

ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ НА ПОВЪРХНОСТНИ БАКТЕРИАЛНИ КОЖНИ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Едни от най-често срещаните кожни заболявания в амбулаторната практика са повърхностните кожни бактериални инфекции. Инфламаторният процес при тях се локализира на ниво епидермис, дерма и кожни придатъци. Такива заболявания са импетиго, фоликулит, фурункул, карбункул, интертриго импетигинизата, перианален бактериален дерматит, еритразма, паронихия. Целта на настоящата статия е да представи приложението на локални терапевтични средства при повърхностни бактериални кожни инфекции в детска възраст.



Въведение

г-р Ж. Стоянова¹,
доц. г-р И. Бакър-
джиев²

¹Отделение по
кожни болести и
венерология, УМБАЛ
„Св. Марина“ ЕАД,
МУ – Варна

²Медицински колеж,
МУ – Варна

Едни от най-често срещаните кожни заболявания в амбулаторната практика са повърхностните кожни бактериални инфекции. Това са заболявания, при които инфламаторният процес се локализира на ниво епидермис и дерма. Такива заболявания са импетиго, фоликулит, фурункул, карбункул, интертриго импетигинизата, перианален бактериален дерматит, еритразма, блистерен дактилит, паронихия. При оскъдна клинична картина обикновено не се налага антибиотично лечение, тъй като често състоянието се повлиява само от подобряване на хигиенните навици на пациентите^[1]. Следваща стъпка в лечението е приложението на локални антисептици, макар за тяхната ефективност да няма все още убедителни данни^[2-4]. В случай че се налага антибиотично

лечение (поради обширно ангажиране на кожата и/или системни прояви, наличие на придружаващи заболявания, имunosupресивни състояния, които да възпрепятстват оздравителния процес), средство на избор са оралните антибиотици. Тези мерки са препоръчителни поради нарастващата резистентност на микроорганизмите към антибактериални препарати^[2,5]. Допуска се приложение на локални средства, в случай че антисептичните разтвори не са били достатъчно ефективни и патологичният процес е ограничен или се касае за назално носителство на бактериален агент.

Сред най-често прилаганите локални антибиотични средства са мупироцин, фусидинова киселина, ретапамулин, бацитрацин, неомицин, гентамицин, тетрациклин, еритромицин.

Мупироцин 2% крем, маз, назална маз – прилага се върху засегнатата област два/три пъти дневно в пет до десетдневен курс. Използва се както за повърхностни първични и вторични лезии, така и за изчистване на хроничните назални носители. Мупироцин крем се понася добре. Установено е, че въпреки по-голямата стойност на мупироцин, той е по-доброто средство за лечение на повърхностни кожни инфекции от полимиксин В и неомицин, и е ефективен колкото перорален цефалексин^[6,7]. По-късни проучвания отмествани педиатрични изолати показват увеличаваща се резистентност на *Staphylococcus aureus* към мупироцин^[8].

Фусидинова киселина 2% крем, маз – медикаментът се прилага върху засегнатия участък на кожата 2-3 пъти дневно в продължение на 10 дни. Удочно е да се избягва зоната около очите, тъй като това може да доведе до иритация на конюнктивите. Нежелани лекарствени реакции могат да се наблюдават при 10% до 15% от пациентите и най-често това са: сърбеж, гразнене на кожата, преходно чувство за боцкане или парене, еритем, ксероза.

Ключови думи:
локална терапия,
бактериални
кожни инфекции,
импетиго,
мупироцин,
фусидинова
киселина,
фоликулит



Локалният натриев фусигат е признат за първа линия терапия на леки до умерено тежки инфекции на кожата в Европа и други части на света^[9], но в края на 20^{-ти} век биват публикувани редица съобщения за нарастващи нива на резистентност при употребата на фусидинова киселина – 32.5-50%^[10-14], затова през 2010 г. се препоръчва лимитирано използване на фусидинова киселина, с цел ограничаване нарастващите нива на резистентност^[14].

