

Bölüm 13

DERMATOLOJİDE KULLANILAN AJANLAR VE MUHTELİF AJANLAR

Chris J. van Boxtel ve A. Buitenhuis

Dermatolojik Ajanlar • Muhtelif Ajanlar

I. DERMATOLOJİK AJANLAR

I.a. Giriş

Okuyucuya farmakoterapötik armamentarium hakkında genel açıklama vermek bu kitaptaki II. bölümün amacı olmasına rağmen, konunun herşeyi kapsamı beklenmez ve beklenemez. Her ne kadar dermatolojide kullanılan maddelerin çoğu sadece dermatolojistler tarafından öngörüülecek olsa da, cilt hastalıklarındaki farmakoterapötik yönetimin tamamen bu metinden çıkarılmaması gerektiğini hissediyoruz. Dermatolojik araçların seçimi, cilt nüfuzu, ciltteki emilimi düşürmek için kullanılan özel formüller ve genel anlamda cildin bariyer görevi görmesi gibi dermatolojik farmakoloji alanındaki nadir durumları derinlemesine incelemeyeceğiz. Ancak, ilk olarak, çeşitli disiplinler tarafından geniş çapta kullanılıyor olmaları ve ikinci olarak, bazılarında fayda ve risk arasındaki ince bir çizgi bulunması nedeniyle birkaç dermatolojik tıbbi tedavi bahsedilmeye değer. Burada açıkça sunulan maddelerin seçimi konusundaki iki major kriter şunlardır.

I.b. Topikal Antibakteriyel Maddeler

Bütün vücuda tesir eden anti-mikrobikler, cildin şiddetli ya da yaygın enfeksiyonlarının, bü-

tün vücuda tesir eden belirtiler ile birlikte gelmiş enfeksiyonların ve mevzi tedaviye cevap vermemiş dermatolojik enfeksiyonların tedavisi olarak gösterilirler. Antibiyotiklerin kullanımı da sülüit ve erizipel gibi derinlemesine yerleşmiş enfeksiyonların tedavisinde ve akne ve rosacea'nın kontrol altına alınmasında tedavi yöntemi olarak benimsenmektedir. Mevzi antibiyotik ajanların kullanımı sadece impetigo ve iltihaplı egzamanın minör durumlarının tedavisinde doğrudur. Mevzi antibiyotik maddeler ayrıca akne ve rosaceanın ılımlı biçimlerine sahip hastaların tedavisinde kullanılabilir. Savunulduğu üzere, bütün vücuda tesir eden enfeksiyonlarda da kullanılan antibiyotiklerin mevzi kullanımı, direncin ve hastaların hassaslığının ortaya çıkmasından kaçınmak için kısıtlanmalıdır, sadece mevzi kullanımı için çeşitli antibiyotikler geliştirilmiştir.

I.b.1. Antibiyotikler

Topikal formülasyonlarda kullanılan, aminoglikozid framisetini içeren antibiyotikler, neomisin ve ayrıca gentamisinidir. Ancak bunların dermatolojideki kullanımları tavsiye edilmez. Framisetin sıkça hassaslığın ve diğer aminoglikozidlere genişlemiş çapraz-reaktivate ve çapraz-direnç ile beraber direncin artmasına neden olur. Neomisin de aynı dezavantajlara sahiptir. Genel olarak yetersiz emiliyor olmasına rağmen, az miktarda emilmiş olan neomi-

sin bile ototoksiste ve nefrotoksiste riskini taşır. Gentamisin cilde uygulandığı zaman saptanabilir kansuyu yoğunlaşmalarına ve sonrasında toksisite riskine neden olabilir.

Basitrasin ve gramisidin, gram-positif organizmalara ve çoğu anaerobik koka karşı etkili polipeptid antibiyotiklerdir. Basitrasin cilt tarafından az emildiği için sistemik toksisite çok nadirdir. Gramisidin sistemik toksisite yüzünden sadece topikal olarak kullanılır. Sık olarak kombinasyonların içinde kullanılır, örneğin neomisin veya polimiksin ile birlikte spektrumunu genişletmek için.

