

Prirodni antipruritički s potencijalom primjene u topikalnoj terapiji atopijskog dermatitisa

Zagorec Kolednjak, Ivana

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:668758>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Zagorec Kolednjak

PRIRODNI ANTIPRURITICI S POTENCIJALOM PRIMJENE U
TOPIKALNOJ TERAPIJI ATOPIJSKOG DERMATITISA

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana 27.09.2024. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Ivan Pepić
2. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
3. nasl. doc. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec

Rad ima 82 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović-Grčić na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju.

Hvala mentorici prof.dr.sc. Jeleni Filipović-Grčić na vodstvu prilikom izrade ovog rada, kao i na životnim savjetima. Hvala mojem suprugu Stjepanu koji me bezuvjetno podržavao tijekom studija i roditeljima jer me svojim primjerom nadahnjuju i potiču na učenje.

Rad posvećujem svojoj djeci uz želju da i oni obogaćuju svoje znanje čitavog života.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je utvrditi potencijal primjene antipruritika u temeljnoj topikalnoj terapiji atopijskog dermatitisa te provesti detaljnu pretragu literature o prirodnim tvarima s potencijalnim antipruritičkim učinkom za topikalnu primjenu kod atopijskog dermatitisa, s izuzećem ljekovitih biljaka tradicionalne kineske medicine.

Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog specijalističkog rada je teorijskog karaktera te uključuje pregled dostupne literature o odabranoj temi. Pretražene su elektronske bibliografske baze podataka PubMed i ScienceDirect te priručnik o atopijskom dermatitisu namijenjen stručnoj zajednici. Pregledane su sve publikacije koje su se pojavile kao rezultat pretrage s dostupnim cjelovitim tekstovima, ili u iznimnim slučajevima sažecima. Na temelju pregledane publikacije izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio ovog istraživanja.

Rezultati

Uspješno liječenje atopijskog dermatitisa trebalo bi, uz protuupalnu terapiju, uključivati i svakodnevnu primjenu emolijensa *plus* - topikalnog pripravka emolijentnih svojstava uz dodatak tvari s antipruritičkim učinkom. Istaknuto je ukupno 20 prirodnih tvari s potencijalnim antipruritičkim djelovanjem kod atopijskog dermatitisa koji su prikladni za primjenu na koži.

Zaključak

Primjena emolijensa s dodatkom antipruritičkih sastojaka, emolijensa *plus*, dodatno može pospješiti liječenje atopijskog dermatitisa i utjecati na kvalitetu života bolesnika. Za svaki identificirani potencijalni prirodni antipruritik potrebna su dodatna istraživanja koja će potvrditi njihov antipruritički učinak, utvrditi učinkovite doze u topikalnom pripravku te istražiti sigurnost njihove primjene u sklopu emolijensa *plus*.

Ključne riječi

atopijski dermatitis, emolijens plus, svrbež, antipruritics, apigenin, astaksantin, cimifugin, deksantenol, ektoin, ferulinska kiselina, fizetin, glicirizin, kanabidiol, kurkumin, kvercetin, likokalkon A, luteolin, mentol, nikotinamid, ostohol, ružmarinska kiselina, timol, verbaskozid, α -bosvelična kiselina

SUMMARY

Objectives

The objectives of this research is to determine the potential of using antipruritics in the basic topical therapy of atopic dermatitis and to conduct a detailed literature review on natural substances with potential antipruritic effect for topical application in atopic dermatitis, excluding medicinal plants of traditional Chinese medicine.

Material and methods

The research within this specialist work is of a theoretical nature and includes a review of the available literature on the selected topic. The electronic bibliographic databases PubMed and ScienceDirect, as well as the manual on atopic dermatitis intended for the professional community, were searched. All publications that appeared as a result of the search with available full texts, or in exceptional cases, abstracts, were reviewed. Based on the reviewed publication, original considerations of the studied issue were developed, which are an integral part of this research.

Results

Successful treatment of atopic dermatitis should include not only anti-inflammatory therapy but also the daily use of emollient *plus* - a topical preparation with emollient properties with the addition of substances with antipruritic effect. This study highlights 20 natural substances with potential antipruritic activity suitable for topical application in atopic dermatitis.

Conclusion

The use of emollients with the addition of antipruritic ingredients, known as emollients *plus*, can further enhance the treatment of atopic dermatitis and impact the patient's quality of life. Additional research is needed for each identified potential natural antipruritic to confirm its effectiveness, determine optimal doses in topical formulations, and assess its safety when used in emollient *plus*.

Keywords

atopic dermatitis, emollient plus, itch, antipruritics, apigenin, astaxanthin, cimifugin, dexpanthenol, ectoine, ferulic acid, fisetin, glycyrrhizin, cannabidiol, curcumin, quercetin, lycochalcone A, luteolin, menthol, nicotinamide, osthole, rosmarinic acid, thymol, verbascoside, α -boswellic acid

SADRŽAJ

PREDGOVOR	II
SAŽETAK.....	III
SUMMARY	IV
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. ATOPIJSKI DERMATITIS	1
1.1.1. Etiopatogeneza.....	5
1.1.2. Klinička slika.....	11
1.1.3. Temeljna terapija s naglaskom na emolijense	13
1.2. SVRBEŽ KOD ATOPIJSKOG DERMATITISA	19
1.2.1. Mehanizam nastanka svrbeža	20
1.2.2. Utjecaj svrbeža na kvalitetu života bolesnika.....	24
1.2.3. Topikalni lijekovi s učinkom na svrbež	26
1.2.3.1. Topikalni kortikosteroidi.....	27
1.2.3.2. Topikalni inhibitori kalcineurina	27
1.2.3.3. Topikalni inhibitori fosfodiesteraze 4	28
1.2.3.4. Topikalni inhibitori Janus kinaze.....	28
1.2.3.5. Topikalni antihistaminici.....	29
1.2.3.6. Topikalni anestetici.....	29
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	30
3. SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI I RASPRAVA	31
3.1. EMOLIJENSI PLUS.....	32
3.2. PRIRODNI ANTIPRURITICI.....	34
3.2.1. Apigenin.....	34
3.2.2. Astaksantin	36
3.2.3. Cimifugin.....	37
3.2.4. Dekspantenol.....	38
3.2.5. Ektoin.....	40
3.2.6. Ferulinska kiselina	42
3.2.7. Fizetin	43
3.2.8. Glicirizin	44
3.2.9. Kanabidiol.....	46
3.2.10. Kurkumin	48
3.2.11. Kvercetin.....	49
3.2.12. Likokalkon A.....	51

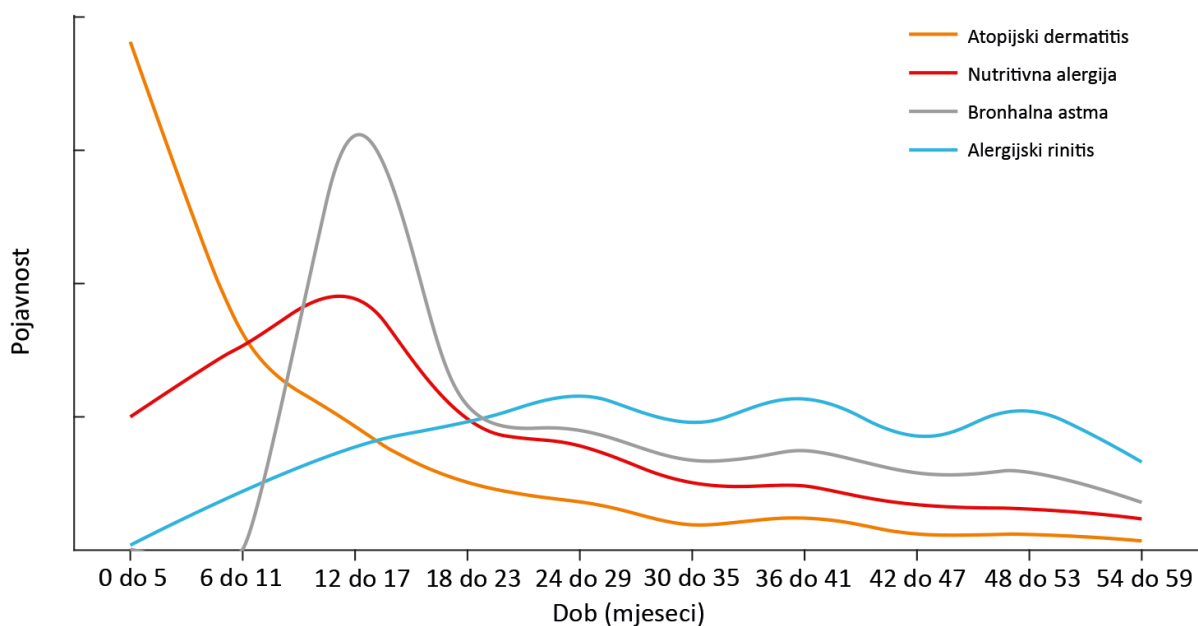
3.2.13.	Luteolin.....	53
3.2.14.	Mentol.....	54
3.2.15.	Nikotinamid.....	55
3.2.16.	Ostohol.....	57
3.2.17.	Ružmarinska kiselina.....	58
3.2.18.	Timol.....	59
3.2.19.	Verbaskozid.....	60
3.2.20.	α -bosvelična kiselina.....	62
4.	ZAKLJUČAK.....	64
5.	LITERATURA.....	66
	POPIS SKRAĆENICA.....	73
	ŽIVOTOPIS.....	74

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis (sinonimi: egzem, neurodermitis, atopijski egzem; kratica: AD) je upalna bolest kože kronično-recidivirajućeg karaktera. Dominantni simptomi su intenzivni svrbež (pruritus) i ekcematozne lezije na koži. Morfologija i lokalizacija lezija se razlikuju ovisno o dobi bolesnika. Bolest se tipično javlja u ranom djetinjstvu, između 3 i 6 mjeseci starosti djeteta, i najčešće pogađa djecu, s prevalencijom od 10 do 20 % u razvijenim zemljama (1, 2). Prevalencija bolesti u odrasloj zapadnjačkoj populaciji iznosi do 10 %, pri čemu su prisutni perzistentni oblici koji su započeli u djetinjstvu i oblici bolesti nastali tek u odrasloj dobi. Visoka pojavnost čini atopijski dermatitis najčešćom kožnom bolešću, a zabrinjavaju podaci koji bilježe daljnji porast pojavnosti bolesti (3). Taj značajan porast može se objasniti higijenskom hipotezom koja povećanu osjetljivost na atopijske bolesti povezuje sa smanjenom izloženošću prototipskim infekcijama, kao što su hepatitis A i tuberkuloza, u ranom djetinjstvu (4). Veća pojavnost bolesti se pokušava dovesti u vezu s češćim pranjem kože, većom primjenom sapuna i deterdženata za pranje te većom tvrdoćom vode kojom se koža pere. Primjena sapuna i deterdženata mogu povisiti pH vrijednost rožnatog sloja epidermisa za gotovo tri jedinice zbog čega se aktiviraju enzimi serinske proteaze koji cijepaju veze između proteina te posljedično dolazi do oštećenja epidermalne barijere (5).

Atopijski dermatitis je češći u obitelji čiji članovi boluju od atopijskih bolesti (nutritivna alergija, bronhalna astma i alergijski rinitis), te im često i prethodi (2, 6). Kasniji nastanak drugih atopijskih bolesti vjerojatniji je što je atopijski dermatitis težeg oblika, što je ranije počeo te ako je prisutna i nutritivna alergija (5). Atopijski marš je pojam koji opisuje prijelaz iz atopijskog dermatitisa u druge alergijske bolesti u kasnijoj dobi (Slika 1) (7).



Slika 1. Grafički prikaz ovisnosti pojavnosti atopijskog dermatitisa i ostalih atopijskih bolesti (nutritivna alergija, bronhalna astma i alergijski rinitis) o dobi. Prilagođeno prema (7).

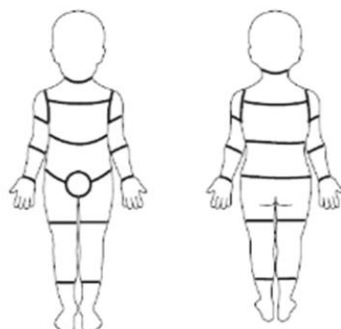
Navedene spoznaje navode na zaključak kako se atopijski dermatitis javlja kod genetski predisponiranih osoba koje su podvrgnute nepovoljnoj okolini, odnosno sugeriraju definiciju atopijskog dermatitisa kao obiteljske sklonosti za razvoj Th2 odgovora kao reakcije na izloženost antigenima iz okoline (4, 6). S obzirom na razinu ukupnih IgE protutijela i alergen-specifičnih IgE protutijela, atopijski dermatitis možemo podijeliti na intrinzični i ekstrinzični. Ekstrinzični (alergijski) tip podrazumijeva povišene IgE vrijednosti, disfunkcionalnu epidermalnu barijeru i prisutan je u oko 80 % bolesnika. Kod intrinzičnog (nealergijskog) tipa, IgE vrijednosti su normalne, epidermalna barijera je intaktna i dominantno je prisutan kod žena (Tablica 1) (8).

Tablica 1. Karakteristike subtipova (intrinzični i ekstrinzični) atopijskog dermatitisa.

Subtipovi atopijskog dermatitisa	
Intrinzični atopijski dermatitis	Ekstrinzični atopijski dermatitis
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ~ 20 % ▪ normalne IgE vrijednosti ▪ neoštećena epidermalna barijera ▪ dominantno prisutan kod žena 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ~ 80 % ▪ povišene IgE vrijednosti ▪ oštećena epidermalna barijera

Za postavljanje dijagnoze atopijskog dermatitisa dostupno je više dijagnostičkih kriterija, od kojih se najčešće koriste revidirani kriteriji Hanifina i Rajke iz 2003. godine. No, Europska radna skupina za atopijski dermatitis (engl. European Task Force of Atopic Dermatitis, ETFAD) ističe kako je iskusan kliničar superioran u odnosu na dostupne dijagnostičke kriterije (6). Težina atopijskog dermatitisa najčešće se procjenjuje kliničkim alatom SCORAD (engl. Scoring of Atopic Dermatitis), razvijenim od strane ETFAD, a koji uključuje procjenu objektivnih i subjektivnih znakova bolesti. Objektivni znakovi su crvenilo (eritem), suhoća, vlaženje, oticanje (edem/papule), zadebljanje (lihenifikacija) i ogrebotine (ekskorijacije). Ocjenjuju se s 0, 1, 2 i 3, ovisno o intenzitetu najizraženijih promjena. Subjektivni simptomi su svrbež i poremećaj sna i oni se ocjenjuju analognom ljestvicom od 0 do 10. Slika 2 prikazuje primjer SCORAD upitnika. SCORAD vrijednost veća od 50 upućuje na teški oblik bolesti, vrijednost između 25 i 50 na umjereni, a vrijednost manja od 25 označava blagi oblik atopijskog dermatitisa (Tablica 2). Između pregleda kliničara važna je samoprocjena bolesnika odnosno roditelja oboljelog djeteta. Za tu se namjenu najviše koristi PO SCORAD (engl. Patient Oriented Scoring of Atopic Dermatitis) koji ima jednak izračun kao i SCORAD (5, 9).

Zahvaćena površina Na crtežu osjenčajte površine zahvaćene ekcemom.



Intenzitet simptoma Za svaki simptom upišite stupanj intenziteta uz pomoć vodiča.

Simptom	Intenzitet (0-3)
Sušoća	
Crvenilo	
Oticanje	
Vlaženje	
Ogrebotine	
Zadebljanje	

Subjektivni simptomi Označite jačinu na skali.

Svrbež (0 – nema svrbeža; 10 – nepodnošljiv svrbež)



Poremećaj sna (0 – nema gubitka sna; 10 – potpuni gubitak sna)



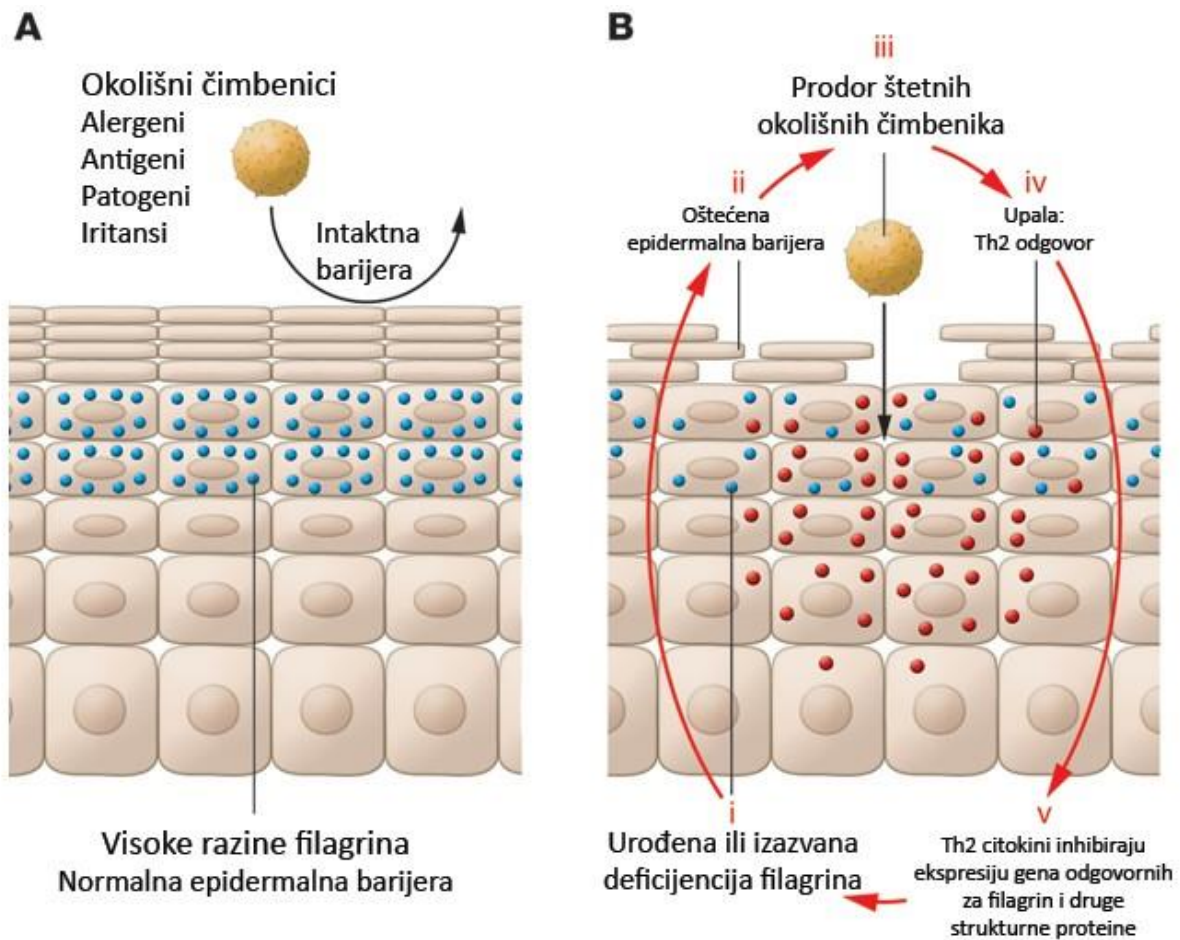
Slika 2. Primjer SCORAD upitnika.

Tablica 2. SCORAD vrijednost upućuje na težinu atopijskog dermatitisa.

SCORAD vrijednost	Težina atopijskog dermatitisa
> 50	Jaki AD
25 - 50	Umjereni AD
< 25	Blagi AD

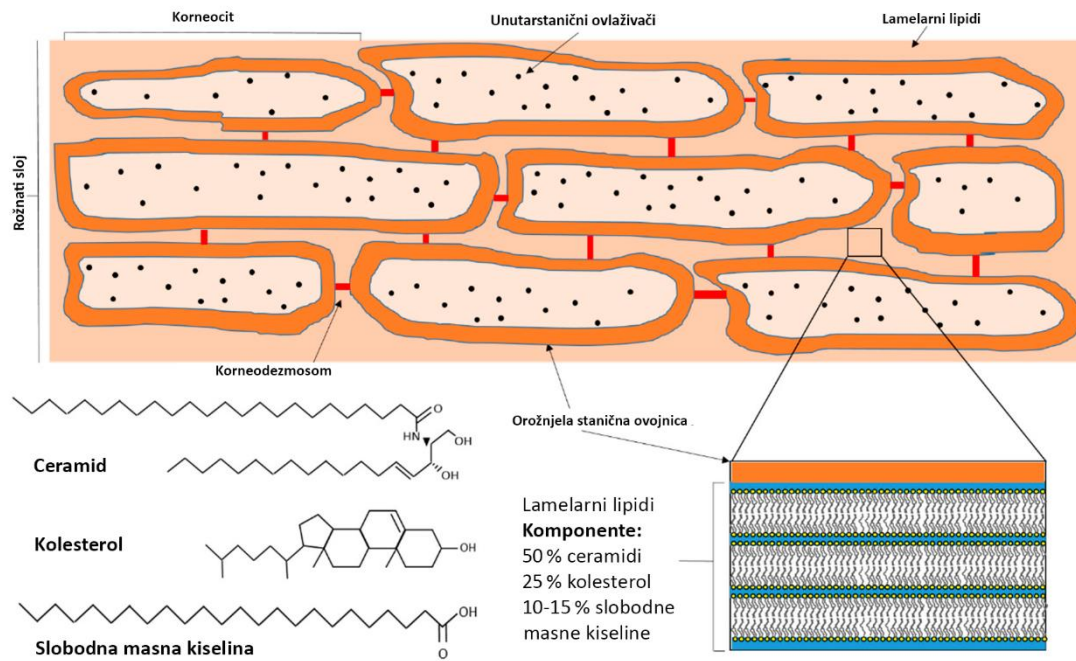
1.1.1. Etiopatogeneza

Atopijski dermatitis odlikuje pretjeran imunski odgovor na antigene iz okoline, što rezultira suhom kožom koja svrbi (4). Iza navedene tvrdnje krije se vrlo složena i dinamična etiopatogeneza koja uključuje: 1. genetsku predispoziciju; 2. disfunkciju epidermalne barijere; 3. abnormalnost mikrobioma kože; 4. imunski odgovor; 5. reakciju neuroimunskog sustava (1). Snažna genetska predispozicija potvrđena je visokom stopom obolijevanja među monozigotnim blizancima (80 %), u odnosu na nižu stopu u slučaju heterozigotnih blizanaca (20 %) (9). Mutacije dviju skupina gena su zabilježene kod bolesnika s atopijskim dermatitisom: mutacije gena koji kodiraju strukturne proteine epidermisa (primarno filagrin) i mutacije gena koji kodiraju glavne elemente imunskog odgovora. Gen koji kodira sintezu proteina filagrina, glavne komponente epidermalne barijere, nalazi se na kromosomu 1q21.3 i njegova je mutacija prepoznata kao glavni predisponirajući faktor za razvoj atopijskog dermatitisa (1, 5). Filagrin je ključni protein odgovoran za strukturu rožnatog sloja, a produkti njegove prirodne razgradnje su prirodni ovlaživači kože (engl. natural moisturizing factor, NMF) - polikarboksilne kiseline koje osmotski vežu vodu (pirolidon-karboksilna kiselina i trans-urokanska kiselina) (5). Funkcionalno oštećenje filagrina, izazvano mutacijom gena, izaziva mehaničko slabljenje epidermalne barijere i manjak prirodnih ovlaživača, što se manifestira njezinom suhoćom (4, 10). Slika 3 prikazuje intaktni rožnati sloj ispod kojeg se nalazi granularni sloj keratinocita s normalnim razinama filagrina (A). Takva barijera štiti od ulaska štetnih okolišnih čimbenika i sprječava gubitak vode. Manjak filagrina u granularnom sloju rezultira oštećenom epidermalnom barijerom (B). Omogućeni su transepidermalni gubitak vode i prodor štetnih stranih tvari, što izaziva upalu, odnosno Th2 odgovor. Th2 citokini dalje inhibiraju ekspresiju gena odgovornih za stvaranje filagrina i drugih strukturnih proteina, što predstavlja negativnu povratnu spregu (11).



