

# Topikalni pripravci za ublažavanje dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova

---

Hrastinski, Mirjana

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:931549>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirjana Hrastinski

TOPIKALNI PRIPRAVCI ZA UBLAŽAVANJE  
DERMATOLOŠKIH NUSPOJAVA ANTITUMORSKIH  
LIJEKOVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 27. rujna 2022. godine u Kliničkoj bolnici Dubrava pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
3. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

Rad ima 138 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

*Najljepša hvala mom mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na utrošenom vremenu i korisnim stručnim savjetima tijekom izrade ovo specijalističkog rada, a prije svega na ljubaznosti i strpljivosti.*

*Zahvaljujem i svojoj obitelji na razumijevanju i svakoj riječi podrške koju su mi uputili.*

*Hvala svima koji su vjerovali u mene.*

# SAŽETAK

## Cilj istraživanja

Specijalistički rad detaljno opisuje topikalne pripravke koji se koriste u prevenciji i liječenju dermatoloških nuspojava povezanih s primjenom konvencionalne i biološke terapije kod onkoloških pacijenata. U radu su opisane glavne karakteristike najučestalijih dermatoloških nuspojava, njihova klinička slika, incidencija te mogući mehanizmi nastanka. Također su opisani topikalni pripravci i fizikalne metode te opće potporne mjere koji su obuhvaćeni literaturom prevencije i liječenja dermatoloških nuspojava. Nuspojave obuhvaćene radom odnose se na sindrom šaka-stopalo, papulopustularni osip, promjene na noktima, pruritus, kserozu, promjene u rastu dlake, fotoosjetljivost, oralni mukozitis, pigmentacijske promjene, lihenoidni dermatitis, Raynaudov fenomen, flagelatni dermatitis i ekstravazacijske ozljede. Spomenuti su i teški oblici kožnih reakcija koji zahtijevaju hitnu hospitalizaciju.

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavnim pregledom dostupnih topikalnih pripravaka i fizikalnih metoda za ublažavanje dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova potaknuti izradu smjernica za njihovo liječenje te osvijestiti pacijente i zdravstvene djelatnike o mogućnostima i važnosti njege kože prije, tijekom i nakon procesa liječenja.

## Materijal i metode

Materijal za izradu ovog specijalističkog rada sastoji se od relevantnih stručnih i znanstvenih članaka koji obrađuju problematiku dermatoloških nuspojava povezanih s primjenom antitumorske terapije i topikalne pripravke koji se koriste za njihovo ublažavanje. Osim stručnih članaka korišteni su i podaci službenih web-stranica relevantnih za temu rada.

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

Literatura je pretraživana putem baza podataka PubMed, Google Scholar i Cochrane Library korištenjem sljedećih ključnih riječi: *anticancer agents, cutaneous adverse reactions, management, targeted therapies, topical preparations, vehicles*.

## Rezultati

Unatoč brojnim studijama koje se bave problematikom dermatoloških nuspojava nastalih uslijed primjene antitumorskih lijekova, još uvijek za većinu njih nisu razvijene jasne smjernice i protokoli liječenja. Nedostatak kliničkih studija najčešće je premali broj ispitanika i prekratko vrijeme njihova provođenja. Pacijenti često ne prijavljuju dermatološke nuspojave, osobito kada se javljaju izvan bolničkih uvjeta, te ih ne povezuju s terapijom.

Kod onkoloških pacijenata topikalni oblici liječenja imaju prednost pred sistemskom terapijom zbog politerapije. Većina topikalnih lijekova koji su u receptnom režimu koristi se *off-label*, tj. izvan odobrene indikacije, temeljem iskustva kliničara i brojnih studija u liječenju dermatoloških nuspojava, kao što su topikalni kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina, analozi vitamina D i retinoidi. Brojni kozmetički i medicinski proizvodi, primjerice ovlaživači, keratolitici, fotozaštitna i antimikrobna sredstva, široko su dostupni pacijentima u slobodnoj prodaji uz preporuku prethodnog savjetovanja s ljekarnikom ili drugim zdravstvenim djelatnikom koji ga izdaje, u svrhu njihove racionalne i odgovorne primjene.

Nanotehnologija je omogućila razvoj suvremenih podloga i formulacija poboljšanih svojstava, prije svega biorasploživosti, koje su prihvatljivije pacijentu i olakšavaju mu primjenu, što u konačnici dovodi do terapijskog cilja.

Iako su mogućnosti prevencije i liječenja dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova doista raznolike, još uvijek je zabilježena njihova relativno visoka incidencija.

## Zaključak

Pravilnim odabirom topikalnog pripravka čiji je sastav prikladan oboljelom području kože uz uvažavanje afiniteta pacijenta moguće je utjecati na pojavnost i tijek brojnih dermatoloških nuspojava bez potrebe za prekidom ili prilagodbom osnovnih terapijskih postupaka.

S obzirom na konstantni porast broja onkoloških pacijenata, a time i primjene biološke terapije koja je praćena većom incidencijom dermatoloških nuspojava, potrebno je na temelju što većeg broja provedenih studija razviti opće smjernice za njihovu prevenciju i liječenje.

# SUMMARY

## Objectives

This expert thesis describes in detail the topical formulations used for prevention and treatment of dermatological side effects associated with the application of conventional and biological treatment with oncology patients. The paper describes the main characteristics of the most frequent dermatological side effects, their clinical picture, incidence and possible mechanisms of occurrence. The topical formulations and physical methods, as well as general support measures are also described, which are encompassed with the literature for prevention and treatment of dermatological side effects. The side effects included in this paper refer to the hand-foot syndrome, papulopustular rash, changes on the fingernails, pruritus, xerosis, changes in hair growth, photosensitivity, oral mucositis, altered pigmentation, lichenoid dermatitis, Raynaud's phenomenon, flagellate dermatitis, and extravasation injuries. Severe forms of skin reactions which require urgent hospitalization are also mentioned.

The goal of this expert thesis is to, by systematic overview of available topical formulations and physical methods for relieving dermatological side effects of anticancer medications, encourage the development of guidelines for their treatment and to make patients and healthcare workers aware of the possibilities and importance of skin care prior to, during, and after the treatment process.

## Material and methods

The material for drafting this expert thesis is comprised of relevant expert and scientific articles which address the issue of dermatological side effects associated with the application of anticancer therapy and topical formulations which are used for their alleviation. Besides expert articles the data from official websites relevant for the topic of the paper were used.

Literature was searched pursuant to the research topic, research subject, authors, and journal.

When studying relevant articles, the most important results, discussions, and conclusions were extracted. Based on the studied articles, own considerations of the studied problematic were derived which are an integral part of the discussion of this expert thesis.

Literature was searched through PubMed, Google Scholar, and Cochrane Library databases, by using the following keywords: *anticancer agents, cutaneous adverse reactions, management, targeted therapies, topical preparations, vehicles.*

## Results

Despite numerous studies dealing with the issue of dermatological side effects caused by the application of anticancer medications, for most of them clear treatment guidelines and protocols have not yet been developed. The flaws of clinical studies are most often too few respondents and too short time of their conduction. The patients often don't report dermatological side effects, especially when they occur outside of hospital settings, and they don't link them with the treatment.

In oncology patients, topical forms of treatment have an advantage to systemic therapy due to polytherapy. Most of topical medication which are in the prescription regime are used *off-label*, i.e. beyond the approved indication, based on the experience of clinicians and numerous studies in treating dermatological side effects, such as topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, vitamin D analogues, and retinoids.

Numerous cosmetic and medical products, for example moisturizers, keratolytics, photoprotective and antimicrobial agents are widely available to patients in free sale with the recommendation of previous consultation with a pharmacist or other healthcare professional who issues it, for the purpose of their rational and responsible application.

Nanotechnology has enabled the development of modern foundations and formulations with improved properties, primarily bioavailability, which are more acceptable to the patient and facilitate him the application, which ultimately leads to the therapeutic goal.

Although the possibilities of prevention and treatment of dermatological side effects of anticancer medications are truly diverse, their relatively high incidence is still recorded.

## Conclusion

By choosing the right topical formulations whose composition is suitable for the affected area of skin with respect to the affinity of the patient it is possible to influence the incidence and course of numerous dermatological side effects without the need to interrupt or adjust basic therapeutic procedures.

Given the constant increase in the number of oncology patients, and thus the application of biological therapy accompanied by a higher incidence of dermatological side effects, it is necessary to develop general guidelines for their prevention and treatment based on as many studies as possible.



# SADRŽAJ

1.	<b>UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
2.	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	5
3.	<b>MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	6
3.1.	DERMATOLOŠKE NUSPOJAVE KAO POKAZATELJ USPJEŠNE TERAPIJE .....	6
3.2.	KARAKTERISTIKE TOPIKALNE PRIMJENE LIJEKOVA .....	9
3.3.	SLOŽENE PODLOGE ZA DERMALNU PRIMJENU .....	10
3.3.1.	Složene podloge koje ne sadrže vodu (bezvodne podloge).....	10
3.3.2.	Složene podloge koje sadrže vodu.....	11
3.4.	LIPIDNI NANOSUSTAVI ZA POBOLJŠANU ISPORUKU AKTIVNIH TVARI .....	13
3.4.1.	Lipidni nanovezikularni sustavi .....	13
3.4.2.	Čvrste lipidne nanočestice i nanostrukturirani lipidni nosači .....	14
3.4.3.	Mikroemulzije i nanoemulzije.....	15
3.5.	EGFR INHIBITORI .....	17
3.6.	SINDROM ŠAKA-STOPALO .....	19
3.6.1.	Klinička slika .....	19
3.6.2.	Stupnjevanje HFS.....	20
3.6.3.	Razvoj HFS i oporavak .....	21
3.6.4.	Antitumorski lijekovi koji uzrokuju HFS.....	21
3.6.5.	Patogeneza i genetska predispozicija .....	21
3.6.6.	Upravljanje simptomima HFS .....	22
3.6.6.1.	Topikalni pripravci .....	23
3.6.7.	Preventivne mjere.....	28
3.7.	PAPULOPUSTULARNI (AKNEIFORMNI) OSIP.....	31
3.7.1.	Upravljanje simptomima papulopustularnog osipa .....	32
3.7.2.	Najčešće korištena topikalna terapija .....	33
3.7.3.	Ostala topikalna terapija u liječenju akneiformnog osipa .....	34
3.7.4.	Opće mjere njege kože za ublažavanje papulopustularnog osipa .....	38
3.8.	PROMJENE NA NOKTIMA.....	40
3.8.1.	Promjene na noktima uzrokovane citotoksičnim antitumorskim lijekovima.....	40
3.8.1.1.	Promjene pigmentacije.....	40
3.8.1.2.	Oštećenje matriksa nokta.....	41
3.8.1.3.	Smanjeni rast i debljina noktiju .....	42
3.8.1.4.	Oniholiza .....	42
3.8.1.5.	Periungualne lezije.....	42
3.8.2.	Promjene na noktima uzrokovane ciljanom antitumorskom terapijom .....	43
3.8.2.1.	Toksični učinci na nokatnoj ploči i ležištu.....	43
3.8.2.2.	Toksični učinci na periungualnom tkivu .....	43
3.8.3.	Upravljanje toksičnim promjenama na noktima .....	44

3.8.3.1.	Prevenција i liječenje promjena nokatne ploče .....	45
3.8.3.2.	Prevenција i liječenje oniholize nokta .....	46
3.8.3.3.	Prevenција i liječenje periungualnih lezija.....	47
3.9.	PRURITUS .....	49
3.9.1.	Liječenje topikalnim pripravcima .....	49
3.9.2.	Dodatne preporuke za upravljanje pruritusom.....	53
3.9.3.	Novi antipruritički spojevi za topikalnu primjenu .....	53
3.10.	KSEROZA .....	55
3.10.1.	Prevenција i liječenje kseroze .....	55
3.11.	PROMJENE U RASTU DLAKE .....	57
3.11.1.	Kemoterapijom inducirana alopecija .....	57
3.11.2.	Topikalni minoksidil .....	59
3.11.3.	Potencijalne mogućnosti liječenja kemoterapijom inducirane alopecije.....	61
3.11.4.	Fizikalne metode u prevenciji i liječenju kemoterapijom inducirane alopecije .....	63
3.11.4.1.	Hlađenje vlasišta primjenom rashladnih kapa .....	64
3.11.4.2.	Moderni uređaji za hlađenje vlasišta .....	65
3.11.4.3.	Klinički dokazi o učinkovitosti hlađenja vlasišta kod onkoloških pacijenata .....	65
3.12.	FOTOOSJETLJIVOST .....	69
3.12.1.	Upravljanje fotosenzitivnim reakcijama .....	70
3.13.	ORALNI MUKOZITIS .....	71
3.13.1.	Prevenција i liječenje .....	72
3.14.	PIGMENTACIJSKE PROMJENE.....	75
3.14.1.	Hiperpigmentacija.....	75
3.14.1.1.	Topikalna terapija za liječenje hiperpigmentacije .....	76
3.14.2.	Hipopigmentacija .....	81
3.14.3.	Depigmentacija nalik vitiligu .....	82
3.14.3.1.	Topikalni pripravci za liječenje vitiliga.....	84
3.15.	LIHENOIDNI DERMATITIS.....	88
3.16.	RAYNAUDOV FENOMEN UZROKOVAN BLEOMICINOM.....	89
3.17.	FLAGELATNI DERMATITIS .....	90
3.18.	EKSTRAVAZACIJSKE OZLJEDE .....	91
3.19.	TEŠKI OBLICI KOŽNIH REAKCIJA.....	92
3.20.	OVLAŽIVAČI I PROIZVODI ZA ZAŠTITU KOŽNE BARIJERE .....	93
3.20.1.	Sastav suvremenog ovlaživača .....	93
3.20.2.	Ostale karakteristike ovlaživača .....	95
3.21.	TOPIKALNA EMULZIJA S TROLAMINOM.....	98
3.22.	KERATOLITICI.....	99
3.23.	TOPIKALNI KORTIKOSTEROIDI .....	101
3.24.	TOPIKALNI INHIBITORI KALCINEURINA .....	105
3.25.	TOPIKALNI ANALOZI VITAMINA D (KALCIPOTRIOL) .....	107

3.26.	TOPIKALNI RETINOIDI .....	109
3.26.1.	Formulacije retinoida za ciljanu topikalnu primjenu.....	111
3.26.2.	Razlika između retinoida u kozmetičkim proizvodima i onih koji se izdaju na recept	112
3.27.	TERMALNA VODA .....	114
4.	<b>RASPRAVA</b> .....	116
5.	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	119
6.	<b>LITERATURA</b> .....	120
7.	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	138

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Maligne bolesti predstavljaju jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema u suvremenom svijetu te ogroman izazov za znanstvenike koji su uključeni u razvoj i implementaciju novih antitumorskih terapija. Broj onkoloških bolesnika, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj, u stalnom je porastu. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organization*, WHO) predviđa porast broja novooboljelih na globalnoj razini s 18 milijuna u 2018. g. na 29,5 milijuna godišnje u 2040. g., a porast broja umrlih s 9,5 na 16,4 milijuna godišnje ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020\\_12\\_141\\_2728.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_12_141_2728.html)). S obzirom na činjenicu da su maligne bolesti vodeći uzrok smrtnosti kod osoba mlađih od 65 g. , neupitno je što opsežnije ulaganje u razvoj novih onkoloških terapija kako bi se smanjio postojeći trend umiranja i poboljšala kvaliteta života radno aktivnih pacijenata.

Nastanak tumorskih stanica uzrokovan je destabilizacijom staničnog genoma, čime one gube kontrolu nad staničnim ciklusom i ponašaju se autonomno. Tumorski procesi uglavnom su potaknuti oštećenjem ili mutacijom protoonkogeno koji kodiraju proteine uključene u indukciju stanične proliferacije i diferencijacije te tumor supresorskih gena za kodiranje proteina koji proizvode inhibitorne signale rasta stanica i/ili stimuliraju apoptozu (Trepotec, 2012.; <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:869248> ).

Antitumorski lijekovi se prema mehanizmu djelovanja mogu podijeliti u dvije velike skupine: konvencionalni citotoksični lijekovi koji su u primjeni od 1940-ih godina prošlog stoljeća te ciljani lijekovi (monoklonska protutijela, inhibitori tirozin-kinaze, imunomodulatori te hormonski aktivni lijekovi) čiji je razvoj započeo 1990-ih godina prošlog stoljeća (Radić i sur., 2015.).

Unatoč brojnim zabilježenim nuspojavama konvencionalna citotoksična terapija još uvijek igra značajnu ulogu u liječenju malignih bolesti. Njezino djelovanje se primarno temelji na inhibiciji stanične diobe, tj. sintezi i funkciji molekule DNA. Prate je brojne nuspojave, posebice u organskim sustavima koji također imaju svojstvo brze stanične proliferacije i visoku stopu stanične diobe, kao što su hematopoetski, gastrointestinalni sustav i koža. Ovisni su o dozi i vrsti lijeka, vremenu infuzije te u većini slučajeva reverzibilni sa završetkom ciklusa kemoterapije. Ovoj skupini pripadaju antimetaboliti, alkilirajući agensi, inhibitori topoizomerase, antraciklini, bleomicin i mikrotubularni agensi (Cury-Martins i sur., 2020.).

Razvojem ciljanih antitumorskih lijekova tijekom zadnja tri desetljeća započinje nova era onkološke terapije koja pruža nadu oboljelima te lakše podnošenje liječenja bez klasičnih nuspojava

vezanih uz tradicionalne citostatike. S potpuno novim i kompleksnijim mehanizmima djelovanja pojavio se i čitav opseg novih, prvenstveno dermatoloških, nuspojava koje nisu u potpunosti razjašnjenje te im se često ne pridaje dovoljno pozornosti. Iako je većina tih nuspojava po težini klasificirana u početna dva stupnja te ne predstavljaju po život opasna stanja, njihova kroničnost, prisutnost na kozmetički osjetljivim područjima te povezanost sa simptomima pruritusa ili boli, rezultiraju potrebom za preventivnom ili reaktivnom terapijom. Primjena citotoksične kemoterapije je rezultirala toksičnim učincima kod 18-72 % pacijenata, ciljane terapije kod 75-90 % te imunoterapije kod  $\geq 30$  % pacijenata (Lacouture i sur., 2021.).

U opservacijskoj studiji provedenoj u periodu od dvije godine na ukupno 1000 onkoloških pacijenata koji su primali kemoterapiju, kod nešto više od jedne trećine pacijenata zabilježeno je ukupno 14 različitih dermatoloških nuspojava. Od ukupnog broja pacijenata koji su razvili dermatološke nuspojave, kod 78,6 % njih zabilježen je anageni efluvij, i to najčešće pri primjeni alkilirajućih lijekova, citotoksičnih lijekova i taksana u različitim kombinacijama. Također je nađeno da je bleomicin najvjerojatniji uzročnik flagelatne dermatoze. Alkilirajući agensi i antimetaboliti najčešće se povezuju sa kserozom, tromboflebitisom, generaliziranim pruritusom, ekstravazacijskim reakcijama i papulopustularnim osipom. Sindrom šaka–stopalo se najčešće javljao pri primjeni taksana, potom antagonista receptora za epidermalni faktor rasta (sunitinib) i antimetabolita. Melanonihija, bulozni fotodermatitis i prurigo nodularis najčešće su zapaženi kod primjene alkilirajućih agenasa u različitim kombinacijama. Eksfolijacija i ihtioza uzrokovani su metotreksatom, a Sweet sindrom tirozin kinaznim inhibitorom imatinibom (Biswal i Mehta, 2018.).

Navedene dermatološke reakcije javljaju se u različitim stupnjevima učestalosti i ozbiljnosti unutar pojedine skupine kemoterapijskih lijekova što može rezultirati značajnim morbiditetom te posljedično dovesti do prekida terapije i narušavanja procesa liječenja. Kreću se u rasponu od uobičajenih, nespecifičnih egzantematoznih erupcija do rijetkih, ali prepoznatljivih kožnih lezija koje se često prepoznaju prijelazom lijekova iz kliničkih ispitivanja u širu onkološku primjenu (Payne i sur., 2006.).

Kod onkoloških pacijenata najjače je zahvaćena emocionalna komponenta jer zbog vidljivih simptoma i bolova gube vlastitu privatnost te više nisu u mogućnosti „sakriti“ svoju dijagnozu. Njihova kvaliteta života u znatnoj je mjeri narušena.

WHO definira kvalitetu života (engl. *quality of life*, QoL) kao percepciju pojedinaca o njihovu životnu položaju u kontekstu kulturoloških i vrijednosnih sustava u kojima žive te u odnosu na njihove ciljeve, očekivanja, standarde i interese. QoL je multidimenzionalna, a u medicini koncept kvalitete života povezane sa zdravljem (engl. *health-related quality of life*, HRQoL) postaje sve važniji u procjeni fizičke, psihološke i socijalne zdravstvene domene (Zamel i sur., 2021.).

Koža je najvidljiviji organ koji u velikoj mjeri određuje izgled pojedinca s opsežnom funkcijom u društvenoj i spolnoj komunikaciji. Posljedično, poremećaji kože pridonose negativnom utjecaju na ljudska bića, kako u pogledu prihvaćanja vlastite slike, tako i u pogledu kvalitete života, čime se objašnjava povećani interes za dermatološke poremećaje povezane s antitumorskim liječenjem.

Slika vlastitog tijela prepoznata je kao kritični psihosocijalni problem kod onkoloških pacijenata. Rak i njegovo liječenje mogu dovesti do promjena u izgledu kože, noktiju, lica i kose što doprinosi izmijenjenoj slici tijela te stvara osjećaj odbačenosti i stigmatizacije. Rezultati dobiveni opsežnim istraživanjem američkog instituta za onkologiju govore da oko 70 % bolesnika tijekom liječenja nije dobilo adekvatnu socijalnu i emocionalnu podršku. Među njima, 55 % nije znalo da postoji takav oblik podrške, kako do nje doći te nikad nisu dobili preporuku za istu, što ukazuje na manjak usredotočenosti na psihičko zdravlje pacijenata koje nije ništa manje vrijedno od fizičkog (Jurić i sur., 2016.).

