_med_guide.pdf.
25. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003871.
26. Vuleta G, Milić J, Primorac M, Savić S. Farmaceutska tehnologija I, Beograd: Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2012.
27. Sehgal V, Srivastava G, Aggarwal A, Sharma A. Hand dermatitis/eczema: Current management strategy. *J Dermatol* 2010;37:593-610.
28. Standardisierte Rezepturen (NRF/SR), Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutisher Verlag GmbH; 2007.
29. Magistralne formule 2008, Beograd: Farmaceutsko društvo Srbije; 2008.
30. Marriott JF, Wilson KA, Langley CA, Belcher D. Pharmaceutical Compounding and Dispensing, drugo izdanje, London: Pharmaceutical Press; 2010.

Magistral and galenic drugs in dermatology – past or present

Gordana Vuleta*, Ivana Pantelić, Snežana Savić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, University of Belgrade –
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade

Summary

Since the majority of registered drugs are available in single dose/strength and dosage form, the importance of drug compounding, especially in respect to treatment of various dermatological conditions, is being re-evaluated. Although the practice of extemporaneous drug preparation has been improved during the years, countries with otherwise highly developed pharmaceutical industry have become aware that providing individualized therapy is sometimes inevitable. Hence, throughout the world, a number of documents aiming to regulate this practice are being implemented. One of the recently adopted documents in EU is the *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*.

The importance of magistral and galenic drugs preparation is especially notable in case of conditions such as eczema, which are accompanied with dry skin and itching sensation. By preparing a magistral drug for the specific patient, a sufficient amount of the drug can be provided (approx. requirement of 250 g per week), in a suitable, emollient base. Thus, the potentially dangerous practice of diluting registered drugs, especially common for corticosteroids, may be avoided. Along with such a drug, a pharmacist may also prepare the base itself, and advise the patient to apply it between two corticosteroid treatments.

Keywords: magistral drug, galenic drug, Resolution CM/ResAP(2011)1,
corticosteroids, emollient base

Primena biljnih lekovitih proizvoda u dermatologiji

Zoran Maksimović, Silvana Petrović, Stevan Samardžić

Katedra za farmakognoziju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Biljni lekoviti proizvodi (BLP) koriste se u dermatologiji najčešće kod inflamatornih i infektivnih oboljenja, kao i za lečenje manjih ozleda kože (manje rane i opekotine). Farmakološki efekti BLP često se ostvaruju sinergističkim delovanjem većeg broja sekundarnih biljnih metabolita (flavonoidi, fenolkarboksilne kiseline, terpenoidi, tanini, saponozidi, sluzi i dr.). Neke biljne sirovine za izradu BLP koje se koriste u navedenim indikacionim područjima su npr. cvast kamilice (*Matricariae flos*), cvast nevena (*Calendulae flos*), kora ili list hamamelisa (*Hamamelidis cortex seu folium*), herba kantariona (*Hyperici herba*), masno ulje noćurka (*Oenotherae oleum*) i etarsko ulje čajevca (*Melaleucae aetheroleum*).

Upotreba BLP u dermatologiji je uglavnom zasnovana na dugogodišnjoj primeni i iskustvu, kao i na rezultatima farmakoloških ispitivanja, dok je za mali broj efikasnost klinički potvrđena. Prema monografijama biljnih droga i preparata biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), svi BLP namenjeni za primenu u dermatologiji imaju status tradicionalnih biljnih lekova.

Iako po efikasnosti BLP zaostaju za sintetskim lekovima, pacijenti ih vrlo rado koriste zbog manje izraženih neželjenih reakcija.

Ključne reči: biljni lekoviti proizvodi, inflamatorna oboljenja kože, infektivna oboljenja kože, ozlede kože.

Uvod

Kožna oboljenja imaju veliku prevalencu u humanoj populaciji, što njihovo lečenje čini važnom oblašću farmakoterapije (1). Biljni lekoviti proizvodi (BLP), pored konvencionalnih lekova, mogu se koristiti u tretmanu blagih inflamatornih i infektivnih oboljenja kože, kao i u tretmanu manjih ozleda kože. U radu su predstavljene biljne sirovine (biljne droge i preparati biljnih droga) za izradu BLP sa značajnim mestom u pomenutim indikacionim područjima, kao i činjenice neophodne za njihovu racionalnu primenu.

Biljni lekoviti proizvodi u terapiji inflamatornih oboljenja kože

Znatan broj biljnih droga se koristi za izradu BLP namenjenih za tretman manjih inflamacija kože. Za delovanje mnogih od njih odgovoran je kompleks različitih sekundarnih metabolita.

Tako npr. sastojci odgovorni za delovanje cvasti kamilice, *Matricariae flos* (*Matricaria recutita*, Asteraceae), koja zauzima značajno mesto u ovom indikacionom području, su: flavonoidi (apigenin, apigenin 7-O-glukozid), seskviterpenski laktoni (matricin) i komponente etarskog ulja (α -bisabolol i njegovi oksidi, dicikloetri, hamazulen). Terapijski efekat cvasti kamilice zasnovan je na raznovrsnim mehanizmima kao što su inhibicija ciklooksigenaze i 5-lipooksigenaze, inhibicija degranulacije mastocita, smanjenje ekspresije NO sintaze i produkcije proinflamatornih interleukina (2, 3, 4).

Infuz (3-10% m/V) i tečni farmaceutski oblici koji sadrže 1% V/V tečnog ekstrakta (1:2, 50% EtOH) ili 5% V/V tinkture cvasti kamilice primenjuju se na koži u vidu obloga ili za ispiranje. Za dermalnu primenu namenjeni su i polučvrsti proizvodi sa sadržajem vodeno-etanolnog ekstrakta koji odgovara količini od 3-10% m/m droge u proizvodu, kao i dodaci vodi za kupanje (5 g cvasti ili 0,8 g alkoholnog ekstrakta/l vode). Primena cvasti kamilice je kontraindikovana u slučaju poznate preosetljivosti na biljke familije Asteraceae. Neželjene reakcije su alergijske prirode, javljaju se veoma retko i većinom su posledica kontaminacije droge cvastima vrste *Anthemis cotula* ili drugih vrsta roda *Anthemis* (sadrže veliku količinu kontaktnog alergena antekotulida). Cvast kamilice bisabolol oksid B tipa može sadržati tragove antekotulida (2).

U biljne sirovine čiji se proizvodi mogu koristiti za tretman manjih zapaljenjskih procesa na koži spadaju takođe i cvast nevena, *Calendulae flos*, list žalfije, *Salviae officinalis folium*, herba hajdučke trave, *Millefolii herba*, cvast arnike (*Arnicae flos*), mira (*Myrrha*), seme piskavice (*Trigonellae foenumgraeci semen*), koren gaveza (*Sympyti radix*) i herba kantariona (*Hyperici herba*). Njihovi farmakološki aktivni sastojci takođe pripadaju različitim klasama sekundarnih metabolita, kao što su npr.

flavonoidi, saponozidi, terpenoidi, fenolkarboksilne kiseline, tanini, sluzi, derivati mokraćne kiseline ili derivati floroglucinola i naftodiantroni (1, 2, 5, 6, 7).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi taninskih droga takođe se tradicionalno koriste za ublažavanje simptoma manjih inflamacija kože. Među njima poseban značaj imaju oni na bazi kore (*Hamamelidis cortex*) ili lista (*Hamamelidis folium*) hamamelisa (*Hamamelis virginiana*, Hamamelidaceae). Proantocijanidini hamamelisa inhibiraju sintezu određenih medijatora inflamacije kao što su faktor aktivacije trombocita i leukotrien B₄. Terapijskom efektu doprinosi i adstringentno, antioksidantno i antimikrobno delovanje tanina. Tinktura i vodenoetanolni ekstrakti kore ili lista hamamelisa primenjuju se na koži u obliku odgovarajućih tečnih i/ili polučvrstih farmaceutskih oblika. U slične svrhe koriste se i polučvrsti farmaceutski oblici za dermalnu primenu sa 5-30% destilata svežih listova i kore (*Hamamelidis folium et cortex destillatum*; 1:1,12-2,08; destilaciono sredstvo 6% m/m etanol) ili osušenih grančica hamamelisa (*Hamamelidis ranunculus destillatum*; 1:2; sadrži 14-15% V/V etanola). Za razliku od tinkture i vodenoetanolnih ekstrakata kore i lista hamamelisa, sastojci destilata su isparljivi alifatični ugljovodonici, alkoholi, aldehydi i terpeni. Ispitivanjima na humanim dobrovoljcima pokazano je da destilat hamamelisa ublažava inflamaciju izazvanu UV zračenjem ili mehaničkim oštećenjem kože. Alergijski kontaktni dermatitis je mogući neželjeni efekat primene BLP na bazi lista, kore ili destilata hamamelisa (2, 8).

Ekcem je najčešće dermatološko oboljenje. Javlja se u više formi za koje je zajednička inflamacija površinskih slojeva kože. Klinička slika može biti u rasponu od blagih promena do ozbiljnih stanja koja prate intenzivan pruritus, crvenilo, pustule i oštećenje kože. Infuz i dekukt stabiljika razvodnika (*Solani dulcamarae stipites*) tradicionalno se koriste u terapiji blagog rekurentnog ekcema u vidu obloga. Nosioci antiinflamatornog delovanja su steroidni saponozidi (deluju slično kortizonu) (4, 9).

Atopijski dermatitis (AD) je hronični recidivirajući ekcem, čije su dominantne odlike svrab i suva koža. Njegova prevalenca u toku života iznosi i do 20%. Niz provokirajućih faktora, npr. iritacija (sapun, vuna), emotivni stres, infekcije, klimatski uslovi i alergije, može dovesti do egzacerbacije AD (10). Veliki broj pacijenata (do 75%) tretira simptome AD samolečenjem čiji su glavni ciljevi ublažavanje pruritusa (može znatno narušiti kvalitet života), hidratacija kože i sprečavanje sekundarnih infekcija (11).

Masno ulje noćurka (*Oenotherae oleum*), dobijeno ekstrakcijom i/ili ceđenjem iz semena *Oenothera biennis* i/ili *O. lamarckiana* (Onagraceae), može se preporučiti za ublažavanje pruritusa u akutnim i hroničnim oboljenjima praćenim suvom kožom kao što je AD. Dominantni sastojci masnog ulja su linolna (LK) i γ-linolenska kiselina (GLK) (12). Terapijski efekat se ostvaruje zahvaljujući GLK, čijom primenom se povećava koncentracija PGE₁ i 15-hidroksi-dihomo-γ-linolenske kiseline. Ovi

metaboliti inhibiraju lipooksigenazu i osobađanje arahidonske kiseline, pa time i sintezu proinflamatornih eikosanoida. Prepostavlja se da deficit esencijalnih masnih kiselina, nastao kao posledica smanjene aktivnosti enzima Δ^6 -desaturaze, uzrokuje poremećaj funkcije kože u AD. Suplementacija GLK bi zato, korekcijom ovog deficit-a, mogla da ublaži simptome bolesti (5, 13, 14). Iako je u značajnom broju kliničkih studija potvrđena efikasnost masnog ulja noćurka u terapiji AD, zbog nedostataka u dizajnu studija, Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) je lekovitim proizvodima na bazi ovog ulja dodelio status tradicionalnih biljnih lekova. Masno ulje noćurka se primenjuje oralno u obliku čvrstih doziranih farmaceutskih oblika, u pojedinačnoj dozi od 2 g i dnevnoj dozi 4-6 g. Mogući neželjeni efekti ove primene su: otežano varenje, mučnina, omekšavanje stolice, povišena telesna temperatura, egzantem ili glavobolja. Predoziranje se manifestuje blagom dijarejom i abdominalnim bolom (12).

Masno ulje semena borača (*Boraginis officinalis oleum*) se, takođe zbog visokog sadržaja GLK, upotrebljava na sličan način za ublažavanje simptoma AD.

Proizvodi sa emolijentnim delovanjem, npr. na bazi masnog ulja kikirikija (*Arachidis oleum raffinatum*) ili usitnjeno ploda ovsu (*Avenae fructus*), često se koriste za ublažavanje neprijatnosti prouzrokovanih suvom kožom, kao što je pruritus (1).

U simptomatskom tretmanu lokalizovanog pruritusa neozleđene kože tradicionalno se primenjuje etarsko ulje pitome nane (*Menthae x piperitae aetheroleum*). Antipruritusno delovanje se ostvaruje zahvaljujući visokom sadržaju mentola koji ispoljava hlađeći efekat na koži. Aplikacija je kontraindikovana kod dece mlađe od 2 godine (mentol može izazvati refleksnu apneju i laringospazam) ili sa istorijom konvulzivnih napada (npr. febrilnih). Etarsko ulje pitome nane ne bi trebalo primenjivati kontinuirano duže od 3 meseca. Neželjene reakcije se manifestuju kao preosetljivost (prolazna i blaga) i iritacija kože (15). Pruritus različite etiologije može se tretirati i biljnim lekovitim proizvodima na bazi plodova ljute paprike (*Capsici fructus*). Kapsaicin, aktivni sastojak ploda, vezivanjem za vaniloidne receptore na senzornim neuronima dovodi do desenzitizacije i antipruritusnog efekta. Primena je ograničena na tri nedelje (6, 16).

Zapaljenjski procesi na koži prouzrokovani ujedom insekata mogu se ublažiti lekovitim proizvodima na bazi herbe ždraljevine ili kokoca (*Meliloti herba*), cvasti arnikе (*Arnicae flos*), korena gaveza (*Symphyti radix*) i drugih biljnih droga (2, 6, 17). Treba naglasiti da se BLP na bazi herbe ždraljevine ne smeju koristiti istovremeno sa antikoagulansima i u slučaju oboljenja jetre (kumarini mogu potencirati delovanje antikoagulanasa i delovati potencijalno hepatotoksično) (17). Primenu BLP na bazi korena gaveza treba ograničiti zbog moguće hepatotoksičnosti pirolizidinskih alkaloida (6).

Seboroični dermatitis je hronični recidivirajući dermatitis sa prevalencom u opštoj populaciji 2-5%. Javlja se na seboroičnim predelima tela (vlasište, predeo obrva, čelo, nazolabijalne brazde, gornji deo grudi) u vidu nejasno ograničenog bledog eritema sa žućkasto-beličastom skvamom masnog izgleda. Oboljenje je češće kod muškaraca i uglavnom se javlja u 3. i 4. deceniji života (10).

U simptomatskom tretmanu blagih seboroičnih stanja kože tradicionalno se koriste BLP na bazi herbe sa cvetom ljubičice (*Violae herba cum flore*, *Viola arvensis*, *V. tricolor*, *V. vulgaris*, Violaceae). Sastojci ove droge su flavonoidni heterozidi, salicilna kiselina i njeni derivati, makrociklični peptidi (ciklotidi) i sluz. Herba sa cvetom ljubičica primenjuje se oralno u obliku infuza (3 g usitnjene biljne droge, 1-3 puta dnevno). Infuz se takođe može koristiti za natapanje obloga (5-20 g usitnjene biljne droge/l, 2-3 puta dnevno) i kao dodatak vodama za kupanje (5-10 g usitnjene biljne droge/l, 1 l infuza se dodaje vodi za kupanje). Primena je kontraindikovana u slučaju preosetljivosti na biljnu drogu ili salicilate, otvorenih rana ili oštećenja veće površine kože (18).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi korena čička (*Arctii radix*) i herbe koprive (*Urticae herba*) tradicionalno se primenjuju u istom indikacionom području kao *Violae herba cum flore* (7).

Biljni lekoviti proizvodi u tretmanu manjih ozleta kože

Rane na koži nastaju narušavanjem normalne anatomske strukture i funkcije kože. U zavisnosti od vremena koje je potrebno da zarastu dele se na hronične (ne zarastaju duže od 3 meseca) i akutne (zarastaju za kraće od 3 nedelje) (19). Akutne manje rane i opekatine koje ne zahvataju slojeve kože ispod dermisa pogodne su za samolečenje. Njihov tretman podrazumeva zaštitu od spoljašnjih nepovoljnih faktora, prevenciju infekcija i minimizaciju ožiljaka (11).

Aloe vera gel, koji se dobija odgovarajućim postupcima iz parenhimskih ćelija svežih listova *Aloe vera* (Liliaceae), široko se koristi u tretmanu rana i opekatina. Glavni sastojci gela su polisaharidi (npr. acemanan, glukomanan, pektini, hemiceluloza) i voda. Prisutni su i lipidi, steroli, aminokiseline, tanini, enzimi i manoza-6-fosfat. *Aloe vera* gel pomaže zarastanje rana direktnom stimulacijom fibroblasta i makrofaga. Fibroblasti, delovanjem polisaharida dominantno izgrađenih od manoze, kao i delovanjem manoza-6-fosfata, intenziviraju sintezu kolagena i proteoglikana. Acemanan stimuliše makrofage da luče fibrogene citokine, a direktnim vezivanjem za faktore rasta povećava njihovu stabilnost (20). Terapijskom delovanju doprinose hidrirajući efekat (20), stimulacija migracije epitelnih ćelija i inhibicija metabolizma arahidonske kiseline (21). Meta analiza nekoliko manjih studija pokazala je da bi *Aloe vera* gel mogao da bude efikasan u lečenju opekatina I i II stepena (22). Zbog osetljivosti na enzimsku, oksidativnu i mikrobiološku degradaciju, koristi se svež gel ili

BLP koji sadrže 10-70% svežeg gela. Prijavljeni neželjena delovanja su kontaktni dermatitis, akutna bulozna alergijska reakcija i kontaktna urticarija. Osećaj pečenja nakon nanošenja na oštećenu kožu može se javiti kao posledica onečišćenja gela antrahinonima (20).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi tinkture, uljanog ekstrakta ili infuza herbe kantariona (*Hyperici herba*, *Hypericum perforatum*, *Guttiferae*) tradicionalno se koriste u tretmanu manjih inflamacija kože i manjih rana (23). Vodenoalkoholni ekstrakti herbe stimulišu sintezu kolagena i aktiviraju fibroblaste poligonalnog oblika koji pokrivaju i štite ranu (24). Treba izbegavati izlaganje tretirane površine kože intenzivnom UV zračenju zbog moguće fotosenzibilizacije (hipericin) (23).

Tradicionalna primena cvasti nevena (*Calendulae flos*) i herbe centele (*Centellae asiatica herba*) za zarastanje rana, podržana je rezultatima farmakoloških ispitivanja. Cvast nevena povoljne efekte ostvaruje podsticanjem angiogeneze i antiinflamatornim delovanjem (5). Herba centele stimuliše epitelizaciju, angiogenezu i sintezu kolagena tip I (6, 25).

Taninske droge kao što su npr. kora (*Hamamelidis cortex*) i list hamamelisa (*Hamamelidis folium*), i herba petrovca (*Agrimoniae herba*), mogu poslužiti kao sirovine za izradu BLP namenjenih za lečenje manjih rana. Zahvaljujući adstringentnom i antimikrobnom delovanju tanina, smanjuju gubitak vlage, zaustavljaju manja krvarenja i preveniraju infekcije (2, 4, 6).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi herbe ili cvasti hajdučke trave (*Millefolii herba/flos*), ploda ovsa (*Avenae fructus*), soka ili osušenog soka sveže herbe purpurne echinacee (*Echinaceae purpureae herbae succus/succus siccum*), mire (*Myrrha*), lista ruzmarina (*Rosmarini folium*) takođe se mogu primenjivati u tretmanu manjih rana (2, 7).

Biljni lekoviti proizvodi u terapiji infektivnih oboljenja kože

Bakterijske i gljivične infekcije kože

Furunkulus je bakterijska infekcija kože koja počinje zapaljenim folikulom dlake, a zatim se u toku nekoliko sati ili dana razvija u eritematozan, čvrst, topao i bolan čvor. Uzročnik je *Staphylococcus aureus*. Može se javiti na bilo kom delu tela sa dlakom, a najčešće se javlja na koži lica, vrata, butina, ruku i anogenitalnog predela. Furunkuloza (*furunculosis*) je rekurentna pojava većeg broja furunkulusa, koja može trajati mesecima ili godinama.

Dermatofitne infekcije su prouzrokovane keratofilnim gljivicama koje pripadaju rodovima *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton*. *Tinea pedis* je najčešća gljivična infekcija kod ljudi. Zahvata kožu tabana i interdigitalnog prostora stopala. Klinička slika je varijabilna, u rasponu je od blagih promena do pojave vezikula, bula i

izražene inflamacije. Ako se ne leči, u jedne trećine obolelih razvija se infekcija nokta. *Tinea unguium* (onihomikoza) je dermatofitna infekcija nokta koja se može javiti samostalno ili češće uz istovremenu dermatofitnu infekciju stopala ili kose. Karakteriše je destrukcija nokta (posledica mehaničkog ili enzimskog delovanja gljivica), koja nije praćena zapaljenjem (10).

Mnoga etarska ulja se koriste zbog svog antimikrobnog delovanja. Među njima značajno mesto u fitoterapiji bakterijskih i gljivičnih infekcija kože i noktiju (pre svega furunkuloze, *tinea pedis* i onihomikoze), zauzima etarsko ulje čajevca (*Melaleuca aetheroleum*). Dobija se destilacijom vodenom parom iz listova i terminalnih izdanaka *Melaleuca alternifolia*, *M. linariifolia*, *M. dissitiflora* i/ili drugih vrsta roda *Melaleuca*, Myrtaceae. *In vitro* studijama pokazano je da ovo etarsko ulje deluje protiv širokog spektra patogenih bakterija i gljivica (vrste rodova *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton*). Antimikrobna aktivnost potvrđena je i za sastojke: terpinen-4-ol i 1,8-cineol (spadaju u najzastupljenije), linalol i α -terpineol (6). Mehanizam delovanja podrazumeva narušavanje integriteta i funkcije ćelijske membrane mikroorganizama, što kao posledicu ima gubitak intracelularnog sadržaja i inhibiciju ćelijskog disanja (26). Nekoliko kliničkih studija (pojedine randomizovane, jednostruko ili dvostruko slepe, kontrolisane), u kojima su učestvovali pacijenti sa furunkulozom ili gljivičnim infekcijama stopala i noktiju, ukazale su na efikasnost etarskog ulja čajevca u smanjenju intenziteta simptoma i/ili eliminaciji uzročnika infekcije. U terapiji se koriste tečni ili polučvrsti farmaceutski oblici za dermalnu primenu koji sadrže 5-10% m/m etarskog ulja. U slučaju *tinea pedis* preporučena koncentracija etarskog ulja je viša i iznosi 25-50%, dok se u slučaju onihomikoze etarsko ulje koristi nerazblaženo. Primena je kontraindikovana u slučaju poznate preosetljivosti na etarsko ulje čajevca ili biljke familije Myrtaceae. Prilikom aplikacije se može javiti alergijski kontaktni dermatitis, najverovatnije zbog prisutnih degradacionih produkata (6).

Virusne infekcije kože

Herpes labialis je infektivna dermatozna u predelu vermiliona usana čiji je najčešći uzročnik virus *herpes simplex* tip 1 (HSV 1). Nakon primarne infekcije virus se smešta u senzitivne ganglione i u njima trajno ostaje u latentnom stanju. Kod jednog dela inficiranih osoba virus se povremeno aktivira i dovodi do recidiva kojima prethodi svrab ili pečenje. Provocirajući faktori za javljanje recidiva su emotivni stres, zamor, menstruacija, sunčanje i infekcije gornjih respiratornih puteva (10).

Herpes labialis može se tretirati lekovitim proizvodima na bazi lista matičnjaka (*Melissae folium*, *Melissa officinalis*, Lamiaceae) (2). *In vitro*, vodeni ekstrakt i etarsko ulje matičnjaka deluju direktno virucidno na ekstracelularni HSV 1 (27, 28). Vodeni ekstrakt i rozmarinska kiselina takođe sprečavaju vezivanje HSV 1 za ćelije (28). U dve

randomizovane placebo-kontrolisane dvostruko slepe studije (182 pacijenta) i multicentričnoj otvorenoj kontrolisanoj studiji (115 pacijenata) pokazana je efikasnost krema koji sadrži 1% liofilizovanog vodenog ekstrakta lista matičnjaka (70:1) u ublažavanju određenih znakova i/ili simptoma infekcije HSV tip 1 (ubrzava zaceljenje, ublažava simptome i smanjuje veličinu lezija, produžava period između dva recidiva) (2, 5). Krem se nanosi 2-4 puta dnevno, u periodu od pojave prodromalnih znakova do nekoliko dana nakon zaceljenja lezija (2).

Anogenitalne bradavice (*condylomata acuminata*) se javljaju u anogenitalnom predelu u vidu vlažnih, karfiolastih i mekih uzdignuća svetlocrvene boje ili boje normalne kože. Izazivaju ih humani papiloma virusi (HPV) i to najčešće HPV tipa 6, 11, 16 i 18. Oboljenje se uglavnom prenosi seksualnim putem (10).

Masti sa 10% ili 15% suvog vodenog ekstrakta (45-56:1; 55-72% (-)-epigalokatehin galata) lista zelenog čaja (*Camelliae sinensis folium*, *Camellia sinensis*, Theaceae) efikasne su u tretmanu spoljašnjih anogenitalnih bradavica. Nanose se isključivo na bradavice 3 puta dnevno sve do njihovog povlačenja ili najduže tokom 16 nedelja. Veoma često se nakon aplikacije javljaju blage kožne reakcije (crvenilo, svrab, iritacija, bol, edem), ali se one uglavnom povlače u prvim nedeljama terapije (29, 30). Pretpostavlja se da je u osnovi terapijskog efekta aktivacija celularnih imunskih reakcija, indukcija apoptoze i/ili inhibicija ekspresije gena HPV (31). Meta analiza tri randomizovane dvostruko slepe placebo-kontrolisane studije (1247 pacijenata) pokazala je efikasnost ekstrakta zelenog čaja u pomenutoj indikaciji (32).

Podofilin (*Resina podophylli*), smola koja se dobija iz rizoma vrsta roda *Podophyllum* (Berberidaceae), takođe se može koristiti u lečenju anogenitalnih bradavica. S obzirom da se aplikuje u bolničkim uslovima i da njegovu primenu često prate bol i toksični efekti, danas se u iste svrhe uglavnom koristi podofilotoksin (sastojak podofilina) koji ima povoljnija terapijska svojstva (10).

Zaključak

Biljni lekoviti proizvodi se koriste u dermatologiji, najčešće kod inflamatornih i infektivnih oboljenja, kao i za lečenje manjih ozleda (manje rane i opekoine). Farmakološki efekti BLP se često ostvaruju sinergističkim delovanjem većeg broja sekundarnih biljnih metabolita (flavonoidi, fenolkarboksilne kiseline, terpenoidi, tanini, saponini, sluzi i dr.). Njihova upotreba u ove svrhe je uglavnom zasnovana na dugogodišnjoj primeni i iskustvu, kao i na rezultatima farmakoloških ispitivanja, dok je za mali broj efikasnost klinički potvrđena. Prema monografijama biljnih droga i preparata biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), svi BLP namenjeni za primenu u dermatologiji imaju status tradicionalnih biljnih lekova. Iako po efikasnosti BLP

zaostaju za sintetskim lekovima, pacijenti ih vrlo rado koriste zbog manje izraženih neželjenih reakcija.

Literatura

1. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. 2nd ed. Edinbrugh: Churchill Livingstone, 2012.
2. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York, 2003.
3. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res* 2006; 20 (7): 519-30.
4. Schultz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler V. Rational Phytotherapy. A reference guide for physicians and pharmacists. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004.
5. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 3rd ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007.
6. ESCOP Monographs. 2nd ed. Supplement 2009. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York, 2009.
7. European Medicines Agency [cited 2013 May 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d
8. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/114585/2008. Assessment report on *Hamamelis virginiana* L., *cortex Hamamelis virginiana* L., *folium Hamamelis virginiana* L., *folium et cortex aut ramunculus destillatum*. London: 12 November 2009.
9. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/734363/2011. Final: Assessment report on *Solanum dulcamara* L., *stipites*. London: 15 January 2013.
10. Lalević-Vasić B, Medenica Lj, Nikolić M. Dermatovenerologija sa dermatološkom propedevtikom. Beograd: Savremena administracija, 2008.
11. Berardi R, Ferreri SP, Hume AL, Kroon LA, Newton GD, Popovich NG *et al.* Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care. 16th ed. Washington: American Pharmacists Association, 2009.
12. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/277791/2009. Final: Assessment report on *Oenothera biennis* L., *Oenothera lamarckiana* L., *oleum*. London: 16 December 2011.
13. Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T, Dinda K. The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, Texas: American Botanical Council, 2003.
14. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1): 367S-72S.
15. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/349465/2006. Final: Assessment report on *Mentha x piperita* L., *aetheroleum*. London: 4 September 2008.

16. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65 (7): 805–21.
17. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/354177/2007. Final: Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., *herba*. London: 3 July 2008.
18. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/131735/2009. Final: Assessment report on *Viola tricolor* L. and/or subspecies *Viola arvensis* Murray (Gaud) and *Viola vulgaris* Koch (Oborny), *herba cum flore*. London: 25 November 2010.
19. Korting HC, Schöllmann C, White RJ. Management of minor acute cutaneous wounds: Importance of wound healing in a moist environment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (2): 130-7.
20. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: WHO, 1999.
21. Hamman JH. Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules* 2008; 13 (8): 1599-616.
22. Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. The efficacy of *aloe vera* used for burn wound healing: A systematic review. *Burns* 2007; 33 (6): 713-8.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/101303/2008. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., *herba*. London: 12 November 2009.
24. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2007; 111 (1): 33-9.
25. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/291177/2009. Final: Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, *herba*. London: 25 November 2010.
26. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (1): 50-62.
27. Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine* 2008; 15 (9): 734-40.
28. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. *Melissa officinalis* extract inhibits attachment of *herpes simplex* virus *in vitro*. *Chemotherapy* 2012; 58 (1): 70-7.
29. Agencija za lekove i medicinska sredstva [datum pristupa 7. maj 2013.]. Dostupno na: www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpe/515-01-7018-11-001.pdf.
30. Food and Drug Administration [cited 2013 May 7]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021902s025lbl.pdf.
31. Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12 (6): 783-93.
32. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (3): 345-53.

Herbal medicinal products in dermatology

Zoran Maksimović, Silvana Petrović, Stevan Samardžić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

Herbal medicinal products (HMPs) are used in dermatology, primarily for treating inflammatory and infectious diseases, and as an aid in healing of minor injuries (minor wounds and burns). Their pharmacological effects are frequently a result of a synergistic action of many types of secondary plant metabolites (flavonoids, phenolic acids, terpenoids, tannins, saponins, mucilages, etc.). Examples of herbal drugs (herbal substances) and herbal drug preparations (herbal preparations) which are used for preparing HMPs with application in aforementioned indications are chamomile flower (*Matricariae flos*), marigold flower (*Calendulae flos*), witch hazel bark or leaf (*Hamamelidis cortex seu folium*), St. John's wort herb (*Hyperici herba*), evening primrose oil (*Oenotherae oleum*) and tea tree oil (*Melaleucae aetheroleum*).

Their application in dermatology is mostly based on long-standing use and experience, and also on results of pharmacological investigations. Rarely efficacy of HMPs has been confirmed clinically. According to monographs of herbal substances or herbal preparations which has been prepared by Committee on Herbal Medicinal Products (EMA/HMPC) of the European Medicines Agency, all HMPs that are used in dermatology has been classified as traditional HMPs.

Even though HMPs are not as efficient as synthetic medicines, patients readily use them, as their undesirable effects are less prominent.

Keywords: herbal medicinal products, inflammatory skin diseases, infective skin diseases, skin injuries.

Suva koža kao stanje i simptom: uloga dermokozmetičkih preparata

Snežana Savić, Milica Lukić, Gordana Vuleta

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

Kratak sadržaj

Voda je nesumnjivo esencijalna za normalno funkcionisanje kože, posebno njenog spoljašnjeg sloja, *stratum corneum-a* (SC). Gubitak vode iz kože mora biti pažljivo regulisan, i funkcionalno je zavisan od kompleksne prirode SC. Zadržavanje vode u SC zavisi od dva glavna faktora: 1) prisustva prirodnih higroskopnih agenasa unutar korneocita označenih kao prirodni vlažeći faktor i 2) intercelularnih lipda SC (fiziološki lipidi) koji su strukturno organizovani da formiraju barijeru za pasivnu difuziju vode iz kože (transepidermalni gubitak vode (TEWL)). Odgovarajući sadržaj vode u SC važan je za njegovo odgovarajuće sazrevanje i deskvamaciju kože. U tom smislu primena dermokozmetičkih proizvoda za vlaženje kože određenog, dobro izbalansiranog sastava ima veliki značaj. Sastojci ovih formulacija svoj efekat postižu na različite načine. Okluzivi pokrivaju SC i smanjuju TEWL; humektansi privlače vodu iz atmosfere i nižih vijabilnih slojeva epidermisa i vlaže kožu, a emolijensi je omekšavaju i čine glatkijom. Kombinacijom ova tri efekta dermokozmetički proizvodi za vlaženje kože ostvaruju svoj efekat i koriste se u tretmanu zdrave kože sa znacima suvoće, ali i obolele kože kod koje je suvoća jedan od dominantnih simptoma. Kako bi predložio odgovarajući proizvod za određeni tip kože, farmaceut mora poznavati posebne kategorije sastojaka u dermokozmetičkim proizvodima za vlaženje kože i kako ovi proizvodi deluju, zavisno od sastava.

Ključne reči: korneociti, prirodni vlažeći faktor, intercelularni lipidni matriks, okluzivi, humektansi, emolijensi

Uvod

Adekvatna hidratacija je kritična za održavanje zdrave kože, a takozvani ovlaživači kože (eng. *skin moisturizers*) odnosno dermokozmetički/kozmetički proizvodi za vlaženje su jedna od glavnih komponenti bazične nege kože. Sposobnost kože da zadržava vodu primarno je povezana sa *stratum corneum*-om (SC), koji ima ulogu barijere za gubitak vode iz kože. Važnost sadržaja vode u SC za normalan izgled kože, bez vidljivih ljušpica, odavno je poznat, i smatra se da treba da bude veći od 10% mase SC. Uloga higroskopnih supstanci unutar korneocita (prirodni vlažeći faktor (*natural moisturizing factor*, NMF)) predstavljena je još 50-ih godina prošlog veka. Potom se, kroz niz istraživačkih studija, došlo do saznanja da je u održanju nivoa vlage u koži/SC izrazito važna uloga interkorneocitnih lipida, tzv. intercelularnog lipidnog matriksa, kao i nivoa njihove strukturne organizacije, čime se formira finkcionalna barijera za pasivnu difuziju vode iz kože (transepidermalni gubitak vode (*transepidermal water loss*, TEWL)). Intercelularna lipidna organizacija i posledično barijerne karakteristike SC takođe su povezane sa postojanjem odgovarajućeg lipidnog gradijenta. U dermisu, hijaluronska kiselina (HA), kao visokomolekularni glikozaminglikan (GAG) sa izrazitim hidrofilnim karakteristikama, doprinosi hidrataciji i plastičnim karakteristikama kože. Suva koža i njeno vlaženje, kao u uloga i funkcionisanje epidermalne barijere u ovom procesu, predmet su intezivnih i kontinuiranih istraživanja kako na akademskom nivou, tako i sa strane farmaceutske i kozmetičke industrije dugi niz godina unazad. Ovim radom, pokušali smo da damo aktuelan pregled karakteristika suve kože, fiziologije i mehanizama vlaženja kože i uloge i sastava, te efekata nekih uobičajenih formulacija dermokozmetičkih preparata za vlaženje kože (1-5).

Suva koža

Suva koža, poznata kao kseroza, može biti urođeno ili stečeno stanje. Može biti veoma blago i zato slabo vidljivo, ili tako ozbiljno da dovodi do pucanja kože, izrazitog svraba i posledično do infekcija (5).

Prvi klinički znak suvoće je koža bez sjaja, sivo-bele boje, s povećanim brojem tragova na određenim delovima kože. Kako se koža dalje isušuje, gubitak vode uzrokuje gubitak kohezije između korneocita i abnormalno zadržavanje dezmosoma. Ivice korneocita uvijaju se, što rezultuje njihovim odvajanjem, tj. ljuštenjem. Cela površina kože je gruba na dodir. Kako je koža manje elastična, manje je otporna na istezanje i savijanje, stoga se javljaju pukotine (ragade) i naprsnuća. Kseroza i narušena epidermalna barijera mogu biti genetski predisponirani, i takva stanja uključuju ihtiozu i atopijski dermatitis (5).

Većina osoba sa suvom kožom zapravo nema oboljenje kože, već ne može da se nosi sa uticajem faktora okruženja, koji negativno utiču na sposobnost SC da veže vodu. U Tabeli I navedeni su neki od najčešćih faktora okruženja koji dovode do isušivanja kože (5).

Tabela I Faktori okruženja koji mogu dovesti do isušivanja kože (5)

Table I Environmental factors which may cause the skin dryness (5)

| |
|---|
| Vruća voda |
| Deterdženti |
| Trenje odeće |
| Zagađenje |
| Ostale hemikalije (preparati koji sadrže organske rastvarače) |
| Klima uređaji |

Takođe, starenjem bilo hronološkim, bilo fotostarenjem, koža postaje suvlja, a u toku jeseni i zime, kada je nivo atmosferske vlage niži i kada se češće koristi vruća voda, dolazi do pojave tzv. zimske kseroze ili „zimske šuge“, označene tako zbog inteziviranja osećaja peckanja i svraba. Suva koža je i simptom niza dermatoz od kojih su najprominentnije različite forme ekcema.

Održavanje normalnog integriteta i nivoa vlage u koži

Kako je napred istaknuto, SC se sastoji iz dve komponente koje nastaju prilikom Ca-zavisnog procesa diferencijacije keratinocita: (i) korneocita ispunjenih komponentama prirodnog vlažećeg faktora (NMF) i (ii) intercelularnog lipidnog matriksa. Odgovarajuće funkcionisanje obe celine osigurava integritet kože i njeno adekvatno vlaženje. Jedna od ključnih uloga vode u SC je učestvovanje u mnogim hidrolitičkim enzimskim procesima koji su neophodni za normalnu deskvamaciju. Ukoliko nivo vode u SC padne ispod kritičnog, enzimska aktivnost izostaje i dolazi do adhezije i akumulacije korneocita na površini kože. Ove aberantne promene korespondiraju sa vidljivom pojmom suvoće, grubosti i ljspanja kože. Uticaj gorepomenutih noksi dodatno pogoršava, tj. isušuje kožu (1, 6).

Poznato je da je sadržaj vode u koži značajno visok u vijabilnom epidermisu (70%) i jako pada na granici između stratum granulosum-a (SG) i SC (15-30%). Ovaj diskontinuitet u sadržaju vode izoluje SC od ostalog dela kože, pomažući da se sačuvaju važni sastojci i voda unutar vijabilnog epidermisa.

Uloga korneocita i NMF

Korneociti su fizička barijera SC i, kada su hidratisani, doprinose izgledu kože i senzornim svojstvima njene površine. Korneociti su ćelije bez jedra ispunjene keratinskim filamentima, aminokiselinama i drugim malim molekulama, koji zajedno čine NMF (Tabela II), a koji se dobija pri razgradnji filagrina, proteina koji okružuje keratinske filamente. Visoko umrežen proteinski zid (kornefikovani omotač) okružuje korneocite, i zajedno sa keratinskim filamentima doprinosi fleksibilnosti i mehaničkim svojstvima SC. SC sadrži približno 20% vode, od kojih je jedna frakcija čvrsto vezana za higroskopne molekule NMF-a i lipide u koži. Ova frakcija je proporcionalna nivou atmosferske vlage. Preostala frakcija vode vezana je za intracelularni keratin i obično se ne menja u nepatološkim stanjima (1).

Tabela II Hemski sastav NMF-a (1)

Table II Chemical composition of NMF (1)

| |
|---|
| Slobodne aminokiseline |
| Pirolidon karbonska kiselina |
| Laktati |
| Šećeri |
| Urea |
| Hloridi |
| Natrijum |
| Kalijum |
| Amonijak, urinska kiselina, glukozamin, kreatin |
| Kalcijum |
| Magnezijum |
| Fosfat |
| Citrat i format |

Higroskopne komponente NMF-a deluju kao veoma efikasni humektansi. NMF, prisutan u visokim koncentracijama unutar korneocita, čini 20-30% suve težine SC. Većinu komponenti NMF-a čine aminokiseline i derivati (pirolidon karbonska kiselina (PCA) i urokanska kiselina) dobijeni proteolizom epidermalnog filagrina. Ostale komponente uključuju laktate, ureu i elektrolite (Tabela II) (1, 3, 7).

Kako je napomenuto, niska relativna vлага uzrokuje narušavanje funkcije hidrolitičkih enzima odgovornih za proteolizu filagrina do aminokiselina, što dovodi do

suvoće površine kože. UV zračenje takođe oštećuje NMF. Praktično, jedna minimalna eritemtska doza UV zračenja dovoljna je da dovede do rušenja ovog enzimskog sistema. Takođe, zapažen je sa starenjem povezan pad u sadržaju NMF-a. Kod senilne kseroze, čestog stanja kod starijih osoba, redukovana je sinteza profilagrינה i smanjena količina aminokiselina. Kada su u pitanju druge komponente NMF-a, zapažen je deficit uree u SC atopičara (atopijski dermatitis) i kože starijih osoba, što se može korigovati primenom dermokozmetičkih preparata sa ureom ili njenim prekursorom, argininom (1, 3).