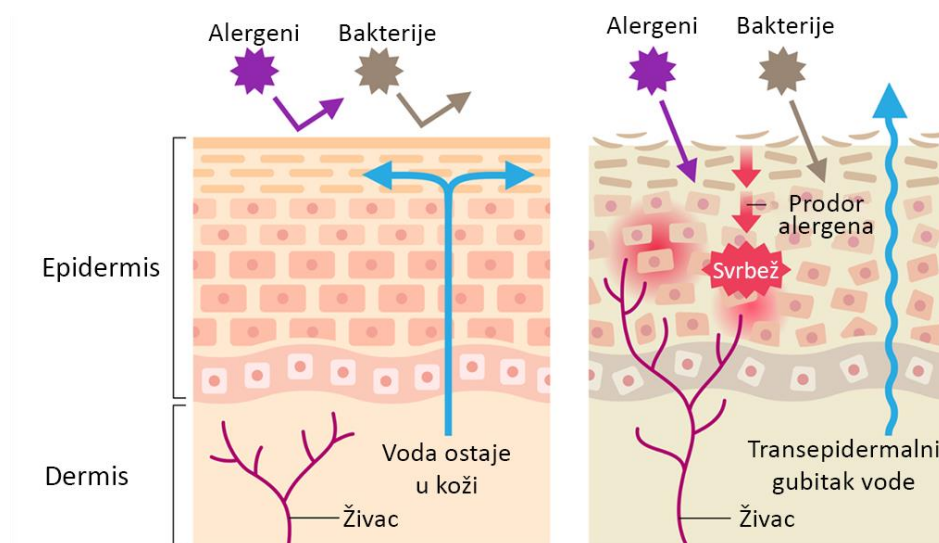
Slika 3. Shematski prikaz epidermisa s normalnom razinom filagrina (A) i manjkom filagrina (B).
 Prilagođeno prema (11).

Koža ima ulogu fizičke, biokemijske, mikrobiološke, imunodne i neurosenzorne barijere. Epidermis, kao najgornji sloj kože, glavna je komponenta te zaštitne barijere (12). Rožnati sloj epidermisa predstavlja zaštitnu epidermalnu barijeru između organizma i vanjske okoline: sprječava transepidermalni gubitak vode iz epidermisa i osigurava zaštitu od vanjskih patogena. Sadrži 15 do 25 slojeva mrtvih keratinocita – korneocita, međusobno povezanih korneodezmosomima, uronjenih u lipidni dvosloj. Lipidni dvosloj je izgrađen od 50 % ceramida, 25 % kolesterola, 10 – 15 % slobodnih masnih kiselina i manje količine glukozilceramida i fosfolipida (Slika 4) (13).



Slika 4. Shematski prikaz građe rožnatog sloja epidermisa. Prilagođeno prema (13).

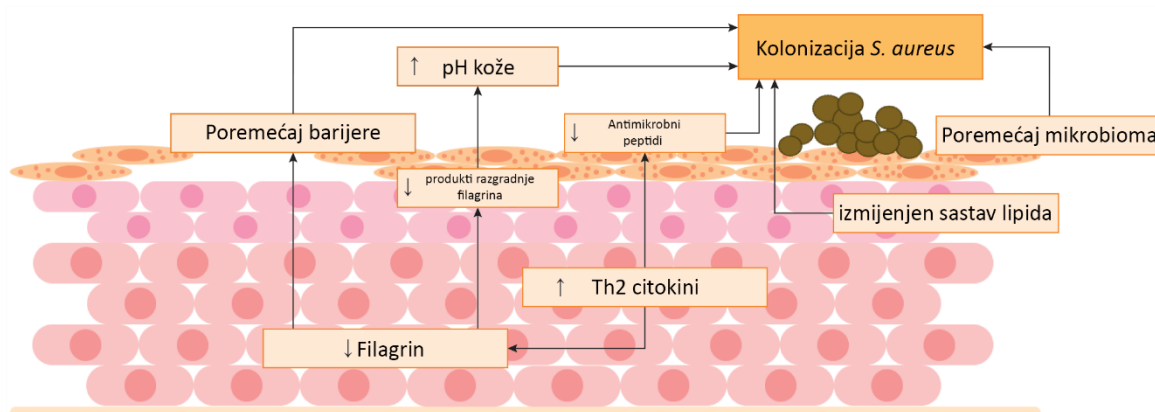
Disfunkcija epidermalne barijere predstavlja osnovu patogeneze atopijskog dermatitisa, a uzrokovana je smanjenom ekspresijom filagrina, manjkom ceramida i pretjeranom aktivnošću epidermalnih enzima koji razgrađuju proteine (4). Posljedica epidermalne disfunkcije su povećani transepidermalni gubitak vode (engl. transepidermal water loss, TEWL) i povećana penetracija alergena kroz kožu (Slika 5) (12).



Slika 5. Usporedba intaktnog i disfunkcionalnog epidermisa. Prilagođeno prema (14).

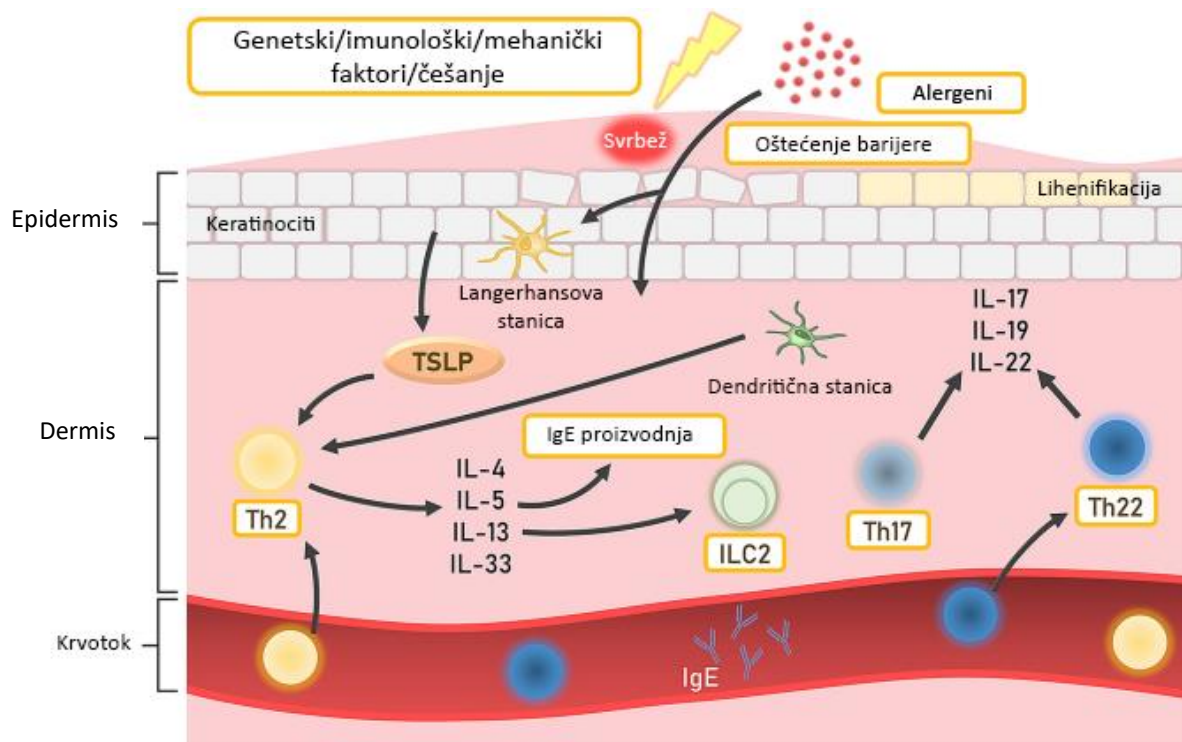
Utjecaj okoline važan je faktor narušavanja funkcije epidermalne barijere. Niža vanjska temperatura, grijanje prostora u kojem se boravi, niža relativna vlažnost zraka i niži UV indeks povećavaju pH vrijednost rožnatog sloja epidermisa, kao i smanjena količina filagrina. Promjena pH rožnatog sloja utječe na aktivnost enzima: povećava se aktivnost serinskih proteaza koje razgrađuju korneodezmosome, proteinske komplekse koji povezuju korneocite, a smanjuje se aktivnost enzima koji sudjeluju u sintezi ceramida (1, 5).

Mikrobiom kože održava imunosnu ravnotežu i smanjuje kolonizaciju kože patološkim bakterijama. Na kožnim lezijama gotovo 90 % bolesnika s atopijskim dermatitisom izoliran je *Staphylococcus aureus* i smatra se da pridonosi pogoršanju bolesti (Slika 6) (2). Povećana kolonizacija posljedica je smanjene proizvodnje antimikrobnih peptida LL-37 i β -defenzina koji djeluju kao prirodni antibiotici i ubijaju mikroorganizme (15). Poznato je također da viši pH rožnatog sloja i Th2-upalni odgovor podižu razinu *S. aureusa* na koži osoba s atopijskim dermatitisom, i na zdravim i na dermatitisom zahvaćenim površinama. *Staphylococcus aureus* otpušta egzotoksin koji potiče Th2-upalni odgovor i apoptozu keratinocita. Težina bolesti je u korelaciji s količinom IgE protutijela usmjerenih na stafilokokni α -toksin. Također, kultura mikrobioloških briseva kože bolesnika s atopijskim dermatitisom pokazuje kolonizaciju bakterijom *Malassezia sympodialis*, posebno izraženo na lezijama glave i vrata u odraslih bolesnika (5).



Slika 6. Shematski prikaz kolonizacije bakterije *S. aureus* na kožu s atopijskim dermatitisom. Prilagođeno prema (16).

Primarni uzrok upale kože kod atopijskog dermatitisa nije razjašnjen. Češanje kože uslijed svrbeža potiče keratinocite na stimulaciju proupalnih citokina i posljedično izaziva upalu. No, izaziva ju i kontakt između T-stanica i alergena (virusi, bakterije, određena hrana, alergeni iz zraka, dim cigarete ili deterdženti) koji su prodrli kroz oštećenu epidermalnu barijeru. Specifični odgovor stečenog imunskog sustava, kao i nespecifični odgovor urođenog imunskog sustava, važni su u patofiziologiji atopijskog dermatitisa. Stanice imunskog sustava koje se nalaze u koži (dendritične stanice, keratinociti, makrofazi, mastociti...) ključne su u procesu upale. U upalu su uključene i cirkulirajuće stanice imunskog sustava iz krvotoka (T-stanice, granulociti, monociti i plazmacitoidne dendritične stanice) (4). U lezijama kože opterećene atopijskim dermatitisom prisutne su u većem broju Langerhansove stanice i upalne dendritične epidermalne stanice. Obje vrste stanica su mijeloidne dendritične stanice za prezentaciju antigena i na površini nose receptor visokog afiniteta za IgE. Prezentiraju antigen T-limfocitima koji se potom diferenciraju u Th1 i Th2 stanice. Preduvjet za normalno funkcioniranje imunskog sustava je ravnoteža između Th1 i Th2 stanica (5). Istraživanja su pokazala različit imunski odgovor ovisno o tome radi li se o akutnoj ili kroničnoj fazi bolesti. U akutnoj fazi dominira infiltracija Th2, uz umjerenu infiltraciju Th22 i Th17 stanica (Slika 7). Kroničnu fazu karakterizira prisustvo Th1 stanica, odnosno miješana infiltracija Th1, Th2 i Th22 stanica (1).



Slika 7. Shematski prikaz mehanizma upalnog odgovora kod atopijskog dermatitisa. Prilagođeno prema (17).

Razvoju atopijskog dermatitisa doprinose i mutacije gena koji kodiraju sintezu interleukina (IL) iz grupe citokina Th2, uključenih u proces upale (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), gena povezanih s povećanim stvaranjem IgE protutijela i gena koji kodiraju receptore visokog afiniteta za IgE (5).

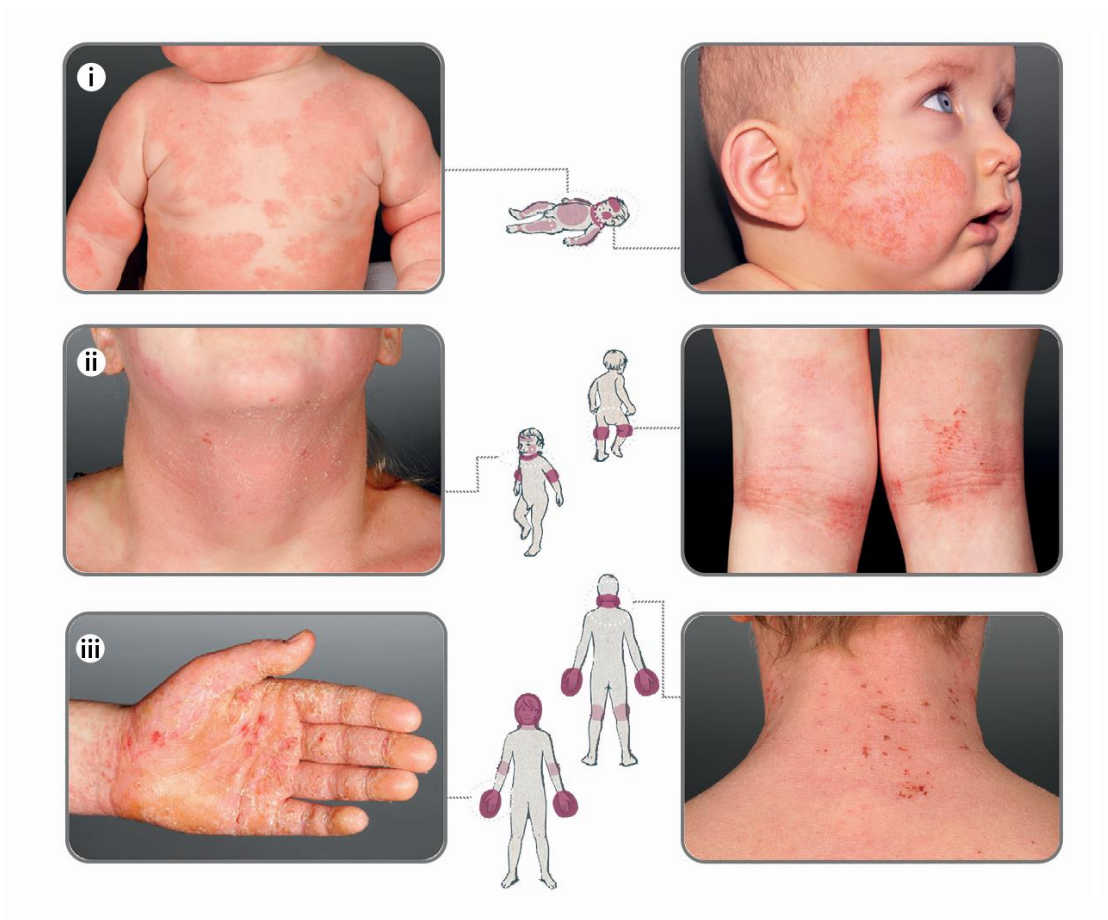
1.1.2. Klinička slika

Atopijski dermatitis je kronično-recidivirajuća bolest kod koje se izmjenjuju razdoblja relapsa (pogoršanja) i remisije (poboljšanja) promjena na koži. Kliničke promjene na koži uključuju suhoću, crvenilo, vlaženje, kraste i zadebljanje (lihenifikaciju). No, simptom koji je najčešće prisutan i koji najviše opterećuje bolesnika jest svrbež (pruritus). Morfologija i lokalizacija promjena na koži ovise o dobi bolesnika, trajanju bolesti, specifičnim i nespecifičnim provocirajućim čimbenicima i prisutnim komplikacijama (npr. sekundarne bakterijske ili virusne infekcije). Raspon težine bolesti može biti od vrlo blagog pa sve do izrazito teškog oblika atopijskog dermatitisa (5, 18). Bolest se može manifestirati različito kod djece i odraslih, što je najvjerojatnije posljedica patofizioloških razlika. Osnovne značajke su slične, no u odrasloj je dobi prisutno više znakova kronične bolesti, veća je prevalencija dermatitisa šaka i snažniji je utjecaj emocionalnih čimbenika na aktivnost bolesti. U dječjoj su dobi karakteristične lezije koje znatno vlaže i različite morfološke varijante atopijskog dermatitisa (Pityriasis alba, folikularni oblik) (19). Klinička slika je karakteristična za dob, pa se razlikuju infantilna faza, faza djetinjstva, adolescentna faza i odrasla faza (Slika 8) (5, 18).

Infantilna faza obuhvaća dojenčad i malu djecu do 2. godine. Simptomi atopijskog dermatitisa kod njih su prisutni na obrazima, vlasištu, vratu, trupu, ekstenzornim stranama ruku i nogu te dorzumima šaka i stopala, sa poštedom središnjeg dijela lica i pelenske regije. Karakteristične su akutne lezije sa znatnim vlaženjem kože i prisutnošću krasti (5, 6). Svrbež je intenzivan i osobito izražen noću, što remeti djetetov san i čini ga razdražljivim. Težina bolesti se smanjuje prema drugoj godini života (15).

Faza djetinjstva podrazumijeva oboljelu djecu starosti od 2 do 12 godina. U toj dobi se ublažavaju akutne lezije, dermatitis više pokazuje kronični karakter i lokaliziraniji je. Zahvaćene su ekstenzorne strane ruku i nogu i fleksorne strane pregiba, a s dobi se razvijaju karakteristična žarišta na vratu, laktovima, zapešćima, koljenima i gležnjevima. Izražena je lihenifikacija na područjima kroničnih lezija, kao posljedica stalnog češanja (5, 3). Intenzivni svrbež može ometati aktivnost djeteta i upravo u ovoj fazi bolest može pokazati značajni psihološki utjecaj na dijete (15).

U adolescentnoj (12 do 18 godina) i odrasloj fazi simptomi atopijskog dermatitisa lokalizirani su tipično na šakama, vjeđama i pregibima. No, česta je i zahvaćenost glave, vrata i gornjeg dijela trupa. Prisutni su jak svrbež, posljedična lihenifikacija, hiperpigmentacija i hipopigmentacija (5, 10). Atopijski dermatitis u odrasloj dobi najčešće je nastavak bolesti iz djetinjstva, prva pojava bolesti tek u odrasloj dobi zabilježena je u oko 20 % slučajeva (15).



Slika 8. Klinička slika atopijskog dermatitisa ovisi o dobi bolesnika. Preuzeto od (3).

1.1.3. Temeljna terapija s naglaskom na emolijense

Neovisno o težini atopijskog dermatitisa, smjernice Europske radne skupine za atopijski dermatitis kao temeljnu terapiju navode primjenu emolijensa i uljnih kupki, edukacijske programe i izbjegavanje klinički relevantnih alergena ako su dokazani alergološkim testiranjem. Navedena temeljna terapija preporučuje se i djeci i odraslima, za sve oblike atopijskog dermatitisa (6). Na slikama 9 i 10 opisane su smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa kod odraslih i djece. Emolijensi, dakle, predstavljaju osnovu liječenja atopijskog dermatitisa. Za vrijeme akutne faze bolesti, ne preporučuje se primjena isključivo emolijensa na upaljenu kožu, zbog slabije podnošljivosti (9). Nakon što se protuupalnim lijekovima postigne remisija bolesti, emolijensi ju mogu održavati stabilnom (12). Kod blagog oblika bolesti predstavljaju primarnu terapiju, a komplementarna su terapija u slučaju umjerenog i jakog oblika. Potrebno ih je nanositi na lezije, ali i na dijelove kože koji nisu zahvaćeni lezijama, optimalno dvaput dnevno (20). Minimalna preporučena količina emolijensa za dijete iznosi 150 do 200 grama tjedno, a za odraslu osobu 250 do 500 grama tjedno (5). Preporuka je nanositi emolijens neposredno nakon kupanja i tuširanja, te brisanja kože nježnim tapkanjem ručnikom. Rezultati provedene manje studije sugeriraju da emolijens, kojem ne prethodi kupanje, ima veći kapacitet trajanja (21).

