

## **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 nekompletnost 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 upotrebne licence. Brojne su neispunjene terapijske potrebe i jedan od skorašnjih pomaka u oblasti odnosio se na uvođenje bioloških lekova, koji su prvobitno 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 anatomskom smislu „samo“ jedan organ, koža se „suočava“ sa izuzetno velikim brojem patoloških stanja, tako da se u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti nalazi oko 3000 dematoloških 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 njena 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 strane, mogućnost topikalnog (lokalnog), 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 oficinalnim magistralnim formulama, tako i onih za koje postoje samo podaci o izolovanim primenama. U ovu drugu kategoriju spada emipijska 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

zoster; kolhicin kod psorijaze i aktinične keratoze; fenitoin kod lihen planusa, klonazepam kod stomatodinije; hlorpromazin kod vaskulitisa; sukralfat kod erozivnih i ulcerativnih dermatosa; cimetidin kod akni; antitiroidni lekovi kod psorijaze; inhibitori 5- $\alpha$ -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 Antipruriticsi, uključujući antihistaminike, anestetike i dr.**

D04A Antipruriticsi

*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, FLUCINOLON 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 HLOORID+ 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 LUKA,  
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 ulaže 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 imikvimod 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  $\alpha$  (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 reperkutuje 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 primenjeni 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-kvantitativnim (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 primenjeni 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 prihvaćene 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 monklonskih 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 indikovao 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 koraka, 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 folikula, sa posledičnim smanjenjem formiranja mikrokomedona. Indikovano 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. Indikovano 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- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i aktivator protein-1 (AP-1). Pri ovome dolazi do inhibicije funkcija NF- $\kappa$ 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 –  $\kappa$ 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 kontaktnog 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- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12). Lokalno primenjen, indikovani su 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 indikovao kod psorijaze (2, 3, 10).

KAPSAICIN je jedinjenje vaniloidne strukture (8-metil-N-vanilil-noneamid) indikovano kod dijabetesne neuropatije, ali ima primenu van upotrebne 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  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$ . 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 toplote, protona, kao i kapsaicina. Ovi kanali su predominantno eksprimirani na primarnim aferentnim vlaknima senzornih neurona, posebno tankih mijelinizovanih 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 korneuma, što bi omogućavalo deskvamaciju keratotičnih naslaga. Može da se primeni svuda gde je *stratum corneum* postao ljuspavi/ili zadebljao. Tipična područja primene uključuju vlasište, 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 viruse (npr. herpes viruse). 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 primenjenog 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 indikovano 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. Burkhart 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. Kerdel 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

---