Mupirosin sistemik olarak kullanılan antibiyotikler ile alakalı değildir. Bakteriyel protein sentezinin inhibitörü ve özellikle Gram-pozitif aerobik bakterisine karşı etkindir (örneğin metisilin-dirençli *staphylococcus aureus* ve grup A β -hemolitik streptokok). Ciltten emilimi minimal düzeydedir. İntranasal uygulanımı mukoza zarının tahrişi ile ilişkili olabilir.

Polimiksin B sülfat, bir polipeptid antibiyotik, Gram-negatif organizmalara karşı etkilidir. Topikal olarak uygulanmış polimiksine aşırı-duyarlılık çok nadirdir. Nörotoksiste ve nefrotoksiste olasılığını azaltmak için cilde veya açık yaralara uygulanan günlük toplam dozaj 200 mg'yi geçmemelidir.

Topikal tetrasiklinler bazen akne ve cildin minör yüzeysel piyogen enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Bu antibiyotik sınıfından herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar diğer tetrasiklinlere karşı da aşırı duyarlılık gösterebilirler. Fotosensitizasyon ortaya çıkabilir.

Klindamisin, *propionibacterium acnes*'e karşı tüpte aktivite gösterir ve topikal olarak uygulanmış

klindamisin akne tedavisinde etkilidir. Ortalama olarak uygulanan dozun %10'u emilir. Bu emilime rağmen kanlı ishal ile beraber psödomembranöz kolit nadirdir.

Fusidik asit, kendi grubuna, fusidana, ait bir antibiyotiktir. Steroid-benzer bir yapıya sahiptir ve bu yüzden steroid-benzer yüksek penetrasyonun nedeni olabilir. Fusidik asitin antimikrobiyal aktivitesi tedavi edici olarak, *S. Aureusu* da içeren, son derece yaygın cilt patojenlerini hedeflemiştir. Başka antibiyotiklerle birlikte çapraz-direnç ya da çapraz-alerji görülmemiştir. Dermatolojide hafif ve kısmen şiddetli cilt ve yumuşak-doku enfeksiyonlarının tedavisinde, örneğin impetigo, folliculitis, erythrasma, furunculosis, apseler ve iltihaplı travmatik yaralar.

I.b.2. Diğer Antibakteriyeller

Sülfonamid gümüş sülfadiazin, mikroplu yarıkların kontrol altına alınmasında kullanılır. Sülfonamide karşı aşırı duyarlılık durumunun ortaya çıkması ciddi bir risktir ve bu madde seçilmiş durumlar için ayrılmalıdır. Etkinliği muhtemelen serbest bırakılmış ama sadece ihmal edilebilir bir miktara kadar emilmiş gümüşün bakteri yok edici özelliğine dayanmaktadır. Geniş alanlar iyileştiğinde sülfonamid tamamen emilmiştir ve ölçülebilir kan seviyelerine ulaşmıştır.

Metronidazol, faaliyetinin mekanizması açıkça anlaşılamamasına rağmen acne rosaceanın tedavisinde etkilidir. Bu tedavi şeklinin uzun vadede topikal kullanımı, hamilelik boyunca ve sütannelerde tavsiye edilmemektedir. Bu tavsiye hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde metronidazolun oral idaresi tarafından kanserojen etki göstermesi sonucunda ortaya çıkmıştır.

I.c. Topikal Antifungal Maddeler

I.c.1. Antibiyotikler

Nistatin ve amphotericin B'nin topikal formülasyonları, cildin *Candida albicans* enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında kullanışlıdır. Her iki antibiyotik de dermatofite karşı etkisizdir. Nistatinin kullanımı kütanöz ve mukozal *Candida* enfeksiyonlarının topikal tedavisinde kısıtlıdır çünkü spektrumu sınırlıdır ve gastrointestinal alandan emilimi ihmal edilebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Amphotericin B nin daha geniş bir antifungal aktivitesi vardır ama topikal kullanımı *Candida* için kısıtlıdır. Topikal amphotericin tesiri bir iyi tolere edilmiştir.

Griseofulvin genel dermatofit enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antifungal antibiyotiktir. Fermentlere karşı etkisizdir. Etkilenmiş alanlara uygulanmak üzere bir çözüm olarak kullanışlıdır. Ancak griseofulvin çoğunlukla sistemik olarak kullanılır.