Jaki AD: SCORAD > 50 ili trajni dermatitis	Hospitalizacija; kratkotrajna terapija ciklosporinom A, dupilumab, kratkotrajna terapija oralnim kortikosteroidima, duža terapija sistemskim imunosupresivima: metotreksat, azatioprin, mikodenolat-mofetil; PUVA; alitretinoin
Umjereni AD: SCORAD 25 - 50 ili recidivirajući dermatitis	Proaktivna terapija lokalnim takrolimusom ili lokalnim kortikosteroidima (klasa II i III), terapija vlažnim povojima, fototerapija (UVB 311 nm, srednja doza UVA1), psihosomatsko savjetovanje, klimatska terapija
Blagi AD: SCORAD < 25 ili prolazni dermatitis	Reaktivna terapija lokalnim kortikosteroidima (klasa II) ili ovisno o lokalnim kofaktorima: lokalni inhibitori kalcineurina, antiseptici uključujući srebro, rublje impregnirano srebrom, lokalni krisaborol
Temeljna terapija	Edukacija, emolijensi, uljne kupke, izbjegavanje klinički relevantnih alergena (ako su dijagnosticirani alergološkim testiranjem)

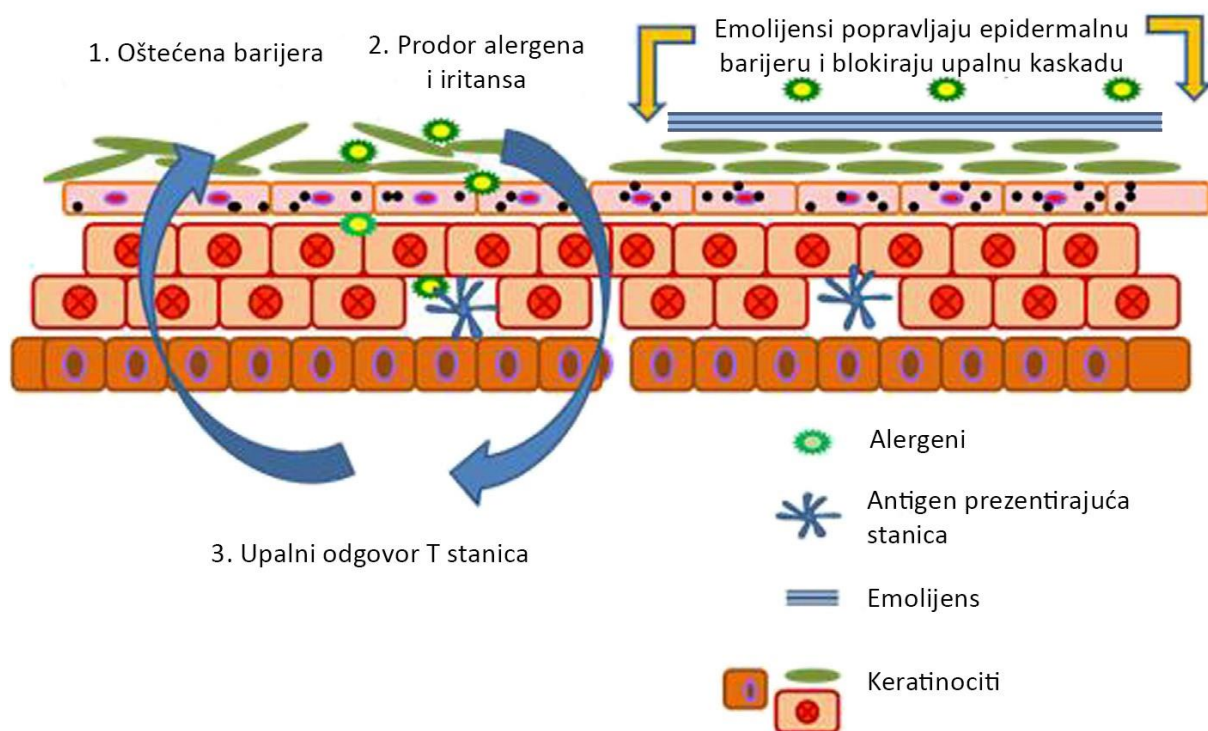
Slika 9. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa kod odraslih. Prilagođeno prema (6).

Jaki AD: SCORAD > 50 ili trajni dermatitis	Hospitalizacija; dupilumab, terapija sistemskim imunosupresivom: ciklosporin A, metotreksat, azatioprin, mikodenolat-mofetil
Umjereni AD: SCORAD 25 - 50 ili recidivirajući dermatitis	Proaktivna terapija lokalnim takrolimusom ili lokalnim kortikosteroidima (klasa II i III), terapija vlažnim povojima, fototerapija (UVB 311 nm), psihosomatsko savjetovanje, klimatska terapija
Blagi AD: SCORAD < 25 ili prolazni dermatitis	Reaktivna terapija lokalnim kortikosteroidima (klasa II) ili ovisno o lokalnim kofaktorima: lokalni inhibitori kalcineurina, antiseptici uključujući srebro, rublje impregnirano srebrom, lokalni krisaborol
Temeljna terapija	Edukacija, emolijensi, uljne kupke, izbjegavanje klinički relevantnih alergena (ako su dijagnosticirani alergološkim testiranjem)

Slika 10. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa kod djece. Prilagođeno prema (6).

Atopijski dermatitis je karakteriziran oštećenom epidermalnom barijerom, zbog čega je povećan transepidermalni gubitak vode i olakšan ulazak alergena u kožu, s upalom kože kao posljedicom (6). Uzimajući u obzir patofiziologiju atopijskog dermatitisa, cilj koji se želi postići liječenjem je obnova funkcije epidermalne barijere. Liječenjem je, dakle, potrebno vlažiti i održavati kožu, sprječavati češanje i prema potrebi smanjiti upalu (4). Emolijensi pomažu obnoviti funkciju epidermalne barijere čime će biti smanjeni transepidermalni gubitak vode i utjecaj vanjskih nepovoljnih čimbenika, te posljedično smanjuju težinu bolesti (1). Sprečavaju penetraciju iritansa u kožu, odgovornih za svrbež i proces upale, što ih čini učinkovitima u smanjenju svrbeža i upale (Slika 11) (22).

Svakodnevnom primjenom emolijensa smanjuje se rizik od pogoršanja bolesti. Istraživanja su pokazala da svakodnevna primjena emolijensa značajno smanjuje broj relapsa, produžuje period između dva relapsa i smanjuje njihov intenzitet (10, 20). Posljedično se smanjuje potreba za korištenjem protuupalnih kortikosteroidnih lijekova. Više istraživanja je dokazalo kratkoročni (3 - 6 tjedana) učinak uštede kortikosteroida primjenom emolijensa u slučaju blagog do umjerenog atopijskog dermatitisa (9).



Slika 11. Primjena emolijensa popravlja kožu s oštećenom epidermalnom barijerom i sprječava prodor alergena i iritansa. Prilagođeno prema (23).

Tradicionalno se emolijensima smatraju topikalni pripravci koji sadrže pomoćne sastojke i ne uključuju aktivne sastojke. Obično sadrže humektanse koji ovlažuju rožnati sloj privlačeći vodenu paru. Djeluju slično kao prirodni ovlaživači kože u korneocitima, a primjeri su glicerol, sorbitol, urea i alfa hidroksilne kiseline. Uobičajeni sastojci emolijensa su i okluzivi koji na površini kože stvaraju tanki hidrofobni film i smanjuju transepidermalni gubitak vode (npr. vazelin, lanolin, parafinsko ulje, ceramidi, silikoni). Njihovo je djelovanje slično ulozi lipidnog dvosloja u rožnatom sloju (9, 24).

Tehnološki oblik emolijensa trebao bi biti prilagođen sezonskim razlikama (hidrofilniji oblici ljeti, lipofilniji oblici zimi) i područjima tijela na koja se nanose (paste za intertriginozna područja, manje masni oblici za lice) (21). Predložena je primjena hidrofilne kreme za primjenu na licu, u akutnoj fazi bolesti i kroz ljetne mjesec, dok se lipofilne masti preporučuju za primjenu na ekstremitetima, u kroničnoj fazi i kroz zimske mjesec (25).

U sastavu emolijensa važno je izbjegavati parfeme i konzervanse koji su poznati kao alergeni, kao i proteine i haptene koji mogu uzrokovati kontaktnu alergiju, osobito u slučaju djece mlađe od dvije godine. Emolijens bi trebao sadržavati što manje sastojaka, među kojima su svakako poželjni fiziološki lipidi (npr. ceramidi) (10, 21).

Predložena klasifikacija prema sastavu razlikuje 3 generacije emolijensa. Prva generacija sadrži vazelin, parafinsko ulje, masne alkohole i hidrofilne polimere kao što su hijaluronska kiselina, kitozan i gelirajući polisaharidi. Emolijens takvog sastava djeluje higroskopno i okluzivno. Druga generacija emolijensa sadrži glicerol, sorbitol, pirolidon karboksilnu kiselinu, ureu, mliječnu kiselinu i njihova je uloga obnoviti hidrataciju i zaštitnu funkciju barijere. Treća generacija emolijensa u sastavu sadrži fiziološke lipide (ceramidi, kolesterol, nezasićene masne kiseline) koji potiču epidermalnu diferencijaciju i nadomještaju manjak lipida u rožnatom sloju. Primjena emolijensa treće generacije ima prednost pred emolijensima prve i druge generacije (26).

Sustavni pregled istraživanja pokazao je da emolijensi koji sadrže humektanse više smanjuju težinu i učestalost relapsa u odnosu na emolijense bez humektansa, što posljedično dovodi do smanjenja korištenja kortikosteroida. Istraživao se i učinak emolijensa koji sadrže glicerol u odnosu na emolijens bez glicerola ili placebo. Iako je veći broj ispitanika u skupini s emolijensom s glicerolom prijavio poboljšanje stanja kože, nije bilo značajne razlike. U usporedbi emolijensa koji sadrže ulje u odnosu na emolijense bez ulja, također nisu zabilježene značajne razlike (21).

Više istraživanja se bavilo pitanjem profilaktičke primjene emolijensa kod novorođenčadi s ciljem prevencije atopijskog dermatitisa. Svakodnevna primjena emolijensa kod novorođenčadi s visokim rizikom razvoja atopijskog dermatitisa bila bi jednostavna i isplativa primarna prevencija. No, dobiveni rezultati su kontradiktorni. Dok su neka istraživanja pokazala smanjenje rizika od nastanka bolesti za 30 – 50 % nakon 6 mjeseci primjene, druga istraživanja nisu pokazala profilaktički učinak emolijensa (6, 4). Očito je da primarna prevencija atopijskog dermatitisa profilaktičkom primjenom emolijensa ovisi o stupnju rizika bolesnika, njegovoj dobi u trenutku procjene ishoda i trajanju liječenja. Meta-analizom provedenih istraživanja zaključilo se kako profilaktička primjena emolijensa, kada se

primjenjuje kontinuirano, može prevenirati atopijski dermatitis kod djece s genetskim rizikom za razvoj bolesti i one djece kod koje je u vrlo ranoj dobi zabilježen povišen TEWL. No, pretpostavlja se kako je izvjesnije da profilaktički primijenjeni emolijensi odgađaju početak bolesti umjesto da u potpunosti sprečavaju njezinu manifestaciju (27).

1.2. SVRBEŽ KOD ATOPIJSKOG DERMATITISA

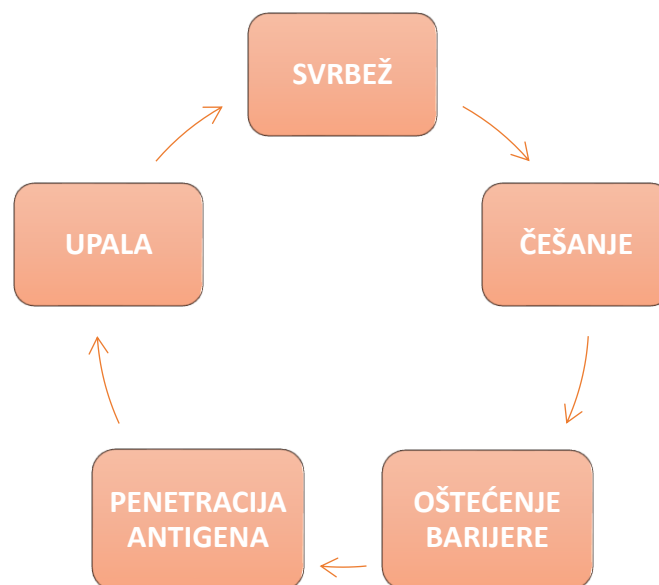
Svrbež (pruritus) se definira kao neugodan osjećaj na koži koji uzrokuje želju za češanjem (1, 28). Čak 87 do 100 % bolesnika s atopijskim dermatitisom ima simptom kroničnog svrbeža. Osim svrbeža, bolesnici osjećaju i bol kože (29). Kod većine bolesnika je prisutan generalizirani svrbež koji se javlja i na dijelovima kože bez lezija. Rijetko je kontinuiranog karaktera, češće se javlja povremeno, a osobito navečer. Može biti prisutan i u remisiji bolesti (30). Svrbež je najvažniji i najneugodniji klinički simptom atopijskog dermatitisa, sa značajnim utjecajem na emocionalnu dimenziju percepcije kad se uspoređuje s drugim dermatozama praćenima svrbežom (21). Za razliku od akutnog svrbeža koji traje kratko i prestaje češanjem, kronični svrbež je konstantan, a češanje povećava problem stvarajući začarani krug „svrbež – češanje“ (13). Kronični svrbež traje dulje od šest tjedana i ne prestaje unatoč terapiji. Predstavlja teret bolesti smanjujući značajno kvalitetu života bolesnika (28). Intenzitet svrbeža korelira s težinom bolesti i čini se da je češći navečer i noću, zbog čega bolesnici teže zaspu (31). Pojačani svrbež navečer i noću objašnjava se višom tjelesnom temperaturom povezanom s cirkadijanim ritmom, povećanim transepidermalnim gubitkom vode, smanjenim razinama protuupalnih kortikosteroida i nesuzdržanim češanjem (32). Često remeti san, ograničava bolesnika u svakodnevnim aktivnostima i smanjuje mu kvalitetu života (5).

Dva su moguća fiziološka uzroka svrbeža: 1. javlja se uslijed aktivacije samoobrambenog sustava zbog stranih tvari izvana; 2. predstavlja reakciju koja signalizira abnormalnosti u tijelu, uključujući i kožu. Četiri su organa uključena u osjet i prijenos svrbeža: koža, ganglij dorzalnog korijena, leđna moždina i mozak (28). Za nastanak svrbeža ključno je međudjelovanje živčanog sustava, imunskog sustava kože i keratinocita (33).

Češanje potiče razvoj upale kože i izaziva sekundarne lezije na koži (ekskorijaciju i lihenifikaciju) te pospješuje razvoj sekundarnih infekcija (5). Većina lijekova koji se koriste u terapiji atopijskog dermatitisa pokazuje i učinak na svrbež, s obzirom na to da djeluju na upalu (21).

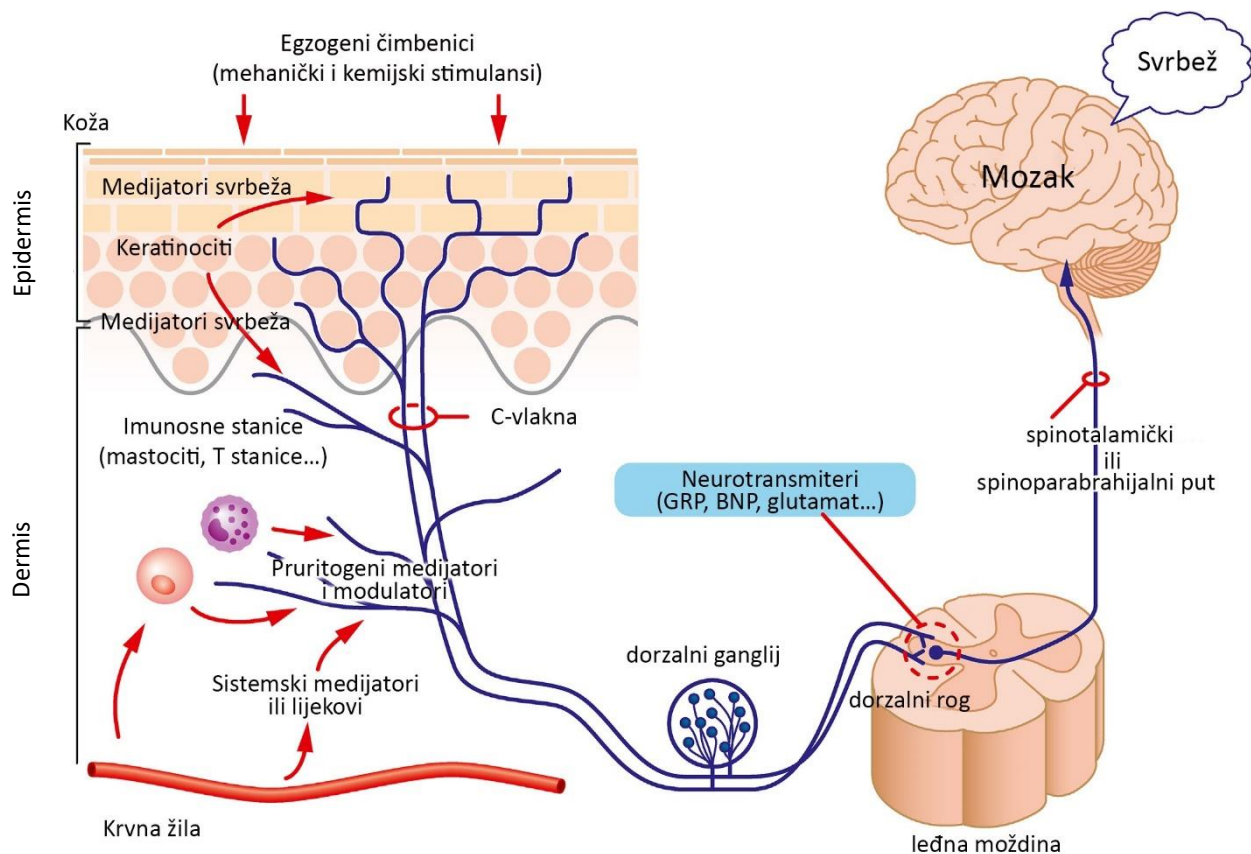
1.2.1. Mehanizam nastanka svrbeža

Intenzivni kronični svrbež osnovno je i dijagnostički razlikovno obilježje atopijskog dermatitisa. Još prije nego je bila razjašnjena patofiziologija bolesti, u dermatologiji se smatralo da je upravo terapija koja prevenira češanje temelj liječenja atopijskog dermatitisa (10). Svrbež, u kombinaciji s češanjem kojeg izaziva, oštećuje epidermalnu barijeru kože i pogoršava morbiditet bolesti. Automatski odgovor u obliku češanja ugrožava integritet i obrambenu ulogu kože oštećujući njezinu zaštitnu barijeru čime koža, kao granica između organizma i okoline, postaje propusna u oba smjera. Gubitak vode ju čini izrazito suhom, dok pristup patogenih mikroorganizama izvana povisuje rizik od infekcije, a olakšana penetracija antigena pogoršava alergijsku reakciju. Sve navedeno pojačava suhoću kože i može izazvati upalu, izazivajući potrebu za češanjem (13). Češanje kože koja svrbi oštećuje keratinocite epidermisa, zbog čega se oslobađaju upalni alarmini, aktiviraju imunosne stanice i oslobađaju pruritogeni citokini iz imunosnih stanica i keratinocita. Pruritogeni citokini podražuju pruritoceptivne živce što pobuđuje želju za daljnjim češanjem. Taj se začarani krug naziva „svrbež-češanje ciklus“ (33).



Slika 12. Ciklus "svrbež - češanje".

U njegovoj je pozadini suha koža koja izaziva svrbež i/ili preosjetljivost na svrbež. Na bezazlene podražaje koji uobičajeno ne izazivaju svrbež, atopična koža reagira svrbežom, a na normalne podražaje koji izazivaju svrbež reagira intenzivnijim svrbežom. Naime, osjetilna živčana vlakna u epidermisu kože s atopijskim dermatitisom su produljena i razgranata. Uzrok tome je faktor rasta živaca (engl. nerve growth factor, NGF) kojeg proizvode keratinociti i koji potiče produljenje živčanih vlakana iz dermisa u epidermis. Povećana gustoća intraepidermalnih živčanih vlakana, kao i njihova lakša dostupnost uslijed oslabljene zaštitne funkcije barijere, uzroci su preosjetljivosti na svrbež. Automatska reakcija bolesnika na svrbež jest češanje, no čak niti višekratno češanje ne ublažava svrbež, a s druge strane oštećuje epidermalnu barijeru, što podržava „svrbež-češanje ciklus“ (Slika 12) (28, 34). Još iz 90-ih godina 20. stoljeća potječe tvrdnja da je prevencija svrbeža jedini i najvažniji korak u liječenju atopijskog dermatitisa jer bez svrbeža i češanja atopijski dermatitis niti ne može postojati (10). Poznato je da svrbež općenito može imati dva neovisna mehanizma, jedan uključuje histaminergična senzorna C-vlakna, a drugi nehistaminergična C-vlakna. Svrbež kod atopijskog dermatitisa je posredovan nehistaminergičnim C-vlaknima (22). Na receptore nemijeliniziranih senzornih C-vlakana (pruritoceptori) se vežu pruritogene tvari: egzogeni mehanički i/ili kemijski iritansi, endogeni pruritogeni medijatori koje oslobađaju keratinociti i imunosne stanice. Neurotransmiteri kao što su gastrin oslobađajući peptid (engl. gastrin-releasing peptide, GRP), natriuretski peptid tipa B (engl. natriuretic peptide B, BNP) i glutamat prenose signal do neurona dorzalnog korijena leđne moždine. U mehanizam prijenosa signala do leđne moždine su uključeni ionski kanali TRPA1 (engl. transient receptor potential ankyrin 1) i TRPV1 (engl. transient receptor potential vanilloid 1). Signal se dalje prenosi leđnom moždinom do somatosenzornog korteksa gdje se percipira svrbež (Slika 13) (28, 33, 34). Nakon što percipira svrbež, mozak potiče motoričku aktivnost – češanje (33).