Bacitracin се прилага в комбинирани форми при повърхностни кожни инфекции. Не е желателно приложение на бацитрацин-комбинирани продукти продължително време, поради опасност от възможна резорбция и проява на системни ефекти, както и повишаване риска от нефро- и ототоксичност. Бацитрацин е гласуван за алерген на годината през 2003 г. от Американското общество за контактен дерматит^[15,16], а през 2005-2006 г. той е шестият най-разпространен алерген в patch-тестовите^[17].

През 2016 г. в Бразилия е проведено едносезонно проучване на деца и възрастни с импетигоинизирани случаи на atopичен дерматит относно резистентността на *S. aureus* към мупироцин, фусидинова киселина, гентамицин, неомицин и бацитрацин. Включени са общо 91 пациенти и са анализирани 100 изолати на *S. aureus*. Всички щамове са метицилин-чувствителни. Установено е слабо разпространение на резистентността към мупироцин и фусидинова киселина (съответно 1.1% и 5.9%), но високи нива на резистентност към неомицин и бацитрацин (съответно 42.6% и 100%)^[18] (Табл. 1).

Neomycin спрей 55 ml, 11.72 mg/g двукратно за 5-10 дни. Принадлежи към семейството на аминогликозидите, поради което трябва да се прилага на ограничени кожни повърхности

и да се избягва приложението му с други нефро- и ототоксични медикаменти. През 2010 г. е обявен за алерген на годината^[19]. Неомицин е най-често използваният локален антибиотик в Съединените щати и в много европейски страни^[20]. Установено е, че неомициновият сулфат подобрява антимикробната активност на базираните на мупироцин антибактериални мази^[21]. Продуктът може да се използва самостоятелно или в комбинация с бацитрацин, полимиксин, противовъзбични средства и кортикостероиди^[20].

Gentamicin 0.1% крем, маз – нанася се 3-4 пъти дневно върху предварително почистена и подсушена повърхност. Нежелани реакции се наблюдават рядко – еритем, пруритус, прояви на свръхчувствителност. Установено е, че след локално приложение, проникването на гентамицин през дермалната бариера, е недостатъчно и аминогликозидът не е подходящ за лечение на кожни инфекции^[22].

Tetracycline 3% маз – нанася се до три пъти дневно върху добре подсушена кожа. Може да доведе до жълтеникаво оцветяване на кожата, което свети при облъчване с ултравиолетова светлина. Възможни са алергични реакции. Макар и рядко, може да се наблюдава зачервяване, залящване, иритиране по местата на приложение. В проучване, сравняващо действието на локален тетрациклин самостоятелно и в комбинирана терапия със системни антибиотици, е установен добър ефект на медикамента при лечение на импетиго^[23].

Nadifloxacin 1% крем, гел двукратно дневно. През последните две десетилетия Надифлоксацин се използва за лечение на акне вулгарис и показва добър профил на безопасност и ефикасност^[24,25].

Установено е, че надифлоксацин е ефективен срещу аеробни грам-отрицателни, Гам-положителни (вкл. метицилин резистентен *S. aureus* – MRSA, и коагулаза-отрицателни стафилококи) и анаеробни бактерии^[26-29]. В клинично проучване с 272 индийски пациенти на възраст от 1-год. до 65-год. възраст, при което сравняват антибактериалната ефективност на надифлоксацин с мупироци, фрамицетин и фусидин, се наблюдава значително намаление на средните резултати за симптоми на бактериална инфекция в групите на надифлоксацин, както и едва 0.6% от пациентите съобщават за странични реакции^[30].

За използването на локални антисептици в лечението на пациенти с леки кожни инфекции са необходими допълнителни изследвания, които да потвърдят ефективността и безопасността от приложението им, но използването на тези средства е предложено като потенциално решение на проблема с увеличаването на резистентността към локални антибиотици^[31-33]. Сред най-предпочитаните антисептични локални средства са хлорхексидин, йодни и алкохолни разтвори.