I.c.2. Azol Türevleri

Topikal azol türevleri şu imidazolları içerir: bifonazol, klotrimazol, ekonazol, ketokonazol, mikonazol, oksikonazol ve sulkonazol. Bu ilaçlar *Epidermophyton*, *Microsporum* ve *Trichophyton* dermatofitlere karşı etkinlik gösterir. Bunlar ayrıca *Candida*, *Albicans* ve *Pityrosporum orbiculare* fermentlerine karşı da etkilidir. Lokal yan etkileri pruritus, eritem ve lokal tahrişi içerir. Alerjik dermatit nadirdir.

I.c.3. Diğer Antifungaller

Benzoik asit, salisilik asit ile birlikte kullanıldığında değişik türdeki dermatofitlere karşı

antifungal ajan olarak fayda göstermektedir. Bu birleşim ayrıca keratolitik özelliklere de sahiptir. Salisilik asit cildin hafifçe tahriş olmasına sebep olabilir. Vücudun geniş bir alanına uygulandığında, toksisite oluşturabilecek kadar madde vücuda emilebilir.

Metilrosanilinum Klorid, fermentlere karşı antifungal etkiye sahip bir dezenfektandır. *Candida* enfeksiyonlarında su bazlı solüsyon tedavi amacıyla topikal olarak uygulanır.

Siklopiroks olamin, *Candida* türleri ve *ptyrosporum orbiculare* gibi dermatofit ve mantarlara karşı inhibitör etkisi olan geniş spektrumlu bir antimikotik ajandır. Kısmi bir emilim söz konusu olsa da istenmeyen reaksiyonlar nadirdir. Lokal prurit(kaşıntı) görülebilir.

Naftifin, dermatofitlere karşı oldukça etkilidir fakat fermentlere karşı daha az etkilidir. Etki mekanizması, ergosterol sentezlenmesinde anahtar enzim olan squalen epoksidazın seçici inhibisyonuna dayanmaktadır. Yan etkileri lokal kaşıntı ve eritema olarak sıralanır. Mukozal doku ile temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Terbinafin, naftifin ile yakından ilişkilidir ve benzer etkiye sahiptir. Dermatofit enfeksiyonlarının topikal tedavisinde kullanılır. Lokal kaşıntı ve eritema oluşturabilir, bu yüzden gözle ve mukozal yapıyla temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Tolnaftat, çeşitli dermatofit enfeksiyonlara karşı topikal olarak etkilidir. Ayrıca *P. Orbiculare* karşısında etkilidir fakat *Candida* türlerinde etkisizdir. Nadiren de olsa lokal kaşıntı ve kontakt sensitizasyonu gibi yan etkiler oluşturabilir.

Haloprojin, *Epidermophyton*, *Microsporum* ve *Trichophyton* gibi dermatofitlere ve *P. Orbiculare* fermentine karşı etkili fakat *Candida* karşısında et-

kisizdir. Avuç içi, ayak tabanı ve turnaklarda oluşan enfeksiyonlar topikal tedaviye direnç gösterirler. Bir miktar kadar emilim olsa da sistematik etkileri bilinmemektedir. Lokal kaşıntı, vesikül oluşumu ve artan maserasyon görülebilir. Nadiren dokunmaya karşı aşırı hassasiyet gelişebilir.

Siklopiroks, bir hidroksipiridon türevidir. Azol grubu antifungaller ile benzer etki gösterir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sistematik emilim en fazla %2 seviyesinde gerçekleşir. Lokal etkileri hafif seviyede kaşıntı ile sınırlıdır. Kontakt derdermatit görülebilir.

I.d. Antivirütikler

Asiklovir, guaninden türetilmiş sentetik purin nükleosit benzeri bir yapıdır ve herpes virüs ailesi üyelerine karşı in vitro engelleyici etkiye sahiptir. Asiklovir tercihen herpes simpleks virüsü tarafından kodlanan timidin kinaz enzimi tarafından fosforile edilir, takip eden diğer fosforilasyonlar sonucu asiklovir trifosfata dönüşür ve herpes virüsün DNA polimerazının, DNA replikasyonu yapmasını engeller. Asiklovir trifosfat, ciltte oluşan herpes simpleks, herpes zoster ve suçiçeği tedavisinde kullanılır. Bununla birlikte, topikal kullanılan asiklovirin temel deri ve mukozal herpes simpleks enfeksiyonlarına karşı önemli bir klinik etki gösterdiği kanıtlanmamıştır. Topikal asiklovirin herpes zosterin tedavisinde bir rolü yoktur.