Slika 13. Shematski prikaz mehanizma nastanka svrbeža kod atopijskog dermatitisa. Prilagođeno prema (28).

Histamin je najpoznatiji pruritogen kojeg najvećim dijelom oslobađaju mastociti i bazofili, a podražuje histaminske H1 i H4 receptore te TRPV1 ionske kanale (3). Sistemske antihistaminici tipa 1 neučinkoviti su kod većine kroničnih svrbeža i njihova je primjena kod atopijskog dermatitisa ograničena, stoga je upitna uloga histamina kao pruritogena u mehanizmu kroničnog svrbeža (22, 35). Podaci eksperimentalnih istraživanja vezanih uz atopijski dermatitis ukazuju na antipruritičko djelovanje antagonista histaminskih H4 receptora koji su smješteni na različitim imunostanicama i na osjetilnim vlaknima (35).

Neke od pruritogenih tvari koje otpuštaju keratinociti i imunostanice na direktnom signalnom putu su IL-33, IL-31, IL-4, timusni stromalni limfopoetin (engl. thymic stromal lymphopoietin, TSLP) i tvar P, dok TSLP i tvar P mogu također indirektno potaknuti Th2 stanice na proizvodnju IL-4, IL-13 i IL-31 (1,

35). IL-31 je istaknuti medijator svrbeža kod atopijskog dermatitisa i njegove razine u serumu bolesnika proporcionalne su težini atopijskog dermatitisa. Poznato je također kako IL-31 potiče produljenje osjetilnih živčanih vlakana (13, 15). Povratnom spregom koja uključuje IL-4 i IL-13 potiču se keratinociti na pojačano lučenje TSLP-a. Oslobođene pruritogene tvari stupaju u interakciju sa specifičnim receptorima na nehistaminergičnim C-vlaknima. Sprega između keratinocita, imunskih stanica i perifernog živčanog sustava temelj je mehanizma nastanka svrbeža kod atopijskog dermatitisa (33). Recentno istraživanje proširilo je znanje oko mehanizma svrbeža kod atopijskog dermatitisa. Naime, upalni proces izaziva fenotipsku promjenu cirkulirajućih bazofila, zbog čega dominira specifična podskupina bazofila koja pokazuje pojačano otpuštanje leukotrijena C4 (LTC4). LTC4 se veže na specifični receptor na osjetilnim živčanim vlaknima, izazivajući češanje i svrbež tijekom relapsa bolesti (15).

1.2.2. Utjecaj svrbeža na kvalitetu života bolesnika

Intenzivni svrbež je karakterističan i čest simptom udružen s atopijskim dermatitisom koji korelira s težinom bolesti. Prevalencija u bolesnika se kreće od 21 do 100 %. Dovodi do poremećaja sna, kroničnog umora, slabije koncentracije i promjene raspoloženja. Svrbež se obično pogoršava noću zbog čega bolesnici teže zaspu i češće se bude. Teški poremećaj sna izaziva dnevnu pospanost i onemogućava normalno funkcioniranje bolesnika zbog čega mu je smanjena kvaliteta života. (5, 15, 36, 37). Spavanje ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja i optimalnoj fiziološkoj i psihološkoj izvedbi. Poremećaj sna uslijed svrbeža povezan je s nezadovoljavajućom izvedbom na poslu i u školi te smanjenim općim zdravljem (36). Svrbež je također identificiran kao glavni uzrok stresa unutar obitelji oboljelog i posljedično lišava sve članove obitelji sna. Poznato je kako gubitak 1- 2 sata sna noću vodi suboptimalnoj izvedbi na poslu (2). Relaps kod dojenčadi može izazvati poremećaj sna tijekom više od 80 % noći, zbog čega roditelji gube u prosjeku 2,6 sati sna po noći (5). Poremećaj sna izaziva psihološku neravnotežu koja može rezultirati razvojem anksioznosti i depresije (36). Oboljeli od atopijskog dermatitisa prijavljuju svrbež kao najveći teret bolesti, a iza njega slijede depresija i anksioznost (37). Atopijski dermatitis ima utjecaj na različite aspekte života bolesnika, smanjujući kvalitetu života. Kvaliteta života je subjektivna procjena zadovoljstva vlastitim životom, a odnosi se na percepciju fizičkog, socijalnog, emocionalnog i kognitivnog funkcioniranja (5). Među oboljelima se najviše spominje psihološki utjecaj bolesti na gubitak kvalitete života. Poremećaj sna (poteškoće s uspavlivanjem i noćno buđenje) zbog svrbeži je drugi najčešći uzrok smanjene kvalitete života (37). Istraživanja na odraslim bolesnicima nisu pokazala korelaciju između težine bolesti, kvalitete života i psihijatrijskih poremećaja, što dovodi do zaključka da čak i blagi i umjereni oblici mogu nepovoljno utjecati na emocionalno stanje i osobnost (36). Provedeno je i istraživanje utjecaja atopijskog dermatitisa na roditelje oboljele djece. Rezultati su pokazali da roditelji oboljele djece imaju značajno više stresa u životu u odnosu na opću populaciju njihove dobi, što ne iznenađuje uzimajući u obzir potreban režim njege kože, prilagodbu životnog stila obitelji i financijski trošak. Utjecaj na kvalitetu života roditelja korelira sa SCORAD indeksom, jačinom svrbeža i težinom poremećaja sna (38).

Studija u koju je bilo uključeno 823 djece i adolescenata istraživala je povezanost svrbeža i kvalitete života. Pokazala je značajnu, ali malu korelaciju između težine atopijskog dermatitisa i intenziteta svrbeža, dok je korelacija između svrbeža i nesanice bila značajna. Izmjerena je značajna negativna korelacija između svrbeža kod djece starosti od 0 do 7 godina i kvalitete života njihovih roditelja. Još veća negativna korelacija izmjerena je između kvalitete života djece (8 do 12 godina) i adolescenata (13 do 18 godina) u odnosu na intenzitet svrbeža (39).

Svrbež je snažan okidač mentalnog stresa kod oboljelih od atopijskog dermatitisa, a poznato je da stres povećava težinu atopijskog dermatitisa i svrbež. Stoga je u sklopu liječenja kroničnog svrbeža važno djelovati i na psihološki aspekt svrbeža (35). Tablica 3 prikazuje utjecaj poremećaja sna na djecu i odrasle oboljele od atopijskog dermatitisa.

Tablica 3. Utjecaj poremećaja sna kod atopijskog dermatitisa. Prilagođeno prema (40).

Utjecaj poremećaja sna kod atopijskog dermatitisa	
Djeca	Odrasli
<ul style="list-style-type: none"> ▪ smanjena kvaliteta života ▪ problemi u ponašanju ▪ povezanost s niskim rastom ▪ utjecaj na obitelj (poremećaj sna članova obitelji; smanjena kvaliteta života; anksioznost roditelja; majčina depresija) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ smanjena kvaliteta života ▪ povećan broj bolovanja ▪ lošiji sveukupni status ▪ poteškoće u svakodnevnim aktivnostima ▪ negativni utjecaj na mentalno zdravlje i društveni život

1.2.3. Topikalni lijekovi s učinkom na svrbež

Liječenje svrbeža kod atopijskog dermatitisa je oduvijek vrlo izazovno. Razlog leži u složenoj patogenezi bolesti i mehanizmu svrbeža, koji uključuje narušen integritet epidermalne zaštitne barijere, neodgovarajući imunosni odgovor i preosjetljivost kože (18).

Protuupalna terapija koja se propisuje za liječenje atopijskog dermatitisa, uz učinak na smanjenje lezija, pokazuje i antipruritički učinak. Osnovni principi učinkovite topikalne protuupalne terapije uključuju dostatnu jačinu lijeka, dostatnu količinu lijeka i ispravnu primjenu lijeka. U Europskoj uniji trenutno su kao topikalni protuupalni lijekovi za atopijski dermatitis registrirani kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina i inhibitori fosodiesteraze-4, pri čemu topikalni inhibitori fosodiesteraze-4 još nisu dostupni na tržištu (21). Iako topikalni protuupalni lijekovi nisu izravni antipruritički, postoje jasni dokazi da njihova primjena značajno smanjuje svrbež kod atopijskog dermatitisa (35). Više studija je dokazalo protuupalno djelovanje topikalnih kortikosteroida, pri čemu se, između ostalog, pratio i utjecaj na svrbež. Topikalni inhibitori kalcineurina značajno smanjuju svrbež kod atopijskog dermatitisa, i to 36 % više u odnosu na placebo (21). Prema dostupnim podacima, bolesnici najčešće za smanjenje svrbeža koriste emolijense, potom kortikosteroide, antihistaminike te inhibitore kalcineurina (35).

Sistemske H1 antihistaminike se često koriste u terapiji svrbeža u razdobljima relapsa atopijskog dermatitisa, no randomizirane kontrolirane studije pokazale su slab ili nikakav učinak u smanjenju svrbeža (6). Zbog toga smjernice ne preporučuju njihovu primjenu, osim u slučaju nezadovoljavajuće kontrole svrbeža terapijom kortikosteroidima i emolijensima (30). Nesedativni antihistaminici se mogu koristiti u slučaju udružene urtikarije, a primjena sedativnih antihistaminika se može razmotriti u slučaju poremećaja sna radi svrbeža (2). No, osobito prva generacija antihistaminika može utjecati na kvalitetu sna, stoga se njihova dugotrajna primjena ne preporučuje. Recentno restrospektivno istraživanje dovelo je u vezu primjenu antihistaminika u prošlosti i simptome hiperaktivnosti kod djece. ETFAD ne preporučuje opću primjenu H1 antihistaminika prve i druge generacije kao antipruritičku terapiju kod atopijskog dermatitisa (6). Doksepin je istraživao kao topikalni antihistaminik, no nema dovoljno dokaza o njegovoj učinkovitosti i ne može se preporučiti kao adjuvantna antipruritička

terapija kod atopijskog dermatitisa (6, 9). U tijeku su istraživanja usmjerena na histaminski H4 receptor, koji bi mogao biti važniji u mehanizmu svrbeža kod atopijskog dermatitisa, i njegove antagoniste (6).

1.2.3.1. Topikalni kortikosteroidi

Topikalni kortikosteroidi su terapija izbora u liječenju atopijskog dermatitisa već desetljećima. Primjenjuju se u slučajevima umjerenog i teškog oblika bolesti te kod bolesnika kod kojih nije dovoljna isključivo primjena emolijensa. Učinkoviti su u smanjenju upale, a posljedično i u smanjenju svrbeža (18, 35). Pokazuju brzi antipruritički učinak, a poznata je njihova i proaktivna primjena (prevencija relapsa). Preporučuju se za kontrolu svrbeža u početnoj fazi relapsa kod atopijskog dermatitisa (9). S obzirom na težinu bolesti, odabire se najučinkovitiji, a najmanje potentni kortikosteroid. Zbog nuspojava koje mogu izazvati (atrofija kože, suzbijanje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda) ne preporučuje se njihova dugotrajna primjena (18).

1.2.3.2. Topikalni inhibitori kalcineurina

Topikalni inhibitori kalcineurina, pimekrolimus i takrolimus, pripadaju drugoj liniji liječenja atopijskog dermatitisa. Primjenjuju se na osjetljivim područjima kože (lice, kapci, pregibi) i u proaktivnoj terapiji (18). Mast s takrolimusom je predviđena u terapiji umjerenog i teškog oblika atopijskog dermatitisa, a dostupna je u formulacijama s 0,03 % (za djecu od 2 do 15 godina) i 0,1 % takrolimusa (za bolesnike starije od 16 godina). Krema koja sadrži 1 % pimekrolimusa namijenjena je liječenju blagog do umjerenog oblika bolesti kod bolesnika starijih od 3 mjeseca (41). Topikalni inhibitori kalcineurina ne izazivaju atrofiju kože poput kortikosteroida i adekvatni su za dugotrajnu primjenu (6). Smatraju se osobito učinkovitim antipruriticima vjerojatno zbog prekomjerne stimulacije TRPV1 ionskih kanala i posljedične desenzibilizacije živčanih vlakana koja prenose svrbež (18, 35). U potpunosti suzbijaju svrbež već idući dan nakon početka primjene, i kod djece i kod odraslih. Preporučuje se njihova primjena za kontrolu svrbeža kod atopijskog dermatitisa do nestanka ekcema (9).

1.2.3.3. Topikalni inhibitori fosfodiesteraze 4

Topikalni inhibitori fosfodiesteraze 4 smanjuju oslobađanje proupalnih citokina (TNF- α , IL-4, IL-12, IL-23, IL-31) i posljedično umanjuju upalu i svrbež kod atopijskog dermatitisa (18, 35). Recentna meta-analiza koja je uključivala 7 dvostruko slijepih, randomiziranih kliničkih ispitivanja je dokazala njihovu učinkovitost i sigurnost kod bolesnika s blagim do umjerenim oblikom bolesti (6). Najčešća nuspojava koju izazivaju je iritacija kože na mjestu primjene (18). Krisaborol je jedini odobren topikalni inhibitor fosfodiesteraze 4, no za sada nije dostupan na tržištu EU. Osim osjećaja žarenja kože na mjestu primjene, ne pokazuje druge nuspojave, zbog čega dolazi u obzir kao prva linija liječenja umjesto topikalnih kortikosteroida. Smije se primjenjivati kod djece starije od dvije godine i odraslih (5). U tijeku su istraživanja na djeci u dobi od 3 mjeseca do dvije godine i istraživanja koja uspoređuju učinak krisaborola u odnosu na topikalne kortikosteroide i topikalne inhibitore kalcineurina (6). Tapinarof je prvi lijek iz skupine modulatora aril-ugljikovodičnih receptora koji je nedavno odobren za topikalno liječenje psorijaze. Klinička studija u kojoj se primjenjivala krema s 1 % tapinarofa na bolesnicima s atopijskim dermatitisom, starijim od 12 godina, pokazala je poboljšanje kod 52 % pacijenata u odnosu na 24 % u grupi koja je primjenjivala samo nosač (42).

1.2.3.4. Topikalni inhibitori Janus kinaze

Topikalni inhibitori Janus kinaze (JAK), male molekule koje se mogu koristiti u topikalnim i sistemskim formulacijama, novija su generacija lijekova (10). Smanjuju svrbež blokirajući aktivnost citokinskih receptora njihovom transfosforilacijom (18). Delgocitinib je odobren 2020. godine u Japanu i prvi je dostupan topikalni JAK-inhibitor. Poboljšava kliničke znakove i simptome atopijskog dermatitisa i u djece i u odraslih, te se dobro podnosi (10). U tijeku su brojna istraživanja koja ispituju učinke topikalne primjene ruksolitiniba i tofacitiniba kod atopijskog dermatitisa (43).

1.2.3.5. Topikalni antihistaminici

Topikalni antihistaminici smanjuju svrbež u bolesnika s atopijskim dermatitisom za 27 %, prema podacima meta-analize studija s 5 %-tnom doksepinskom kremom, difenhidraminskom kremom i 4 %-tnim kromoglikatnim losionom. No, nisu odobreni niti se ne koriste u topikalnoj terapiji atopijskog dermatitisa u Europi zbog povećanog rizika od kontaktne alergije, osobito ako se primjenjuju duže od osam dana (5, 9).

1.2.3.6. Topikalni anestetici

Topikalni anestetici ciljaju ionske kanale u koži i izazivaju osjećaj utrnulosti na mjestu primjene te tako olakšavaju svrbež kod atopijskog dermatitisa (18). Benzokain, lidokain i kombinacija prilokaina i lidokaina dobro su poznati kao učinkoviti kratkoročni topikalni antipruritički. Njihov antipruritički učinak kod atopijskog dermatitisa je pokazan u eksperimentalnim ispitivanjima, no nijedan od njih nije odobren za tu namjenu u Europi (9).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- utvrđivanje potencijala primjene antipruritika u temeljnoj topikalnoj terapiji atopijskog dermatitisa, u sklopu emolijensa *plus*;
- izrada pregleda prirodnih tvari s potencijalnim antipruritičkim učinkom za topikalnu primjenu kod atopijskog dermatitisa, s izuzećem ljekovitih biljaka tradicionalne kineske medicine.

3. SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI I RASPRAVA

Za potrebe pisanja ovog specijalističkog rada pretražene su elektronske bibliografske baze podataka PubMed i ScienceDirect te priručnik o atopijskom dermatitisu namijenjen stručnoj zajednici. Literatura se pretraživala prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživala se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su se odabrali članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Pregledane su sve publikacije koje su se pojavile kao rezultat pretrage s dostupnim cjelovitim tekstovima, ili u iznimnim slučajevima sažecima. Odabir je ograničen na izvorne radove objavljene na engleskom i njemačkom jeziku. Relevantni članci proučavali su se na analitički i kritički način s obzirom na definiranje problematike, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu, oblikovanje radne hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Na temelju pregledane publikacije izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su dio ovog istraživanja.

3.1. EMOLIJENSI *PLUS*

Dosljedna temeljna njega osnova je terapije atopijskog dermatitisa (30). Prema smjernicama Europske radne skupine za atopijski dermatitis, emolijensi predstavljaju, uz uljne kupke, edukaciju i izbjegavanje alergena, temeljnu terapiju atopijskog dermatitisa, neovisno o dobi bolesnika i težini bolesti. Emolijensi su topikalni pripravci koji u svom sastavu ne sadrže aktivne tvari, već isključivo bazne sastojke, pri čemu je važno da ne sadrže kontaktne alergene niti iritirajuće sastojke. Brojna istraživanja potvrđuju učinkovitost emolijensa kod atopijskog dermatitisa: popravljaju epidermalnu barijeru, smanjuju osjetljivost kože na iritanse, utječu na suhoću kože. Posebno formulirani emolijensi ističu antimikrobno, antipruritičko i protuupalno djelovanje. ETFAD preporučuje svakodnevnu obilnu primjenu emolijensa, što oduzima puno vremena i bolesniku i roditeljima bolesnika, ali to se može promatrati kao prilika za zajedničko vrijeme (6, 24, 35).

Emolijensi *plus* su nemedicinski proizvodi za topikalnu terapiju kod atopijskog dermatitisa koji sadrže aktivne sastojke, no ne smatraju se topikalnim lijekom. Mogu sadržavati prirodne aktivne sastojke kao što su flavonoidi (npr. likokalkon A), saponini, riboflavini, bakterijski lizati (npr. *Aquaphilus dolomiae*, *Vitreoscilla filiformis*) ili sintetski derivati mentola (npr. mentoksipropandiol) (6).

Predloženo je pet osnovnih sastojaka idealnog emolijensa: humektansi, nefiziološki lipidi (nisu prisutni u koži), fiziološki lipidi (prisutni su u koži), antipruritičke/umirujuće tvari i tvari koje podupiru obnovu kože. Usuglašeni stav oko optimalnog sastava emolijensa *plus* ne postoji. Proizvodi dostupni na tržištu razlikuju se svojim sastavima i mehanizmima djelovanja, zbog čega postoje varijacije njihovih učinaka. Emolijensi *plus* imaju više sinergističkih mehanizama djelovanja: očuvanje lipidnog statusa epidermalne barijere, sprječavanje transepidermalnog gubitka vode i vlaženje kože, smanjenje upale, ublažavanje svrbeža (12).

Otvoreno, monocentrično, randomizirano, kontrolirano istraživanje na ukupno 119 bolesnika s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom pokazalo je učinak uštede kortikosteroida u skupini bolesnika koji su svakodnevno 28 dana primjenjivali emolijens *plus*, u odnosu na skupinu bolesnika koji su primjenjivali emolijens (kontrolna skupina). Razlika u količini kortikosteroida, broju primjene kroz dan

i ukupnog broja dana korištenja je bila značajna između skupine koja je primjenjivala emolijens *plus* i kontrolne skupine (44).

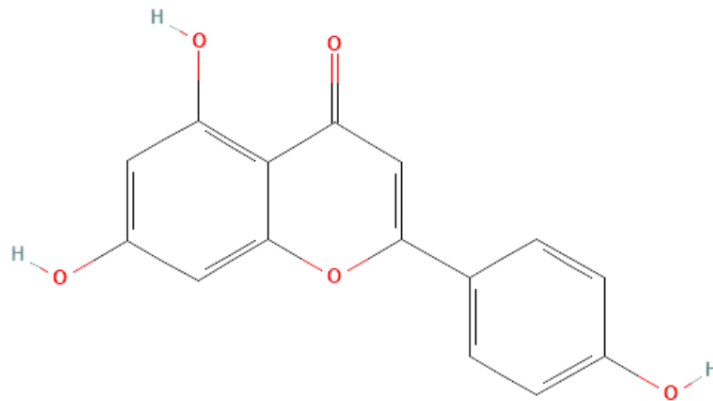
Kako bi bolesnici s atopijskim dermatitisom ublažili svrbež, nužno je adekvatno i često vlaženje kože i izbjegavanje okidača svrbeža (ekstremna vrućina i hladnoća, stres) (18). Istraživanje je pokazalo da 90,9 % bolesnika smatra kako emolijensi olakšavaju svrbež, dok njih 4,5 % smatra da nisu učinkoviti (35).

Uspješno liječenje atopijskog dermatitisa trebalo bi, uz protuupalnu terapiju, uključivati i svakodnevnu primjenu učinkovitih topikalnih antipruritičkih pripravaka s emolijentnim svojstvima – emolijensa *plus*, formuliranih primarno za ublažavanje svrbeža. Primjena takvih pripravaka ima dvostruku vrijednost: osim što fizički ublažavaju podražaj na svrbež, također se mogu slobodno i neograničeno koristiti te tako pomažu prevladati psihološku potrebu za češanjem. Za takve topikalne antipruritičke pripravke važno je da budu učinkoviti i da se mogu primjenjivati neograničeno, bez rizika od neželjenih reakcija (13).