Napredno poznavanje nuspojava te proaktivno upravljanje njima doveli su do smanjenja pojave anksioznosti, povećane adherencije prema liječenju te poboljšanja kvalitete života pacijenata (Silva i sur., 2020.).

Pravilan pristup u tretiranju dermatoloških nuspojava nužan je kako bi se antitumorsko liječenje provodilo prema planu i minimalno stresno za pacijenta. Naglasak se stavlja na savjetovanje pacijenata i njihove bliže okoline prije započinjanja liječenja kako bi se smanjila psihološka trauma zbog kozmetički neprihvatljivog izgleda izazvanog lijekovima. Suradnja onkologa i dermatologa također je važna zbog donošenja najbolje odluke za pacijenta iz dviju različitih perspektiva, kao i provođenje preventivnih mjera.

Unatoč tome što su provedene brojne studije koje se bave ovom problematikom, za većinu navedenih nuspojava još uvijek ne postoje jasni algoritmi koji opisuju postupke njihova liječenja.

Komercijalno su dostupni brojni medicinski i kozmetički proizvodi koji imaju potencijal u prevenciji i liječenju dermatoloških nuspojava. Velik broj lijekova koristi se *off-label* u različitim dermatozama. Razvijene su brojne nove formulacije s inovativnim „nosačima“ u svrhu poboljšanja

fizikalno-kemijskih svojstava kao što su nedostatak prijanjanja, brzina prodiranja, ili različiti farmakološki oblici ovisno o mjestu primjene, čime se poboljšava suradljivost pacijenta koja je ključna za optimalan terapijski ishod. Kontinuirano se razvijaju i testiraju topikalni agensi za ciljanu primjenu. Napredak u nanotehnologiji doveo je do mogućnosti poboljšanja učinkovitosti topikalnih agenasa ciljanjem željenih struktura kože, poboljšanja prijanjanja farmaceutskih oblika i obima penetracije lijekova te minimiziranja nuspojava (Barnes i sur., 2021.).

U prvom dijelu specijalističkog rada ukratko su opisane najučestalije dermatološke nuspojave te metode prevencije i liječenja s naglaskom na topikalnim pripravcima, dok se u drugom dijelu rada detaljnije opisuju karakteristike izdvojenih skupina topikalnih pripravaka koji se učestalo primjenjuju kod različitih prethodno navedenih dermatoloških nuspojava. U radu će biti navedeni trenutno dostupni topikalni pripravci, kao i dio onih koji su u različitim fazama prekliničkih istraživanja.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavno opisati dermalne pripravke namijenjene upravljanju simptomima dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova.

Hipoteza 1: Sastav i tehnološki oblik dermalnog pripravka značajno utječe na kliničke ishode ublažavanja dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova.

Hipoteza 2: Pravilnim izborom dermalnih pripravaka i savjetovanjem pacijenata moguće je upravljati simptomima dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova.

Detaljnim pregledom dermalnih pripravaka odobrenih za primjenu kao topikalni lijekovi, medicinski ili kozmetički proizvodi unaprijedit će se mogućnosti upravljanja simptomima dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova, potaknuti na izradu smjernica za prevenciju i liječenje istih te osvijestiti pacijente i zdravstvene djelatnike o mogućnostima i važnosti njege kože prije, tijekom i nakon procesa liječenja.



### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O

#### TEMI

#### 3.1. DERMATOLOŠKE NUSPOJAVE KAO POKAZATELJ USPJEŠNE TERAPIJE

Odnos između ishoda liječenja i dermatološke toksičnosti inducirane antitumorskim lijekovima privukao je pažnju tijekom protekla dva desetljeća.

Povezanost između učinkovitosti inhibitora receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) i težine osipa prvi je puta zabilježena 2003. g. u četiri studije faze II uključujući pacijente s kolorektalnim karcinomom, karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata te karcinomom gušterače koji su bili na terapiji cetuksimabom. U sve četiri studije pacijenti koji su razvili osip imali su bolje preživljavanje od onih koji ga nisu razvili, dok su oni s najintenzivnijim osipom imali najbolji terapijski odgovor i preživljavanje (Saltz, 2003.; Ledić Drvar i sur., 2015.).

Od tada se povezanost između pojave ili težine osipa i stope preživljavanja nakon liječenja EGFR inhibitorima sve više analizira u velikom broju kliničkih studija.

Multikinazni inhibitori često dovode do razvoja bolne erupcije na šakama i stopalima poznate pod nazivom kožna reakcija na šakama i stopalima (engl. *hand foot skin reaction*, HFSR) za koju je također dokazana povezanost s preživljavanjem. Jedno je istraživanje utvrdilo da su pacijenti s hepatocelularnim karcinomom na terapiji sorafenibom, pri čemu su razvili HFSR ili osip, imali značajno bolju kontrolu tumora u usporedbi s onima koji nisu razvili dermatološke nuspojave. Uz to, noviji sustavni pregled i metaanaliza 12 kohortnih studija na pacijentima s hepatocelularnim karcinomom koji su liječeni sorafenibom izvijestili su kako je razvoj HFSR bio značajno povezan sa smanjenim rizikom od smrti.

Iako većina studija opisuje osip kao kožnu toksičnost koja je značajno povezana s povećanim preživljavanjem pacijenata na terapiji kinaznim inhibitorima, postoje izvještaji i o ostalim nuspojavama na koži i sluznicama koji su povezani s kliničkim ishodom: kseroza kod pacijenata na terapiji cetuksimabom i panitimumabom, leukocitoklastični vaskulitis, pruritus i paronihija kod pacijenata na terapiji erlotinibom, sindrom šaka-stopalo kod primjene lapatiniba i sorafeniba te stomatitis kod primjene everolimusa.

Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka novija su skupina antitumorskih lijekova koji su tijekom posljednjih desetak godina doveli do glavnih terapijskih napredaka. Molekule imunoloških kontrolnih točaka kao citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA4) i ligand 1 programirane stanične smrti (PD-1) /

receptor 1 programirane smrti (PD-L1), vežu se za specifičnu molekulu na tumorskoj stanici te time tumor sprečava djelovanje T limfocita u smjeru uništenja tumorske stanice. Blokodom navedenih točaka imunoterapijom onemogućuje se takvo djelovanje tumora (protein kontrolne točke je već zauzet) pa imunološki sustav ostaje adekvatno aktiviran. Iz razloga što inhibitori imunoloških kontrolnih točaka uzrokuju aktivaciju T stanica, mogu se pojaviti autoimuno posredovane nuspojave (engl. *immune-related adverse events*, irAEs,) s kožnim nuspojavama (većinom osip i pruritus) koje predstavljaju najčešći tip. Smatra se da opseg imunološke aktivacije i tumorskog odgovora koreliraju s vjerojatnošću imunološki posredovane toksičnosti. Nekoliko je studija pokazalo povezanost između irAEs i kliničkih benefita. U prvoj studiji koja sugerira ovu povezanost je razvoj depigmentacije kose i dlaka kod pacijenata s metastatskim melanomom liječenih CTLA4 inhibitorom korelirao s dugotrajnim kliničkim odgovorom. Nakon toga, 2015. g. sustavni pregled i metaanaliza svih studija o imunoterapiji melanoma i autoimunoj toksičnosti, sugerirali su da je razvoj vitiliga kod pacijenata s 3. ili 4. stadijem melanoma koji primaju imunoterapiju bio jasniji pokazatelj veće stope preživljavanja. Takvi su pacijenti imali znatno manji rizik od progresije bolesti i smrti u odnosu na one koji nisu razvili vitiligo. Od tada je nekoliko retrospektivnih studija izvjestilo o kožnim irAEs kao predikativnim pokazateljima uspješnosti terapije (Wen i sur., 2017.).

Citotoksična kemoterapija obuhvaća široku skupinu često korištenih antitumorskih lijekova koji djeluju većinom sprječavanjem dijeljenja i rasta tumorskih stanica. Alopecija je kao druga česta nuspojava povezana s liječenjem citotoksičnim lijekovima predložena kao potencijalni biomarker odgovora na kemoterapiju jer reflektira uspješnost ciljanja sličnih brzo rastućih stanica (stanice folikula kose). Zanimljivo, iako postoji veza između oštećenja korijena vlasišta i njegove primjene kao mjere toksičnosti povezane s citotoksičnom kemoterapijom što je predloženo još 1960. g. od strane Crounse i suradnika, ta je hipoteza direktno istražena tek 2005. g. retrospektivnom serijom slučajeva. Nalazi sugeriraju da kod pacijenata s Hodgkinovim limfomom koji su liječeni doksorubicinom odsutnost alopecije može predstavljati slabiji odgovor na liječenje. Alopecija je zapravo bila povezana sa značajno višim stopama kliničke remisije koja je postignuta kod 79 % pacijenata s alopecijom naspram 31 % onih bez alopecije (Elis i sur., 2005.).

U pregledu literature također je identificirana značajna povezanost između preživljavanja i promjena na noktima koje su često izazvane primjenom taksana. Razvoj promjena noktiju uključujući promjenu boje u tamniju, oniholizu, subungvalnu hiperkeratozu i aseptički subungvalni apsces, pokazao

se kao neovisni povoljan prognostički čimbenik ukupnog preživljavanja te je bio povezan sa značajno duljim preživljavanjem bez progresije bolesti u usporedbi s pacijentima bez promjena na noktima.

Također valja spomenuti i studije koje opisuju bolje preživljavanje kod pacijenata koji su razvili sindrom šaka-stopalo (engl. *hand-foot syndrome*, HFS) pri primjeni citotoksične kemoterapije. Boers-Sonderen i suradnici su 2014. g. proveli studiju ocjenjujući povezanost između toksičnosti i učinkovitosti pegiliranog liposomskog doksorubicina (PLD) te su zaključili da je razvoj HFS bio značajno povezan s nižim rizikom progresije bolesti. Slični rezultati dobiveni su iz studije s kapecitabinom (Hofheinz i sur., 2012.; Jandu i sur., 2019.).

Budući da su toksični učinci na koži klinički vidljivi parametar, oni mogu na brz, jeftin i neinvazivan način kliničarima dati znak o uspješnosti liječenja. Dermatolozi bi u suradnji s onkolozima trebali pomno pratiti, identificirati i na vrijeme liječiti dermatološke promjene izazvane onkološkim lijekovima jer njihov razvoj može ukazivati na pozitivan odgovor na liječenje (Rzepecki i sur., 2018.).

Iako su navedene studije dale obećavajuće rezultate, potrebne su veće prospektivne studije kako bi se utvrdilo je li dermatološka toksičnost zaista pouzdan biomarker u predviđanju uspješnosti terapije (Lacouture i sur., 2021.).

### 3.2. KARAKTERISTIKE TOPIKALNE PRIMJENE LIJEKOVA

Koža je površinom najveći organ ljudskog tijela koji je zadužen za brojne funkcije kao što su zaštita tijela od vanjskog okoliša, regulacija tjelesne temperature, pohrana krvi, otkrivanje osjeta te sinteza vitamina D. Koža se sastoji od površinskog tankog epidermalnog sloja (0,1 mm) i dublje smještenog debljeg dermalnog sloja (1,5-4 mm) (Waghule i sur., 2020.). Površinski rožnati sloj (*stratum corneum*) debljine 10 – 20  $\mu\text{m}$ , predstavlja glavnu barijeru prolasku topikalno primijenjenih lijekova. Sastoji se od korneocita – specifičnih stanica koje su bitan ograničavajući čimbenik za prodiranje kroz kožu (Stefanov i Andonova, 2021.). Transcelularni, paracelularni i putem dodataka (folikuli dlaka, znojne žlijezde) tri su načina prijenosa molekula kroz *stratum corneum*. Molekule se kreću kroz slojeve kože većinom pasivnom difuzijom. Fizikalno-kemijska svojstva lijekova kao što su molekulska masa, topljivost, sposobnost stvaranja vodikovih veza te indeks hidrofilitnosti i lipofilnosti igraju dominantnu ulogu u sposobnosti prijelaza kožne barijere. Nepolarne molekule molekulske mase manje od 500 Da i  $\log P$  1-4 lako difundiraju kroz kožu (Waghule i sur., 2020.).

Topikalne formulacije uključuju aktivne tvari koje primijenjene na površinu kože djeluju ciljano na lokalne strukture kao što su keratinociti, endotelne stanice, imunološke stanice ili osjetilni živčani završeci. Svoje djelovanje postižu nakon penetracije kroz *stratum corneum*, zaštitni vanjski sloj kože (Coderre, 2018.). Promjene u propusnosti kože i njezinim barijernim svojstvima u patološkim uvjetima otežavaju izradu učinkovitog sustava za topikalnu isporuku lijekova (Singh i sur., 2016.).

Glavna prednost topikalnog liječenja je niska sistemska apsorpcija lijeka te posljedično minimalizacija nuspojava, no njegovi nedostaci (učestale aplikacije, ograničena kratkotrajna učinkovitost, neprihvatljiva organoleptička svojstva, nemogućnost primjene u svakodnevnim životnim situacijama) mogu dovesti do smanjene adherencije i upitne djelotvornosti pripravka.

Loša adherencija prema topikalnoj terapiji oduvijek je bila glavni čimbenik izostanka terapijskog učinka. Uzrok tome mogu biti brojni čimbenici kao što su propisivanje neprikladne podloge za tretirano područje ili izostavljanje pacijentovih afiniteta vezanih uz odabir formulacije. U današnje je vrijeme konkretno poznavanje formulacija lijekova bitnije nego prije zbog kontinuiranog razvoja formulacija s mnogo novih mogućnosti. Konstantne inovacije služe poboljšanju estetskih svojstava topikalnih formulacija te posljedično povećanju pacijentova zadovoljstva, adherencije i terapijskog ishoda (Mayba i Gooderham, 2018.). Uspješna formulacija za topikalnu primjenu zahtijeva pažljivu manipulaciju obrambenim barijerama i odabir prikladne podloge (Singh i sur., 2016.).

### 3.3. SLOŽENE PODLOGE ZA DERMALNU PRIMJENU

Podloge za topikalnu primjenu pored fizičkog učinka, primjerice, hlađenja ili okluzije, pozitivno utječu na barijerna svojstva rožnatog sloja. Stoga one predstavljaju jedinstvene dermalne pripravke jer bez uklopljenog lijeka također djeluju na kožu.

Pred podloge za dermalnu primjenu postavljaju se brojni zahtjevi od kojih su najvažniji: (i) fiziološka kompatibilnost, (ii) kemijska i mikrobiološka stabilnost, (iii) mogućnost vezanja vode i tekućih sirovina, (iv) kompatibilnost s farmaceuticima i kozmeceuticima, (v) primjereno oslobađanje farmaceutika ili kozmeceutika, (vi) primjerena reološka svojstva za postizanje zadovoljavajuće razmazivosti te (vii) primjerena temperatura taljenja.

Zbog brojnih zahtjeva dermalne podloge predstavljaju složene sustave izrađene od više jednostavnih sustava uz dodatak pomoćnih tvari. Njihov sastav potrebno je prilagoditi statusu i tipu kože, specifičnosti područja kože i stadiju bolesti. Sastav podloge i pripravka koji nije primjeren određenom oboljenju ili stanju kože može dovesti do pogoršanja oboljenja ili slabljenja zaštitnog sloja.

Jedan od načina podjele složenih podloga je na osnovu sadržaja vode (Goreta i Pepić, 2014.).

#### **3.3.1. Složene podloge koje ne sadrže vodu (bezvodne podloge)**

Podloge koje ne sadrže vodu najčešće se koriste za izradu zaštitnih dermalnih pripravaka i za čišćenje kože. Zbog stvaranja nepropusnog (okluzivnog) sloja nisu namijenjene za primjenu na većim površinama kože.

Hidrofobne bezvodne podloge adsorbiraju relativno malu količinu vode. Sirovine koje se koriste za njihovu izradu moguće je svrstati prema kemijskoj strukturi u gelove ugljikovodika (npr. vazelin ili parafin) i lipogelove (biljna masna ulja, prirodni i sintetski trigliceridi, voskovi).

Hidrofilne bezvodne podloge obično su smjese tekućih i čvrstih makrogola, a izrađuju se iz sirovina koje se miješaju s vodom.

V/U emulgirajuće podloge (apsorpcijske baze) odlikuju se velikom sposobnošću apsorpiranja vode, a nastaju dodatkom lipofilnih emulgatora (kolesterol, lanolinski alkoholi, sorbitanski esteri, monogliceridi i masni alkoholi) u gelove ugljikovodika i lipogelove.

U/V emulgirajuće podloge (isperive podloge) mogu vezati vodu u relativno velikom udjelu te se lako uklanjaju s površine kože. Nastaju dodatkom hidrofilnih emulgatora (polisorbati, cetostearilni esteri

i eteri masnih kiselina s makrogolima) te složenih emulgatora (primjerice, emulgirajući vosak) parafinskim ugljikovodicima i trigliceridima.

U/V i V/U emulgirajuće podloge izrađuju se kao bezvodni sustavi te su kompatibilne s većinom djelatnih tvari. Zbog sadržaja emulgatora lakše se uklanjaju s površine kože (Goreta i Pepić, 2014.).

### **3.3.2. Složene podloge koje sadrže vodu**

Dodatkom vode u V/U emulgirajuće podloge nastaju emulzije tipa V/U (apsorpcijske baze), dok dodatkom vode u U/V emulgirajuće podloge nastaju emulzije tipa U/V (isperive podloge). Isperive podloge se lakše uklanjaju s površine te je brzina oslobađanja aktivne tvari iz njih veća u usporedbi s apsorpcijskim bazama. Emulzijske podloge imaju veći potencijal za primjenu u usporedbi s bezvodnim podlogama zbog boljeg izgleda i dobrih reoloških svojstava u pogledu primjene i zadržavanja na koži, ugodnijeg subjektivnog osjećaja nakon dermalne primjene te mogućnosti bolje apsorpcije i učinka hidrofilnih i lipofilnih tvari otopljenih ili dispergiranih u hidrofilnoj ili lipofilnoj fazi pripravka.

Emulzijske podloge uravnoteženog sastava hidrofilnih i hidrofobnih emulijensa nadoknađuju lipide u površinskim slojevima kože te optimalno hidratiziraju kožu.

Prema ionskoj prirodi složenog emulgatora podloge se dijele na neionske, anionske i kationske. Tip emulzijske podloge ovisi o smještaju emulgatora u pojedine faze emulzijskog sustava, udjelima vodene ili hidrofobne faze emulzijskog sustava te dinamičkim uvjetima pri postupku emulgiranja. U svrhu mikrobiološke stabilnosti u podloge se dodaju etanol, izopropanol i propilenglikol u koncentraciji oko 20 % u vodenoj fazi podloge. Navedene tvari se ne smatraju konzervansima u užem smislu te pri navedenoj koncentraciji imaju značajan utjecaj na penetraciju djelatne tvari kroz kožu. Za mikrobiološku stabilizaciju podloga najčešće se koriste derivati parabena, sorbatna kiselina, benzoatna kiselina, benzilni alkohol, fenoksietanol i feniletil alkohol.

Pri oblikovanju podloga i pripravaka namijenjenih oštećenoj i osjetljivoj koži prednost se daje neionskim emulgatorima zbog manjeg iritacijskog potencijala.

Za oboljele površine kože koje vlaže prikladnije su hidratizirajuće podloge (hidrogelovi, emulzije tipa U/V), dok su za suha oboljenja kože prikladnije podloge okluzivnog učinka (bezvodne podloge i emulzije tipa V/U).

Hidrogelovi kao podloge za dermalnu primjenu sadrže veliki udio vode (80 – 90 %, *m/m*) zbog čega hidratiziraju kožu. Isparavanjem vode s površine kože izražen je učinak hlađenja. Hidrogelovi su prikladniji za masni tip kože i tijekom ljetnog perioda, dok su uljni gelovi prikladniji za suhi tip kože i

tijekom zimskog perioda. Iako se hidrogelovi najčešće izrađuju iz sintetskih gelirajućih tvari, mogu se izraditi i iz površinski aktivnih tvari pri čemu u podlozi nastaju strukture tekućih kristala (Goreta i Pepić, 2014.).

### **3.4. LIPIDNI NANOSUSTAVI ZA POBOLJŠANU ISPORUKU AKTIVNIH TVARI**

Strategije liječenja temeljene na konvencionalnim formulacijama su nespecifične i mogu dovesti do značajne sistemske toksičnosti. Inventivna strategija za poboljšanje prodiranja molekula kroz epidermalnu barijeru je primjena podloga funkcionaliziranih nanovezikulama i nanočesticama zbog njihove lipofilnosti koja posreduje prolazak kroz intaktni lipidni sloj.

Upotreba lipidnih nanosustava u dermalnim formulacijama pruža nekoliko prednosti: kemijsku zaštitu uklopljenih molekula lijeka, primjenu na kožu labilnih ljekovitih tvari, poboljšanje bioraspoloživosti lijekova te sposobnost boljeg otpuštanja prodiranjem i zadržavanjem u koži .

Sustavi za isporuku lijekova temeljeni na lipidima su formulacije koje sadrže otopljenu ili suspendiranu aktivnu tvar u lipidnim pomoćnim tvarima. Pokazali su se prikladnima za dermalne podloge zbog svoje biokompatibilnosti, učinkovite isporuke aktivnih sastojaka i stabilnosti. Osim toga, njihova poboljšana površina dovodi do povećanog prodiranja aktivnih sastojaka i usmjeravanja djelovanja lijekova u različite slojeve kože (Goreta i Pepić, 2014., Santos Maja i sur., 2002.).