Pensiklovir, bir diğer nükleosit benzeri, asiklovir ile benzer etki mekanizmaya sahip bir ajandır. Pensiklovir ile birlikte topikal kullanım etkinliği en iyi ihtimalle marjinaldir.

İdoksuridin, halojene edilmiş primidin türevidir. İdoksuridin ciltte ve mukozal dokularda olu-

şan lezyonların topikal uygulamalı tedavisinde etkisi belirsizdir.

Foskarnet, pirofosfat benzeri bir inorganiktir. Seçici inhibisyon yöntemiyle virüsün DNA polimerazının ters transkripsiyon yapmasını engeller. Topikal foskarnet kremin asiklovire cevap vermeyen, edinilmiş yetersiz bağışıklık sistemi sendromu hastalarındaki mukozal herpes simpleks virüs enfeksiyonlarında güvenilir ve etkili olduğu görülmüştür.

I.e. Ektoparazit ilaçları

Pediküller; permetrin, malatyon, lindan ve piperonilbütoksit içeren bioalletrin kombinasyonu ihtiva eder. Permetrin, lindan ve benzil benzoat etkili uyuz ilaçlarıdır.

Permetrin, tesir ettiği parazitlere nörotoksik etki yapar. Topikal olarak uygulanan permetrinin %2'lik bir kısmı emilir. Yan etki olarak lokal yanma hissi ve pruritus görülür. Hassasiyet oluşabilir. Malatyon, organofosfat kolinesteraz inhibitörüdür. Topikal olarak uygulanan dozun %8'i emilir. Çocuklarda, hamile ve emziren kadınlarda güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Lindan, heksakloroheksanın gama izomeridir. Topikal olarak uygulanan dozun takriben %10'u emilir, beyin de dâhil olmak üzere yağlı dokularda birikir ve vücut dışına atılımı çok yavaş olur. Bebeklerde, çocuklarda ve hamile kadınlarda kullanılan bu ajanın hematoksisite ve nörotoksisite yaptığı yönünde ciddi endişeler vardır. Lokal kaşıntı sıklıkla görülür, göz ve mukozal doku ile temas etmemesi- ne dikkat edilmedilir.

Bioalletrin, sentetik piretrin insektisidedir. Piperonilbütoksit, kendi başına zayıf bir insektisi-

dedir, fakat beraber kullanıldığında sinerjik etkiye sahiptir. Aynı etki piperitrom özü ve piperonilbütoksit kombinasyonu için de geçerlidir. Bu kombinasyonlar permetrin ile aynı etkiye sahiptir. Lokal kaşıntı sıklıkla görülür, göz ve mukozal doku ile temas etmemesine dikkat edilmelidir. Benzil benzoat pedikül etkiye sahip olmakla birlikte özellikle skabisit etkiye sahiptir. Yan etki olarak ciltte kaşıntı ve alerjik reaksiyonlara sıklıkla rastlanır. Bu ajan hamilelik döneminde güvenilir olarak görülmektedir.

I.f. Retinoitler

Tretinoin ya da retinoik asit A vitaminin asit formudur. Aslında retinoik asitin tüm-trans isomeridir. Akne vulgaris için etkili bir topikal ajandır. Etki mekanizmasının epidermal hücre devinimi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Topikal olarak uygulanan dozun %10'u emilir, karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve safra olarak dışarı atılır. Etkili olabilmesi için tretinoin konsantrasyon olarak uygulanmalıdır, bu hafif tahriş ve eritemaya sebep olabilir.

Hastalara güneşe maruz kalmamaları ya da güneşin etkisini azaltmak için koruyucu kullanmaları konusunda bilgi verilmelidir. Hayvanlar üzerindeki bazı araştırmalar ultraviyole ışınlarının kanserojen etkiye sebep olabileceğini göstermektedir.

İzotretinoin, ya da 13-cis-retinonik asit, ve etretinat oral kullanım için uygundur. Sentetik retinonid olan İzotretinoin, standart tedavilerde sistik akne rekalsitrantı kesmek için kullanılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sebaceus salgı bezi boyutunu ve fonksiyonunu inhibe etmekte kullanılır.