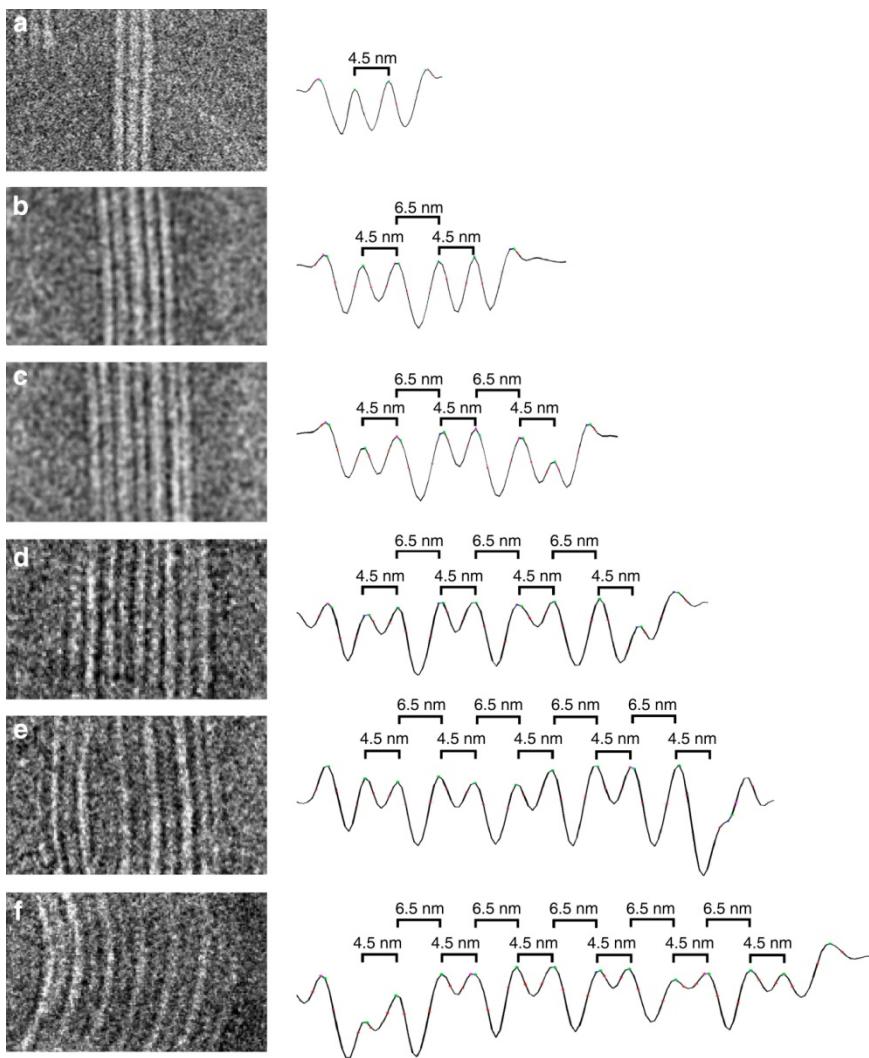
Uloga drugih higroskopnih supstanci

Glicerol

Mada je glicerol dobro poznat kozmetički sastojak, njegova uloga kao prirodnog, endogenog humektansa rasvetljena je relativno skoro. U jednoj od studija pokazalo se da miševi sa hipoplazijom sebacealnih žlezda pokazuju niske nivo hidratisanosti SC, što je bilo direktno povezano sa niskim nivoima glicerola u SC. U drugoj, pronađeno je da transgeni miševi bez akvaporin 3 kanala (AQP3), čija je uloga inače transport vode i glicerola, nisu u stanju da transportuju glicerol iz cirkulacije u epidermis i usled toga ispoljavaju abnormalnu hidrataciju SC i smanjene nivo glicerola u SC. Šta više, dermalna primena glicerola dovila je do korigovanja nivoa vlage u SC kod oba animalna modela (1, 5).

Inače, endogeni glicerol poreklom je od razgradnje triglycerida iz sastava sebuma, ali dospeva u epidermis i iz cirkulacije putem voda/glicerol (akvaporinskih) kanala. Ovi nalazi na novi način osvetljavaju ulogu lipida sebuma u hidrataciji SC. S druge strane, razlozi za čestu primenu dermokozmetičkih ovlaživača kože na bazi glicerola čine se opravdanim (1, 5).

Hijaluronska kiselina



Slika 1 Strukturna organizacija intercelularnih lipida SC (6).

Figure 1 Structural organization of SC intercellular lipids (6)

Uloga lipida SC

Permeabilnost kožne barijere (SC), tj. njena sposobnost da spreči preveliki gubitak vode i elektrolita direktno je povezana sa funkcionalnošću intercelularnih lipida. Ovi lipidi, organizovani sa vodom u faze i često opisani kao serija paralelnih lamenarnih membrana obezbeđuje čvrstu i efikasnu barijeru za transepidermalni gubitak vode (TEWL) (6).

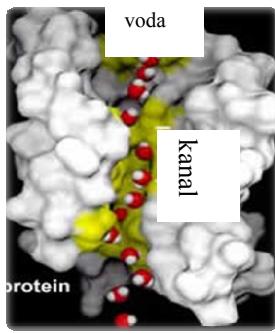
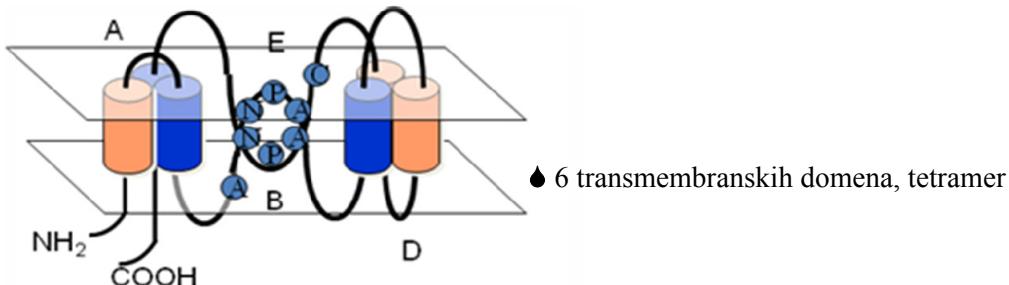
Strukturno organizovanje lipida od suštinskog je značaja za barijernu funkciju. Opisuje se kao naizmenično ponavljanje dvoslojeva lamenarnih tečno-kristalnih i

kristalnih struktura u čiji sastav ulaze tzv. fiziološki lipidi u određenom odnosu (Slika 1). Radi se o smeši 45-50% ceramida, 20-25% holesterola i 10-15% slobodnih masnih kiselina, uz manju količinu holesterol-sulfata i nepolarnih lipida. Unutar lamelarnih dvoslojeva nalaze se rezerve vode, čija je količina kontrolisana vrstom i odnosom prisutnih fizioloških lipida. Na primer, postoji najmanje devet tipova ceramida (Ceramid 1 - Ceramid 9). Osim toga, postoje i dva ceramida koji se kovalentno vežu za protein, klasifikovani kao Ceramidi A i B. Osnovna struktura ceramida je masna kiselina povezana sa sfingoidnom bazom. Ceramid 1 je jedinstven jer je nepolaran i sadrži linolnu kiselinu, pa ima ulogu spojnica koja povezuje više slojeva SC. Ceramidi 1, 4 i 7 igraju presudnu ulogu u epidermalnom integritetu, ali su i Ceramid 2 i 5, poreklom iz sfingomijelina, veoma važni. Svi oni hidrolizuju pri alkalnom pH, ili je blokirana funkcija enzima koji su važni za njihovo stvaranje (β -glukocerebrozidaza i kisela sfingomijelaza). Otuda alkalni sapuni, ili preparati alkalnog pH nisu preporučljivi (1, 6).

Neka istraživanja pokazala su da je kod kože sa kserozom smanjen nivo ceramida 2, kao i ukupan sadržaj svih ceramida, ali je ukupan sadržaj lipida generalno nepromenjen.

Uloga akvaporinskih kanala AQP3

AQP3 je član familije akvagliceroporina. To su membranski proteini koji formiraju kanale za vodu kroz ćelijske membrane (Slika 2). Olakšavaju transport vode i drugih hidrofilnih supstanci, npr. glicerola ili uree. Distribucija AQP3 je u skladu sa gradijentom vode u epidermisu, i ovi kanali se gube negde na granici SG-a i SC. Odsustvo AQP3 iz SC u skladu je sa funkcijom preveniranja TEWL-a koju ima SC. U vijabilnom epidermu ovi kanali obezbeđuju kratko kruženje vode između bazalne membrane epidermisa i SC da bi se održao konstantan sadržaj vode u vijabilnom epidermisu. Pokazano je takođe, da je u hidratisane kože nivo CD44 receptora visok, dok je mobilizacija AQP3 niska. Pronađeno je da prečišćeni ekstrakt biljke *Ajuga turkestanica* povećava hidrataciju kože regulacijom ekspresije AQP3, tako što utiče na fluks vode, kao i diferencijaciju keratinocita i preporučuje se za tretman suve kože. Pokazalo se takođe da se i druge klase akvaporinskih kanala, npr. AQP10 i drugi nalaze u koži (1, 7).



• Tercijarna struktura je takva da postoji veoma uzan prostor (3 nm)



• Struktura peščanog sata

Slika 2 Izgled i struktura akvaporinskog kanala AQP3.
Figure 2 Appearance and structure of aquaporin channel AQP3.

Uloga strukture čvrste sponе

Prisustvo gradijenta vode u nižim delovima SC implicira da barijera za gubitak vode nije homogeno distribuirana unutar SC, već u većem delu locirana na sponi između SG i SC, i označena kao korneo-epidermalna spona. Tako da pored intercelularnog lipidnog matriksa, od skora se smatra da kožnu barijeru čini ova tesna veza između gornjeg sloja vijabilnog epidermisa i SC. Njih grade transmembranski proteini (npr. klaudin, okludin, idr.) i plak proteini (npr. zonula okcludens proteini, ZO-1, ZO-2, ZO-3...). Pokazano je da ova spona čini jedan kontinualni sistem koji doprinosi formiranju barijere za paracelularni transport vode, hidrofilnih supstanci i različitih čestica. Iz toga sledi da ojačavanje korneo-epidermalne spone prirodnim molekulama može biti novi pristup u kontroli vlaženja kože (1).

Formulacije dermokozmetičkih preparata za vlaženje kože

Na tržištu postoji veliki broj dermokozmetičkih/kozmetičkih proizvoda za vlaženje kože, kao i onih za pranje i čišćenje suve i osetljive kože.

Cilj je da ovi proizvodi kožu ovlaže, tj. povećaju nivo vlage u SC, kao i da prethodno suvu kožu operu/očiste bez pojave dodatnih znakova suvoće, kao što su peckanje, iritacija/crvenilo, perutanje...

Sredstva za pranje treba da su blaga, bazirana na biodegradabilnim, blagim površinski aktivnim materijama (PAM), koje istovremeno zadržavaju dobru sposobnost pranja i penjenja poput anjonskih derivata masnih alkohola (npr. natrijum-lauretsulfat). U tu svrhu danas se sve više koriste alkil poliglukozidi poput decilglukozida ili laurilglukozida, ili šećerni estri masnih kiselina srednje dužine lanca, koji su stabilni pri pH vrednostima 4-6, što je željeni pH za ove proizvode.

Generalno, veći akcenat kozmetička i farmaceutska industrija stavljuju na formulaciju proizvoda za negu/tretman suve kože.

Uspešne formulacije proizvoda za vlaženje kože predstavljaju kombinaciju tri koncepta (2-5):

- primena okluzivnih, masnih sastojaka koji smanjuju TEWL i time indirektno hidratišu SC;
- primena higroskopnih, humektantnih kozmetički aktivnih supstanci koje direktno vlaže kožu;
- korišćenje emolijenasa koji kožu omekšavaju, poboljšavaju njenu teksturu i plastizuju je.

Okluzivi

To su pretežno uljani sastojci, a najviše se koriste i najbolji efekat ostvaruju vazelin i mineralno ulje. Vazelin, na primer, ima 170 puta veći efekat na TEWL u odnosu na maslinovo ulje. Smatra se jednom od najboljih supstanci za hidrataciju i definiše kao „zlatni standard” s kojim se porede drugi okluzivi. Interesantno, pokazalo se da je nekomedogen. Postoje podaci o retkim slučajevima pojave alergijskog kontaktnog dermatitisa. Smetnju većoj upotrebi vazelina predstavlja slab senzorni profil, odnosno masni i lepljiv osećaj koji se razvija pri nanošenju i nakon nanošenja preparata sa većim udelom vazelina. Iz tog razloga kombinuje se sa sintetskim masnim materijama (brojnim emolijensima) koje popravljaju razmazivost formulacije i poboljšavaju teskturne i senzorne karakteristike proizvoda (5, 8).

Ostali okluzivni sastojci koji se često koriste su laki tečni parafin (mineralno ulje), skvalen, dimetikon (neisparljivo silikonsko ulje niskog viskoziteta), sojino ulje, ulje semenki grožđa, propilenglikol, lanolin i pčelinji vosak. Takođe, raste primena tradicionalnih biljnih ulja, na primer suncokretovog ili maslinovog (5).

Kada je u pitanju lanolin, dobro svojstvo je što sadži holesterol kao fiziološki lipid iz sastava SC, istovremeno dobar emulgator za voda/ulje (v/u) emulzione preparate; s druge strane, manji broj korisnika na njega razvija kontaktnu osetljivost i otuda ga, dobrim delom nezasluženo, prati reputacija alergena, pa su mnogi kozmetički proizvodi

poslednje decenije imali oznaku „*bez lanolina*“. Zapravo, ovaj problem se rešava korišćenjem visoko prečišćenog lanolina, pre svega sa aspekta sadržaja pesticida, a neki proizvođači sirovina razvijaju posebno prečišćeni lanolin za upotrebu u dermokozmetičkim proizvodima za bebe i decu. Pokazalo se da su neki od ovih proizvoda visoko efikasni u tretmanu kserotične kože, kao i kod zaceljivanja površinskih rana (5, 9).

U slučaju biljnih ulja, puno se govori o onim bogatim linoleinskom kiselinom. To je omega-6 masna kiselina prisutna u suncokretovom ulju, ulju šafrana i drugim uljima (Tabela III), a predstavlja esencijalnu masnu kiselinu koja se unosi hranom ili lokalno primenjuje na kožu. Važna je kao fiziološki lipid, a u organizmu se prevodi u γ -linolensku kiselinu (GLA). GLA je polinezasićena esencijalna *cis*-masna kiselina važna u proizvodnji prostaglandina; dakle ima ulogu u upalnom procesu. Suncokretovo ulje smatra se veoma bogatim izvorom esencijalnih masnih kiselina i ekonomičnom opcijom za tretman suve kože i kože zahvaćene atopijskim dermatitisom (5).

Uje noćurka (*Oenothera biennis*) bogato je omega-6 masnim kiselinama koje sadrže i linoleinsku i γ -linolensku kiselinu, i to u visokom procentu. Ulje noćurka, odnosno GLA čest je sastojak dermokozmetičkih proizvoda za tretman izrazito suve kože ili kože zahvaćene atopijskim dermatitisom. Neka ispitivanja ulja noćurka otkrila su značajne efekte u tretmanu kože atopičara, ali ima i studija sa oprečnim zaključcima, odnosno nema konzistentnog stava u pogledu delotvornosti (5, 10).

Maslinovo ulje sadrži polifenolne antioksidante, skvalen, masne kiseline (posebno oleinsku), trigliceride, tokoferole, karotenoide, sterole... Smatra se veoma korisnim i blagim, ali bez jasnih dokaza o efikasnosti kod kože atopičara; generalno je veoma dobrog bezbednosnog profila (5, 11).

Jojoba ulje sadrži oleinsku, linoleinsku, linolensku i arahidonsku kiselinu i trigliceride. Po konzistenciji je zapravo slično humanom sebumu, a zahvaljujući sastavu postoji visok nivo kompatibilnosti između jojoba ulja i produkta lojnih žlezda. Ima dobra vlažeća svojstva i, mada okluziv po prirodi u formulacijama dermokozmetičkih proizvoda koristi se kao humektans (5).

Tabela III Biljna ulja bogata linoleinskom kiselinom (5)**Table III** Plant oils rich in linoleic acid (5)

| |
|-----------------------|
| Ulje kokosa |
| Ulje semenki grožđa |
| Pamukovo ulje |
| Ulje makadamije |
| Maslinovo ulje |
| Palmino ulje |
| Ulje kikirikija |
| Ulje pirinčanih klica |
| Ulje šafrana |
| Susamovo ulje |
| Suncokretovo ulje |
| Ulje oraha |
| Ulje pšeničnih klica |

Generalno, okluzivni sastojci delotvorni su samo tokom njihovog prisustva na koži; kada se uklone TEWL se vraća na prethodne vrednosti. Treba istaći da nije poželjno TEWL smanjivati za više od 40%, jer to može rezultovati maceracijom koju prati povećan broj bakterija (1, 12, 13).

Humektansi

Humektansi su supstance rastvorne u vodi, s velikom sposobnošću upijanja vode. Imaju kapacitet da privlače vodu iz atmosfere (relativna vlažnost iznad 80%) i iz epidermisa. Ipak, pri niskoj vlažnosti vazduha, humektansi mogu biti kontraproduktivni, pošto izvlače vodu iz epidermisa i dermisa i isušuju kožu. Stoga se uvek moraju kombinovati sa okluzivima. Budući da vezuju vlagu dovode do povećanja turgora SC i usled toga do poravnavanja finih linija, pa se za veliki broj dermokozmetičkih proizvoda neosnovano tvrdi da su „*kreme protiv bora*”. Često korišćeni humektansi u dermokozmetičkim proizvodima su glicerin, sorbitol, natrujum-hijaluronat, hijaluronska kiselina i njeni fragmenti, urea, propilenglikol, alfa-hidroksi i polihidroksi kiseline, brojni šećeri i aminokiseline, odnosno komponente NMF-a.

Glicerin (glicerol) je jak humektans i po higroskopnosti sličan je NMF-u. Generalno, dermokozmetički proizvodi sa relativno visokim udelom glicerina namenjeni su nezi suve ili jako suve kože i u komparativnim studijama pokazali su

superiornost u odnosu na veliku većinu drugih proizvoda namenjenih vlaženju kože (2, 5, 7).

Ultrastrukturalna analiza kože tretirane dermatokozmetičkim proizvodima sa visokim sadržajem glicerina pokazala je da glicerin uzrokuje širenje SC zbog povećanog zadebljanja korneocita i proširenja između slojeva korneocita. Ovo indikuje da glicerin stvara depo za hidrataciju, čime kožu čini otpornijom na sušenje. Takođe, stabilizuje i ovlažuje ćelijske membrane i hidratiše enzime potrebne za degradaciju dezmosoma. Usled toga je u većini dermatokozmetičkih emulzija i kremova posle vode najzastupljeniji kozmetički sastojak (5, 14).

Urea je efikasan hidratacioni agens koji je i inače komponenta NMF-a. U dermatokozmetičkim preparatima koristi se u obliku emulzionih losiona ili kremova u koncentracijama 2-10% (m/m). Pokazalo se da primena kremova sa ureom značajno smanjuje TEWL, i klinički gledano popravlja stanje suve kože (5).

Alfa-hidroksi (AHA) i polihidroksi kiseline (PHA), iako prepoznatljive kao eksfolijanti, imaju higroskopna svojstva i deluju kao humektansi. Najčešće se u vlažećim dermatokozmetičkim proizvodima koriste glikolna i mlečna kiselina u maksimalnoj koncentraciji do 10%, ali obično 2-5%. U poslednjih nekoliko godina često se koriste glukonolakton i laktobionska kiselina, koji kao veći molekuli slabije penetriraju u kožu, imaju manji iritacioni potencijal, a veoma su efikasni ovlaživači. Efekat hidratacije nakon primene AHA bazira se na normalizaciji eksfolijacije SC, što rezultuje povećanjem plastičnosti i smanjenjem formiranja suvih ljuspica na površini kože. Ono što treba naglasiti kod primene dermatokozmetičkih proizvoda na bazi AHA jeste povećana fotoosetljivost kože. Američka agencija za hranu i lekove (FDA) zahteva da se na ovim proizvodima naznačava da se moraju koristiti uz primenu proizvoda za zaštitu kože od sunca (5).

Mlečna kiselina, kao AHA, jedinstvena je budući da je i sastojak NMF-a. Efikasna je u koncentraciji od 8% u tretmanu fotoostećene kože. Njena primena povećava nivo ukupnih ceramida, ali i nekih podklasa, kao što su ceramid 1-linoleat i ceramid 1-oleat, čiji je deficit zapažen kod kože zahvaćene atopijskim dermatitisom ili aknama (1, 5).

Emolijensi

Uloga im je da popune prostore između deskvamirajućih keratinocita kako bi pridoneli glatkoći kože. Omogućuju povećano povezivanje uzrokujući ravnanje naboranih ivica pojedinačnih keratinocita. To vodi do glatke površine s manje trenja i više prelamanja svetlosti. Veliki broj emolijenasa deluje i kao humektansi i kao okluzivna sredstva (5, 4).

Ši buter je prirodna mast koja se dobija iz afričkog karite drveta i ima dobra emolijentna i vlažeća svojstva. U najvećoj meri sadrži stearinsku i oleinsku kiselinu, kao i visok procenat neosapunjivih nezasićenih masnih kiselina. Smatra se da ima blagotvorno delovanje na kožu koja je ekstremno suva, pa i u slučaju određenih dermatoza (atopiski dermatitis, akne, ožiljci, strije) (5).

Komponente kožne barijere

Dugi niz godina različita istraživanja razmatrala su primenu lipidnih komponenti kožne barijere ceramida, holesterola i masnih kiselina u svrhu poboljšanja funkcije kožne barijere i time hidratacije kože. Pokazalo se da nepotpune mešavine, na primer ceramida i masnih kiselina bez holesterola, ili samo holesterola i masnih kiselina, odnosno holesterola i ceramida nisu davale odgovarajuće rezultate, zapravo prođavale su oporavak kožne barijere. Ustanovljeno je da samo kompletne smeše holesterola, ceramida i esencijalnih/neesencijalnih masnih kiselina u ekvimolarnom odnosu omogućuju normalan oporavak kožne barijere, dok smeša u odnosu 3:1:1:1 ubrzava oporavak kožne barijere (5).

Hijaluronska kiselina

Kao higroskopni šećer koji može da veže preko 1000 puta svoje težine vode, HA je postala popularna usled široke primene injekcionim putem kao tzv. punilac (eng. *filler*) odnosno supstanca za uvećanje mekih tkiva (eng. *soft tissue augmentation agent*). Na taj način na tržištu se pojavio veliki broj preparata za lokalnu primenu na kožu, ali samo u slučaju fragmentisane HA može se očekivati izvesno penetriranje molekula u kožu. Sama HA zadržava se na površini kože i deluje kao efikasan humektans, odnosno ovlaživač (5).

Ostali sastojci

Veliki broj dermokozmetičkih proizvoda za vlaženje kože sadrži antioksidante, kao što su vitamini C i E, ekstrakt zelenog čaja, koenzim Q10. Niacinamid i ekstrakti soje takođe su popularni sastojci ovih proizvoda. Takođe, veoma se koristi glicil-L-histidil-L-lizin-Cu²⁺, tripeptid-bakar kompleks (GHK-Cu) u nizu vlažećih dermokozmetičkih proizvoda, a smatra se efikasnim i u zaceljivanju rana. U kulturi fibroblasta ovaj kompleks dovodio je do porasta sinteze kolagena i sulfat-proteoglikana, a takođe i do porasta matriksne metaloproteinaze-2 (MMP-2) i inhibitora tkivnih MMP-aza (TIMP-1 i TIMP-2), što dovodi do remodelovanja derma. Preliminarna istraživanje ukazuju da ovaj agens ima određeni *anti-age* efekat (5).

Metode za procenu vlažnosti kože

Postoje mnoge biofizičke metode koje su na raspolaganju za merenje hidratisanosti kože. Merenje TEWL-a kroz humanu kožu je najčešći metod za procenu efikasnosti dermokozmetičkih proizvoda za vlaženje kože, budući da ovaj parametar direktno koreliše sa disfunkcijom kožne barijere. Idealno, TEWL treba da je što niži i to upućuje na zdravu kožu sa očuvanom kožnom barijerom. Dermokozmetički proizvodi treba da smanje TEWL. S druge strane, standardne metode za merenje stepena vlage u koži uglavnom su bazirane na električnim karakteristikama kože kao što su provodljivost i kapacitet, koje se menjaju sa sadržajem vode u koži (12, 13).

Zaključak

Mehanizmi održavanja vlažnosti kože su kompleksni. Bolje razumevanje regulacije procesa vlaženja od značaja je za razvoj efikasnih dermokozmetičkih proizvoda namenjenih tretmanu i zdrave i obolele kože koju prati simptom suve kože. Eksperimentalne studije na kulturama keratinocita verovatno će nadalje doprinositi rasvetljavanju mehanizama hidratacije nižih slojeva epiderma. Ovlaživači su, uistinu, važna komponenta svakodnevne nege kože. Oni štite kožu stimulišući njena barijerna svojstva. Na taj način kožu štite od različitih noksi iz okruženja i usporavaju njen starenje.

Literatura

1. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 75-82.
2. Lodén M, von Scheele J, Michelson S. [The influence of a humectant-rich mixture on normal skin barrier function and on once- and twice-daily treatment of foot xerosis. A prospective, randomized, evaluator-blind, bilateral and untreated-control study.](#) *Skin Res Technol.* 2013 Mar 22. doi: 10.1111/srt.12066.
3. Harding CR, Aho S, Bosko CA. [Filaggrin - revisited.](#) *Int J Cosmet Sci.* 2013 Mar 21. doi: 10.1111/ics.12049.
4. Moncrieff G, Cork M, Lawton S, Kokiet S, Daly C, Clark C. [Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement.](#) *Clin Exp Dermatol.* 2013 Apr; 38(3):231-8; quiz 238. doi: 10.1111/ced.12104.
5. Baumann L. Kozmetička dermatologija: načela i praksa. Prvo izdanje na hrvatskom jeziku, Interpreta usluge d.o.o, Zagreb 2011.

6. Iwai I, Han H, den Hollander L, Svensson S, Ofverstedt LG, Anwar J, Brewer J, Bloksgaard M, Laloeuf A, Nosek D, Masich S, Bagatolli LA, Skoglund U, Norlén L. [The human skin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety.](#) J Invest Dermatol. 2012; 132(9):2215-2225.
7. Schweiger D, Baufeld C, Drescher P, Oltrogge B, Höpfner S, Mess A, Lüttke J, Rippke F, Filbry A, Max H. [Efficacy of a New Tonic Containing Urea, Lactate, Polidocanol, and Glycyrrhiza inflata Root Extract in the Treatment of a Dry, Itchy, and Subclinically Inflamed Scalp.](#) Skin Pharmacol Physiol. 2013; 26(2):108-118.
8. Tam CC, Elston DM. Allergic contact dermatitis caused by white petrolatum on damaged skin. Dermatitis. 2006; 17: 201-203.
9. Harris I, Hoppe U. Lanolins. U: Loden M, Maibach H, eds. Dry Skin and Moisturizers. Boca Raton, CRC Press, 2000, p. 259.
10. Bayles B, Usatine R. [Evening primrose oil.](#) Am Fam Physician. 2009; 80(12):1405-1408.
11. de la Puerta R, Martínez Domínguez ME, Ruiz-Gutiérrez V, et al. Effects of virgin olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitrergic neurotransmission. Life Sci 2001; 69: 1213-1222
12. Byrne AJ. Bioengineering and subjective approaches to the clinical evaluation of dry skin. Int J Cosmet Sci 2010; 32: 410-421.
13. Jeong CB, Han JY, Cho JC, Suh KD, Nam G. [Analysis of electrical property changes of skin by oil-in-water emulsion components.](#) Int J Cosmet Sci. 2013 Apr 27. doi: 10.1111/ics.12059.
14. Orth D, Appa Y. Glycerine: a natural ingredient for moisturizing skin. U: Loden M, Maibach H, eds. Dry Skin and Moisturizers. Boca Raton, CRC Press, 2000, p. 259.

Dry skin as a condition and a symptom: the role of dermocosmetic preparations

Snežana Savić, Milica Lukić, Gordana Vuleta

Department of pharmaceutical technology and cosmetology
University of Belgrade-Faculty of Pharmacy

Summary

Water is absolutely essential for the normal functioning of the skin and especially its outer layer, the stratum corneum (SC). Loss of water from the skin must be carefully regulated, a function dependent on the complex nature of the SC. The retention of water in the SC is dependent on two major components: 1) the presence of natural hygroscopic agents within the corneocytes (collectively referred to as natural moisturizing factor) and 2) the SC intercellular lipids (physiological lipids) orderly arranged to form a barrier to transepidermal water loss (TEWL). The water content of the SC is necessary for proper SC maturation and skin desquamation. In that sense, the use of dermocosmetic products for skin hydration of an optimal composition has the great meaning. The ingredients of these formulations reach their effect by the different manners. The occlusives cover the SC and reduce the TEWL; humectants attract the water from the atmosphere and lower epidermal layers and hydrate the skin, and emollients make it softer and smoother. Combining these three effects dermocosmetic products for skin moisturization realize their effect and use in the treatment of healthy skin with dryness signs, but also for diseased skin with the skin dryness as dominant symptom. To suggest an adequate product for determined skin type, the pharmacist has to know specific categories of ingredients in dermocosmetic products for skin hydration as well as their composition dependent effect.

Ključne reči: corneocytes, natural moisturizing factor, intercellular lipid matrix, occlusives, humectants, emollients

Hronična venska bolest

Činara Ilijas^{*}

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd

korespondencija*: Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, Koste Todorovića br.8. 11000 Beograd e-mail: ilija.s.cinara@gmail.com, Fax 381 11 3065177, Office 3813615783

Kratak sadržaj

Hronična venska bolest se kao crvena nit provlači kroz istoriju medicine od samih početaka. Danas, usled zastupljenosti, njena je aktuelnost veća nego ikad. Bilo da se prezentira u vidu posttrombotskog sindroma, dermatofleboskleroze ili venskih ulkusa, njena je prisutnost upadljiva bez obzira na rasu, podneblje ili dob! U osnovi bolesti leži sklonost ka trombozi ali i progresivna slabost vena i ima dve posledice: slabost zalistaka i/ili venska opstrukcija. Tako nastaje dugotrajni refluks koji vodi ka progresivnom oštećenju mikrocirkulacije! Kliničke stadijume proizašle iz ove patofiziološke matrice precizno definiše CEAP klasifikacija. Dijagnostika započinje najjednostavnijim, a po potrebi upošljava sofisticirane metode (intravenski ultrazvuk, NMR venografija, MSCT i dr.) Ipak, kao zlatni standard nameće se kolor dupleks sken, usled pristupačnosti ali i velike specifičnosti i senzitivnosti. Lečenje predstavlja niz mera i postupaka u zavisnosti od stadijuma bolesti: lokalna toaleta rane, kompresivna terapija, sklerozacija, medikamentozni tretman, hirurški zahvat i endovaskularni tretman! Najveće unapređenje lečenja doneo je Vodič za lečenje akutne i hronične venske bolesti, nedavno ustrojen i u nas.

Ključne reči: Hronična venska insuficijencija, CEAP klasifikacija, kolor duplex scan, venska ulceracija, kompresivna terapija.

Uvod

Po svojoj učestalosti bolesti vena se nameću i nesumnjivo su među najmasovnijim oboljenima danas. Ne postoji podneblje, rasna grupa ili uzrast koje je ova bolest poštedela. Za razliku od arterijske bolesti, ženska populacija je izloženija(1)! Po svojoj prirodi, bolesti vena mogu imati akutni ili hronični tok. Akutni oblik se manifestuje kao površinski tromboflebitis, tromboza dubokih vena sa mogućom plućnom embolijom kao komplikacijom. Otuda naziv tromboembolizam nije redak u literaturi. **Hronična venska bolest** ima više uzroka ali se klinički prezentira kao posttrombotski sindrom, dermatofleboskleroza i venski ulkusi. Očigledno je da se radi o jednoj bolesti, gde njen hronični tok može biti dopunjena epizodama akutizacije bolesti (2). Nesumnjiv je njen veliki sociomedicinski značaj!

U osnovi bolesti leži sklonost ka nastanku tromboza i postepenom ali progresivnom popuštanju venskog sistema. Ova disfunkcija ima dva lica: slabost zalistaka i venska opstrukcija (nekada istovremeno). Rezultat je retrogradni tok krvi, dugotrajni refluks koji vodi ka progresivnom oštećenju mikrocirkulacije (3). Rizik ispoljavanja povećava primarno oboljenje venskog suda ili valvula, stanja zastoja u venskoj drenaži i izmenjen sastav krvi. Zastoj u venskoj drenaži može imati akutne i hronične manifestacije. Ipak ponekad mogu proći nezapaženo ili jedva primetno sa varljivim simptomima. Naprotiv, komplikacije su ozbiljne, čak smrtonosne (plućni embolizam) a u lakšem slučaju ostavljaju invaliditet(4)!

Put do dijagnoze vodi od najnedostavnijih (anamneza i fizikalni pregled) do sofisticiranih pretraga (ultrazvuk uz primenu doppler tehnologije, NMR venografija, intravaskularni ultrazvuk i drugo)(5,6).

Predohrana venskih oboljenja je nemoguća bez celog niza postupaka: izbegavanja statičkih opterećenja, graduisane kompresije i lekova (antikoagulansi, venotonici, antiinflamatori agensi i drugo)(4). Lečenje pak pored navedenih mera za prevenciju uključuje i primenu sklerozantne, medikamentozne i hirurške terapije (7).

Radi shvatanja ovog kompleksnog problema potrebno je osnovno poznavanje anatomske karakteristike vena: nameće se jednostavna podela na duboke i površinske vene, kao i one koje ih povezuju-komunikantne (ponekad idu kroz fasciju otuda naziv perforantne). Kretanje krvi je određeno drugačijim činiocima nego u arterijskom sistemu: tok venske krvi je nasuprot dejstvu teže, pomognut «venskom pumpom» (kontrakcijom mišić istiskuje krv ka srcu a zalisci sprečavaju stagniranje koje podstiče gravitaciju) i «perifernom pumpom» (negativan intratoraklani pritisak usisava krv). Smer krvi određuju zalisci i kretanje je manje u skladu sa srčanom akcijom, više sa kretanjem i respiracijom (4).

Hronična venska bolest

Dugotrajno i progresivno povišenje venskog pritiska vodi do patoloških stanja usled čega nastaje zastoj, inflamacija i trofičke promene. One prožimaju kožu, potkožu i subfascijalno tkivo. Manifestuje se u širokom rasponu od jedva vidljivih varikoziteta do venskih ulceracija! Ponekad je inicijacija ovog procesa vezana za trombozu. Kruna ovog nepovoljnog sleda događaja jeste venska razjedina- *ulcus cruris!* Definicija HVI insistira na hronicitetu bolesti venskog sistema gde razvoj zastoja u venskoj drenaži vodi do lipodermatoskleroze i/ili ulceracija. Mora se ipak praviti razlika između primarne HVI (gde se radi o degeneraciji pre svega zalistaka površnog venskog sistema, što vodi u refluks) i sekundarne HVI (posledica tromboze u smislu hronične inflamacije koja deformiše vene i dovodi do kombinacije refluksa i opstrukcije) (8)!

Glavni kriterijum za klasifikovanje HVI jeste težina kliničke slike. Aktuelna klasifikacija ustanovljena je 1995. (Porter i sar.) i nosi naziv **CEAP**. U stvari, radi se o akronimu: **C**linic,**E**tiology, **A**natomy, **P**athology(7). (Tabela I)

Tabela I CEAP klasifikacija hronične venske insuficijencije

| Klasa | Definicija |
|-------|--|
| C | Klinički znaci (stepen 0–6): („A” za asimptomatski i „S” za simptomatski) |
| | 0 Nema vidljivih ili palpabilnih znakova za hroničnu vensku bolest |
| | 1 Teleangiekzije ili retikularne vene |
| | 2 Varikozne vene |
| | 3 Edem |
| | 4 Kožne promene zbog HVI (hiperpigmentacija, lipodermatoskleroz) |
| | 5 Kožne promene + izlečeni venski ulkus |
| | 6 Kožne promene + aktivni venski ulkus |
| E | Etiološka klasifikacija: kongenitalna, primarna i sekundarna |
| A | Anatomska distribucija: superficijalna, duboka, perforatorska: a – samostalna ili c – kombinovana |
| P | Patofiziološki poremaćaji: refluks ili opstrukcija: a – samostalno ili c – kombinovano |

Epidemiologija: 1-2% zapadne civilizacije ima HVI. Prevalenca varikoziteta je oko 20%, a uz napredovale promene ima 5% (kožne promene ili ulceracije). Aktivni

ulkusi su prisutni kod 0,5% a sanirani u 0,6-1,4% odraslih (3-5). Lečenje iznosi oko 2,5% zdravstvenog budžeta zapadnih zemalja(1)!

Etiopatologija: HVI odslikava napredovanje popuštanja venskog sistema slabosću zalistaka i/ili venskom opstrukcijom i rezultuje venskim refluksom i posledičnim promenama na nivou mikrocirkulacije! U samom venskom zidu inflamacija je samo jedan od događaja koji vodi do poremećaja mikrocirkulacije kože uz poremećaj trofike, koji rezultuje dermatosklerozom uz karakterističnu hiperpigmentaciju i najposle venskim ulkusima. Primarna HVI posledica je degeneracije zalistaka i zida vene obično na površinskim venama. Sekundarna HVI u vidu insuficijencije i/ili destrukcije valvula i zadebljanja zida vena, nakon tromboze, što vodi ka slabosti ili opstrukciji dubokog venskog sistema (9).

Klinika: Bolesnici imaju često nespecifične tegobe: zamor, duboki bol u mišićima lista, trnjenje, nadutost, mravinjanje, svrab, venske kaudikacije. Ponekad se akcentuju veće tegobe po statičkom opterećenju ili tokom menstrualnog ciklusa. Bitno je trajanje tegoba i njihova postupna progresija! Već inspekcijom može se ustanoviti cela paleta promena u sklopu HVI: varixi, edem, prebojenost kože, corona phlebectatica, ulkus, lipodermatoskleroza. Ulcus cruris je razjedina potkoljenice koja traje duže od šest nedelja. Najčešće je venske etiologije (75-80%): **Ulcus venosum cruris**. Ipak mogu biti i arterijske, limfatične, reumatske, neoplastične ili mešovite etiologije. Venski ulkusi su najčešće na medijalnoj strani distalnog dela potkoljenice oko maleolusa. Posledica su promena na površnom, komunikantnom i dubokom venskom sistemu u sklopu HVI (8).

Dijagnoza: incijalno sumnja se može javiti već pri uzimanju anamnestičkih podataka. Iako su tegobe nespecifične, ako ih je više i imaju hronicitet i progresiju, mogu biti uvod u opsežnija ispitivanja. Pominjanje ranijih epizoda tromboze površinskih ili duboko položenih vena vrlo je indikativno! Posebnu težinu nosi podatak o recidivima tromboze. Prilikom pregleda treba obratiti i pažnju na arterijski sistem! Pored utvrđivanja dijagnoze HVI, nužno je odrediti i stadijum prema CEAP klasifikaciji. Na raspolaganju stoje neinvazivne i invazivne metode. Pristupačna metoda je CDS (kolor duplex sken), koja je zbog visoke specifičnosti i senzitivnosti postala zlatni standard. Ona je potisnula u drugi plan nekad aktuelne metode (pletizmografija, merenje venskog pritiska, flebografija i sl.). U nekim situacijama, npr. usled nejasnoća proksimalne progresije tromboze dubokih vena, mogu se primeniti CT, MSCT, NMR čak i NMR venografija. Intravaskularni ultrazvučni pregled rezervisan je za posebna stanja (okluzija/stenoza izlaznog venskog trakta (5,6).

Lečenje HVI u dobroj meri određuje oblik bolesti, imajući u vidu posttrombotski oblik, varikse, lipodermatosklerozu ili ulceraciju. Ono nudi lokalnu aseptičnu toaletu rane, kompresivnu terapiju, sklerozaciju vena, medikamentozni tretman, hirurški zahvat, endovaskularni tretman i fizikalno lečenje(8).

Najveći izazov u lečenju HVI jesu venske ulceracije. S obzirom na pojedine faze evolucije bolesti (eksudativna, granulaciona i epitelizacija), **lokalna toaleta** mora biti adekvatna u trenutku lečenja! U toku eksudativnog dela ciklusa primenjuje se debridman: hemijski (preparati Srebra, Ca Alginat i sl.) ili enzimski (Kolagenaza, Tripsin i sl.). U granulacionoj fazi koristi se hidrokoloidni zavoj, koji prevenira sušenje rane (nedelju dana). Radi se o posebnim kompresama od hidrokoloidnog upijača, koje su porozne za vazduh ali ne i tečnost, te stabilizuju ranu, smanjuju bol i štite od infekcije! Lečenje može usložiti prisustvo bakterija, koje iziskuje antibiotski tretman. Neretko postoje i znaci celulitisa okolne kože. Zanimljivo je da infekcija ne zaustavlja epitelizaciju, kao sledeću fazu! Ipak mnogi preporučuju antibiotike samo kada je prisutan i celulitis. U toku epitelizacije primenjuje se tanka poliuretanska membrana. Ožiljak nakon zarastanja uglavnom nije prenaglašen. Ponekad je tok bolesti komplikovan nekrozom, te se koristi amorfni gel, koji omekšava tkivo i absorbuje detritus (9,10).

Najstariji terpijski zahvat (Hipokrat), koji se primenjuje i danas, jeste **kompresivna terapija**. Ideja ovog lečenja jeste smanjenje otoka, potpomaganje venske pumpe koja je oslabljena, smanjenje venske staze i poboljšanja trofike tkiva. Graduisana kompresivna bandaža se postiže primenom elastičnih čarapa ili elastičnih zavoja. Graduisanost je karakteristika koja govori da je obezbeden adekvatan pritisak po kvadratnom cm! Unapređenjem materijala, dobijene su elastične čarape koje su graduisane i dostupne u više stepeni kompresije. Graduisane elastične čarape ili elastični zavoj (pritisak 20-35 mmHg/cm²) smanjuju tegobe HVI i mogu dovesti do sanacije venskih ulceracija! Pored elastičnih čarapa i zavoja, eventualnu primenu nalazi intermitentna pneumatska kompresija. Kompresivni zavoji mogu biti neelastični i elastični. Ovi potonji su lakši za primenu (short, medium i long stretch) i različite su rastegljivosti. Za razliku od zavoja, čarapa ne zahteva posebnu edukaciju i stoga je najrasprostranjenija metoda! Od velike je važnosti činjenica da se nošenje elastičnih čarapa (30-40 mmHg/cm²) mora nastaviti i nakon sanacije ulkusa, jer su razlozi nastanka trajni (11,12)!

Medikamentozni tretman HVI nezaobilazan je deo lečenja. Nema konsenzusa kada on treba da počne. Većina autora sugerise već rane faze, ali istina je da on započinje javljanjem bolesnika, kada je početna faza već prošlost! Terapija podrazumeva agense koji deluju na venski sistem u literaturi pod nazivom «venetonici», jasno aludirajući na njihov pozitivan efekt. U praksi se radi o heterogenoj kategoriji lekova: flavonoidi, diosmini, rutinii, ekstrakti ruskusa, ginko biloba, kalcijum dobesilat i drugo. Ipak najrasprostranjenija je primena prečišćenih i mikronizovanih flavonoida! Noviji stavovi koji akcentuju inflamaciju, preporučuju i Pentoxyfillin, lek koji se ranije davao u druge svrhe. Primena antibiotika (kod celulitisa) i diureтика je strogo restriktivna(13,14,15)!