#### **3.4.1. Lipidni nanovezikularni sustavi**

Liposomi koji su pioniri među lipidnim sustavima za isporuku lijekova, korišteni su za poboljšanje topljivosti lijeka te tradicionalno za topikalnu i transdermalnu primjenu lijekova. Oni predstavljaju prvu generaciju lipidnih nanovezikula. To su male umjetne vezikule sferičnog oblika oblikovane od kolesterola i prirodnih netoksičnih fosfolipida sa zatvorenom unutarnjom vodenom jezgrom. U primjeni od 1980. g. kada su Mezei i Gulasekham izvijestili o prvoj generaciji liposoma kao sustava za isporuku lijekova za topikalnu primjenu.

Drugu generaciju nanovezikula – transferosome, razvili su Cevc i suradnici 1992. g. Riječ je o modificiranim liposomima prosječnog promjera ispod 300 nm s rubnim aktivatorom koji ih čini gotovo osam puta fleksibilnijim od konvencionalnih liposoma. Rubni aktivatori mogu biti sorbitan esteri, natrijev kolat, polisorbati, dikalijev glicirizinat itd. Kompetitivna prednost transferosoma je njihova sposobnost istiskivanja kroz sitne rupe, pet do deset puta manje od dimenzija vezikula.

Godine 1996. Touitou je dizajnirao etosome – sljedeći korak poboljšanja sposobnosti prodiranja. Oni sadrže tekući dvosloj u svojoj strukturi zbog visoke koncentracije etanola 20–45 %. Etosomi potenciraju učinak penetracije kroz kožu te dovode do prodiranja lijeka do dubine 200 µm. Pokazuju izvrsnu sposobnost poboljšanja prodiranja lijekova kroz kožu, kako visoko lipofilnih, tako i visoko



hidrofilnih aktivnih sastojaka. U određenom broju studija je zabilježena superiornija isporuka kroz kožu etosoma u usporedbi s liposomima, transferosomima i komercijalnim formulacijama.

Korisnost različitih lipidnih vezikula potaknula je istraživače na eksperimentiranje s modifikacijama kako bi im dali specifična strukturna ili aplikacijska svojstva.

Nanovezikule koje se široko koriste za dermalnu isporuku lijekova nazivaju se niosomi prosječne veličine čestica između 50 i 200 nm. Oni se baziraju na neionskim surfaktantima i kolesterolu te se smatraju stabilnijima i jeftinijim od liposoma. Zbog male veličine vezikula smanjuje se količina uklopljenog lijeka i njihova stabilnost. Problem se može riješiti dodatkom stabilizatora kao i drugih nanovezikula koji se posljednjih godina sve više istražuju za dermalnu isporuku kao što su kubosomi, heksosomi, akvasomi, koloidosomi, sfingosomi, ufasomi, arheosomi, lipopleksi, proliposomi itd.

Kubosomi su bikontinuirane kubične tekuće kristalne faze s dva različita hidrofilna područja razdvojena lipidnim dvoslojem. Njihova priprema zahtijeva primjenu visokoenergetskih tehnika disperzije. Heksosomi su građeni od heksagonalnih tekućih kristalnih faza dispergiranih u kontinuiranom vodenom mediju. Kubosomi i heksosomi mogu inkorporirati hidrofilne, hidrofobne i amfilne lijekove, karakterizira ih povećani sadržaj uklopljenog lijeka i dobra stabilnost. Akvasomi se sastoje od tri sloja: čvrste nanokristalne jezgre, oligomerne ovojnice i sloja bioaktivne supstance adsorbirane na ovojnicu. Akvasomi imaju visok kapacitet uklapanja lijeka te mogu zaštititi krhke molekule lijeka od razgradnje. Koloidosomi se obično koriste za kapsuliranje osjetljivih bioaktivnih spojeva i predstavljaju šuplje mikrokapsule napravljene od koaguliranih čestica. Sfingosomi se sastoje od sfingolipida (sfingozin, ceramid itd.) i koncentrične su dvoslojne nanovezikule s kislim pH u unutrašnjosti. Rezultirajući vezikularni sustavi mogu biti unilamelarni, multilamelarni, oligolamelarni ili multivezikularni. Karakteriziraju ih povećana učinkovitost uklapanja lijeka i stabilnost. Ufasomi se sastoje od lipidnih dvoslojeva dobivenih od nezasićenih masnih kiselina i ionskih surfaktanata. U usporedbi s konvencionalnim liposomima stabilniji su te imaju bolju učinkovitost uklapanja lijeka, no osjetljiviji su na oksidaciju (Stefanov i Andonova, 2021.).

### **3.4.2. Čvrste lipidne nanočestice i nanostrukturirani lipidni nosači**

Čvrste lipidne nanočestice (engl. *solid lipid nanoparticles*, SLN) kao i nanostrukturirani lipidni nosači (engl. *nanostructured lipid carriers*, NLC), intenzivno se koriste u sustavima za dermalnu isporuku. Od svog nastanka devedesetih godina prošlog stoljeća lipidne nanočestice (SLN i NLC) dobro su poznate istraživačima u području farmaceutske tehnologije. Kao glavne prednosti u odnosu na druge

koloidne nosače mogu se navesti lako dostupne sirovine, relativno jednostavne metode proizvodnje, biokompatibilnost i netoksičnost.

Ove dvije vrste lipidnih nanočestica klasificirane su prema strukturi. Prvo, SLN se razvijaju u smjesi samo čvrstih lipida. Zatim su nadogradnjom na SLN stvoreni NLC u smjesi čvrstih i tekućih lipida s prevladavajućim čvrstim lipidima.

Dermalna primjena SLN i NLC pokazala se jednom od najprikladnijih za terapijske i kozmetičke svrhe unatoč raznim dosadašnjim primjenama. Lipidne nanočestice su vodene disperzije niske viskoznosti za uspješnu izravnu primjenu na kožu što implicira njihovu ugradnju u polučvrste sustave temeljene na SLN ili NLC.

Općenito govoreći, SLN su nanometrijske koloidne čestice sastavljene od čvrste lipidne jezgre s uklopljenim aktivnim farmaceutskim tvarima i ovojnice stabilizirane surfaktantom. SLN su u primjeni od 1990. godina te imaju jedinstvena svojstva kao što su biorazgradivost, impresivan toksikološki profil, zaštita aktivne tvari od razgradnje, visok kapacitet uklapanja, sposobnost sterilizacije i skalabilnost. Interakcija između lipidne jezgre SLN i voštanih lipida u *stratum corneum* dovodi do značajnog povećanja prodiranja inkapsuliranog lijeka u kožu što određuje njihovu uspješnu primjenu na koži.

Druga generacija lipidnih nanočestica – NLC, sastoji se od smjese čvrstih i tekućih lipida u nanojezgri, obično u omjeru 7:3 do 9:1. To dovodi do značajnijeg poremećaja jezgre lipidnog matriksa te u skladu s tim snizuje točku tališta kako bi se zaustavila rekristalizacija čvrstih lipida. NLC se smatraju poboljšanom vrstom SLN, zadržavajući ista jedinstvena svojstva, ali s optimiziranim sastavom jezgre, što rezultira većim kapacitetom uklapanja lijeka, boljom stabilnošću i sposobnošću djelovanja pri nižim temperaturama. Važno je napomenuti da su NLC još uvijek u čvrstom stanju na sobnoj temperaturi.

Prilikom aplikacije na kožu SLN i NLC stvaraju tanak hidrofobni monosloj s izaženim okluzivnim učinkom koji optimizira prodiranje aktivne farmaceutske tvari i sprječava gubitak vode iz kože.

Kada se primjenjuju lokalno, lipidne nanočestice stupaju u interakciju sa sebumom i specifičnim lipidima kože, izazivajući promjenu u prirodnom rasporedu korneocita. Kao rezultat ove interakcije oslobađaju se inkapsulirane molekule, dok je njihovo prodiranje u niže slojeve epidermisa i dermisa ovisno o njihovoj lipofilnosti (Stefanov i Andonova, 2021.).

### **3.4.3. Mikroemulzije i nanoemulzije**

Mikroemulzije i nanoemulzije su disperzijski sustavi sastavljeni od dvije tekuće faze koje se ne miješaju i koje mogu prodrijeti u dublje slojeve kože. Dokazi upućuju na to da mogu poremetiti strukturni

poredak lipida *stratum corneum* što rezultira gubitkom barijernih svojstava kože. Unatoč očitim sličnostima između ova dva sustava koji predstavljaju koloidne disperzije niske viskoznosti, oni su klasificirani kao potpuno različite formulacije.

Mikroemulzije su spontano formirani, transparentni te izotropni, termodinamički stabilni disperzijski sustavi. Nastaju preciznim miješanjem volumena tekućina koje se ne miješaju (obično ulja i vode) i međufaznog filma stabilizirajućih surfaktanata pri specifičnim tlakovima i temperaturama. Alkoholi kratkog alkilnog lanca kao što su kosurfaktanti propanol, glicerol, etilenglikol i drugi, tipičan su odabir za spontano stvaranje mikroemulzija. Izotropni i vizualno monofazni transparentni sustav u kojem je veličina kapljica obično ispod 100 nm, stvara fleksibilan međufazni film karakteriziran ultra niskim vrijednostima površinske napetosti. Mikroemulzija kao formulacija može poboljšati isporuku pripravka s hidrofilnim i lipofilnim aktivnim tvarima u usporedbi s konvencionalnim nosačima.

Postoje tri različite strukturne vrste mikroemulzija koje se mogu formirati:

- (1) mikroemulzija ulje u vodi (U/V)
- (2) mikroemulzija voda u ulju (V/U)
- (3) bikontinuirana mikroemulzija.

Nanoemulzije se obično sastoje od kapljica veličine 20 – 500 nm te su drugačijeg izgleda ovisno o njihovoj veličini. Tradicionalno se stabiliziraju surfaktantima te se dugoročno ne mijenjaju. Međutim, kako se radi o neravnotežnim strukturama, treba se uložiti energija kako bi se formirala veličina kapljica prema nanoskali.

Strategije liječenja temeljene na konvencionalnim formulacijama su nespecifične i mogu dovesti do značajne sistemske toksičnosti. Progresivni pristup primjeni lipidnih nanoformulacija kao sustava za dermalnu isporuku lijekova može pružiti neusporedivu perspektivu za primjenu visoko kompetentnih i sigurnih tretmana s poboljšanim omjerom koristi i rizika (Stefanov i Andonova, 2021.).

### 3.5. EGFR INHIBITORI

EGFR je transmembranski glikoprotein koji pripada skupini tirozin kinaznih receptora tipa 1. Fiziološki je rasprostranjen u epitelnim tkivima i folikulama dlaka gdje doprinosi epidermalnoj proliferaciji, diferencijaciji i rastu dlaka, točnije prijelazu iz anagene u katagenu fazu. EGFR je najviše zastupljen u bazalnim keratinocitima gdje djeluje kao snažni promotor rasta *in vitro* dovodeći do epidermalne hiperplazije i hiperkeratoze.

Međutim, EGFR je pretjerano izražen u mnogim tumorima gdje sudjeluje u rastu tumora, staničnoj proliferaciji, apoptozi, angiogenezi, staničnoj pokretljivosti i metastaziranju (Madke i sur., 2014.).

EGFR inhibitori predstavljaju veliku skupinu ciljanih antitumorskih lijekova koji se uspješno koriste u terapiji solidnih tumora uključujući karcinom ne-malih stanica pluća, dojke, glave i vrata, jednjaka, gušterače te kolorektalni karcinom. Njihovom primjenom započeo je koncept individualizacije onkološke terapije (Xu i sur., 2017.).

Pokazalo se da su EGFR inhibitori dobro podnošljivi i učinkoviti u slučajevima rezistencije na kemoterapiju dovodeći do brze regresije tumora i olakšanja simptoma. EGFR ovisna inhibicija rezultira zastojem staničnog ciklusa i apoptozom.

Dvije skupine lijekova ciljaju pojedinu domenu EGFR: monoklonska protutijela koja se vežu na izvanstaničnu komponentu EGFR i sprječavaju vezanje epidermalnog faktora rasta na vlastiti receptor čime se sprječava dioba stanica (cetuksimab, panitumumab) te inhibitori tirozin kinaze (TKI) koji se vežu na tirozin – kinaznu domenu u receptoru za epidermalni faktor rasta čime se sprječava prijenos signala (gefitinib, erlotinib). Treća skupina lijekova (lapatinib) djeluje kao kombinirani EGFR/HER2 inhibitor (Wnorowski i sur., 2012.).

Strukturne promjene na koži kod pacijenata liječenih EGFR inhibitorima mogu olakšati ulazak simbiotskih bakterija u epidermis i dermis što dovodi do veće patogenosti i kliničkih infekcija.

Iako se podnose znatno bolje od konvencionalne kemoterapije, primjena EGFR inhibitora dovodi do pojave brojnih dermatoloških nuspojava uključujući papulopustularni osip, kserozu, ekcem, paronihiju te promjene na noktima i dlakama. One se zajednički zovu PRIDE kompleks (akronim od *Papulopustules and / or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to EGFR inhibitors*).

Pruritus, pojačani rast trepavica, mukozitis, sindrom šaka-stopalo i SDRIFE (skr. *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*, specifična kožna erupcija koja se javlja nakon sistemskog izlaganja kontaktnim alergenima) su ostale nuspojave zabilježene pri primjeni EGFR inhibitora.

Iako uzročni mehanizam ostaje nejasan, trenutne teorije govore u prilog poremećaja u proliferaciji i migraciji bazalnih stanica što dovodi do zastoja u rastu i apoptoze ili razvoja imunološkog odgovora na inhibirani EGFR (Wnorowski i sur., 2012.).

### **3.6. SINDROM ŠAKA-STOPALO**

Sindrom šaka-stopalo poznat i kao palmarno - plantarna eritrodizesteziya, palmarno-plantarni eritem, toksični eritem dlanova i stopala ili Burgdorfov sindrom, dobro je dokumentirana i relativno česta kožna reakcija povezana sa širokim spektrom antitumorskih lijekova od kojih ga najčešće uzrokuju kapecitabin, 5-fluorouracil (5-FU), citarabin i liposomski doksorubicin. Incidencija iznosi između 6 % i 64 %. HFS karakterizira širok spektar različitih simptoma u rasponu od blage nelagode do bolnih senzacija u dlanovima i stopalima koje mogu ograničavati funkcionalnost i ometati pacijente u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Iako nije riječ o stanju opasnom po život, ono može imati ozbiljan utjecaj na kvalitetu života pojedinca (Nikolaou i sur., 2016.).

Sindrom šaka-stopalo je pokazao snažniji učinak na smanjenje QoL u usporedbi sa kserozom, paronihijom, pigmentacijom ili osipom (Urakawa i sur., 2019.).

#### **3.6.1. Klinička slika**

Početne kliničke manifestacije HFS uključuju trnce, ukočenost ili bol, zahvaćajući dlanove, a kasnije i tabane. U početku se razvija oštro definirano područje eritema koje može biti praćeno žarećom boli, edemom, ispućanom kožom i deskvamacijom. Dlanovi su većinom zahvaćeni i mogu biti jedino mjesto sindroma. Kod pacijenata tamnijeg fototipa umjesto eritema može doći do hiperpigmentacije. Česta je postupalna hiperpigmentacija, posebice kod primjene kapecitabina te može biti makularna na dlanovima i tabanima, difuzna ili raspoređena uzduž linija nabora. Ako stanje napreduje, mogu se javiti mjehurići ili ulceracije praćene deskvamacijom i reepitelizacijom kao dio procesa zacjeljivanja. Na mjestima stvaranja mjehurića mogu nastati ishemijske nekrotične lezije. Gubitak otisaka prstiju zbog epidermalnog oštećenja je zabilježen kod primjene kapecitabina (Dawood i sur., 2021.).

HFS pripada spektru preklapajućih toksičnih reakcija dijeleći zajedničke kliničke i patološke karakteristike koje se mogu sažeti pod pojmom toksični eritem izazvan kemoterapijom (TEC). TEC uključuje trenutno korištene izraze kao što su kemoterapijom izazvana ekrina skvamozna siringometaplazija, epidermalna dismaturacija, intertriginozna erupcija povezana s kemoterapijom, neutrofilni ekrini hidradenitis kao i sve ranije navedene izraze koji opisuju HFS. Uobičajeni klinički nalazi TEC-a uključuju eritematozna područja koja najčešće zahvaćaju ruke, stopala i intertriginozna područja (područja na kojima dolazi do pojačanog trenja kože o kožu), a obično se razvijaju u roku 2 dana do 3 tjedna nakon primjene kemoterapeutika. Histološki nalazi uključuju ekrinu skvamoznu

siringometaplaziju, apoptozu keratinocita, vakuolarnu degeneraciju bazalnog sloja epidermisa i dermalni edem (Nikolaou i sur., 2016.).

### 3.6.2. Stupnjevanje HFS

Najčešće korištene metode stupnjevanja HFS su klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije i Nacionalnog instituta za tumore (engl. *The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI-CTCAE, v4.0). NCI klasifikacija određuje tri stupnja toksičnosti, dok WHO određuje četiri stupnja (Tablica 1). U obje klasifikacije stupanj 1 toksičnosti je karakteriziran minimalnim kožnim promjenama koje uključuju oticanje bez bolova ili eritem, utrnulost, dizesteziiju / paresteziiju, trnce koji ne ometaju svakodnevne aktivnosti, dok teške reakcije (stupanj 3 prema NCI i stupanj 4 prema WHO klasifikaciji) uključuju jaku bol, ulceracije i ograničenje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Također je predloženo i posebno stupnjevanje za afro-američke pacijente.

**Tablica 1. Stupnjevanje HFS prema WHO i NCI klasifikaciji**  
Preuzeto i prilagođeno prema Nikolaou i sur., 2016.

STUPANJ	WHO	NCI
1	dizesteziija/paresteziija, trnci u rukama i stopalima	minimalne kožne promjene ili dermatitis (npr. eritem, edem ili hiperkeratoza) bez bolova
2	nelagoda prilikom hodanja i držanja predmeta, bezbolno oticanje i eritem	kožne promjene (npr. ljuštenje, mjehurići, krvarenje, edem ili hiperkeratoza) sa prisutnim bolovima; ograničenje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti
3	bolni eritem i oticanje dlanova i tabana, periungualni eritem i oticanje	teške kožne promjene (npr. ljuštenje, mjehurići, krvarenje, edem ili hiperkeratoza) sa prisutnim bolovima; ograničenje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti
4	deskvamacija, ulceracija, stvaranje mjehurića, jaka bol	

PATEO sindrom (skr. periartikularni tenarni eritem i oniholiza) je vrsta HFS koja se javlja uz primjenu taksana. Karakteriziraju ga ljuskave eritematozne lezije izrazito rasprostranjene na dorzalnim dijelovima šaka i tenarnog uzvišenja. U rijetkim slučajevima može zahvaćati i dorzum stopala. Često su zahvaćeni i nokti. Obično je dvostrani. Može se javiti već u prvom ciklusu kemoterapije ili se naglo razvijati. Najučestaliji simptomi su bol i osjećaj žarenja.

HFSR je druga varijanta akralne toksičnosti koja se povezuje s primjenom ciljane terapije: monoklonskim protutijelima i malim molekulama inhibitorima tirozin kinaze, s posebnim naglaskom na one koji ciljaju VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) - bevacizumab, sorafenib, sunitinib i BRAF (gen

koji kodira protein B-Raf) - vemurafenib. Unatoč sličnoj palmarno - plantarnoj zahvaćenosti, ovisnosti o dozi i pridruženoj boli, HFSR se razvija na površinama povećanog trenja ili pritiska koja su sklona traumama, kao što su pete i lateralna strana stopala. Lezije nastaju 2-4 tjedna nakon započinjanja terapije i karakterizira ih hiperkeratoza nalik na žuljeve te ponekad površinski mjehurići i eritematozni krugovi (Chanprapaph i sur., 2016.).

### **3.6.3. Razvoj HFS i oporavak**

HFS se obično javlja nekoliko dana nakon početka kemoterapije, iako postoje slučajevi kasne pojavnosti, čak do 10 mjeseci nakon kemoterapije. Razvoj osipa ovisi o lijeku i dozi. Ukupna kumulativna doza kao i vremenski raspored primjene mogu utjecati na pojavu i ozbiljnost osipa. Osip obično nestaje u periodu 1-5 tjedana nakon prekida kemoterapije. Ne postoji izravna povezanost između ukupne kumulativne doze, vršne koncentracije lijeka i ozbiljnosti ove nuspojave kod pacijenata.

HFS nije po život opasno stanje i rijetko dovodi do hospitalizacije, iako su zabilježeni slučajevi amputacije zbog nekroze tkiva kao i slučaj HFS koji je bio kompliciran pseudomonalnom superinfekcijom što je rezultiralo sepsom i smrtnim ishodom. Glavnim komplikacijama HFS smatraju se smanjenje kvalitete života, prekid kemoterapijskog liječenja i modifikacija doze (Nikolaou i sur., 2016.).

### **3.6.4. Antitumorski lijekovi koji uzrokuju HFS**

Najveću zabilježenu pojavnost HFS imaju kapecitabin i PLD, dok je iza njih 5-FU. Rijetko se javlja kod aplikacije bolusa 5-FU, dok je mnogo češći kod kontinuirane infuzije (Amin Thomas i sur., 2016.).

Određene kombinacije kemoterapijskih lijekova kao što su doksorubicin i 5-FU u kontinuiranoj infuziji povećavaju učestalost HFS na gotovo 90 % za sve stupnjeve reakcije. Taksani, metotreksat, citarabin, ciklofosamid i merkaptopurin su povezani s kožnim reakcijama koje mogu biti zamijenjene sa HFS (Nikolaou i sur., 2016.).