İzotretinoin iyi emilir. Kan plazmasında albümine büyük miktarda bağlanır. Karaciğerde 4-oxo-

izotretinoine metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma süresi 10 ila 20 saattir. Yan etkileri, deride kuruluk ve kaşıntı oluşturmaları ile hipervitaminosis A'ya benzer. Plazmadaki trigliserit anormallikleri ve yüksek yoğunluktaki lipoprotein miktarı yaygın olarak görülür. Az rastlanan yan etkileri baş ağrısı, korneal opaklık, kas ve eklemlerde ağrı olarak ortaya çıkar. İskeletsel hiperostozis, kemik uçlarının erken kapanmasına sebep olabilir. İzotretinoin alan hastalarda teratojenite oluşumu önemli bir risktir. Doğum yapma potansiyeli olan kadınlarda doğum kontrolü zorunludur.

Etretinat, sentetik bir retinoiddir, sedef hastalığının tedavisinde kullanılır. Ağızdan alındıktan sonra çok yavaş elimine edilir, yarılanma ömrü 100 gündür. Etretinatın yan etkileri izotretinoine benzemesine rağmen lipid anormallikler nadirdir. Hayvanlar üzerindeki araştırmalar etretinatın, izotretinoine göre daha teratojenik olduğunu ve daha yavaş elimine edildiğini göstermektedir. Bu yüzden, doğum yapma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı uygun görülmemektedir.

Asitretin, etretinatın önemli bir asit metabolitidir ve diğer tedavi yöntemlerine direnç gösteren ciddi boyuttaki sedef hastalıklarında kullanılabilir. Dokularda birikmez ve eliminasyon yarılanma süresi sadece 2 gündür. Buna rağmen asitretin canlı organizmalarda etretinata metabolize olur, bu sayede asitretinin etretinat üzerinde teratojenik etki yönünden sahip olduğu avantaj ortadan kalkmış olur. Asitretinden etretinat oluşumu alkol kullanımıyla birlikte artış gösterir.

I.f.1. Vitamin D Türevleri

Kalsipotriol D3 vitamin türevi olup sedef hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması

tam olarak izah edilemese de, epidermal keratinosit türevlerinin uyarılıp çoğalmasını inhibe ettiği görülmektedir.

Yan etkileri deride kaşıntı ve ürtiker olarak görülür. Kalsipotriol, aktif D3 vitamini metaboliti kalsitriole göre 100 kat daha az D vitamini aktivitesine sahiptir. Buna rağmen, kalsipotriolün aşırı doz kullanımı hiperkalsemiya semptomları ile sonuçlanabilir.

I.g. Topikal Kortikosteroidler

Topikal uygulamalar için çok sayıda glikokortikosteroid mevcuttur. Asıl olarak alevlendirici semptomları ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını bastırılar ve etki mekanizmaları benzerdir. Belirtileri seboreik ve atopik dermatit, fototoksik reaksiyonlar, psoriasis, kronik diskoid deri veremi, hipertropik liken planus ve alopecia areata olarak sıralanabilir. Ancak, akılda tutulmalıdır ki bu durumlar için kortikosteroidlerin kullanımı, çoğu vakada sadece semptomatik rahatlama verir ve bu problem terapinin kesilmesinde tekrarlama eğilimi gösterir.

Geleneksel olarak, topikal kortikosteroid formülasyonları yaklaşık görece yararlarına göre gruplanmıştır. Bu yarar hem maddenin gücüne, hem de içinde kullanıldığı kortikosteroidin yoğunluğuna göre belirlenir.

Grup I'in örnekleri (zayıf veya düşük yararı topikal steroidler), çeşitli yoğunluklarda hidrokortizon asetat, metilprednizolon %1.0 ve prednizolon %0.5. Grup II, orta seviyede kuvvetli steroidler, alkometazon dipropiyonat % 0.05, hidrokortizon butirat %0.1, triamsinolon asetonid %0.025 ve flusosinolon asetonid % 0.01 içerir. Grup III, kuvvetli steroidler, diğerleri arasında betametazon valerat %0.1, betametazon dipropiyonat %0.05, budezonid

%0.025, deksametazon %0.05, flutikazon propiyonat % 0.05, amsinonid %0.1 ve mometazon furoat %0.1 içerir. Grup IV, klobetazol propiyonat %0.05 ve halobetazol propiyonat %0.05 gibi çok kuvvetli maddeleri ihtiva eder.