Sklerozantna terapija datira od 20-tih godina prošlog veka. I.V. se aplikuju agensi koji obliterišu patološki izmenjene vene. Proces prati istovremeni tretman kompresivnom bandažom. Ovim postupkom se leče: teleangiektažije, manji varikoziteti, recidivi variksa nakon operacije. Unapređenjem sredstava («foam») mogu se sklerotizovati i veći venski segmenti, mada su oni podložniji drugim metodama. Uvek postoji latentna opasnost širenja tromboze u duboki venski sistem i komplikacija (mikroembolizacija pluća!). Stoga se često ograničavaju količine agensa koji se aplikuje, i izbegavaju vene koje direktno komuniciraju sa dubokim venskim sistemom! Ipak, neretko prisutni su recidivi nakon ove vrste lečenja. Zato se ovi zahvati primenju kod manjih varikoziteta, optimalno nakon operacije kao adjuvantna metoda(7).

Hirurško lečenje HVI, usmereno je na sam patogenetski uzročnik bolesti i zavisi od stadijuma u kome se proces nalazi! Operativno lečenje zbrinjava sva tri segmenta venskog sistema: površni, duboki i komunikantni. Početni oblici bolesti, koja se manifestuje teleangiektažama, mogu se zbrinuti laserskom terapijom. Tretiraju se teleangiekatične vene (promera od 0,5-3 mm) ili mreže, uz prilagođavanje vrste lasera i njegove talasne dužine. Kako bi se sprečile opekatine na koži ona se mora rashladiti. Vene većeg promera od navedenih gde je glavno stablo vene Safene magne (**VSM**) očuvano mogu se lečiti flebektomijama. One se mogu raditi ambulantno u uslovima lokalne anestezije. Mogu biti i dopuna ranije operacije gde je odstranjena VSM. Međutim kada popusti ušće VSM na mestu gde se uliva u duboku venu (vena Femoralis), potrebno je uraditi hiruršku proceduru odstranjenja VSM. Kako bi se sprečili recidivi neophodno je podvezati pritoke VSM na mestu njenog ušća u d. venski sistem («crossoverom»). Stablo VSM se odstranjuje posebnim instrumentom, koji se poput sajle plasira intraluminalno celom dužinom vene i potom jednostavno odstrani (ekstirpira povlačenjem instrumenta). Ista metoda se može primeniti i na sliv vene Safene parve (VSP)(7,16,17)!

Endovenски tretman: unapređenjem tehnologije operativna procedura se može učiniti uz pomoć lasera, **radiofrekventne termoablacije** a kao poslednju inovaciju i **ablacije vodenom parom**. Način primene je veoma sličan u sva tri slučaja: Navođenje ultrazvukom omogućava primenu specijalne «**tumiscentne**» anestezije u predeo oko VSM. Tako se postiže ne samo lokalno anesteziranje već i izolacija polja dejstva od kože, koja bi u protivnom bila opečena. Potom se u predelu kolena, opet uz pomoć ultrazvuka, plasira sonda u VSM koja na vrhu ima emiter energije (laserska ili radiofrekventna sonda) ili vodene pare. Tako dolazi do denaturacije proteina u sastavu zida vene, koja se jednostavno obliteriše a kasnije pretvoriti u fibroznu traku. U žargonu se kaže da laser venu kuva, radiofrekventna ablacija prži, a «steam ablacija» stvara oparotine! Upravo zbog termičkog efekta i na okolinu vene, ove metode se primenju samo na natkoleni segment, kako se koža potkolenice ne bi izložila opisanom dejstvu (18,19,20)!

Posebno poglavlje jeste hirurgija komunikantnih vena (perforantne vene), čija slabost leži u osnovi nastanka venskih ulkusa. Prve hirurške metode podvezivanja komunikantnih vena, više su od istorijskog značaja, imajući u vidu njihovu mutilantnost. Međutim, dalji napredak doveo je do nastanka tkz. «**subfascijalne discizije**», gde se rezom van regije ulceracije, pristupalo specijalnim instrumentom. On se plasira ispod fascije i njime se destruiraju komunikantne vena. Kako bi se sprečilo krvarenje, plasira se kompresivna bandaža. Sličan princip je kasnije primenjen uz korišćenje laparaskopskih instrumenata: subfascilajna endoskopska discizija perforatora («**SEPS**»). Poslednja reč tehnike-radiofrekventna ablacija se od nedavno primenjuje i na ovom planu (7,21)!

HVI dubokog venskog sistema se manifestuje refluksom kao posledicom slabosti vena ili opstrukcijom. Većina operacija osmišljenih do sada bavi se rekonstrukcijom opstruiranog segmenta (**Palmina operacija** tkz «crosspubical bypass», **safeno-poplitealna anastomoza, femoro/ilio-kavalni bajpas, rekonstrukcija šuplje vene...**). Antirefluksne operacije su usmerene na popravljanje funkcije venskih zalistaka (**valvuloplastika, transpozicija segmenata vene sa zdravom valvulom i ugradnja veštačkih zalistaka**)(22,23,24),.

Međutim, s razvojem dijagnostike, pre svega intravenskog ultrazvuka, uočeno je značajno prisustvo promena na bedrenim venama, tkz. venski izlazni trakt-VIT («venous outflow tract»). Njegovim **endovaskularnim tretmanom** (dilatacija i implantacija stenta) dolazi do povlačenja simptoma hronične venske bolesti.

Diskusija

Široka paleta manifestacije HVI diktira različite pristupe lečenja pojedinih oblika bolesti. Od blažih formi bolest progredira ka težim: teleangiekzije, varikoziteti, slabost ušća vene safene, slabost komunikantnih vena, insuficijencija ili opstrukcija dubokog venskog sliva i najzad venski ulkusi! Tako se sa stadijumom bolesti menja i način lečenja: od jednostavnih ide se ka naprednjijim procedurama. Ipak, treba biti racionalan u postavljanju indikacija za lečenje. VSM predstavlja najdužu venu u ljudskom organizmu i najoptimalniji prirodni materijal za premoštavanje arterija. Preuranjeno odstranjivanje može bolesnika u kasnijem životu ostaviti bez dragocenog autolognog grafta. Stoga se ona odstranjuje samo ako je njen ušće insuficijentno, odnosno stablo većim svojim delom oštećeno oboljenjem!

S obzirom da je uočena veća zastupljenost opstrukcije VITa (bedrene vene), nego što se ranije mislilo, moguće da će doći do revizije osnovnog shvatanja HVI. Uvreženo je mišljenje da se obstrukcija najčešće javlja u sklopu skromne rekanalizacije posle TDV, ipak kompresija ilijačne vene je češća nego što se ranije mislilo 1,2. (Raju: 983 bol: -53% neopstruktivne ilijačne venske lezije – NIVL, 40% nakon TDV i 7% kombinovane etiologije).

Klinička slika opstrukcije VITa može biti u vidu bilo kojeg simptoma u vezi sa hroničnom venskom bolesti, od umerenog oticanja i bola do pigmentacije i ulkusa. Ipak, bol je dominantan izraz obstrukcije VIT-a1. Ilijačna vena je glavni izlazni trakt noge i njena opstrukcija daje izraženije simptome nego segmentna blokada. Kombinacija obstrukcije VIT-a i refluxa nagalašava kliničku sliku. Negus sugerise da oticanje i bol potiču od obstrukcije a ulceracije od refluxa zalistaka . Ulceracije su retke kod izolovane obstrukcije(4%) ali češće kada postoji i reflux (30%). Dobri rezultati dilatacije i stenta lezija VITa otvaraju novo poglavje u shvatanju i lečenju HVI(30,31,32,33,34,35)!

Zaključak

Imajući u vidu veliki sociomedicinski značaj HVI, možda najveći korak u unapređenju lečenja postignut je izradom vodiča za lečenje akutnih i hroničnih venskih oboljenja. Na ovaj način je metodološki, jasno dat pregled eitopatogeneze, kliničke slike, dijagnostike i lečenja. Dokument je ne samo edukativan, već i obavezujući. Po stadijumima bolesti date su preporuke za način lečenja. Takođe ne manje važno, decidno je definisana i nadležnost pojedinih specijalnosti u procesu lečenja HVI (Tabela II)! Neophodno je i dalje raditi na razvoju vodiča za lečenje akutnih i hroničnih venskih oboljenja u skladu sa novim saznanjima (7).

Tabela II Nadležnost u lečenju venskih oboljenja. GKB-graduisana kompresivna bandaža, SEPS-subfascijalna endoskopska disekcija perforatora, PTA-perkutana transluminalna angioplastika

| Oboljenje | Terapija | Lekar |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| Varices | GKB, medikamenti, sklerozantna | Opšte medicine, flebolog |
| Insuficijentno safenofemoralno ušće | Crosectomia, Stripping | Opšti, vaskularni hirurg |
| Inkompetentne perforantne vene | Ligatura, SEPS | Opšti, vaskularni hirurg |
| Okluzija (stenoza) iljakofemor. vena | Bypass, PTA/stent | Vaskularni hirurg, interventni radiolog |
| Insuficijencija valvula dubokih vena | Valvuloplastike, interpozicije | Vaskularni hirurg |
| Cellulitis | Lokalni tretman, medikamenti | Dermatolog |
| Dermato(flebo)skleroza | Lokalni tretman, GKB | Dermatolog, fizijatar, flebolog |
| Ulcus venosum | Lokalna, GKB, hirurška | Dermatolog, hirurg, vaskularni hirurg |

Literatura

1. Gallus A. Venous thromboembolism: Incidence and clinical risk factors. In Madden JL, Hume M (ed). Venous thromboembolism. New York 1976:pp 1-22.
2. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2008; 27.
3. Bergan JJ, Schmid-Sconbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. N Engl J Med 2006; 335:488-98.
4. Maksimović Ž: Bolesti vena. Medicinski fakultet, CIBID, Beograd, 1998.
5. Novaković B. Vaskularna dopler ultrasonografija. ed Centar za naučna istraživanja SANU i Univerziteta u Kragujevcu : Prizma. 1999, pp 93–96.
6. Činara I. «Intraoperativna floumetrija», Osnove vaskularne hirurgije i angiologije Maksimović Ž, Davidović L, Kostić D, Cvetković S. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2004. CIBID. Beograd
7. Maksimović Ž, Milić D, Davidović L, Radak Đ, Činara I., Vasić D, Dunić I, Zoranović U, Matić M, Novaković N, Nacionalni konsenzus i vodič u profilaksi, dijagnozi i lečenju venskih oboljenja. RSK za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstva Zdravlja Republike Srbije, 2013. DILS, Beograd
8. Maksimović Ž: Bolesti vena. Medicinski fakultet, CIBID, Beograd, 1998
9. Browse N, Burnard L, Lea Thomas M: Disease of the veins. Pathology, diagnosis and treatment. Edward Arnold, London, 1988.
10. Maksimović Ž, Maksimović M. Local metabolic, pathophysiological and histological changes in venous ulcers. Phlebology, 22 (3), 110-6, 2007.
11. CEN. In: European Prestandard. Medical compression hosiery. European Committee for Standardization. Brussels; 2001: 1–40.
12. Partsch H et al. Evidence based compression therapy: An initiative of the International Union of Phlebology (UIP). Vasa 2004; 34 (63): 3-6.
13. Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous edema, and ulcers. In Głowiczki P, eds. Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum. 3rd ed, Edward Arnold, London, 2009: 357-65
14. Boisseau MR. Pharmacology of venotonic drugs: Current data on the mode of action. Angiology 2000; 52: 71-7.
15. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD001733.
16. Lazar Davidović, Dučan Kostić, Slobodan Lotina, Ilijas Činara. Indikacije sa operativno lečenje akutnog površnog tromboflebitisa. Srpski arhiv celokupnog leka 1990, 118:467-9.
17. Miroslav D. Marković, Slobodan I. Lotina, Lazar B. Davidović, Bojan R. Vojnović, Dušan M. Kostić, Ilijas S. Činara, Slobodan D. Cvetković. Akutni površni tromboflebitis.-Savremena dijagnostika i lečenje-. Srpski arhiv za Cel Leka 1997, 9-10:261-6.
18. Manfrini S, Gasbarro V, Danielsson G, et al. Endovenous management of saphenous vein reflux. J Vasc Surg 2000; 32: 330-42.
19. Merchant RF, DePalma RG, Kabnick LS. Endovascular obliteration of saphenous reflux: a multicenter study. J Vasc Surg 2002; 35: 1190-6.
20. American venous forum, Handbook of venous disorders, Third edition, ed. by Peter Głowicki 2009. Radiofrequency treatment of the incompetent saphenous vein. Page 409-17.

21. Honesto Poblete, MDa,* Steven Elias, MDa, Venous Ulcers: New Options in Treatment: Minimally Invasive Vein Surgery, Journal of the American College of Certified Wound Specialists (2009) 1, 12–19
22. Palma E, Esperon R. The saphenous–femoral venous crossover graft of Palma E, Esperon R. Vein transplants and grafts in the surgical treatment of postphlebitic syndrome. J Cardiovasc Surg 1960; 1:94).
23. Kistner R, Kistner's technique of venous valvular repair from Kistner R. Surgical repair of a venous valve. Straub Clin Proc 1968; 34:41
24. Teebken OE, Puschmann C, Aper T, Haverich A, Mertsching H: Tissue-engineered bioprosthetic venous valve: A long-term study in sheep. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25(4):305–312.
25. Neglén P, Hollis KC, Raju S. Combined saphenous ablation and iliac stent placement for complex severe chronic venous disease. J Vasc Surg. 2006;44:828-833.
26. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limbdeep vein thrombosis:a one –six years follow-up: J Vasc Surg 1995;21:307-13
27. Negus D, Fletcher EW, Cockett FB, Thomas ML. Compression and band formation at the mouth of the left common iliac vein. Br J Surg. 1968;55:369-374.
28. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. The site of residual abnormalities in the leg veins in long-term follow-up after deep vein thrombosis and their relationship to the development of the post-thrombosis syndrome. Int Angiol. 1996;15:14-19.
29. Nicolaides AN, Hussein MK, Szendro G, et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements.J Vasc Surg. 1993;17:414-419.
30. Nicolaides AN, Sumner DS. Investigations of Patients with Deep Vein Thrombosis and Chronic Venous Insufficiency. Los Angeles, CA: Med-Orion Publishing; 1991.

Chronic venous insufficiency

Ilijas Činara*

Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Centre of Serbia,
Koste Todorovića Street No8. 11000 Belgrade

Correspondence*: Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Centre of Serbia, Koste Todorovića Street No8. 11000 Belgrade
e-mail: ilija.s.cinara@gmail.com, Fax 381 11 3065177, Office 3813615783

Summary

Chronic venous disease follows like a red line through the medicine history from the very beginning. Today it is actual more then ever. Different kind of clinical presentations like postthrombotic sy, dermatophlebosclerosis and venous ulcer, are present no matter the race, environment and gender! Basically the cause of disease is thrombosis tendency, and progressive venous insufficiency. The result are valve insufficiency and/or venous obstruction. Outcome is a chronic reflux leading to progressive microcirculation damage! This pathophysiological model is well defined by CEAP classification. Diagnostic process starts with simple and occasionally use sophisticated tools (intravenous ultrasound, NMR venography, MSCT etc.). Nevertheless, color Doppler scan is considered a gold standard, due to its availability and good specificity and sensitivity. Disease treatment measures are adjusted by actual stage: local wound care, compressive therapy, sclerosation, medicaments, surgical and endovascular procedures! The most important improvement is achieved with publication of Treatment Guidelines for acute and chronic venous disease.

Key words: Chronic venous insufficiency, CEAP classification, Color duplex scan, venous ulcer, compressive therapy.

Lekovi u prevenciji i terapiji venskog tromboembolizma

Maja Tomić*, Radica Stepanović-Petrović

Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
Vojvode Stepe 450. P. Fah 146, 11221 Beograd

* Autor za korespondenciju: majat@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Venski tromboembolizam (VTE) je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kod nas i u svetu. U prevenciji i terapiji VTE koriste se antitrombotski lekovi i nefarmakološke mere. Okosnicu farmakološke prevencije i terapije VTE čine antikoagulansi. Parenteralni antikoagulansi (heparin, niskomolekularni heparini, fondaparinuks) daju se za brzu antikoagulaciju u akutnom VTE, kao i za prevenciju VTE (npr. kod visokorizičnih hirurških pacijenata ili kod trudnica). Oralni antikoagulansi (varfarin, acenokumarol) daju se u terapiji akutne VTE, kao i u dugotrajnoj prevenciji VTE, gde zauzimaju centralno mesto. Za prevenciju VTE kod pacijenata nakon zamene kuka/kolena mogu se koristiti novi oralni antikoagulansi – dabigatran i rivaroksaban. Primena fibrinolitika ograničena je na teške slučajeve VTE. Antiagregacioni lekovi imaju skromnu efikasnost i generalno se ne preporučuju za prevenciju VTE. U novijim kliničkim studijama (WARFASA i ASPIRE) pokazano je da aspirin može biti koristan u prevenciji rekurentne VTE, kao i prevenciji ukupnih (arterijskih i venskih) trombotičnih događaja, u pacijenata koji su završili antikoagulantnu terapiju prve epizode VTE. Ostaje da se vidi da li će rezultati ovih studija značajno promeniti preporuke i kliničku praksu u pogledu primene aspirina u sekundarnoj prevenciji VTE.

Ključne reči: venski tromboembolizam, antikoagulansi, fibrinolitici, antiagregacioni lekovi

Uvod

Venski tromboembolizam (VTE) je treći po učestalosti uzrok kardiovaskularne smrti, iza akutnog infarkta miokarda i moždanog infarkta (1). U cilju smanjenja rizika od fatalnog ishoda, kao i od hroničnih komplikacija venskog tromboembolizma (post-trombotski sindrom, rekurentni tromboembolizam), tačna dijagnoza bolesti i adekvatna i pravovremena terapija su od presudnog značaja. Pored toga, pošto su faktori rizika za nastanak VTE većinom dobro poznati, izuzetno je važno prepoznati kod osobe povećani rizik i primeniti odgovarajuće profilaktičke (nefarmakološke i/ili farmakološke) mere.

Venski tromboembolizam (VTE)

VTE podrazumeva trombozu dubokih vena (TDV) i plućnu emboliju (PE), kao najčešću i najopasniju komplikaciju TDV. Incidencu VTE na godišnjem nivou iznosi oko 0,1%. Bolest se češće javlja u žena nego u muškaraca (u Srbiji ovaj odnos iznosi 5:2), a učestalost raste sa starošću (iznosi godišnje 1% u osoba starijih od 60 godina i 10% kod veoma starih osoba). Incidencu rekurentne VTE je 3-10% na godišnjem nivou (2, 3).

Tri predisponirajuća faktora za formiranje krvnog ugruška (tromba) u intaktnoj cirkulaciji (Virhovljeva trijada) su: oštećenje zida krvnog suda, smanjenje protoka (staza) krvi i povećana sklonost krvi ka koagulaciji (hiperkoagulabilnost krvi) (1, 2, 4). Kod venske tromboze, dominantni faktori su smanjen venski protok (npr. kod imobilnih pacijenata, u trudnica ili gojaznih) i hiperkoagulabilnost krvi (npr. kod urođenih trombofilija, u trudnoći, kod obolelih od maligniteta, pri primeni estrogena) (1, 3, 5, 6). Stanja sa povećanim rizikom za nastanak venske tromboze prikazana su u Tabeli I.

Tabela I Faktori rizika za nastanak venske tromboze (3, 4)

| Stečeni faktori | Urođeni faktori |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • hirurške intervencije (ortopedске, neurološke i abdominalne) • velika trauma sa multiplim frakturama • centralni venski kateter • malignitet • prethodna VTE • trudnoća i puerperijum • produžena nepokretnost (hospitalizacija) • nošenje gipsa • korišćenje oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije • gojaznost • dugotrajna putovanja • varikozne vene sa flebitisom • godine starosti | <ul style="list-style-type: none"> • urođene trombofilije (deficijencije antitrombina, proteina S ili proteina C; mutacija faktora V; disfibrinogenemija i dr.) |

Usled smanjenja protoka krvi kroz vene, smanjuje se razblaživanje aktiviranih faktora koagulacije i stiču se uslovi za formiranje fibrinske mreže u koju bivaju uhvaćene krvne ćelije (dominantno eritrociti), koji zajedno čine tromb (3, 4). TDV najčešće nastaje u venskim sinusima donjih ekstremiteta (distalne vene), ali može nastati i u natkolenim (proksimalnim) dubokim venama (obično u slučaju traume ili operacije) (4). Znaci i simptomi TDV (osećaj težine i napetosti u zahvaćenoj nozi, otok, bol, crvenilo ili cijanoza kože) posledica su opstrukcije vene i inflamacije zida vene i perivaskularnog tkiva. TDV može biti inicijalno asimptomatska, naročito kod potkolene lokalizacije. Kako su znaci i simptomi TDV nespecifični, za postavljanje dijagnoze neophodna su objektivna testiranja (brzi skrining putem laboratorijskog određivanja koncentracije D-dimera u krvi, koji je degradacioni produkt umreženog fibrina; snimanje vene kolor dopler ultrazvukom i druge metode) (2, 3).

Trombi dubokih vena potkolnice retko dovode do PE. Međutim, ukoliko se ne leče antikoagulansima, oni se mogu proširiti u proksimalne vene. Rizik od nastanka PE kod pacijenata sa trombozom proksimalne vene je 50% (4). Deo tromba (embolus) se otkine i nošen krvnom strujom dospeva do plućnih arterija, gde se, zbog smanjenja njihovog promera, zaustavlja i uzrokuje opstrukciju. Simptomi i znaci PE zavise od zahvaćenosti plućnih arterija, i najčešće su to dispnea, tahipneja, bol u grudima, kašalj,

hemoptizija (iskašljavanje krvi) i sinkopa (2, 3). Na žalost, prvi znak PE može da bude letalni ishod, pa se PE i dalje mnogo češće otkriva pri autopsiji, nego za života (2). Zlatni standard u dijagnostici PE je plućna angiografija, ali se mogu koristiti i druge metode (npr. rendgensko snimanje ili kompjuterska tomografija grudnog koša) (2, 3).

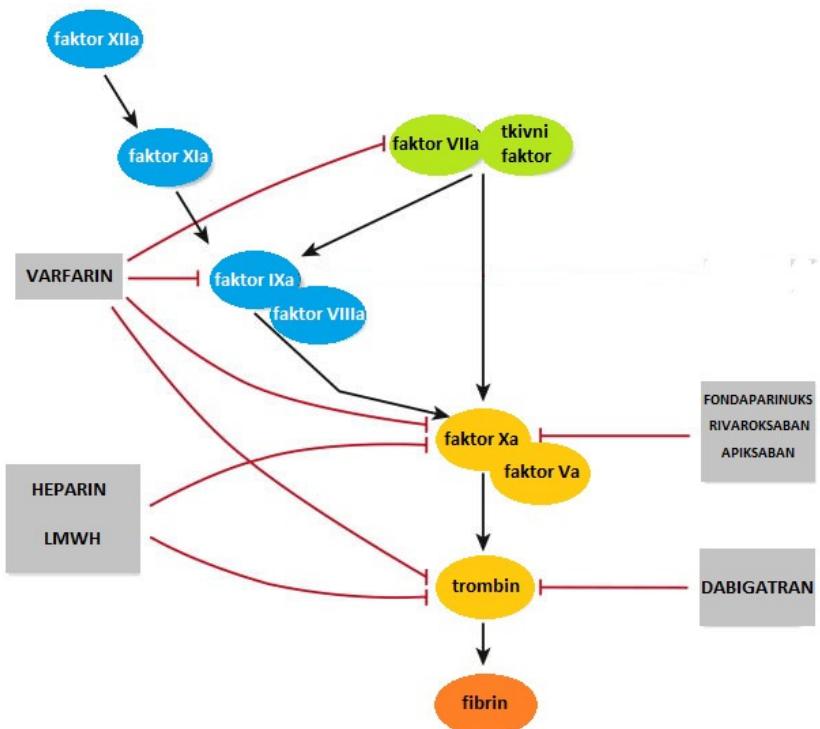
Hronične komplikacije DVT su post-trombotski sindrom (varikozne vene, otok ekstremiteta, dermatitis usled venske staze, venska kaudikacija, venski ulkusi), rekurentna tromboembolija i plućna hipertenzija (2 - 4).

Lekovi u terapiji i prevenciji VTE

Osnovni cilj terapije VTE je smanjenje širenja tromba u akutnoj fazi bolesti i smanjenje rizika od rekurentne VTE u mesecima ili godinama nakon inicijalne epizode (sekundarna prevencija).

Oblik primarne prevencije VTE zavisi od procenjenog rizika. Nefarmakološke mere (podizanje nogu, nošenje čarapa sa graduisanom kompresijom, rano ustajanje iz postelje nakon operacije), preporučuju se svim osobama sa povećanim rizikom od venske tromboze, osim ako su kontraindikovane. Kompresivne čarape kontraindikovane su u svih pacijenata sa insuficijentnom perifernom arterijskom cirkulacijom (2). Farmakološka profilaksa se obično primenjuje u pacijenata kod kojih je rizik od VTE veliki, a to su pacijenti koji se podvrgavaju ortopedskim operacijama donjih ekstremiteta ili drugim operativnim zahvatima, kao i pacijenti hospitalizovani iz drugih razloga koji imaju dodatne faktore rizika za VTE (npr. trombofiliju, gojaznost, malignitet, stariji su od 60 godina) (7).

Budući da se venski trombi dominantno sastoje od eritrocita u fibrinskoj mreži, osnovu prevencije i terapije VTE čine antikoagulansi koji, inhibicijom različitih faktora koagulacione kaskade, sprečavaju formiranje fibrina (Slika 1).



Slika 1. Koagulaciona kaskada sa mestima dejstva antikoagulanlnih lekova (prilagođeno prema Mackman, 2008) (1)

1. Parenteralni antikoagulansi

Prototip ove grupe lekova je (nefrakcionisani) heparin (*Heparin*) (8). Heparin je smeša polisaharida sastavljenih od prosečno 40 molekula monosaharida (9). Preko pentasaharidnog aktivnog mesta, heparin se vezuje za endogeni antikoagulacioni faktor - antitrombin III, čime višestruko potencira njegovu sposobnost da inhibira faktor Xa i trombin (u odnosu 1:1), učesnike poslednje dve reakcije koagulacione kaskade (Slika 1) (9).

U cirkulaciji, heparin se veže i za druge proteine plazme, što smanjuje njegovu raspoloživost za ispoljavanje antikoagulantnog dejstva. Kako koncentracija plazma proteina varira od osobe do osobe, antikoagulantni efekat heparina je nepredvidiv (10). Zato je tokom njegove primene neophodno laboratorijsko praćenje antikoagulantnog dejstva određivanjem aktivnog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Optimalna antikoagulacija postignuta je ako je aPTT 2-3 puta veće od kontrolne vrednosti (9, 11). Pored toga, heparin se nespecifično veže i za endotel krvnih sudova, što za posledicu ima dozno-zavisan klirens (tj. bržu eliminaciju nakon primene manjih,

a sporiju nakon primene većih doza). Nakon supkutane primene, biološka raspoloživost malih doza heparina je varijabilna, ponovo zbog vezivanja za proteine na mestu primene (10).

Heparin se u terapiji VTE daje intravenski, inicijalno injekcijom (obično 5000 i.j.), a zatim se nastavlja kontinuiranom infuzijom (obično brzinom od 18 i.j./kg/h) (7, 11). Zbog intravenske primene i čestog monitoringa pacijent treba da bude hospitalizovan. U profilaksi VTE heparin se daje supkutano (obično 5000 i.j. na 8-12h) (7).

Glavna *neželjena dejstva heparina* su krvarenje, trombocitopenija i osteoporozu (7, 10). Rizik od krvarenja povećan je pri primeni velikih doza heparina, kao i kod paralelne primene drugih antitrombotskih lekova. U slučaju hemoragije, obično je dovoljno obustaviti heparin. Međutim, ako je potrebna brza inhibicija dejstva (kod velikog krvarenja), daje se specifični antidot - protamin sulfat (7). Heparinom indukovana trombocitopenija (HIT) je sistemsko hiperkoagulabilno stanje praćeno padom broja trombocita koje se može javiti pri primeni heparina dužoj od 5 dana (7, 10). Zbog rizika od ozbiljne tromboze, pri pojavi HIT, heparin treba odmah obustaviti i umesto njega primeniti parenteralni antikoagulans iz grupe direktnih inhibitora trombina (argatroban, nije registrovan u našoj zemlji) ili direktnih inhibitora faktora Xa (fondaparinuks) (7, 10, 11). Osteoporozu se može javiti ako se heparin primenjuje duže od mesec dana (10).

Niskomolekularni heparini (eng. Low Molecular Weight Heparins – LMWH): **dalteparin** (*Fragmin®*), **enoksaparin** (*Clexane®*), **nadroparin** (*Fraxiparin®*), **reviparin** (*Clivarin®*) su fragmenti heparina sastavljeni od 15-17 monosaharidnih jedinica (8 - 10). Deluju na isti način kao heparin (Slika 1), s tim što 2-4 puta više inhibiraju faktor Xa od trombina. Zbog kraćih polisaharidnih lanaca oni se u organizmu znatno manje nespecifično vezuju za proteine, što objašnjava nekoliko važnih prednosti LMWH u odnosu na nefrakcionisani heparin: 1) LMWH daju predvidiv terapijski odgovor pa nije potreban monitoring; 2) klirens je nezavisан od doze; 3) imaju bolju bioraspoloživost i duže poluvreme eliminacije posle supkutane primene (daju se 1-2 puta dnevno); 4) bezbedniji su od heparina (manji broj slučajeva trombocitopenije, manji rizik od osteoporoze) (7, 10, 11). Za razliku od heparina, LMWH se mogu koristiti i u kućnim uslovima (2). Zbog svih ovih prednosti, LMWH su u velikoj meri zamenili heparin u prevenciji/terapiji VTE.

Fondaparinuks (*Arixtra®*) je sintetski pentasaharid, koji zapravo predstavlja izolovano aktivno mesto heparina i LMWH (8, 9). Ovaj lek selektivno inhibira koagulacioni faktor Xa, putem potencijacije dejstva antitrombina III (Slika 1) (9).

Zbog brzog delovanja, *parenteralni antikoagulansi koriste se za započinjanje terapije DVT i PE*. Obično se istovremeno uvodi i oralni antikoagulans iz grupe kumarina (varfarin), a primena heparina/LMWH/fondaparinuksa se nastavlja najmanje 5 dana, kako bi varfarin ostvario pun antikoagulantni efekat (9). Parenteralni antikoagulansi (naročito LMWH) primenjuju se i u profilaksi VTE (npr. pre hirurških intervencija kod visokorizičnih pacijenata ili kod trudnica, kod kojih je primena kumarinskih antikoagulanasa kontraindikovana) (7).

2. Oralni antikoagulansi

Kumarinski antikoagulansi (**varfarin – Farin®**, **acenokumarol – Sinkum 4®**) antagonizuju učešće vitamina K u karboksilaciji faktora koagulacije (VII, IX, X i protrombina; Slika 1), koja je završni korak u njihovoј sintezi u jetri (8, 9). Za ispoljavanje punog efekta ovih antikoagulanasa potrebno je najmanje 2-3 dana, jer je potrebno vreme da se degradiraju postojeći faktori koagulacije (7, 9).

Na antikoagulantno dejstvo varfarina utiču brojni faktori: genetske interindividualne razlike u brzini njegovog metabolizma u jetri, hrana bogata vitaminom K, komorbiditeti (naročito bolesti jetre i bubrega), kao i mnogi lekovi (7, 10, 11). Zeleno lisnato povrće sadrži značajne količine vitamina K, pa je neophodno održavati ujednačen svakodnevni unos ovih namirnica ili ih ne koristiti u ishrani. Varfarin stupa u klinički značajne (neretko životno ugrožavajuće) interakcije sa velikim brojem lekova jer ima malu terapijsku širinu, a u visokom stepenu (99%) se vezuje za proteine plazme i uglavnom se metaboliše putem mikrozomalnih enzima jetre. Povećan rizik od hemoragije javlja se prilikom paralelne primene varfarina sa antiagregacionim (aspirin, klopidogrel) i antikoagulantnim lekovima, antiaritmnicima (amiodaron, propafenon), hipolipemicima (fibrati, statini), antibioticima širokog spektra (zbog eliminacije bakterija crevne flore koje proizvode vitamin K), nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, azolnim antimikoticima i mnogim drugim lekovima (7, 9).

Iz svih ovih razloga tokom primene varfarina je neophodan monitoring. Za procenu antikoagulantnog dejstva varfarina koristi se protrombinsko vreme, odnosno iz njega izведен parametar - internacionalni normalizovani odnos (eng. *International Normalized Ratio, INR*). U terapiji prve epizode VTE INR treba da je oko 2,5 (između 2,0 i 3,0), a kod rekurentne VTE kod pacijenata koji već primaju antikoagulantnu terapiju oko 3,5 (između 3,0 i 4,0). U početku primene varfarina, INR se određuje svakodnevno ili svakog drugog dana, a zatim u dužim intervalima, najčešće jednom u 2-3 nedelje (7, 10). Inicijalna doza varfarina je 5-10 mg prvog dana, a doze održavanja podešavaju se prema vrednosti INR-a i kreću se u rasponu 3-9 mg/dan. Varfarin treba da se uzima svakoga dana u isto vreme (7).

Glavno **neželjeno dejstvo varfarina** je krvarenje. U slučaju krvarenja potrebno je obustaviti varfarin i dati pacijentu vitamin K (fitomenadion) oralno ili intravenski, a u slučaju velikog krvarenja i faktore koagulacije (VII, IX, X i trombin) (7).

Varfarin je teratogen i ne bi trebalo da se primenjuje u prvom trimestru trudnoće (2, 7).

Varfarin se, uz parenteralne antikoagulanse, koristi *u terapiji akutne VTE*. Uvodi se najčešće istovemeno sa parenteralnim antikoagulansima i nakon uspostavljanja stabilnog ciljnog INR-a (u dva uzastopna testiranja), terapija se nastavlja samo varfarinom. Preporučena dužina primene varfarina (*u terapiji/sekundarnoj prevenciji VTE*) je: 6 nedelja, kod izolovane DVT potkolene vene; 3 meseca kod VTE izazvane operacijom ili drugim prolaznim faktorom rizika (npr. primenom oralnih kontraceptiva, trudnoćom, nošenjem gipsa) i duže od 3 meseca kod neprovocirane DVT proksimalne vene ili PE (u pacijenata sa trombofilijom antikoagulans se primenjuje godinama pa i doživotno) (2, 7).

Acenokumarol je po svemu sličan varfarinu (7).

Novi oralni antikoagulansi su po mehanizmu dejstva direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban- *Xarelto®*, apiksaban) ili direktni inhibitori trombina (dabigatran eteksilat - *Pradaxa®*) (Slika 1) (8). Glavne prednosti ovih lekova u odnosu na kumarinske antikoagulanse su: brz početak dejstva (nakon 2-3 h) i predvidiv antikoagulantni efekat, pa tokom primene nije potreban monitoring. Ovi lekovi indikovani su za *prevenciju VTE u pacijenata nakon ugradnje veštačkog kuka ili kolena*. U kliničkim studijama pokazali su komparabilnu efikasnost sa varfarinom u prevenciji VTE, pa predstavljaju obećavajuću alternativu varfarinu. Najčešće **neželjeno dejstvo** novih oralnih antikoagulansasa je hemoragija, pa je tokom primene potrebno praćenje znakova krvarenja/anemije kod pacijenta (7, 9).

3. Fibrinolitici

Fibrinolici (streptokinaza - Streptase®, alteplaza - Actilyse®) su lekovi koji razgrađuju tromb posredstvom aktivacije trombolitičkog enzima plazmina (8, 9). Koriste se u pacijenata sa **masivnom trombozom duboke proksimalne vene**, kao i **kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa PE**. Fibrinolitik se primenjuje intravenski, sistemski ili lokalno - kateterom u neposrednu blizinu tromba. Alternativa fibrinoliticima u ovim teškim stanjima je hirurško odstranjivanje tromba. Glavno **neželjeno dejstvo** fibrinolitika je hemoragija (2, 3).

4. Antiagregacioni lekovi

Ovi lekovi (aspirin u dozama 50-300 mg – *Andol 100®*, *Cardiopirin®* i drugi lekovi) sprečavaju agregaciju trombocita i koriste se u prevenciji arterijskih trombotičnih događaja (infarkta miokarda i mozga, periferne arterijske tromboze) (8, 9).

Dve multicentrične randomizirane dvostruko slepe kliničke studije novijeg datuma - **WARFASA** (Warfarin and Aspirin Study) i **ASPIRE** (Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism Study) ispitivale su efikasnost aspirina (100 mg/dan) u sekundarnoj prevenciji VTE u pacijenata koji su završili inicijalni tretman parenteralnim antikoagulansima i održavanje antikoagulacionog efekta varfarinom u trajanju od 6 nedelja do 2 godine (12, 13). WARFASA studija, u kojoj su učestvovala 402 pacijenta (205 je primalo aspirin, a 197 placebo, tokom 2 godine), pokazala je da aspirin značajno (za 42%) smanjuje broj rekurentnih VTE u poređenju sa placebom (12). Nasuprot tome, ASPIRE studija, u kojoj su učestvovala 822 pacijenta (411 je primalo aspirin i 411 placebo, tokom 4 godine) nije detektovala značajnu razliku u učestalosti javljanja rekurentne VTE između aspirina i placeba (13). Međutim, u ASPIRE studiji je ustanovljeno da aspirin značajno smanjuje učestalost ukupnih kardiovaskularnih događaja (VTE, infarkta miokarda i mozga, ili kardiovaskularne smrti) u ovih pacijenata (13). Na osnovu analize objedinjenih rezultata WARFASA i ASPIRE studija proistekao je zaključak da aspirin može biti koristan u prevenciji rekurentne VTE, kao i prevenciji ukupnih, arterijskih i venskih, trombotičnih događaja, u pacijenata koji su završili uobičajenu antikoagulantnu terapiju prve epizode VTE (14). Ostaje da se vidi da li će rezultati ovih studija značajno promeniti preporuke i kliničku praksu u pogledu primene aspirina u sekundarnoj prevenciji VTE.

Zaključak

U prevenciji i terapiji VTE ključnu ulogu imaju antikoagulantni lekovi. Parenteralni antikoagulansi imaju brzo dejstvo, pa se zato najviše koriste u terapiji akutne VTE. Niskomolekularni heparini većinom su zamenili nefrakcionisani heparin, jer imaju nekoliko značajnih prednosti (nije potreban monitoring, daju se supkutano 1-2 puta dnevno, mogu se davati i u kućnim uslovima, imaju manje neželjenih efekata). Oralni kumarinski antikoagulansi pogodni su za terapiju i prevenciju VTE. Potreba za monitoringom, interakcije sa hranom i brojnim lekovima, kao i teratogenost su nedostaci koji otežavaju njihovu primenu. Primena novih oralnih antikoagulanasa (dabigatran, rivaroksaban) ne zahteva monitoring, pa oni predstavljaju obećavajuću alternativu kumarinskim antikoagulansima.

Literatura:

1. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008; 451(7181): 914-8.
2. Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/>
3. Rosendaal FR, Büller HT. Venous Thrombosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 731-35.
4. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2004;351(3):268-77.
5. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1985;102(6):814-28.
6. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025-2033.
7. BNF 65 April 2013. <http://bnf.org/bnf/>
8. Ivanović Lj. ur., Registrar lekova 2013. BB Soft, Beograd, 2013.
9. Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12thed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011, 849-877.
10. Weitz JI. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 735-47.
11. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Katzung BG. Masters SB and Trevor AJ, editors. Basic & Clinical Pharmacology. 12thed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2012, 601-619.
12. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959-67.
13. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-87.
14. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2039-41.

Medicines in prevention and therapy of venous thromboembolism

Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

Summary

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent cause of morbidity and mortality in our country and in the world. In prevention and therapy of VTE antithrombotic drugs and non-pharmacological measures are being used. The use of anticoagulant drugs represents a basis of pharmacological prevention and therapy of VTE. Parenteral anticoagulants (heparin, low-molecular-weight heparins and fondaparinux) are used to achieve fast anticoagulation in acute VTE, as well as for prevention of VTE (i.e. in high-risk surgical patients or in pregnant women).

Oral anticoagulants (warfarin, acenocoumarol) are used in therapy of acute VTE, as well as in long-term prevention of VTE, where they have central place. For VTE prophylaxis in patients after hip/knee replacement, the novel oral anticoagulants – dabigatran and rivaroxaban could be used. The use of fibrinolytic drugs is limited to serious VTE. Antiplatelet drugs have modest efficacy and are generally not recommended for VTE prophylaxis. In new clinical studies (WARFASA and ASPIRE) it was demonstrated that aspirin could be useful in secondary prevention of VTE and overall (arterial and venous) thrombotic events in patients who have completed anticoagulant treatment of first episode of VTE. It remains to be seen whether the results of these trials would change the recommendations and clinical practice in regard of aspirin use in secondary prevention of VTE.

Key words: venous thromboembolism, anticoagulant drugs, fibrinolytic drugs, antiplatelet drugs

Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji duboke venske tromboze

Sandra Vezmar Kovačević*, Milica Ćulafić, Branislava Miljković

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Doc. dr Sandra Vezmar Kovačević
Tel: 011/3951 347 , e-mail: svezmar@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Antikoagulantna terapija se najčešće primenjuje u profilaksi duboke venske tromboze (DVT) kod hirurških zahvata i u terapiji pacijenata sa DVT, atrijalnom fibrilacijom i veštačkim srčanim zalisticima. U bolničkim uslovima, dugotrajna terapija počinje parenteralnom primenom heparina (nefrakcionisanog ili niskomolekularnog) ili fondaparinuksa uz istovremenu oralnu primenu varfarina (5-10 mg). Oralni antikoagulansi poput varfarina i kumarinskih derivata efikasni su u lečenju i prevenciji tromboembolijskih događaja ali sa sobom nose povišen rizik od pojave potencijalno fatalnih krvarenja. Doziranje lekova se prilagođava sa ciljem postizanja vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) 2,5 (2-3) kod DVT, veštačkih srčanih zalistaka i atrijalne fibrilacije odnosno 3,5 (3-4) kod pacijenata sa rekurentnom DVT ili plućnom embolijom. Na vrednost INR mogu uticati: interakcije lekova, biljnih i dijetetskih suplemenata sa varfarinom/acenokumarolom, konzumiranje hrane bogate vitaminom K, prisustvo komorbiditeta poput srčane i hepatičke insuficijencije, hipo- i hipertiroidizma, starost pacijenta, konzumacija alkohola i stepen adherence. Takođe, oprez je potreban pri hirurškim zahvatima i posetama stomatologu. Zbog uskog terapijskog opsega INR vrednosti i potencijalnog rizika od hemoragije, potrebno je posvetiti posebnu pažnju savetovanju pacijenata na terapiji varfarinom/acenokumarolom. Uloga farmaceuta ogleda se u savetovanju o redovnoj i pravilnoj primeni leka, pravilnom načinu ishrane i mogućnostima minimiziranja rizika od pojave krvarenja. Savetovanje se može vršiti u okviru usluge koja se pacijentima pruža u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti ili, kao što je slučaj u razvijenim zdravstvenim sistemima, u antikoagulantnim ambulantama u čijem radu, zbog svoje kompetentnosti, značajna uloga pripada farmaceutima.