### **3.6.5. Patogeneza i genetska predispozicija**

Točna patogeneza HFS nije u potpunosti jasna i pretpostavlja se da je različita za svaku skupinu agenasa. Koža na dlanovima i tabanima ima brojne jedinstvene karakteristike uključujući brzu diobu stanica, krvotok, temperaturu kao i veliku koncentraciju ekrinih znojnih žlijezda. Ove značajke kao i značajna izloženost dlanova i stopala trenju i traumi sugeriraju da bi lokalni čimbenici mogli igrati važnu



ulogu u patogenezi. Na primjer, pretpostavlja se da ova područja mogu sadržavati više koncentracije antitumorskih lijekova kao rezultat bogate kapilarne mreže i povećanog krvnog optoka. Jedna teorija se bazira na činjenici da se antitumorski lijek može eliminirati ekrinim sustavom što rezultira prezentacijom sindroma na rukama i stopalima zbog povećanog broja ekrinih žlijezda na tim dijelovima tijela. Stoga je kod pacijenata sa hiperhidrozom prisutan teži stupanj HFS reakcije (Martschick i sur., 2009.). Druga teorija kaže da HFS povezan s kapecitabinom nastaje zbog oštećenih dubokih kapilara u tabanima i dlanovima ili zbog enzima uključenih u metabolizam kapecitabina što dovodi do upalne reakcije posredovane ciklooksigenazom. Pokazalo se da keratinociti u dlanovima imaju povećanu aktivnost metaboličkih enzima kao što je timidin fosforilaza, koji pretvaraju kapecitabin u aktivni 5-FU. Podaci iz nedavnih studija pokazuju kako HFS može biti uzrokovan smanjenjem antioksidativnog potencijala kože zbog intenzivnog stvaranja slobodnih radikala. To se pak događa zbog izlučivanja ostataka citotoksičnih lijekova putem znoja na površinu kože gdje se homogeno šire i prodiru u *stratum corneum*. Upravo su dlanovi i tabani područja debelog rožnatog sloja (Yokomichi i sur., 2013.).

Razlike u unosu folata su predložene kao mogući razlog niže incidencije toksičnih učinaka fluoropirimidina kod pacijenata istočnoazijskog podrijetla. Nakon pretvorbe kapecitabina u 5-FU sekvencijalnim djelovanjem karboksilesteraze, citidin deaminaze i timidin fosforilaze, vezanje aktivnog 5-FU metabolita na timidilat sintazu je stabilno jedino u prisutnosti folata. Stoga povećane razine egzogenog folata mogu dovesti do pojačane inhibicije timidilat sintaze i toksičnih učinaka (Yap i sur., 2017.).

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji je uključen u metabolizam fluoropirimidina, je izvrstan primjer genetske predispozicije za toksičnost uzrokovanu kapecitabinom. DPD je enzim odgovoran za katabolizam fizioloških pirimidina pa njegov manjak uzrokuje povećanje vremena poluživota ovih spojeva. Različiti obrasci nedostatka DPD postoje među različitim rasnim i etničkim skupinama. Nedostatak DPD više utječe na Afroamerikance, nego na europeide (Nikolaou i sur., 2016.).

Studijom na pedijatrijskoj populaciji utvrđeno je da je starija dob predisponirajući čimbenik za razvoj HFS (Karol i sur., 2017.).

### **3.6.6. Upravljanje simptomima HFS**

Edukacija pacijenata, podrška i motivacija igraju glavnu ulogu u upravljanju ovim sindromom. Aktivno sudjelovanje pacijenta i njegova suradnja s onkološkim timom ključne su za uspješno tretiranje

ovog stanja. Ublažavanje boli analgeticima ili lokalnim anestheticima poput flastera i gela s lidokainom kao i promjene životnih navika uvijek su potrebni. Sve pacijente treba savjetovati da izbjegavaju neprikladnu obuću i usku odjeću, pretjerano vježbanje kao i izbjegavanje ekstremnih temperatura.

Lezije koje cure potrebno je tretirati antiseptičkim kupkama, primjerice otopinama kalijevog permanganata, klorheksidin diglukonata ili oktenidin dihidroklorida.

Sistemske liječenje uključuje oralne kortikosteroide, piridoksin (vitamin B6), vitamin E, celekoksib te ostale analgetike (Nikolaou i sur., 2016.).

### **3.6.6.1. Topikalni pripravci**

Svi topikalni pripravci koji se koriste u liječenju i prevenciji HFS temelje se na kliničkom iskustvu i nekoliko zabilježenih slučajeva. Ne postoje randomizirane studije koje potvrđuju djelotvornost lokalnih pripravaka.

#### ***Topikalni kortikosteroidi***

Topikalni kortikosteroidi koriste se empirijski u liječenju HFS na temelju njihovih protuupalnih svojstava. Poželjni su visokopotentni topikalni kortikosteroidi, iako bi se pažljivo trebale nadzirati potencijalne dugotrajne nuspojave, poput stanjivanja kože (Nikolaou i sur., 2016.).

#### ***Kalcipotriol***

Kalcipotriol se veže na receptore za vitamin D nakon čega inhibira proliferaciju keratinocita i usmjerava diferencijaciju u normalan tijek. Pokazao se kao dobar lijek u liječenju umjerenog do teškog oblika HFS povezanog s primjenom sorafeniba gdje je primjena kalcipotriola u obliku kreme tijekom dva tjedna dovela do smanjenja lezija (Demirkan i sur., 2017.).

#### ***Nikotinski flaster***

Profilaktička primjena nikotinskog flastera za ublažavanje simptoma HFS zabilježena je kod pacijenata na terapiji 5-FU. Nikotinski flaster je bio primijenjen na kožu pacijenta jedan sat prije infuzije 5-FU i uklonjen jedan sat nakon završetka svake pojedine 24-satne infuzije. Zabilježeno je potpuno povlačenje osipa unatoč nastavku liječenja, najvjerojatnije zbog činjenice da vazokonstriktivna svojstva nikotina mogu smanjiti dotok antitumorskog lijeka u kožu (Kingsley i sur., 1994.).

### ***Topikalni sildenafil***

Sildenafil citrat je prvi otkriveni inhibitor fosfodiesteraze-5 koji inhibira razgradnju cikličkog gvanozin monofosfata te njegovom akumulacijom u tkivima dovodi do povećane opskrbe krvlju. Topikalno primijenjen pokazao je izvanrednu učinkovitost u cijeljenju rana jer povećava dotok krvi u zahvaćena tkiva.

Dosad je provedena samo jedna pilot studija na 9 pacijenata u svrhu procjene učinkovitosti topikalnog sildenafilu u liječenju HFS. Rezultati su pokazali smanjenje bolova u rukama i stopalima s blagim smanjenjem eritema i pucanja kože unutar medijana od 77 dana samo kod manjeg broja pacijenata. Blago i sporo poboljšanje zacjeljivanja moglo bi se pripisati slaboj permeabilnosti sildenafilu citrata, stoga je razvijen nanovezikularni sustav s uklopljenim lijekom, oleinskom kiselinom i fosfolipidima, oleosomi, u svrhu poboljšane permeabilnosti i odlaganja u koži. Dodatno, oleinska kiselina pokazuje protuupalna svojstva (Abdelalim i sur., 2020.).

### ***Emolijensi***

U kliničkoj praksi upotrebljavaju se različiti emolijensi i zaštitne kreme kako bi se spriječio razvoj simptoma i olakšale erupcije stupnja 1. Redovitom primjenom emolijensa održavaju se integritet i vlažnost kože.

Učinkovitost emolijensa koji sadrži ureu procijenjena je u prospektivnoj studiji na pacijentima liječenih kapecitabinom koji su razvili HFS. Trinaest pacijenata s reakcijama stupnja 2 i 3 nanosili su kremu s ureom dvaput dnevno, dok se isti obrazac primjenjivao profilaktički tijekom sedam ciklusa liječenja kapecitabinom. Svi pacijenti su imali znatno poboljšanje simptoma u roku 2-3 dana od početka primjene, dok su slični pozitivni rezultati također zabilježeni kod profilaktičke primjene. Međutim, topikalna primjena uree nije dovela do značajnog poboljšanja u blagom kao i umjerenom do ozbiljnom HFS u Macedo metaanalizi o strategijama prevencije HFS.

Hidratantna krema s vazelinom i lanolinom koja sadrži antiseptik 8-hidroksikinolin sulfat (0,3 %) i primjenjuje se tri puta dnevno evaluirana je u studiji na 39 pacijenata koji su bili na terapiji različitim kemoterapijskim lijekovima. Kod dvanaest od trinaest pacijenata je došlo do olakšanja simptoma i poboljšanja kvalitete života (Nikolaou i sur., 2016.).

### ***Dimetilsulfoksid (DMSO)***

DMSO posjeduje analgetsko, protupalno, antimikrobno i antioksidativno djelovanje. Karakterizira ga niska toksičnost i dobra tkivna propusnost te olakšava prodor drugih tvari kroz biološke membrane, stoga se koristi kao pojačivač penetracije (Altan i sur., 2017.). U SAD-u je odobren kao lijek za liječenje intersticijskog cistitisa (Marren, 2011.).

No njegova uloga u tretiranju HFS još uvijek nije jasna. Dva pacijenta na kemoterapiji liposomskim doksorubicinom koji su razvili stupanj 3 HFS bili su liječeni DMSO (99 %) četiri puta dnevno tijekom 14 dana. HFS je uspješno saniran kod oba pacijenta u periodu između jednog i tri tjedna. Međutim, trenutno nisu dostupne druge studije koje bi navodile bilo kakvu terapijsku učinkovitost DMSO kod HFS (Webster-Gandy i sur., 2007.).

### ***Topikalna hena***

Hena (*Lawsonia inermis*) ili kana je biljka s područja Bliskog Istoka koja se povijesno koristila kao lijek, konzervans i u kozmetici za bojanje kose, ruku, stopala i noktiju kao trajna tetovaža. U narodnoj medicini koristi se kod konstipacije nakon kuhanja sa zaslađivačima, lokalno u liječenju opekline i dekubitusa ili primjenom na glavu kod glavobolje. Istraživanja su pokazala njezin antibakterijski, antifungalni, analgetski, antioksidativni i protuupalni učinak (Kayikci i sur., 2020.).

Zabilježeni su slučajevi pacijenata liječenih kapecitabinom u kojima je došlo do poboljšanja simptoma HFS zahvaljujući protuupalnim i analgetskim svojstvima hene. Također je provedena studija u kojoj se koristila zajedno s kurkuminom u formulaciji masti gdje je dovela do odgode HFS kod pacijenata na terapiji kapecitabinom (Elyasi i sur., 2022.).

### ***Biljni hidrogel***

Učinkovitost standardiziranog topikalnog gela koji sadrži neven (*Calendula officinalis* L.), kamilicu (*Matricaria recutita* L.) i kadulju (*Salvia officinalis* L.) ispitivana je u studiji na pacijentima liječenih 5-FU koji su razvili HFS. Kod 71 % pacijenata koji su završili studiju zabilježen je barem jedan stupanj poboljšanja nuspojava nakon primjene hidrogela četiri puta dnevno tijekom dva tjedna, u usporedbi s placebom. Ovaj se učinak pripisuje antioksidativnoj aktivnosti biljnih komponenti u gelu. Flavonoidi i ostali fenolni spojevi zastupljeni u nevenu posjeduju kemijske strukture koje pokazuju veliki antioksidativni kapacitet. Kamilica ima sposobnost uklanjanja slobodnih radikala zahvaljujući glavnoj komponenti apigenin 7-O-glukozidu. Ukupni hidroksicimetni sadržaj je dobar marker za procjenu

antioksidativne aktivnosti kadulje. Hidrogelovi korišteni u ovoj studiji standardizirani su na navedene spojeve. Biljnim komponentama gela dokazan je protuupalni učinak, kao i povoljan učinak na cijeljenje rana (Karimi i sur., 2019.).

### ***Topikalni piridoksin***

Piridoksin, također poznat i kao vitamin B6, često se koristi oralno u prevenciji i liječenju HFS, no dokazi o njegovoj učinkovitosti trenutno su ograničeni i kontroverzni. Točan mehanizam djelovanja nije poznat, no pretpostavlja se antagonistički učinak na P2X purinergičnom receptoru čime dolazi do ubrzanog oporavka kožne barijere nakon njezina narušavanja i prevencije epitelne hiperplazije.

Studija koja je evaluirala primjenu topikalnog piridoksina (1 %) u formulaciji kreme u periodu od četiri tjedna na pacijentima liječenim kapecitabinom ili PLD pokazala je obećavajuće rezultate u smislu smanjenja boli i prevencije razvoja HFS stupnja 3, iako promjene u stupnjevima u dvije skupine nisu bile statistički značajne. Kod pacijenata je zabilježeno ukupno poboljšanje kvalitete života putem parametara HRQoL i QoL (Charalambous i sur., 2021.).

### ***Antioksidativna mast***

Primjena antioksidativnih formulacija temelji se na činjenici da je HFS uzrokovan smanjenjem antioksidativnog potencijala kože što je povezano s intenzivnim stvaranjem slobodnih radikala. Međutim, randomizirana studija faze III nije potvrdila korist masti s uklopljenim antioksidansima i uljnim ekstraktima u prevenciji HFS povezanog s primjenom kapecitabina. Studija je pokazala da je krema s ureom (10 %) učinkovitija u odnosu na novu formulaciju, dovodeći do niže stope pojavnosti i duljeg vremena do početka pojave HFS bilo kojeg stupnja (Hofheinz i sur., 2015.).

### ***Topikalni heparin***

Heparan sulfat je snažni anionski linearni polisaharid s velikim kapacitetom vezanja različitih vrsta proteina u fiziološkim uvjetima. Veže se na staničnu površinu i proteine matriksa, zajedno s citokinima i kemokinima, a te interakcije moduliraju sazrijevanje i aktivaciju upalnih stanica, difuziju i adheziju leukocita na endotelu te ekstravazaciju i kemotaksiju.

Heparin je glikozaminoglikan s antikoagulantnim djelovanjem koji također inhibira proliferaciju različitih tipova stanica *in vitro*. *In vivo* inhibira proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, fibroblasta, melanocita i keratinocita te potiče sintezu kolagena. Heparin oponaša fiziološke učinke heparan sulfata, no njegovo djelovanje ovisi o dozi te može djelovati na plazma membrane stanica u

dermisu i epidermisu. Proliferacija keratinocita je regulirana različitim mehanizmima, a pokazalo se da heparin modulira vezanje faktora rasta keratinocita (KGF) na njegov receptor utječući na staničnu proliferaciju induciranu mitogenim signalom KGF.

Lokalna primjena heparina mogla bi biti učinkovit i siguran tretman za obnavljanje homeostaze kože kod sindroma šaka-stopalo jer dovodi do smanjenja hiperkeratoze te poboljšava regionalni upalni odgovor. Njegova primjena je ispitana na pacijentima liječenim kapecitabinom kod kojih je uočeno smanjenje hiperkeratoze i limfocitnih infiltrata (Rodríguez-Garzotto i sur., 2022.).

### ***Sikavica (Silybum marianum (L.) Gaertn.)***

*Silybum marianum* (L.) Gaertn., poznata pod nazivom sikavica, tradicionalna je biljka iz porodice glavočika (*Asteraceae*) koja se u medicini primjenjuje zbog svojih hepatoprotektivnih učinaka.

Aktivna komponenta silimarin sastoji se od složene smjese koja obično sadrži 70-80 % flavonolignana silimarina (silibin A, silibin B, izosilibin A, izosilibin B, silidianin, silikristin A i silikristin B) te 20-30 % nedefiniranih frakcija poput polimernih i oksidiranih polifenolnih spojeva. Silibin ili silibinin se smatra najaktivnijim sastojkom silimarina.

Silimarin i njegova aktivna komponentna silibin djeluju kao antioksidansi, „hvatači“ slobodnih radikala te inhibitori lipidne peroksidacije. Također, pokazuju i imunomodulatorni učinak povećanjem proliferacije limfocita, sekrecijom interferona gama (IFN-  $\gamma$ ), IL-4 i IL-10 od strane aktiviranih limfocita, supresijom aktivacije T-stanica djelujući na nuklearni faktor kappa B (NF-kB) put, kao i inhibicijom ciklooksigenaze II.

Zahvaljujući spomenutim svojstvima silimarin se koristio u prethodnim studijama i kao nefroprotektivno sredstvo pri primjeni nefrotoksičnog lijeka, primjerice cisplatina te za prevenciju mukozitiza uzrokovanog radioterapijom.

Topikalne formulacije koje sadrže silimarin također djeluju antioksidativno i protuupalno. Smatra se da silimarin štiti staničnu membranu od oštećenja izazvanog radikalima te blokira unos toksina stimulacijom brzine sinteze ribosomalne RNA (rRNA) aktivacijom polimeraze I i rRNA transkripcije. Dakle, silimarin ubrzava zacjeljivanje tkiva povećanjem sinteze RNA i proteina.

Elyasi i suradnici (2017.) proveli su studiju u kojoj je ispitivan učinak topikalne formulacije silimarina u prevenciji HFS kod onkoloških pacijenata liječenih kapecitabinom. Većina pacijenata na terapiji kapecitabinom razvija različite stupnjeve HFS što je najvjerojatnije izazvano izravnim toksičnim učinkom lijeka na dlanovima i tabanima. Kapecitabin i njegovi metaboliti akumuliraju se u ovim

područjima zbog povećane razine enzima timidin fosforilaze u keratinocitima i visoke koncentracije ekrinog sustava koji eliminira kapecitabin. Stoga debeli sloj *stratum corneum* na dlanovima i tabanima djeluje kao rezervoar što dovodi do stvaranja toksičnih slobodnih radikala i oksidativnog stresa.

Skala za procjenu HFS Svjetske zdravstvene organizacije bila je značajno niža u skupini koja je primjenjivala gel silimarina (1 %) dva puta dnevno na tabane i dlanove od prvog dana liječenja u usporedbi s placeboom nakon 9 tjedana primjene, no ne i nakon trećeg i šestog tjedna kad je provedena evaluacija. Razlog leži u činjenici da oralni oblik kapecitabina s odgođenim oslobađanjem dovodi do kasnije pojave HFS. Ova studija pokazala je da primjena gela sa silimarinom može djelovati preventivno ili odgoditi pojavu HFS te smanjiti težinu ove nuspojave na primjeru kapecitabina (Elyasi i sur., 2017.).

Topikalna formulacija silimarina zahvaljujući svojim antioksidativnim svojstvima štiti od fotokarcinogeneze te inhibira upalu i edem kože nastalih uslijed djelovanja UVB zračenja i kemijskih tumorskih promotora. Štoviše, može smanjiti oštećenje ljudskih keratinocita uslijed UVA zračenja. Također se koristio i u svrhu prevencije radiodermatitisa kod pacijentica s karcinomom dojke gdje je vrijeme do pojave toksičnosti značajno produljeno. U ovoj studiji pripravak se počeo primjenjivati dva tjedna prije početka radioterapije što bi se moglo primijeniti i u slučaju kemoterapije (Becker-Schiebe i sur., 2011.).

### **3.6.7. Preventivne mjere**

Do danas ne postoje randomizirane slijepe studije o terapijskim postupcima za HFS ili HFSR. Iako su objavljene mnoge studije u novijoj literaturi, samo neke od njih su randomizirane s odgovarajućom razinom dokaza. Macedo metaanaliza rasvijetlila je neka neodgovorena pitanja o prevenciji i strategiji HFS (Macedo i sur., 2014.).

Preporuča se korištenje hidratantnog sredstva prije početka kemoterapije kao i izbjegavanje mehaničke traume na rukama i stopalima nošenjem udobne i prikladne odjeće i obuće. Profilaktička primjena hidratantne kreme s ureom dva puta dnevno kod svih pacijenata rezultirala je smanjenjem boli i deskvamacije te povećanjem razine udobnosti tijekom terapije kapecitabinom (Nikolaou i sur., 2016.).

Pacijentima se savjetuje nošenje pamučnih rukavica i čarapa, čak i tijekom noći, kako bi se spriječile daljnje ozljede, zadržala vlažnost kože i povećala penetracija lokalno primijenjenih lijekova.

Topikalna keratolitička sredstva koja sadrže salicilnu kiselinu (5-10 %) ili ureu (10-40 %) pružaju olakšanje kod bolne hiperkeratoze (Ulrich i sur., 2008.).

Jedna od preventivnih mjera koja se pokazala učinkovitom u više studija je hlađenje ekstremiteta. Učinkovitost mjere hlađenja može se objasniti smanjenjem razine toksičnih metabolita što je postignuto vazokonstrikcijom pri niskim temperaturama (Molpus i sur., 2004.).

Mangili i suradnici (2008.) također su opisali statistički značajno smanjenje pojavnosti i ozbiljnosti HFS kod pacijenata koji su stavljali obloge s ledom na zglobove šaka i gležnjeva tijekom infuzije PLD. Slični rezultati dobiveni su u dvije studije s uključenim docetakselom gdje su pacijenti koristili ledene rukavice i čarape (Nikolaou i sur., 2016.).

Rashladni flaster predstavlja mnogo praktičnije rješenje u usporedbi s paketom leda, ledenim rukavicama ili čarapama. Primjerice, može se rezati u prikladne oblike ovisno o zahvaćenoj površini (neravni dijelovi ispod pazuha i grudi) te smanjuje rizik od trenja kože. Flaster rezultira smanjenjem temperature za 0,5-1 °C tijekom 10 minuta. Prednosti su mu niska cijena, sigurnost, udobnost, dobro prijanjanje i jednostavno nanošenje, a učinak hlađenja može trajati do 10 sati. Flaster također ima i hidratantni učinak. Iako će dio vode ispariti iz flastera, veći sadržaj vode može održati kožu vlažnom i spriječiti znojenje, čime se smanjuje mogućnost nakupljanja lijeka u ekrinim žlijezdama. Glavne komponente rashladnog flastera dimenzija 50 mm × 110 mm su čista voda (77 %), hidrofilni polimerni gel i ekstrakt mente. Flaster apsorbira toplinu iz kože kroz sloj polimernog hidrogela te koristi isparavanje za kontinuirano hlađenje okolne kože. Flasteri se nanose na dlanove i leđa petnaestak minuta prije početka infuzije (Zheng i sur., 2021.).