Yoğunluğun artırılması penetrasyonu artırır, ama bu artış aynı derecede olmaz. Kortikosteroidin vasatadaki çözülebilirliği, emilimin ve yararın başka bir belirleyicisidir. Bu yüzden aynı kortikosteroidlerin değişik formülasyonları, farklı yarar sınıflandırmasında yerini bulabilir. Oklüzyon altında kullanılan kortikosteroidin yararı daha da artırılabilir. Oklüzyon plastikte birlikte penetrasyonu ve emilimi geliştirir.

Ancak, emilimin artması ile birlikte sistemik yan etkiler riski de artar. Sistemik emilim pitüiter-adrenal aksı önleyecek ve Cushing Sendromu ve diğer zıt sonuçların gereğinden fazla görülmesine neden olacaktır (bkz. Bölüm 26, II.b). Küçük miktardaki emilimler bile çocuklarda büyüme gecikmesine neden olmuştur.

Epidermin atrofi olma durumu sıkça görülen lokal ters etkidir. Atrofik striaedeki dermal kolajen sonuçlarındaki düşüş, esnekliğin kaybolmasına ve cilt incelmeye neden olur. Zedelenmeler ve purpura, cilt damarlarının artan kırılabilirliğinin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ve son olarak, topikal olarak uygulanmış steroidlere dokunmaya aşırı duyarlılık reaksiyonunun görülmesi nadir görülen olaylar değildir.

II. MUHTELİF AJANLAR

II.a. Giriş

İyileştirici özelliği olan ve üzerine daha önce değinmediğimiz birçok madde vardır ve bir kaç

olası sonuçlar işlev görmüş olabilir. Karşılaştırılabilir ilaçların ve taklit ürünlerinin bol olması ışığı altında, aynı sınıftan gelen diğer temsilcilerinin örnek olarak seçilmesinden dolayı belirli bir bileşikten bahsedilmemiş olması sıkça rastlanılan kaçınılmaz bir durumdur. Konumuza dahil etmememizin bir başka olası nedeni de grup, sınıf veya alt sınıfa ait belirli bir ilaç, örneğin keratolitiklerin dermatolojideki kullanımları gibi, yer değiştirme terapisi için mineral hazırlama ya da antidot grubu ve bileşiklerin sadece teşhis ile ilgili amaçlarda kullanılmasıdır. Çoğunlukla bu kararlar, tıbbi uzmanlık alanının sadece küçük bir kesiminin bu maddelerle herhangi bir kayda değer uzantıya kadar karşılaşabilecek durumda olması, ya da açık olarak yapılmış farmakolojik prensibin dahil edilmediğini hissettiğimizden dolayı alınmıştır. Ancak bir kaç ilaç için istisna durumu burada garanti edilmiştir. Üçüncü neden olarak, belirli ilaçların daha önce değinilmemesinin nedeni sorudaki ilacın sınıflandırılmamış olmasıdır. Aralarından göreceli olarak bu nedenle çıkarılmış küçük sayıdaki maddelerin nedeni, diğerlerinin bahsedilmesine değer, bazen yeni farmakolojik yaklaşım biçimlendirmelerinden dolayı ya da bir semptom veya hastalığın tedavisinde ilk farmakoterapötik şekil olabilecek durumda olmasıdır.

II.b. Muhtelif Ajanlar

Akamprosot (kalsiyum asetilhomotaurimat), γ -aminobutirik asitin basit kimyasal yapılı sentetik bir bileşiğidir. Spesifik olarak alkol bağımlılığında kaçınmayı sürdürmek için yapılmış ilk maddedir. Etki mekanizması, heyecanlanma eğiliminin antagonizm amino asit aktivitesi ve kalsiyum iyon akıntısının azalması sayesinde nöronal yüksek derecede heyecanlanmanın engellenmesi yoluyla olduğuna inanılır. Akamprosatin yararı doza bağlı olarak gösterilmiştir. Akamprosatin kötü kullanım potansiyeli