Ključne reči: savetovanje pacijenata, duboka venska tromboza, antikoagulansi

Uvod

Duboka venska tromboza (DVT) je bolest perifernog venskog sistema koja nastaje formiranjem tromba, najčešće u dubokim venama nogu, usled smanjenog protoka krvi (venske staze), oštećenja u zidu krvnih sudova i/ili funkcionalnih poremećaja u procesu koagulacije poput trombofilije usled defekta faktora V Leiden, proteina S i/ili proteina C (1). U najteže komplikacije bolesti ubraja se plućna embolija koja nastaje kada tromb iz vene dospeva u pluća. DVT udružena sa plućnom embolijom naziva se venska tromboembolija.

Incidenca DVT se procenjuje na 0,1-0,3% godišnje (2). U faktore rizika za nastanak bolesti ubrajaju se: starost, gojaznost, lična ili porodična istorija tromboembolije, trombofilije, hemioterapija, terapija srčane insuficijencije, infekcije, hirurški zahvati (posebno na kukovima ili kolenima), oralni kontraceptivi sa visokom dozom estrogena ili hormonska supsticijonalna terapija i varikozne vene sa flebitisom (3, 4). Znaci DVT uključuju otoke, bol, crvenilo i osetljivost na dodir, međutim kod pojedinih pacijenata nisu prisutni pa se bolest dijagnostikuje tek nakon pojave plućne embolije (5).

U ciljeve terapije DVT ubrajaju se prevencija plućne embolije i smanjenje rizika od hronične venske insuficijencije. To se postiže primenom antikoagulantne terapije koja ne može ukloniti postojeći tromb ali sprečava stvaranje novih (6, 7).

Terapija dijagnostikovane DVT počinje parenteralnom primenom heparina (nefrakcionisanog ili niskomolekularnog heparina) ili fondaparinuksa u bolničkim uslovima. Istovremeno se primenjuje i varfarin (ili acenokumarol) u dozi od 5-10 mg dnevno, *per os*, najmanje 5 dana, odnosno dok se ne postigne vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (*international normalized ratio*, INR) u željenom opsegu u dva uzastopna dana, nakon čega se obustavlja heparin (3, 8, 9).

Kod svežih tromboza i teških slučajeva, mogu se primenjivati i trombolitici poput streptokinaze, urokinaze i tkivnog plazminogen aktivatora (rTPA), parenteralno (u obliku infuzije) ili lokalno (kateterom usmerena tromboliza) (9).

Prva pojava DVT se leči u periodu od 3-6 meseci, u zavisnosti od prisustva faktora rizika i mesta na kome se nalazi tromb. Ukoliko dođe do ponovne DVT, terapiju je potrebno primenjivati u dužem periodu (najmanje 12 meseci) (3,9). Pored DVT, dugotrajna antikoagulantna terapija se primenjuje kod pacijenta sa atrijalnom fibrilacijom i veštačkim srčanim zalistcima.

U praksi se često javlja potreba za *profilaksom* DVT, u toku bolničkog lečenja, posebno kod hirurških zahvata. U tu svrhu se, pored heparina (najčešće niskomolekularnog) i fondaparinuksa, mogu primeniti dabigatran i rivaroksaban. Nakon hirurške zamene kuka ili kolena pacijentima je potrebna produžena terapija dabigatrnom, rivaroksabanom, fondaparinuksom, heparinom ili varfarinom najčešće u

periodu od 4-5 nedelja (3,9-11).Istraživanja pokazuju da farmaceuti značajno mogu uticati na ishode pacijenata koji primenjuju antikoagulantnu terapiju, posebno varfarin (12,13). S obzirom na ozbiljna neželjena dejstva i uski opseg u okviru koga se obezbeđuje prihvatljiv odnos između efikasnosti i bezbednosti terapije, u procesu pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite, pažnju je potrebno posvetiti savetovanju pacijenata o primeni antikoagulantne terapije.

Ključni aspekti farmaceutske zdravstvene zaštite kod pacijenata na parenteralnoj antikoagulantnoj terapiji

Terapija heparinom (nefrakcionisanim ili niskomolekularnim)

Kao što je već rečeno, heparin (nefrakcionisani ili niskomolekularni) i fondaparinuks se koriste u profilaksi i terapiji DVT. Izbor leka zavisi od medicinskog stanja, individualnih karakteristika pacijenta, i lokalnih protokola.

Nefrakcionisani heparin se u terapiju uvodi u vidu infuzije (početna doza 5000 IJ ili 75 IJ/kg praćena infuzijom 18 IJ/kg/h) ili supkutane injekcije (15000 IJ na 12 h), sa ciljem postizanja brzog antikoagulantnog efekta. Lek je izbora kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja i/ili bubrežnom insuficijencijom (14). U terapijskim dozama heparin potencira antikoagulantni efekat antitrombina III, produžavajući aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT). Stoga je neophodno laboratorijsko praćenje vrednosti aPTT i korigovanje doze sa ciljem postizanja vrednosti 1,5-2,5. Kod nižih vrednosti je povećan rizik od rekurentne tromboembolije, dok su vrednosti >2,5 povezane sa povišenim rizikom od krvarenja (15).

U savremenoj terapiji se sve više prednost daje niskomolekularnim heparinima, u koje se ubrajaju dalteparin, enoksaparin, nadroparin i reviparin. Oni imaju duže poluvreme eliminacije, manju učestalost neželjenih dejstava i nije potrebno rutinsko praćenje antikoagulantnog efekta. Primenuju se najčešće u vidu subkutane injekcije, jednom dnevno.

S obzirom da ne prolaze placantu, heparini (posebno niskomolekularni) se primenjuju u lečenju venske tromboembolije u trudnoći, ali je njihovo doziranje češće zbog ubrzane eliminacije. Takođe, dugotrajnoj terapiji DVT niskomolekularnim heparinima daje se prednost, kada postoji pridruženo maligno oboljenje ili rizik od osteoporoze (16, 17).

Primena heparina je povezana sa rizikom od krvarenja i trombocitopenije. Trombocitopenija izazvana heparinom (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) je najčešće povezana sa imunim odgovorom i javlja se nakon 5-10 dana od početka primene. Stoga se preporučuje merenje broja trombocita pre započinjanja terapije i redovno nakon toga, ukoliko lečenje traje duže od 4 dana. U slučaju pojave HIT potrebno je obustaviti primenu heparina (14, 18).

Hiperkalemija se javlja usled inhibicije sekrecije aldosterona, najčešće kod pacijenata sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, acidozom i povišenim vrednostima kalijuma. Praćenje koncentracije kalijuma se preporučuje pre početka primene heparina i redovno nakon toga, ukoliko se terapija primenjuje duže od 7 dana (14).

Fondaparinuks

U profilaksi i terapiji DVT, fondaparinuks se primenjuje u vidu supkutane injekcije čija doza zavisi od telesne mase pacijenta. Prednost, u odnosu na heparine, se ogleda u tome da nije registrovana HIT i nije potrebno rutinsko praćenje efikasnosti terapije (14).

Ključni aspekti farmaceutske zdravstvene zaštite kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji

Antikoagulantno dejstvo varfarin ostvaruje antagonizacijom vitamina K, usled čega je smanjena hepatička sinteza faktora koagulacije (protrombin, VII, IX i X). S obzirom na mehanizam dejstva, potrebno je vreme za ispoljavanje punog antikoagulantnog efekta leka, što opravdava istovremenu primenu sa heparinom u prvim danima terapije (14).

Poput varfarina i acenokumarol antagonizuje dejstvo vitamina K i smanjuje hepatičku sintezu faktora koagulacije. S obzirom na sličan mehanizam dejstva, acenokumarol se u praksi primenjuje kao terapijska alternativa varfarinu. Lekovi imaju iste indikacije i kontraindikacije, veoma sličan profil neželjenih reakcija i isti način praćenja terapijskog efekta. Ipak, varfarin se smatra lekom izbora u terapiji DVT zato što je pokazao bolju stabilnost u kontroli INR (19).

U faktore koji mogu uticati na efikasnu i bezbednu primenu varfarina ili acenokumarola ubrajaju se: interakcije sa drugim lekovima, biljnim, dijetetskim suplementima i hranom, prisustvo komorbiditeta, starost pacijenta, trudnoća, konzumacija alkohola i adherenca. Takođe, oprez je potreban pri hirurškim zahvatima i posetama stomatologu.

Praćenje efekta terapije

Terapija varfarinom najčešće počinje indupcionom dozom od 5-10 mg prvog dana, a zatim se doziranje prilagođava vrednosti INR (14, 20). Doza održavanja se najčešće kreće u opsegu 3-9 mg i primenjuje se jednom dnevno u isto vreme. Ciljna vrednost INR u terapiji DVT, plućne embolije, veštačkih srčanih zalistaka i atrijalne fibrilacije je 2,5 (2-3), dok je vrednost 3,5 (3-4) prihvatljiva kod rekurentne DVT ili plućne embolije (20). Efikasnost oralne antikoagulantne terapije zavisi od postizanja i dužine održavanja ciljnog opsega INR. U opsegu 2-3 prevalenca hemoragijske

tromboembolije je slična (7-8%) dok je veći rizik od hemoragije prisutan kod INR>3, a tromboembolijske komplikacije se mogu očekivati kod INR<2 (21-23).

Na početku terapije se INR određuje svakodnevno ili svaki drugi dan. Nakon postizanja ciljne vrednosti, preporučuje se merenje INR na svakih 7 dana u periodu od 4-6 nedelja, zatim se interval merenja produžava u zavisnosti od odgovora na terapiju, na maksimalno 12 nedelja (14). INR je potrebno odrediti prilikom svake promene u kliničkoj slici ili terapiji pacijenta. U slučaju da je potrebno prilagoditi dozu varfarina, to treba činiti postepeno. Prvo je potrebno proveriti da li pacijent redovno primenjuje terapiju. Zatim je potrebno sagledati nedeljnju dozu leka i istu povećati ili smanjiti za ne više od 5-20%. Takođe, treba izbegavati različite dnevne doze leka. U slučaju da je došlo do promene doze, efekat terapije se proverava nakon približno tri dana, ukoliko to nije moguće može se i prolongirati određivanje INR, ali ne bi trebalo da prođe više od dve nedelje (24).

Krvarenje

Procena INR i prilagođavanje doze varfarina vrši se kako bi se sprečila tromboembolija i izbeglo najznačajnije neželjeno dejstvo, krvarenje. Najteže posledice po pacijenta ima intrakranijalno krvarenje koje se u praksi retko sreće. Najčešće dolazi do pojave modrica, manjih krvarenja iz nosa i pojačanih krvarenja nakon manjih posekotina (posebno nakon brijanja) (25). INR je potrebno izmeriti ukoliko se pojavi:

- produženo krvarenje (više od 10 minuta),
- krv u toku povraćanja, u sputumu, u urinu i stolici,
- crna stolica,
- teške ili spontane modrice,
- kod žena obilno ili produženo menstrualno krvarenje (24, 26).

Rizik od pojave krvarenja povećavaju: starost >75 godina, istorija hipertenzivnih kriza (krvni pritisak $\geq 180/100$ mmHg), prekomerna konzumacija alkohola, insuficijencija jetre, nizak stepen adherence, ulkus, sklonost ka krvarenju, istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili klopидogrela (27), loša kontrola INR ili INR>5 (14,24).

Ukoliko dođe do većeg krvarenja potrebno je obustaviti varfarin, primeniti fitomenadion (vitamin K) u dozi od 5 mg sporom venskom infuzijom i svežu plazmu 15 mL/kg. Ukoliko je INR>8 uz prisustvo manjeg krvarenja lek se obustavlja i primenjuje se vitamin K u dozi od 1-3 mg. U odsustvu krvarenja, vitamin K se primenjuje oralno u dozi 1-5 mg. Ukoliko je nakon 24 h INR i dalje visok ponavlja se primena vitamina K.

Kod vrednosti INR 5-8 potrebno je preskočiti 1-2 doze antikoagulansa i smanjiti dozu održavanja. U slučaju da je prisutno krvarenje savetuje se obustava leka i primena jedne infuzije vitamin K u dozi 1-3 mg. Varfarin se, u svim navedenim situacijama, ponovo uvodi u terapiju kada je INR<5 (14).

Interakcije varfarina

Varfarin, različitim mehanizmima, može stupiti u interakcije sa velikim brojem lekova. Metaboliše se u jetri pomoću niza izoenzima CYP450, od kojih je najznačajniji CYP2C9. Amiodaron i flukonazol inhibirajući CYP2C9 mogu pojačati antikoagulantni efekat varfarina i povećati rizik od hemoragije. Lekovi koji uzrokuju gastro-intestinalna i druga krvarenja poput NSAIL, alendronske kiseline i antiagregacijskih lekova (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) stupaju u farmakodinamske interakcije sa antikoagulansom i povećavaju rizik od krvarenja uz nepromenjenu vrednost INR (14, 28). Takođe, lekovi koji se izdaju bez recepta poput mikonazola i topikalnih NSAIL stupaju u interakcije sa varfarinom. Dijetetski suplementi i biljni lekovi poput đumbira, belog luka, brusnice, hondroitina, žen-šena, gingka i glukozamina pojačavaju rizik od krvarenja kod istovremene primene, dok kantarion i zeleni čaj smanjuju antikoagulantni efekat (14,28).

S obzirom na veliki broj lekova koji sa varfarinom stupaju u interakcije, njih je najčešće nemoguće izbeći. Smatra se da, ukoliko se uvodi novi lek u terapiju u trajanju <7 dana, nije potrebno korigovati dozu antikoagulansa, dok se kod duže terapije preporučuje merenje INR 3-7 dana nakon uvođenja novog leka, kako bi se doza varfarina prilagodila nastaloj interakciji. Ukoliko je moguće, NSAIL treba izbegavati kod pacijenata sa oralnim antikoagulansima, posebno ukoliko su stariji ili imaju pridruženu hepatičku insuficijenciju. Ukoliko je NSAIL neophodan u terapiji, preporučuje se primena niskih doza uz praćenje INR i znaka krvarenja (14,24). Najznačajnije interakcije varfarina prikazane su u Tabeli I.

Tabela I Najznačajnije interakcije varfarina/acenokumarola sa drugim lekovima (14).

Table I Most important warfarin/acenocoumarol drug interactions (14).

Lekovi koji pojačavaju antikoagulantno dejstvo

Acetilsalicilna kiselina
Alopurinol
Amjodaron
Azolni antimikotici
Cimetidin
Ciprofloksacin
Entakapon
Eritromicin
Fibrati
Fluvastatin
Metronidazol
Omeprazol
Simvastatin
SSRI (inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina)
Tamoksifen
Testosteron
Tetraciklini
Tiroksin
Tramadol

Lekovi koji umanjuju antikoagulantno dejstvo

Estrogeni
Fenitoin
Karbamazepin
Primidon
Progesterogeni
Rifampicin
vitamin K u totalnoj parenteralnoj ishrani

Prisustvo komorbiditeta

Poznato je da disfunkcija štitne žlezde (hipo i hipertiroidizam), povišena telesna temperatura, bolesti jetre i kongestivna srčana insuficijencija mogu uticati na efikasnost i bezbednost varfarina.

Hipotiroidizam je povezan sa usporavanjem metaboličkih procesa, što za posledicu ima produženo prisustvo vitamin K-zavisnih faktora koagulacije u cirkulaciji. Stoga, pacijentima može biti potrebna povišena doza oralnog antikoagulansa u akutnom hipotiroidizmu (29,30). Kada se primenom levotiroksina normalizuje funkcija štitne žlezde, potrebno je korigovati i dozu varfarina.

Nasuprot hipotiroidizmu, hipertiroidizam i povišena temperatura mogu dovesti do hipermetaboličkog stanja sa ubrzanom eliminacijom vitamin K-zavisnih faktora koagulacije. U takvim uslovima treba razmotriti smanjenje doze antikoagulansa dok se ne postignu efekti terapije hipertiroidizma, nakon čega je potrebno povećati njegovu dozu (30, 31).

Ukoliko pacijenti imaju pridruženu tešku hepatičku insuficijenciju, kontraindikovana je primena varfarina zbog nepredvidivih efekata bolesti jetre na koagulaciju (14). Poznato je da je hepatička insuficijencija povezana sa nedostatkom vitamina K, smanjenom sintezom faktora koagulacije i funkcionalnim promenama trombocita i fibrinogena.

Kongestivna srčana insuficijencija može uzrokovati otežan protok krvi kroz jetru, što dalje može onemogućiti metabolizam varfarina i uzrokovati povišen rizik od krvarenja. Promene u vrednostima INR i učestalija krvarenja se mogu očekivati kod pacijenata koji imaju česta pogoršanja srčane insuficijencije, koja dovode do hospitalizacije (32).

Starost

Stariji pacijenti pokazuju povećanu osetljivost na dejstvo varfarina i potrebne su im niže doze kako bi se ostvario željeni efekat (20,24). Takođe, kod starijih pacijenata su češće prisutni komorbiditeti i postoji veća verovatnoća da su u terapiji prisutni lekovi koji stupaju u interakcije.

Trudnoća

U trudnoći je potrebno izbegavati oralne antikoagulanse, zbog njihovog potencijalnog teratogenog efekta u prvom trimestru i moguće fetalne hemoragije u trećem trimestru. Žene u reproduktivnom dobu treba savetovati o rizicima terapije varfarinom u trudnoći koji se u velikom stepenu mogu smanjiti ukoliko se terapija oralnim antikoagulansom obustavi pre šeste nedelje trudnoće. Stoga, rano utvrđivanje trudnoće i poseta lekaru mogu omogućiti razvoj zdravog ploda. Umesto varfarina u

trudnoći se primenjuje heparin. Nakon porođaja preporučuje se vraćanje varfarina u terapiju, najranije 5-7 dana postpartalno. Dojenje za vreme terapije varfarinom se smatra bezbednim (9,14,20,24).

Ishrana

Varfarin stupa u interakciju sa velikim brojem namirnica koje antagonizuju njegovo dejstvo zbog prisustva vitamina K. Poznato je da se visoke koncentracije vitamina K mogu naći u zelenom povrću (spanać, salata, brokoli, kupus, blitva, peršun), džigerici, avokadu, maslinovom ulju i dr. Greške koje se u praksi često sreću, odnose se na savetovanje pacijenata da isključe iz ishrane namirnice sa visokim sadržajem vitamina K. Nasuprot tome, pacijenti treba da poštuju principe zdrave ishrane i da vode računa o načinu ishrane. Ispravno je u ishrani primenjivati svakodnevno određenu količinu namirnica bogatih vitaminom K. Na primer, ukoliko pacijent u ishrani koristi zeleno povrće preporučuje se svakodnevna primena približno iste količine (mala činija, nekoliko kašika i sl.) namirnica iz te grupe. Dnevni unos vitamina K ne bi trebalo da prevaziđa 90-120 µg/dan. U tom slučaju se mogu očekivati stabilne vrednosti INR na osnovu kojih se može odrediti odgovarajuća doza održavanja. U suprotnom, ukoliko pacijenti povremeno konzumiraju veće količine namirnica bogatih vitaminom K ili ukoliko se podvrgnu rigoroznoj dijeti, mogu se očekivati oscilacije u antikoagulantnom efektu varfarina, što može rezultovati tromboembolijskim događajem ili hemoragijom (24, 26, 33). U Tabeli II prikazan je sadržaj vitamina K u pojedinim namirnicama.

Tabela II Sadržaj vitamina K u namirnicama (34, 35).

Table II The content of vitamin K in food (41,42).

| Povrće | Porcija | Sadržaj vitamina K (µg) | Klasifikacija |
|----------------|------------------|-------------------------|---------------|
| Brokoli | ½ šolje | 113 | Visok |
| Prokelj | 5 kuglica | 289 | Visok |
| Kupus (kiseli) | 1 šolja | 540 | Visok |
| Blitva | ½ šolje (kuvana) | 440 | Visok |
| Spanać | 1 šolja (kuvan) | 884 | Visok |
| Kelj | 1 šolja | 1054 | Visok |
| Mladi luk | 1 šolja | 207 | Visok |
| Peršun | 1 šolja (svež) | 984 | Visok |
| Zelena salata | 1 šolja | 130 | Visok |

| | | | |
|--------------------|------------------|------------|---------|
| Kupus (zeleni) | 1 šolja | 53 | Srednji |
| Kupus (ljubičasti) | 1 šolja | 34 | Srednji |
| Karfiol | 1 šolja | 40 | Srednji |
| Celer | 1 šolja (svež) | 35 | Srednji |
| Paprika (zelena) | ½ šolje (kuvana) | 25 | Srednji |
| Grašak | ½ šolje (kuvan) | 24 | Srednji |
| Šargarepa | 1 šolja | 15 | Nizak |
| Kukuruz | 1 šolja (kuvan) | manje od 1 | Nizak |
| Krastavac | 1 šolja | 9 | Nizak |
| Crni luk | 1 šolja (svež) | manje od 1 | Nizak |
| Beli luk | 1 češanj | manje od 1 | Nizak |
| Paradajz | 1 svež | 3 | Nizak |
| Krompir | 1 oljušten pečen | 2 | Nizak |
| Boranija (zelena) | 1 šolja | 16 | Nizak |
| Pasulj | 1 šolja | 15 | Nizak |

Voće

| | | | |
|---------------|-----------|------------|---------|
| Jabuka zelena | 1 mala | 60 | Srednji |
| Borovnice | 1 šolja | 28 | Srednji |
| Grožđe | 1 šolja | 23 | Srednji |
| Jagoda | 1 šolja | 20 | Srednji |
| Jabuka crvena | 1 mala | 20 | Nizak |
| Banana | 1 srednja | manje od 1 | Nizak |
| Grejpfrut | 1 srednji | manje od 1 | Nizak |
| Limun | 1 srednji | manje od 1 | Nizak |
| Narandža | 1 srednja | manje od 1 | Nizak |
| Breskva | 1 srednja | 4 | Nizak |
| Kruška | 1 srednja | 7 | Nizak |
| Malina | 1 šolja | 10 | Nizak |
| Lubenica | 1 šolja | manje od 1 | Nizak |

Meso/Jaja/Sir

| | | | |
|--------------------|-------|----|---------|
| Džigerica (goveda) | 100 g | 45 | Srednji |
| Džigerica (teleća) | 100g | 27 | Srednji |

| | | | |
|----------------------|--------------------------|------------|---------|
| Džigerica (svinjska) | 100g | 24 | Srednji |
| Jaja | 2 velika jajeta (kuvana) | 100 | Srednji |
| Piletina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Džigerica (pileća) | 100g | 8 | Nizak |
| Pačetina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Riba | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Jagnjetina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Svinjetina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Ćuretina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Divljač | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Slanina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Govedina | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Sir | 100g | manje od 5 | Nizak |
| Pavlaka | 1 šolja | manje od 5 | Nizak |
| Sladoled | 1 šolja | manje od 5 | Nizak |

Masti i ulja

| | | | |
|----------------|-----------------|------|-------|
| Maslinovo ulje | 1 šolja | 130 | Visok |
| Margarin | 1 šolja | 211 | Visok |
| Majonez | 1 šolja | 93 | Visok |
| Maslinovo ulje | 1 kafena kašika | 8 | Nizak |
| Margarin | 1 kafena kašika | 14.5 | Nizak |
| Majonez | 1 kafena kašika | 6 | Nizak |

Piće

| | | | |
|--------------|----------------------------|------------|-------|
| Kafa | 2dcl (1 čaša) | manje od 1 | Nizak |
| Gazirani sok | 3.5 dcl (1 velika čaša) | manje od 1 | Nizak |
| Voćni sok | 2dcl (1 čaša) | manje od 1 | Nizak |
| Mleko | 2dcl (1 čaša) | manje od 1 | Nizak |
| Voda | 2dcl (1 čaša) | manje od 1 | Nizak |
| Pivo | 3.5 dcl (malo pivo) | manje od 1 | Nizak |
| Vino | 1dcl ($\frac{1}{2}$ čaše) | manje od 1 | Nizak |

Konzumiranje alkohola

Pacijenti mogu konzumirati alkohol umereno u toku terapije varfarinom. Međutim, treba izbegavati povremenu ili redovnu primenu većih količina alkohola. Kod povremene prekomerne primene može doći do poremećaja u sintezi faktora koagulacije što dodatno može pojačati antikoagulantni efekat varfarina i povećati rizik od krvarenja. Nasuprot tome, kod hronične prekomerne upotrebe alkohola može doći do indukcije metabolizma varfarina, što može dovesti do smanjenog antikoagulantnog efekta (26).

Adherenca

Nizak stepen adherence može biti uzrok neočekivanih i velikih razlika u INR vrednostima. Poboljšanje ishoda terapije se može postići savetovanjem pacijenata koje omogućava razumevanje neophodnosti redovne primene terapije i rizika koje sa sobom nosi preskočena ili duplirana doza (34, 35). Pored usmene komunikacije pacijentima su od koristi pisani podsetnici. Sve informacije je pacijentima potrebno pružiti u toku započinjanja terapije ali ih je takođe potrebno redovno podsećati na koristi i rizike terapije varfarinom. Preporučuje se beleženje vremena primene terapije, posebno preskočene doze. To može pomoći prilikom procene INR, ukoliko se dobiju neočekivani rezultati.

Hirurški zahvati

U slučaju da je pacijentu neophodan hirurški zahvat, razmatra se nekoliko alternativa. Ukoliko je rizik od tromboembolije nizak može se obustaviti primena varfarina 5 dana ranije. Ukoliko je INR $>1,5$ dan pre zahvata, potrebno je primeniti vitamin K u dozi 1-5 mg oralno, a pre hirurškog zahvata primeniti heparin. Ukoliko je hemostaza odgovarajuća, ponovna primena varfarina se savetuje isto veče ili dan nakon hirurškog zahvata. Takođe, ukoliko pacijent ima visok rizik od tromboembolije može se opravdati i smanjenje doze varfarina, a hirurški zahvat izvesti kada se vrednosti INR smanji ispod 2,5 (14,24).

Poseta stomatologu

Manji dentalni hirurški zahvati, poput nekomplikovanog vađenja do tri zuba, mogu se sprovesti pri INR <4 u periodu od najviše 72 h pre intervencije, kod pacijenata koji nemaju insuficijenciju jetre i/ili bubrega, trombocitopeniju, hemofiliju ili druge poremećaje hemostaze, u terapiji nemaju hemioterapeutike ili kombinaciju antiagregacionih lekova.

Ukoliko je pacijentima nakon intervencije potrebna analgezija, preporučuje se primena paracetamola (maksimalno 2g dnevno). NSAIL poput ibuprofena, diklofenaka i acetilsalicilne kiseline treba izbegavati, a ukoliko se analgezija ne može postići

paracetamolom u terapiju treba uvesti dihidrokodein (kodein nema značaja u dentalnoj analgeziji). Pacijentima nije potrebna rutinska profilaksa antibioticima (36, 37).

Antikoagulantne knjižica i antikoagulantne ambulante

Evidencija o terapiji antikoagulansima, posebno varfarinom, dokumentuje se u antikoagulantnoj knjižici koju pacijent uvek mora nositi sa sobom (14,38). Pored opštih podataka o pacijentu u knjižicu se upisuju podaci o leku, indikaciji, merenim INR vrednostima, režimu doziranja, datumu početka terapije i sl. Antikoagulantna knjižica se pacijentu izdaje prilikom uvođenja terapije i skreće se pažnja da ju je potrebno poneti pri svakom budućem susretu.

Zbog velikog broja pacijenata i specifičnosti antikoagulantne terapije, neophodno je da članovi zdravstvenog tima budu dostupni i pruže usluge koje će omogućiti sprovođenje efikasne i bezbedne terapije. To se može učiniti na više načina: uvođenjem antikoagulantnih ambulanti u okviru bolnica ili u primarnoj zdravstvenoj zaštiti otvaranjem satelitskih ambulanti koje vodi bolničko osoblje, uvođenjem savetovališta pri domovima zdravlja ili specijalizovanih ambulanti u okviru apoteka, koje vode farmaceuti. Brojne su prednosti većeg uključivanja farmaceuta u zdravstvenu zaštitu pacijenata sa antikoagulantnom terapijom kroz postojanje specijalizovanih ambulanti u okviru apoteka, poput veće dostupnosti pacijentima, kontinuirane zaštite, identifikacije interakcija i neželjenih reakcija i dr (39).

Ključni aspekti savetovanja pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji

Na osnovu svega što je izloženo o terapiji varfarinom sumirani su ključni aspekti savetovanja pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (Tabela III). S obzirom na slične karakteristike lekova, isto savetovanje se može primeniti i za derivate kumarina. Pacijente je potrebno savetovati da (26):

- redovno kontrolišu INR (u vremenskim intervalima koje je propisao lekar)
- uvek sa sobom nose antikoagulantnu knjižicu
- varfarin primenjuju u isto vreme svaki dan
- ukoliko preskoče dozu sačekaju sledeći termin za primenu leka (savetovati da nikada ne dupliraju dozu kako bi nadoknadili preskočenu)
- obavestite farmaceuta ili lekara pri dobijanju rezultata INR o tome da li su preskočili ili primenjivali suviše visoku dozu
- žene u reproduktivnom periodu, ukoliko planiraju trudnoću ili je utvrde, obavestite farmaceuta/lekara što pre, kako bi se varfarin zamenio niskomolekularnim heparinima
- uvek naznačite da li je došlo do uvođenja ili obustavljanja lekova, biljnih i dijetetskih suplemenata ili promene u ishrani

- potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojavi spontano krvarenje koje se ne može zaustaviti, jaki bolovi u leđima (ukazuju na moguće retroperitonealno krvarenje) ili otežano disanje i bol u grudima (ukazuju na mogućnost pojave plućne embolije)
- ne menjaju navike u ishrani, mogu konzumirati hranu bogatu vitaminom K ali to mora biti konstantno i u manjoj količini,
- unos alkohola ograniče na maksimalno jedno do dva pića dnevno i nikada ne unose veću količinu alkohola odjednom
- izbegavaju aktivnosti koje dovode do abrazije, modrica ili posekotine, ako to nije moguće preporučuje se korišćenje zaštite (poput rukavica i sl.)
- posebnu pažnju posvete nezi zuba i brijanju, savetuje se primena mekih četkica i električnih brijača,
- koriste repelente, u letnjim danima, u cilju zaštite od ujeda insekata, posebno u predelu nogu,
- kod povrede ili posekotine, zahvaćeni deo tela, ukoliko je moguće podignu iznad ravni srca,
- redovno pribegavaju šetnji koja pomaže u smanjenju rizika od DVT i poboljšava cirkulaciju zahvaćenog uda,
- zahvaćenu nogu podignu prilikom sedenja,
- se konsultuju sa farmaceutom ili lekarom ukoliko im je potreban hirurški ili dentalni zahvat ili bilo koja druga invazivna procedura.
- Nakon posete stomatologu pacijentima se savetuje:
- odmaranje dok ne prođe efekat lokalne anestezije i dok se u potpunosti ne formira koagulum (što se dešava za najčešće 2-3 sata),
- primena paracetamola ukoliko je potrebna analgezija
- izbegavanje ispiranja usta u periodu od 24 h (ukoliko to nije izričito naglašeno od strane drugog člana zdravstvenog tima)
- izbegavanje iritacije rane jezikom ili hranom
- izbegavanje toplih napitaka i čvrste hrane nekoliko sati nakon intervencije,
- ispiranje usta toplom slanom vodom 3-4 puta dnevno, dan nakon intervencije

Tabela III Najvažniji aspekti savetovanja za primenu varfarina/acenokumarola
Table III Most important aspects of warfarin/acenocoumarol counseling

Aspekti savetovanja

Upotreba antikoagulantne knjižice

Način upotrebe leka (šema)

Osnovni mehanizam dejstva (razređivanje krvi)

Indikacija za terapiju

Očekivana dužina trajanja terapije

Doza:

- kako uzimati različite doze leka
- doba dana kada se lek uzima
- šta preduzeti ako se doza preskoči; NE uzimati dodatnu dozu

Adherenca i načini za poboljšanje

Monitoring

- ciljna vrednost INR
- praćenje van bolnice (važnost redovne kontrole)

Neželjena dejstva leka i loša antikoagulantna kontrola (šta učiniti ako se javi)

- simptomi i znaci prekomerne antikoagulacije: krvarenje ili modrice
- rekurentna tromboembolija

Potencijal za interakcije: acetilsalicilna kiselina, ibuprofen (paracetamol je preporučeni analgetik), antibiotici, biljni lekovi

Ishrana (hrana koja sadrži vitamin K, važnost uravnotežene ishrane)

Unos alkohola

Kontracepcija, trudnoća i hromonska supstitiona terapija (ako je uputno)

Hirurške procedure (operacija/stomatološka intervencija) i prijem u bolnicu

Akutne bolesti

Fizička aktivnost

Kako obezbediti dalje zalihe leka

Kome se obratiti za savet/dodatne informacije

Ukoliko se krvarenje nastavi (ili pojavi) potrebno je pritiskati mesto krvarenja čistom maramicom ili gazom u periodu od 20 minuta uz potpuno mirovanje pacijenta (13).

Kada je pacijentima neophodna terapija antibioticima, treba razmotriti interakcije. Kod primene amoksicilina i eritromicina prate se znaci pojačanog krvarenja. Primenu klindamicina, metronidazola i flukonazola treba izbegavati, a ukoliko je njihova primena neophodna, potrebno je izmeriti INR u periodu od 72 h od davanja ovih lekova i korigovati dozu varfarina po potrebi (14).

Većini pacijenata sa dijagnozom DVT je potrebna kompresija potkolenice pomoću elastičnih čarapa zato što redukuje vensku stazu i pospešuje vensku drenažu. Preporučuje se primena klase 3 (25 mmHg do 35 mmHg) u periodu od 2 godine. Međutim, kompresivna terapija kontraindikovana je kod arterijske insuficijencije, teške kongestivne srčane insuficijencije, periferne neuropatije, dermatitisa, gangrene, oštećenja kože i drugih stanja sa kompromitovanim arterijskim ili venskim protokom. Takođe, obustava primene se preporučuje ukoliko se javi promena boje kože, bol ili nelagodnost (3,9,14).

Noviji oralni antikoagulansi - dabigatran, rivaroksaban i apiksaban

Sva tri leka se primenjuju *per os* jedanput dnevno i ne zahtevaju rutinsko praćenje efekta terapije. Najčešće neželjeno dejstvo je krvarenje, zato pacijente treba savetovati da prate znake krvarenja i kontrolišu krvnu sliku (anemije). Terapija se obustavlja pri pojavi obilnog krvarenja (14). S obzirom da spadaju u novije lekove, još uvek se primenjuju u manjoj meri u poređenju sa varfarinom.

Zaključak

U obezbeđenju efikasne i bezbedne terapije u prevenciji venske tromboembolije ključna je uloga farmaceuta u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, posebno ukoliko je pacijentima propisana oralna antikoagulantna terapija. Farmaceuti se, kao poslednja kontrola prilikom izdavanja terapije, moraju uveriti da je postignut visok nivo efikasnosti i bezbednosti terapije oralnim antikoagulansom. To podrazumeva pregled antikoagulantne knjižice, razmatranje poslednje merene vrednosti INR, proveru doze i savetovanje pacijenata o načinu primene leka i poboljšanju stepena adherence, praćenju neželjenih reakcija (posebno krvarenja), ishrani i unosu alkohola, potencijalnim interakcijama, merama opreza u slučaju hirurškog zahvata ili posete stomatologu i dr. Zbog specifičnosti antikoagulantne terapije koja sa sobom nosi značajan rizik od neželjenih ishoda, u razvijenim zdravstvenim sistemima postoje antikoagulantne ambulante u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti u čijem radu, zbog svoje kompetentnosti i dostupnosti, značajna uloga pripada farmaceutima.

Literatura

1. Bagot CN, Arya R. "Virchow and his triad: a question of attribution". Br. J. Haematol. 2008;143(2): 180–90.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158(6):585-93.
3. NICE clinical guideline 92. Venous thromboembolism: reducing the risk. 2010 www.nice.org.uk Pриступљено сјају априла 2013.
4. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med. 2004;164(9):963-8
5. McAree B, O'Donnell M, Fitzmaurice G, Reid J, Spence R, Lee B. Inferior vena cava thrombosis: A review of current practice. Vasc Med. 2013;18(1):32-43.
6. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. Semin Thromb Hemost. 2002;28(2):3-13.
7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23):14-18.
8. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. Anticoagulation in hospitals and general practice. BMJ. 2003;326(7381):153-6.
9. ¹ Vodič za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=145> Pриступљено сјају априла 2013.
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-510.
11. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-97.
12. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. Chest. 2005;127(5):1515-22.
13. Stafford L, Stafford A, Hughes J, Angley M, Bereznicki L, Peterson G. Drug-related problems identified in post-discharge medication reviews for patients taking warfarin. Int J Clin Pharm. 2011;33(4):621-6.
14. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary, 63rd ed. London: BMJ Publishing Group; 2012
15. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. 2006 <http://www.bcsghguidelines.com/> Pриступљено сјају априла 2013.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-53.
17. Hull R, Pineo G, Mah A, et al. A randomized trial evaluating long term low molecular weight heparin therapy for three months verses intravenous heparin followed by warfarin sodium. Blood 2002;100:148a.
18. British Society for Haematology's Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. Br J Haematol 2012;159: 528–540
19. Paccagnini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). Thromb Haemost. 1994;71(2):188-91.

20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
21. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1284-90.
22. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Völler H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2005;99(1):37-45.
23. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ*. 2007;176(11):1589-94.
24. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: 4th edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
25. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002;325(7368):828-31.
26. PRODIGY. Deep vein thrombosis. 2009 <http://prodigy.clarity.co.uk/> Pristupljeno sajtu aprila 2013.
27. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41.
28. Tadros R, Shakib S. Warfarin--indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician*. 2010;39(7):476-9.
29. O'Connor P, Feely J. Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1987;13(6):345-64.
30. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(2):107-13.
31. Busenbark LA, Cushnie SA. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1200-3.
32. Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(3):333-5.
33. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095-106.
34. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med*. 1997;103(1):11-7.
35. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2044-50.
36. National Patient Safety Agency and British Dental Association. Oral anticoagulant therapy. Important information for dental patients. 2007. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/> Pristupljeno sajtu aprila 2013.
37. National Reporting and Learning Service. Managing patients who are taking warfarin and undergoing dental treatment. 2009. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/>. Pristupljeno sajtu aprila 2013.
38. National Patient Safety Agency. 2007 Anticoagulant therapy: information for community pharmacists www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/alerts/anticoagulant. Pristupljeno sajtu aprila 2013.

39. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. Br J Haematol. 2007;136(1):26-9.
40. Kudsi Z, Dalati MH, Sibai L, Koussayer LT. Management of bleeding disorders in the dental practice: managing patients on anticoagulants. Dent Update. 2012;39(5):358-60.
41. Jokić N., Dimić M., Pavlica M. Tablice hemijskog sastava prehrabnenih proizvoda, Beograd: Zavod za ekonomiku domaćinstva Srbije, 1999
42. USDA “What’s in the Foods You Eat Search Tool” dostupno na: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR20/nutrlst/sr20w430.pdf> Pриступљено сјају априла 2013.

Pharmaceutical care in the treatment of deep vein thrombosis

Sandra Vezmar Kovačević, Milica Ćulafić, Branislava Miljković

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of pharmacokinetics and clinical pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221, Belgrade, Serbia

Summary

Anticoagulation therapy is commonly used in deep vein thrombosis (DVT) prophylaxis associated with surgical interventions and in treatment of patients with DVT, atrial fibrillation and prosthetic heart valves. Long-term treatment is usually initiated with parenteral heparin (unfractionated or low molecular weight) or fondaparinux followed by concomitant warfarin use (5-10 mg). Oral anticoagulants such as warfarin and coumarin derivatives are efficient in treatment and prevention of thromboembolic events but are also associated with increased risk of potentially fatal hemorrhages. Drug doses are adjusted to achieve international normalized ratio (INR) of 2.5 (2-3) in patients with DVT, atrial fibrillation and prosthetic heart valves, or 3.5 (3-4) in patients with recurrent DVT or pulmonary embolism. INR is influenced by warfarin/acenocoumarol interactions with other conventional and herbal medicines dietary supplements, consumption of vitamin K rich food, presence of comorbidities such as heart failure, hepatic insufficiency, hypo- and hyperthyroidism, older age, alcohol consumption and adherence. Moreover, caution is needed in surgical events and dental interventions. Due to the small INR window and the risk of hemorrhage, patient counseling is of great importance. The role of the pharmacist is to counsel about regular and appropriate drug use, food consumption and possibilities of decreasing the hemorrhage risk. Counseling can be performed as part of the standard service offered to patients in primary or secondary care or, as in case of developed health-care systems, in anticoagulation clinics, where pharmacists play an important role due to their competences.

Key words: patient counseling, deep vein thrombosis, anticoagulants

Ulcus cruris venosum – savremeni terapijski pristup

Sonja Vesić i Olivera Andonović

Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Autor za korespondenciju: Prof. dr Sonja Vesić
Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, Beograd,
Email: sonja.vesic@gmail.com

Kratak sadržaj

Ulcus cruris venosum se javlja u terminalnom stadijumu hronične venske insuficijencije i predstavlja najčešći tip ulceracija potkolenice (70-80%). Hronična venska insuficijencija (HVI) se definiše kao disfunkcija venskog sistema donjih ekstremiteta uzrokovana valvularnom inkOMPETencijom, koja može biti izolovana ili udružena sa venskom opstrukcijom. Oboljenje se manifestuje progresivnim hroničnim venskim zastojem, otocima i karakterističnim promenama na koži, kao što su pigmentacije, zadebljanje (lipodermarmatoskleroza) i ulceracijom. Najnovija klasifikacija HVI pored kliničkih manifestacija uzima u obzir i etiologiju, anatomsku distribuciju i patofiziološke mehanizme. Ova klasifikacija se naziva CEAP klasifikacija (C - kliničke manifestacije, E-etiologija, A- anatomska distribucija, P- patofiziološki nalaz). Dijagnoza HVI se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog nalaza, primenom funkcionalnih testova, različitih neinvazivnih dijagnostičkih procedura. Lečenje venskih ulceracija u zavisnosti od njenog uzroka, obuhvata primenu lokalnog tretmana, graduisane elastične bandaže, medikamenata, nehirurških i različitih hirurških procedura. U preglednom radu prikazane su CEAP klasifikacija, etiopatogeneza i faktori rizika za nastanak venskih ulkusa.. Posebno je objašnjena dijagnoza i diferencijalna dijagnoza ulceracija potkolenice. Izneti su savremeni dermatološki stavovi lokalnog lečenja venskih ulceracija.