Topikalni antiperspiranti koji sadrže aluminijev klorohidrat smanjuju pojavnost HFS nakon nanošenja na dlanove i tabane, no učinak prevencije HFS 2. i 3. stupnja u studijama nije bio značajan (58 %).

Iako HFS ne predstavlja po život opasno stanje, svakako utječe na kvalitetu života pacijenta te često i na promjenu doze lijeka u procesu liječenja. Sa sve većom primjenom kapecitabina kao adjuvantnom terapijom kod kolorektalnog karcinoma, incidencija HFS je u porastu. Prevencija i liječenje ovih reakcija nužne su kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata te izbjegle nepotrebne modifikacije doze (Webster-Gandy i sur., 2007.).

Ključni elementi za pravilno tretiranje HFS su rano prepoznavanje i pomno praćenje simptoma te edukacija pacijenata o mogućim toksičnim učincima kemoterapije kao i njihovoj prevenciji. Pacijente treba poticati na redovan pregled tabana i dlanova, osobito ako su na terapiji oralnim citostatikom kod kuće (Radić i sur., 2015.).



Nedostaju svakako velike kontrolirane studije koje ocjenjuju učinkovitost liječenja i prevenciju HFS. Jedina dokazana metoda tretiranja HFS je modifikacija liječenja što uključuje prekid primjene lijeka koji je izazvao nuspojavu, produljivanje intervala između primjene lijeka ili smanjenje doze (Tablica 2). Ove mjere dovode do poboljšanja simptoma unutar jednog do dva tjedna (Farr i Safwat, 2011.).

**Tablica 2.** Preporuke za prevenciju i liječenje sindroma šaka – stopalo  
Preuzeto i prilagođeno prema Nikolaou i sur., 2016.

NCI-CTC STUPANJ TOKSIČNOSTI	MODIFIKACIJA DOZE	PREPORUKE ZA LIJEČENJE
0	nema	Preventivne mjere: a. izbjegavanje mehaničkog stresa, nošenje udobnih cipela i grijanje b. redovito korištenje hidratantnih krema s ureom c. lokalno hlađenje se preporuča pacijentima koji primaju kemoterapiju u obliku kratkotrajne infuzije
1	nema	Nastaviti sa preventivnim mjerama Primjena hladnih obloga ili kupke s hladnom vodom Korištenje topikalnih visokopotentnih steroidnih pripravaka Razmotriti primjenu alternativnih topikalnih pripravaka (nikotinski flaster, topikalna hena)
2	Odgada se liječenje dok se ne postigne stupanj 0/1 Razmotriti smanjenje doze kod sljedećih ciklusa	Korištenje topikalnih pripravaka kao kod stupnja 1 Razmotriti profilaktičku primjenu oralnog celekoksiba 200 mg dva puta dnevno bez modifikacije doze Razmotriti profilaktičku primjenu oralnog deksametazona bez modifikacije doze
3	Odgada se liječenje dok se ne postigne stupanj 0/1 Smanjiti dozu za 25%	Koristiti topikalno i sistemsko liječenje kao u stupnju 2

### 3.7. PAPULOPUSTULARNI (AKNEIFORMNI) OSIP

Papulopustularni osip je najranija i najčešća dermatološka nuspojava koja se pripisuje skupini EGFR inhibitora, a pogađa i do 90 % pacijenata. Obično je blagog do umjerenog stupnja, no može poprimiti i teži oblik te uzrokovati prekid liječenja ili u rijetkim slučajevima smrtni ishod.

Patogeneza se razlikuje od akni s izraženim promjenama rasta i diferencijacije epidermisa dovodeći do izmijenjene terminalne diferencijacije keranocita. Također su pronađeni transkripcijski učinci inducirani EGFR inhibitorima, uključujući potisnutu ekspresiju gena povezanih s proliferacijom, povezanošću i pokretljivošću keratinocita.

Osip se obično razvija unutar prvog tjedna liječenja te se može pojaviti u periodu od 2 dana do 6 tjedana nakon započetog liječenja.

Tipična prezentacija uključuje eritematozne papule i pustule koje pretežno zahvaćaju područja s velikim brojem pilosebacealnih jedinica poput lica, vrata i gornjeg dijela trupa. Lezije mogu biti bolne i praćene svrbežom. Osip može također zahvatiti i donji dio trupa, ekstremitete i stražnjicu. Kod težeg oblika može se razviti u spojene plakove i pustule, hemoragične kruste ili eshare (kraste) s ulceracijama.

Komedoni koji su karakteristični za akne nisu prisutni u papulopustularnom osipu, stoga izraz „akneiformni“ nije sasvim prikladan. Uz to, osip ne reagira na terapiju protiv akne.

Na histološkom pregledu vidljivi su infiltracija neutrofila i limfocita te vazodilatacija i edem koji su odgovorni za papule i pustule.

Smatra se da upalu uzrokuju prošireni folikuli dlaka koji puknu. Drugo predloženo objašnjenje za upalu je promjena normalne flore kože nakon poremećaja ciklusa dlake. Međutim, razmazi i kulture bakterija i gljivica su negativni.

Stupnjevanje osipa prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.0 je sljedeće:

- Stupanj 1: papule i/ili pustule prekrivaju < 10 % površine tijela, sa ili bez simptoma svrbeža ili nelagode pri dodiru zahvaćenog područja;
- Stupanj 2: papule i/ili pustule prekrivaju 10-30 % površine tijela sa ili bez simptoma svrbeža ili nelagode pri dodiru zahvaćenog područja, sa prisutnim psihosocijalnim učinkom i ograničavanjem izvršavanja pojedinih aktivnosti;

- Stupanj 3: papule i/ili pustule prekrivaju > 30 % površine tijela sa ili bez simptoma svrbeža ili nelagode pri dodiru zahvaćenog područja uz prisutno ograničavanje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i lokalnu superinfekciju s indiciranim oralnim antibioticima;
- Stupanj 4: papule i/ili pustule koje prekrivaju bilo koji postotak površine tijela sa ili bez simptoma svrbeža ili nelagode pri dodiru zahvaćenog područja uz prisutnost opsežne superinfekcije s indiciranim intravenoznim antibioticima te predstavlja po život opasno stanje;
- Stupanj 5: smrt (Yalici-Armagan i sur., 2019.).

Težina osipa ne korelira s trajanjem terapije, tipom tumora, fototipom kože ili prethodnom bolešću akne. Pojavnost i težina osipa ovise o dozi.

Osip uzrokovan monoklonskim antitijelima često je težeg oblika. Osip je blažeg oblika i rjeđe se javlja kod primjene multikinaznih inhibitora sunitiniba i sorafeniba (30-40 %). Zahvaćeni pacijenti su pod povećanim rizikom od sekundarnih infekcija na mjestima gdje se manifestira nuspojava; 38 % njih razvija infekciju sa bakterijskim (29 %), viralnim (5 %) ili fungalnim (10,4 %) mikroorganizmima. Mikroorganizmi čiji je broj povećan uslijed primjene EGFR inhibitora su *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* i *Demodex folliculorum* (Shin i sur., 2012.).

### **3.7.1. Upravljanje simptomima papulopustularnog osipa**

Zbog nedostatka globalnih smjernica profilaksa i liječenje se uglavnom temelje na anegdotalnim dokazima i mišljenjima stručnjaka. Liječenje kožnog osipa povezanog s EGFR inhibitorima trebalo bi biti individualizirano te ovisiti o vrsti, težini i opsegu erupcija (Yalici-Armagan i sur., 2019.).

Također, liječenje se razlikuje u pojedinim zemljama. Budući da se kožni osip širi i povlači tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, teško je utvrditi je li terapija učinkovita.

Kod prvog stupnja papulopustularnog osipa liječenje se provodi topikalnim formulacijama, dok se kod viših stupnjeva u terapiju uvode oralni antibiotici i kortikosteroidi ili u najtežim slučajevima intravenski oblici (<https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/palliative-and-supportive-care/multikinase-inhibitor-related-skin-toxicity/healthcare-professionals/prophylaxis-and-treatment/reactive-management/papulopustular-rash>).

### **3.7.2. Najčešće korištena topikalna terapija**

Iako su inicijalni klinički opisi kožne erupcije uzrokovane EGFR inhibitorima uspoređivani s aknama, podaci dobiveni na temelju biopsije i kultura stanica pokazuju da je kožna erupcija upalni proces potpuno različit od akne. Većina konvencionalnih anti-akne lijekova za lokalnu primjenu, uključujući topikalne retinoide i benzoil peroksid, nisu indicirani za liječenje papulopustularnog osipa uzrokovanog EGFR inhibitorima. Ovi lijekovi isušuju kožu te mogu povećati osjećaj žarenja i iritacije. U randomiziranoj kliničkoj studiji primjena tazarotena nije dovela do kliničkog poboljšanja u liječenju kožnog osipa povezanog sa cetuksimabom (Scope i sur., 2007.).

Topikalni kortikosteroidi i antibiotici (npr. klindamicin, eritromicin, metronidazol) mogu biti korisni u liječenju papulopustularnog osipa te se preporučuju od prve pojave papulopustularnih lezija. U studijama se spominje rutinska primjena niskopotentnih topikalnih kortikosteroida (primjerice hidrokortizona) na licu te srednje potentnih na tijelu. Lezije na vlasištu mogu se liječiti topikalnim klindamicinom (2 %) i triamcinolon acetonidom (0,1 %) u jednakim dijelovima propilenglikola i vode; alternativno se mogu koristiti kortikosteroidi srednje do jake potentnosti. Međutim, primjena topikalnih steroida i antibiotika u liječenju kožnog osipa temelji se na sklonostima i iskustvu kliničara više nego na podacima iz randomiziranih kliničkih studija (Burtness i sur., 2009.).

Teži oblik kožnog osipa može biti povezan sa opsežnim stvaranjem žutih krusti i debrisa koji se mogu ukloniti vazelinom, amonijevim laktatom ili razrijeđenim vodikovim peroksidom te nježnim debridementom. Vodikov peroksid se preporuča izbjegavati ili koristiti s oprezom zbog mogućeg izbjeljivanja.

Neki pacijenti mogu razviti kultura pozitivne infekcije na mjestu dermatološke toksičnosti (na primjer, lice, nokatno ležište). Ako se sumnja na superinfekciju (zbog opsega upale i edema, prisutnost dominantne lezije koja postaje veća i jače upaljena od ostalih lezija te gnojni sadržaj), potrebno je uzeti aspirat iz rane te napraviti test osjetljivosti na antimikrobna sredstva, osobito ako je pacijent već liječen topikalnim ili oralnim antibioticima (Agero i sur., 2006.).

Dugotrajna profilaktička primjena masti mupirocina može se koristiti u nosu za prevenciju kolonizacije *Staphylococcus aureus*, posebice kod pacijenata s rekurentnom infekcijom (Pérez-Soler i sur., 2005.) .

Većina kožnih osipa povezanih s EGFR inhibitorima ne dovodi do stvaranja ožiljaka nakon liječenja, jedino što može doći do pojave teleangiektazija i postupalne hiperpigmentacije. Afroamerikanci

su posebno skloni postupalnoj hiperpigmentaciji nakon primjene EGFR inhibitora, međutim pozitivno je što u roku od tri mjeseca nakon prestanka terapije dolazi do značajnog poboljšanja ili čak potpunog povlačenja hiperpigmentacije. Pacijenti koji razviju značajan kožni osip tijekom terapije EGFR inhibitorima mogu biti osjetljiviji na sunčevu svjetlost nakon liječenja. Na temelju iskustva liječenja teleangiektazija drugih etiologija *pulse dye* laser i intenzivno pulsno svjetlo mogu učinkovito smanjiti eritem i teleangiektatične žile (Burtneš i sur., 2009.).

### **3.7.3. Ostala topikalna terapija u liječenju akneiformnog osipa**

#### ***Topikalni menadion***

Spojevi vitamina K koji se javljaju u prirodi uključuju biljni oblik fitomenadion (vitamin K1) i niz bakterijskih menakinona (vitamin K2). Glavni oblik prehranbenog vitamina K je fitomenadion. Međutim, menakinon 4, jedan od K2 oblika, je vitamin K koji je u visokim koncentracijama zastupljen u ljudskim tkivima te ima vrlo specifičnu tkivnu distribuciju koja ukazuje na lokalnu sintezu. Za menadion (vitamin K3), točnije klasificiran kao provitamin, se pokazalo da je međuprodukt u konverziji fitomenadiona u menakinon 4 (Tomková i sur., 2013.).

Većina pretkliničkih podataka dolazi od menadiona (vitamin K3), dok su klinički podaci o fitomenadionu (vitamin K1) rijetki (Pinta i sur., 2014.).

Osim hemostaze vitamin K ima i dodatna svojstva koja su posebno proučavana kod osteoporoze i tumora. Mehanizmi koji su uključeni nisu još u potpunosti razjašnjeni. Bitne funkcije vitamina K izvan hemostaze također uključuju supresiju upale. Status vitamina K bio je obrnuto povezan s upalnim odgovorom (Ohsaki i sur., 2006.).

Vitamini K1 i K2 posjeduju citoprotektivnu funkciju protiv oksidativnog staničnog stresa. S druge pak strane sintetski menadion inducira stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta te iscrpljuje stanični glutation u HaCaT ljudskim keratinocitima rezultirajući oksidativnim oštećenjem (Tomková i sur., 2013.).

Menadion, inhibitor fosfataze, najsnažniji je EGFR aktivator u usporedbi s vitaminima K1 i K2, te štiti EGFR od erlotiniba ili cetuksimaba u ljudskim malignim stanicama i normalnim keratinocitima. Pretkliničke studije su pokazale da vitamin K3 primijenjen topikalno u obliku kreme potpuno prekida EGFR inhibiciju i regulaciju naviše fosforiliranih EGFR receptora u koži (Lacouture i sur., 2021.). Ovaj učinak može biti posredovan stvaranjem reaktivnih kisikovih vrsta kao i inhibicijom fosfataze u netoksičnim koncentracijama. Podaci iz drugih studija ukazuju da menadion smanjuje erlotinibom

induciranu citotoksičnost keratinocita više od hidrokortizona, ciklosporina A, minociklina i difenhidramina (Pinta i sur., 2014.).

Fitomenadion primijenjen u obliku kreme dovodi do poboljšanja folikulitisa povezanog s EGFR inhibitorima kada se koristi nakon pojave osipa (Tomková i sur., 2013.).

Provedene su četiri opservacijske studije koje istražuju topikalnu primjenu kreme s vitaminom K1 (0,1 %): tri koje razmatraju potencijal za liječenje i jedna s profilaktičkim djelovanjem. U ovim je studijama krema s vitaminom K1 pokazala preventivni učinak na dermatološke nuspojave visokog stupnja te poboljšanje simptoma povezanih s osipom kod većine pacijenata (Lacouture i sur., 2021.).

U svrhu povećanja akumulacije vitamina K1 u dubljim slojevima kože i optimiziranja lokalnog učinka, razvijene su formulacije etosoma i transferosoma u nebuliziranom obliku koje su uspoređivane s liposomima kao kontrolom. Organizacija glavnih komponenti *stratum corneum* nije se značajno promijenila nakon tretmana kože različitim vezikulama što upućuje na to da vezikule prodiru ili se stapaju s najgornjim slojem kože rezultirajući obogaćenim sastavom lipida. Hipoteza kaže da se liposomi spajaju samo sa *stratum corneum*, dok etosomi i transferosomi zbog etanola i natrijevog kolata prodiru dublje u epidermis gdje se razlažu ostavljajući mogućnost difuzije aktivne komponente, vitamina K1, u kožu. Najbolji rezultati dobiveni su primjenom transferosoma u obliku aerosola koji pružaju najbolji kompromis između visoke penetracije u kožu i ograničene permeacije kroz nju kako bi se rizik od nuspojava sveo na minimum. Potrebne su dodatne studije koje će potvrditi navedene hipoteze te usavršiti stabilnost navedenih formulacija (Campani i sur., 2016.).

Vjeruje se da fitomenadion može smanjiti ozbiljnost dermatoloških nuspojava povezanih s EGFR inhibitorima ne samo inhibicijom fosfataze, već i djelomično zahvaljujući svojim protuupalnim i antioksidativnim svojstvima.

Potrebne su veće kontrolirane studije koje će odrediti optimalan oblik i koncentraciju topikalnih pripravaka koji sadrže vitamin K (Tomková i sur., 2013.).

### **Topikalni ivermektin**

Ivermektin je antiparazitik širokog spektra djelovanja koji je odobren za oralno liječenje onhocerkoze, strongiloidijaze i svraba kod ljudi te od nedavno i za lokalno liječenje pedikuloze (Taieb i sur., 2015.). Smrt parazita uzrokuje primarno selektivnim vezanjem visokim afinitetom na glutamat ovisne kloridne kanale koji su smješteni na živčanim i mišićnim stanicama beskralježaka ([https://www.medicines.org.uk/emc/product/6819/smpc#PHARMACOLOGICAL\\_PROPS](https://www.medicines.org.uk/emc/product/6819/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS)).

Uz antiparazitski posjeduje i protuupalni učinak koji iskazuje inhibicijom lipopolisaharidima inducirane produkcije upalnih citokina, uključujući faktor nekroze tumora alfa i interleukin (IL)-1b, dok povećava razinu protuupalnog citokina IL-10 (Taieb i sur., 2015.).

Ivermektin u topikalnom obliku novi je, učinkovit i dobro podnošljiv oblik liječenja upalne papulopustularne rozacee kod odraslih. Struktura mu je slična makrolidnim antibioticima, no njegovom primjenom ne dolazi do razvoja rezistencije. U prosincu 2014. g. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and drug administration*, FDA) je odobrila je kremu s ivermektinom (1 %) za liječenje rozacee kod odraslih, dok je prvo europsko odobrenje dobiveno u ožujku 2015. g. (Barańska-Rybak i sur., 2019.).

Budući da oralni oblik pokazuje nuspojave osobito kod visokih doza, lokalno liječenje može biti korisno zbog izbjegavanja istih. S obzirom na to da se neki paraziti nalaze u dubljim slojevima kože (epidermis i dermis) i potkožnim tkivima, razvijena je topikalna formulacija u obliku mikroemulzije s visokim stupnjem penetracije i većom učinkovitošću u odnosu na kremu i klasičnu emulziju (Das i sur., 2020.).

Zahvaljujući dvostrukom učinku pokazao se superiornijim u odnosu na metronidazol kremu (0,75 %) i gel s azelatnom kiselinom (15 %). Stoga može biti koristan u liječenju upalnih dermatosa povezanih s *Demodex folliculorum* ili *Staphylococcus aureus*, kao što je akneiformni osip povezan s EGFR inhibitorima, što je potvrđeno i studijom u kojoj je doveo do kliničkog poboljšanja unutar četiri tjedna primjene (Käser i sur., 2017.).

### ***Kozja krv (Lonicera japonica Thunb)***

Kozja krv (*Lonicera japonica Thunb*) klasična je biljka koja se tisućama godina koristi u Kini, Koreji, Japanu te ostalim istočnoazijskim zemljama za liječenje kožnog osipa i gripe.

Koristi se u tradicionalnoj medicini zbog svojih bioaktivnih svojstava uključujući antioksidativno, protuupalno, antikancerogeno te antibakterijsko i antivirusno. Vodeni ekstrakt kozje krvi može ublažiti groznicu ili simptome nalik gripi.

Stoga je provedena prospektivna, randomizirana, kontrolirana klinička studija u kojoj je dokazana učinkovitost profilaktičke i simptomatske primjene dekokta kozje krvi, u obliku topikalnog i oralnog pripravka, za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti akneiformnog osipa povezanog s EGFR inhibitorima. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Inhibicija EGFR inducira ekspresiju kemokina koji pojačavaju upalu kože regrutacijom leukocita, vaskularnom dilatacijom i edemom. Iako jedna hipoteza kaže da je cinarozid primarna flavonoidna komponenta koja djeluje na smanjenje upalnih

čimbenika u serumu, pretpostavlja se da kozja krv može ispoljiti zaštitne učinke na akneiformni osip većinom putem svojih aktivnih sastojaka, klorogene i izokloroklorogene kiseline.

Zbog niske toksičnosti, velike dostupnosti i pristupačne cijene profilaktičko liječenje formulacijama kozje krvi preporučuje se pacijentima na terapiji EGFR inhibitorima (Liu i sur., 2022.).

### ***Topikalni nadifloksacin***

Nadifloksacin je sintetski kinolon koji se koristi za topikalno liječenje akne. Pokazuje baktericidno djelovanje na aerobne Gram-negativne, Gram-pozitivne (uključujući MRSA i koagulaza negativne stafilokoke) i anaerobne bakterije, posebice na *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermis* koje su odgovorne za upalni učinak. Djelovanje se temelji na inhibiciji konfiguracije negativnog superuzvijanja bakterijske DNA kataliziranom DNA girazom. Osim antimikrobnog, posjeduje i imunomodulatorne učinke na antigen prezentirajuću funkciju Langerhansovih stanica i keratinocita.

Topikalna primjena kreme s nadifloksacinom i prednikarbatom na kožne lezije uzrokovane primjenom cetuksimaba pokazala je značajno smanjenje papula, pustula i eritema u svim vremenskim točkama evaluacije. Prednikarbat je lokalni kortikosteroid s poboljšanim omjerom rizika i koristi. Obje komponente su uz oralni izotretinoin dio „trojne terapije“ za teške oblike akneiformnog osipa (Katzner i sur., 2010.).