3.2. PRIRODNI ANTIPRURITICI

3.2.1. Apigenin

Apigenin je prirodni sastojak koji pripada skupini flavonoida. Slika 14 prikazuje njegovu kemijsku strukturu. Glavni biljni izvori apigenina su rodovi *Tanacetum*, *Achillea*, *Artemisia* i *Matricaria*. Istraživanja su pokazala potencijal apigenina u ublažavanju upalnih procesa primjenom na oštećenu kožu. Opisani su mehanizmi djelovanja apigenina u slučaju atopijskog dermatitisa, svrbeža, psorijaze, oštećenja kože uzrokovanog UV zračenjem, karcinoma kože i vitiliga (45).



Slika 14. Kemijska struktura apigenina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Etanolni ekstrakt kineske dunje, 35 %, (*Chaenomeles sinensis*) pokazao je antipruritički učinak na miševima. Frakcioniranjem i pročišćavanjem ekstrakta identificirane su sastavnice ekstrakta, pri čemu su apigenin i kvercetin utvrđeni ključnima (46).

Studija na modelu miša s kontaktnim dermatitisom pokazala je da topikalna primjena apigenina smanjuje akutnu upalu kože i povećava hidrataciju rožnatog sloja (47).

Studija provedena na miševima pratila je utjecaj topikalno primijenjenog apigenina na homeostazu epidermalne barijere. Apigenin je značajno poboljšao funkciju barijere, što je koreliralo s pojačanom ekspresijom filagrina i proizvodnjom lamelarnih tjelešaca. Utvrđene su povišene razine mRNA za enzime važne u sintezi ključnih lipida. Ovom je studijom dokazano da topikalno primijenjen apigenin

poboljšava funkciju epidermalne barijere poticanjem epidermalne diferencijacije, sinteze i izlučivanja lipida te proizvodnje antimikrobnih peptida u koži (48).

IL-31 je citokin kojeg proizvode T-stanice i mastociti, te ima važnu ulogu u upalnim bolestima i patogenezi svrbeža kod atopijskog dermatitisa. Provedena su *in vitro* i *in vivo* istraživanja s ciljem da istraže može li apigenin potisnuti ekspresiju i otpuštanje citokina IL-31. *In vitro* istraživanje dokazalo je da apigenin modulira IL-31 mRNA, ekspresiju proteina i otpuštanje IL-31 u stimuliranim HMC-1 stanicama. Daljnje istraživanje imalo je za cilj utvrditi pokazuje li apigenin takav učinak i *in vivo*. Apigenin je na mišjem modelu spriječio infiltraciju i degranulaciju mastocita te potisnuo ekspresiju IL-31 mRNA i citokina IL-31. Primjena visoke doze apigenina značajno je ublažila svrbež kod miševa koji su predstavljali model svrbeža kod atopijskog dermatitisa. Rezultati ove studije dokazali su potencijalni učinak apigenina na inhibiciju proizvodnje citokina IL-31 (49).

Provedena je studija u kojoj se pratio učinak apigenina na stanice mišjih makrofaga RAW264.7, stanice mastocita RBL-2H3 i stanice humanih keratinocita HaCaT. U stanicama RAW264.7 apigenin je značajno inhibirao proizvodnju dušikovog oksida (NO), ekspresiju citokina (IL-1, IL-6, ciklooksigenaze-2 i inducibilne sintaze dušikovog oksida) te fosforilaciju signalnih molekula protein kinaze aktivirane mitogenom. U stanicama RBL-2H3 inhibirao je ekspresiju citokina (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 i ciklooksigenaza-2) i fosforilaciju signalnih molekula koje izazivaju upalu i alergijski odgovor. U stanicama humanih keratinocita HaCaT apigenin je značajno potaknuo ekspresiju filagrina, lorikrina, akvaporina 3, hijaluronske kiseline i sintaza hijaluronske kiseline. Navedene molekule značajne su za održavanje fizičke barijere i zadržavanje vode u koži. Također, potaknuo je ekspresiju defenzina i katelicidina, antimikrobnih peptida važnih za održavanje kemijske barijere. Ova je studija pokazala značajan učinak apigenina na upalni i alergijski odgovor i dokazala njegov potencijal kao profilaktičke i terapijske molekule u bolestima povezanim s imunskim sustavom (50).

In vivo istraživanje na mišjem modelu pokazalo je da apigenin regulira ravnotežu Th1/Th2 stanica preko NF- κ B signalnog puta i smanjujući ekspresiju histamina, IgE i STAT1. Nadalje, u mikroglijalnim stanicama tretiranim apigeninom zabilježena je smanjena ekspresija IL-31 i IL-33 te inhibicija

Više studija dokazalo je pozitivno djelovanje astaksantina na atopijski dermatitis. Topikalna primjena astakstantina na model miša s atopijskim dermatitisom smanjila je infiltraciju mastocita u dermisu čiji je broj bio značajno povećan. Smanjila se i razina IgE, TNF- α , IL-6 i IL-1 β , te težina bolesti (51).

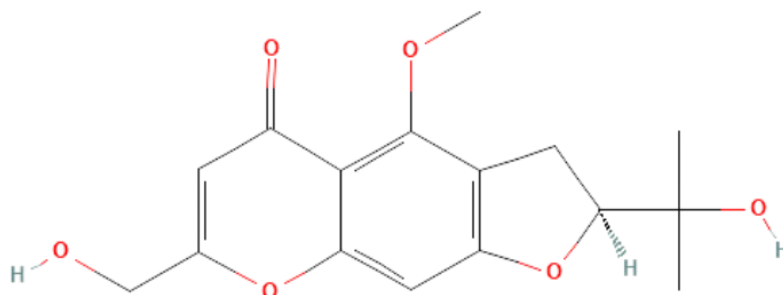
Provedena je studija s oralnom primjenom astakstantina kojoj je cilj bio utvrditi utječe li astaksantin na atopijski dermatitis i svrbež na mišjem modelu. Osim praćenja ponašanja, učinak se utvrđivao mjerenjem razine IgE, histološkom analizom kože i kliničkim alatom za procjenu težine bolesti. Primjena astakstantina značajno je smanjila težinu bolesti, potrebu za češanjem, razinu IgE, broj eozinofila i mastocita. Najvjerojatniji učinak astaksantina na težinu atopijskog dermatitisa i svrbež jest na temelju njegovih antioksidativnih svojstava i smanjenjem proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) (52).

In vitro istraživanje na RAW 264.7 stanicama stimuliranim lipopolisaharidom pokazalo je da tretiranje stanica astaksantinom izaziva inhibiciju ekspresije sintaze dušikovog oksida, ciklooksigenaze-2 te podjedinica NF- κ B signalnog puta (53).

Utjecaj astaksantina vidljiv u navedenim *in vitro* i *in vivo* istraživanjima upućuje na potencijal njegove primjene kao pruritika u slučaju atopijskog dermatitisa.

3.2.3. Cimifugin

Cimifugin je prirodna molekula, prisutna kao aktivna sastavnica u biljkama *Saposhnikovia divaricata* i *Cimicifuga racemosa*. Cimifuginu se pripisuje protuupalno i antialergijsko djelovanje (54). Njegova kemijska struktura prikazana je na slici 16.



Slika 16. Kemijska struktura cimifugina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

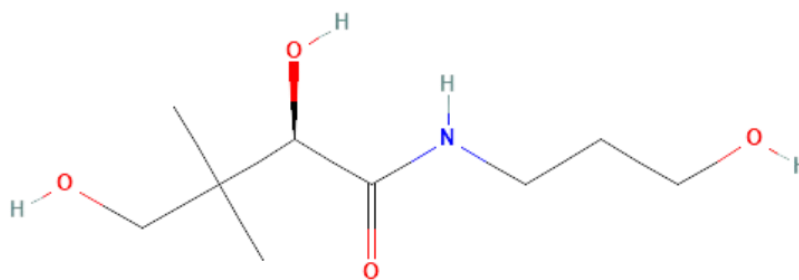
U studiji u kojoj je cimifugin davan intragastrično modelu miša s atopijskim dermatitisom samo u početnoj fazi bolesti (1. do 3. dan), cimifugin je značajno inhibirao ekspresiju TSLP i IL-33, što je dodatno validirano *in vitro* na HaCaT stanicama. Cimifugin je, također, smanjio zadebljanje epidermisa, infiltraciju upalnih stanica i razinu IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 u koži uha ispitivanih modela. Dobiveni rezultati upućuju na to da bi učinci cimifugina u početnoj fazi bolesti mogli potencijalno potisnuti alergijsku upalu, do koje je došlo 4 dana kasnije (55).

Provedena je *in vivo* studija s ciljem utvrđivanja antipruritičkog učinka cimifugina na modelu miša s atopijskim dermatitisom. Antipruritički učinak cimifugina ranije je dokazan u slučaju psorijaze i ostvaruje se inhibicijom ionskog kanala TRPV4. TRPV4 je pruriceptor u slučaju akutnog histaminergičnog svrbeža, ali ne i kod nehistaminergičnog svrbeža izazvanog klorokinom. Cimifugin je ublažio češanje uslijed svrbeža isprovociranog klorokinom, što bi značilo da cimifugin u slučaju atopijskog dermatitisa ublažava svrbež neovisan o histaminu, vežući se na pruriceptor MrgprA3 (54). Recentno istraživanje snažno upućuje na antipruritičko djelovanje cimifugina kod atopijskog dermatitisa.

3.2.4. Dekspantenol

Dekspantenol (provitamin B5) je stabilni alkoholni analog pantotenske kiseline (vitamin B5) koji se enzimatskom oksidacijom prevodi u nju. Pantotenska kiselina je dio koenzima A, kofaktora u različitim reakcijama koje katalizira i neophodna je za normalnu epitelnu funkciju (56).

Dekspantenol je bezbojna, prozirna, vrlo viskozna tekućina bez mirisa, dobro topljiva u vodi i alkoholu. Njegova je kemijska struktura prikazana na slici 17. S obzirom na veliku higroskopsnost, lako penetrira u kožu (57). U koži poboljšava hidrataciju rožnatog sloja, smanjuje transepidermalni gubitak vode i zadržava mekoću i elastičnost kože (56).



Slika 17. Kemijska struktura dekspantenola. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Dekspantenol ima svojstva ovlaživača kože i pokazuje protuupalni učinak. *In vitro* istraživanje dokazalo je pozitivan učinak dekspantenola na proliferaciju ljudskih fibroblasta i zacjeljivanje rana (58). Pokazuje također protuupalni učinak na eritem izazvan ultraljubičastim zračenjem (56).

Brojna istraživanja pokazala su važnost ovlaživača u temeljnoj terapiji atopijskog dermatitisa, neovisno o težini bolesti. Ovlaživači povećavaju stupanj hidratacije kože zbog čega se obnavlja funkcija epidermalne barijere. Emolijensi koji u sastavu sadrže ovlaživače i nesteroidne protuupalne sastojke mogu se koristiti kao alternativna terapija u slučaju blagog i umjerenog oblika atopijskog dermatitisa (58). Kliničke su studije pokazale da dnevna primjena emolijensa može spriječiti atopijski dermatitis ili produljiti vrijeme između akutnih faza bolesti. Topikalno primijenjen dekspantenol, zahvaljujući ovlaživanju kože i potencijalu obnove epidermalne barijere, ima ulogu u remisijskim fazama bolesti (59).

In vivo studija u kojoj su bolesnici s blagim i umjerenim atopijskim dermatitisom topikalno primjenjivali mast s 5 % dekspantenola na desnu stranu tijela, a mast s 1 % hidrokortizona na lijevu stranu tijela, nije pokazala statistički značajne razlike SCORAD vrijednosti između lijeve i desne strane tijela, što dovodi do zaključka da su učinkovitosti ispitivanih masti jednake (60).

Učinkovitosti topikalno primijenjenog 5 % dekspantenola i kortikosteroida slabijeg djelovanja su usporedive, stoga bi dekspantenol mogao biti zamjena za kortikosteroidnu terapiju. U slučaju svakodnevne primjene emolijensa koji sadrži dekspantenol, kortikosteroidi se mogu koristiti svaki drugi

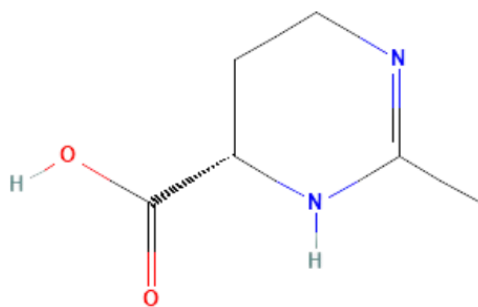
dan, osobito kod dojenčadi, djece, straha od kortikosteroida ili bolesnika kod kojih kortikosteroidi pokazuju nuspojave (57).

Provedena je multicentrična studija sa 483 bolesnika među kojima je većina imala dijagnoze atopijskog dermatitisa, ihtioze, psorijaze ili kontaktnog dermatitisa. Bolesnici su njegu kože provodili topikalnim pripravcima koji su sadržavali dekspantenol. Nakon 3-4 tjedna, suhoća kože i ljuštenje popravili su se za više od 90 %, a svrbež i ostali simptomi bolesti za više od 80 % (56).

Zahvaljujući svojstvima ovlaživača, dekspantenol obnavlja funkciju epidermalne barijere, utječe na poboljšanje atopijskog dermatitisa i time pokazuje potencijal utjecaja i na svrbež.

3.2.5. Ektoin

Ektoin je ciklički tetrahidropirimidin, niskomolekularni, organski osmolit koji veže vodu. Njegova je kemijska struktura prikazana na slici 18. Pronađen je u brojnim halofilnim i halotolerantnim bakterijama, ekstremofilnim mikroorganizmima. Takvi mikroorganizmi proizvode molekule koje ih štite od ekstremnih uvjeta (osmotski stres, toplina, isušivanje) – ekstremolite. Ektoin je najopsežnije istražen ekstremolit. Istraživanje na zdravoj koži je pokazalo da topikalna primjena ektoina povećava hidrataciju kože i poboljšava ulogu barijere (61).



Slika 18. Kemijska struktura ektoina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Sistematiziranim pregledom literature izdvojeno je 5 kliničkih studija koje sadrže podatke o učinkovitosti i sigurnosti topikalno primijenjenih pripravaka s ektoinom u terapiji atopijskog dermatitisa.

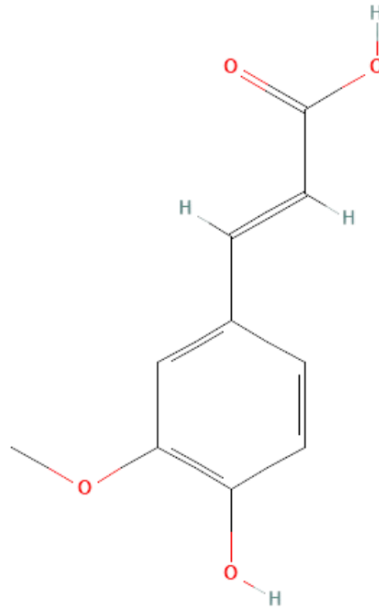
Prva studija je dokazala da je topikalni pripravak sa 7 % ektoina siguran i učinkovit u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji kod dugotrajne primjene do 6 mjeseci. Primjena pripravka s ektoinom smanjila je učestalost i/ili količinu primijenjene farmakološke terapije. Druga, multicentrična studija ispitala je kremu s 5,5 % ektoina na 242 bolesnika kroz 4 tjedna. SCORAD indeks je smanjen s 42 na 15, a značajno su smanjeni i intenzitet svrbeža te ocjena poremećaja spavanja. Treća klinička studija provedena je na 56 pedijatrijskih bolesnika, pri čemu je korišten topikalni pripravak sa 7 % ektoina, dok je kontrolna grupa primala isključivo standardnu farmakološku terapiju. Kod bolesnika s blagim dermatitisom, SCORAD indeks se u ispitivanoj grupi smanjio sa 16.6 na 10.7, a u kontrolnoj grupi s 18.6 na 17.9. Zabilježeno je smanjenje svrbeža za 71 %, a češanja za 43 %. Kod bolesnika s umjerenim oblikom bolesti, SCORAD indeks se smanjio s 26.7 na 15.0 u ispitivanoj, odnosno s 25.6 na 19.4 u kontrolnoj grupi, dok se svrbež smanjio za 67.4 % a češanje za 56 % (62).

U četvrtoj je studiji pripravak sa 7 % ektoina primjenjivan kod 30 pedijatrijskih bolesnika kao dodatak topikalnim kortikosteroidima ili antagonistima histamina. Kroz 4 tjedna, SCORAD indeks je značajno smanjen (s 30.6 na 25.0), a uvelike su poboljšani i CDLQI (engl. Children's Dermatology Life Quality Index), POEM (engl. Patient-Oriented Eczema Measure) te PADQLQ (engl. Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire). Također je bila zabilježena smanjena potreba za kortikosteroidima i antihistaminicima. Međutim, nisu zabilježena značajna poboljšanja svrbeža i poremećaja sna (63).

U petoj kliničkoj studiji učinkovitost kreme s ektoinom istraživana je na 65 bolesnika s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom. Pratili su se SCORAD indeks, IGA (engl. Investigator's Global Assessment) i procjena svrbeža od strane bolesnika. Rezultati su pokazali da krema s ektoinom značajno smanjuje kliničku ozbiljnost atopijskog dermatitisa, što se utvrdilo uspoređivanjem početnih vrijednosti SCORAD-a, IGA i samoprocjene svrbeža i vrijednosti dobivenih nakon 28 dana istraživanja (61).

3.2.6. Ferulinska kiselina

Ferulinska kiselina je prirodni hidrofilni feniletanoidni glikozid, rasprostranjen u mnogim biljkama (npr. *Angelica sinensis*, *Ligusticum wallichii*, *Cimicifuga foetida*, *Zizyphus jujuba*) (53, 64). Njezina kemijska struktura prikazana je na slici 19.



Slika 19. Kemijska struktura ferulinske kiseline. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Pripisuju joj se antitrombozno, antineoplastično, antioksidativno i protuupalno djelovanje. Na modelu atopijskog dermatitisa dokazano je njezino snažno protuupalno djelovanje usmjereno na IgE i imunski odgovor (53). Ferulinska kiselina je uspjela obnoviti antioksidativni obrambeni sustav keratinocita koji su bili izloženi ultraljubičastom zračenju (64).

In vivo ispitivanje na miševima pokazalo je da ferulinska kiselina značajno smanjuje češanje izazvano spojem 48/80. Antipruritički učinak ferulinske kiseline je najvjerojatnije posljedica inhibicije oslobađanja histamina iz mastocita. Također, izgleda da ferulinska kiselina inhibira sintezu metaboličkih tvari iz arahidonske kiseline i srodnih tvari u mreži citokina (65).

Ferulinska kiselina je zastupljena među glavnim kemijskim sastavnicama biljke kineske anđelike (*Angelica sinensis*). Provedena je *in vivo* studija na modelu miša s atopijskim dermatitisom s ciljem

utvrđivanja antipruritičkog i protuupalnog djelovanja kineske anđelike. Ekstrakt biljke se primjenjivao 11 dana na kožu miša s atopijskim dermatitisom. Ponavljana primjena ekstrakta kineske anđelike značajno je smanjila debljinu kože, broj mastocita i razinu IgE u serumu. Ekstrakt je također značajno potisnuo češanje i ekspresiju tvari P, u usporedbi s kontrolnom grupom. Topikalna primjena ekstrakta kineske anđelike smanjila je i razinu citokina IL-4, IL-6, TNF- α . Navedeni rezultati govore u prilog antipruritičkom učinku kineske anđelike putem regulacije tvari P i mastocita (66).

Provedena je studija na modelu miša s atopijskim dermatitisom kojoj je cilj bio utvrditi učinkovitost topikalno primijenjene ferulinske kiseline. Mjerila se učestalost češanja i procjenjivala ozbiljnost lezija na koži miševa. U grupi miševa tretiranih ferulinskom kiselinom dokazano je značajno smanjenje učestalosti češanja u odnosu na netretiranu grupu miševa. Također, ferulinska kiselina je potisnula porast Th2 citokina i IgE u serumu, dok je na mjestu lezije potisnula mRNA proizvodnju proupalnih citokina (IL-6, IL-4 i TNF- α) (64).

Rezultati provedenih istraživanja upućuju na potencijalni antipruritički učinak ferulinske kiseline regulacijom imunskog odgovora.

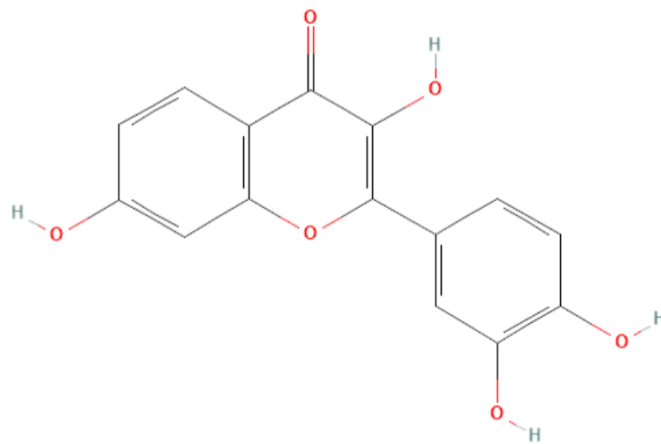
3.2.7. Fizetin

Fizetin je flavonoid kojem se pripisuje antioksidativno, citoprotektivno i protuupalno djelovanje. Kemijska struktura mu je prikazana na slici 20.

Provedena je *in vitro* studija s ciljem da se istraži utjecaj fizetina na interleukin IL-31 koji je vezan uz patogenezu svrbeža kod atopijskog dermatitisa. Studija je pokazala da fizetin smanjuje mRNA ekspresiju i proizvodnju IL-31 u HMC-1 stanicama, tako da suprimira aktivaciju MAPK i NF- κ B signalnih puteva. Uočeno je također da fizetin sprječava oslobađanje histamina iz mastocita. U sklopu ove studije proučavan je i antipruritički učinak fizetina na model miša s induciranim svrbežom. Intraperitonealna primjena fizetina u dozi od 50 mg/kg statistički je značajno smanjila češanje miševa. Daljnji histološki pregled kože pokazao je statistički značajno smanjenje infiltracije i degranulacije mastocita kod miševa na kojima je primjenjivan fizetin (67).