Kjučne reči: hronična venska insuficijencija, CEAP klasifikacija, *ulcus cruris*, terapija

Uvod

Ulcus cruris je defekt kože i potkožnog tkiva lokalizovan na potkolenici i predstavlja veoma često oboljenje. Ulceracije mogu biti venske, arterijske, mešovite, neuropatske i dr. (traumatske, neoplazmatske, infekcijske). Oko 90% ulceracija potkolenice nastaje kao posledica poremećaja cirkulacije, od kojih 70-80% čine venske ulceracije (1). *Ulcus cruris venosum* predstavlja terminalni stadijum hronične venske insuficijencije (HVI).

Prevalencija *Ulcus cruris venosum* u odrasloj populaciji u Evropi prema različitim istraživanjima iznosi od 0,2-2 %. (2). Od venskih ulceracija u SAD godišnje oboli i do 2,5 miliona ljudi zbog čega se gubi oko dva miliona radnih časova. (1). U Srbiji od *Ulcus cruris venosum* boluje 1,5-2,5 % populacije. (3). Oboljenje se 2-3 puta češće javlja kod žena, u odnosu na muškarce, a najveća učestalost je izmedju 45 i 65 godine života, odnosno u populaciji radno sposobnog stanovništva što ima veliki socio-ekonomski značaj. Preko 30 % pacijenata se leči duže od 20 godina što znatno utiče na njihov kvalitet života (3,4)

Tretman venskih ulceracija predstavlja jedan od najvećih izazova u dermatološkoj praksi, s obzirom da ovo oboljenje značajno utiče na radnu sposobnost, životne navike, dugotrajno lečenje uz visoke troškove, a što sve dovodi do narušavanja kvaliteta života obolelog (4). U daljem tekstu će biti razmatrana etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika i terapija venskih ulceracija potkolenice.

Etiopatogeneza

Hronična venska insuficijencija je venska disfunkcija uzrokovana valvularnom inkompetencijom koja može biti izolovana ili udružena sa venskom opstrukcijom i karakteriše se različitom kliničkom slikom u zavisnosti od stadijuma oboljenja (5).

Internacionalni komitet Američkog venskog foruma i udruženje vaskularnih hirurga je u cilju postavljanja standarda za referisanje o hroničnoj venskoj insuficijenciji definisao 1994. godine CEAP klasifikaciju (Tabela I)

Osnovna karakteristika hronične venske insuficijencije je porast pritiska u venama donjih ekstremiteta. Uzrok hronične venske insuficijencije može biti primaran i sekundaran. Primarna HVI nastaje zbog urođene slabosti venskog zida i/ili urođenog odsustva venskih valvula, a sekundarna HVI je stečena tokom života i nastaje kao posledica opstrukcije vene. Od svih navedenih, najčešći uzrok HVI je nelečena tromboza dubokih vena koja dovodi do posttrombotičnog sindroma. (5)

Tabela I CEAP klasifikacija hronične venske insuficijencije
 Tabele I CEAP classification of chronic venous insufficiency

| Klinički znaci (uz svaki dodati "a" – asimptomatski ili "s" – simptomatski) | |
|--|--|
| | Nema vidljivih ili palpabilnih znakova za hroničnu vensku bolest |
| | Teleangiekazije ili retikularne vene |
| | Varikozne vene |
| | Edem |
| | Kožne promene (stasis purpura, lipodermatoskleroza, stasis dermatitis) |
| | Kožne promene + izlečeni venski ulkus |
| | Kožne promene + aktivni venski ulkus |
| | Etiološka klasifikacija: kongenitalna, primarna i sekundarna |
| | Anatomska distribucija: superfijalna, duboka, perforatorska; a sama ili c-kombinovana |
| | Patofiziološki poremećaji: refluks ili obstrukcija; a samostalno ili c-kombinovano |

Precizni etiopatogenetski mehanizmi nastanka venskih ulceracija nisu još uvek otkriveni. Postoji više teorija koje objašnjavaju mehanizam oštećenja i nastanak venskih ulkusa (Šema 1). Najpoznatije su: hipoksična teorija; teorija o stvaranju patoloških arteriovenskih fistula koje dovode do zaobilaženja kapilarnog nivoa cirkulacije; teorija o kapilarnoj blokadi nutritivne i gasne razmene perikapilarnim nakupljanjem fibrina; teorija o sekvestraciji i "entrapementu" leukocita (5).

U svakom slučaju, nastaje perikapilarno nakupljanje fibrina (Slika1), oštećenje lokalnog metabolizma i lezije celularnih organela endotelnih i intersticijskih ćelija, aktivacije leukocita, oslobađanja proteolitičkih enzima, hemotaksina i stvaranja superoksidnih radikala koji pokreću niz zbivanja čiji je krajnji ishod ozbiljno oštećenje potkožnog tkiva i kože sa stvaranjem ulkusa (5).

Mogući mehanizmi nastanka venske ulceracije - terminalnog stadijuma HVI

Venska staza i hipertenzija

Kapilarna i venularna dilatacija i elongacija

Povećano stvaranje intersticijalne tečnosti,
sa povećanom koncentracijom fibrinogena

Perikapilarno nakupljanje
fibrina

Athezija
leukocita

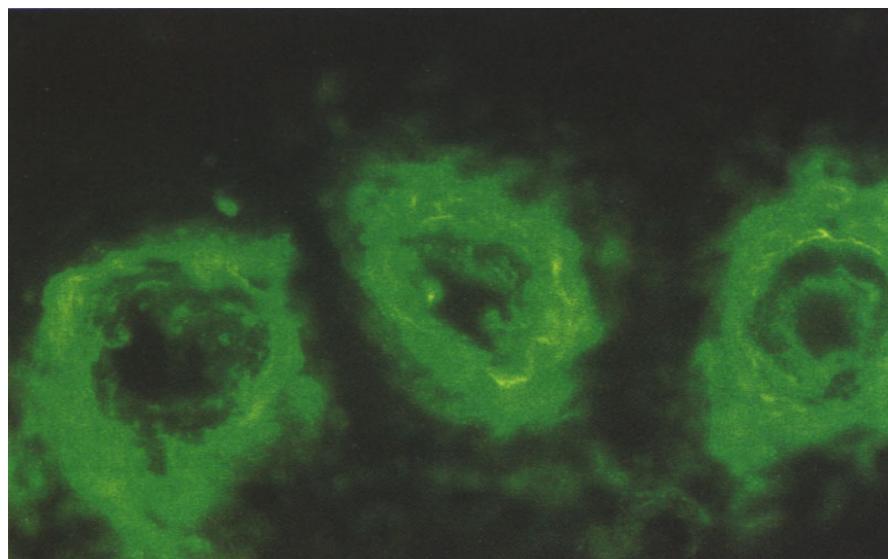
Blokiranje
faktora rasta

Tkivna anoksija

Lipodermatoskleroza

Ulceracija

Sheme 1 Possible mechanism in development of venous ulceration – a terminal stage of HVI



Slika 1 Perikpilarno nakupljanje fibrina – „fibrinske manžetne“ (imunofluorescentna metoda)

Picture 1 Pericapilar accumulation of fibrin – „fibrin cuffs“ (immunofluorescence method)

Klinička slika

Bolesnici se obično žale na bolove i otoke u potkolenicama koji se pojačavaju stajanjem, a prolaze elevacijom ekstremiteta. Neki bolesnici daju podatke o ranije preležanoj dubokoj venskoj trombozi (unilateralni otok noge posle hirurške intervencije ili porodjaja), ali ona često prolazi nezapaženo (3,5).

Promene na koži se najčešće javljaju u donjoj trčini potkolenice, gde dominira venska hipertenzija. Veoma često se javljaju u predelu maleolusa (3). Prvi znak je limfedem nastao kao posledica prepunjениh kapilara (Slika 2) i predstavlja hemodinamsku prekretnicu ka terminalnom stadijumu HVI. Usled oštećenja kapilara dolazi do ekstravazacije eritrocita sa petehijalnom purpurom i hemosiderinskom pigmentacijom „stasis purpura“ (Slika 3). Tkivna anoksija koja je praćena perikapilarnim depozitima fibrina dovodi do atrofije epiderma i skleroze derma. U ovom stadijumu bolesti može se javiti znak „obrnute šampanj boce“ (Slika 4). Nekada se na koži potkolenice može razviti ekcem nejasne geneze „stasis dermatitis“ (Slika 5). Usled primene brojnih lokalnih lekova može se javiti i kontaktna senzibilizacija (6). Česte su i superinfekcije piokokama. Ovo sve može biti praćeno i promenama na limfnim sudovima tako da se razvijaju limfatične mikroangiopatije što se manifestuje hroničnim limfedemima, recidivantnim inflamacijama i elefantijazmom (3,7).



Slika 2
Picture 2
Lymphedema (C3)



Slika 3
Picture 3
Stasis purpura (C4)



Slika 4
Picture 4
Lipodermatosclerosis (C4)



Slika 5
Picture 5
Stasis dermatitis (C4)

Na ovako izmenjenoj koži u bilo kojoj fazi može da nastanka *ulcus cruris venosum* (Slika 6). Obično se sreće posle 50. godine života, a javlja se spontano ili posle minimalne traume. Progresivno se širi bez tendencije ka epitelizaciji. Najčešće se javlja u predelu maleolusa.(Slika 7). Oblik ulkusa može biti okrugao, ovalan, serpiginozan, bizaran. Veličina varira od nekoliko mm do promena koje obuhvataju celu cirkumferenciju potkolenice. Ivice ulkusa mogu biti ravne, bedemaste ili oštре. Dno ulkusa može biti ispunjeno gnojem, fibrinom, granulacijama, nekrotičnim masama ili sukrvicom (Slike 6,7).



Slika 6
Picture 6
Ulcera cruris venosum (C6)



Slika 7
Picture 7
Ulcera cruris venosum (C5 i C6)

Komplikacije

Komplikacije koje se sreću kod venskih ulceracija mogu biti: infekcija različitim patogenima, najčešće gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama; kontaktni alergijski dermatitis zbog senzibilizacije na lokalne medikamente (6); ekcematoïdne „id reakcije“ zbog hematogene diseminacije antigenih produkata iz raspadnog tkiva ulkusa; periostitis i osteomijelitis ispod ulceracije zbog čestih infekcija; ankiloza zglobova usled stalne imobilizacije; maligna alteracija koja nastaje retko. Takva ulceracija je izuzetno bolna, neprijatnog mirisa, bez tendencije zarastanja, podrivenenih ili izdignutih ivica (7)

Dijagnoza

Detaljni anamnestički podaci i objektivni pregled najčešće su dovoljni za diferencijaciju arterijskih i venskih ulceracija. Kod starijih osoba one se često javljaju udruženo (1,3.) Dodatna ispitivanja, pre svega Doppler ultrasonografija, olakšavaju dijagnozu (8).

Anamnezom treba nastojati da se dobiju detaljni podaci o životnim navikama bolesnika, njegovim ranijim oboljenjima i onima od kojih se trenutno leči. Posebnu

pažnju treba posvetiti postojanju faktora rizika za nastanak venskih oboljenja (trudnoća, ranija venska tromboza, trauma, itd.). Uslovi rada i faktori okoline (vibracije, dugotrajno stajanje), takođe utiču na težinu manifestacija perifernih vaskularnih oboljenja, kao i upotreba određenih lekova (beta blokatori, oralni kontraceptivi, itd.).

Simptomi sadašnje bolesti ukazuju na pojedina oboljenja. Osećaj hladnoće u ekstremitetima i bol u potkolenicama prilikom hodanja, koji prolazi posle kratkotrajnog mirovanja (intermitentne kaudikacije), ukazuju na arterijsko oboljenje, dok su otok i tup bol u potkolenicama koji se smanjuju hodanjem i elevacijom ekstremiteta znaci venske insuficijencije (3,5).

Detaljnim pregledom ekstremiteta kod ishemije nalazi se bledilo, cijanoza, hladnoća, suvoća kože i gubitak dlake; dok otok, mrka pigmentacija i induracija kože ukazuju na oboljenje vena.(5).

Pažljivom palpacijom perifernih pulseva aorte, femoralne, poplitealne i arterija *tibialis posterior* i *dorsalis pedis*, kod arterijskih oboljenja zapaža se njihova oslabljenost, a auskultacijom se registruje šum iznad arterija zahvaćenih procesom. Prilikom elevacije ekstremiteta bledilo se povećava, a oslanjanjem na ekstremitet smanjuje. Kod zdravih osoba spuštanje ekstremiteta posle elevacije praćeno je punjenjem vena dorzuma stopala za dvadesetak sekundi, dok je kod ateroskleroze ovo vreme produženo, i ukoliko pređe 30 sec to ukazuje na nerazvijenost kolateralne cirkulacije (Buergerov znak). Kod venskih varikoziteta i inkompetencije valvula, elevacijom ekstremiteta venski sistem se prazni, a stavljanjem gumene poveske sprečava se njegovo punjenje posle spuštanja ekstremiteta. Skidanjem poveske punjenje površnih vena postaje vidljivo (Trendelenburgov znak).

Dopler ultrasonografija je postala rutinska metoda u utvrđivanju i procenjivanju perifernih vaskularnih oboljenja. Kontinuiranom Doppler ultrasonografijom može se utvrditi stepen protoka kroz arterijske i venske krvne sudove, lokalizacija okluzije na osnovu smanjenog protoka i venski refluks, mada je ponekada teško diferentovati insuficijenciju površnih od insuficijencije dubokih vena. Savršenija metoda je dvostruka Doppler ultrasonografija, kojom se može utvrditi i anatomsco i funkcionalno stanje venskog sistema. Razni oblici pletizmografije takođe se koriste u dijagnostici venskih oboljenja. Arteriografija se koristi najčešće kao preoperativna procedura, a flebografiju treba izbegavati ukoliko je dostupna dvostruka ultrasonografija (5,8).

Terapija

Lečenje venskih ulceracija prema terapijskim vodičima obuhvata: opšte mere, sistemsku terapiju, lokalnu terapiju, i graduisanu kompresivnu terapiju (8,9).

Opšte mere se odnose na korekciju stanja koja otežavaju proces epitelizacije (dijabetes, anemija, edemi različite etiologije, kardijalna insuficijencija i druge). Kao

poseban vid terapije navodi se dijetetski režim ishrane u cilju smanjenja telesne težine kod gojaznih osoba. Na taj način se poboljšava cirkulacija u donjim ekstremitetima.

U sistemskoj terapiji se primenjuju: oralni antikoagulansi (aspirin, pentoksifilin i prostaglandini E1), koji poboljšavaju mikrocirkulaciju; medikamenti sa venoprotективnim dejstvom (Extract divljeg kestena, flavonoidi, glukofuranozidi), koji smanjuju patološku propustljivost kapilara, pojačavaju tonus venskih sudova i sprečavaju nastajanje intersticijskih edema; analgetici za kupiranje bola; antihistaminici i kortikosteroidi za lečenje egzantema nastalog rasipanjem antiga iz ulkusa hematogenim putem – „id reactio“. Antibiotička terapija je strogo kontrolisana, indikovana samo u slučaju manifestne infekcije kod inficiranih ulceracija beta hemolitičkim streptokokom, celulitisa i limfangitisa (10).

Lokalno lečenje obuhvata: debridman ulceracije, čišćenje i pranje, tretman kože u okolini ulceracije, dressing ulkusa, kompresivnu terapiju.

Debridman ulceracije predstavlja uklanjanje nekrotičnih i fibrinskih naslaga, čime se pospešuje formiranje granulacionog tkiva i reepitalizacija (11). Vrste debrimmana su: hirurški (kireta, skalpel, oštре makaze); mehanički (debridman vodom); hemijski (kolagenaza, tripsin, papain); autolitički (occlusive dressing).

Hirurški ili oštri debridman je najbrži način uklanjanja stranog sadržaja, fibrinskih naslaga (Slika 8) i nekrotičnog tkiva iz rane. On se uglavnom izvodi kada u rani postoji velika količina nekrotičnog tkiva, kada se dubina rane ne može precizno odrediti, ako obimna infekcija zahteva uklanjanje kosti i inficiranog materijala (11)



Slika 8 Hirurški debridman ulkusa - uklanjanje fibrinskih naslaga kiretom
Picture 8 Surgical debridement of ulcers – removal fibrin deposits by curette

Mehanički - debridman vodom (hidrohirurški), izvodi se uz pomoć aparata sa sterilnim fiziološkim rastvorom koji koristi mlaz vode pod visokim pritiskom i stvara efekat hirurškog skalpela (11).

Hemijski (enzimski debridman) je najselektivniji oblik debridmana koji uključuje primenu proteolitičkih enzima. Za postupak debridmana koriste se egzogeni enzimi (kombinacija streptokinaze i streptodornaze, kolagenaza, kombinacija papain/ureja i fibrinolizin). Kada se ovi enzimi nanesu direktno na površinu rane, oni se pridružuju i deluju zajedno sa prirodno prisutnim enzimima u rani i na taj način razgrađuju nekrotično tkivo. Enzimski debridman se izvodi kao samostalni postupak ili u kombinaciji sa drugim postupcima (npr. hirurškim).(9,11). Preparati se moraju primenjivati ciljano na, u ili neposredno ispod nekrotičnog tkiva. Ne smeju se nanositi na zdravo tkivo. Indikovan je kod rana sa velikom količinom devitalizovanog tkiva i kod eshara. Preparati se nanose jednom do dva puta na dan (zavisno od vrste preparata i preporuka proizvođača).

Autolitički debridman zasniva se pre svega na iskorišćavanju potencijala same rane tj. autolitičkih enzima koji se stvaraju u rani za odstranjivanje devitalizovanog tkiva. Dakle, ovde se radi o debridmanu sopstvenim biološkim mehanizmima u vlažnoj sredini rane koji omogućava organizmu primenu sopstvenih procesa eliminacije nekrotičkog tkiva. Autolitički debridman je selektivni oblik debridmana koji deluje samo na devitalizovano (mrtvo) tkivo i ne oštećeje vitalno (zdravo) tkivo. Sam postupak se sprovodi uz pomoć potpornih obloga (npr. hidrokoloidnih obloga i transparentnih biofilmova, a po potrebi i primenom dodatnih aplikacija hidrogela (12). Indikovan je kod rana sa fibrinskim naslagama i slabom ili umerenom sekrecijom (11).

Čišćenje i pranje obuhvata tuširanje ulkusa topлом vodom i sapunom, čime se eliminiše sekret i debris i sprečava proliferacija bakterijske flore. Tretman kože u okolini rane obuhvata čišćenje kože i primenu cinkove paste ili neutralnih masti.(7) Topikalna primena kortikosteroida indikovana je samo u slučaju pojave kontaktnog dermatitisa koji može nastati u toku lečenja ulkusa.(6).

Dressing ulkusa je vrsta lokalnog lečenja koja predstavlja barijeru između spoljašnje sredine i same rane. Održava vlažnost ulceracije, deluje analgetički i omogućava brzu epitelizaciju. Za dressing ulkusa koriste se potporne obloge: filmovi, hidrogelovi, hidrokoloidi, hidrofiber, alginati, obloge sa dodatkom (7,12).

Filmovi su primarne ili sekundarne, tanke, polupropusne, šupljikave poliuretanske obloge koje se lepe za kožu i ne propuštaju bakterije i druge mikroorganizme, kao ni vodu, pa tako smanjuju mogućnost sekundarne infekcije. Ipak, omogućavaju razmenu gasova, i na taj način osiguravaju optimalnu vlažnu sredinu u rani, a zahvaljujući šupljinama omogućavaju stalni uvid u stanje rane i okolne kože. Filmovi nemaju sposobnost upijanja. Pri lečenju venskih ulkusa služe kao sekundarne obloge, kojima se

pokriva primarni amorfni pokrov (gel, alginat itd.). Ova vrsta obloga može ostati na rani do sedam dana, kada se zameni novom oblogom u zavisnosti od stanja kože u okolini rane (12).

Hidrogelovi su obloge načinjene od amorfnih hemijskih supstanci u obliku gela i mogu se kombinovati s različitim dodacima (najčešće sa alginatima), koji osiguravaju optimalnu vlažnost u rani i tako hidriraju suve nekroze. Zbog povišenog onkotskog pritiska lako upijaju suvišnu sekreciju u rani i na taj način pomažu endogenim mehanizmima u procesu i brzini zarastanja rane. Gelom se prekrivaju osetljiva mesta u blizini nervnih završetaka, pa se tako snižava bol. Hidrogelne obloge su namenjene za rane sa viškom suvih nekroza, jer ih hidriraju i tako omogućavaju autoliznu nekrektomiju (11). Upotrebljavaju se kod svih hroničnih rana sa suvim nekrozama, a mogu se primjenjivati i kao univerzalna primarna obloga za lečenje svih vrsta dubokih rana i to u svim fazama zarastanja. Posle primene ove vrste obloga potrebne su i sekundarne obloge (poliuretanski filmovi ili pene) koje se zamjenjuju na drugi ili treći dan. Važno je voditi računa o koži u okolini rane, jer kod nepravilne upotrebe ovih pokrova koža brzo macerira (12). Prilikom zamene obloge, okolinu rane treba ispirati fiziološkom rastvorom (Slika 9), kako bi se nekrotične mase isprale, a kada je to potrebno, prilikom zamene hidrogelnih obloga korisno je hirurški odstraniti demarkirane nekrotične naslage (9,12)



**Slika 9 Ispiranje ulkusa fiziološkim ratvorom posle uklanjanja oboge
Picture 9 Saline flush ulcers after removing the coverings**

Hidrokoloidi su upijajuće primarne i/ili sekundarne obloge, paste ili prašak, a sastoje se od makromolekula koji se pretvaraju u polimerni matriks. U ovu grupu obloga se ubrajaju i hidrofiberi. Odlikuju se sposobnošću upijanja i kada stupe u dodir sa eksudatom iz rane stvaraju gel žuto-smeđkaste boje koji u rani održava povoljne uslove (vlažnost, pH, temperatura), koji pomaže u njenom zarastanju. Ove obloge su različitog oblika i veličine. Primjenjuju se u fazi granulacije i posebno za rane sa sekrecijom (manjom, srednjom ili velikom). Koriste se u svim fazama zarastanja, kao i za zaštitu okolne kože. Ne mogu se preporučiti za inficirane rane (12).

Hidrokoloidi se postavljaju na ranu tako da dosegnu bar dva centimetra preko ruba rane. Na rani mogu ostati i do sedam dana, odnosno to zavisi od stanja same rane i kože u okolini. Zamjenjuju se obavezno onda kada sekreti iz rane stignu do njenog ruba. Po pravilu, pri zameni obloga oseti se specifičan miris iz rane (12). Paste, prašak i hidrofiberi zahtevaju upotrebu i sekundarnih obloga, jer se pomoći njih primarna obloga fiksira na ranu. Većina hidrokoloidnih obloga ima lepljive rubove, ali kada ih nema, za pričvršćivanje hidrokoloida koriste se filmovi.

Alginati su prirodne, primarne, sterilne, mekane obloge sa visokim kapacitetom upijanja tečnosti. Napravljene su od posebnih vrsta morskih algi. Sastoje se od vlakana koja se, kada stupe u kontakt sa tečnostima, pretvaraju u gel. U procesu pretvaranja vlakana u gel, učestvuju joni kalcijuma i natrijuma (12). Viskozni gel se pripija za dno rane i tako održava optimalnu vlažnost u njoj. Zbog takvih osobina ova vrsta obloga omogućava brže zarastanje rane. Pored toga, uočeno je da alginati imaju i hemostatsku ulogu. Ova vrsta obloga namenjena je za površne i duboke rane sa umerenim i velikim eksudatima, kao i za inficirane rane, posebno one koje se karakterišu kapilarnim ili mikrocirkulatornim krvarenjem (hemostatska uloga). Međutim, alginati nisu dobri za lečenje suvih rana. Obloge se tako postavljaju da ne prelaze preko ivica rane na okolnu kožu. Zamenjuju se svaka dva do tri dana, odnosno onda kada se vlakna potpuno pretvore u gel. Potreban je i sekundarni pokrov i to je obično poliuretanski film jer se tako može kontrolisati efekt alginata. Odstranjivanje preostalog alginata i gela nije bolno, ali ranu treba uvek isprati tečnom vodom i nakon toga se postavlja nova obloga. Sekundarna obloga može biti bilo koje vrste, pod uslovom da ima sposobnost upijanja tečnosti (9).

Obloge za rane sa dodacima su različitih hemijskih struktura i sadrže različite dodatke (povidon jod, aktivni ugalj, hidrokoloid, jonsko srebro, hlorheksidn acetat, Ringer rastvor, med), a koriste se za lečenje kontaminiranih i inficiranih rana (12).

Kolageni su upijajuće primarne obloge s poroznim strukturama, napravljene od prirodnog, čistog kolagena. Zbog poroznih struktura upijaju sekrete iz rane, ubrzavajući nastajanje i rast granulacijskog tkiva, čime pomaže lakšem i bržem zarastanju rane. Namjenjeni su za zbrinjavanje rane u svim fazama zarastanja, a posebno kada je prethodno zarastanje bilo usporeno i neadekvatno (9). Ove obloge ne treba kombinovati

sa antisepticima iz kojih se oslobađa hlor, kao ni sa supstancama koje su sa belančevinama (12). Ovim oblogama je potrebna pomoć sekundarnih obloga i menjaju se svakog trećeg dana.

Savremene obloge pozicionirane su prema stadijumu u kome se ulkus nalazi (7). Izbor pravilnih obloga za dressing ulkusa prikazan je u Tabeli II.

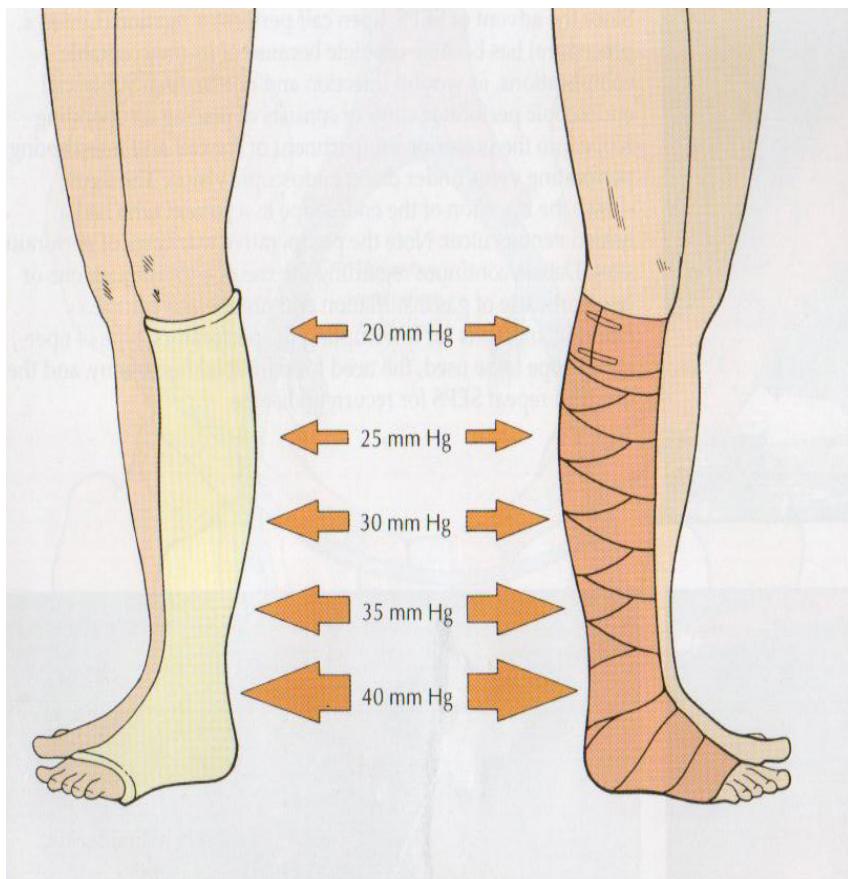
Table II Choice of the proper coverings for ulcer healing

| Obloga | Dno rane | | | | | | | | | | + Moguća primena, ++ Primena, +++ Idealno | |
|---------------------------------|----------|--------|-------------|---------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------------------|-----|---|--|
| | Crno | | Žuto | | Crveno | | Roze | | | | | |
| | nekroza | tetive | fibrin suvo | fibrin vlažno | infekcija | granulacije | krvarenje | granulacije | granulacije erozije | | | |
| Pena | | | | + | | +++ | | | + | | | |
| Hidrofiber obloga | | | | | | +++ | + | + | | | | |
| Alginat | | | | +++ | ++ | + | ++ | | | | | |
| Hidrokoloid | | | | | | +++ | | | +++ | | | |
| Hidrobalans | | | ++ | ++ | +++ | +++ | | ++ | | ++ | | |
| Hidrogel | +++ | +++ | + | | | | | | | | | |
| Transparentni film | | | | | | | | | | +++ | | |
| Kolagen | | | | | | ++ | | | +++ | | | |
| Baktericidni dodaci (ugalj, Ag) | | | + | ++ | +++ | + | | | | | | |

Legende: + possible application. ++ application +++ ideally application

Graduisana kompresivna terapija je kamen temeljac u lečenju HVI.(13). Primenom ove terapije ostvaruje se gradijent pritiska koji je u predelu maleolusa 40 mm Hg, idući naviše se postepeno smanjuje i u predelu ispod kolena je 20mm Hg. (Slika 10). Nastanak ovog gradijenta je odgovoran za vensku drenažu, otklanjanje venske hipertenzije, edema i uspostavljanje boljih hemodinamskih uslova za zarastanje ulkusa.(13,14). Intenzitet kompresije se uvek usklađuje sa venskim statusom pacijenta (13). Kompresija smanjuje zastojnu hiperemiju, uspostavlja ponovo funkciju mišića kao pumpu. Kao kompresivno sredstvo koriste se kompresivni zavoji ili elastične čarape. Najvažnije je pravilno objasniti pacijentu kako se one postavljaju da bi imalo efekta. Postavljaju se u ležećem položaju, kada su noge iznad nivoa srca da bi vene bile „ispraznjene od krvi“ i da bi se na taj način komprimovao zid vena.(14).

Kontraindikacije za kompresivnu terapiju su: ABI < 0.86, inficirane rane sa izraženom eksudacijom, cellulitis, metabolički edemi, srčana dekompenzacija (14). Savremeni pristup u lokalnom lečenju venskih ulceracija baziran na terapijskim efektima ogleda se u kombinovanju graduisane kompresivne terapije i dressinga ulkusa (Slike 11 i 12).



Slika 10 Graduisana kompresivna terapija (elastične čarape i elastična bandaža)
Picture 10 Graduated compression therapy (elastic compression stockings and bandages)



Slika 1 „Dressing ulkusa” i graduisana kompresivna terapija
Picture 11 Dressing ulceres and graduated compression therapy



Pre terapije
Before therapy

Posle terapije
After therapy

Slika 12 Efekat graduisane kompresivne terapije i dressinga na zarastanje venskog
ulkusa
Picture 12 Effect of graduated compression therapy and dressings on the healing of ulcers

Zaključak

Venske ulceracije predstavljaju značajan medicinski i socioekonomski problem, kako zbog nastanka invaliditeta obolelih, tako i zbog značajnih materijalnih sredstava koje je društvena zajednica prinuđena da izdvoji za lečenje ovih bolesnika. Zahvaljujući savremenom terapijskom pristupu (dressing ulkusa i kompresivna terapija), postižu se bolji rezultati, skraćuje vreme lečenja venskih ulceracija i smanjuju troškovi u njihovom saniranju. Pacijentu je omogućeno komforno obavljanje dnevnih aktivnosti, što utiče na poboljšanje kvaliteta života.

Literatura

1. Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2007 Jul;15(4):434-449.
2. Staffa R. Chronic venous insufficiency – epidemiology. *Bratisl. Lec. Listy.* 2002;103 (4-5):166-168.
3. Karadaglić Đ, Kandolf L. Kožne promene u oboljenjima perifernih krvnih sudova. U Karadaglić Đ.Dermatologija. Beograd Vojnoizdavački zavod 2000: p1616-43.
4. Carradice D, Mazzari FAK, Samuel N, Allgar V, Hatfield J, Chetter IC. Modelling the effect of venous disease on quality of life. *Brit J Surg* 2011;98:1089-1098
5. Cvetković S, Kuzmanović I, Jadranin D, Marković M, Činara I, Davidović L et al. Akutna i hronična venska insuficijencija. *Timočki medicinski glasnik* 2009;34(1):46-50.
6. Jankićević J, Vesić S, Vukićević J, Gajić M, Adamić M, Pavlović MD. Contact sensitivity in patients with venous leg ulcers in Serbia: comparison with contact dermatitis patients and relationship to ulcer duration. *Contact dermatitis.* 2008;Jan, 58(1):32-36
7. Tomanović Andonović O, Đukić K, Đaković Z. Dermatološki aspekti venskih oboljenja. *Timočki medicinski glasnik* 2009; 34(1): 51-53.
8. Patel NP, Labropoulos N, Pappas PJ. Current management of venous ulceration. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jun;117(7 Suppl):254S-260S .
9. Smrke D. Klinične smernice za zdravljenje akutnih in kroničnih ran. In: Repše S., Tršinar B. eds: Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 2003; 132-6.
10. Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous edema, and ulcers. In: Głowiczki P, eds. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum.* 3rd ed, Edward Arnold, London, 2009:357-65
11. Huljev D, Gajić A. Debridement. *Acta Med Croatica,* 2011; 65 (Supl. 2):63-68.
12. Parać Z, Triller C, Smrke D. Uporaba sodobnih oblog pri oskrbi kronične rane. 30. Srečanje delovnih skupin – kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini, Ljubljana 28.-29. 5. 2004, Zbornik predavanj, 148-53.
13. Ivković-Simić M, Djuran V, Matić M, Gajinov Z, Jovanović M, Mitrović Lj. Hronična venska insuficijencija i kompresivna terapija. *Medicinski pregled* 2001; 1-2: 69-74.
14. Somrak J. Kompresivna terapija. *Rane.* 2008 jun;2(1):5-9.

Venous leg ulcer – current therapeutic approach

Sonja Vesić, Olivera Andonović

Clinic of dermatovenerology, Clinical centre of Serbia
School of medicine, University of Belgrade

Summary

A venous leg ulcer occurs in the terminal stage of chronic venous insufficiency, and is the most common type of leg ulcer, accounting for 70-80% of all cases. Chronic venous insufficiency (CVI) is usually defined as venous system dysfunction caused by venous valve incompetence and blood reflux, isolated or combined with venous obstruction. Clinical manifestations of CVI include progressive venous stasis, leg oedema and characteristic skin changes such as pigmentations, lipodermatosclerosis and ulcers. Diagnostic evaluation include history, physical examination through the application of functional tests and different noninvasive diagnostic procedure. Treatment modalities for CVI today vary, depending on its cause, from local therapy (wound care), drugs use and compressive bandage (external support of the extremity), to complex venous reconstructions for both reflux and obstructive problems. In this review article, we present CEAP classification of HVI, ethiopathogenesis of chronic venous leg ulcers. Special emphasis is put on diagnosis and differential diagnosis of „ulcus cruris“. Modern dermatologic aspects of local treatment of patients suffering from venous ulcers are also presented.

Key words : HVI, CEAP classification, venous leg ulcer, therapy,

Primena biljnih lekovitih proizvoda kod hronične venske bolesti

Silvana Petrović, Zoran Maksimović, Jelena Kukić-Marković

Katedra za farmakognoziju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Za terapiju primarne hronične venske bolesti (HVB) koriste se venoaktivni lekovi. Predstavljaju heterogenu grupu lekova sintetskog (npr. Ca-dobesilat, naftazon, benzaron) ili prirodnog porekla. Venoaktivni lekovi biljnog porekla se uglavnom izrađuju od izolovanih biljnih sastojaka (najčešće flavonoida) ili njihovih polusintetskih derivata (npr. hidroksietilrutozidi, diosmin), ali i od različitih biljnih droga i njihovih preparata (biljni lekoviti proizvodi, BLP). Najznačajnije biljne droge od kojih se izrađuju BLP za primenu u ovom indikacionom području su: seme i kora divljeg kestena (*Hippocastani semen/cortex*), rizom kostrukse (*Rusci rhizoma*), herba ždraljevine (*Meliloti herba*), list vinove loze (*Vitis viniferae folium*), plod borovnice (*Myrtilli fructus*), kora francuskog primorskog bora (*Pini pinasteris cortex*), herba centele (*Centellae asiatica herba*), i list ginka (*Ginkgonis folium*). Aktivni sastojci ovih droga spadaju u grupu saponozida, kumarina, flavonoida, antocijana, proantocijanidina ili terpena.

Prema monografijama biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), status biljnih lekova imaju oni BLP koji se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (sadrži 16-28% escina) i suvog standardizovanog vodenog ekstrakta lista vinove loze (DER 4-6:1), i namenjeni su za oralnu primenu. Status tradicionalnih biljnih lekova imaju odgovarajući lekoviti proizvodi na bazi semena i kore divljeg kestena, lista vinove loze, rizoma kostrukse i herbe ždraljevine (za oralnu i/ili dermalnu primenu).

Ključne reči: hronična venska bolest, venoaktivni lekovi, flavonoidi, biljni lekoviti proizvodi.

Uvod

Hronična venska bolest (HVB) donjih ekstremiteta javlja se kod velikog dela svetske populacije, naročito razvijenih zemalja. Međutim, čak i u zemljama Zapadne Evrope i SAD, njena prevalenca je potcenjena kako od strane pacijenata, tako i od strane zdravstvenih radnika, što je uslovljeno činjenicom da bolest nije letalna i da se često ne uzimaju u obzir njene posledice. Hronična venska bolest u velikoj meri negativno utiče na kvalitet života pacijenata, a troškovi lečenja, naročito u uznapredovalim stadijumima bolesti, su visoki (1, 2).

Pojam HVB obuhvata sve morfološke i funkcionalne poremećaje venskog sistema, koji su prisutni tokom dužeg perioda i koji zahtevaju ispitivanje i/ili tretman. Poslednjih godina se za klasifikaciju HVB koristi ona urađena na osnovu kliničkih manifestacija (C) bolesti, etiologije (E), anatomske (A) i patološke (P) poremećaja - CEAP klasifikacija (eng. Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological). Prema ovoj klasifikaciji klinički znaci bolesti kategorisani su prema ozbiljnosti u sedam klasa (C0-C6). Rani stadijumi bolesti se karakterišu proširenim površinskim venama (teleangiekazije, retikularne i varikozne vene), dok terminalni stadijum predstavlja venski ulkus (*Ulcus cruris venosum*). Prema najnovijoj terminologiji (VEIN-TERM consensus document) (3), pojam hronična venska insuficijencija (HVI) odnosi se na uznapredovale stadijume HVB, uključujući edem (C3), promene na koži (C4) i venske ulkuse (C5-C6) (2, 4, 5).

Hronična venska bolest obuhvata skup patoloških stanja nastalih kao posledica inflamatornih procesa čiji je uzrok povišen pritisak u venama donjih ekstremiteta. Nastaje kao posledica slabosti venskih zalistaka (valvularne nekompetentnosti) i/ili venske opstrukcije. Progresivna disfunkcija venskog sistema dovodi do venskog refluksa, sa progresivnim oštećenjem mikrocirkulacije, kože i potkožnog tkiva. Primarna HVB nastaje usled slabosti venskih zalistaka i uobičajeno započinje u površinskim venama. Sekundarna HVB je najčešće posledica duboke venske tromboze. Simptomi hroničnog venskog zastoja su nespecifični (bol, edem, osećaj trnjenja, nadutosti, „mravinjanja“, „teške noge“, svrab, noćne klaudikacije itd.). Tegobe se pojačavaju pri dužem pasivnom stajanju, a kod žena i tokom menstrualnog ciklusa.

Lečenje HVB obuhvata promenu stila života, fizikalnu, medikamentoznu, kompresivnu, sklerozantnu i hiruršku terapiju (1, 5-8).

Venoaktivni lekovi

Za medikamentoznu terapiju primarne HVB koriste se venoaktivni lekovi (eng. venoactive drugs, VADs) (1, 7, 8). Lekovi koji se koriste u ovom indikacionom području u stručnoj literaturi se nazivaju i flebološki lekovi, venotonici (5), flebotonici

(9) ili vazoprotektivi (10). Venoaktivni lekovi predstavljaju heterogenu grupu lekova sintetskog (npr. Ca-dobesilat, naftazon, benzaron) ili prirodnog porekla (1, 8, 11).

Venoaktivni lekovi biljnog porekla uglavnom se izrađuju od izolovanih biljnih sastojaka (najčešće flavonoida) ili njihovih polusintetskih derivata (npr. hidroksietilrutozidi, diosmin), ali i od različitih biljnih droga i preparata biljnih droga (biljni lekoviti proizvodi, BLP). Aktivni sastojci ovih droga spadaju u grupu saponozida, flavonoida, antocijana, proantocijanidina, kumarina ili terpena (Tabela I) (1, 7, 8, 12-16). Venoaktivni lekovi mogu biti monokomponentni ili predstavljaju kombinacije više venoaktivnih agenasa.

Venoaktivni lekovi biljnog porekla ispoljavaju višestruke efekte na venski sistem zahvaljujući različitim mehanizmima delovanja. Generalno, deluju na makro- i mikrocirkulatornom nivou. Umanjuju makrocirkulatornim poremećajima izazvane promene zida vena i venskih zalistaka, tj. umanjuju inflamaciju koja dovodi do njihovog daljeg oštećenja i povećavaju tonus vena (venotonici). Na mikrocirkulaciju venoaktivni lekovi deluju tako što povećavaju otpornost kapilara i smanjuju kapilarnu filtraciju, poboljšavaju limfnu drenažu, deluju antiinflamatorno i utiču na hemoreološke parametre (8, 7, 11).