### ***Regenecare gel za rane***

Regenecare gel za rane (MPM Medical, Irving, TX) je viskozna hidrogel obloga koja sadrži lidokain (2 %), a namijenjena je za lokalno liječenje bolnih rana. Također sadrži kolagen koji se sastoji od lanaca aminokiselina koje pak potiču stvaranje tkiva čineći ga hemostatskim agensom. Ostali sastojci, vitamin E i aloe vera, djeluju na poboljšanje cirkulacije povećavajući stvaranje krvnih žila te pružaju emolijentni učinak.

Glavne nuspojave ovog proizvoda pripisuju se lidokainu, a odnose se na žarenje, zatezanje i crvenilo. Gel je kontraindiciran kod pacijenata alergičnih na amidne lokalne anestetike.

Zahvaljujući pozitivnim rezultatima u smislu smanjenja boli i pruritusa te jednostavnosti primjene, ovaj se gel može koristiti kao potporna terapija za kontrolu simptoma u kombinaciji s protuupalnim lijekovima u liječenju EGFR inhibitorima uzrokovanog papulopustularnog osipa (Wong i sur., 2010.).



### **3.7.4. Opće mjere njege kože za ublažavanje papulopustularnog osipa**

Opće potporne mjere njege kože za smanjenje težine osipa uključuju prije svega kupanje u hladnoj ili mlakoj vodi, korištenje proizvoda za kožu i deterdženata za pranje rublja bez alkohola, mirisa i boja, primjenu ovlaživača neposredno nakon kupanja te korištenje hipoalergene neokluzivne korektivne kozmetike.

U svrhu zaštite barijere rožnatog sloja preporučuju se kozmetičke formulacije koje sadrže masne kiseline i ceramide (Fabbrocini i sur., 2015.).

Emolijentne kreme su učinkovitije od losiona i dovode do olakšanja simptoma kada se drže na hladnom.

Pacijenti bi trebali izbjegavati proizvode kao što su ulje čajevca ili lokalni pripravci protiv akne (benzoi peroksid, tretinoin, adapalen i tazaroten) koji mogu isušiti kožu i uzrokovati iritacije bez poboljšanja osipa.

Važno je naglasiti mjere zaštite od sunca jer izlaganje suncu može pogoršati ozbiljnost osipa. Fotozaštitna sredstva koja ne sadrže alkohol manje će iritirati. Općenito se preporučuje primjena proizvoda sa fizikalnim filterima (na primjer, zinkov oksid, titanijev dioksid) sa SPF  $\geq$  30 koji blokiraju UVA i UVB zračenje te se nanose u debljem sloju (<https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/palliative-and-supportive-care/multikinase-inhibitor-related-skin-toxicity/healthcare-professionals/prophylaxis-and-treatment/reactive-management/papulopustular-rash>). Anorganski filteri su fotostabilniji što se postiže prevlačenjem čestica s dimetikonom (Mancuso i sur., 2017.).

FDA te međunarodni protokoli preporučuju primjenu 2 mg / cm<sup>2</sup> ili 45 ml proizvoda po aplikaciji kako bi se adekvatno pokrila površina tijela od 1,73 m<sup>2</sup> prosječno građene odrasle osobe. Fotoprotektivna sredstva treba nanositi obilno na sva izložena područja. Kao praktični savjet za krajnjeg korisnika za pravilno nanošenje valja slijediti pravilo čajne žličice (5 ml): jedna čajna žličica za lice, glavu i vrat; po jedna za svaki gornji ekstremitet; po jedna žličica za prednji i stražnji torzo te po dvije žličice za svaki donji ekstremitet, što je ukupno 9 čajnih žličica, tj. 45 ml sredstva po jednom nanošenju (Kuritzky i sur., 2015.).

Nakon razvoja osipa pacijente treba pomno evaluirati i započeti s terapijskim mjerama kako bi se izbjeglo njegovo napredovanje. Ukoliko se osip povuče liječenjem, isto se mora prekinuti s oprezom. Kod druge ili treće pojave papulopustularnog osipa savjetuje se intenziviranje potpornih mjera. I konačno, ako se simptomi i dalje pogoršavaju unatoč adekvatnoj potpornoj terapiji, treba razmotriti o

privremenom ili trajnom isključivanju uzročnog lijeka iz terapije (<https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/palliative-and-supportive-care/multikinase-inhibitor-related-skin-toxicity/healthcare-professionals/prophylaxis-and-treatment/reactive-management/papulopustular-rash>).

### **3.8. PROMJENE NA NOKTIMA**

Promjene na noktima mogu zahvatiti nokatnu ploču, ležište, periungualno područje ili sve zajedno. Toksični učinci na nokatnoj ploči i ležištu nokta češće se javljaju kod primjene citotoksičnih kemoterapeutika, dok su periungualne lezije karakteristična nuspojava ciljane terapije (Robert i sur., 2015.).

Neke abnormalnosti noktiju poput tamnih pigmentacija i Beauovih linija na noktima su asimptomatske i predstavljaju samo kozmetički problem, dok ostale poput hemoragije, transverzalnog gubitka nokatne ploče, akutne bolne paronihije i oniholize, mogu utjecati na pacijentovu kvalitetu života uzrokujući nelagodu, bol i narušavanje svakodnevnih aktivnosti. Promjene na noktima su obično prolazne i nestaju nakon prestanka uzimanja lijeka, no kod nekih pacijenata mogu trajati i duže. Patofiziologija toksičnih promjena na noktima je nepoznata (Can i sur., 2012.).

#### ***3.8.1. Promjene na noktima uzrokovane citotoksičnim antitumorskim lijekovima***

Abnormalnosti u boji nokatne ploče (kromonihija), poprečni utori na nokatnoj ploči (Beauove linije) i smanjeni linearni rast nokta najčešće su promjene na noktima povezane s citotoksičnim antitumorskim lijekovima.

##### ***3.8.1.1. Promjene pigmentacije***

Hiperpigmentacija nokta može biti smeđa ili crna (melanonihija) te drugih boja kao na primjer, tamnocrvena, smeđocrvena, narančasta (subungualno krvarenje) ili zelena (superinfekcija pseudomonasom).

Melanonihija je vidljiva mjesec do dva nakon početka kemoterapije kao jedna ili više transverzalnih ili longitudinalnih pruga ili može biti difuznija. Kod poprečne melanonihije pojedina traka odgovara terapijskom ciklusu. Ponekad je praćena pigmentacijskim promjenama kože ili sluznica. Hiperpigmentacija je povezana s aktivacijom matriksnih melanocita, no temeljni mehanizam nije poznat. Tijekom liječenja difuzna pigmentacija (totalna melanonihija) može istovremeno zahvatiti nekoliko nokatnih ploča. Primjena intermitentne kemoterapije može rezultirati naizmjeničnim normalnim i hiperpigmentiranim prugama. Melanonihija može biti i prvi znak melanoma nokta.

Lijekovi koji najčešće uzrokuju melanonihiju su ciklofosamid, doksorubicin i hidroksikarbamid (hidroksiurea). Međutim, pigmentacija nokta može biti uzrokovana i drugim lijekovima uključujući

busulfan, taksane (uzrokuju narančastu diskoloraciju zbog hemoragijskog prelijevanja iz ležišta nokta), kapecitabin, cisplatin ili bleomicin.

Leukonihija se očituje u bijelom obojenju nokatne ploče te se dijeli na pravu (stvarnu) ili prividnu. Prava leukonihija je povezana s oštećenjem keratinizacije matriksa nokta i prezentira se bijelim neprozirnim prugama koje se pomiču kako nokat raste, dok su kod prividne leukonihije one bijele i prozirne te se ne pomiču se s rastom nokta. Prava leukonihija se često opaža kod pacijenata liječenih antimetabolitima (primjerice, doksorubicinom, ciklofosfamidom i vinkristinom) te je povezana s disfunkcijom epitela matriksa. Prividna leukonihija rezultat je abnormalnog protoka krvi u ležištu nokta i javlja se u tri oblika: nokti pola - pola (dva dijela nokta poprečno odvojena dobro definiranom linijom), Muehrckeova (paralelne uske bijele pruge odvojene jedna od druge i od lunule trakama ružičastog nokta) i Terry-jevi nokti (nokti su neprozirne bijele boje koja se zaustavlja 1-2 mm od distalnog ruba nokta ostavljajući ružičasto do smeđe područje širine do 3 mm).

Neki lijekovi poput doksorubicina mogu uzrokovati leukonihiju i melanonihiju u istom noktu.

### **3.8.1.2. Oštećenje matriksa nokta**

Mnogi lijekovi imaju potencijal ometati normalnu kinetiku i keratinizaciju keratinocita u matriksu nokta.

Beauove linije izgledaju kao poprečna udubljenja na površini nokatne ploče. Uzrokovane su privremenim smanjenjem ili zastojem u proizvodnji nokatne ploče zbog djelovanja lijekova na keratinocite matriksa nokta. Beauove linije su zabilježene kako nuspojava gotovo svih antimitotičkih lijekova, posebice kad se koriste u kombinaciji. Dubina depresije je proporcionalna stupnju oštećenja, dok širina odgovara trajanju antitumorskog liječenja. Uglavnom su zahvaćeni svi nokti, no češća je pojava na noktima ruku. Linije se javljaju nekoliko tjedana nakon početka terapije. Višestruke linije na istom noktu ukazuju na ponavljane cikluse liječenja. Liječenje nije potrebno jer će se linije kretati distalno s rastom nokta i na kraju nestati (Sibaud i sur., 2016.).

Onihomadeza je najteži oblik Beauovih linija kod kojega je nokatna ploča podijeljena na dva dijela poprečnim debelim utorom nazvanim sulkus. Ova promjena je latentna dulje vrijeme prije nego nokat u konačnici otpadne.

Lijekovima uzrokovane Beauove linije i onihomadeza ovisne su o dozi i javljaju se nakon ponovne primjene uzročnog lijeka (Can i sur., 2012.).

### **3.8.1.3. Smanjeni rast i debljina noktiju**

Smanjenje brzine rasta nokta uobičajeno je za mnoge citotoksične lijekove, ali obično se ne zapaža ili nije zabilježeno od strane pacijenata. Nokti postaju tanki i lomljivi što može dovesti do koilonihije (nokti u obliku žličice), onihoreksije (lomljenje noktiju po dužini) i onihoshizije (lamelarno lomljenje noktiju), što je povezano s disfunkcijom matriksa. Lomljivi nokti su moguće uzrokovani lošim metaboličkim i nutritivnim statusom bolesnika s uznapredovalim karcinomom.

### **3.8.1.4. Oniholiza**

Oniholiza je odvajanje nokatne ploče od ležišta zbog toksičnih učinaka na epitelu ležišta. Potpuno labavljenje epitela ležišta nokta (epidermoliza) može dovesti do stvaranja hemoragičnih mjehurića što uzrokuje povećani pritisak ispod nokatne ploče i bolno odvajanje od ležišta.

Hemoragična oniholiza je karakteristična za taksane (češće za docetaksel nego paklitaksel).

Taksanima uzrokovana oniholiza ponekad je povezana s upalnim eritemom na dorzalnom dijelu ruke, perimaleolarnom i Ahilovom području što se naziva periartikularni tenarni eritem s oniholizom (PATEO sindrom).

Oniholiza je zabilježena i kod primjene drugih antitumorskih lijekova, primjerice, kapecitabina, etopozida, mitoksantrona i doksorubicina.

Ponekad može nastati i sekundarna infekcija potpomognuta istodobnom neutropenijom uzrokujući zeleno-žuti gnoj (iscjedak).

Bolna paronihija često je povezana s hemoragijskom oniholizom koja je inducirana taksanima. Patofiziologija potonje je nepoznata, no slično kao i kod leukonihije pretpostavlja se neurogeni mehanizam (Sibaud i sur., 2016.).

Fotooniholiza je neuobičajena pojava koja je rezultat alergijskog ili toksičnog učinka lijeka posredovanog svjetlom (Can i sur., 2012.).

### **3.8.1.5. Periungualne lezije**

Nuspojave koje zahvaćaju paronihij (meko tkivo koje okružuje nokat) češće se javljaju kod ciljane terapije s iznimkom taksana. Međutim, paronihija i piogeni granulom sporadično su zabilježeni kod pacijenata na terapiji kapecitabinom, metotreksatom i doksorubicinom. Pri primjeni bleomicina zapažene su vaskularne promjene blizu ili oko periungualnog područja koje bi se mogle predstaviti kao Raynaudov fenomen ili sklerodermatske promjene (Robert i sur., 2015.).

### **3.8.2. Promjene na noktima uzrokovane ciljanom antitumorskom terapijom**

#### **3.8.2.1. Toksični učinci na nokatnoj ploči i ležištu**

Promjene u pigmentaciji mogu se javiti, no nisu tako učestale kao kod pacijenata liječenih citotoksičnim lijekovima. Imatinib može izazvati uzdužnu, poprečnu ili difuznu melanonihiju na noktima nogu i ruku. Mehanizam je nepoznat, no vjerojatno je povezan s učinkom c-KIT blokade mikroftalmijskog transkripcijskog faktora koji kontrolira melanogenezu.

EGFR i MEK inhibitori mogu izazvati promjene nokatne ploče poput lomljivih noktiju, ponekad pored onihoshizije, onihoreksije i oniholize. Mogu biti zahvaćeni svi nokti. Ove promjene mogu biti povezane s EGFR inhibicijom keratinocita u matriksu nokta ili su rezultat upale matriksa zbog paronihije. Primjenom EGFR inhibitora, osim učinka na tumorske stanice, inhibiraju se učinci EGFR u stanicama kože i kožnih adneksa što rezultira smanjenom proliferacijom keratinocita, stanjenjem epidermisa i posljedičnom upalnom reakcijom.

Stanjivanje nokatne ploče, onihodistrofija, lomljivi nokti, distalna oniholiza i ksantokromija (difuzna žuta obojenost nokta) također su zabilježeni kod pacijenata liječenih mTOR inhibitorima.

Splinter subungualna krvarenja prikazana kao asimptomatske crvene, smeđe ili crne uzdužne linije često se zapažaju kod pacijenata na terapiji VEGFR inhibitorima. Pojavnost ovih krvarenja je 25-70 % kod VEGFR inhibitora i češća je kod primjene sorafeniba nego sunitiniba ili pazopaniba. Ova promjena češće zahvaća nokte na rukama. Splinter subungualna hemoragija se pojavljuje u prvim tjednima nakon početka liječenja i nestaje spontano izrastajući progresivno s noktom unatoč nastavku antitumorskog liječenja (Robert i sur., 2015.).

#### **3.8.2.2. Toksični učinci na periungualnom tkivu**

Periungualne lezije koje se manifestiraju kao paronihija ili lezije nalik piogenom granulomu često su zabilježene kod primjene ciljanih antitumorskih lijekova. Glavni induktori periungualnih toksičnih učinaka su lijekovi koji ciljaju ErbB obitelj receptora, monoklonska protutijela i inhibitori tirozin kinaza. Iako se javljaju rjeđe od akneiformnog osipa, lezije predstavljaju jedan od glavnih simptoma dermatoloških nuspojava opisanih pri primjeni EGFR inhibitora. Metaanalizom je procijenjena pojavnost periungualnih lezija različitih stupnjeva kod 17,2 % pacijenata na terapiji EGFR inhibitorima, dok je za visoki stupanj procijenjeno da će se pojaviti kod 1,4 % pacijenata (Garden i sur., 2012.).

Ove nuspojave također su zabilježene kod primjene najnovijih ErbB inhibitora, uključujući lapatinib, pertuzumab i afatinib.

Patofiziološki mehanizam ostaje nepoznat. Smatra se da su lezije posljedica inhibicije EGFR i nizvodnih EGFR-ovisnih puteva u bazalnim i suprabazalnim keratinocitima. Takva inhibicija dovodi do promjena u diferencijaciji i migraciji epidermalnih stanica povezanih s inhibicijom proliferacije keratinocita i smanjenim staničnim preživljavanjem indukcijom apoptoze. Kao rezultat, periungualni epidermis se stanjuje te može dovesti do probijanja paronihija lateralnim rubovima ili uglovima nokatne ploče izazivajući sličnu reakciju sekundarne upale na prisustvo stranog tijela.

Periungualne lezije izazvane EGFR inhibitorima postepeno se razvijaju nakon najmanje 4 - 8 tjedana od početka liječenja. Lezije se najprije manifestiraju kao akutna paronihija, bolna eritematozna upala s oticanjem i nježnim lateralnim naborima nokta te se također mogu javiti krvarenje i eksudacija. Paronihija može napredovati prema stvaranju granulacijskog tkiva na lateralnim naborima nokta. Mogu se javiti na bilo kojem prstu, no najčešće su zahvaćeni palci i veliki nožni prsti najvjerojatnije zbog ponavljajućih mikrotrauma.

Slične periungualne lezije primjećene su kod MEK inhibitora uključujući selumetinib, cobimetinib i trametinib te mTOR inhibitora primjerice, everolimusa i temsirolimusa.

Iako su periungualne lezije u početku sterilne, česte su bakterijske infekcije uzrokovane *Staphylococcus aureus* i ponekad praćene gnojnim iscjetkom, no ne dovode do komplikacija. Rjeđe su zabilježene infekcije *Candida albicans*.

Lezije nalik piogenom granulomu su ovisne o dozi te se povlače nakon smanjenja doze ili privremenog prekida liječenja (Choi, 2011.; Gilbar i sur., 2009.).

### **3.8.3. Upravljanje toksičnim promjenama na noktima**

Upravljanje toksičnim promjenama na noktima uključuje savjetovanje pacijenata o preventivnim mjerama i praktičnim savjetima (rezanje noktiju, izbjegavanje potencijalnih iritansa) te započinjanju prikladnog oblika liječenja (topikalni ili oralni antimikrobni lijekovi, smanjenje doze ili prekid terapije uzročnim lijekom u slučaju potrebe) (Gilbar i sur., 2009.).

Pacijentima, osobito onima na terapiji taksanima i antraciklinima, savjetuje se izbjegavanje izlaganja sunčevom svjetlu kako ne bi došlo do pogoršanja (Hussain i sur., 2000.).

Druga metoda prevencije ili smanjenja nokatnih promjena je metoda hlađenja koja se također koristi u prevenciji drugih nuspojava izazvanih antitumorskim lijekovima poput alopecije i sindroma šaka – stopalo. Hlađenje uzrokuje vazokonstrikciju koja smanjuje protok krvi, a time i količinu lijeka koja dospijeva do različitih struktura nokta. Studijom na pacijentima liječenih docetakselom zabilježeno je da

primjena smrznutih rukavica 15 min prije, tijekom i 15 min nakon završetka terapije sprječava pojavu stupnja 2 oniholize (prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave, verzija 2.0) i produljuje vrijeme do pojave prvih znakova toksičnosti (Scotté i sur., 2005.).

Slični rezultati dobiveni su iz studije evaluacije primjene smrznutih čarapa u prevenciji docetakselom inducirane toksičnosti na noktima. Pacijenti su nosili elastične čarape punjene gelom koje prekrivaju stopalo do gležnja ukupno 90 min (15 min prije terapije, 1 h tijekom infuzije lijeka i 15 min nakon završetka).

Ove patentirane rukavice i čarape sadrže glicerol koji ima toplinska svojstva koja mu omogućuju upotrebu kao tople i hladne terapije. Prije primjene hlade se minimalno tri sata na temperaturi između -25 i -30 °C (Scotté i sur., 2008.).

Pregledom literature ustanovljeno je da brojni čimbenici utječu na pojavu toksičnih učinaka na noktima te da je krioterapija prva dokazana mjera koja se učinkovito koristi u prevenciji.

Mnoge promjene noktiju uzrokovane antitumorskim lijekovima ne zahtijevaju posebno liječenje jer pokazuju samo oštećenje matriksa te su često asimptomatske i reverzibilne. Takav je slučaj sa Beauovim linijama, onihomadezom, melanonihijom te stvarnom ili prividnom leukonihijom. Sve ove lezije će rasti distalno kako raste i nokat te nestati s prekidom liječenja. Međutim, pacijenti su često znatizeljni te ponekad i vidno zabrinuti pojavom ovih promjena na noktima, stoga je važno prije početka samog liječenja dati im jasne i detaljne informacije o svim promjenama koje mogu zahvatiti nokte. Za ozbiljnije promjene na noktima trebaju se predložiti preventivne i kurativne mjere. Svega nekoliko kontroliranih studija je zabilježeno o ovoj temi, stoga savjeti često proizlaze iz zabilježenih slučajeva i mišljenja liječnika (Gilbar i sur., 2009.).

### ***3.8.3.1. Prevencija i liječenje promjena nokatne ploče***

Pacijenti bi trebali izbjegavati bilo kakav postupak koji dovodi do oštećenja ili iritacije noktiju, uključujući učestala i dugotrajna uranjanja u vodu ili kontakte s teškim kemikalijama te bi češće trebali koristiti emolijense. Preporuča se oblikovati i zagladiti rubove i uglove nokatne ploče. Ponekad se preporuča nanošenje laka za nokte kako bi se ograničilo isparavanje vode iz nokatne ploče. Dva laka - hidroksipropil kitozan i poliureauretan (16 %), odobreni su od strane FDA 2011. g. kao medicinski proizvodi za distrofične (lomljive) nokte. Trebalo bi izbjegavati upotrebu odstranjivača laka koji sadrži aceton, umjetne nokte i agresivnu manikuru jer može doći do dodatnog oštećenja nokatne ploče (Robert i sur., 2015.).