Druga se studija bavila istraživanjem utjecaja fizetina na ozbiljnost simptoma atopijskog dermatitisa na modelu miša. Obje doze fizetina, 20 mg/kg i 50 mg/kg, značajno su ublažile simptome kao što su eritem, edem, vlaženje i pojava ogrebotina. Primjena fizetina potisnula je, na način ovisan o dozi, degranulaciju mastocita i infiltraciju mastocita, CD4+ T i CD8+ T stanica. Fizetin ublažava simptome atopijskog dermatitisa najvjerojatnije inhibicijom Th2 citokina i transportera Th2 stanica (TARC i TSLP). Također, primjena fizetina značajno je smanjila proizvodnju IgE (68).

Provedena istraživanja upućuju na potencijal primjene fizetina kao antipruritika u terapiji atopijskog dermatitisa.

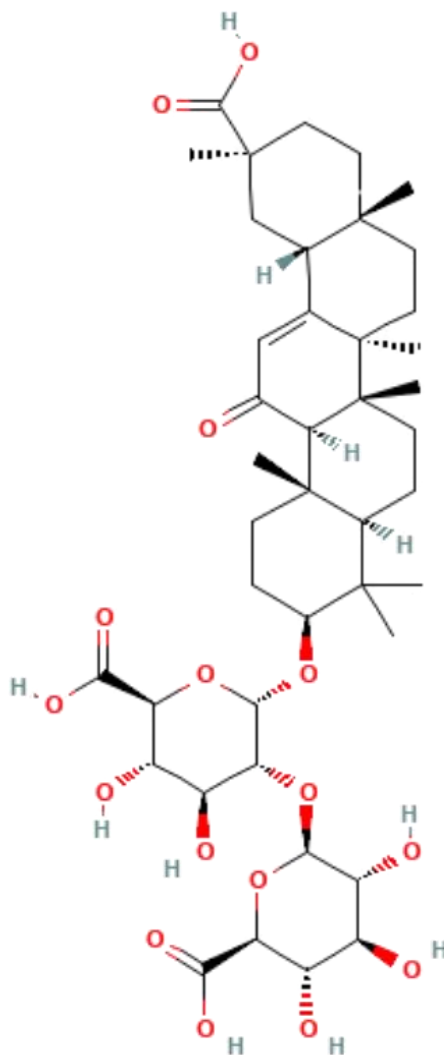


Slika 20. Kemijska struktura fizetina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

3.2.8. Glicirizin

Glicirizin (sinonimi: glicirizinska kiselina, glicirinska kiselina) je triterpenski glikozid, prisutan kao glavni bioaktivni sastojak korijena sladića (*Glycyrrhiza glabra*). Kemijska struktura prikazana mu je na slici 21. Poznati su njegovi protuupalni, citoprotektivni, antivirusni i imunomodulatorni učinci. *In vitro* i *in vivo* studije dokazale su inhibitorni učinak sladića i njegovih komponenata, između ostalog i glicirizina, na upalne i alergijske reakcije. Zaključilo se da je glicirizin neposredni inhibitor proteina visoke pokretljivosti iz skupine 1, HMGB1 (engl. High Mobility Group Box-1 protein). Poznato je da je u koži bolesnika s atopijskim dermatitisom značajno povećan broj mastocita u odnosu na zdravu kožu.

Prolazno povećanje mastocita izaziva simptome nalik na urtikariju, međutim dugotrajno povećan broj mastocita dovodi do kroničnog svrbeža i dermatitisa. *In vivo* studija u kojoj se istraživao učinak glicirizina na model miša s atopijskim dermatitisom pokazala je značajno smanjenje ekspresije proteina HMGB1 i receptora RAGE (engl. Receptor for Advanced Glycation Endproducts), te značajno smanjenje fosforilacije NF- κ B i infiltracije mastocita (69).



Slika 21. Kemijska struktura glicirizina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Provedeno je dvostruko slijepo kliničko ispitivanje topikalnih gelova s ekstraktom sladića (1 % i 2 %) na bolesnicima s atopijskim dermatitisom kroz 2 tjedna. Terapija gelom s ekstraktom sladića značajno je

smanjila edem i svrbež nakon prvog i drugog tjedna u odnosu na početne vrijednosti. Učinak 1 %-tnog i 2 %-tnog gela s ekstraktom sladića na smanjenje eritema, edema i svrbeža je bio značajan u odnosu na placebo. 1 %-tni gel smanjio je svrbež za 44.1 %, a 2 %-tni za 72.53 % (70).

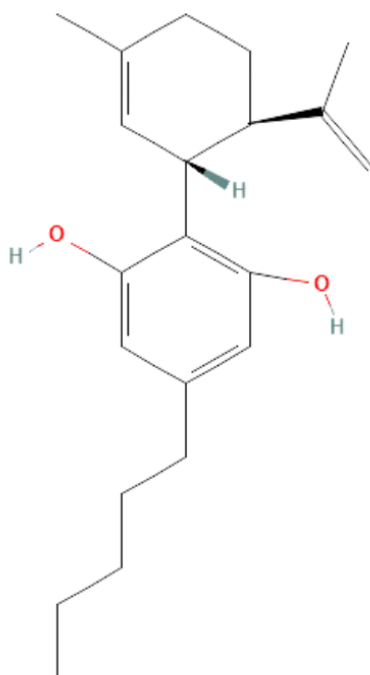
Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija uspoređivala je učinkovitost i sigurnost oralnih kapsula s glicirizinom u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidom u usporedbi s primjenom samo topikalnog kortikosteroida. Studija se provodila 4 tjedna na odrasloj populaciji s atopijskim dermatitisom. U ispitivanoj je skupini statistički značajno veći udio bolesnika postigao smanjenje indeksa EASI (71,73 %) u odnosu na kontrolnu skupinu. IGA vrijednost je također značajno smanjena u ispitivanoj skupini. Što se tiče svrbeža, on je u ispitivanoj skupini s oralnim kapsulama s glicirizinom smanjen počevši od 7. dana terapije. Smatra se da rani prekid ciklusa svrbež – češanje smanjuje rizik od infekcije i stvaranja ožiljaka (71).

Glicirizin ima potencijal primjene kao antipruritik u terapiji atopijskog dermatitisa, čemu u prilog govore rezultati provedenih studija.

3.2.9. Kanabidiol

Konoplja (*Cannabis sativa*) sadrži više od 140 fitokanabinoida, uključujući i kanabidiol (CBD) (72). Njegova je kemijska struktura prikazana na slici 22. Kanabinoidi pokazuju antipruritički i protuupalni učinak, te potencijal obnove epidermalne barijere u terapiji atopijskog dermatitisa, što je dokazano *in vivo* i *in vitro* studijama. Provedena je opservacijska studija u kojoj su bolesnici s atopijskim dermatitisom primjenjivali gel koji sadrži 1 % kanabidiola i ulje konoplje s 1 % kanabidiola i 0 % tetrahidrokanabinola. Kod bolesnika je zabilježeno značajno smanjenje EASI zbroja i svrbeža koji se pratio kroz vizualnu analognu skalu i dodatnu 5-D skalu za svrbež (73).

U drugoj je studiji topikalno primjenjivana mast s kanabidiolom. Rezultati su ukazali na značajno smanjenje transepidermalnog gubitka vode i kliničke ozbiljnosti atopijskog dermatitisa.



Slika 22. Kemijska struktura kanabidiola. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

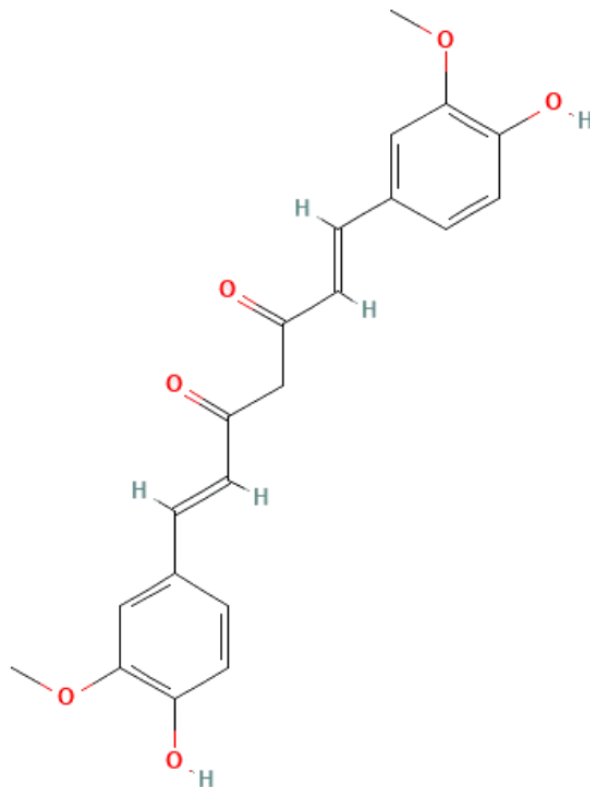
Randomizirana, jednostruko slijepa, unakrsna studija otkrila je da oralna primjena ulja konoplje povećava razine polinezasićenih masnih kiselina, što je posljedično smanjilo suhoću kože i svrbež (72). Antipruritički učinak kanabinoida rezultat je djelovanja na aktivaciju neurona, prijenosa duž aferentnog puta te modulacije keratinocita i mastocita. Ionski kanal TRPV1 se najviše proučava u pogledu djelovanja kanabinoida na svrbež (74).

Literaturni podaci također upućuju na potencijalnu ulogu kanabidiola u inhibiciji migracije, proliferacije i sazrijevanja stanica uključenih u Th12, Th1 i Th2 imunski odgovor kod atopijskog dermatitisa. Kanabidiol ima sposobnost smanjenja aktivnosti T stanica i posljedično potiskivanja imunskog odgovora posredovanog B stanicama (75).

Kanabidiol pokazuje više različitih mehanizama djelovanja koji upućuju na njegov antipruritički učinak kod atopijskog dermatitisa.

3.2.10. Kurkumin

Kurkumin je prirodni polifenol i aktivna je sastavnica kurkume (*Curcuma longa*). Njegovu kemijsku strukturu prikazuje slika 23. Poznat je po protuupalnim svojstvima, protektivnom potencijalu kod različitih alergijskih bolesti, a pokazuje i blagotvorni učinak kod oticanja kože izazvanog TNCB-om (2, 4, 6-trinitroklorobenzen).



Slika 23. Kemijska struktura kurkumina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

In vitro istraživanje pokazalo je da kurkumin smanjuje ekspresiju TSLP-a u HMC-1 stanicama. Potencijal kurkumina je istraživao *in vivo* na modelu miša s atopijskim dermatitisom. Miševima je intraperitonealno davan kurkumin u dozi od 20 mg/kg kroz 7 uzastopnih dana tijekom faze senzibilizacije ovalbuminom. Primijećene su normalizacija debljine epidermisa i smanjena infiltracija upalnih stanica u dermisu. Također, potisnuta je ekspresija citokina IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-33 i TSLP (76).

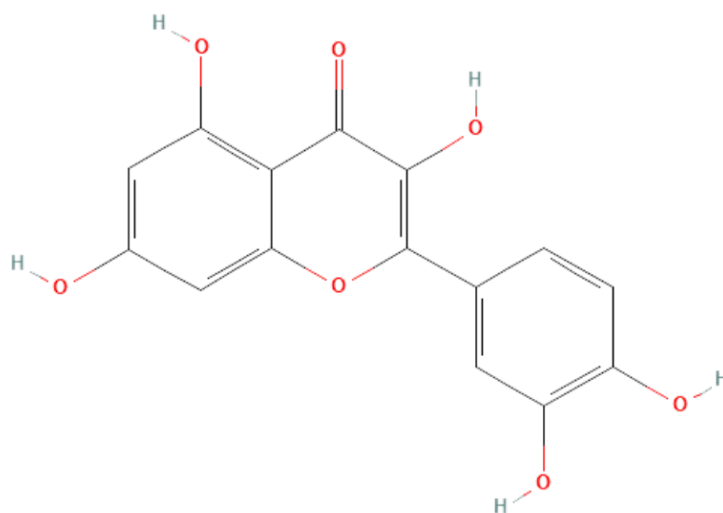
Provedena je *in vivo* studija na bolesnicima s blagim do umjerenim bilateralnim lezijama psorijaze koji su koristili mikroemulgel s ekstraktom kurkume kroz 9 tjedana. Došlo je do smanjenja zadebljanja, svrbeža, eritema, pečenja i boli na lezijama, uz sveukupno poboljšanje stanja (77).

Istraživanje na miševima provedeno je s ciljem da se utvrdi utječe li kurkumin na svrbež izazvan histaminom. Rezultati su pokazali da kurkumin smanjuje svrbež izazvan histaminom, na način ovisan o koncentraciji. Nadalje, kurkumin je inhibirao histaminom izazvane struje blokiranjem TRPV1 ionskih kanala u DRG neuronima. Topikalna primjena kreme s kurkuminom bila je učinkovita u suzbijanju svrbeža izazvanog histaminom koji je posredovan TRPV1 kanalima, ali ne i u suzbijanju svrbeža izazvanog klorokinom koji je posredovan TRPA1 kanalima (78).

Rezultati i zapažanja provedenih istraživanja upućuju na potencijal primjene kurkumina kao antipruritika kod atopijskog dermatitisa.

3.2.11. Kvercetin

Kvercetin je polifenolni flavonoid široko rasprostranjen u prirodi. Poznato je da djeluje protuupalno, antineoplastično te sprječava aterosklerozu. Njegova je kemijska struktura prikazana na slici 24.



Slika 24. Kemijska struktura kvercetina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Istraživana je zaštitna uloga kvercetina na modelu miša s atopijskim dermatitisom. Kvercetin je izrazito potisnuo težinu bolesti i debljinu epidermisa na uhu modela. Istraživanje je pokazalo da kvercetin može spriječiti infiltraciju mastocita u lezijama kože te smanjiti ekspresiju proteina CCL17 i CCL22, IL-4, IL-6, IFN- γ i TNF- α .

U drugom je istraživanju peroralna primjena kvercetina (50 mg/kg) na modelu miša s atopijskim dermatitisom pokazala da kvercetin oštro potiskuje otpuštanje HMGB1 proteina, RAGE kaskadu i razinu upalnih citokina putem HMGB1/RAGE/NF- κ B signalnog puta (53).

Kliničko istraživanje na 52 bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su oralno uzimali kvercetin i njegove derivate (kemferol, rutin) kroz 15 dana pokazalo je smanjenje težine bolesti i upale (79).

Provedeno je *in vitro* istraživanje na HaCaT keratinocitima koji su bili tretirani s IL-4, IL-13 i TNF- α , s ciljem otkrivanja utjecaja kvercetina na upalu, oksidativni stres i zacjeljivanje rana. Prethodno tretiranje navedenih stanica kvercetinom značajno je smanjilo ekspresiju IL-1b, IL-6, IL-8 i TSL-a, a snažno pojačalo ekspresiju superoksid-dismutaza (SOD1, SOD2), katalaze, glutation peroksidaze i IL-10. Kvercetin je protuupalnim i antioksidativnim djelovanjem te ubrzanjem zacjeljivanja rana utjecao na simptome povezane s atopijskim dermatitisom ERK1/2 MAPK i NF- κ B putem (80).

Još jedno *in vitro* istraživanje na HaCaT stanicama tretiranim s IFN- γ /TNF- α pokazalo je da bi kvercetin mogao inhibirati proupalne kemokine i citokine (81).

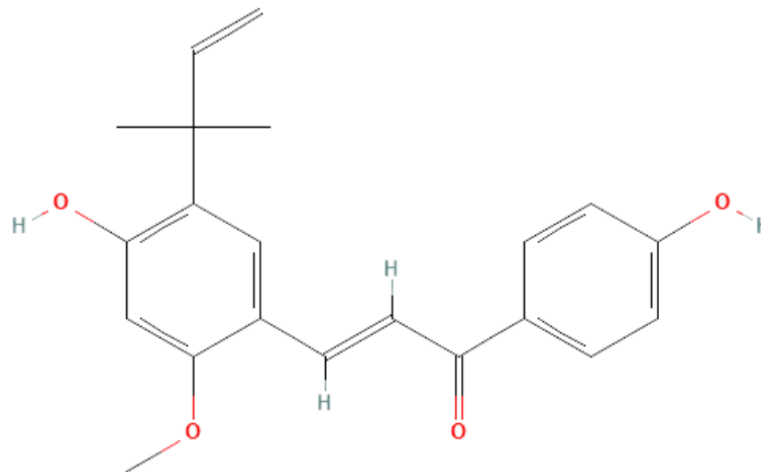
Monocentrična, jednostruko slijepa studija na 30 zdravih osoba istraživala je umirujuće i antipruritičko djelovanje topikalno primijenjene kreme koja sadrži 1 % kvercetina. Koža ispitanika bila je izložena različitim stimulansima (UV zračenje, histamin ili štetne kemikalije) i potom liječena: a) kremom s 1 % kvercetina (2 mg/cm²); b) placebo; c) pozitivnom kontrolom (topikalni pripravak s 1 % deksklorfeniramina); d) bez topikalnog pripravka. Topikalni pripravci s kvercetinom i deksklorfeniraminom su postigli značajno smanjenje crvenila, upale i svrbeža. Rezultati su potvrdili da je kvercetin sposoban smanjiti eritem, svrbež i upalu oštećene kože, a pomaže i u obnavljanju oštećene epidermalne barijere, povećanju hidratacije i smanjenju transepidermalnog gubitka vode. S obzirom

na smanjenje iritacije i svrbeža uzrokovanog histaminom, kvercetin pokazuje i antialergijska svojstva (82).

Dokazani učinci kvercetina na etiopatogenezu atopijskog dermatitisa mogli bi imati i antipruritičko djelovanje.

3.2.12. Likokalkon A

Likokalkon A je ključna fenolna sastavnica sladića vrste *Glycyrrhiza inflata*. Poznata su njegova protuupalna i antimikrobna svojstva. Kemijska struktura prikazana mu je na slici 25.



Slika 25. Kemijska struktura likokalkona A. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Randomizirana, kontrolirana studija, slijepa od strane istraživača, uspoređivala je učinkovitost emolijensa koji je sadržavao 0,025 % likokalkona A i losiona s 1 % hidrokortizona. 26 pedijatrijskih bolesnika primjenjivalo je kroz 6 tjedana dvaput dnevno emolijens s likokalkonom A na jednu stranu tijela, a losion s hidrokortizonom na drugu stranu tijela. Klinički ishod je ocjenjivan na temelju SCORAD indeksa. Smanjenje SCORAD indeksa za obje tretirane strane tijela nije pokazalo statistički značajnu razliku. Iako je losion s hidrokortizonom postigao brže smanjenje eritema, edema, ogrebotina i svrbeža u usporedbi s losionom s likokalkonom A, među topikalnim pripravcima nije bilo statistički značajne

razlike u smanjenju SCORAD indeksa i pojedinačnih parametara (eritem, edem, ogrebotine, lihenifikacija, suhoća i svrbež) (83).

Slična su zapažanja proizašla iz studije na odraslim bolesnicima s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom u kojoj se uspoređivala učinkovitost pripravka s likokalkonom A s pripravkom koji je sadržavao 1 % hidrokortizona. Studija je pokazala izostanak statistički značajne razlike u postotku smanjenja SCORAD indeksa između navedenih topikalnih pripravaka.

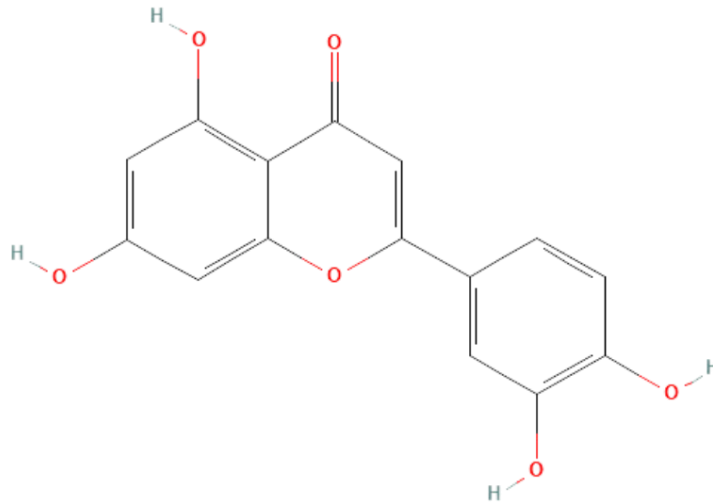
S obzirom na to da je produženje remisijske faze bolesti, odnosno prevencija egzacerbacije glavni cilj dugotrajnog liječenja atopijskog dermatitisa, istraživala se učinkovitost emolijensa u sprječavanju relapsa kod odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oblikom bolesti. Ispitivani emolijens je, uz nosač, sadržavao likokalkon A (< 1 %), omega-6 masne kiseline, ceramide 3, glicerol te ulja noćurka i sjemenki grožđa. Dvostruko slijepa, randomizirana studija, kontrolirana nosačem, uspoređivala je broj relapsa (ponovna pojava eritema tijekom najmanje 3 uzastopna dana) na lijevoj i desnoj ruci tijekom 12 tjedana. Ispitivani pripravak je u usporedbi s nosačem značajno smanjio broj relapsa. Također su se pratili lokalni SCORAD indeks, jačina svrbeža, transepidermalni gubitak vode i stupanj hidratacije rožnatog sloja. Na početku nije bilo značajne razlike u lokalnom SCORAD indeksu između lijeve i desne ruke. Kada je nastupio relaps, lokalni SCORAD indeks ruke tretirane ispitivanim emolijensom nije bio značajno povećan u odnosu na početni indeks, dok je razlika u odnosu na lokalni SCORAD indeks ruke tretirane nosačem bila značajna. Također, na početku nije bilo značajne razlike u jačini svrbeža između lijeve i desne ruke. U relapsu je, međutim, razlika u jačini svrbeža na obje ruke bila značajna u odnosu na početak studije, no jače izražena na ruci tretiranoj samo nosačem. Razlika u jačini svrbeža između ruku tretiranih ispitivanim emolijensom i nosačem je bila značajna.