Najbolji rezultati primene venoaktivnih lekova postižu se u ranim fazama HVB, kada nisu prisutne značajne strukturne promene zida vena i venskih zalistaka. Međutim, neki venoaktivni lekovi uspešno se koriste i kod pacijenata sa uznapredovalom HVB (edemi i venski ulkusi). Niska cena, široka dostupnost i retki neželjeni efekti su pogodnosti terapije HVB venoaktivnim lekovima (1, 8).

Tabela I Biljna jedinjenja i njihovi polusintetski derivati i biljne droge sa venoaktivnim delovanjem (7, 8, 15, 17, 19)

Table I Herbal compounds and their semisynthetic derivatives and herbal drugs with venoactive effect (7, 8, 15, 17, 19)

| Klasa jedinjenja | Izolovano jedinjenje/ekstrakt | Biljna droga |
|---------------------------------------|--|--|
| Flavonoidi (bioflavonoidi, vitamin P) | Rutin (rutozid) | Cvet japanskog bagrema, <i>Sophorae japonicae flos</i> |
| | | Herba heljde, <i>Fagopyri herba</i> |
| | | Listovi odgovarajućih vrsta roda <i>Eucalyptus</i> |
| | Okserutini (hidroksietilrutozidi), trokserutin, monokserutin ¹ | |
| Saponozidi | Hesperidin | Perikarp agruma, <i>Citrus</i> spp. |
| | Diosmin, trimetilhesperidinhalkon ² | |
| | Mikronizirana prečišćena frakcija flavonoida (MPFF) ³ | |
| Kumarini | Escin | Seme divljeg kestena, <i>Hippocastani semen</i> |
| | | Rizom kostrike, <i>Rusci rhizoma</i> |
| Antocijani | Kumarin ⁴ | Herba ždraljevine, <i>Meliloti herba</i> |
| | Eskulin (eskulozid) | Kora divljeg kestena, <i>Hippocastani cortex</i> |
| Proantocijanidini | | List vinove loze, <i>Vitis viniferae folium</i> |
| | Pycnogenol® ⁵ | Plod borovnice, <i>Myrtilli fructus</i> |
| | | Kora francuskog primorskog bora, <i>Pini pinasteris cortex</i> |
| Triterpeni | Ukupna frakcija triterpena centele (TTFCA) ⁶ | List vinove loze, <i>Vitis viniferae folium</i> |
| Flavonoidi, terpenski laktoni | | Kora divljeg kestena, <i>Hippocastani cortex</i> |
| | | Herba centele, <i>Centellae asiaticae herba</i> |
| | | List ginka, <i>Ginkgonis folium</i> |

¹- polusintetski derivati rutina; ² - polusintetski derivati hesperidina; ³ - smeša koju čini 90% diosmina i 10% drugih flavonoida (hesperidin i dr.), ⁴ - dobija se i sintetskim putem, ⁵ - standardizovani ekstrakt sa $70 \pm 5\%$ procijanidina, ⁶ - smeša visoko prečišćenog ekstrakta i jednog izolovanog jedinjenja; sadrži 40% aziatikozida i 60% aglikona (aziatična i madekasična kiselina).

Biljna jedinjenja sa venoaktivnim delovanjem i njihovi polusintetski derivati

Flavonoidi (benzo- γ -pironi) i njihovi polusintetski derivati predstavljaju značajnu grupu venoaktivnih supstanci. Označavaju se kao bioflavonoidi ili vitamin P.

Rutin (rutozid) se izoluje iz herbe heljde (*Fagopyrum esculentum*, *F. tataricum*, Polygonaceae), cvetnih pupoljaka japanskog bagrema (*Sophora japonica*, Fabaceae) i listova odgovarajućih vrsta roda *Eucalyptus* (Myrtaceae). U cilju povećanja bioraspoloživosti rutina, tretiranjem etilenoksidom dobijeni su njegovi mono-, di-, tri- i tetrahidroksietil derivati, tzv. okserutini ili hidroksietilrutozidi (HR). Oni se u organizmu metabolišu do rutina. Kao venoaktivni lekovi, osim okserutina koji predstavlja standardizovanu mešavinu sa najmanje 45% trokserutina (trihidroksietilrutina), koriste se i pojedinačni hidroksietil derivati rutina: trokserutin i monokserutin (monohidroksietilrutin) (15, 17). Za okserutine je pokazano da deluju antiinflamatorno (1), venotonično (usled blokade inaktivacije noradrenalina i agonističkog delovanja na venske α 1-adrenergičke receptore), povećavaju otpornost kapilara i smanjuju kapilarnu filtraciju. Njihova primena dovodi do značajnog smanjenja simptoma HVB (klase C0-C6) i otoka nogu (nivo preporuke 1B) (7) i do poboljšanja venske hemodinamike (11).

Iz perikarpa agruma (*Citrus spp.*, Rutaceae), koji sadrži kompleks bioflavonoida, izoluje se hesperidin. Za izradu venoaktivnih lekova koriste se i njegovi polusintetski derivati: diosmin¹ i trimetilhesperidinhalkon (15, 17). Za diosmin je pokazano da poboljšava venski tonus, povećava limfnu drenažu i smanjuje permeabilnost kapilara, deluje antiinflamatorno, inhibira prostaglandin E2 i tromboksan A2, kao i aktivaciju, migraciju i adheziju leukocita. Diosmin dovodi do značajnog smanjenja nivoa endotelnih adhezionih molekula u plazmi i smanjuje aktivaciju neutrofila, čime ispoljava zaštitni efekat na mikrocirkulaciju (18). Naročito veliku primenu u terapiji HVB ima smeša koju čini 90% diosmina i 10% drugih flavonoida (hesperidin i dr.), koja je poznata pod nazivom *mikronizovana prečićena frakcija flavonoida* (MPFF). Inhibicijom interakcije leukocita i endotelnih ćelija MPFF smanjuje oštećenja zida vena i venskih zalistaka, usporavajući tako progresiju bolesti (8, 11, 18). Za MPFF je u većem broju kliničkih studija pokazano da kod pacijenata koji imaju HVB značajno ublažava simptome vezane za sve stadijume bolesti (C0-C6) i edem (nivo preporuke 1B). Takođe, u kombinaciji sa kompresivnom i lokalnom terapijom MPFF značajno povećava stopu zaleženja primarnih venskih ulkusa (nivo preporuke 1B) (7, 19).

Kumarin (benzo- α -piron) je korišćen u terapiji HVB, sam ili u kombinaciji sa drugim vazoaktivnim agensima (npr. rutinom), pošto poboljšava limfni protok i deluje

¹ Diosmin se u maloj količini nalazi u perikarpu agruma, ali se za potrebe farmaceutske industrije dobija polusintetskim putem.

proteolitički, čime efikasno umanjuje edem (7, 11). Međutim, zbog moguće pojave hepatotoksičnosti, danas je primena kumarina drastično ograničena (povučen je sa tržišta mnogih zemalja) (11, 17).

Biljne droge sa venoaktivnim sastojcima

Najznačajnije biljne droge od kojih se izrađuju BLP za primenu u ovom indikacionom području su: seme i kora divljeg kestena (*Hippocastani semen/cortex*), rizom kostrike (*Rusci rhizoma*), herba ždraljevine (*Meliloti herba*), list vinove loze (*Vitis viniferae folium*), plod borovnice (*Myrtilli fructus*), kora francuskog primorskog bora (*Pini pinasteris cortex*), herba centele (*Centellae asiaticae herba*) i list ginka (*Ginkgonis folium*). Aktivni sastojci ovih droga spadaju u grupu saponozida, kumarina, flavonoida, antocijana, proantocijanidina ili terpena (12-16).

Seme divljeg kestena, *Hippocastani semen*

Seme divljeg kestena, *Hippocastani semen* (*Aesculus hippocastanum*, Sapindaceae), sadrži 3-10% escina, koji predstavlja kompleks triterpenskih saponozida čiji su sapogenini baringtogenol C i protoescigenin. Escin je odgovoran za farmakološko delovanje. Pokazano je da povećava kapilarnu rezistenciju i smanjuje kapilarnu filtraciju, povećava venski tonus (usled stimulacije produkcije prostaglandina F_{2α}) i inhibira hijaluronidazu, što dodatno povećava integritet venskih zidova. Escin takođe ispoljava antiinflamatorno delovanje (12, 13, 15, 20).

Prema monografiji koju je pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), na bazi semena divljeg kestena mogu se izrađivati BLP koji imaju status biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova.

Status biljnih lekova imaju BLP koji se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (etanol 40-80% V/V), koji sadrži 16-28% escina, i namenjeni su za oralnu primenu. Indikacija za njihovu primenu je HVB² koju karakterišu otečenost nogu, proširene vene, osećaj težine, bol, umor, svrab, napetost i grčevi u listovima. Ekstrakt se primenjuje dva puta dnevno u ukupnoj dozi koja odgovara 100 mg escina (21). Preporučuje se primena gastrorezistentnih farmaceutskih oblika (tableta ili kapsula) sa kontrolisanim oslobođanjem i uzimanje leka sa dovoljnom količinom vode 1 h pre jela, pošto escin može da oteža ili čak spreči pražnjenje želuca (12, 16). Terapija traje najmanje 4 nedelje, a moguća je i primena tokom dužeg perioda, uz obaveznu konsultaciju sa lekarom. Od neželjenih reakcija u retkim slučajevima

² U monografiji EMA/HMPC se kao indikacija navodi HVI, ali je, u skladu sa najnovijom terminologijom (VEIN-TERM consensus document) (3), termin HVB u ovom slučaju adekvatniji.

moguće su mučnina, gastrointestinalne tegobe (iritacija želudačne sluzokože i refluks), glavobolja, vrtoglavica, alergijske reakcije.

Ovi biljni lekovi su kontraindikovani kod osoba preosetljivih na neki od sastojaka, dok se primena kod trudnica, dojilja, dece i adolescenata mlađih od 18 godina ne preporučuje. Ako prilikom upotrebe dođe do pojave inflamacije kože, tromboflebitisa, potkožnih otvrdlina, jakog bola, ulceracija, naglog oticanja jedne ili obe noge, kao i srčane ili bubrežne insuficijencije, neophodno je obratiti se lekaru. Sve ovo važi i za ostale BLP, kako za oralnu, tako i za dermalnu primenu, koji se koriste kod manjih poremećaja venske cirkulacije, odnosno kod HVB (21-25).

Primena standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena zasnovana je na rezultatima kliničkih studija. Ranije meta analize dvostrukog-slepih, randomizovanih kliničkih studija (2002 – 2006. god.) pokazale su da ekstrakt u značajnoj meri smanjuje edem i ublažava simptome HVB u poređenju sa placebom. Najnovija meta analiza sprovedena 2012. god. potvrdila je ovu efikasnost, ali i ukazala na neophodnost dodatnih kliničkih ispitivanja (26), zbog čega je, prema najnovijem GRADE sistemu³, primena standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena u lečenju HVB dobila slab nivo preporuke (2C) (7, 8). U terapiji HVB, osim standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena, koristi se i izlozani escin (17).

Prema monografiji EMA/HMPC, status tradicionalnih biljnih lekova imaju BLP koji se izrađuju od suvog ekstrakta semena divljeg kestena (etanol 25-50% V/V) i tinkture (1:5, etanol 50% V/V). Namjenjeni su za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama vezanih za manje poremećaje venske cirkulacije. To su polučvrsti dozirani farmaceutski oblici (masti, gelovi), koji se primenjuju dermalno. Sadrže oko 1% escina, odnosno 20% tinkture, a nanose se na kožu u tankom sloju 1-3 puta dnevno. Ne treba ih nanositi na oštećenu kožu, sluzokožu i predeo oko očiju, što važi i za ostale proizvode za dermalnu primenu. Za ove, kao i za ostale tradicionalne biljne lekove namenjene kako za dermalnu, tako i za oralnu primenu kod manjih poremećaja venske cirkulacije, važi da je, ukoliko simptomi traju i nakon 2 nedelje upotrebe, potrebno obratiti se lekaru ili drugom zdravstvenom stručnjaku za savet (21-25).

Rizom kostrike, *Rusci rhizoma*

Rizom kostrike (veprine), *Rusci rhizoma* (*Ruscus aculeatus*, *Ruscaceae*) takođe kao farmakološki aktivne sastojke sadrži saponozide. To su steroidni saponozidi, tzv. ruskozidi, čiji su sapogenini ruskogenin i neoruskogenin (tzv. ruskogenini). Prema monografiji Evropske farmakopeje 7.0, droga treba da sadrži najmanje 1% ukupnih sapogenina, izraženo kao ruskogenini. Rizom kostrike se koristi kod poremećaja venske

³ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system.

cirkulacije (12, 13, 15, 17, 27, 28), zahvaljujući sposobnosti da smanjuje propustljivost zida kapilara (11). Međutim, zbog neodgovarajućeg broja i dizajna do sada sprovedenih kliničkih studija, njegova primena u lečenju HVB dobila je, prema GRADE sistemu, slab nivo preporuke (2C) (7, 8).

Prema monografiji EMA/HMPC, biljni lekoviti proizvodi na bazi rizoma kostrike klasifikovani su kao tradicionalni biljni lekovi. To su čvrsti dozirani farmaceutski oblici za oralnu primenu. Izrađuju se od sprašenog rizoma i različitih suvih vodenih i vodenoalkoholnih ekstrakata. Namenjeni su za primenu kod manjih poremećaja venske cirkulacije (za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama), kao i kod hemoroida (za smanjenje svraba i peckanja), u dnevnoj dozi kojoj odgovara 7-11 mg ukupnih sapogenina (ruskogenina). Neželjene reakcije su najčešće reakcije preosetljivosti, a mogu se javiti i mučnina, dijareja i limfocitni kolitis. U slučaju dijareje treba prestati sa primenom ovih proizvoda, a ako dođe do pojave rektalnog krvarenja, neophodno je obratiti se lekaru (22).

Herba ždraljevine, *Meliloti herba*

Herba ždraljevine ili kokoca, *Meliloti herba* (*Melilotus officinalis*, Fabaceae) sadrži kumarin i njegove derivate (sadržaj kumarina mora da iznosi najmanje 0,3%) (13, 15, 17, 28). Kumarin je glavni venoaktivni sastojak ove droge: deluje antiedematozno (antieksudativno), proteolitički (smanjuju viskozitet edematozne tečnosti), limfokinetički i antiinflamatorno (7, 15).

Prema monografiji EMA/HMPC, na bazi herbe ždraljevine izrađuju se tradicionalni biljni lekovi kako za oralnu, tako i za dermalnu primenu. Oni namenjeni za oralnu primenu su: infuz (0,25-1 g usitnjene droge/250 ml vode; pije se do 3 puta dnevno) i tečni farmaceutski oblici na bazi različitih suvih i tečnih ekstrakata. Primenuju se u dnevnoj dozi koja ne prelazi 5 mg kumarina. Dekokt (2-4 g usitnjene droge/150 ml vode) se koristi spolja za natapanje obloga. Za razliku od proizvoda namenjenih za oralnu upotrebu, obloge se koriste i kod modrica i uganuća. Proizvodi na bazi herbe ždraljevine kontraindikovani su kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji, zbog mogućeg potenciranja delovanja, kao i kod pacijenata sa istorijom oboljenja jetre, zbog potencijalnog hepatotoksičnog delovanja kumarina (23).

Kora divljeg kestena, *Hippocastani cortex*

Kora divljeg kestena sadrži kumarine (heterozidi: eskulin – do 7%, fraksin, skopolin; aglikoni: eskuletin, skopoletin, fraksetin), do 2% tanina, katehin i procijanidin A2. Za razliku od semena, kora divljeg kestena sadrži escin (kompleks triterpenskih saponozida) samo u tragovima (29, 30). Kora ima dugu tradicionalnu primenu kod različitih poremećaja venske cirkulacije, hemoroida i spolja kod modrica. Nosioci farmakološke aktivnosti su prvenstveno eskulin (eskulozid), eskuletin i procijanidin A2.

Pokazano je da eskulin i procijanidin A2 povećavaju otpornost zidova kapilara i smanjuju njihovu propustljivost (inhibiraju enzime hijaluronidazu, kolagenazu, a procijanidin A2 i elastazu). Eskulin i eskuletin ispoljavaju i antiinflamatorno i analgetsko delovanje (29).

Prema monografiji EMA/HMPC, na bazi kore divljeg kestena izrađuju se tradicionalni biljni lekovi za oralnu primenu. Namenjeni su za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama, kao i za otklanjanje svraba i peckanja kod hemoroida. Sprašena kora u pojedinačnoj dozi od 275 mg uzima se 3-6 puta dnevno (24).

List vinove loze, *Vitis viniferae folium*

Drogu čini list crvene sorte vinove loze, *Vitis viniferae folium* (*Vitis vinifera*, Vitaceae). Sastojci koji ispoljavaju venoaktivno delovanje spadaju u grupu antocijana, flavonoida i procijanidina (14, 31). Prema monografiji EMA/HMPC, na bazi lista vinove loze izrađuju se i biljni i tradicionalni biljni lekovi.

Biljni lekovi se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta lista (DER 4-6:1; voda)⁴. Namenjeni su za primenu kod HVB⁵ koju karakterišu otečenost nogu, proširene vene, osećaj težine, bol, umor, svrab, napetost i grčevi u listovima. Dnevna doza ekstrakta iznosi 360-720 mg. Terapija traje najmanje 12 nedelja, a moguća je i primena tokom dužeg perioda, uz obaveznu konsultaciju sa lekarom (25). Primena je zasnovana na rezultatima nekoliko kliničkih studija u kojima je potvrđeno da ekstrakt kod pacijenata sa HVB poboljšava mikrovaskularnu cirkulaciju, smanjuje edem i ublažava simptome bolesti (bol, osećaj težine u nogama i dr.). Od neželjenih reakcija moguća je pojava mučnine, gastrointestinalnih tegoba i glavobolje (25, 31).

Tradicionalni biljni lekovi za oralnu primenu su: infuz od usitnjene lista vinove loze (2-10 g/250 ml vode; piće se 2 puta dnevno) i čvrsti dozirani farmaceutski oblici (270-350 mg sprašenog lista; uzimaju se 3-5 puta dnevno). Primenjuju se kod manjih poremećaja venske cirkulacije (za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama), kod hemoroida (za smanjenje svraba i peckanja), i krtosti kapilara kože. Moguće su iste neželjene reakcije kao i u slučaju biljnih lekova.

Tradicionalni biljni lekovi za dermalnu primenu su polučvrsti dozirani farmaceutski oblici (kremovi) koji se izrađuju od mekog vodenog ekstrakta lista vinove loze (DER 2,5-4:1), tako da 10 g krema sadrži 282 mg mekog ekstrakta. Nanose se na

⁴ Označava se kao AS-195 ekstrakt.

⁵ U monografiji EMA/HMPC se kao indikacija navodi HVI, ali je, u skladu sa najnovijom terminologijom (VEIN-TERM consensus document) (3), termin HVB u ovom slučaju adekvatniji.

kožu u tankom sloju 1-3 puta dnevno. Namenjeni su za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama vezanih za manje poremećaje venske cirkulacije (25).

Osim lista, i seme i ekstrakti semena vinove loze, zahvaljujući prisustvu značajne količine proantocijanidina i izrazitom antioksidantnom potencijalu, nalaze primenu u terapiji perifernih vaskularnih poremećaja i venske insuficijencije, kao i u profilaksi kardiovaskularnih oboljenja (17).

Plod borovnice, *Myrtilli fructus*

Plod borovnice (*Vaccinium myrtillus*, Ericaceae) koristi se u osušenom (*Myrtilli fructus siccus*) i svežem obliku (*Myrtilli fructus recens*). Prema odgovarajućim monografijama Evropske farmakopeje 7.0, osušen plod treba da sadrži najmanje 1,0% tanina, a svež najmanje 0,3% antocijana (antocijanozida).

Od svežeg ploda borovnice izrađuju se ekstrakti sa visokim sadržajem antocijana (25-36%) (12, 13, 15, 17, 28). Ovi ekstrakti se koriste oralno u terapiji HVB, perifernih vaskularnih poremećaja, kod krtosti kapilara i u oftalmologiji kod retinopatije. Kada je reč o HVB, kliničke studije su pokazale da ekstrakti tokom 1-3 meseca primene dovode do značajnog ublažavanja edema i simptoma bolesti (osećaj težine, bol u nogama, osećaj trnjenja i dr.). Terapijska primena ekstrakata zasnovana je na prisustvu antocijana. Antocijani deluju antiinflamatorno, antioksidantno, inhibiraju agregaciju trombocita i podstiču mikrocirkulaciju. Takođe deluju vazoprotektivno (smanjuju povećanu propustljivost i krtost zida kapilara) različitim mehanizmima: inhibiraju razgradnju kolagena i aktivnost elastaze, stabilizuju membranske fosfolipide itd. U zavisnosti od indikacije, dnevna doza standardizovanih ekstrakata iznosi 240-480 mg (odgovara 60-170 mg antocijana). Terapijski efekti nastupaju nakon 4-8 nedelja primene; mogu se koristiti i tokom dužeg perioda (12, 13). Pri primeni preporučenih doza nije zabeležena pojava neželjenih reakcija. Pri unosu veoma visokih doza (>170 mg antocijana dnevno tokom 30-60 dana), postoji mogućnost interakcije sa antikoagulansima i antiagregacijskim lekovima. Nema ograničenja za primenu u trudnoći i tokom dojenja (12).

Kora francuskog primorskog bora, *Pini pinasteris cortex*

Kora francuskog primorskog bora (*Pinus pinaster* subsp. *atlantica*, Pinaceae) se upotrebljava za izradu ekstrakta koji se u prometu nalazi pod zaštićenim imenom Pycnogenol®. Ekstrakt se dobija patentiranim postupkom iz sveže kore, i standardizovan je na $70 \pm 5\%$ procijanidina (sastoje se od oligomera katehina i epikatehina, tzv. oligomerni procijanidini - OPC, i slobodnog katehina i epikatehina). Procijanidini, kao aktivni sastojci ekstrakta, imaju visok afinitet vezivanja za proteine, deluju kao izuzetno snažni antioksidansi, inhibiraju prostaglandine i leukotrijene, inhibiraju produkцијu tromboksana i stimulišu produkciju NO, usled čega smanjuju

permeabilnost kapilara, deluju antiinflamatorno, poboljšavaju mikrocirkulaciju, smanjuju agregaciju i adheziju trombocita. Na osnovu rezultata kliničkih studija proizvodi na bazi Pycnogenol® - a se primenjuju oralno za prevenciju i lečenje HVB u dnevnoj dozi od 100-300 mg tokom najmanje 4 nedelje, optimalno 2 meseca. Od neželenih reakcija moguća je pojava gastrointestinalnih tegoba, dijareje i opstipacije, pa se savetuje uzimanje proizvoda tokom obroka. U retkim slučajevima mogu se javiti glavobolja i vrtoglavica. Treba izbegavati istovremenu primenu ovih proizvoda sa antiagregacijskim lekovima zbog moguće interakcije. Primena kod trudnica i dojilja, dece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje (12).

Herba centele, *Centellae asiatica herba*

Herba centele ili gotu-kole, *Centellae asiatica herba* (*Centella asiatica* = *Hydrocotyle asiatica*, Apiaceae), kao farmakološki aktivne sastojke sadrži triterpenska jedinjenja: triterpenske heterozide (aziatikozid i madekasozid) i slobodne triterpenske kiseline (azatična i madekasična). Prema monografiji Evropske farmakopeje 7.0, herba treba da sadrži najmanje 6% ukupnih triterpena, izraženo kao aziatikozid.

Za alkoholne i vodene ekstrakte herbe centele bogate triterpenskim sastojcima pokazano je da deluju antioksidantno, antiinflamatorno, antimikrobno, stimulišu proliferaciju kolagena i reepitelizaciju tkiva i podstiču angiogenezu. Na tržištu se nalazi veliki broj proizvoda namenjenih kako za oralnu (tablete, kapsule), tako i za dermalnu primenu (kreme, masti, puder), koji se koriste za brže zarastanje rana, kod opekotina, ekcema, čireva i ožiljaka (14, 15, 17, 28).

Kod HVB se primenjuju lekoviti proizvodi na bazi tzv. ukupne frakcije triterpena centele za koju postoji veći broj skraćenica: TTFCA, TECA, TTF, CATTF⁶ i dr. Ona zapravo predstavlja smešu visoko prečišćenog ekstrakta herbe centele i jednog izolovanog jedinjenja, a sastoji se iz 40% aziatikozida i 60% aglikona (azatične i madekasične kiseline). Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) je mišljenja da se, zbog sastava i načina izrade, TTFCA ne može smatrati preparatom biljne droge, odnosno da proizvodi na bazi TTFCA ne predstavljaju BLP, već konvencionalne lekove.

Do sada sprovedene kliničke studije ukazuju na pozitivne efekte TTFCA kod HVB – poboljšanje mikrocirkulacije, smanjenje edema, povećanje tonusa vena (9, 15). U ovim studijama TTFCA je primenjivan u dnevnoj dozi od 60-180 mg tokom 2-8 nedelja. Na bazi TTFCA registrovani su lekovi kako za oralnu (tablete, kapsule), tako i

⁶ TTFCA - Total triterpenoid fraction of *Centella asiatica*; TECA - Titrated extract of *Centella asiatica*; TTF - Total triterpenic fraction; CATTF - *Centella asiatica* total triterpenic fraction.

za dermalnu primenu (kreme, masti, puder, kompresivne gaze) (32). Od neželjenih reakcija, nakon oralne primene, moguće su mučnina i gastrointestinalne tegobe, a nakon dermalne primene u retkim slučajevima kontaktni dermatitis (15). Proizvodi su kontraindikovani u slučaju preosetljivosti na biljke familije Apiaceae (14).

List ginka, *Ginkgonis folium*

List ginka, *Ginkgonis folium* (*Ginkgo biloba*, Ginkgoaceae), sadrži flavonoide (najmanje 0,5% prema monografiji u Ph. Eur. 7.0), terpenske laktone (diterpenske ginkolide i seskviterpen bilobalid; najmanje 0,1%), proantocijanidine, alkilovane fenolkarboksilne kiseline (npr. ginkolična) i druge sastojke.

Za izradu BLP koristi se kvantifikovani suvi ekstrakt lista ginka. Oficinalan je u Ph. Eur. 7.0 (*Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum*) i sadrži 22-27% flavonoida, 2,8-3,4% ginkolida A, B i C i 2,6-3,2% bilobalida. Sadržaj ginkolične kiseline, koja je potencijalni alergen, ograničen je na najviše 5 ppm (12, 13, 28). Za ovaj ekstrakt je pokazano da povećava toleranciju prema hipoksiji, naročito cerebralnog tkiva, usporava nastanak i razvoj cerebralnih edema, smanjuje edem i celularne lezije retine, poboljšava reološke osobine krvi, poboljšava protok krvi, naročito u oblasti mikrocirkulacije, uvećava sposobnost opažanja, pamćenja i učenja. Ekstrakt se primenjuje kod blagog do umerenog sindroma demencije, blagih kognitivnih poremećaja i neurosenzornih poremećaja (tinitus i vertigo), i kod poremećaja periferne arterijske cirkulacije (intermitentna kaudikacija). Ova primena je zasnovana na rezultatima odgovarajućih kliničkih studija. U zavisnosti od indikacije primenjuje se 120-240 mg ekstrakta dnevno. Od neželjenih reakcija moguća je pojava gastrointestinalnih tegoba, glavobolje ili alergijskih reakcija na koži (12, 13). Primena je kontraindikovana kod osoba preosetljivih na neki od sastojaka, u slučaju krvarenja, kod dece mlađe od 12 godina, dok se, usled nedostatka podataka o bezbednosti primene, ne preporučuje primena u trudnoći i tokom dojenja. Ekstrakt može potencirati delovanje antikoagulanasa i antiagregacijskih lekova. Primenu treba obustaviti 1-2 nedelje pre hirurškog zahvata, jer ekstrakt može dovesti do produženog postoperativnog krvarenja (ginkolidi antagonizuju faktor agregacije trombocita – PAF) (12, 17).

Ekstrakt lista ginka ulazi takođe i u sastav kombinovanih lekova koji se koriste u terapiji HVB (npr. u kombinaciji sa troksertutinom i heptaminol hloridom). Činjenica je, međutim, da ovi lekovi sadrže veoma niske doze ekstrakta lista ginka (npr. svega 15 mg), kao i da za sam ekstrakt nema publikovanih kliničkih studija kojima se potvrđuje njegova efikasnost kod HVB.

Zaključak

Za medikamentoznu terapiju primarne hronične venske bolesti (HVB) koriste se venoaktivni lekovi. Značajnu grupu ovih lekova čine oni biljnog porekla: izrađuju se od

izolovanih biljnih sastojaka (najčešće flavonoida) ili njihovih polusintetskih derivata (npr. hidroksietilrutozidi, diosmin), ali i od različitih biljnih droga i preparata biljnih droga (biljni lekoviti proizvodi, BLP). Namenjeni su za smanjenje edema i ublažavanje simptoma HVB. Podaci dobijeni u dosadašnjim kliničkim studijama za sada nisu dovoljni da se utvrdi efikasnost primene ovih lekova, uključujući i BLP. Nivoi preporuka za primenu kod HVB za sada su uglavnom u kategorijama 2B-2C (osim npr. u slučaju hidroksietilrutozida i MPFF koji imaju nivo preporuke 1B) (7, 8). Za pojačanje postojećih preporuka potrebne su veće i bolje definisane kliničke studije.

Prema monografijama biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), status biljnih lekova imaju oni koji se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (sadrži 16-28% escina) i suvog standardizovanog vodenog ekstrakta lista vinove loze (DER 4:6:1), i namenjeni su za oralnu primenu. Status tradicionalnih biljnih lekova imaju odgovarajući lekoviti proizvodi na bazi lista vinove loze i herbe ždraljevine (namenjeni su kako za oralnu, tako i za dermalnu primenu), na bazi rizoma kostrike i kore divljeg kestena (za oralnu primenu) i semena divljeg kestena (za dermalnu primenu).

Literatura

1. Malgor RD, Labropoulos N. Treatment of chronic venous disease: pathophysiological underpinnings. *Medicographia*. 2011; 33(3): 259-67.
2. Milic DJ. Prevalence and socioeconomic data in chronic venous disease: how useful are they in planning appropriate management? *Medicographia*. 2011; 33(3): 253-8.
3. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg*. 2009; 49: 498-501.
4. Perrin MR, Eklöf, B. Chronic venous disease guidelines and terminology: sharing a common language. *Medicographia*. 2011; 33(3): 245-52.
5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja republike Srbije. Beograd, 2012.
6. Raffetto JD. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease. *Thromb Res*. 2009; 123(4): 66-71.
7. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1): 117-25.
8. Gillet J-L. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia*. 2011; 33(3): 285-91.
9. Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3:CD003229.

10. Nacionalni registar lekova (NRL 2012). Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2012.
11. Marinović Kulišić S, Lupi D. Pharmacological treatment in patients with chronic venous disease. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012; 20(3): 197-214.
12. Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T, Dinda K, eds. The ABC clinical guide to herbs. 1st ed. Austin, Texas: American Botanical Council; New York: Thieme New York; Stuttgart: Thieme International, 2003.
13. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter, UK: ESCOP; Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; New York, USA: Thieme New York, 2003.
14. ESCOP Monographs. 2nd ed. Supplement 2009. Exeter, UK: ESCOP; Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; New York, USA: Thieme New York, 2009.
15. Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
16. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy. A reference guide for physicians and pharmacists. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
17. Sweetman SC ed. Martindale: The complete drug reference. 37th ed. London, UK; Chicago, USA: Pharmaceutical Press, 2011.
18. Monograph. Diosmin. *Altern Med Rev*. 2004; 9(3): 308-11.
19. Pitsch F. The place of Daflon 500 mg in recent guidelines on the management of chronic venous disease. *Medicographia*. 2011; 33(3): 306-14.
20. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/225304/2008. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., semen. London: 16 July 2009.
21. European Medicines Agency. EMA/HMPC/225319/2008. Final: Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen. London: 16 July 2009.
22. European Medicines Agency. EMA/HMPC/261938/2007. Final: Community herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. London: 4 September 2008.
23. European Medicines Agency. EMA/HMPC/354177/2007. Final: Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. London: 3 July 2008.
24. European Medicines Agency. EMA/HMPC/354156/2011. Final: Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. London: 22 May 2012.
25. European Medicines Agency. EMA/HMPC/16635/2009. Final: Community herbal monograph on *Vitis vinifera* L., folium. London: 15 July 2010.
26. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD003230.
27. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/261939/2007. Assessment report on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. London: 4 September 2008.
28. European Pharmacopoeia seventh Edition. Strasbourg: Council of Europe, 2011.
29. European Medicines Agency. EMA/HMPC/354157/2011. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. London: 22 May 2012.
30. Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlagen. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002.
31. European Medicines Agency. EMA/HMPC/16633/2009. Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium. London: 15 July 2010.
32. European Medicines Agency. EMA/HMPC/291177/2009. Final: Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba. London: 25 November 2010.

Herbal medicinal products in chronic venous disease

Silvana Petrović, Zoran Maksimović, Jelena Kukić-Marković

Department of Pharmacognosy, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

In treatment of chronic venous disease (CVD) venoactive drugs (VADs) are used. They represent a heterogenous group of drugs of synthetic (ie. calcium dobesilate, naftazone, and benzarone) or natural origin. Venoactive drugs of herbal origin are usually prepared from isolated plant constituents (i.e. flavonoids) or their semisynthetic derivatives (i.e. hydroxyethylrutosides, diosmin), but also from various herbal drugs and their preparations (herbal medicinal products, HMPs). Herbal medicinal products used in these indications are usually prepared from: horsechestnut seed and bark (*Hippocastani semen/cortex*), butcher's broom rhizome (*Rusci rhizoma*), melilot herb (*Meliloti herba*), grapevine leaf (*Vitis viniferae folium*), bilberry fruit (*Myrtilli fructus*), French maritime pine bark (*Pini pinasteris cortex*), centella herb (*Centellae asiaticae herba*), and ginkgo leaf (*Ginkgonis folium*). Active compounds of these herbal drugs belong to groups of saponins, coumarines, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins or terpenes.

According to community herbal monographs prepared by Committee on Herbal Medicinal Products at the European Medicines Agency (EMA/HMPC), HMPs with well-established use are those prepared from dry standardised horsechestnut seed extract (with 16-28% of aescin) and dry standardised grapevine leaf water extract (DER 4-6:1), for oral use. Herbal medicinal products classified under traditional medicinal use provisions are products prepared from horsechestnut seed and bark, grapevine leaf, butcher's broom rhizome, and melilot herb (for oral and/or cutaneous use).

Keywords: chronic venous disease, venoactive drugs, flavonoids, herbal medicinal products.

Farmaceutsko-tehnološki aspekti preparata za prevenciju i lečenje poremećaja venske cirkulacije

Ljiljana Đekić*, Danina Krajišnik, Jelena Đuriš, Marija Primorac

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

(* E-mail: ljiljanadjek@gmail.com; Tel: +381113951359)

Kratak sadržaj

Farmakoterapija dubokih i superficialnih venskih tromboza sprovodi se u cilju ublažavanja simptoma, prevencije ili lečenja akutne i hronične venske insuficijencije i komplikacija kao što su plućna embolija i varikozni ulkusi. Osnovu terapije čine: trombolitici (streptokinaza, alteplaza), antikoagulansi (heparin, heparini male molekulske mase, fondaparinuks, varfarin, acenokumarol, dabigatraneteksilat, rivaroksaban) i vazoprotektivi za oralnu upotrebu (kalcijum-dobesilat, bioflavonoidi i biljni ekstrakti sa vazoprotektivnim delovanjem), primenu na koži (heparin, heparinodi, escin, trokserutin) i rektalnoj sluzokoži (heparin u kombinaciji sa kortikosteroidima, lokalnim anesteticima, epitelizansima i/ili adstringensima). Registrovani su preparati za parenteralnu primenu antitrombotičkih sredstava (u obliku praškova za rastvore i rastvora za *i.v.* injekcije/infuzije ili rastvora za *s.c.* injekcije), peroralnu primenu antikoagulanasa i vazoprotektiva (u obliku neobloženih tableta, film tableta i tvrdih kapsula), kao i preparati sa vazoprotektivnim delovanjem za primenu na koži (u obliku kremova, hidrofilnih gelova, masti i pasta) i rektalnu primenu (u obliku supozitorija, rektalnih masti i rektalnih pena). Odgovarajućim izborom oblika aktivne supstance (niskomolekularne frakcije heparina, pro-lek dabigatraneteksilat), postupaka tehnološke obrade (mikronizacija, nanonizacija, rekristalizacija, peletizacija), korišćenjem pomoćnih supstanci kao što su solubilizatori i inhenserii apsorpcije ili perkutane penetracije/permeacije, inkorporiranjem aktivne supstance u odgovarajući vehikulum/podlogu/bazu i/ili inkapsulacijom u pogodan nosač (npr. liposomi), mogu se unaprediti biofarmaceutski profil preparata, adherenca, efikasnost i bezbednost terapije.

Ključne reči: antitrombotička sredstva; vazoprotektivi;
konvencionalni farmaceutski oblici; liposomski geli; rektalne pene;
oblozi za rane.

1. Uvod

Venska oboljenja spadaju u grupu najmasovnijih oboljenja savremenog čoveka. Profilaksa, pravovremeno dijagnostikovanje i lečenje poremećaja venske cirkulacije je od izuzetnog značaja za popravljanje kvaliteta života pacijenata i prevenciju razvoja hroničnih stanja i komplikacija, kao što su hronična venska insuficijencija (HVI), venski ulkusi (rane) potkolenic i plućna embolija (PE). Metode lečenja poremećaja venske cirkulacije zavise od vrste i uzroka oboljenja i obuhvataju: sprovođenje opštih mera (odgovarajuća fizička aktivnost, smanjenje statičkog opterećenja nogu i telesne težine), nošenje elastično-kompresivnih zavoja i čarapa, primenu farmaceutskih preparata sa antikoagulansima i vazoprotektivima i izvođenje hirurških procedura [1-6]. Na tržištu su registrovani različiti lekovi u konvencionalnim i/ili savremenim farmaceutskim oblicima za: parenteralnu primenu antitrombotičkih sredstava (heparinski antikoagulansi, antitrombin III i fibrinolitički enzimi), peroralnu primenu vazoprotektiva i antikoagulanasa iz grupe antagonistika vitamina K, direktnih inhibitora antitrombina ili faktora Xa, i lokalnu primenu antihemoroidalnih i antivarikoznih sredstava.

2. Farmaceutski preparati za parenteralnu primenu antitrombotičkih sredstava

Farmaceutski preparati za parenteralnu primenu heparinskih antikoagulanasa (heparin, heparini male molekulske mase i heparinoidi) (Tabela I) koriste se u prevenciji i terapiji poremećaja u sistemu dubokih vena, kao što su akutna duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE), sa ciljem da se spreći nastajanje tromba i/ili povećanje formiranih trombnih masa tokom stanja koja su povezana sa povećanim rizikom kao što su hirurške intervencije, povrede, dugotrajno mirovanje, maligna oboljenja, urođena hiperkoagulabilnost krvi [1, 5, 6].

Tabela I Registrovani lekovi antitrombotika za parenteralnu primenu [7]

Table I Marketed pharmaceutical products for parenteral administration of antithrombotics [7]

| Zaštićeni naziv leka | Proizvođač | Aktivna supstancija | Farmaceutski oblik i sadržaj aktivne supstance | Pomoćne supstance |
|----------------------|---------------------|---------------------|--|---|
| Heparin ⁷ | Galenika, Srbija | Heparin-natrijum | Rastvor za injekciju 5000 i.j./1 ml 25 000 i.j./5 ml | Metilparaben; propilparaben; natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; voda za injekcije. |
| | | | Rastvor za injekciju 5000 i.j./0,25 ml | Benzilalkohol 2,25mg/0,25ml; natrijum-hidroksid; voda za injekcije. |

⁷ Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi (SZ).

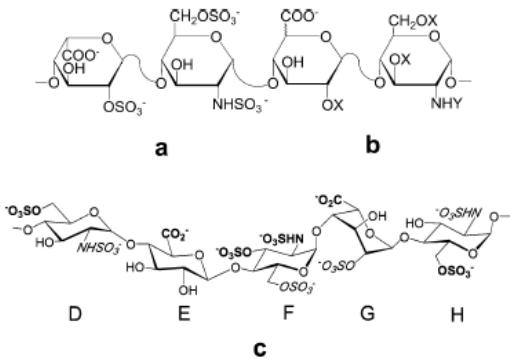
| | | | | |
|---------------------------------|--|-----------------------|--|---|
| Clexane® ⁸ | Sanofi Winthrop Industrie, Francuska / Sanofi Aventis, Španija / Chino In Pharmaceutical & Chemical Works Ltd., Madarska | Enoksaparin-natrijum | Rastvor za injekciju ⁹ 2000 i.j./0,2 ml 4000 i.j./0,4 ml 6000 i.j./0,6 ml 8000 i.j./0,8 ml 10000 i.j. /1 ml | Voda za injekcije. |
| Fraxiparine® ¹⁰ | Glaxo Wellcome Production, Francuska | Nadroparin-kalcijum | Rastvor za injekciju ¹¹ 2850 i.j./0,3 ml 3 800 i.j./0,4 ml 5700 i.j./0,6 ml | Kalcijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina, razblažena; voda za injekcije. (pH 5-7,5) |
| Fraxiparine® multi ⁹ | GlaxoSmithKline Pharmaceutical S.A., Poljska / Glaxo Wellcome Production, Francuska | Nadroparin-kalcijum | Rastvor za injekciju 47500 i.j./5 ml | Benzilalkohol (9 mg/ml); kalcijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina, razblažena; voda za injekcije. (pH 5-7,5) |
| Fragmin® ¹⁰ | Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgija | Dalteparin-natrijum | Rastvor za injekciju ¹¹ 2500 i.j./0,2 ml Rastvor za injekciju ¹¹ 5000 i.j./0,2 ml Rastvor za injekciju/infuziju 10000 i.j./1 ml | Natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije. Natrijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije. Natrijum-hlorid, natrijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije. |
| Clivarin® ¹⁰ | Abbott, Nemačka | Reviparin-natrijum | Rastvor za injekciju ¹¹ 1432 i.j. / 0,25 ml 3436 i.j. / 0,6 ml 5153 i.j. / 0,9 ml | Natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; voda za injekcije. |
| Arixtra® ¹⁰ | Glaxo Wellcome Production, Francuska | Fondaparinux-natrijum | Rastvor za injekciju ¹¹ 2,5 mg/0,5 ml 5 mg/0,4 ml 7,5 mg/0,6 ml 10 mg/0,8 ml | Natrijum-hlorid; hlorovodonična kiselina; natrijum-hidroksid; voda za injekcije. |

⁸ Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini recepta (SZR).