Lak za nokte koji sadrži hidroksipropil kitozan, metilsulfonilmetan i *Equisetum arvense* dovodi do jačanja strukture nokta i njegovog poboljšanog izgleda. Topljiv je u vodi i nije ga potrebno uklanjati mehaničkim ili kemijskim postupcima. Hidroksipropil kitozan je derivat kitozana. Kitozani, polisaharidi strukturom slični hitinu, su prirodne komponente egzoskeleta člankonožaca široko korišteni u medicini za zacjeljivanje rana, hidrataciju i zaštitno djelovanje na kožu te zbog bakteriostatskog djelovanja. Hidroksipropil kitozan karakterizira dobra topljivost u vodi, plastičnost, veliki afinitet za keratin, biokompatibilnost te ubrzavanje zacjeljivanja rana. Dovodi do povećanja snage istezanja i savijanja nokta poboljšavajući njegove barijerne karakteristike i jačajući njegovu strukturu (Chiavetta i sur., 2019.).

Promjene nokatne ploče obično ne zahtijevaju liječenje. Kako bi se smanjila ozbiljnost bilo koje promjene, kontakt s vodom trebao bi biti sveden na minimum i pacijenti bi trebali nositi pamučne rukavice ispod plastičnih ili gumenih za poslove gdje je prisutna vlaga, kao što je upotreba deterdženata, šampona ili guljenje voća i povrća. Iako se pacijentima s lomljivim noktima preporuča oralna suplementacija biotinom, njegovi učinci još uvijek nisu pokazani u kontroliranoj studiji i njegovi mehanizmi djelovanja također su nepoznati.

Za promjene na noktima uzrokovanih onihodiskromijom pacijenti mogu primjenjivati obojeni lak za nokte ako primijete promjenu boje nokta.

### **3.8.3.2. Prevencija i liječenje oniholize nokta**

Glavna metoda prevencije oniholize uslijed primjene taksana je već ranije spomenuti proces krioterapije koji se provodi nošenjem smrznutih rukavica i čarapa prije, tijekom i nakon infuzije lijeka. Lak za nokte tamne boje predlaže se za prevenciju oniholize uzrokovane svjetlom, no potrebne su dodatne studije za procjenu jer za oniholizu izazvanu taksanima nije razjašnjeno da li je povezana sa izlaganjem ultraljubičastom zračenju.

Blagu oniholizu može se tretirati ponavljanim rezanjem nokta, a umjerenu uklanjanjem mrtvog, oštećenog ili inficiranog tkiva. U pacijenata s hematonom ograničenim na manje od 25 % vidljivog dijela nokta treba ga drenirati oštrim skalpelom ili primjenom vruće spajalice u središte tamne mrlje. Ova metoda ne zahtijeva primjenu lokalne anestezije i brzo ublažava bol. Ponekad se nokatna ploča s vremenom zasuši kako novi nokat raste ispod starog. Djelomična ili čak totalna avulzija može biti potrebna za kontrolu boli i čišćenje ležišta nokta.

Ispod nokatne ploče može se razviti apsces. Ležište nokta treba sterilizirati antiseptičkom otopinom (primjerice, otopinom klorheksidin diglukonata), a zatim nježno aplicirati antibiotsku mast (primjerice, mupirocin) (Robert i sur., 2015.).

Hidratantna otopina za nokte, izgledom poput prozirne manikure, lako se nanosi na nokte na rukama i nogama te na okolnu kožu pomoću četkice. Sastoji se od pročišćene termalne izvorske vode, poliakrilata-16, klorfenesina, ksantanske gume, fenoksietanola, kaprilil glikola i pirokton olamina. Mehanizam djelovanja otopine nije u potpunosti razjašnjen, no poznato je da smanjuje razinu supstance P, neurotransmitera koji izaziva upalu štetnu za nokte. Primjena otopine smanjila je pojavu oniholize 2. stupnja koju karakterizira bol i/ili potpuno odvajanje nokatne ploče, za približno 50 % te odgodila pojavu iste kod pacijenata liječenih docetakselom (Kim i sur., 2017.).

### **3.8.3.3. Prevencija i liječenje periungualnih lezija**

Prije početka primjene lijekova koji mogu izazvati periungualne toksične učinke kao što su EGFR ili MEK inhibitori, mogu se poduzeti određene preventivne mjere. One uključuju izbjegavanje ponovljenih trauma ili trenja te pritiska na nokte i ležište nokta kao i izbjegavanje manipulacije noktom (manikiranje, zanoktice, griženje noktiju – onihofagija ili uklanjanje kutikule).

Paronihija u početku nije infektivna, no nabore noktiju čini vrlo osjetljivima na infekciju. Stoga perzistentne lezije lako postaju inficirane bakterijama kao što je *Staphylococcus aureus* ili gljivicama *Candida albicans*. Nalazi nedavne studije pokazali su da se iz lezije nokta može izolirati 20 različitih bakterijskih vrsta, od čega 72 % Gram-pozitivnih i 23 % Gram-negativnih, dok se preostalih 5 % odnosilo na *Candida spp* (Eames i sur., 2010.).

Savjetuje se svakodnevno korištenje antiseptičkih otopina ili krema (npr. klorheksidin diglukonata i povidon joda) te određivanje bakterijskih kultura na perilezijskoj koži kako bi se utvrdila vrsta infekcije i prilagodilo antimikrobno liječenje. Neliječene infekcije mogu dovesti do komplikacija kao što su erizipel, duboka infekcija periungualnog područja i flegmon omotača tetive, no one su ipak rijetko zabilježene.

Povidon jod je poznat kao antiseptik širokog spektra čija primjena ne dovodi do razvoja rezistencije. Topikalna otopina povidon joda korištena je u studiji faze 2 za liječenje paronihije povezane s kemoterapijom. Primjena otopine povidon joda (2 %) dva puta dnevno imala je pozitivan učinak na kliničke ishode i kvalitetu života (Capriotti i sur., 2019.).

Neinfektivna bolna paronihija liječi se potentnim topikalnim steroidima kao što je klobetazol, u kombinaciji s antiseptičkim otopinama ili topikalnim antibioticima. U nekim je radovima spomenuta i topikalna primjena adapalena u obliku gela, međutim potrebne su daljnje prospektivne studije kako bi se potvrdila njegova terapijska učinkovitost. Adapalen može utjecati na keratinizaciju i diferencijaciju epitelnog tkiva te ima protuupalno djelovanje (Robert i sur., 2015.).

Paronihija s lezijama nalik piogenom granulomu je stanje koje je mnogo bolnije i kompliciranije za liječenje, češće dovodi do krvarenja te u znatnoj mjeri smanjuje kvalitetu života. Također, sporije zacjeljivanje rana kod pacijenata na terapiji EGFR inhibitorima i pothranjenost dodatno utječu na tijek liječenja.

Aktivacija  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora odgađa popravak epidermalne barijere, dok blokada ubrzava proces oporavka. U nekim studijama topikalni  $\beta$ -blokatori su korišteni za liječenje pioderme gangrenosum, kroničnih ulceracija na nogama, radijacijskog dermatitisa s kroničnim ranama te kod vezne bulozne epidermolize. Paronihija s lezijama nalik piogenom granulomu dijeli slične karakteristike kao i navedene lezije, primjerice, prekomjerni rast vaskularnog tkiva, slaba epitelizacija i upala. U nekoliko je studija zabilježen pozitivan učinak oftalmičke otopine betaksolola (0,25 %) u liječenju paronihije nastale uslijed primjene EGFR inhibitora. Topikalni  $\beta$ -blokatori imaju sposobnost supresije proupalnog stanja u vaskularnom tkivu lezija nalik piogenom granulomu. U prijašnjim studijama korišteni su propranolol ili timolol koji su neselektivni blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora te mogu uzrokovati astmu ili bronhijalni spazam, stoga se prednost daje selektivnim blokatorima kao što je betaksolol, osobito kod pacijenata s karcinomom pluća (Yen i sur., 2020.).

Kemijska matriksektomija fenolom pokazala se učinkovitom u liječenju težih slučajeva paronihije. Pacijentima se daje lokalna anestezija (Oberstov blok) s lidokainom (1 %); fenol (90 %) se nanosi na područje matriksa i granulacije pamučnim štapićem nakon izrezivanja lateralne nokatne ploče i matriksa približno 3-5 mm. Fenol ima nekrotizirajuće, dezinfekcijsko i anestetičko djelovanje. No glavni problem koji se javlja kod ove metode liječenja je trajni gubitak nokta (Goto i sur., 2016.).

### 3.9. PRURITUS

Pruritus, neugodan osjećaj koji izaziva želju za češanjem, jedna je od najučestalijih dermatoloških nuspojava uslijed primjene antitumorske terapije te zahvaća između 20-30 % pacijenata. Češće se javlja kod primjene ciljane antitumorske terapije (35 % naspram 8 % kod konvencionalne kemoterapije) s najvećom pojavnosti kod primjene EGFR inhibitora. Razlog leži u činjenici što je EGFR visoko izražen na bazalnim i suprabazalnim slojevima normalnih keratinocita i folikula dlaka. EGFR inhibitori eliminiraju fosforilirane EGFR u epidermalnim stanicama te uzrokuju zastoj rasta i preranu diferencijaciju bazalnih keratinocita vodeći do poremećaja barijerne funkcije kože što pak rezultira pruritusom i suhoćom kože.

Metaanalizom je utvrđena stopa incidencije pruritusa svih stupnjeva 17,4 % i visokog stupnja 1,4 % kod pacijenata liječenih ciljanim antitumorskim lijekovima, s najnižom incidencijom kod primjene EGFR-VEGFR inhibitora vandetaniba te najvišom kod EGFR inhibitora (gefitiniba, cetuksimaba, panitumumaba i erlotiniba). Svrbež se može javiti u papulopustulama i površinama zahvaćenim kserozom. Zbog učestalog grebanja povećan je rizik od razvoja superinfekcija, a uzročnik je često *Staphylococcus aureus* (Cho i sur., 2019.).

Identifikacija anamneze bolesnika i klinički pregled neophodni su prije započinjanja bilo koje vrste specifične terapije budući da je procjena pruritusa uključujući intenzitet, početak, vremenski tijek, kvalitetu, lokalizaciju i čimbenike okidanja ključna za određivanje terapije. Snažan i dugotrajan pruritus može dovesti do povećanja razine stresa te često praćen ostalim kožnim manifestacijama poput eritema, erupcija papula i pustula te akneiformnog osipa, može rezultirati povlačenjem iz društvenog i poslovnog života. Ne postoji standardizirana metoda za dokumentiranje pruritusa jer njegov osjećaj ovisi o individualnim varijacijama kao što su umor, tjeskoba i stres. Intenzitet pruritusa obično se procjenjuje vizualnom ili numeričkom skalom.

Liječenje pruritusa obično započinje topikalnom terapijom za stupanj 1 i 2, dok je za stupanj 3 ili perzistentni stupanj 2 često potrebno sistemsko liječenje (Lacouture i sur., 2021.).

#### 3.9.1. Liječenje topikalnim pripravcima

Topikalna terapija okosnica je liječenja pruritusa vezanog uz oštećenje funkcije kožne barijere te uključuje emolijense, kortikosteroide, imunomodulatore, kapsaicin, lokalne anestetike i

antihistaminike. Otkrićem novih mehanizama nastanka svrbeža pojavilo se nekoliko novih antipruritičkih lijekova.

Budući da oštećenje kožne barijere može uzrokovati pruritus, topikalna terapija koja cilja keratinocite, živčane završetke i osjetilne receptore u neposrednoj blizini rožnatog sloja pruža značajno olakšanje svrbeža. Bolje poznavanje strukture kože kao i mehanizama diferencijacije keratinocita, omogućili su racionalniji pristup terapiji; neki od novijih topikalnih pristupa imaju za cilj uspostaviti normalnu epidermalnu diferencijaciju, nego li spriječiti transepidermalni gubitak vode (engl. *transepidermal water loss*, TEWL) stvaranjem okluzije na površini kože.

Ovisno o uzroku pruritusa topikalno liječenje može se kombinirati sa sistemskom terapijom, primjerice gabapentinom, kao i edukacijom te psihološkim strategijama koje pomažu u prekidu ciklusa svrbež-ogrebotina. Ključni čimbenik kod razmatranja topikalne terapije je pH. Visoki pH kože rezultira otpuštanjem proteaza i aktivacijom receptora aktiviranih proteazom (engl. *protease-activated receptors*, PARs) koji posreduju u mehanizmu nastanka svrbeža (Elmariah i sur., 2011.).

### **Emolijensi**

Emolijensi predstavljaju prvu liniju liječenja pruritusa povezanog s narušavanjem integriteta kožne barijere. Oni djeluju na rehidraciju korneocita nadopunjavanjem izvanstaničnog medija spojevima koji vežu vodu i lipidima.

Mogu sadržavati dodatne sastojke s antipruritičkim svojstvima kako bi se djelovalo na više razina u suzbijanju svrbeža. Endokanabinoidni sustav u koži igra regulatornu ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i otpuštanju citokina. Uključivanje komponenti koje ciljaju endokanabinoidni sustav, kao što je N-palmitoiletanolamin, u topikalni pripravak može smanjiti osjećaj svrbeža povećanjem sadržaja lipida u barijeri.

Neki emolijensi mogu imati i anestetička svojstva. Polidokanol je polietilenglikolni eter lauril alkohola te se naširoko koristi više od 50 godina u galenskim pripravcima. Međutim, unatoč dugotrajnoj primjeni postoje samo dvije dvostruko slijepe placebom kontrolirane kliničke studije koje su ispitivale njegovu učinkovitost, no nisu je u potpunosti mogle utvrditi.

Različiti emolijensi dostupni su u različitim formulacijama kao što su losioni, kreme i masti. Losioni sadrže više vode nego lipida, kreme sadrže lipide, vodu i emulgatore, dok su masti primarno sastavljene od lipida. Najprikladnija formulacija za pacijenta ovisi o različitim čimbenicima, uključujući godišnje doba, podnošljivost, cijenu, mehanizam djelovanja, miris, dob, zahvaćeno područje na tijelu i

spol. Primjerice, emolijensi koji se nanose na lice trebali bi biti nekomedogeni. Unatoč benefitima pacijenti smatraju da je aplikacija masti neuredan proces što smanjuje njihovu suradljivost. Stoga valja prilagoditi prikladnost topikalne formulacije specifičnim zahtjevima pacijenata (Elmariah i sur., 2011.).

### ***Topikalni kortikosteroidi***

Topikalni kortikosteroidi uključuju aktivaciju glukokortikoidnih receptora koji inhibiraju oslobađanje proupalnih citokina transkripcijskom represijom, čime se smanjuje upalna komponenta svrbeža. Međutim, kod neupalnog svrbeža primjena topikalnih kortikosteroida pokazuje ograničeni benefit. Zbog atrofije kože na mjestu primjene treba ih koristiti racionalno i u ograničenom vremenskom periodu, osobito u starijoj populaciji.

Primjena hladnih obloga i vlažnih zavoja zajedno s topikalnim kortikosteroidima ublažava svrbež kod nekih pacijenata, posebice onih s pridruženom upalnom komponentom (Elmariah i sur., 2011.).

### ***Topikalni imunomodulatori***

Topikalni inhibitori kalcineurina, kao što je pimekrolimus, pokazali su učinkovitost u smanjenju pruritusa unutar 48 sati nakon primjene.

Inhibitori kalcineurina reguliraju aktivaciju T stanica, inhibiraju proupalne citokine te pomažu u obnovi kožne barijere. Liječenje pimekrolimusom (1 %) dva puta dnevno tijekom tri tjedna smanjuje TEWL te obnavlja lipidni dvosloj. Njihov antipruritički učinak također je posredovan aktivacijom i desenzitizacijom vaniloidnog receptora tipa 1 (engl. *vanilloid receptor transient receptor potential cation channel V1*, TRPV1).

Inhibitori kalcineurina i analozi ciklosporina pimekrolimus i takrolimus ne uzrokuju atrofiju kože, akne ili dispigmentaciju, što je vidljivo kod upotrebe topikalnih steroida, i oba su snažni antagonisti otpuštanja medijatora mastocita. S obzirom na to da se vjeruje kako nakupljanje kožnih mastocita igra ulogu u patogenezi svrbeža uzrokovanog EGFR inhibitorima, moguće je da ti lijekovi imaju učinka. Nadalje, ako je svrbež uzrokovan ipilimumabom izravno povezan s njegovim učinkom jačanja imunološkog sustava, kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina koji smanjuju imunološki odgovor i aktivnost T stanica trebali bi pomoći u ublažavanju svrbeža kod tih pacijenata (Elmariah i sur., 2011.).

### ***Kapsaicin***

Topikalni kapsaicin je alkaloidni spoj koji aktivira TRPV1 na osjetilnim živcima u koži dovodeći do priljeva kalcija koji pak uzrokuje oslobađanje i naknadno iscrpljivanje (trošenje) pruritogenih

neuropeptida, primjerice supstance P. Također izaziva densenzibilizaciju i lokalnu ablaciju osjetilnih završetaka čime se ograničava prijenos osjeta putem ovih živčanih vlakana.

Koristi se u koncentraciji između 0,025 % i 0,1 % (Metz i Staubach, 2016.).

Kreme s kapsaicinom se preporuča primjenjivati 3-4 puta dnevno, dok je kod 8 % flastera dovoljna jedna primjena dnevno. Kao učestale nuspojave javljaju se lokalni eritem na mjestu primjene te prolazni osjećaj žarenja koji se smanjuje nakon nekoliko dana kontinuirane primjene. Kako bi se ublažile navedene nuspojave i povećala adherencija, preporuča se prvih nekoliko dana istovremena primjena lokalnih anestetika, poput lidokaina (Elmariah i sur., 2011.) .

### ***Antihistaminici***

Od topikalnih antihistaminika jedino je doksepin pokazao učinkovitost u smanjenu pruritusa, no može uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis, stoga se kod djece i starijih preporuča koristiti ga s oprezom (Elmariah i sur., 2011.).

### ***Cink***

Cink je supstanca koja se dugi niz godina koristi u liječenju pruritusa, kako na primarno patološkoj tako i na sekundarno promijenjenoj i nepromijenjenoj koži. Ovisno o bazi prikladan je za primjenu na cijeloj površini tijela uključujući intertriginozne regije (Raphael i sur., 2015.).

### ***Mentol***

Mentol je prirodni ciklički terpeniski alkohol biljnog porijekla dostupan u koncentracijama 1-3 % koji se često koristi kao antipruritik. Riječ je o hlapljivom ekstraktu deriviranom iz ulja roda *Mentha* koji se koristi u prirodnim i sintetskim oblicima.

Djelovanjem na TRPM8 (engl. *transient receptor potential melastatin 8*) receptor hladi kožu na isti način kao i niska temperatura pružajući olakšanje onkološkim pacijentima koji pate od svrbeža. Mentol je također vazoaktivno sredstvo koje uzrokuje kožnu vazodilataciju i slabi blokator natrijevih kanala. Učinak na aktivnost o naponu ovisnih neuronskih kanala daje mu slabi lokalizirani anestetski učinak. U koncentracijama > 30 % mentol djeluje kao iritans (Pergolizzi i sur., 2018.).

Ostale topikalne formulacije s ograničenim podacima o njihovoj učinkovitosti u smanjenju pruritusa pri primjeni ciljane terapije uključuju kalamini losion, lokalne anestetike lidokain i pramoksin te agoniste kanabinoidnih receptora (Elmariah i sur., 2011.).

### **3.9.2. Dodatne preporuke za upravljanje pruritusom**

Bez obzira na temeljni uzrok svrbeža kod primjene ciljane terapije, pacijenti često zahtijevaju prilagođeni pristup. Modifikacija načina života uključuje održavanje noktiju na rukama kratkima kako bi se izbjeglo pogoršanje frustrirajućeg ciklusa „svrbež-ogrebotina“ te zadržavanje hladnoće nošenjem lagane odjeće, klimatizacijom i tuširanje mlakom vodom jer toplina pojačava svrbež.

Prevenција i liječenje osipa i kseroze od presudne je važnosti za liječenje i tretiranje svrbeža. Mjere koje se koriste u liječenju suhe kože slične su prevenciji. Dodatno, za teške oblike kseroze i ljuskava područja mogu se koristiti kreme koje sadrže ureu, amonijev laktat, mliječnu i salicilnu kiselinu. Pacijentima se preporuča izbjegavanje vrućih kupki i mirisnih sapuna, skraćivanje vremena kupanja, korištenje emulijensa bez alkohola kako bi se spriječilo prekomjerno isušivanje kože te izbjegavanje masti koje mogu povećati folikularnu okluziju. Također ih se savjetuje da nakon tuširanja kožu osuše tapkanjem umjesto da se odmah ukloni sva vlaga kako bi se spriječilo daljnje oštećenje barijere kože te da odmah nanesu ovlaživače na lice i tijelo.

Različita mjesta na tijelu mogu imati specifične terapijske potrebe. Na rukama, nogama i trupu preporuča se primjena masti, dok se kreme koriste za područje lica (posebice za kapke) gdje dugotrajna primjena masne formulacije može dovesti do perioralnog dermatitisa. Formulacije u obliku krema također se preporučuju za nabore na tijelu i genitalno područje. Za područje vlasišta pacijenti preferiraju pripravak koji nije previše mastan kako bi se izbjegao mastan izgled kose i koji se može lako isprati vodom i šamponom (Yosipovitch i sur., 2019.).

Pacijenti koji primaju ciljanu terapiju obično su iznimno osjetljivi na alergene i iritanse i mnogi topikalni pripravci koji se koriste u općoj populaciji za ublažavanje svrbeža mogu uzrokovati dodatnu osjetljivost kod ovih pacijenata što dovodi do sekundarnog alergijskog dermatitisa i pojačavanja početnih simptoma. Stoga je od ključne važnosti bilo koji topikalni pripravak koristiti s oprezom te izbjegavati rutinsko korištenje senzibilizirajućih sredstava kod liječenja svrbeža u onkoloških bolesnika (Fischer i sur., 2013.).

### **3.9.3. Novi antipruritički spojevi za topikalnu primjenu**

Nekoliko novih spojeva za ublažavanje pruritusa trenutno je u fazi pretkliničkih i kliničkih studija.