Chlorhexidine – разтвор за дезинфекция на кожа, устна лигавица; таблетки за смучене, спрей, маз; в самостоятелна и комбинирана форма с други активни вещества. Мазевата локална форма се прилага директно върху кожата с лек масаж или чрез превръзка. Хлорхексидин има бактерицидно, фунгицидно, вируцидно действие. Проучванията показват, че опитите за деколонизация на бактериални носители с хлорхексидин и други агенти е успешно, но ефектът не е траен^[34].

Povidone iodine – разтвор, маз, превръзки в различни концентрации. Нанася се 2-3 пъти дневно. При ново-

таблица 1

Форма/Медикамент	Neomycin	Bacitracin	Hydrocortison	Начин на приложение
Маз Vaneocin® 20 g	5 000UI	250 UI	-	2-3 пъти/гн., 1 сегм.
Nemybasin® 5 g	3.3 mg	0.25 mg	-	2-3 пъти/гн., 1 сегм.
Nemybasin H® 5 g	3.3 mg	0.25 mg	10 mg	2-3 пъти/гн., 1 сегм.
Спрей Bivacyn® 150 ml	165 000UI	12 500 UI	-	1-3 пъти/гн., 1 сегм.
Прах Topicin® 5 g	5.3 mg	3.33 mg	-	2-3 пъти/гн., 1 сегм.

рогени и деца до 6-месечна възраст, поради възможност от увреждане на щитовидната жлеза е удачно да се прецени приложението му. Ако то не може да бъде пренебрегнато, следва на 7-10 дни да се проследява тиреоидната функция (нива на T4 и TSH). Най-честите нежелани реакции са преходни и свързани с поява на болка, парене или затопляне, непосредствено след приложението му. При предозиране е възможно да се образуват кожни ерозии, некрози или дерматити. Регистрирани са единични случаи на тежки системни реакции.

Етилов спирт 95%, 70% – за дезинфекцията на кожата преди инжекции, хирургични интервенции, за дезинфекция на ръце се прилага 70% спирт. Често приложението на алкохолните разтвори води до иритативни дерматити, по-рядко – алергични реакции. Установено е, че комбинацията от алкохолни разтвори и хлорхексидин е много по-ефективна за деколонизация на обработваните кожни повърхности, сравнено със самостоятелното им приложение^[35].

Според проучване, проведено през 2013 г., е установено, че предимства на представените локални антисептици са широкият спектър на антимикробно действие, бърз и устойчив ефект на мястото на приложение, ограничената инактивация

от органични съединения, развитието на ограничена бактериална резистентност, добрата пенетрация в тъканите, поносимост към кожата, липса или слаба алергизираща активност и цитотоксичност^[36].

Медикаменти, които не се прилагат в България:

Retapamulin 1% маз – двукратно дневно за 5 дни. Одобрението на ретапамулин от Американската агенция по храна и лекарства (FDA) се основава на резултатите от двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, паралелно групирено сравнение на безопасността на продукта и плацебо маз. Включени са възрастни и педиатрични пациенти на възраст 9 месеца и по-големи, за лечение на импетиго до 10 лезии или обща телесна повърхност до 2%. По-голямата част от включените пациенти (164/210) са на възраст под 13 години^[37,38]. В друго сравнително проучване между локалния ретапамулин маз 1% за 5 дни два пъти дневно срещу перорален цефалексин 500 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни при 1 904 пациенти с вторично заразени травматични лезии, е установена успеваемост от 89.5% при пациенти, лекувани с протокол, получаващи ретапамулин, в сравнение с 91.9% за цефалексин^[39].

Клинични проучвания показват, че S.

ruogenes (вкл. устойчиви на макролид щамове) и S. aureus (вкл. метицилин-резистентни и ванкомицин-неприемливи щамове) се инхибират от много ниски концентрации на ретапамулин^[40].