⁹ Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|--|--|
| Antitrombin III Baxter ⁹ | Baxter AG, Austrija | Antitrombin III | Prašak i rastvarač ¹⁰ za rastvor za infuziju 500 i.j./ 10 ml 1000 i.j./ 20 ml | Natrijum-hlorid; natrijum-citrat; tris(hidroksimetil)aminometan. |
| Kybernin® P 500 ⁹ | CSL Behring GmbH, Nemačka | Antitrombin III | Prašak i rastvarač ¹² za rastvor za injekciju/infuziju 500 i.j./ 10 ml 1000 i.j./ 20 ml | Glicin; natrijum-hlorid; hlorovodonična kiselina; natrijum-hidroksid; voda za injekcije. |
| Streptase ^{®9} | CSL Behring, Nemačka | Streptokinaza | Prašak za rastvor za injekciju/infuziju 1500000 i.j. | Humani albumin; natrijum-L-hidrogen glutamat monohidrat; natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat; dinatrijum hidrogenfosfat, dihidrat. |
| Actilyse ^{®9} | Boehringer Ingelheim Pharma, Nemačka | Alteplaza | Prašak i rastvarač ¹² za rastvor za injekciju/infuziju 50 mg/50 ml ¹¹ | L-Arginin; fosforna kiselina, razblažena; polisorbat 80. (pH rastvora dobijenog rekonstituisanjem $7,3 \pm 0,5$) |

Heparin je anjonski sulfonovani mukopolisaharid (sulfonovani glukozaminoglikan) molekulske mase od 3000-58000 g/mol (Slika 1).



Slika 1. Hemija heparina: (a) sulfonovane disaharidne jedinice (X = sulfo ili H, Y = sulfo, acetil ili H); (b) delovi molekula koji mogu biti desulfonovani; (c) pentasaharidna sekvenca u molekulu heparina (DEFGH) koja se specifično vezuje za antitrombin III (debljim fontom su označene grupe koje imaju ključan značaj za interakciju sa antitrombinom III) [21].

Figure 1. Chemical structure of heparin: (a) sulfated disaccharide units (X = sulfo or H, Y = sulfo, acetyl or H); (b) parts of the molecule which may be desulfated (c) pentasaccharide sequence of heparin molecule (DEFGH) available for specific binding of antithrombin III (the bolded moieties are critical for interaction with antithrombin III) [21].

¹⁰ Liobočica sa rastvaračem (voda za injekcije).

¹¹ 29 000 000 i.j.

Dobija se iz pluća goveda ili intestinalne sluzokože goveda, svinja ili ovaca. U prisustvu heparina, glikoprotein plazme antitrombin III formira kompleks sa faktorima koagulacije, dominantno faktorom IIa (trombin) i Xa, što dovodi do produžavanja vremena potrebnog za koagulaciju krvi *in vivo i in vitro* [8]. Antikoagulantna aktivnost heparina se smanjuje sa smanjenjem sadržaja sulfo ostataka. Heparin nema fibrinolitičku aktivnost i ne utiče na formirane krvne ugruške [9]. U farmaceutskim preparatima se upotrebljavaju heparin-natrijum i heparin-kalcijum (Ph. Jug. V, Ph. Eur 7.0) [10,11]. Kao supstance prirodnog porekla promenljivog sastava, standardizuju se u pogledu biološke aktivnosti tako da, prema propisu Ph. Jug. V [10], moraju da sadrže najmanje 120 i.j./mg, a kada su namenjene za parenteralnu primenu, aktivnost iznosi najmanje 150 i.j./mg. Prema Ph. Eur. 7.0 [11], aktivnost heparin-natrijuma i heparin-kalcijuma mora iznositi najmanje 180 i.j./mg. Heparin i njegove soli se ne resorbuju iz gastrointestinalnog trakta (GIT). Soli heparina, uglavnom heparin-natrijum, se primenjuju intravenski (*i.v.*) ili supkutano (*s.c.*), u obliku rastvora za injekcije, a nisu pogodne za *i.m.* primenu jer može doći do formiranja hematoma. Antikoagulantno delovanje nastupa gotovo trenutno posle *i.v.* primene bolus injekcija, međutim traje oko 4 h, pa je neophodno ponovljeno injektovanje ili primena putem kontinuirane *i.v.* infuzije (npr. dodavanjem rastvora za injekcije u rastvor za infuziju glukoze 5 % ili natrijum-hlorida 0,9 %) [12]. Parenteralna primena heparina je povezana sa rizikom od krvarenja, pa se doza koju treba primeniti određuje 1 h ranije, na osnovu *aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena*, pri čemu preporučeni odnos izmerene i kontrolne vrednosti iznosi 1,5-2,5 [13]. Uglavnom se heparin primenjuje *i.v.* za započinjanje tretmana, a zatim se obustavlja njegova primena i terapija nastavlja oralnim antikoagulansima [14]. Kratko poluvreme eliminacije heparina i rizik od krvarenja i drugih neželjenih efekata (trombocitopenija, osteoporozu) su podstakli dobijanje *heparina male molekulske mase i heparionida*. Heparini male molekulske mase (Ph. Jug. V, Ph. Eur 7.0) [10, 11] dobijaju se frakcionisanjem ili depolimerizacijom heparin-natrijuma ili heparin-kalcijuma. Ph. Jug. V [10] i Ph. Eur 7.0 [11] propisuju monografije enoksaparin-natrijuma, nadroparin-kalcijuma, dalteparin-natrijuma i parnaparin-natrijuma, koje sadrže dodatne zahteve u odnosu na opštu monografiju heparina male molekulske mase. Prosečna molekulska masa ovih supstanci iznosi < 8000 g/mol, a stepen sulfonovanja po disaharidnoj jedinici je od 2 – 2,5. Razlikuju se medusobno u pogledu postupka dobijanja, prosečne molekulske mase i odnosa inhibitorne aktivnosti protiv faktora koagulacije Xa i IIa (Tabela II).

Tabela II Prosečna molekulska masa i inhibitorna aktivnost protiv faktora koagulacije Xa i IIa heparina male molekulske mase (Ph. Jug. V^a, Ph. Eur. 7.0^b) [10, 11]

Table II Average molecular mass and *factor Xa* and thrombin (*IIa*) *inhibitory activities of the low molecular weight heparins* (Ph. Jug. V^b, Ph. Eur. 7.0^b) [10, 11]

| Heparini male molekulske mase | Prosečna molekulska masa (g/mol) | Inhibitorna aktivnost protiv faktora Xa * | Inhibitorna aktivnost protiv faktora IIa * | Odnos inhibitorne aktivnosti protiv faktora Xa i inhibitorne aktivnosti protiv faktora IIa |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|--|--|
| Enoksaparin-natrijum ^{a, b} | 4500 | 90 – 125 i.j./mg | 20 – 35 i.j./mg | 3,3 - 5,3 |
| Nadroparin-kalcijum ^{a, b} | 4300 | 95 – 130 i.j./mg | - | 2,5 - 4,0 |
| Dalteparin-natrijum ^b | 6000 | 110 – 210 i.j./mg | 35 – 100 i.j./mg | 1,9 - 3,2 |
| Parnaparin-natrijum ^b | 5 000 | 75 – 110 i.j./mg | - | 1,5 - 3,0 |

* Izračunato u odnosu na osušenu supstancu

Heparini male molekulske mase takođe potenciraju aktivnost antitrombina III, međutim ispoljavaju veću inhibitornu aktivnost protiv faktora koagulacije Xa, u odnosu na trombin. Heparinoidi su sulfonovani mukopolisaharidi prirodnog ili sintetskog porekla čiji su hemijska struktura i farmakološki efekat slični heparinu [12]. U kliničkoj praksi koristi se sintetski heparinod fondaparinuks, u obliku natrijumove soli. Njegova hemijska struktura je gotovo identična pentasaharidnoj sekvenci heparina za koju se specifično vezuje antitrombin III (Slika 1). Fondaparinuks dominantno inhibira faktor koagulacije Xa. Heparini male molekulske mase i fondaparinuks, primjenjeni s.c. u obliku rastvora za injekcije, imaju sličnu terapijsku efikasnost u prevenciji i terapiji venskih tromboza, kao i.v. primjenjen heparin. Kod niskomolekulske frakcije heparina i heparinoida, osim veće biološke raspoloživosti, u odnosu na heparin, poluvreme eliminacije je duže, pa se injektuju jednom ili dva puta dnevno, antikoagulantni efekat je srazmeran primjenjenoj dozi i uglavnom nisu neophodne laboratorijske kontrole koagulacije krvi, a nespecifične interakcije sa proteinima plazme, trombocitima i vaskularnim endotelom su izražene u manjem obimu i ređe se javljaju neželjeni efekti [15-18]. Parenteralni preparati heparina se primenjuju isključivo u stacionarnim zdravstvenim ustanovama, dok se rastvori za injekcije heparina male molekulske mase i fondaparinuks mogu upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi i izdavati pacijentima za nastavak terapije kod kuće (Tabela I). Soli heparinskih antikoagulanasa su higroskopne supstance, lako rastvorljive u vodi i pogodne za pripremu vodenih rastvora za injekcije. pH ovih preparata se podešava dodavanjem potrebne količine hlorovodonicične kiseline ili natrijum-hidroksida do postizanja pH vrednosti koja je bliska fiziološkoj (~ 7,4), tako da se izbegava upotreba pufera. To je poželjno kod

preparata za *i.v.* primenu jer odsustvo puferskog kapaciteta znači da je, čak i u slučaju brze primene, njihov efekat na pH krvi zanemarljiv [19, 20]. S druge strane, pH preparata treba da bude prilagođena rastvorljivosti i stabilnosti aktivne supstance. Heparin ima zadovoljavajuću fizičku i hemijsku stabilnost pri pH 7-8 i na temperaturama 4-37 °C, dok se pri pH < 6 i na temperaturama > 100 °C brzo razlaže [21, 22]. U kiseloj sredini dolazi do desulfonovanja heparinskih antikoagulanasa i smanjenja antikoagulacione aktivnosti [23]. Hipotonični rastvori za injekcije heparinskih antikoagulanasa se izotonizuju dodatkom natrijum-hlorida (Tabela I), mada se nakon *i.v.* injektovanja bolusa postiže brzo razblaživanje krvlju, pa je prihvatljiva i šira granica osmolarnosti u odnosu na izotonični rastvor (280-290 mOsm/l). Višedozni rastvori za injekcije se konzervišu metilparabenom (0,1-0,18 %), propilparabenom (0,01-0,02 %) ili benzilalkoholom (1-2 %) (Tabela I). Rastvori za injekcije sa heparinskim antikoagulansima se filtriraju kroz bakteriološke filtre i pune pod aseptičnim uslovima, prvenstveno zbog nestabilnosti aktivnih supstanci pod uslovima sterilizacije vodenom parom. Za dobijanje sterilnog finalnog proizvoda neophodno je da postupci filtracije, punjenja, sterilizacije opreme i ambalaže koja se koristi u aseptičnim uslovima, budu validirani [19]. Rastvori za injekcije heparin-natrijuma se pakuju u staklene boćice sa gumenim zatvaračem i aluminijumskom kapičicom ili ampule od neutralnog stakla tip I. Injekcije za *s.c.* primenu heparina male molekulske mase i fondaparinuksa pune se u injekcione špriceve od bezbojnog stakla tip I. Špricevi su zaštićeni providnim omotačem od polipropilena, imaju fiksiranu iglu od nerđajućeg čelika i klip od polietilena sa glavom od hlorbutil gume. Igla je zaštićena adhezivom i gumenim štitnikom (Slika 2).



Slika 2. Arixtra® rastvor za *s.c.* injekciju u injekcionom špricu.

(<http://www.gsksource.com/>)(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.).

Figure 2. Arixtra® solution for *s.c.* injection in pre-filled syringe.

(<http://www.gsksource.com/>)(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.).

Nakon injektovanja celokupne količine leka, aktivira se sistem za uvlačenje igle u štitnik, čime se smanjuje rizik od ozleđivanja. Kada se koristi ovaj tip ambalaže nije potrebno povećavanje zapremine punjenja, koje je uobičajeno kada se za pakovanje koriste boćice i ampule. Upotreba prozirnih materijala omogućava vizuelnu kontrolu sadržaja.

Na tržištu se nalaze parenteralni preparati u obliku praškova za rastvore za injekcije/infuzije sa antitrombinom III, koji se dobija iz humane krvi (Tabela I). Primenuju se u profilaksi i lečenju tromboembolijskih komplikacija kod nasleđenog i stečenog nedostatka antitrombina III (Tabela I). Fibrinolitički enzimi streptokinaza i alteplaza, koji su indikovani kod DVT i PE, primenuju se *i.v.*, u obliku rastvora za injekcije/infuzije ili kateterom direktno u tromb, isključivo u stacionarnim zdravstvenim ustanovama uz kontrolu funkcije koagulacije krvi [1, 5, 6]. Streptokinaza je protein koji se izoluje iz kulture β-hemolitičkog streptokoka (*Lancefield* grupa C). Alteplaza se dobija rekombinantnom DNK tehnikom u kulturi ćelija jajnika kineskog hrčka. Streptokinaza i alteplaza se nalaze u prometu u obliku praškova za rastvore za injekcije/infuzije (tabela I). Praškovi za rastvore za injekcije/infuzije sa antitrombinom III, streptokinazom i alteplazom se dobijaju liofilizacijom vodenih rastvora pod aseptičnim uslovima. Vodenim rastvorima se dodaju sredstva za podešavanje pH vrednosti, kao što su natrijum-hidroksid, hlorovodonična kiselina, tris(hidroksimetil)aminometan, fosforna kiselina ili fosfatni pufer, i pomoćne supstance koje imaju ulogu punioca i/ili stabilizatora (glicin, albumin, arginin). Tečan međuproizvod se puni u boćice od neutralnog stakla tip I, a zatim se voda ukloni liofilizacijom [24]. Praškovi za injekcije se pre primene rekonstituišu dodavanjem potrebne količine vode za injekcije, koju proizvođači prilaže kao rastvarač, ili infuzionog rastvora glukoze 5%, fiziološkog rastvora ili drugih infuzionih rastvora, u skladu sa uputstvima i preporukama proizvođača. Sredstvo za rekonstituisanje se dodaje pažljivo, niz zid boćice uz lagano protresanje (treba izbegavati snažno mučkanje, jer dolazi do penjenja). Rastvori dobijeni rekonstitucijom imaju ograničenu fizičko-hemijsku stabilnost na sobnoj temperaturi, a kako ne sadrže konzervans, moraju se upotrebiti neposredno nakon rastvaranja ili u periodu koji iznosi 24 h ili kraćem [25-27].

Parenteralne preparate sa antitromboticima ne treba mešati sa drugim lekovima u injekcionom špricu ili priboru za infuziju, budući da su aktivni sastojci biomolekuli i da još uvek nema dovoljno podataka o kompatibilnost i stabilnost pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima.

3. Farmaceutski preparati za oralnu primenu antikoagulanasa i vazoprotektiva

Antikoagulansi koji se primenjuju oralnim putem deluju tako što smanjuju sintezu faktora koagulacije ili ih inaktiviraju. Osnovna indikacija za njihovu primenu je

prevencija i terapija DVT i PE. Dugi niz godina kao jedini antikoagulans za oralnu primenu koristio se antagonist vitamina K, varfarin. Registrovani su lekovi varfarin-natrijuma (Tabela III) u obliku neobloženih tableta.

Tabela III Registrovani lekovi antitrombotika za oralnu primenu [7]

Table III Marketed pharmaceutical products for oral administration of antithrombotics [7]

| Zaštićeni naziv leka | Proizvođač | Aktivna supstanca | Farmaceutski oblik i sadržaj aktivne supstance | Pomoćne supstance |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------|--|--|
| Farin® ¹² | Galenika, Srbija | Varfarin | Tableta 5 mg | Laktoza, monohidrat; kukuruzni skrob; celuloza, mikrokristalna; povidon; magnezijum-stearat. |
| Sinkum 4® ¹⁴ | Jugoremedija, Srbija | Acenokumarol | Tableta 4 mg | Laktoza, monohidrat; kukuruzni skrob; celuloza, mikrokristalna; kopovidon; natrijum-skrobglikolat (tip A); magnezijum stearat. |
| Pradaxa® ¹⁰ | Boehringer Ingelheim Pharma, Nemačka | Dabigatreneteksilat | Kapsula, tvrda 75 mg i 110 mg | Vinska kiselina; guma akacije (arapska guma); hipromeloza; dimetikon 350; talk; hidroksipropilceluloza. |
| Xarelto® ¹⁰ | Bayer Schering Pharma, Nemačka | Rivaroksaban | Film tableta 10 mg | Laktoza, monohidrat; celuloza, mikrokristalna; kroskarmeloza-natrijum; hipromeloza; natrijum-laurilsulfat; magnezijum-stearat. |

Delovanje varfarina nastupa odloženo, 2-3 dana nakon primene, i ispoljava brojne interakcije sa drugim lekovima, kao što su antiaritmici, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antibiotici širokog spektra; kao i sa hranom, naročito namirnicama sa većim sadržajem vitamina K (zeleno povrće, luk, riba). Primena varfarina povećava rizik od krvarenja, pa je neophodno praćenje terapije i individualno prilagođavanje doze na osnovu *internacionalnog normalizovanog odnosa (International Normalized Ratio, INR)* protrombinskog vremena pacijenta i kontrolne vrednosti¹³ [8, 28]. Postoje farmaceutski preparati varfarina u različitim jačinama, kao što je Coumadin® (Bristol-Myers Squibb, SAD)¹⁴, neobložene tablete sa 1, 2, 2½, 3, 4,

¹² Lek se može izdavati samo uz lekarski recept (R).

¹³ Terapija je odgovarajuća kada INR iznosi 2,0-3,0 [1].

¹⁴ Lek nije registrovan u Republici Srbiji.

5, 6, 7½ i 10 mg varfarin-natrijuma. Takođe, trebalo bi varfarin uzimati uvek u isto vreme, ograničiti unos vitamina K putem hrane i pažljivo razmotriti istovremenu primenu drugih lekova. Oralni antikoagulansi, kao što je varfarin, prolaze kroz placentu i kontraindikovani su u trudnoći (u ovom slučaju u terapiji se koriste parenteralni preparati heparinskih antikoagulanasa). Zabeleženo je da se terapijski efekat varfarina, primenom preparata različitih proizvođača, može značajno razlikovati [29]. U registrovanim preparatima koristi se varfarin-natrijum u obliku amorfne supstance ili u kristalnom obliku klatrata sa izopropanolom (8-8,5 %). Kristalni varfarin-natrijum ima visoku rastvorljivost u vodi, dok je rastvorljivost amorfног oblika ove supstance niža. U jednom od novijih istraživanja uočene su značajne razlike u brzini rastvaranja varfarin-natrijuma iz tableta (generički lekovi) tri proizvođača (Apotex, Kanada; Iavax Pharmaceuticals, Velika Britanija; Shanghai Sine Pharmaceutical, Kina), pri čemu je nakon 30 min količina rastvorene lekovite supstance iznosila 77,2%, 67,2%, odnosno, 31,5%, kao i prateće razlike u profilu koncentracije leka u krvnoj plazmi pacijenata. Razlike u profilima brzine rastvaranja dovedene su u vezu sa razlikama u fizičko-hemijskim osobinama ispitivanih tableta, koje su detektovane DSC analizom [30]. U literaturi su opisani različiti pristupi za unapređenje terapijskog indeksa varfarina: konjugacijom sa polietilenglikolima [31] ili re-kristalizacijom iz mikroemulzionih sistema [32], čime se poboljšavaju rastvorljivost i/ili brzina rastvaranja. Značajan napredak u terapiji antikoagulansima ostvaren je razvojem preparata novih oralnih antikoagulanasa, kao što su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban tokom proteklih nekoliko godina (Tabela III), u obliku neobloženih i film tableta i tvrdih kapsula. Njihov mehanizam delovanja je različit od varfarina i acenokumarola, pa primena ne zahteva praćenje terapije i precizno podešavanje doze. Dabigatran je direktni inhibitor trombina, dok su rivaroksaban i apiksaban inhibitori faktora Xa [18, 33]. Dabigatran je izuzetno polaran molekul sa gotovo neznatnom apsorpcijom. U farmaceutskim preparatima za oralnu primenu upotrebljava se u obliku pro-leka dabigtraneteksilata, čija je apsorpcija ujednačenija pri niskim pH vrednostima. Zbog toga je kao pomoćna supstanca u registrovanom preparatu Pradaxa®, pored uobičajenih pomoćnih supstanci, upotrebljena i vinska kiselina. Čestice vinske kiseline se oblažu dabigtraneteksilatom, u obliku mesilatne soli, formirajući pelete (prečnika 1 mm) koje se pune u tvrde kapsule od hidroksipropilmetilceluloze [34]. Zbog niske rastvorljivosti rivaroksabana, u proizvodnji registrovanog preparata Xarelto® film tableta koristi se mikronizirana lekovita supstanca i natrijum-laurilsulfat kao solubilizator (Tabela III).

Formulacija farmaceutskog preparata za oralnu primenu heparina bi u velikoj meri olakšala hroničnu terapiju venskih tromboemolija i dovela do unapređenja komplijanse. Međutim, biološka raspoloživost heparina nakon oralne primene je ograničena, prvenstveno zbog enzimske degradacije i velike molekulske mase. S obzirom na veliki terapijski značaj, brojne istraživačke grupe se bave unapređenjem farmaceutskih

formulacija i razvojem nosača za oralnu primenu heparina [35]. U kompaniji Emisphere® Technologies (SAD) upotrebljena je aminokiselina natrijum-N-(8-[2-hidroksibenzoil]amino)kaprilat (eng. sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC)), kao nosač za koji je nekovalentno vezan heparin, čime je omogućena njegova brza apsorpcija. U fazi III kliničkih ispitivanja utvrđeno je da heparin/SNAC kompleks u obliku oralnog rastvora ima sličnu efikasnost kao suputano primjenjen enoksaparin (Lovenox® rastvor za injekcije, Sanofi-Aventis, SAD) u prevenciji DVT kod operacije kuka [37], kao i da se može postići ekvivalentan farmakodinamski odgovor, kod zdravih dobrovoljaca, primenom heparin/SNAC kompleksa u dozi od 90000 i.j. u obliku tvrdih želatinskih kapsula [38]. Još uvek nema registrovanih lekova za peroralnu primenu heparinskih antikoagulanasa.

Vazoprotektivi su grupa lekova različitih mehanizama delovanja koji se upotrebljavaju u cilju olakšavanja simptoma vezanih za hroničnu vensku insuficijenciju (HVI) (osećaj težine i bola u nogama) i/ili lečenje simptoma akutnih hemoroida. Smatra se da aktivne supstance sa vazoprotektivnim delovanjem povećavaju otpornost krvnih sudova na oštećenja i smanjuju njihovu propustljivost za ekstravazaciju tečnosti. Vazoprotektivno delovanje ispoljavaju supstance sintetskog porekla (kalcijum-dobesilat), kao i neki bioflavonoidi (diosmin, hesperidin, heptaminol, trokserutin) i biljni ekstrakti (npr. standardizovani suvi ekstrakt lista ginka (*Ginkgo biloba* sa minimalno 24 % flavonoidnih glikozida i minimalno 6 % terpena) [39]. Kalcijum-dobesilat i ginkolidi iz standardizovanog suvog ekstrakta lista *Ginkgo biloba*, pored vazoprotektivnog delovanja, smanjuju sklonost trombocita ka agregaciji [40, 41]. Diosmin i hesperidin deluju i antiinflamatorno [42]. Nekoliko lekova iz ove grupe su registrovani na našem tržištu kao lekovi različitog režima izdavanja (Tabela IV).

Tabela IV Registrovani lekovi za oralnu primenu vazoprotektiva [7]**Table IV** Marketed pharmaceutical products for oral administration of vasoprotectives [7]

| Zaštićeni naziv leka | Proizvođač | Farmaceutski oblik | Aktivna/e supstaca/e i jačina | Pomoćne supstance |
|-----------------------------|--|--------------------|--|---|
| Doxi-Hem ^{® 14} | Hemofarm, Srbija | Kapsula, tvrda | Kalcijum-dobesilat 500 mg | Kukuruzni skrob; magnezijum-stearat. |
| Phlebodia ^{® 14} | Innothera Chouzy, Francuska | Film tableta | Diosmin 600 mg | Jezgro tablete: stearinska kiselina; talk; silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni; celuloza, mikrokristalna; Sepifilm ^{® 002} (hipromeloza; celuloza, mikrokristalna; makrogol-400stearat). Film(omotač): Sepifilm ^{® 002} ; Sepisperse ^{® AP5523} (Propilenglikol; titan-dioksid; Hipromeloza; ponceau 4R (alumina lake-E124); gvoždje(III)-oksid, crni; gvoždje(III)-oksid, crveni); Opaglos ^{® 6000} (etanol; Lacquer gum; karnauba vosak; beli pčelinji vosak). |
| Detralex ^{® 15} | Les Laboratories Servier Industrie, Francuska | Film tableta | Diosmin, hesperidin 500 mg* | Natrijum-skrobglikolat (tip A); celuloza, mikrokristalna; želatin; talk; glicerol; hipromeloza; makrogol 6000; natrijum-laurilsulfat; gvožde (III) oksid, žuti; gvožđe(III) oksid, crveni; titan- dioksid; magnezijum-stearat. |
| Venoruton ^{® 15} | Novartis Consumer Health, Švajcarska | Šumeća tableta | Trokserutin 500 mg i 1000 mg | ** |
| | Novartis Farmaceutica, Španija | Kapsula, tvrda | Trokserutin 300 mg | Makrogol 6000. |
| Ginkor Fort ^{® 15} | Beaufour Ipsen Industrie, Francuska | Kapsula, tvrda | Trokserutin (300 mg) + list ginka, suvi standardizovani ekstrakt (14 mg) + heptaminol (300 mg) | Magnezijum-stearat; silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni. |

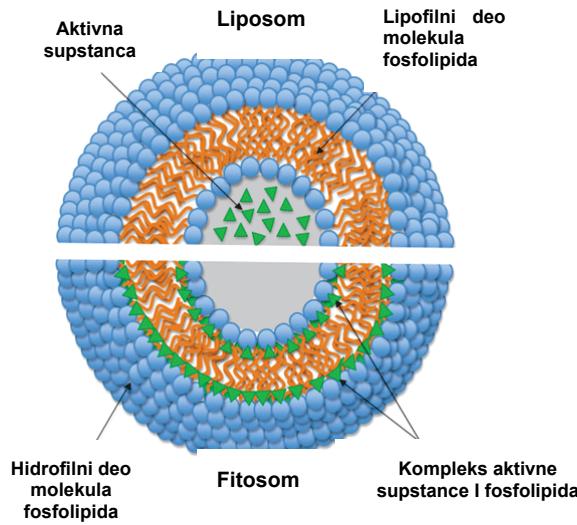
* Jedna tableta sadrži 500 mg mikronizovane prečišćene flavonoidne frakcije, što odgovara 450 mg diosmina (90%) i 50 mg flavonoida u obliku hesperidina (10%).

** Sažetak karakteristika o leku nije dostupan na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) (<http://www.alims.gov.rs/latin/>)(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)

¹⁵ Lek se može izdavati i bez recepta (BR).

Vazoprotektivi se uobičajeno formulišu kao konvencionalni farmaceutski oblici za oralnu primenu - tvrde kapsule i neobložene i film tablete. Neke aktivne supstance iz ove grupe imaju relativno visoku terapijsku dozu, što ograničava mogućnost tabletiranja. U tim slučajevima se pribegava formulaciji tvrdih kapsula. Pored toga, određeni broj vazoaktivnih supstanci, naročito biljnog porekla, imaju ograničenu rastvorljivost u vodi, slabo se apsorbuju pasivnom difuzijom zbog velikih molekula ili bivaju razgrađene u kiseloj sredini želuca [43]. Različitim pristupima se može poboljšati rastvorljivost i biološka raspoloživost teško rastvorljivih supstanci. Jedan od ključnih pristupa kojim se omogućava brže rastvaranje lekovitih supstanci je smanjenje veličine njihovih čestica. Preparat Detralex® sadrži mikronizovanu prečišćenu flavonoidnu frakciju diosmina i hesperidina. Dokazano je da se mikronizacijom diosmina povećava njegova biološka raspoloživost [44]. Na primeru flavonoida rutina, sa potvrđenim vazoprotektivnim delovanjem, pokazan je uticaj usitnjavanja do mikročestica (mikronizacija) i nanokristala (nanonizacija), na brzinu rastvaranja. Ispitivanje brzine rastvaranja je pokazalo da se iz tableta sa nanokristalima nakon 30 minuta oslobodi celokupan sadržaj rutina, dok se iz tableta sa mikrokristalima rutina oslobodi 71 % supstance, a iz komercijalno dostupnog preparata 55 % supstance [45]. Ispitivanja komercijalno dostupnih preparata na tržištu SAD sa suvim ekstraktom lista *Ginkgo biloba* u obliku tableta i tvrdih kapsula, koji su farmaceutski ekvivalentni, pokazala su da oni nisu biološki ekvivalentni [46]. Primenom patentirane tehnologije Ginkgoselect® Phytosome® (Indena, Italija) postignuto je poboljšanje rastvorljivosti i/ili apsorpcije i biološke raspoloživosti aktivnih sastojaka ekstrakta *Ginkgo biloba* pripremom molekulskih kompleksa sa fosfolipidima koji formiraju fitosome (vezikule slične liposomima) (Slika 3) [47, 48].

Opisana je i mogućnost za dobijanje gastrorezistentnih mikročestica hesperidina postupkom sušenja raspršivanjem, pri čemu je kao polimer za oblaganje upotrebljena celuloza-acetatftalat [49]. U istoj studiji utvrđeno je da se dodavanjem farmaceutskih ekscipijenasa, natrijum-karboksimetilceluloze, natrijum-dodecilbenzensulfonata ili polisorbata 85, omogućava značajno povećanje brzine rastvaranja hesperidina iz mikročestica, u veštačkom crevnom soku.



Slika 3. Uporedni shematski prikaz grada nosača aktivnih supstanci tipa fitosoma i liposoma [47].

Figure 3. Comparison of liposome and phytosome carriers structures [47].

Različiti preparati sa sastojcima biljnog porekla (rutin, trokserutin, escin) i biljnim ekstraktima (standardizovani suvi ekstrakt lista *Ginkgo biloba*, standardizovani suvi ekstrakt lista gotu kole (*Centella asiatica*) (minimalno 40 % ukupnih triterpena), standardizovani suvi ekstrakt semena divljeg kestena (*Aesculus hippocastanum*) (3 % escina) (USP 30), standardizovani suvi ekstrakt lista vinove loze (*Vitis vinifera*) (najmanje 30 % polifenola, 0,3 % antocijana i 0,005 % *trans*-resveratrola), nalaze se takođe u prometu u obliku tableta, kapsula ili oralnih kapi, ali kao dijetetski suplementi.

Farmaceutski preparati za primenu na koži sa vazoprotektivima

Dermofarmaceutski preparati sa aktivnim supstancama koje imaju vazoprotektivno delovanje, kao što su antivarikozna sredstva (heparin i heparinodi) i sredstva za „stabilizaciju“ kapilara (trokserutin), koriste se kao pomoćna (adjuvantna) terapija u okviru neinvazivnog lečenja primarnog i sekundarnog površinskog tromboflebitisa i proširenih (varikoznih) vena. Površinski tromboflebitis je tromboza površinskih vena praćena zapaljenjem za koju je karakteristično crvenilo, inflamacija i bolna osetljivost duž krvnog suda. Varikozne vene su tamno plave ili plavo-ljubičaste, izuvijane, izobličene, nadižu kožu i jasno su vidljive, a mali venski krvni sudovi su u obliku paukove mreže (prošireni kapilari), obično oko skočnog zgloba. Glavni simptomi proširenih vena su: osećaj umora i težine u nogama (posebno posle dužeg stajanja ili na kraju dana), tup bol, bolni mišićni grčevi tokom noći, svrab, otok oko skočnog zgloba koji se povlači u toku noći ili podizanjem nogu. Simptomi su izraženiji leti. U

odmaklom stadijumu ove bolesti, kod manjeg broja pacijenata, mogu se razviti: dermatitis, hiperpigmentacije kože, sekundarni površinski tromboflebitis i venski ulkusi potkolenice koji ne zarastaju tokom 6 nedelja, mogu da krvare i/ili se inficiraju [1, 50]. Primenom lekova, uglavnom u obliku kremova i hidrogelova, sa antivarikoznim sredstvima i stabilizatorima kapilara, ublažavaju se simptomi površinskog tromboflebitisa i varikoznih vena, popravlja izgled kože i smanjuje rizik za progresiju poremećaja i razvoj venskih ulkusa. Aktivna supstanca u registrovanim lekovima iz ove kategorije je najčešće heparin-natrijum u koncentracijama koje odgovaraju biološkoj aktivnosti od 300 – 2400 i.j./g, samostalno ili u kombinaciji sa dekspantenolom (0,25-2,5 %), uz dodatak alantoina (0,25-0,3 %) (Tabela V).

Tabela V Registrovani lekovi vazoprotektiva za primenu na koži [7]

Table V Marketed pharmaceutical products for cutaneous application of vasoprotectives [7]

| Zaštićeni naziv leka | Proizvodač | Farmaceutski oblik | Aktivna/e supstanca/e i koncentracija | Pomoćne supstance |
|----------------------------|---------------------|--------------------|--|---|
| Hepathrombin ¹⁵ | Hemofarm, Srbija | Gel ¹⁶ | Heparin-natrijum (300 i.j./g i 500 i.j./g) | Alantoin (0,25 %), dekspantenol (0,25 %), karbomer (Carbomer® 940), levomentol, dinatrijum-edetat, trietanolamin, etarsko ulje crnog bora, etarsko ulje belog bora, etarsko ulje limuna, sorbitol (70 %), izopropanol, PEG-6-kaprilno/kaprinski gliceridi (Softigen® 767), polisorbat 80, voda, prečišćena |
| | | Krem | Heparin-natrijum (300 i.j./g i 500 i.j./g) | Alantoin (0,3%), dekspantenol (0,4 %), bronopol, karbomer (Carbomer® 934), mikrokristalni vosak (Lunacera® M), levomentol, trilauret-4-fosfat (Hostafat® KW-340-N), parafin, tečni, laki, purcelin ulje, glicerilmonestearat (Tegin® 515), dinatrijum-edetat, trietanolamin, beli vazelin, voda, prečišćena |
| Hepalpan® ¹⁵ | Galenika, Srbija | Gel | Heparin-natrijum (300 i.j./g) + dekspantenol (2,5 mg/g) | Karbomer (Carbomer® 940), propilenglikol, alantoin, metilparaben, propilparaben, limunska kiselina, monohidrat, trolamin, voda, prečišćena |
| | | Krem | Heparin-natrijum (300 i.j./g) + dekspantenol (4 mg/g) | Parafin beli, meki, alantoin, lanolin, sorbitanoleat, glicerol, metilparaben, voda, prečišćena |

¹⁶ Kada je farmaceutski oblik označen kao gel to se uvek odnosi na hidrofilni gel (hidrogel) [61].

| | | | | |
|---------------------------|---|--------------------|--|--|
| Hepan® ¹⁵ | Jadran galenski laboratorij, Hrvatska | Krem | Heparin-natrijum (500 i.j./g) + dekspantenol (5 mg/g) | Lanolin, emulgajući vosak, izopropilmiristat, vazelin beli, metilparaben, propilparaben, voda, prečišćena |
| Lioton 1000 ¹⁵ | A. Menarini, Manufacturing Logistics and Services S.R.L., Italija | Gel | Heparin-natrijum (1000 i.j./g) | Karbomer (Carbomer® 940), propilparaben, metilparaben, etarsko ulje lavande, etarsko ulje narandžinog cveta, etanol (96 %), trietanolamin, voda, prečišćena |
| Sinedol ¹⁵ | Hemofarm, Srbija | Gel | Heparin-natrijum (500 i.j./g) + dimetilsulfoksid (150 mg/g) + dekspantenol (25 mg/g) | Etarsko ulje ruzmarina, etarsko ulje crnog bora, etarsko ulje limuna, ricinusovo ulje, PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje (i) propilenglikol (Cremophor® RH 455), karbomer (Carbomer® 940), trietanolamin, izopropanol, voda, prečišćena |
| Venosan® ¹⁵ | Bosnalijek, Bosna i Hercegovina | Gel | Heparin-natrijum (100 i.j./g) + ecensijalni fosfolipidi (10mg/g) + escin (10 mg/g) | Izopropanol, glicerol (85 %), trietanolamin, metilparaben (i) etilparaben (i) propilparaben (Baktericid MB), karbomer (Carbomer® 940), Kelnska voda, etarsko ulje ruzmarina, etarsko ulje lavande, voda, prečišćena |
| Venoruton® ¹⁵ | Novartis Consumer Health, Švajcarska | Gel | Trokserutin (2 %) | Karbomer (Carbomer® 980), natrijum-hidroksid (30 %), natrijum-edetat, benzalkonium-hlorid, voda, prečišćena |
| ViaTromb® ¹⁵ | Pharbil Waltrop, Nemačka | Sprej za kožu, gel | Heparin-natrijum (2400 i.j./g) | Lecitin soje, etanol (96 %), kalijum-dihidrogenfosfat, natrijum-hidroksid, voda, prečišćena |

Kao aktivne supstance u preparatima za primenu na koži koriste se i heparinoidi, kao što su pentozanpolisulfat-natrijum (0,5 %), natrijum-apolat (1 %), suleparoid-natrijum (heparansulfat-natrijum) (1 %) i sulodeksid (0,1 %) [12]. Smatra se da heparin i heparinoidi ostvaruju lokalno (regionalno) delovanje tako što: sprečavaju formiranje mikrotrombova i uvećavanje postojećih trombova, poboljšavaju mikrocirkulaciju, normalizuju kapacitet za vezivanje vode u međućelijskom prostoru inhibicijom razgradnje mukopolisaharida (hijaluronska kiselina, mukoitin, hondroitin sulfat) i deluju antiinflamatorno. Na ovaj način se smanjuju bol, nadutost i upala [51]. Dekspantenol stimuliše obnavljanje površinskog sloja kože i povećava joj otpornost prema infekcijama i iritaciji. Ima malu molekulsku masu (M_r 205,25 g/mol), visoku rastvorljivost u vodi i nisku polarnost, pa dobro penetrira u kožu [52]. Alantoin ima antiinflamatorno delovanje [53] i stimuliše zarastanje ulceroznih promena na koži, čak i pri niskim koncentracijama [54]. Iako je teško rastvorljiv u vodi (1 g u 190 ml vode) i vrlo teško u etanolu (1g u 500 ml etanola) [11], u koncentracijama do 0,4 % može da se rastvori u vodi na sobnoj temperaturi ili uz zagrevanje na 50 °C. Dodavanje glicerola u

koncentraciji od 5 % ili natrijum-laurilsulfata u koncentraciji od 30 % povećava rastvorljivost alantoina u vodi do 0,8 %. Preporučuje se da pH vrednost farmaceutskih preparata sa alantoinom iznosi od 4 – 8 [55]. Preparatima sa heparinom i heparinoidima mogu se dodavati i biljni ekstrakti sa adstringentnim i antiinflamatornim delovanjem, kao što su: destilat hamamelisa (USP 31) [56], uljani ekstrakt cveta nevena [57] i tinktura cveta arnike (Ph. Eur. 7.0) [11]. Ekstrakt nevena ima i antimikrobnu delovanje i stimuliše epitelizaciju oštećene kože [56]. Čest sastojak gelova za lečenje proširenih vena je escin (1 %), samostalno ili u kombinaciji sa heparinom ili bioflavonoidima, kao i eskulin (eskulozid seskvihidrat) (1 %) i propilenglikolni ekstrakt divlje kestene (sadrži 1-2 % escina) [12, 54, 58-60]. Pojedini preparati sadrže esencijalne fosfolipide (EPL supstanca) kao aktivnu supstancu, obično pored heparin-natrijuma i/ili escina. To je kompleks fosfatidilholina (76%) i nezasićenih masnih kiselina (linolna, linoleinska, oleinska) koji se dobija ekstrakcijom iz semena soje etanolom 96 %V/V. Prema literaturnim podacima ovaj sastojak deluje antiinflamatorno i inhibira agregaciju trombocita [58]. Na tržištu se nalaze i preparati za primenu na koži sa bioflavonoidom trokserutinom (hidroksietiltruzid) (2 %) i drugim stabilizatorima kapilara, kao što je ekstrakt lišća crvene vinove loze (*Vitis vinifera*) (Ph. Fr.) (do 5 %) [12].