hakkında bir kanıt yoktur. Emilim hızlıdır ama oral ilaç vermeden sonra kısıtlıdır ve akamprosatin yemek ile birlikte alınması durumunda, emilen miktar azalmıştır. Akamprosot protein bağlı değildir. Akamprosatin elimine edilmesi üründe değişmemiş asetilhomotorin olarak ortaya çıkar, diğer yarısı da safra ile ilgili boşaltım yolu ile elimine olmuş olabilir. Tekrarlanan oral ilaç verme süresince nispeten dengeli duruma 5-7 gün sonra ulaşılır. Akamprosot genellikle iyi tolere edilir, en genel ters etkileri gastrointestinal, özellikle diyare veya dermatolojiktir. Çoğunlukla hafiftir ve çabuk geçer.

Disülfirmam (tetraetilthiuram) alkolizmin tedavisinde farmakolojik yardımcı olarak kullanılır. Alkol, alkol dehidrojenaz tarafından, aldehit dehidrojenazın daha da oksitlediği majör metabolit asetaldehite metabolize edilir. Disülfirmam bir aldehit dehidrojenaz inhibitörüdür ve disülfirmam ile beraber alkol tüketimi, kabarma semptomları ile beraber asetaldehit birikimi, şiddetli başağrısı, mide bulantısı ve kusma, düşük tansiyon ve şaşkınlığa neden olur. Disülfirmam oral ilaç vermeden sonra tamamen emilir. Karaciğerde bir yan ömrü 24 saatte elimine olarak metabolize edilir. Yorgunluk, başağrısı ve uykusuzluk ciddi olmayan en genel ters etkileridir. Disülfirmam periferik nöropati ve optik nörit oluşumuna yön veren nörotoksik sonuçlar doğurabilir. Psikoz ve kargaşa durumları ortaya çıkabilir. Disülfirmam nadiren de olsa bazen ölümcül olan hepatite neden olabilir.

İmglycerase, rekombinant β -Glukoserebrosidaz, 1. tip Gaucher hastalıklarının tedavisinde etkilidir. İmglycerase git gide insan plasentasından türemiş olan alglukerazın yerini almaktadır. Lizozomal β -Glukoserebrosidaz, çeper lipid glukoserebrosidlerin glukoz ve keramide hidrolizinde katalizör görevi görür. Gaucher hastalığında bu enzimin

eksildiği, karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğindeki makrofajlarda glukoserebrosid birikimine neden olur. İmiglucerase damar yoluyla infüzyon şeklinde verilir ve plazma tarafından hızlı bir şekilde bir yarı ömrü 5-10 dakikada infüzyondan sonra elimine edilir. Jelatin tabanlı bir plazma yedeği ve bir imiglucerase ögesi olan Heamace'l'e alerjik reaksiyonları tarif edilmiştir.

Nikotin sakızı ve yaması ve ayrıca nikotin nazal spreyi ve nikotin inhaler sigara alışkanlığını kesme programlarında destekleyici ölçülerde kullanılabilir hale gelmiştir. Bütün bu formülasyonlar, plasebolarla karşılaştırıldığında aynı derecede etkili olarak görülüyor, bırakma oranını yaklaşık olarak çifte katlıyor. Emilen nikotinin yarı ömür elimine süresi yaklaşık olarak 2 saattir. Yama olarak kullanılan tedavi yöntemi dokunma dermatide neden olabilir. Nikotin sakızı hafif gastrointestinal şikayetlere neden olabilir. Şu göz önüne alınmalıdır ki yakın geçmişte antidepresan bupropion en azından sigara alışkanlığı kesme programlarında bırakma oranlarının artmasında etkili olmuştur.

Orlistat, yarısentetik bir lipstatin türevidir, gastrik ve pankreatik lipazın kuvvetli ve seçici inhibitörü, amilaz, tripsin, kimotripsin ve fofolipaza karşı etkinliği az veya hiç yoktur. Obezite tedavisinde kullanılır. Hipokalorik ile beraber, hafif yağlı diet, kilo kaybını ve bu kilo kaybının uzun süreli devamını kolaylaştırır. Orlistatın sistemik teşhiri ihmal edilebilir. Ters etkileri bu yüzden yağ anormal emilimi ile ilgili olarak yağda çözünen vitaminlerin potansiyel kayıpları münhasırdır.