Ozenoxacin 1% крем – двукратно приложение за 5 дни. Одобрението на ozenoxacin от FDA (декември 2017 г.) се основава на две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, проведени при 723 субекта на възраст от 2 месеца (69% са до 18-год. възраст) и по-големи. Постигнато е унищожаване на бактерии при 90.8% от пациентите, използващи озеноксацин, срещу 69.8% при плацебо в края на лечението. Тази топикална форма показва отлична антибактериална активност срещу S. ruogenes и S. aureus, вкл. MRSA.

Hydrogen peroxide 1% крем – сравнен с фусидинова киселина при 256 пациенти с импетиго, след три-седмично лечение показва 72% активност спрямо 82% за фусидин^[41]. В България съществува като 3% и 6% разтвор.

Интерес представляват алтернативни средства за лечение на повърхностни бактериални инфекции и рани. Такъв локален лекарствен продукт за лечение на кожни инфекции е медът. Неговите благоприятни действия са свързани с осмотичния ефект, предизвикан от високото съ-

ФАКТ

Цветът на косата ни се определя от меланина, пигмент, който се намира в човешкото тяло.



държание на захар, но и с наличието на ензим, който произвежда водороден пероксид, както и с непероксидни антибактериални средства^[42]. Медът намалява колонизацията на кожата с бактерии, включително MRSA^[43]. Медицинският клас мед (напр. Малика) е одобрен в много страни и има няколко стерилни, облъчени, антибактериални марки^[44,45].

Супер-оксигираната вода е наскоро одобрен антисептик, който се предлага без рецепта. Този рН-неутрален стерилизатор с реактивен вид хлор и кислород в стабилна формулировка е бактерициден, обхваща широко-спектърно покритие, не води до развита на резистентност или увреждане тъканите на гостоприемника и може да бъде активен в присъствието на биофилм (Gonzalez-Espinoza D, 2007)^[46]. Супер-оксигираната вода може да се прилага директно върху кожни лезии.

Антимикробните пептиди (AMPs) са друг нов подход към локалната терапия. Това са олигопептиди с различен брой (от пет до над сто) аминокиселини и се съхраняват в гранули на полиморфонуклеарни левкоцити и епителни клетки в повечето еукариоти (Ulvante H, 2003; Reddy KV, 2004)^[47,48]. AMPs убиват бактериите чрез инхибиране на някои важни пътища в клетката, като ДНК репликация и протеинов синтез^[49].

Въпреки тези предимства на AMP все още има някои предизвикателства пред приложенията им, като потенциална токсичност за хората^[50] и липса на селективност спрямо специфични щамове^[51].

Предимства на локалната терапия са високата и продължителна концентрация в мястото на инфекцията, ограничено общо количество на прилагания продукт, ограничен потенциал на системна абсорбция и

токсичност, приложение на лечебни средства, които не се използват за системна употреба, лесен контрол на лечебния процес, лесно приложение при деца.

Като недостатъци се определят необходимостта от няколко апликации, риск от контаминация с патогенна или нормална флора в самата опаковка на продукта или при третиране на лезиите, повлияване оздравителния процес при лезии с нарушена кожна повърхност, наблюдение на системни ефекти при третиране на обширни площи^[52,53].

Заклучение

Локалните антибиотични продукти могат ефективно да се използват за лечение на повърхностни бактериални кожни инфекции и вторично инфектирани дерматози, позволявайки на лекарите да избират терапия, при която се елиминират нежеланите ефекти на системните лекарства. Постига се висока терапевтична концентрация в мястото на инфектираните структури, безболезнени са при приложение. Техен сериозен недостатък е нарастващата резистентност на микроорганизмите към антибактериални агенти. Това налага утвърждаване на строга антибиотична политика, скрининг за носителство и антибиотична чувствителност, поддържане на стриктна хигиена, по-разширено приложение на локални антисептични препарати. ■

Книгопис:

1. Tsai J-YC, Anderson P, Broome L, et al. Antimicrobial stewardship using pharmacy data for the nurse-led school-based clinics in Counties Manukau District Health Board for management of group A streptococcal pharyngitis and skin infection. *NZMJ* 2016;129:29-38.
2. Vogel A, Lennon D, Best E, et al. Where to from here? The treatment of impetigo in children as resistance to fusidic acid emerges. *NZMJ* 2016;129:77-83.
3. Cooke J. When antibiotics can be avoided in skin inflammation and bacterial colonization: a review of topical treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:125-9.
4. Leitch C, Leitch A, Tidman M. Quantitative evaluation of dermatological antiseptics. *Clin Exp*

5. Dermatology 2015;40:912-5.
6. Williamson D, Ritchie S, Best E, et al. A bug in the ointment: topical antimicrobial usage and resistance in New Zealand. *NZMJ* 2015;128:103-9.
7. Scheinfeld N. A Primer in Topical Antibiotics For The Skin And Eyes. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7(4):409-415.
8. Wilkinson RD, Carey WD. Topical mupirocin versus topical neosporin in the treatment of cutaneous infections. *Int J Dermatol*. 1988 Sep; 27(7):514-5.
9. Coates, T., R. Bax, and A. Coates. 2009. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J. Antimicrob. Chemother.* 64:9-15.
10. Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, et al. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology*. 2007; 215(4):331-40.
11. Denton M, O'Connell B, Bernard P, Jarlier V, Williams Z, Henriksen AS. The EPISA study: antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* causing primary or secondary skin and soft tissue infections in the community in France, the UK and Ireland. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Mar; 61(3):586-8.
12. O'Neill AJ, Larsen AR, Skov R, Henriksen AS, Chopra I. Characterization of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2007 May; 45(5):1505-10.
13. Laurent F, Tristan A, Croze M, et al. Presence of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone (EEFIC) of *Staphylococcus aureus* in France. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Feb; 63(2):420-1; author reply 421.
14. Alsterholm M, Flystrom I, Berghart IM, Faergemann J. Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90(1):52-7.
15. Sood, A., Taylor, J. S. (2003). "Bacitracin: Allergen of the year". *American Journal of Contact Dermatitis*. 14 (1): 3-4.
16. Jacob SE, Nijhawan RI. Focus On: Bacitracin Allergen of the Year 2003. *The Dermatologist*.
17. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis*. 2009 May-Jun; 20(3):149-60.
18. Bessa GR, Quinto VP, Machado DC et al. *Staphylococcus aureus* resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep-Oct;91(5):604-610.
19. McNamara D. Neomycin "honored" as the allergen of the year. *Skin & Allergy News*. 2010 April, p. 6.
20. Marks, J., Elsner, P., DeLeo V. *Contact & occupational dermatology*. St. Louis, (2002MO: Mosby).
21. Callyn Blanchard, Lauren Brooks, Andrew Beckley et al. Neomycin Sulfate Improves the Antimicrobial Activity of Mupirocin-Based Antibacterial Ointments. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Jan 2016; 60 (2): 862-872.
22. Oesterreicher Z, Laskner E et al. Lack of dermal penetration of topically applied gentamicin as pharmacokinetic evidence indicating insufficient efficacy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Volume 73, Issue 10, 1 October 2018, Pages 2823-2829.
23. Kuniyuki S, Nakano K et al. Topical antibiotic treatment of impetigo with tetracycline. *The Journal of Dermatology*. 2005 Oct;32(10):788-92.
24. Choudhury S, et al. Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne vulgaris: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2011; 43(6):628-31.
25. Kobayashi M, et al. Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: a randomized study. *J Dermatol*. 2011; 38(12):1163-6.
26. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol*. 2006;16(1):48-55.
27. de Souza NJ, et al. A chiral benzoxazinolizine-2-carboxylic acid arginine salt active against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Chem*. 2005;48(16):5232-42.