Uobičajeni farmaceutski oblici preparata za primenu na koži sa vazoprotektivima su hidrofilni kremovi i hidrofilni gelovi (hidrogelovi) (Ph. Jug. V, Ph. Eur. 7.0) [10, 11]. Masna faza hidrofilnih kremova obično sadrži sastojke koji imaju emolijentan efekat na koži: lanolin, izopropilmiristat, deciloleat, cetilalkohol i, u nižem procentu, vazelin i parafin, tečni, laki. Za stabilizaciju kremova se uglavnom koriste mešani emulgatori (emulgujući voskovi) u koncentracijama 5-10 %, koji se sastoje od jonskih (natrijum-laurilsulfat, natrijum-cetostearilsulfat) ili nejonskih (cetomakrogol 1000) hidrofilnih površinskih aktivnih supstanci i masnih amfifila (cetostearil alkohol, glicerilmonostearat). Mešani emulgatori omogućavaju izradu stabilnih ulje-u-vodi kremova sa visokim sadržajem vode. Nejonski mešani emulgatori su kompatibilni sa supstancama koje ionizuju, kao što su soli heparina i heparinoida. Vodena faza kremova može da sadrži sredstva za povećanje viskoziteta, obično karbomeri¹⁷ (karboksivinil polimeri, poliakrilna kiselina), što doprinosi stabilizaciji krema. Sredstva za zadržavanje vlage (humektansi), kao što su glicerol i propilenglikol, dodaju se kremovima u koncentracijama 5-10 %. Uobičajene tečne komponente gelova koji se upotrebljavaju u lokalnoj terapiji simptoma varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa su: prečišćena voda (80-90 %), humektansi (glicerol, propilenglikol, sorbitol) (10-20 %), i eventualno, korastvarači (etanol, izopropanol). Kao sredstvo za geliranje koriste se dominantno karbomeri u koncentracijama 0,5-1 %. Vodena disperzija karbomera ima pH 2,5-3,2 i nizak viskozitet, pa se pH vrednost podešava dodatkom potrebne količine

¹⁷ Carbopol® 934, 940, 980, Lubrizol Advanced Materials, SAD.

trietanolamina ili natrijum-hidroksida. Gelovi sa karbomerima imaju stabilan viskozitet u području pH od 6-10. Karbomerni gelovi su pogodni za inkorporiranje baznih aktivnih supstanci, kao što je dekspantenol, koji ujedno neutrališe poliakrilnu kiselinu, te nije potrebno dodavanje sredstva za neutralizaciju za formiranje gela. Karbomerni gelovi sa većom koncentracijom etanola imaju mešu konzistenciju, a viskozitet im se podešava povećanjem koncentracije karbomera za 0,5 %. Po potrebi se, u cilju povećanja rastvorljivosti lipofilnih sastojaka (etarska ulja, terpeni, ricinusovo ulje) u tečnoj fazi gela, mogu dodavati solubilizatori, kao što su polisorbat 20 (HLB ~16,7), PEG-6 kaprilno/kaprinski gliceridi (HLB 18), PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje (HLB 14-16). U cilju obezbeđenja mikrobiološkog kvaliteta, kremovi i gelovi se konzervišu parabenima (0,01-0,2 %) ili drugim pogodnim konzervansima. Efikasnost konzervanasa iz grupe parabena se povećava u prisustvu kompleksirajućeg sredstva dinatrijum-edetata (do 0,1 %). Ukoliko je prisutan polisorbat 20 kao solubilizator, treba povećati koncentraciju konzervansa jer deo može da bude solubilizovan unutar micela. Podloge (baze) tipa hidrofilnih kremova i gelova se lako nanose i razmazuju na koži, ne maste je posle nanošenja, a voda i eventualno, etanol, brzo isparavaju i hlade kožu. Zbog toga se preporučuju za izradu farmaceutskih preparata za terapiju bolesti praćenih crvenilom i osećajem topote, koji su uobičajeni kod poremećaja periferne venske cirkulacije. Dobro prijanjaju na kožu i omogućuju fiksiranje leka za obolelo mesto, a ne ometaju normalno disanje kože. Međutim, ako se primenjuju duže vreme mogu da dovedu do isušivanja kože [61]. Kod tretmana varikoznih vena nogu gelovi i kremovi sa vazoprotektivima se primenjuju 1-3 puta dnevno, tako što se nanesu u tankom sloju na obolelo mesto, blago masirajući pokretima odozdo na gore, dok se kod lečenja tromboflebitisa nanose u tankom sloju bez utrljavanja u kožu. Kod varikoznih ulceracija mogu se primenjivati u vidu prstena, širine 4 cm, ali ne smeju doći u kontakt sa ulkusima koji krvare. Trajanje terapije zavisi od indikacije, najčešće 1-2 nedelje, a u hroničnim slučajevima i više nedelja. Preparati sa heparinom i heparinoidima ne smeju doći u kontakt sa sluzokožama, otvorenim ranama i kožom zahvaćenom infekcijama. Ne preporučuje se primena na velikim površinama kože, kože zahvaćene ekcemom ili drugim kožnim oboljenjima. Najčešći neželjeni efekat kod primene ovih preparata je lokalna iritacija koja se manifestuje svrabom, crvenilom i peckanjem, a povlači se kada lek prestane da se primenjuje. Lokalnu alergijsku reakciju mogu da izazivaju heparin i parabeni. U nekim slučajevima je teško razlikovati iritaciju izazvanu lekom od simptoma površinskog tromboflebitisa. Iako heparin ne prolazi kroz placenu i ne izlučuje se u mleku, uglavnom se ne preporučuje upotreba kremova i gelova sa heparinom u trudnoći i tokom dojenja [7, 50].

Penetracija heparina u zdravu, neoštećenu kožu je detektovana pri koncentracijama >30 i.j./g, međutim, ova supstanca kao hidrofilni makromolekul sa negativnim nanelektrisanjem, teško prolazi intaktnu epidermalnu barijeru. U nekoliko *in*

vivo studija detektovano je značajno popravljanje simptoma površinskog tromboflebitisa i proširenih vena, što ipak ukazuje na mogućnost difuzije heparina i heparinoida u potkožno tkivo u slučajevima kada je povećana permeabilnost kože zbog inflamacije ili narušavanja integriteta rožnatog sloja [62-64]. U cilju poboljšanja difuzije ovih supstanci u/kroz kožu i povećanja terapijske efikasnosti, kremovima i gelovima se dodaju ubrzivači/pojačivači penetracije/permeacije¹⁸, kao na primer: dimetilsulfoksid (DMSO), etarska ulja bogata terpenima (ruzmarina, crnog bora, lavande, limuna) i/ili izolovani terpeni (timol, levomentol), benzilnikotinat, salicilna kiselina [12]. Korastvarači (etanol, izopropanol) i propilenglikol takođe mogu ispoljiti efekat pojačivača penetracije. Pre primene preparata koji sadrže pojačivače penetracije neophodno je da se koža dobro očisti, budući da oni mogu poboljšati perkutanu resorpciju drugih supstanci, osim aktivne supstance, a ne preporučuje se istovremena primena sa drugim dermofarmaceutskim preparatima. Vecchio i Frisinghelli [65] su analizom rezultata 20 kliničkih studija u kojima je ispitivana efikasnost hidrogelova sa heparinom (Liton 1000 gel¹⁹, Essaven® gel) i kremova sa heparinoidima (Hiruroid®, Movelat®) na približno 1000 pacijenata, uočili statistički značajno smanjenje simptoma i znakova poremećaja periferne venske cirkulacije, u poređenju sa placebom. Uočeno je da Liton 1000 gel (heparin-natrijum 1000 i.j./g) efikasnije redukuje bol i osećaj težine u nogama u poređenju sa Hirudoid® kremom (250 i.j./g heparinoida) i Essaven® gelom (heparin-natrijum 100 i.j./g). Primećeno je da primena Liton 1000 gela 2-3 puta dnevno tokom 1-4 nedelje otklanja bol i otok kod površinskog tromboflebitisa i/ili proširenih vena, bez sistemskog uticaja na koagulaciju krvi, ali bez značajnih efekata na lezije na koži,ulkuse i svrab ili su poboljšanja uočena tek posle 4 nedelje primene. Na osnovu rezultata analiziranih studija zaključeno je da je lokalno primenjeni heparin efekasniji u terapiji površinskog tromboflebitisa i varikoznih vena kada se primeni u većoj koncentraciji i kada se kao podloga upotrebi karbomerni gel, mada je za donošenje konačnih zaključaka neophodno sprovođenje obimnijih kliničkih ispitivanja.

U prometu se nalaze i noviji farmaceutski preparati sa heparin-natrijumom koji je inkapsuliran u koloidne nosače tipa liposoma (ViaTromb® sprej za kožu, gel²⁰) (Tabela V), Heparin PUR-forte ratiopharm® sprej za kožu, gel (MIKA Pharma, Nemačka). Liposomi su vezikularne strukture, veličine od 15 nm – 5 µm, koje se sastoje od jednog ili većeg broja dvoslojeva, sačinjenih od molekula fosfolipida (fosfatifilholin iz lecitina soje, fosfatidiletanolamin, fosfatidilglicerol, dioleiltrimetilamonijumpropan) i holesterola, koji okružuju vodeno jezgro (Slika 3). U preparatima sa heparin-

¹⁸ Prema propisu Ph. Eur. 7.0 polučvrsti preparati za primenu na koži mogu da sadrže i pojačivače penetracije aktivne supstance.

¹⁹ U nekim zemljama zaštićeni naziv ovog leka je Menaven® 1000 gel.

²⁰ U nekim evropskim zemljama zaštićeni naziv ovog leka je LipoHep® sprej za kožu, gel (Medicom International, Češka).

natrijumom, liposomi, koji sadrže aktivnu supstancu rastvorenu u vodenom jezgru, dispergovani su u smeši vode i etanola, uz dodatak sredstava za podešavanje pH vrednosti (kalijum-hidrogenfosfat, natrijum-hidroksid) i eventualno, konzervansa (fenoksielanol). Hidrosolubilne supstance rastvorene u vodenom jezgru liposoma ne utiču na stabilnost vezikula, međutim, liposomske vezikule su podložne hidrolizi, oksidaciji i fizičkoj destabilizaciji (agregacija i fuzija u prisustvu ulja i/ili emulgatora) koje dovodi do prevremenog oslobađanja inkapsulirane aktivne supstance [66]. Zadovoljavajuća fizička i hemijska stabilnost preparata sa heparin-natrijumom se postiže: inkorporiranjem liposoma u tečnom vodenom vehikulumu, podešavanjem pH preparata (od 6,3 – 6,8) i korišćenjem boćice od tamnog stakla sa mehaničkom pumpom za raspršivanje i zaštitnom kapicom koji štite preparat od svetlosti i kiseonika. ViaTromb® sprej za kožu, gel ne sadrži konzervanse, jer oni mogu da interaguju sa liposomskim membranama, naročito ako su lipofilnog karaktera. Osim toga, u preparatima koji sadrže etanol u koncentracijama iznad 20 % ne razvijaju se mikroorganizmi [67]. ViaTromb® sprej za kožu, gel, je višedozni preparat, a pri jednom raspršivanju se osloboodi količina preparata koja sadrži 458 i.j. heparin-natrijuma. Boćica i sistem za raspršivanje su dizajnirani tako da omogućavaju lako nanošenje preparata pod različitim uglovima. U tretmanu varikoznih vena primenjuje se tako što se rasprši 3-4 puta po obolelom mestu, 3 puta dnevno, obično uz blago masiranje. Rezultati ispitivanja koja su sproveli [Rades i saradnici \[68\]](#) pokazali su da nakon primene preparata Heparin PUR-/forte ratiopharm® sprej za kožu, gel, intaktni uni- i oligolalearni liposomi ne penetriraju u kožu, već se nakon isparavanja tečne faze, transformišu u multilamelarne vezikule i lamelarnu tečnokristalnu mezofazu („gel“), tako da se efekat pojačavanja penetracije heparina može pripisati fosfolipidima koji potiču iz liposomskih vezikula. U kliničkim ispitivanjima koja su sprovedena kod pacijenata sa površinskim tromboflebitisom [69-71] uočena je slična efikasnost za ublažavanje bola, crvenila i ograničavanje veličine tromba kod Lipohep® spreja za kožu, gela, koji je primenjivan na koži u dozi od 1832 i.j. tokom 1-2 nedelje, i suputano primjenjenog rastvora enoksaparin-natrijuma (Clexane®) jednom dnevno u dozi od 40 mg. Rezultati prethodnih studija su podsticaj za razmatranje mogućnosti za neinvazivnu preventivnu primenu heparinskih antikoagulansa kod pacijenata sa rizikom za razvoj DVT. U novijim ispitivačkim pažnjama je usmerena ka razvoju sitnih (80-250 nm) unilamelarnih deformabilnih liposoma (fleksosoma) koji bi mogli da se upotrebe kao nosači za heparine male molekulske mase. Fleksosomi se sastoje od fosfatidilholina soje (> 80%) sa visokim sadržajem linolne kiseline, i nejonske površinski aktivne supstance (npr. polisorbat 80, polisorbat 20). To su elastični i deformabilni vezikuli koji mogu da penetriraju kroz *stratum corneum*, zajedno sa inkapsuliranim aktivnom supstancom, do dubljih slojeva kože, prolazeći kroz međucelijske prostore (20–40 nm) između korneocita, pod uticajem transepidermalnog

osmotskog gradijenta koji nastaje usled razlike u koncentraciji vode između površine kože (15 – 20 %) i dubljih slojeva (70 %) [72]. U dosadašnjim ispitivanjima, na pretkliničkom nivou, detektovana je penetracija heparina male molekulske mase inkapsuliranih u katjonske liposome, u dublje slojeve kože, što pod istim uslovima nije zapaženo kada su upotrebljeni konvencionalni liposomi i etosomi [73, 74].

U tretmanu venskih ulkusa koriste se polučvrsti preparati sa adstringensima, antiinflamatorima, epitelizansima i antisepticima u obliku pasta, masti i kremova. Lokalna terapija venskih ulkusa sprovodi se sa ciljem da se pospeši zaceljivanje rane i prevenira razvoj sekundarnih bakterijskih infekcija. U zavisnosti od faze zaceljivanja ulkusa, mogu se primenjivati: *Cinkova pasta* (MF 2008 [75])²¹, kremovi i hidrofobne masti sa glukokortikoidima, dekspantenolom, uljanim ekstraktom nevena (*Calendula officinalis*), peruanskim balzalom, srebro-nitratom (1 %) ili srebro-sulfadiazin (1 %) [76, 77]. Najčešći masni sastojak pasti, hidrofobnih masti i kremova je vazelin (meki, beli parafin), a ostali masni sastojci su lanolin, tečni parafin, izopropilmiristat, cetilalkohol, stearilalkohol. Za stabilizaciju kremova upotrebljavaju se nejonski emulgatori (polisorbat 60, 80, glicerilmonostarat, sorbitanmonoleat, polioksietilen-40 stearat). Kremovi sadrže u vodenoj fazi humektans (obično propilenglikol) i konzervanse (najčešće parabeni). Prema propisu Ph. Eur. 7.0 mikrobiološki kvalitet preparata za primenu na koži treba da je u skladu sa kriterijumima koji su navedeni u kategoriji 2, a tečni i polučvrsti preparati namenjeni za primenu na jako oštećenu kožu su jednodozni i moraju da zadovolje zahteve za ispitivanje sterilnosti [11]. Preporučuje se da se sterilni kremovi i masti nanose na ulkus sterilnom špatulom ili rukavicama za jednokratnu upotrebu. MF 2008 [75] propisuju *Složenu mast srebro-nitrata* (sin. *Mikulitzeva mast*)⁷ koja pored srebro-nitrata (1 %) sadrži peruanski balzam (10 %). Srebro, osim antibakterijskog delovanja, modifikuje niz biohemijskih procesa za koje se smatra da pospešuju zarastanje rana i smanjuju inflamaciju. Uočeno je da joni srebra iz kremova slabo penetriraju u tkivo zahvaćeno patološkim procesom i delovanje je kratkotrajno, zbog čega je neophodno da se primenjuju više puta dnevno [78]. Na tržištu su dostupna medicinska sredstva tipa obloga i prekrivki za venske ulkuse koji su impregnirani česticama ili jedinjenjima srebra (Aquacel® Ag, Convatec, Velika Britanija; Acticoat®, Smith & Nephew Medical, Velika Britanija; Vliwaktiv Ag, Lohmann & Rauscher International, Nemačka; Atrauman Ag, Paul Hartmann AG, Nemačka; Biatain Ag, Coloplast A/S, Danska) [79]. Primenuju se jednom dnevno ili 1-2 puta nedeljno. Obično sadrže i hidrofilne polimere (alginati, polietilenglikoli, karmeloza-natrijum, hidrokispropilceluloza) koji obezbeđuju kontinuirano čišćenje

²¹ Nalazi se na *Spisku galenskih lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini* (Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Službeni glasnik RS, br. 85/2011).

ulkusa, održavaju vlažnost i mehanički štite područje rane. Acticoat® (Smith & Nephew, SAD) obloge sadrže jedan ili više slojeva hidrofilnog adsorbensa unutar jednog ili više slojeva od polietilena impregniranog nanočesticama srebra. Količina oslobođenog jona srebra iz nanočestica je 30 puta veća u poređenju sa kremovima sa 0,5% srebro-nitrita ili srebro-sulfadiazina. Povećanjem broja slojeva u oblozi se produžava baktericidno delovanje do 3 dana (Acticoat®) ili do 7 dana (Acticoat® 7). Obloge se kvase vodom za injekcije pre postavljanja i po potrebi, tokom primene, u cilju postizanja zadovoljavajućeg oslobađanja jona srebra i sprečavanja prekomernog isušivanje rane. Za kvašenje obloga sa srebrom ne koristi se fiziološki rastvor. U kliničkim ispitivanjima je pokazano da se primenom obloga sa nanočesticama srebra značajno doprinosi izlečenju venskih ulkusa čije zarastanje je otežano (≥ 12 nedelja) [80, 81].

Rektalni preparati sa vazoprotektivima

Hemoroidni čvorići (šuljevi) su varikoziteti submukozne unutrašnje hemoroidalne vene, koji su često praćeni krvarenjem, naročito pri defekaciji, težinom i peckanjem u čmaru [82]. Za ublažavanje analnog i perianalnog bola, svraba i upale povezane sa hemoroidima koriste se supozitorije i rektalne masti sa heparin-natrijumom, kortikosteroidima, lokalnim anesteticima, adstringensima, antisepticima, vazokonstriktorima, epitelizansima i/ili antiflogisticima (Tabela VI).

Tabela VI Registrovani lekovi za rektalnu primenu vazoprotektiva [7]

Table VI Marketed pharmaceutical products for rectal application of vasoprotectives [7]

| Zaštićeni naziv leka | Proizvođač | Farmaceutski oblik | Aktivna/e supstanca/e i koncentracija | Pomoćne supstance |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------|---|---|
| Hepathrombin® H ¹⁵ | Hemofarm, Srbija | Rektalna mast | Heparin natrijum (65 i.j./g) + prednizolon (2,233 mg/g) + polidokanol* (30 mg/g) | Parafin, čvrsti; parafin, tečni; lanolin; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni. |
| | | Supozitorija | Heparin natrijum (120 i.j./g) + prednizolon (1,675 mg/g) + polidokanol* (30 mg/g) | Trigliceridi srednje dužine lanaca; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; gliceroltristearat; čvrsta mast. |
| Delmeson® ¹⁴ | Jugoremedij a, Srbija | Rektalna mast | Fluorometolon (0,2 mg/g) + neomicin (1,6 mg/g) + feniramin-hlorid (11,52 mg/g) | Eucerin, bezvodni (tip 3875); metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; voda, prečišćena. |
| | | Supozitorija | Fluorometolon (0,1 mg) + neomicin (3 mg) + feniramin-hlorid (7,4 mg) | Lecitin iz soje; trigliceridi, srednje dužine lanca (Migliol® 812); čvrsta mast (Witepsol® H 15); čvrsta mast (Witepsol® W 35). |

| | | | | |
|----------------------|---------------------|---------------|---|--|
| Faktu® ¹⁴ | Nycomed, Nemačka | Rektalna mast | Polikrezulen (10 mg/g) + cinhokain hlorid (50 mg/g) | Butilhidroksitoluen; natrijum- edetat; silicijum dioksid, koloidni, bezvodni; makrogol 300 i makrogol 1500, smeša jednakih delova; makrogol 400; makrogol cetilsteariletar; natrijum- hidroksid; prečišćena voda. |
| | | Supozitorija | Polikrezulen (2,5 mg) + cinhokain hlorid (100 mg) | Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni; celuloza, mikrokristalna; lecitin iz soje, tečni; natrijum-hidroksid; čvrsta mast. |

* lokalni anestetik i antipruritik

U MF 2008 [75] propisane su supozitorije protiv hemoroida sa cink-oksidom, bizmut subgalatom i rezorcinolom (*Suppositoria antihaemorrhoidalia I*), benzokainom, efedrin-hidrochlорidom i cink oksidom (*Suppositoria antihaemorrhoidalia II*), odnosno, sa uljanim tečnim ekstraktom od kantariona (droga:tečni ekstrakt = 1:5) (*Suppositoria antihaemorrhoidalia III*)⁷. Aktivni sastojci masti protiv hemoroida koje su propisane u MF 2008 su efedrin-hidrochlорid, benzokain, rezorcinol, peruanski balzam, cink-oksid i bizmut subgalat (*Unguentum antihaemorrhoidale I*), odnosno, peruanski balzam, uljani tečni ekstrakt od kantariona (droga:tečni ekstrakt = 1:5) i alkoholni tečni ekstrakt od kamilice (droga:tečni ekstrakt = 1:2) (*Unguentum antihaemorrhoidale II*)⁷. Supozitorije protiv hemoroida se izrađuju sa polusintetskim liposolubilnim podlogama iz grupe čvrstih masti (*Adeps solidus*) koje se sastoje iz smeše triglicerida, diglycerida i monoglycerida zasićenih masnih kiselina (uglavnom C10-C18 atoma)²². Stabilne su, ne irritiraju sluzokožu rektuma, a na telesnoj temperaturi se tope. Lekovita supstanca ili smeša više lekovitih supstanci se disperguje (suspenuje) ili rastvor u jednostavnoj ili složenoj podlozi. Stepen usitnjenosti suspendovanih aktivnih supstanci u supozitorijama protiv hemoroida koje propisuju MF 2008, iznosi 180, a u rektalnim mastima 250. Inkorporiranje hidrosolubilnih lekovitih supstanci u lipofilne podloge za izradu supozitorija i rektalnih masti obezbeđuje relativno brzo oslobađanje u rektalnoj šupljini. Podlozi se mogu dodavati sredstva za levigaciju čvrstih supstanci, kao što su triglyceridi srednje dužine lanaca, ricinusovo ulje i tečni parafin, kao i sredstva za regulisanje konzistencije (npr. beli pčelinji vosak, gliceroltristearat, silicijum-dioksid). Mogu da sadrže i solubilizatore (površinski aktivne supstance) (polisorbat 80, lauromakrogol 400) koji povećavaju brzinu rastvaranja i rastvorljivost lekovite supstance iz podloge, a mogu i da imaju ulogu pojačivača penetracije. Podloge u rektalnim mastima protiv hemoroida obično se sastoje od čvrstih, mekih i tečnih parafina, lanolina, biljnih ulja i sintetskih glicerida, a

²² Witepsol® (Sasol, Nemačka), Novata® (Cognis / BASF, Nemačka).

mogu da apsorbuju malu količinu vode. Za izradu masti protiv hemoroida koje propisuju MF 2008 [75] kao podloga se koristi *lanolinska mast* (*Cera lanae unguentum*, FM III), koja sadrži 12,5 % vode. Rektalne masti protiv hemoroida mogu se izrađivati i kao hidrofilne masti, sa podlogama koje se sastoje od čvrstih, polučvrstih i tečnih polietilenglikola (makrogola). Rektalne masti su jednodozni ili višedozni preparati koji se pakaju u pogodnom kontejneru (tubi) sa plastičnim aplikatorima. Farmaceutski preparati za lokalni tretman hemoroida primenjuju se nekoliko puta dnevno, po mogućnosti nakon pražnjenja creva. Za pravilnu primenu rektalnih preparata neophodno je da pacijent zauzme pogodan položaj (npr. leži na levom boku sa savijenom desnom nogom u kolenu ili stoji sa jednom nogom podignutom i oslonjenom na stolici ili ivici kade). Na vrh supozitorije se nanese pogodan hidrofilni lubrikans, a zatim se ona pažljivo uvede u anus pritiskom na bazu supozitorije kažiprstom, na približno 7,5 cm dubine (dužina prsta). Disanje treba da bude sporo, tako da se pospeši relaksacija rektalnog sfinktera. Pre upotrebe rektalnih masti aplikator se postavi na otvor tube i podmaže lubrikansom, a zatim se pažljivo uvede u anus. Pritiskanjem tube lek se istisne kroz perforacije duž aplikatora. Lagano zakretanje tube olakšava raspodelu masti po rektalnoj sluzokoži. Nakon toga, aplikator se lagano izvlači iz anusa i očisti topлом vodom i osuši, a višak leka se ukloni sa perianalnog područja. Primjenjeni preparati mogu da izazovu nadražaj za izbacivanje ili nakon otapanja cure sa mesta primene. Polučvrsti rektalni preparati se mogu primenjivati i perianalno, najbolje uz korišćenje rukavica za jednokratnu upotrebu, komada sterilne gaze ili pogodnog plastičnog aplikatora [20].

Na svetskom tržištu dostupni su farmaceutski preparati za lokalno lečenje hemoroida u obliku rektalnih pena (Proctofoam® HC (hidrokortizonacetat (1,0 %) + pramokain-hidrohlorid (1,0 %), Meda Pharmaceuticals, Velika Britanija). Prednosti rektalnih pena u poređenju sa supozitorijama i rektalnim mastima su: jednostavna primena, dobro rasprostiranje i duže zadržavanje na mestu primene. Prema propisu Ph. Eur. 7.0 [11], rektalne pene su preparati koji se sastoje od velike zapremine gasa dispergovanog u tečnosti, koji sadrže jednu ili više lekovitih supstanci, površinski aktivnu materiju (surfaktant) koja obezbeđuje stvaranje pene i druge pomoćne materije. Moraju odgovarati zahtevima za *Farmaceutske preparate pakovane pod pritiskom (Aerosoli)*. Pomoćni sastojci rektalne pene Proctofoam® HC su: cetilalkohol, emulgajući vosak i polioksietilen-10-steariletar (kao surfaktanti), metilparaben, propilparaben (konzervansi), propilenglikol (humektans), trietanolamin (sredstvo za regulisanje pH vrednosti) i prečišćena voda, a kao propelent je upotrebljena smeša izobutana i propana. Preparat je upakovani u kontejner (plastična boca) sa ventilom sa dozatorom. Volumen punjenja boce je predviđen za 36 doza. Pena se obrazuje iz tečnog preparata u toku primene, pritiskom na aktivator ventila. U zavisnosti od toga da li se primenjuje analno

ili perianalno, na otvor ventila se postavlja odgovarajući aplikator preko koga se oslobođena pena primenjuje [83].

U novijim istraživanjima [84, 85] razmatra se mogućnost za razvoj mukoadhezivnih rektalnih terapijskih sistema sa aktivnim supstancama za ublažavanje simptoma hemoroida. Rektalni terapijski sistemi sadrže mukoadhezivne polimere, kao što su poloksameri i polikarbofil (poliakrilna kiselina umrežena divinilglikolom), koji obezbeđuju duže zadržavanje i bolji kontakt leka sa sluzokožom rektuma, čime bi se omogućilo smanjenje učestalosti primene.

Zaključak

Lekovi sa antitromboticima i vazoprotektivima koji se upotrebljavaju u lečenju i prevenciji poremećaja venske cirkulacije dostupni su na tržištu u različitim farmaceutskim oblicima za parenteralnu (*i.v.* i *s.c.*) i peroralnu primenu, kao i za primenu na koži ili rektalnoj sluzokoži. Dominantno su zastupljeni konvencionalni farmaceutski oblici tipa: praškova za rastvore za *i.v.* injekcije/infuzije, rastvora za *i.v.* injekcije/infuzije, rastvora za *s.c.* injekcije, neobloženih i film tableta, tvrdih kapsula, kremova, gelova, masti, pasta, supozitorija, rektalnih masti i rektalnih pena. Tokom protekle dve decenije intenzivirani su naporci za izolovanje ili sintezu novih aktivnih supstanci (heparini male molekulske mase, fondaparinuks, dabigatran, rivaroksaban) i razvoj farmaceutskih preparata korišćenjem savremenih tehnoloških strategija, kao što su mikronizacija (mikročestice), nanonizacija (nanokristali), rekristalizacija, peletizacija, građenje kompleksa, inkapsulacija heparina u liposome i srodne kolloidne nosače, ili upotrebom pomoćnih supstanci, kao što su solubilizatori i ubrzivači/pojačivači apsorpcije ili perkutane penetracije/permeacije, sa ciljem da se poboljšaju biofarmaceutske karakteristike, unapredi terapijsku efikasnost, smanje neželjeni efekti i omogućiti manje komplikovana i neinvazivna primena leka. Nekoliko novijih lekova (Arixtra[®], Pradaxa[®], Xarelto[®], ViaTromb[®]) se već nalazi na tržištu.

U radu su obrađeni i medicinska sredstva (oblozi i prekrivke) sa srebrom (čestice ili jedinjenja) za tretman venskih ulkusa, kao i lekovi za lokalnu terapiju hemoroida.

Literatura

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2012.
[\(http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Sira%20verzija%20vodica%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20akutnih%20i%20hronicnih%20oboljenja%20vena.pdf\)](http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Sira%20verzija%20vodica%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20akutnih%20i%20hronicnih%20oboljenja%20vena.pdf)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
2. Beckman JA. Diseases of the veins. Circulation 2002;106: 2170-2.
3. <http://svnnet.org/uploads/File/PatientEd/VenousDiseaseBk.pdf>
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
4. Noppeney T, Noppeney J, Winkler M, Kurth I. Acute superficial thrombophlebitis—therapeutic strategies. Zbl Chir Feb 2006; 131(1): 51-6.
5. <http://www.nice.org.uk/CG92>
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl 6): 381S-453S.
7. Nacionalni registar lekova. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Beograd, 2012.
8. Hoffbrand AV, Moss PAH, eds. Essential Haematology, 6th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2011: 345-81.
9. Linhardt RJ. 2003 Claude S. Hudson award address in carbohydrate chemistry. Heparin: structure and activity. J Med Chem 2003; 46 (13): 2551-54.
10. Jugoslovenska farmakopeja 2000. Savremena administracija a.d.. Beograd, 2000.
11. European Pharmacopoeia, 7th ed. Council of Europe. Strasbourg, 2010.
12. Sweetman SC, ed. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th ed. London: Pharmaceutical Press, 2007: 1301-05.
13. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Brit J Haematol 2006; 133 (1): 19-34.
14. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. Circulation 1994; 89: 1449-68.
15. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med 2001; 134 (3): 191-202.
16. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Feldstein W, Rosenbloom D, Gafni A et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin vs. warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis after hip or knee implantation. An economic perspective. Arch Intern Med 1997; 157 (3): 298-303.
17. McRae SJ, Ginsberg JS. Initial treatment of venous thromboembolism. Circulation 2004; 110 (9 Suppl): I3-I9.
18. de Alvarenga Yoshida R, Yoshida WB, de Almeida Rollo H. New anticoagulants for the prophylaxis of venous thromboembolism. J Vasc Bras 2011; 10(2): 145-53.
19. Broadhead J, Gibson M. Parenteralni preparati. In: Gibson M, editor. Preformulacija i formulacija lekova (prvo izdanje na srpskom jeziku). Beograd: Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet; 2012. p. 345-67.
20. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC, eds. Ansel's Pharmaceutical – 9th ed. Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

21. Jandik KA, Kruep D, Cartier M, Linhardt RJ. Accelerated stability studies of heparin. *J Pharm Sci* 1996; 85: 45-51.
22. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (3 Suppl): 5-16.
23. Patel RP, Narkowicz C, Jacobson GA. Investigation of the effect of heating on the chemistry and antifactor Xa activity of enoxaparin. *J Pharm Sci* 2009; 98 (5): 1700-11.
24. Bedu-Addo FK. Understanding lyophilization formulation development. *Pharmaceutical Technology Lyophilisation* 2004; 10-18.
[\(http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/072004/84717/article.pdf\)](http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/072004/84717/article.pdf)
(Accessed/poslednji pristup: 15. 05. 2013.)
25. Sažetak karakteristika o leku: Streptase®, prašak za rastvor za injekciju ili infuziju. [\(http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=208473\)](http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=208473)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
26. Sažetak karakteristika o leku: Antitrombin III Baxter, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju. [\(http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=306301\)](http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=306301)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
27. Sažetak karakteristika o leku: Actilyse®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju. [\(http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=210742\)](http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=210742)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
28. Harris NS, Winter WE. The International Normalized Ratio A Tool for Monitoring Warfarin Therapy. *Clinical Laboratory News* 2010; 36 (11).
[\(http://www.aacc.org/publications/cln/2010/november/Pages/TheInternationalNormalizedRatio.aspx#\)](http://www.aacc.org/publications/cln/2010/november/Pages/TheInternationalNormalizedRatio.aspx#)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
29. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E et al. Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2011; 31(4): 386-93. (doi: 10.1592/phco.31.4.386.)
30. Limin Z, Kwan WS, Sze YH, Bolger MB, Zhong Z. Effect of Generic Warfarin Sodium Formulation on Its Clinical Steady State Concentrations. 17th North American Regional ISSX Meeting (October 16 - 20, 2011), Atlanta, SAD (P283).
[\(http://issx.confex.com/issx/17NA/webprogram/Paper25885.html\)](http://issx.confex.com/issx/17NA/webprogram/Paper25885.html)
(Accessed/poslednji pristup: 15. 05. 2013.)
31. Zacchigna M, Di Luca G, Cateni F, Maurich V. Improvement of warfarin biopharmaceutics by conjugation with poly(ethylene glycol). *Eur J Pharm Sci* 2004; 23(4-5): 379-84.
32. Lin YH, Chen YS, Wu TC, Chen LJ. Enhancement of dissolution rate of mitotane and warfarin prepared by using microemulsion systems. *Colloid Surf. B-Biointerfaces* 2011; 85(2): 366-72.
33. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028-40.
34. Eisert WG, Hauel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, Van Ryn J. Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1885-9.
35. Paliwal R, Paliwal SR, Agrawal GP, Vyas SP. Recent Advances in Search of Oral Heparin Therapeutics. *Med Res Rev* 2012; 32(2): 388-409.
36. Arbit E, Goldberg M, Gomez-Orellana I, Majuru S. Oral heparin: status review. *Thromb J* 2006, 4:6 (doi:10.1186/1477-9560-4-6).
37. Pineo G, Hull R, Marder V: Oral delivery of heparin: SNAC and related formulations. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 153-60.

38. Majuru S. Advances in the oral delivery of heparin from solid dosage forms using Emisphere's Eligenm® Oral Drug Delivery Technology. *Drug Deliv Technol* 2004; 4: 84-9.
39. Gillet JL. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia* 2011; 33(3): 285-91.
40. Tejerina T, Ruiz E. Calcium Dobesilate: Pharmacology and Future Approaches. *Gen Pharmacol-Vasc S* 1998; 31(3): 357-60.
41. Smith PF, MacLennan K, Darlington CL. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 1996; 50: 131-9.
42. Geroulakos G, Nicolaides AN. Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1994; 45: 549-53.
43. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
44. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Method Find Exp Clin* 1998; 20(3): 211-5.
45. Mauludin R, Müller RH, Keck CM. Development of an oral rutin nanocrystal formulation. *Int J Pharm* 2009; 370 (1-2): 202-9.
46. Kressmann S. Comparison of herbal medicinal products from Ginkgo biloba from the U.S. market. PhD Thesis, University of Frankfurt, Germany, 2001.
47. Gurley BJ. Emerging Technologies for Improving Phytochemical Bioavailability: Benefits and Risks. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 915-9.
48. Saraf AS. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia* 2010; 81(7): 680-9.
49. Sansone F, Rossi A, Del Gaudio P, De Simone F, Aquino RP, Lauro MR. Hesperidin Gastroresistant Microparticles by Spray-Drying: Preparation, Characterization, and Dissolution Profiles. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10(2): 391-401.
50. Raake W, Binder M: Treatment of superficial thrombophlebitis. *Hamostaseologie* 2002; 22: 149-53.
51. Szczesny G, Veihelmann A, Nolte D, Olszewski WL, Messmer K. Heparin protects local skin microcirculation in 210 minutes-long intravital microscopy observations under general anaesthesia. *Eur J Med Res* 2001; 6 (4): 175-80.
52. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexamethasone in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(6): 427-33.
53. Draehs ZD. Topical anti-inflammatory agents. *Cosmetic Dermatology* 2003; 16 (10): 41-2.
54. Chiummariello S, De Gado F, Monarca C, Ruggiero M, Carlesimo B, Scuderi N, Alfano C. Multicentric study on a topical compound with lymph-draining action in the treatment of the phlebostatic ulcer of the inferior limbs. *Il Giornale di chirurgia* 2009; 30 (11-12): 497-501.
55. http://www.dsm.com/en_US/downloads/dnpna/Allantoin_Brochure_04-005_single_pages.pdf (Accessed/poslednji pristup: 27.04.2013.)
56. USP 31/NF-26. US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD; 2008.
57. Novković VM, Stoiljković Z, Stanković MZ. Određivanje ukupnih karotena i karakterizacija uljanih ekstrakata cveta nevena (*Calendula officinalis*). *Zbornik radova Tehnološkog fakulteta, Leskovac*, 2005; 14: 80-8.
58. Belcaro G, Nicolaides AN, Geroulakos G, Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT. Essaven gel: review of experimental and clinical data. *Angiology* 2001; 52 (1 Suppl): 1S-4S.

59. Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR, Ricci A, Errichi BM, Dugal M et al. Treatment of superficial vein thrombosis: clinical evaluation of Essaven gel – a placebo-controlled, 8-week, randomized study. *Angiology* 2001; 52 (3 Suppl): 69S-72S.
60. De Sanctis MT, Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, Griffin M. Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel: a placebo-controlled, randomized study. 2001; 52 (3 Suppl): 57S-62S.
61. Vučeta G, Milić J, Primorac M, Savić S. Farmaceutska tehnologija I. Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet. Beograd, 2012.
62. Cesarone MR, Belcaro G, Errichi S, Cornelli U, Pellegrini L, Ruffini I et al. Topical Heparin: New Observations. *Angiology* 2007; 58 (1 Suppl): 16S-20S.
63. Sznitowska M, Janicki S. Percutaneous absorption of heparin: a critical review of experimental results. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 7 (43): 58-63.
64. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Feragalli B, Ippolito E, Corsi M et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Med* 2011; 53 (3 Suppl 1): 3-11.
65. Vecchio C, Frisinghelli A. Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders: a comprehensive review. *Clin Drug Invest* 2008; 28 (10): 603-14.
66. New RRC, ed. Liposomes a practical approach. Oxford, UK: Oxford University Press, 1990: 1- 67.
67. Deutscher Arzneimittel – Codex, Neues Rezeptur – Formularium (DAC/NRF). Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker – Verlag. Stuttgart, 2007.
68. [Rades T](#), [Gerke A](#), [Schütze W](#), [Müller-Goymann CC](#). Characterization of a commercial liposome spray. *Pharmazie* 1997; 52 (1): 44-50.
69. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirschl M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study. *Journal für Kardiologie* 2003; 10 (9): 375-78.
70. [Katzenschlager R](#), [Ugurlouglu A](#), [Sipos G](#), [Bihari I](#), [Anyova EB](#), [Hirschl M](#) et al. Efficacy and tolerability of liposomal heparin spraygel as an add-on treatment in the management of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2007; 58 (1 Suppl): 27S-35S.
71. [Górski G](#), [Szopiński P](#), [Michałak J](#), [Marianowska A](#), [Borkowski M](#), [Geremek M](#) et al. Liposomal heparin spray: A new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005; 56 (1): 9-17.
72. Ogunsola OA, Kraeling ME, Zhong S, Pochan DJ, Bronaugh RL, Raghavan SR. Structural analysis of “flexible” liposome formulations: new insights into the skin-penetrating ability of soft nanostructures. *Soft Matter* 2012; 8 (40): 10226-32.
73. Song YK, Kim CK. Topical delivery of low-molecular-weight heparin with surface-charged flexible liposomes. *Biomaterials* 2006; 27 (2): 271-80.
74. Song YK, Hyun SY, Kim HT, Kim CK, Oh JM. Transdermal delivery of low molecular weight heparin loaded in flexible liposomes with bioavailability enhancement: comparison with ethosomes. *J Microencapsul*, 2011; 28 (3): 151-58.
75. **Magistralne formule 2008. Farmaceutsko društvo Srbije. Beograd, 2008.**
76. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stiicker M. Actual procedures of diagnostics and treatments of crural venous ulcer in specialized German praxis and clinics Results of a survey during the annual meeting of the German Society of Phlebology in Bochum, October 2008. *Phlebologie* 2009; 38 (2): 77-82.
77. [Duran V](#), [Matić M](#), [Javanović M](#), [Mimica N](#), [Gajinov Z](#), [Poljački M](#) et al. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React* 2005; 27(3): 101-6.

78. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol* 2006; 33: 17-34.
79. <http://www.alims.gov.rs/ciril/medicinska-sredstva/pretrazivanje-medicinskih-sredstava/> (Accessed/poslednji pristup: 27.04.2013.)
80. Roberts C, Ivins N, Widgerow A. ActicoatTM and AllevynTM Ag. *Wounds International* 2011; 2 (2): s7-s12.
81. **Fong J, Wood F. Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. Int J Nanomed 2006; 1 (4) 441-49.**
82. H. Baker. Hemorrhoids. In: Longe JL, editor. Gale Encyclopedia of Medicine. 3rd ed. Detroit: Gale; 2006: 1766–9.
83. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14163/SPC> (Accessed/poslednji pristup: 27.04.2013.)
84. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath AR, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1 (4): 381-7.
85. Park TH, Kim ST, Park JS, Choi HG, Kim HT, Kim CK. Effect of zinc oxide on the rheological and mucoadhesive properties of poloxamer 407-based mucoadhesive thermosensitive gel. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36 (12): 1436-43.

Pharmaceutical preparations in prevention and therapy of venous disorders: pharmaceutical technology aspects

Ljiljana Đekić*, Danina Krajišnik, Jelena Đuriš, Marija Primorac

Department of Pharmaceutical technology and Cosmetology, University of Belgrade –
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

(* E-mail: ljiljanadjek@gmail.com; Tel: +381113951359)

Summary

The main purposes of pharmacotherapy in deep and superficial venous thrombosis are prevention and therapy of acute and chronic venous insufficiency as well as complications such as pulmonary embolism, dermatoses, venous ulcers and infection. The main therapeutics are: thrombolytics (streptokinase, alteplase), anticoagulants (heparin, enoxaparin, reviparin, dalteparin, nadroparin, fondaparinux, warfarin, acenocumarol, dabigatran etexilate, rivaroxaban) and vasoprotectives for oral administration (calcium dobesilate, bioflavonoids and plant extracts with vasoprotective activity), cutaneous application (heparin, heparinoids, aescin, troxerutin) and rectal administration (heparin in combination with corticosteroids, local anesthetics, epithelialization agents and/or adstringents). Marketed pharmaceutical preparations for prevention and therapy of venous disorders are conventional dosage forms for: parenteral administration of antithrombotics (powder for solution for *i.v.* injection/infusion, solution for *i.v.* injection/infusion, solution for *s.c.* injection), oral administration of anticoagulants and vasoprotectives (tablets, film-coated tablets, hard capsules), cutaneous application (creams, hydrogels, ointments, pastes) and rectal administration (suppositories, rectal ointments, rectal foams). With suitable selection of the active substance form (low-molecular weight heparins, pro-drug dabigatran etexilate), technological processing (micronisation, nanonisation, recrystallization, peletization), excipients (e.g., solubilizers, absorption enhancers or percutaneous penetration/permeation enhancers), as well as by incorporation of the active substance into an appropriate vehicle/basis or by drug carrier encapsulation (e.g., liposomes), the improvements of biopharmaceutical profile, adherence, therapeutic efficacy and safety of such pharmaceutical preparations are achievable.

Keywords: antithrombotics; vasoprotectives;
conventional pharmaceutical dosage forms; liposomal gels;
rectal foams; wound dressings.