In vitro ispitivanje protuupalnih svojstava likokalkona A pokazalo je da likokalkon A potiskuje oslobađanje prouupalnih medijatora (prostaglandin E2, leukotrijen B4, IL-6 i TNF- α) (84).

Istraživanja provedena s likokalkonom A daju pretpostaviti njegov antipruritički potencijal kod atopijskog dermatitisa.

3.2.13. Luteolin

Luteolin je polifenolni flavonoid, široko rasprostranjen u biljnom svijetu. Prikaz njegove kemijske strukture je na slici 26. Zabilježena su njegova protuupalna, antioksidativna i antialergijska svojstva (85).



Slika 26. Kemijska struktura luteolina. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Provedena su *in vitro* i *in vivo* istraživanja s ciljem da se ispituju protuupalna i antipruritička svojstva luteolina. *In vitro* luteolin je inhibirao izlučivanje upalnih citokina IL-1 β i TNF- α iz HMC-1 stanica stimuliranih snažnim promotorima upale. Također je značajno smanjio oslobađanje histamina iz peritonealnih mastocita štakora, prethodno stimuliranih spojem 48/80 koji je snažan osloboditelj histamina. Davanje luteolina u dozama od 5, 10 i 20 mg/kg miševima stimuliranim pruritogenima rezultiralo je znatnim smanjenjem češanja i vaskularne propusnosti, na način ovisan o dozi (86).

Mrežnim farmakološkim pristupom i naknadnim *in vivo* istraživanjima pokušao se predvidjeti potencijalni mehanizam luteolina u liječenju atopijskog dermatitisa. Zaključeno je da luteolin može ublažiti atopijski dermatitis sinergijskom interakcijom višestrukih ciljeva i puteva, pri čemu su Th1/Th2/Th17-povezani citokini i JAK2/STAT3 signalni putevi mogući temeljni ciljevi (85).

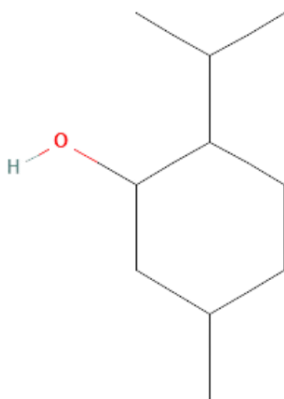
Poznato je da biljke *Actinidia arguta* i *Perilla frutescens* sadrže luteolin kao jednu od aktivnih sastavnica. Ekstrakt proizveden od te dvije biljke tradicionalno se koristi u terapiji svrbeža. Provedeno je *in vivo*

istraživanje na modelu miša sa suhom kožom. Oralna primjena ekstrakta ublažila je suhoću kože i svrbež. Primijećeno je također značajno povećanje ekspresije filagrina. Dodatno je provedeno istraživanje na HaCaT stanicama koje su bile tretirane različitim koncentracijama ekstrakta. Rezultati su potvrdili da ekstrakt potiče ekspresiju filagrina, na način ovisan o dozi (87).

Način na koji luteolin djeluje na modele atopijskog dermatitisa upućuje na njegov potencijal primjene kao antipruritika.

3.2.14. Mentol

Mentol je terpenški ciklički alkohol kojem se pripisuje antipruritički učinak, a njegova je kemijska struktura prikazana na slici 27 (88).



Slika 27. Kemijska struktura mentola. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Mentol je pokazao antipruritički učinak kod atopijskog dermatitisa i psorijaze te u eksperimentalnim studijama u kojima se svrbež inducirao injekcijama histamina ili hidroksietil škroba. Učinak hlađenja učinkovito privremeno ublažava svrbež u slučaju atopijskog dermatitisa i psorijaze. S obzirom na osjećaj hlađenja koji izaziva, mentol ima slično ublažavajuće djelovanje na svrbež. TRPM8 je ionski kanal kojeg aktiviraju hladnoća i mentol, i smatra se da je on zaslužan za hlađenje koje posljedično smanjuje svrbež. Studije provedene na miševima s nedostatkom kanala TRPM8 pokazale su da se TRPM8 ponaša kao termosenzor i da je neophodan za ponašanje izazvano hlađenjem. Također,

hlađenje je smanjilo kronični svrbež na modelu miša sa suhom kožom, što pruža jake dokaze da je TRPM8 glavni senzor za hladnoću i ciljna molekula za mentol.

Učinak mentola ispitan je i na modelu miša kod kojeg je svrbež izazvan klorokinom, pri čemu je došlo do značajnog smanjenja svrbeža (89).

Provedeno je ispitivanje sigurnosti i antipruritičke učinkovitosti kreme s 3 % mentola na ukupno 60 volontera (41 osoba bez bolesti kože, 19 osoba s dermatozom od čega 18 s atopijskim dermatitisom). Volonteri su kremu nanosili mjesec dana na najmanje 6 % površine kože. Volonteri s pruritičkim dermatozama su ocjenjivali intenzitet svrbeža na početku ispitivanja, nakon tjedan dana te nakon mjesec dana. Vrijednosti svrbeža značajno su se smanjile tijekom praćenja. Nije bilo zabilježenih nuspojava za vrijeme primjene kreme, osim osjećaja peckanja kod jednog volontera, zbog čega se zaključilo da je krema sigurna za primjenu (90).

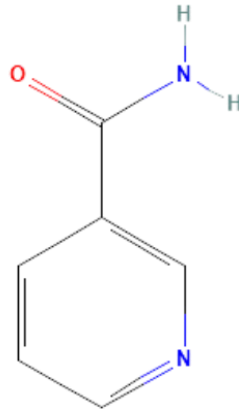
Topikalni pripravci s 1 do 3 % mentola uobičajeno se koriste za ublažavanje svrbeža. Više doze mogu djelovati iritirajuće. Smatra se da bolesnici kojima osjećaj hladnoće smanjuje svrbež mogu imati koristi od primjene topikalnih pripravaka s mentolom (91).

Mentol s obzirom na dokazano antipruritičko djelovanje ima potencijal primjene u topikalnoj terapiji kod atopijskog dermatitisa, vodeći računa o najvećoj koncentraciji koja je sigurna za bolesnike.

3.2.15. Nikotinamid

Nikotinamid (niacinamid) je aktivni oblik vitamina B3, kemijska struktura mu je prikazana na slici 28. Dio je koenzima NADH i NADPH i esencijalan je u proizvodnji ATP-a. Ima dokazano neuroprotektivno i antioksidativno djelovanje.

In vivo ispitivanje koje je uključivalo primjenu topikalnog pripravka s 2 % nikotinamida dvaput dnevno na kožu s atopijskim dermatitisom pokazalo je značajno smanjenje transepidermalnog gubitka vode i povećanu hidrataciju rožnatog sloja. Nikotinamid potiče sintezu ceramida, slobodnih masnih kiselina, i kolesterola, važnih molekula u rožnom sloju (92).



Slika 28. Kemijska struktura nikotinamida. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

U *in vitro* istraživanju na keratinocitima tretiranim nikotinamidom također je primijećena povećana sinteza ceramida, sfingomijelina, slobodnih masnih kiselina i kolesterola (93).

Randomizirana kontrolirana studija na 292 ispitanika pokazala je da oralna primjena 500 mg nikotinamida dvaput dnevno smanjuje transepidermalni gubitak vode na čelu za 6 %, a na udovima za 8 % (94).

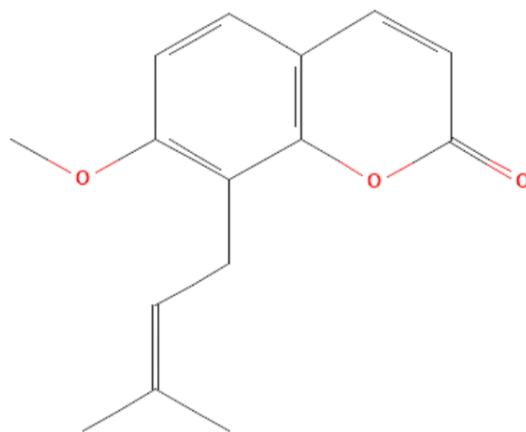
Provedeno je monocentrično, randomizirano, placebom kontrolirano istraživanje na 122 bolesnika s blagim atopijskim dermatitisom, podijeljenih u 3 grupe. Prva grupa je primjenjivala emolijens s nikotinamidom, druga grupa emolijens i gel za pranje, oba s nikotinamidom, a treća je grupa bila kontrolna. Prva i druga grupa su imale značajno bolje rezultate SCORAD indeksa, skale koja mjeri intenzitet svrbeža (engl. Peak Pruritus Numeric Rating Scale, PP-NRS), transepidermalnog gubitka vode, sadržaja vode u rožnatom sloju i indeksa kvalitete života nakon 4 tjedna primjene ispitivanih proizvoda (95).

Antipruritički učinak nikotinamida temelji se na održavanju funkcije zaštitne barijere rožnatog sloja. Osim što utječe na biosintezu ceramida u keratinocitima poticanjem mRNA ekspresije enzima serin palmitoiltransferaze, također inhibira cAMP-fosfodiesterazu, stabilizira mastocite i smanjuje otpuštanje histamina (96).

Nikotinamid posredno, održavanjem funkcije zaštitne barijere rožnatog sloja, pokazuje antipruritičko djelovanje kod atopijskog dermatitisa.

3.2.16. Ostohol

Ostohol je kumarin dobiven iz biljke *Cnidium monnieri*, a prisutan je još u rodovima *Angelica*, *Archangelica* i *Citrus*. Pokazuje antialergijsko, protuupalno, antioksidativno i antimikrobno djelovanje (97, 98). Kemijska struktura prikazana mu je na slici 29.



Slika 29. Kemijska struktura ostohola. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Provedeno je istraživanje s ciljem utvrđivanja učinka kumarina iz ploda *Cnidium monnieri* na atopijski dermatitis. Etanolni ekstrakt plodova *Cnidium monnieri* topikalno je primijenjen na model štakora s atopijskim dermatitisom. Rezultati su pokazali značajno smanjenje upalnog odgovora i proizvodnju IL-4, IL-13, TNF- α , IFN- γ , TSLP i IgE, povećanje ekspresije filagrina i suzbijanje svrbeža izazvanog IL-31, TSLP-om i histaminom (97).

Kako bi se ispitao antipruritički učinak ostohola, koristio se model miša sa suhom kožom i kroničnim svrbežom. Praćenje ponašanja pokazalo je da ostohol selektivno inhibira TRPV3 ionski kanal što za posljedicu ima značajno smanjeno češanje. Navedeni rezultat upućuje na to da inhibicija TRPV3 kanala ostoholom ublažava kronični svrbež izazvan suhom kožom.

Ispitan je učinak ostohola i na akutni svrbež izazvan histaminom, te se pokazalo da ostohol potiskuje češanje izazvano histaminom također primarno inhibicijom TRPV3 kanala (99).

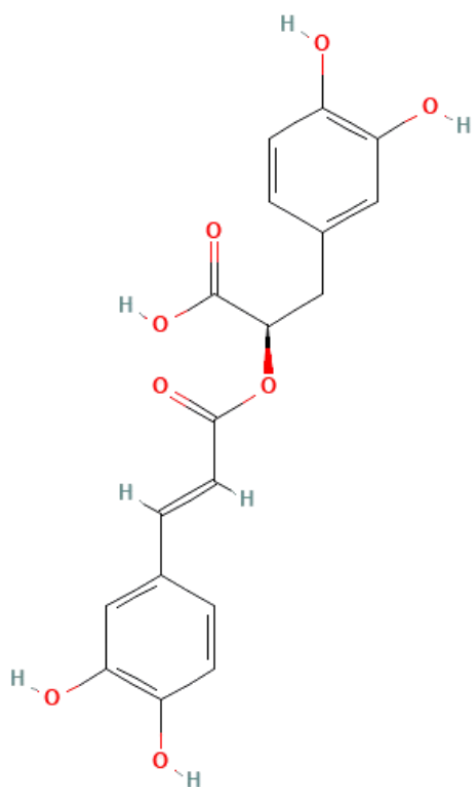
Protuupalni učinak ostohola istraživani je na 3D modelu kože. TLR2 (engl. Toll-Like Receptor) receptori su prisutni u stanicama urođenog imunskog sustava (makrofazi, dendritične stanice), ali i u fibroblastima i epitelnim stanicama. Poznato je da TLR2 receptor i polimorfizmi TLR2 gena imaju značajnu ulogu u razvoju atopijskog dermatitisa. Istraživanje na 3D modelu kože pokazalo je da ostohol smanjuje ekspresiju gena povezanih s TLR2 signalnim putem (98).

Smanjenje upalnog odgovora i djelovanje na TLR2 receptor upućuju na potencijalno antipruritičko djelovanje ostohola u terapiji atopijskog dermatitisa.

3.2.17. Ružmarinska kiselina

Ružmarinska kiselina je fenolna kiselina, ester kafeinske kiseline i (3,4-dihidroksifenil)mlječne kiseline.

Na slici 30 prikazana je njezina kemijska struktura. Prisutna je u biljkama rodova *Boraginaceae* i *Lamiaceae*. Poznati su njezini antioksidativni, antiapoptotički i protuupalni učinci.



Slika 30. Kemijska struktura ružmarinske kiseline. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Istraživani su učinci ružmarinske kiseline na model miša s atopijskim dermatitisom. Pokazalo se da ružmarinska kiselina ublažava bolest, značajno smanjuje razvoj lezija na koži i zadebljanje uha. Također potiskuje infiltraciju CD4+ T stanica, CD8+ T stanica i mastocita na mjestima lezije. Pretpostavlja se da je mehanizam njezinog djelovanja smanjenje proizvodnje IFN- γ i IL-4 te ukupne razine IgE u serumu (100).

In vivo istraživanje koje je uključivalo 21 osobu s blagim atopijskim dermatitisom ispitalo je utjecaj ružmarinske kiseline na bolest, pri čemu se emulzija s 0,3 % ružmarinske kiseline nanosila dvaput dnevno na unutrašnji pregib lakta. Zapaženo je značajno smanjenje crvenila nakon 4 i 8 tjedana te transepidermalnog gubitka vode nakon 8 tjedna. Također je došlo do poboljšanja općih simptoma bolesti i suhoće, a lokalni svrbež je značajno smanjen nakon 8 tjedana (101).

Na modelu miša s atopijskim dermatitisom istraživani su antipruritički učinak ružmarinske kiseline i temeljni mehanizam. Primjena ružmarinske kiseline značajno je smanjila epidermalnu keratinizaciju i infiltraciju upalnih stanica. Značajno je smanjeno otpuštanje histamina i IL-13, a povećana mRNA ekspresija receptora MRGPRX2 prema kojem ružmarinska kiselina ima dobar afinitet. Pretpostavlja se da ružmarinska kiselina postiže antipruritički učinak inhibicijom MRGPRX2-PLC γ 1-PKC-NF- κ B signalnog puta (102).

Ružmarinska kiselina pokazuje potencijal primjene kao antipruritik u topikalnoj terapiji atopijskog dermatitisa.

3.2.18. Timol

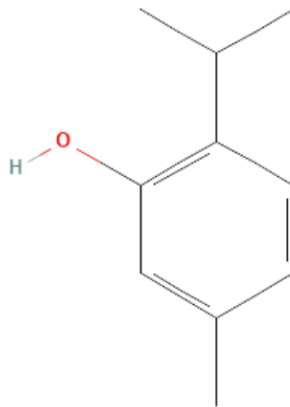
Timol je monoterpenski fenol, najzastupljeniji u timijanu, origanu i kori mandarine. Pripisuju mu se antioksidativno, protuupalno, lokalno anestetsko, antiseptičko, antibakterijsko i antifungalno djelovanje. Kemijska struktura timola prikazana je na slici 31.

Provedeno je istraživanje s ciljem utvrđivanja antipruritičkog djelovanja timola i njegovog učinka na psorijazu. Timol je na modelu miša sa psorijazom smanjio češanje, ublažio psorijatične lezije i smanjio

infiltraciju dermalnih neutrofila, dendritičnih stanica i Th17 stanica. Također, preokrenuo je pojačanu ekspresiju proupalnih citokina u koži i u serumu.

Smatra se da se antipruritički učinak timola odvija putem aktivacije TRPM8 ionskih kanala, nalik na mentol (103).

S obzirom na rezultate istraživanja u slučaju psorijaze, postoji potencijal za antipruritičko djelovanje timola kod atopijskog dermatitisa.



Slika 31. Kemijska struktura timola. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

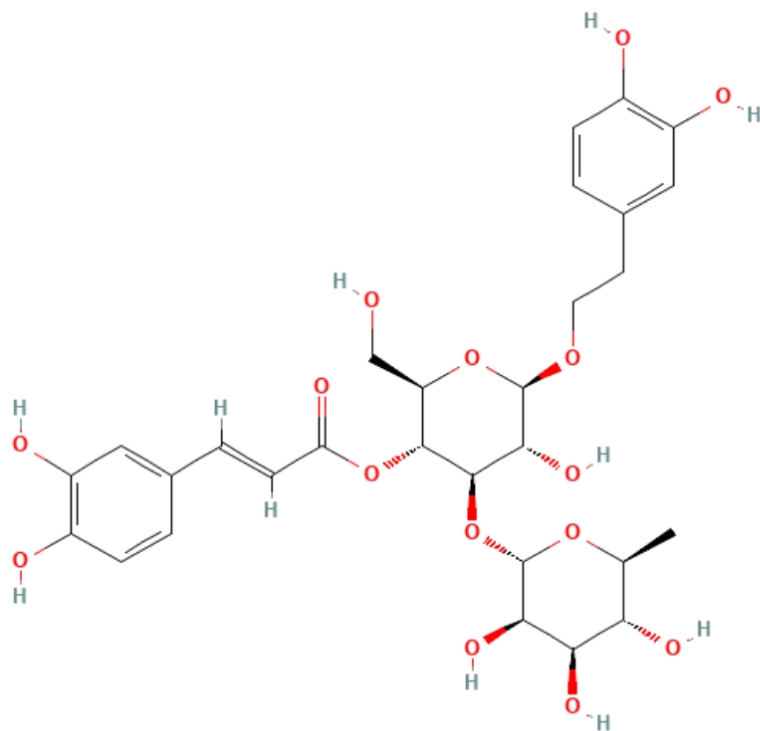
3.2.19. Verbaskozid

Verbaskozid je feniletanoidni glikozid, prvi put izoliran iz divizme (*Verbascum thapsus*). Posjeduje protuupalna, antioksidativna, antineoplastična i neuroprotektivna svojstva, a pokazuje i učinak na zacjeljivanje rana. Kemijska struktura prikazana mu je na slici 32.

Filagrin je epidermalni protein, vrlo važan u održavanju ravnoteže i snažno uključen u patogenezu atopijskog dermatitisa. Istraživanje na modelu s atopijskim dermatitisom pokazalo je značajno smanjenu razinu filagrina na mjestu lezije, što upućuje na poremećenu epidermalnu barijeru. Primjena verbaskozida obnovila je razinu filagrina na mjestu lezije i poboljšala fiziološko stanje (104).

Provedena su istraživanja na životinjskom i staničnom modelu s ciljem utvrđivanja utjecaja topikalno primijenjenog verbaskozida na atopijski dermatitis. Pokazala su da verbaskozid ublažava češanje i težinu bolesti te značajno potiskuje IgE i Th2 citokine. Na mjestima lokalnih kožnih lezija verbaskozid

je inhibirao proupalne citokine TNF- α , IL-6 i IL-4. Potencijalno može blokirati aktivaciju signalnog puta NF- κ B (53).



Slika 32. Kemijska struktura verbaskozida. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

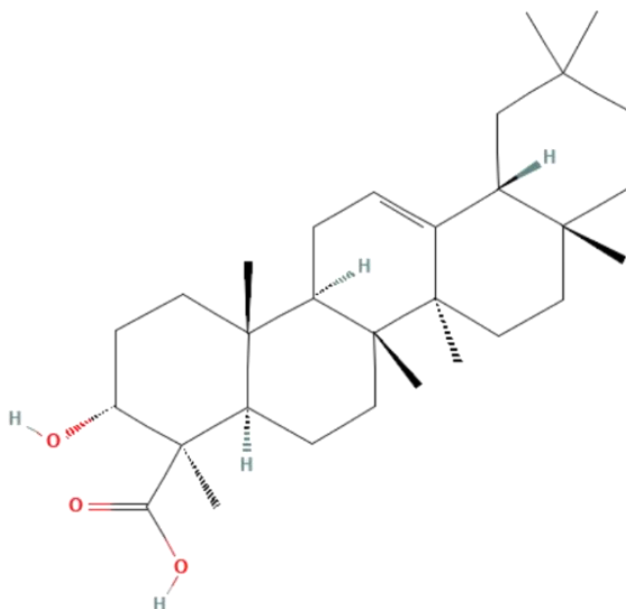
TRPV3 je kationski kanal propusni za kalcij i osjetljiv na temperaturu, prisutan u keratinocitima u velikom broju. Mutacije koje imaju za posljedicu njegovu povećanu aktivnost izazivaju svrbež i upalu kože kod glodavaca i ljudi, što upućuje da bi inhibicija prekomjerno aktivnog TRPV3 kanala mogla rezultirati antipruritičkim učinkom. Provedeno je *in vivo* istraživanje na modelu miša kod kojeg je karvakrolom postignuta aktivacija TRPV3 kanala te su izazvani svrbež i češanje. Inhibitorski učinak verbaskozida na TRPV3 kanal i posljedično svrbež ispitan je intradermalnom injekcijom verbaskozida 30 minuta prije injekcije karvakrola na isto mjesto. Istraživanje je pokazalo da prethodna primjena verbaskozida značajno smanjuje napade češanja izazvane TRPV3 agonistom karvakrolom, što upućuje na to da verbaskozid ublažava akutni svrbež. S obzirom na to da je poznato kako stimulacija TRPV3 kanala potiče otpuštanje TSLP-a iz keratinocita te snažni proupalni odgovor, također se ispita

inhibitorni učinak verbaskozida na otpuštanje TSLP-a. Rezultati su pokazali da prethodna primjena verbaskozida smanjuje povećanu ekspresiju TSLP-a, TNF- α i IL-6, uzrokovanu karvakrolom (105).