28. Patel MV, et al. Antistaphylococcal activity of WCK 771, a tricyclic fluoroquinolone, in animal infection models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(12):4754-61.
29. Nenoff P, Hausstein UF, Hittl N. Activity of nadifloxacin (OPC-7251) and seven other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria isolated from bacterial skin infections. *Chemotherapy*. 2004;50(4):196-201.
30. Varsha Narayanan, Salman Motilekar, Ganesh Kadhe, Seema Bhagat. Efficacy and Safety of Nadifloxacin for Bacterial Skin Infections: Results from Clinical and Post-Marketing Studies. *Dermatology and Therapy*. December 2014, Volume 4, issue 2 pp 233-248.
31. Leaper D. Topical antiseptics in wound care: time for reflection. *Int Wound J*. 2011;8(6):547-9.
32. Drosou A. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Medscape Wounds* 2003;15. Available from: www.medscape.com/viewarticle/456300 1 (Accessed Jan, 2015).
33. Koning S, van der Sande R, Verhagen A, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD003261.
34. Smith C, Goldman R. *Staphylococcus aureus* decolonization for recurrent skin and soft tissue infections in children. *Can Fam Physicians*. 2012 Dec; 58(12): 1350-1352.
35. Reichel M, Heisig P et al. Alcohols for Skin Antisepsis at Clinically Relevant Skin Sites. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009 Nov; 53(11): 4778-4782.
36. Jean-Marie Lachapelle*, Olivier Castet*, et al. Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine. *Clin. Pract.* (2013) 10(5): 579-592.
37. Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *British J Dermatol*. 2008 May;158(5):1077-82.
38. Jacobs MR, Appelbaum PC. Nadifloxacin: a quinolone for topical treatment of skin infections and potential for systemic use of its active isomer, WCK 771. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(14):1957-66.
39. Free A, Roth E, Dalessandro M et al. Retapamulin ointment twice daily for 5 days vs oral cephalosporin twice daily for 10 days for empiric treatment of secondarily infected traumatic lesions of the skin. *SKINMED*. Sep-Oct 2006; 5(5):224-32.
40. Pankuch GA, Lin G, Hoellman DB, Good CE, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of retapamulin against *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* evaluated by agar dilution, microdilution, E-test, and disk diffusion methodologies. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006 May;50(5):1727-30.
41. Christensen OB, Anehus S. Hydrogen peroxide cream: an alternative to topical antibiotics in the treatment of impetigo contagiosa. *Acta Derm Venereol*. 1994;74:460-2.
42. Molan PC. Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(1):13-9.
43. Kwakman PH, Van den Akker JP, Guclu A, et al. Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria in vitro and eradicates skin colonization. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1677-82.
44. Molan PC, Cooper RA. Honey and sugar as a dressing for wounds and ulcers. *Trop Doct* 2000; 30:249-50.
45. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *J Appl Microbiol*. 2002; 93:857-63.
46. Gonzalez-Espinoza D, Perez-Romano L, Guzman-Soriano B, Arias E, Bongiovanni CM, Gutierrez AA. Effects of pH-neutral, super-oxidized solution on human dermal fibroblasts in vitro. *Int Wound J* 2007; 4: 241-50.
47. Ulvante H. Antimicrobial peptides: potential use in skin infections. *Am J Clin Dermatol*. 2003. Vol 4, P591-5.
48. Reddy KV, Fedory RD, Aranha C. Premises and promises. *Int J Antimicrob Agents* 2004. vol. 24, P. 536-47.
49. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Mar; 3(3):238-50.
50. Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Aug; 1788(8):1687-92.
51. Eckert R, Qi F, Yarbrough DK, He J, Anderson MH, Shi W. Adding selectivity to antimicrobial peptides: rational design of a multidomain peptide against *Pseudomonas* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Apr; 50(4):1480-8.
52. Lio PA, Kaye ET. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2004. vol. 18:171-33.
53. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2008. vol. 21 p.187-95.