Sildenafil erektil bir uzvun görevini yapmasına karşı kullanılan bir oral terapidir. Etki mekanizması, seçici corpus cavernosum düz kasının rahatlaması ile beraber 5. tip fosfodiesterazın seçici

inhibisyonuna dayanır. Sildenafil hızlı emilir. İlk olarak metabolizmadan sitokrom P450 enzimleri tarafından aktif metabolite geçiş, başlıca CYP3A4, oral biyoyararlanımını %25 azaltarak %60'a düşürür. Yarı ömür elimine süresi 3 ile 5 saattir. Hafif dozları, ketokonazol, eritromisin veya simetidin gibi sitokrom P450 enzim CYP3A4 inhibitörleri alan hastalara tavsiye edilir. Sildenafil ile ilişkili genel ters etkileri geçici ve hafif veya orta derecede baş ağrısı, hazımsızlık, kabarma, nazal tıkanıklık ve anormal görüştür. Düşük tansiyon, sildenafil tedavisinin ve organik nitratların (tedavinin uygun olmadığını gösteren bir birleşim) uygulanması süresince uygulandığı anlarda eş zamanlı olarak görülebilir. Bazı ciddi kardiyovasküler olaylar ki bazılarının ölümcüldür, hastalarda diğer bilinen risk unsurları ile beraber gözlemlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Eichenfield LF, Colon-Fontanez F (1998) Treatment of İk-ül lice. *Pediatr Infect Dis J* 17(5), 419-20.
- Elgart ML (19%) A risk-benefit assessment of agents uscd in the treatment of scabies. *Drug Safety* 14(6), 386-93
- Fritsch PO (1992) Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 27, S8-S14.
- Hamuy R, Berman B (1998) Treatment of herpes simplex virus infections with topical antiviral agents. *Eur J Dermatol* 8(5), 310-9.
- Hardman KA, Heath, DA, Nelson HM (1993) Hypercalcaemia associated with calcipotriol (Dovonex) treatment. *BrMedJ* 306, 896.

- Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F *v.d.* (1999) Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *Br Med J* **319**(7202), 79-82.
- Hoffmann K, Auer T, Stucker M *v.d.* (1998) Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **10**(2), 137-42.
- Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiftman S (1999) Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* **281**(1), 72-6.
- Hughes JC, Cook CC (1997) The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* **92**(4), 381-95.
- Javaly K, Wohlfeiler M, Kalayjian R *v.d.* (1999) Treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infections unresponsive to acyclovir with topical foscarnet cream in AIDS patients: a phase I/II study. *J Acquired Immune Defic Syndr* **21**(4), 301-6.
- Jick SS, Terris BZ, Jick H (1993) First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* **341**, 1181-2.
- King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW (1998) Anti-fungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* **27**(5), 1151-60.
- Langtry HD, Markham A. (1999) Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* **57**(6), 967-89.
- Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, *v.d.* (1993) Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol* **100**, 623-7.
- Leyden JJ (1992) Review of mupirocin ointment in the treatment of impetigo. *Clin Ped* **31**, 549-53.
- McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A (1999) Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs* **58**(1), 179-202.
- McNeely W, Spencer CM (1998) Butenafine. *Drugs* **55**(3), 405-12.
- McNeely W, Benfield P (1998) Orlistat. *Drugs* **56**(2), 241-9.
- Niederer C, vom Dahl S, Haussinger D (1998) First long-term results of imiglucerase therapy of type 1 Gaucher disease. *Eur J Med Res* **3**(1-2), 25-30.
- Orfanos CE, Ehler R, Goilnick H (1987) The retinoids. A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* **34**, 459-503.
- Toyoda M, Morohashi M (1998) An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* **196**(1), 130-4.
- Veien NK (1998) The clinician's choice of antibiotics in the treatment of bacterial skin infection. *Br J Dermatol* **139** (Suppl. 53), 30-6.
- Wester RC, Maibach HI (1993) Percutaneous absorption of topical corticosteroids. *Curr Probl Dermatol* **21**, 45-60.
- Wilkinson SD (1998) Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol* **139** (Suppl. 53) 37-40.
- Yohn JJ, Weston WL (1990) Topical glucocorticoids. *Curr Probl Dermatol* **11**(2), 37-63.