Na temelju provedenih istraživanja može se zaključiti da postoji antipruritički potencijal verbaskozida kod atopijskog dermatitisa.

3.2.20. α -bosvelična kiselina

α -bosvelična kiselina je pentaciklički triterpen iz roda *Boswellia*, kemijske strukture prikazane na slici 33. Poznata je po protuupalnom i antineoplastičnom djelovanju (106).



Slika 33. Kemijska struktura α -bosvelične kiseline. Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Studije na životinjama i pilot klinička ispitivanja pokazala su učinkovitost ekstrakta smole indijskog tamjana (*Boswellia serrata*) u terapiji različitih upalnih bolesti (upalna bolest crijeva, reumatoidni artritis, osteoartritis, astma). Lipofilna frakcija ekstrakta smole indijskog tamjana dominantno sadrži bosvelične kiseline (α - i β -). Njihov protuupalni učinak je objašnjen suzbijanjem stvaranja leukotrijena putem inhibicije 5-lipoksigenaze. Provedena je dvostruko slijepa studija u kojoj se uspoređivao topikalni pripravak s bosveličnim kiselinama s placebom u terapiji psorijaze i atopijskog dermatitisa.

Treća skupina ispitanika primjenjivala je pripravak s uljem sjemenki borovnice (*Vaccinium myrtillus*) koje je prethodno pokazalo učinkovitost kod lokalnog liječenja psorijatičnih lezija. Kod bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su primjenjivali topikalni pripravak s bosveličnim kiselinama zabilježeno je smanjenje svrbeža i eritema u 60 % slučajeva. Primjena pripravka s uljem sjemenki borovnice postigla je smanjenje svrbeža kod 66.7 %, a crvenila kod 77.8 % bolesnika. Kod bolesnika koji su primjenjivali placebo zabilježeno je nepromijenjeno stanje ili pogoršanje svrbeža i crvenila (107).

Provedeno je *in vivo* istraživanje na modelu miša s atopijskim dermatitisom i *in vitro* istraživanje na HaCaT stanicama kako bi se ispitao utjecaj α -bosvelične kiseline na atopijski dermatitis. *In vivo* istraživanje je pokazalo smanjenje zadebljanja epidermisa te broja i infiltracije mastocita u dermisu. Također je primijećeno smanjenje transepidermalnog gubitka vode i crvenila kože.

Kod *in vitro* istraživanja na HaCaT stanicama stimuliranim TNF- α /IFN- γ , α -bosvelična kiselina je inhibirala aktivaciju MAP kinaze i NF- κ B put, te smanjila ekspresiju proupalnih citokina IL-1 β , IL-6 i IL-8 (106).

Utjecaj na imunski sustav koji α -bosvelična kiselina pokazuje u slučaju atopijskog dermatitisa upućuje na njezino potencijalno antipruritičko djelovanje.

4. ZAKLJUČAK

Atopijski dermatitis je kronična upalna bolest kože sa svrbežom kao najdominantnijim simptomom. Kod većine bolesnika svrbež je prisutan u generaliziranom obliku, javlja se i na dijelovima kože bez lezija, korelira s težinom bolesti, a može biti prisutan i u remisiji. Njegov mehanizam nije još u potpunosti istražen, no zna se da je ključno međudjelovanje živčanog sustava, imunosnog sustava kože i keratinocita. Utjecaj svrbeža na kvalitetu života bolesnika je značajan. Dovodi do poremećaja sna, kroničnog umora, slabije koncentracije i promjene raspoloženja. Oboljeli od atopijskog dermatitisa prijavljuju svrbež kao najveći teret bolesti, a iza njega slijede depresija i anksioznost. Neovisno o težini atopijskog dermatitisa, aktualne smjernice kao temeljnu terapiju navode svakodnevnu topikalnu primjenu emolijensa. Emolijentni pripravci pomažu obnoviti funkciju epidermalne barijere, čime se smanjuju transepidermalni gubitak vode i utjecaj vanjskih nepovoljnih čimbenika na oštećenu kožu. Primjena emolijensa s dodatkom antipruritičkih sastojaka, emolijensa *plus*, dodatno može pospješiti liječenje atopijskog dermatitisa i utjecati na kvalitetu života bolesnika. Osim što fizički ublažavaju podražaj na svrbež, također se mogu slobodno i neograničeno koristiti te tako pomažu prevladati psihološku potrebu za češanjem. Većina lijekova koji se koriste u terapiji atopijskog dermatitisa pokazuje i učinak na svrbež, obzirom na to da djeluju na upalu. No, protuupalni lijekovi pokazuju nuspojave i imaju ograničenja po pitanju mjesta i trajanja primjene. U ovom je radu identificirano 20 prirodnih tvari koje imaju potencijal primjene kao antipruritici u topikalnoj terapiji atopijskog dermatitisa. Njihov je pregled prikazan u Tablici 4. Za svaku od navedenih prirodnih tvari potrebna su dodatna istraživanja koja će potvrditi njihov antipruritički učinak, utvrditi učinkovite doze u topikalnom pripravku te istražiti sigurnost njihove primjene u sklopu emolijensa *plus*.

Tablica 4. Pregled prirodnih tvari s potencijalnim anti-pruritičkim učinkom.

NAZIV TVARI	BIOLOŠKA PRIPADNOST
Apigenin	Flavonoid prisutan u rodovima <i>Tanacetum</i> , <i>Achillea</i> , <i>Artemisia</i> i <i>Matricaria</i>
Astaksantin	Ksantofil prisutan u mikroalgama, plodovima mora i nekim složenim biljkama
Cimifugin	Triterpensi glikozid prisutan u biljkama <i>Saposhnikovia divaricata</i> i <i>Cimicifuga racemosa</i>
Dekspantenol	Alkoholni analog pantotenske kiseline (vitamin B5)
Ektoin	Ciklički tetrahidropirimidin prisutan u ekstremofilnim mikroorganizmima
Ferulinska kiselina	Hidrofilni feniletanoidni glikozid, rasprostranjen u mnogim biljkama (npr. <i>Angelica sinensis</i>)
Fizetin	Flavonoid prisutan u različitom voću i povrću
Glicirizin	Triterpensi glikozid prisutan u korijenu sladića (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
Kanabidiol	Fitokanabinoid konoplje (<i>Cannabis sativa</i>)
Kurkumin	Prirodni polifenol prisutan u kurkumi (<i>Curcuma longa</i>)
Kvercetin	Polifenolni flavonoid široko rasprostranjen u prirodi
Likokalkon A	Fenolna sastavnica sladića vrste <i>Glycyrrhiza inflata</i>
Luteolin	Polifenolni flavonoid široko rasprostranjen u biljnom svijetu
Mentol	Terpensi ciklički alkohol
Nikotinamid	Aktivni oblik vitamina B3
Ostohol	Kumarin prisutan u biljci <i>Cnidium monnieri</i> i rodovima <i>Angelica</i> , <i>Archangelica</i> i <i>Citrus</i>
Ružmarinska kiselina	Fenolna kiselina prisutna u biljkama rodova <i>Boraginaceae</i> i <i>Lamiaceae</i>
Timol	Monoterpensi fenol zastupljen u timijanu, origanu i kori mandarine
Verbaskozid	Feniletanoidni glikozid, prvi put izoliran iz divizme (<i>Verbascum thapsus</i>)
α-bosvelična kiselina	Pentaciklički triterpen zastupljen u rodu <i>Boswellia</i>

5. LITERATURA

1. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324-338.
2. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent developments and advances in atopic dermatitis: A focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs*. 2022;24(4):293-305.
3. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360.
4. Deepa SM, Satish KM. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021;43(2):105-125.
5. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N. Atopijski dermatitis. *Medicinska naklada*; 2019.
6. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A i sur. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-2744.
7. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4-15.
8. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14-24.
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i sur. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-682.
10. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10381
11. McLean WH, Irvine AD. Old King coal - molecular mechanisms underlying an ancient treatment for atopic eczema. *J Clin Invest*. 2013;123(2):551-3.
12. Araviiskaia E, Pincelli C, Sparavigna A, Luger T. The role of a novel generation of emollients, 'emollients plus', in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:2705-2719.
13. Harrison IP, Spada F. Breaking the itch-scratch cycle: Topical options for the management of chronic cutaneous itch in atopic dermatitis. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3):76.
14. Coho Health. Dostupno na: <https://cohohealth.com/functional-medicine-eczema-atopic-dermatitis/>. Pristupljeno 2.3.2024.
15. Lobefaro F, Gualdi G, Di Nuzzo S, Amerio P. Atopic dermatitis: Clinical aspects and unmet needs. *Biomedicines*. 2022;10(11):2927.
16. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593-603.
17. Jang HJ, Lee JB, Yoon JK. Advanced in vitro three-dimensional skin models of atopic dermatitis. *Tissue Eng Regen Med*. 2023;20(4):539-552.

18. Lipman ZM, Labib A, Yosipovitch G. Current clinical options for the management of itch in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:959-969.
19. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(3):345-353.
20. Hebert AA, Rippke F, Weber TM, Nicol NH. Efficacy of nonprescription moisturizers for atopic dermatitis: An updated review of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):641-655.
21. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B i sur. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-1926.
22. Pavlis J, Yosipovitch G. Management of itch in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):319-332.
23. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM i sur. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818-23.
24. Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context*. 2018;7:212530.
25. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients - recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005.
26. Galli E, Neri I, Ricci G i sur. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016;42:26.
27. Zhong Y, Samuel M, van Bever H, Tham EH. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(6):1685-1699.
28. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022;71(3):265-277.
29. Koumaki D, Gregoriou S, Evangelou G, Krasagakis K. Pruritogenic mediators and new antipruritic drugs in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2023;12(6):2091.
30. Müller S, Witte F, Ständer S. Pruritus in atopic dermatitis-comparative evaluation of novel treatment approaches. *Dermatologie (Heidelb)*. 2022;73(7):538-549.
31. Rodriguez-Le Roy Y, Ficheux AS, Misery L, Brenaut E. Efficacy of topical and systemic treatments for atopic dermatitis on pruritus: A systematic literature review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1079323.
32. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*. 2019.
33. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):239-250.
34. Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms and management of itch in dry skin. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(2):adv00024.
35. Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M i sur. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):787-796.

36. Talamonti M, Galluzzo M, Silvaggio D, Lombardo P, Tartaglia C, Bianchi L. Quality of life and psychological impact in patients with atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2021;10(6):1298.
37. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N i sur. Burden of atopic dermatitis in adults and adolescents: a systematic literature review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(12):2653-2668.
38. Pustišek N, Vurnek Živković M, Šitum M. Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):28-32.
39. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T i sur. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):234-9.
40. Chang YS, Chiang BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1033-1040.
41. Dostupno u Mediatelny aplikaciji. Pristupljeno 3.5.2024.
42. Alenazi SD. Atopic dermatitis: a brief review of recent advances in its management. *Dermatol Reports*. 2023;15(3):9678.
43. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022;71(1):40-46.
44. Zelenkova H, Kerob D, Salah S, Demessant-Flavigny AL. Impact of daily use of emollient 'plus' on corticosteroid consumption in patients with atopic dermatitis: An open, randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37 Suppl 5:27-34.
45. Yoon JH, Kim MY, Cho JY. Apigenin: A therapeutic agent for treatment of skin inflammatory diseases and cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 12;24(2):1498.
46. Oku H, Ueda Y, Ishiguro K. Antipruritic effects of the fruits of *Chaenomeles sinensis*. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(7):1031-4.
47. Man MQ, Hupe M, Sun R, Man G, Mauro TM, Elias PM. Topical apigenin alleviates cutaneous inflammation in murine models. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:912028.
48. Hou M, Sun R, Hupe M i sur. Topical apigenin improves epidermal permeability barrier homeostasis in normal murine skin by divergent mechanisms. *Exp Dermatol*. 2013;22(3):210-5.
49. Che DN, Cho BO, Shin JY i sur. Apigenin inhibits IL-31 cytokine in human mast cell and mouse skin tissues. *Molecules*. 2019;24(7):1290.
50. Park CH, Min SY, Yu HW i sur. Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264.7, and HaCaT cells: anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4620.
51. Park JH, Yeo IJ, Han JH, Suh JW, Lee HP, Hong JT. Anti-inflammatory effect of astaxanthin in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):378-385.
52. Yoshihisa Y, Andoh T, Matsunaga K, Rehman MU, Maoka T, Shimizu T. Efficacy of astaxanthin for the treatment of atopic dermatitis in a murine model. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152288.
53. Wu S, Pang Y, He Y i sur. A comprehensive review of natural products against atopic dermatitis: Flavonoids, alkaloids, terpenes, glycosides and other compounds. *Biomed Pharmacother*. 2021;140:111741.

54. Zheng J, Gu A, Kong L i sur. Cimifugin relieves histamine-independent itch in atopic dermatitis via targeting the CQ receptor MrgprA3. *ACS Omega*. 2024;9(6):7239-7248.
55. Wang X, Jiang X, Yu X i sur. Cimifugin suppresses allergic inflammation by reducing epithelial derived initiative key factors via regulating tight junctions. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2926-2936.
56. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427-33.
57. Cho YS, Kim HO, Woo SM, Lee DH. Use of dexpanthenol for atopic dermatitis-benefits and recommendations based on current evidence. *J Clin Med*. 2022;11(14):3943.
58. Somjorn P, Kamanamool N, Kanokrungeee S, Rojhirunsakool S, Udompataikul M. A cream containing linoleic acid, 5% dexpanthenol and ceramide in the treatment of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021.
59. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):766-773.
60. Udompataikul M, Limpao-o-vart D. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(3):366-74.
61. Marini A, Reinelt K, Krutmann J, Bilstein A. Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(2):57-65.
62. Kauth M, Trusova OV. Topical ectoine application in children and adults to treat inflammatory diseases associated with an impaired skin barrier: A systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(2):295-313.
63. Hon KL, Kung JS, Ng WGG, Leung TF. Testing an ectoin containing emollient for atopic dermatitis. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(3):191-195.
64. Zhou Z, Shi T, Hou J, Li M. Ferulic acid alleviates atopic dermatitis-like symptoms in mice via its potent anti-inflammatory effect. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(2):156-164.
65. Oku H, Kato T, Ishiguro K. Antipruritic effects of 1,4-naphthoquinones and related compounds. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(1):137-9.
66. Lee J, Choi YY, Kim MH i sur. Topical application of *Angelica sinensis* improves pruritus and skin inflammation in mice with atopic dermatitis-like symptoms. *J Med Food*. 2016;19(1):98-105.
67. Che DN, Cho BO, Shin JY, Kang HJ, Kim YS, Jang SI. Fisetin inhibits IL-31 production in stimulated human mast cells: Possibilities of fisetin being exploited to treat histamine-independent pruritus. *Life Sci*. 2018;201:121-129.
68. Kim GD, Lee SE, Park YS, Shin DH, Park GG, Park CS. Immunosuppressive effects of fisetin against dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like symptoms in NC/Nga mice. *Food Chem Toxicol*. 2014;66:341-9.
69. Wang Y, Zhang Y, Peng G, Han X. Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1. *Int Immunopharmacol*. 2018;60:9-17.

70. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(3):153-7.
71. Xu W, Li Y, Ju M i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of compound glycyrrhizin capsules combined with a topical corticosteroid in adults with chronic eczema. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:6127327.
72. Yoo EH, Lee JH. Cannabinoids and their receptors in skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16523.
73. Maghfour J, Rundle CW, Rietcheck HR i sur. Assessing the effects of topical cannabidiol in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Online J.* 2021;27(2):13030/qt8h50k2vs.
74. Avila C, Massick S, Kaffenberger BH, Kwatra SG, Bechtel M. Cannabinoids for the treatment of chronic pruritus: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1205-1212.
75. Sheriff T, Lin MJ, Dubin D, Khorasani H. The potential role of cannabinoids in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(8):839-845.
76. Sharma S, Sethi GS, Naura AS. Curcumin ameliorates ovalbumin-induced atopic dermatitis and blocks the progression of atopic march in mice. *Inflammation.* 2020;43(1):358-369.
77. Barbalho SM, de Sousa Gonzaga HF, de Souza GA, de Alvares Goulart R, de Sousa Gonzaga ML, de Alvarez Rezende B. Dermatological effects of Curcuma species: a systematic review. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(5):825-833.
78. Lee HK, Park SB, Chang SY, Jung SJ. Antipruritic effect of curcumin on histamine-induced itching in mice. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22(5):547-554.
79. Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, Sreedhar R, Giridharan VV, Watanabe K. Molecular targets of quercetin with anti-inflammatory properties in atopic dermatitis. *Drug Discov Today.* 2016;21(4):632-9.
80. Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, Turkecul K, Erdogan S. Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33(2):69-79.
81. Hou DD, Zhang W, Gao YL i sur. Anti-inflammatory effects of quercetin in a mouse model of MC903-induced atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105676.
82. Maramaldi G, Togni S, Pagin I i sur. Soothing and anti-itch effect of quercetin phytosome in human subjects: a single-blind study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:55-62.
83. Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(6):660-5.
84. Angelova-Fischer I, Rippke F, Richter D i sur. Stand-alone emollient treatment reduces flares after discontinuation of topical steroid treatment in atopic dermatitis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled, left-right comparison study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(5):517-523.
85. Tang L, Gao J, Li X, Cao X, Zhou B. Molecular mechanisms of luteolin against atopic dermatitis based on network pharmacology and in vivo experimental validation. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:4205-4221.

86. Jeon IH, Kim HS, Kang HJ i sur. Anti-inflammatory and antipruritic effects of luteolin from *Perilla* (*P. frutescens* L.) leaves. *Molecules*. 2014;19(6):6941-51.
87. Lee W, Jeong Y, Park JH i sur. Water-soluble extract from *Actinidia arguta* (Siebold & Zucc.) Planch. ex Miq. and *Perilla frutescens* (L.) Britton, ACTPER, ameliorates a dry skin-induced itch in a mice model and promotes filaggrin expression by activating the AhR signaling in HaCaT cells. *Nutrients*. 2019;11(6):1366.
88. Farmer WS, Marathe KS. Atopic dermatitis: Managing the itch. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:161-177.
89. Liu B, Jordt SE. Cooling the itch via TRPM8. *J Invest Dermatol*. 2018;138(6):1254-1256.
90. Tey HL, Tay EY, Tan WD. Safety and antipruritic efficacy of a menthol-containing moisturizing cream. *Skinmed*. 2017;15(6):437-439.
91. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(10):1673-82.
92. Rolfe HM. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13(4):324-8.9
93. Otte N, Borelli C, Korting HC. Nicotinamide - biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. *Int J Cosmet Sci*. 2005;27(5):255-61.
94. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):137-144.
95. Zhu JR, Wang J, Wang SS. A single-center, randomized, controlled study on the efficacy of niacinamide-containing body emollients combined with cleansing gel in the treatment of mild atopic dermatitis. *Skin Res Technol*. 2023;29(9):e13475.
96. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):311-5.
97. Yu Z, Deng T, Wang P, Sun T, Xu Y. Ameliorative effects of total coumarins from the fructus of *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in rats. *Phytother Res*. 2021;35(6):3310-3324.
98. Kordulewska NK, Topa J, Stryński R, Jarmołowska B. Osthole inhibits expression of genes associated with Toll-like receptor 2 signaling pathway in an organotypic 3D skin model of human epidermis with atopic dermatitis. *Cells*. 2021;11(1):88.
99. Sun XY, Sun LL, Qi H i sur. Antipruritic effect of natural coumarin osthole through selective inhibition of thermosensitive TRPV3 channel in the skin. *Mol Pharmacol*. 2018;94(4):1164-1173.
100. Luo C, Zou L, Sun H i sur. A review of the anti-inflammatory effects of rosmarinic acid on inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2020;11:153.
101. Lee J, Jung E, Koh J, Kim YS, Park D. Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2008;35(12):768-71.
102. Ding Y, Ma T, Zhang Y, Zhao C, Wang C, Wang Z. Rosmarinic acid ameliorates skin inflammation and pruritus in allergic contact dermatitis by inhibiting mast cell-mediated MRGPRX2/PLC γ 1 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023;117:110003.

103. Wang W, Wang H, Zhao Z, Huang X, Xiong H, Mei Z. Thymol activates TRPM8-mediated Ca²⁺ influx for its antipruritic effects and alleviates inflammatory response in Imiquimod-induced mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020;407:115247.
104. Li Y, Yu H, Jin Y, Li M, Qu C. Verbascoside alleviates atopic dermatitis-like symptoms in mice via its potent anti-inflammatory effect. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(4):220-230.
105. Sun X, Qi H, Wu H, Qu Y, Wang K. Anti-pruritic and anti-inflammatory effects of natural verbascoside through selective inhibition of temperature-sensitive Ca²⁺-permeable TRPV3 channel. *J Dermatol Sci.* 2020;97(3):229-231.
106. Tsai YC, Chang HH, Chou SC i sur. Evaluation of the anti-atopic dermatitis effects of α -boswellic acid on Tnf- α /Ifn- γ -stimulated HaCat cells and DNCB-induced BALB/c mice. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9863.
107. Togni S, Maramaldi G, Di Pierro F, Biondi M. A cosmeceutical formulation based on boswellic acids for the treatment of erythematous eczema and psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:321-7.

POPIS SKRAĆENICA

AD	atopijski dermatitis
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
IgE	imunoglobulin E
HMC 1	human mast cell line-1
NF-κB	nuclear factor kappa B
STAT1	signal transducer and activator of transcription 1
MAPK	mitogen-activated protein kinase
TNF-α	tumour necrosis factor alpha
IFN-γ	Interferon-gamma
TRPA1	transient receptor potential ankyrin 1
TRPV1	transient receptor potential vanilloid 1
TRPV3	transient receptor potential vanilloid 3
TRPV4	transient receptor potential vanilloid 4
TRPM8	transient receptor potential melastatin 8
MRGPRA3	mas-related G protein-coupled receptor member A3
EASI	eczema area and severity indeks
HMGB1	high mobility group box 1
RAGE	receptor for advanced glycation end products