Stroncijeve soli su pokazale sposobnost supresije osjetilne iritacije. Uklapanje stroncija u kisele formulacije može smanjiti osjećaj peckanja i žarenja povezanih s nekim topikalnim pripravcima kao što su primjerice emulijensi s mliječnom kiselinom, te povećati adherenciju pacijenata.



TRPM8 kanali su smješteni na završecima epidermalnih živčanih vlakana i Merkelovih stanica. Riječ je o *cold-gated* ionskim kanalima koji inhibiraju histaminergične i nehistaminergične osjetilne putove svrbeža nakon aktivacije. Novi TRPM8 spoj je razvijen s namjerom da kada se uklopi u losion značajno smanjuje pruritus hlađenjem zahvaćenog područja. TRPM8 agonisti su obećavajući novi spojevi posebice za pacijente kod kojih je zabilježeno smanjenje svrbeža hlađenjem.

Topikalna primjena kombinacije ketamin-amitriptilin-lidokain pokazala je antipruritička svojstva u liječenju kroničnog svrbeža. Ketamin, N-metil-D-aspartat antagonist, ima ulogu u liječenju boli u subanestetičkim dozama. Međutim, mehanizam djelovanja ove topikalne kombinacije je nepoznat te vjerojatno djeluje periferno putem blokade natrijevih kanala.

Jedna od novih skupina topikalnih lijekova za liječenje svrbeža su inhibitori tropomiozin receptor kinaze A (TrkA). Oni djeluju na način da inhibiraju put faktora rasta živca (engl. *nerve growth factor*, NGF) i trenutno su u razvoju. Povećana signalizacija putem NGF-TrkA-TRPV1 puta smatra se ključnim mehanizmom nastanka svrbeža, stoga predstavlja značajnu metu za nove antipruritičke lijekove.

PAR-2 koji je značajno uključen u osjećaj svrbeža predstavlja direktnu metu za nekoliko novih antipruritičkih lijekova u razvoju. Pepducin, PZ-235, značajno smanjuje PAR-2 posredovanu ekspresiju proupalnog NF- $\kappa$ B, timusnog stromalnog limfopoetina, TNF- $\alpha$  i diiferencijacijskog markera K-10 u ljudskim keratinocitima za 94-98 %.

Tapinarof (izrađuje se u obliku kreme, 1 %) mala je molekula izolirana iz prirode koja aktivacijom aril ugljikovodoničnog receptora dovodi do inhibicije specifičnih proupalnih medijatora, uključujući IL-17a, poboljšanja funkcije kožne barijere i smanjenja svrbeža (Yosipovitch i sur., 2019.).

### 3.10. KSEROZA

Kseroza je često dermatološko stanje kod onkoloških pacijenata s incidencijom između 1 % i 84 % koje može znatno utjecati na kvalitetu života kao i na pojavu drugih dermatoloških nuspojava poput infekcija, preosjetljivosti na alergene i pruritusa. Koža postaje osjetljivija na ultraljubičasto zračenje i sklonija hiperpigmentaciji. Iako se može razviti uslijed primjene klasične kemoterapije, njezina pojava postaje problematičnija upotrebom ciljane terapije, posebice EGFR inhibitora (35 %), zbog veće ozbiljnosti i dulje primjene terapije (Ceglie i sur., 2022.).

Histološki uzorci takvih pacijenata pokazuju minijaturizirane ekrine žlijezde i zbijeni *stratum corneum*. Zabilježeno je smanjenje lorikrina, glavne proteinske komponente ovojnice korneocita pronađenog u terminalno diferenciranim epidermalnim stanicama. Također može biti prisutna deskvamacija epidermisa. Suha koža može napredovati do kserotičnog ekcema i bolnih fisura na vrhovima prstiju ili petama. Mogu se javiti i masne ljuske praćene suhoćom u nazolabijalnom području nalik na seboroični dermatitis.

#### 3.10.1. Prevencija i liječenje kseroze

Prije početka liječenja važno je educirati pacijente o preventivnim mjerama koje pomažu u održavanju funkcije kožne barijere: izbjegavanje alkoholnih losiona i iritirajućih proizvoda, ograničeno vrijeme tuširanja, korištenje blagih sredstava za čišćenje (pH neutralni sapuni ili sindeti), redovita upotreba emolijensa i provođenje mjera zaštite od sunca (primjena fotoprotektivnih proizvoda širokog spektra, SPF 30 ili viši sa zaštitom od UVA i UVB zraka, te nošenje zaštitne odjeće i naočala) (Cury-Martins i sur., 2020.). Pri njezi suhe kože pripravci emolijentnog učinka s dodanim ovlaživačem značajno su učinkovitiji u odnosu na pripravke koji ne sadrže ovlaživače (Goreta i Pepić, 2014.). Primjena dezodoransa je kontroverzna, no dosadašnje studije ne pokazuju znakove štetnosti, stoga se pacijentima preporuča nastaviti sa svakodnevnom rutinom koja ima utjecaj i na njihovo psihičko zdravlje. Primjena korektivne kozmetike također pomaže podizanju razine samopoštovanja. Preporuča se upotreba nekomedogenih proizvoda (Cury-Martins i sur., 2020.).

Poželjna je učestala primjena ovlaživača tipa ulje u vodi za lice, prsa i leđa te voda u ulju za ekstremitete. Okluzivne masti treba koristiti oprezno jer mogu potaknuti razvoj lezija folikulitisa. Za čišćenje kože se preporuča blago kiselo sredstvo čiji je pH približno 5,5. Korisna je i primjena ulja za kupanje. Liječenje umjerene kseroze uključuje emolijentne formulacije koje sadrže do 40 % uree uz

dodatak niacinamida ili mliječne kiseline. Za usne se preporuča primjena pripravaka koji sadrže zob i vazelin te okluzivne formulacije. Masne ljuske mogu se tretirati amonijevim laktatom (12 %), mliječnom kiselinom (12 %) ili salicilnom kiselinom (6 %). Sredstva za ekfolijaciju smiju se nanositi samo na intaktnu kožu. Neke publikacije predlažu liječenje kseroze standardnim ovlaživačima kao što je urea (5-10 %) u cetomakrogol kremi (Varvaresou i sur., 2020.).

Fisure na petama i vrhovima prstiju mogu se liječiti Monselovom otopinom (željezov subsulfat), srebrovim nitratom, otopinom aluminijevog klorida, cinkovim oksidom (20-30 %) ili cijanoakrilatnim ljepilom. Otopina željezovog subsulfata ne izaziva osjećaj žarenja ili mrlje poput srebrovog nitrata, djeluje hemostatski, smanjuje višak vaskularnog tkiva te ne potiče rast bakterija. Nije namijenjena za primjenu na licu.

Tretiranje kože antiseptičkim sredstvima 10 minuta dnevno korisno je u prevenciji infekcije.

Cijanoakrilatni pripravci ublažavaju bol i ubrzavaju zacjeljivanje. Neki pacijenti i zdravstveni djelatnici preferiraju cijanoakrilatno ljepilo jer obloge tekućeg cijanoakrilata mogu pojačati osjećaj žarenja i usporiti zacjeljivanje. U Europi kliničari koriste vodenu otopinu propilenglikola (50 %). Također su u primjeni i pripravci salicilne kiseline (10 %) s cijanoakrilatom (Burtneess i sur., 2009.).

### **3.11. PROMJENE U RASTU DLAKE**

#### ***3.11.1. Kemoterapijom inducirana alopecija***

Iako se ovaj poremećaj smatra minornim kozmetičkim problemom, gubitak kose kod velikog broja pacijenata izaziva psihološke tegobe zbog izmijenjena izgleda koje mogu dovesti do pada samopoštovanja te kulminirati teškim simptomima poput depresije i anksioznosti.

Folikul dlake je posebno osjetljiv na apoptozu izazvanu kemoterapijom jer je više od 80 % folikula kose na vlasištu u anagenoj fazi. Brzina dijeljenja keratinocita u matriksu folikula dlake u anagenoj fazi može biti veća od brzine dijeljenja tumorskih stanica što rezultira osjetljivošću na kemoterapijska sredstva. Visoka razina perfuzije oko bulbosa dlake čini ovo područje osjetljivim na štetne učinke lijekova.

Potentnost kemoterapije da uzrokuje gubitak kose ovisi o mehanizmu djelovanja, dozi, načinu i rasporedu primjene lijeka. Više od 80 % pacijenata koji su na terapiji antimikrotubularnim lijekovima će razviti gubitak kose, dok je zabilježena pojavnost alopecije više od 60 % s alkilirajućim agensima, 60-100 % s inhibitorima topoizomeraze i 10-50 % s antimetabolitima (Dunnill i sur., 2018.).

Kod pacijenata s poviješću raka dojke alopecija može biti povezana s terapijom inhibitorima aromataze, kao što su letrozol i anastrozol. Pacijenti se prezentiraju nedostatkom frontalne i tjemene (parijetalne) linije kose, difuznim stanjivanjem i minijaturizacijom folikula u frontotemporanom području, oponašajući tako tipičnu prezentaciju ženske androgene alopecije s muškim uzorkom. Inhibitori aromataze snizuju serumske i tkivne razine estradiola, stoga gubitak kose može biti povezan sa smanjenom sintezom estrogena. Estrogeni su implicirani kao modulatori rasta kose i njeni zaštitni faktori, što proizlazi iz konverzije androstendiona u estron i testosterona u estradiol putem aromataze u folikulu dlake (Freites-Martinez i sur., 2019.).

Gubitak kose je općenito reverzibilan, a ponovni rast se obično javlja nakon 3 do 6 mjeseci. Novoizrasla kosa može biti drugačije boje i teksture, više kovrčava i siva, dok se u potpunosti ne obnovi funkcija folikularnih melanocita. Iako rijetko, zabilježeni su slučajevi trajne alopecije sa usporenim ili bez ponovnog rasta kose nakon kemoterapije busulfanom i ciklofosamidom, kao i kod pacijenata s poviješću raka dojke liječenih taksanima, što je vjerojatno posljedica oštećenja folikularnih matičnih stanica. Pretpostavlja se da kod takvih pacijenata dolazi do kolapsa (sloma) folikularne imunosne privilegije uzrokujući izlaganje bulbosa dlake antigenima s naknadnim imunosnim odgovorom domaćina. Ostali dodatni čimbenici za razvoj trajne alopecije uključuju dob pacijenta, prehrambeni i hormonalni

status, prethodno izlaganje rendgenskim zrakama ili zračenju kao i kronična reakcija transplantata protiv primatelja. Trajna alopecija povezana je sa smanjenjem broja folikula terminalnih dlaka u anagenoj fazi bez upale i fibroze te povećanjem minijaturne velus kose.

Alopecija je također česta nuspojava antitumorskih lijekova koji ciljano blokiraju rast tumorskih stanica uključujući EGFR inhibitore, b-RAF inhibitore, ciklin-ovisna kinaza inhibitore te inhibitore Hedgehog signalnog puta. Zabilježena incidencija iznosi 14,7 % (najniža za bortezomib, a najveća za vismodegib) (Belum i sur., 2015.).

Prezentacija može biti frontalna (nalik androgenoj), difuzna ili mjestimična, većinom *non scarring* i reverzibilna. Međutim, također može doći do pojave *scarring* alopecije s ireverzibilnim oštećenjem folikula, praćeno boli i infekcijom, osobito kod primjene EGFR inhibitora erlotiniba. U usporedbi s konvencionalnom kemoterapijom gdje je mehanizam pretežno neselektivna toksičnost, mehanizmi gubitka kose induciranog ciljanom terapijom slabo su razumljivi.

Polikemoterapija je povezana s većom incidencijom i težim oblicima alopecije u usporedbi s monoterapijom. Visoke intravenske doze obično uzrokuju brži i ekstenzivniji gubitak kose, dok oralna terapija unatoč primjeni u višoj ukupnoj dozi, dovodi do blažeg oblika alopecije. Kod režima primanja kemoterapije svaka 2 do 3 tjedna gubitak kose započinje otprilike 2 tjedna nakon početka terapije, a potpuni gubitak nastupa do kraja drugog ciklusa.

Kemoterapijom inducirana alopecija može se klasificirati primjenom sustava WHO :

- „stupanj 0“ nije prisutna,
- „stupanj 1“ manja,
- „stupanj 2“ umjerena s potrebom za nošenjem perike,
- „stupanj 3“ teška i reverzibilna s potrebom za nošenjem perike te
- „stupanj 4“ potpuna ireverzibilna s potrebom za nošenjem perike (Fehr i sur., 2016.).

Dostupna su i druga mjerila za određivanje težine alopecije poput Deanove skale (Rubio-Gonzalez i sur., 2018.).

Od 1970. godina postoje brojni pokušaji prevencije alopecije izazvane kemoterapijom koji se mogu podijeliti u mehaničke, fizikalne i farmakološke. Nekoliko skupina bioloških i većinom farmakoloških agenasa različitih mehanizama djelovanja ispitivano je na animalnim modelima: antitijela specifična za određeni lijek, vazokonstriktori, inhibitori reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *reactive oxygen*

*species*, ROS)/antioksidansi, modifikatori ciklusa rasta kose, topikalni minoksidil, citokini i faktori rasta te modifikatori staničnog ciklusa ili proliferacije (Dunnill i sur., 2018.).

Trenutna lokalna farmakoterapija za alopeciju uključuje propisivanje formulacija kao što su losioni, otopine i pjene čija niska viskoznost te nizak udio uljnih komponenti olakšavaju primjenu na područjima potpune ćelavosti kao i područjima smanjenog rasta kose (Cardoso i sur., 2021.).

Tijekom i nakon kemoterapije potrebno je pridržavati se određenih mjera njege kose poput primjene mekih četki kako bi se izbjegle dodatne traume i pranja kose nježnim šamponom koje treba svesti na minimum. Skraćivanje ili brijanje kose nije potrebno, ali bi moglo biti ugodnije.

Kako bi se lakše suočili sa stanjem i zaštitili vlasništvo od izlaganja suncu i hladnoći, pacijentima se savjetuje nošenje perike. Sa ciljem poboljšanja psihičkog stanja, pacijentima se mogu izraditi perike od njihove vlastite kose koja se dobije šišanjem i ugradnjom na protetski nosač (Lacouture i sur., 2021.).

### **3.11.2. Topikalni minoksidil**

Minoksidil je snažan arteriolarni vazodilatator koji otvara kalijeve kanale smještene na glatkim mišićima perifernih arterija uzrokujući hiperpolarizaciju stanične membrane. Aktivnost kalijevih kanala je neophodna za napredovanje u G1 fazu staničnog ciklusa zbog čega bi minoksidil mogao imati ključnu ulogu u proliferaciji stanica u ranoj fazi.

Minoksidil utječe na folikularne stanice tako što pospješuje rast i smanjuje gubitak kose. Eksperimentalna studija je pokazala da minoksidil produljuje anagenu fazu u dermalnoj papili poticanjem aktivnosti  $\beta$ -katenina te stimulacijom folikularne proliferacije i diferencijacije. Histološki je zabilježeno povećanje folikula i njihov postotak u anagennoj fazi (Suchonwanit i sur., 2019.).

Topikalni minoksidil odobren je od strane FDA za liječenje androgene alopecije, međutim, koristi se *off-label* u liječenju nekih poremećaja kose poput alopecie areate, *scarring* alopecie, poremećaja rasta dlaka te poboljšanja rasta dlaka na drugim područjima tijela uključujući bradu i obrve. Komercijalno je dostupan u koncentracijama 2 % i 5 %.

Otopina minoksidila sadrži inaktivne sastojke uključujući vodu, etanol ili propilenglikol koji se koriste za poboljšanje topljivosti lijeka. Propilenglikol olakšava isporuku lijeka u folikule dlaka, međutim, zbog česte lokalne iritacije koja ometa učinkovitost terapije razvijena je formulacija pjene bez propilenglikola koja se sastoji od cetilnog alkohola i stearilnog alkohola te butiliranog hidroksitoluena kao inaktivnih sastojaka. Pjena omogućava ciljano djelovanje minoksidila te je praktičnija za primjenu jer se brže suši i manje širi na perifernu regiju (Suchonwanit i sur., 2019.).

Formulacije s etanolom kao otapalom sklone su pospješiti kristalizaciju lijeka na mjestu primjene zbog brzog isparavanja otapala, sprječavajući njegovu penetraciju kroz kožu. U tom slučaju čak i stanje vlasišta prije nanošenja formulacije, primjerice da li je suho ili vlažno, može utjecati na učinkovitost formulacije (Cardoso i sur., 2021.).

Značajne količine etilnog alkohola i/ili propilenglikola uzrokuju iritacije, žarenje, alergijski dermatitis, crvenilo i suhoću vlasišta koji se mogu pogoršati ponovnim nanošenjem. Osim toga, zabilježeno je povećanje otkucaja srca, hipertrihoza te zadržavanje natrija i vode. Stoga su razvijeni hidrogelovi u kojima je topljivost minoksidila poboljšana korištenjem metil-b-ciklodekstrina, a primjenom hidrogelova kalcijevog alginata, natrijevog alginata, karbopola 934 ili hidrosietilceluloze produljen je kontakt s vlasištem. Najbolji rezultati postignuti su primjenom hidrogela kalcijevog alginata (Lopedota i sur., 2015.).

Nedostatak topikalnog minoksidila je njegova ograničena učinkovitost jer ovisi o enzimima sulfottransferazama u vanjskoj ovojnici korijena dlake koji ga pretvaraju u aktivnu formu minoksidil sulfat. Acetilsalicilna kiselina i salicilati mogu inhibirati sulfottransferaze (Suchonwanit i sur., 2019.).

Iako su kontrolirane kliničke studije pokazale klinički odgovor kod 30-40 % pacijenata, zadovoljstvo korisnika OTC proizvoda je iznimno nisko, tek oko 4 %. Ono se može pripisati lošoj suradljivosti. Da bi se opazila klinička učinkovitost topikalnog minoksidila, potrebno je primjenjivati lijek dva puta dnevno minimalno 6 mjeseci, međutim, u praksi većina pacijenata koristi lijek manje od 30 dana. Glavni razlog slabe suradljivosti su loša kozmetička svojstva lijeka. S ciljem prevladavanja nedostataka Kovačević i suradnici razvili su „After Minoxidil“ sprej koji uklanja ostatke minoksidila s kose, a zadržava ga na vlasištu. Proizvod olakšava oblikovanje kose i smanjuje mašćenje. Riječ je o formulaciji aerosola koja sadrži mješavinu aluminijevog škroba oktenilsukcinata, akrilnog kopolimera i natrijevog bikarbonata, a čija je svrha apsorbirati lipofilne komponente iz kose bez doticaja s vlasištem (Kovačević i sur., 2020.).

Pacijenti koji imaju obojanu kosu suočavaju se s problemom ubrzane promjene boje kod primjene minoksidila (Cardoso i sur., 2021.).

Iako se topikalni minoksidil generalno smatra sigurnim, kod nekih su pacijenata zabilježene određene nuspojave nakon primjene lijeka od kojih je najčešća iritantni kontaktni dermatitis s tipičnim simptomima svrbeža i perutanja (Friedman i sur., 2002.).

Randomizirana kontrolirana studija koju su proveli Duvic i suradnici pokazala je da primjena 1 ml minoksidila (2 %) dva puta dnevno na cijelo vlasište skraćuje trajanje alopecije u prosjeku za 50 dana. Lijek se primjenjivao tijekom kemoterapije te četiri mjeseca nakon završetka liječenja (Duvic i sur., 1996.).

U svrhu poboljšanja bioraspoloživosti razvijene su liposomalne i niosomalne formulacije minoksidila kod kojih je uočen učinak supersaturacije što je dovelo do veće akumulacije minoksidila u slojevima kože. Multilamelarni liposomi izrađeni su korištenjem sojinog fosfatidilkolina različitog stupnja čistoće i kolesterola, dok su niosomi izrađeni s dvije različite komercijalne smjese alkilpoliglukozidnih surfaktanata, kolesterola i dicetilfosfata. Liposomi su zbog manje veličine vezikula i većeg potencijala za ciljanje kože i njenih adneksa bili superiorniji u poboljšanju dostave minoksidila (Mura i sur., 2007.).

### ***3.11.3. Potencijalne mogućnosti liječenja kemoterapijom inducirane alopecije***

#### ***CDK2 inhibitori***

Inhibitori ciklin ovisne kinaze 2 (CDK2) koja igra ključnu ulogu u prijelazu iz G1 u kasnu G2 fazu staničnog ciklusa, mogu blokirati napredovanje iz kasne G1 faze u S fazu, reducirajući osjetljivost folikula dlaka na kemoterapijska sredstva i inhibirajući apoptozu potaknutu etopozidom, 5-FU, paklitakselom, cisplatinom i doksorubicinom. Unatoč obećavajućim rezultatima dobivenim topikalnom primjenom na animalnim modelima, takvi modifikatori još uvijek nisu klinički ispitani (Davis i sur., 2001.).

#### ***Inhibitori apoptoze***

Kaspaza-3 je ključni posrednik apoptoze, a putevi koji vode ka njezinoj aktivaciji mogu biti stimulirani različitim kemoterapijskim agensima. Studijom je pokazano da topikalna primjena inhibitora kaspaze 3 smanjuje alopeciju posredovanu etopozidom kod mladih štakora (Tsuda i sur., 2001.).

#### ***Paratiroidni hormon***

Ligandi receptora paratiroidnog hormona imaju potencijalnu ulogu u ciklusu rasta kose inducirajući ponovni rast kose nakon kemoterapijom inducirane alopecije. Najbolji rezultati dobiveni su s ciklofosamidom kod miševa gdje je opažena prevencija alopecije te je poboljšán ponovni rast dlaka i repigmentacija. Ovo nam ukazuje na njihovu potencijalnu korist kada se primjenjuju topikalno, međutim do danas nema dostupnih podataka o njihovom kliničkom uspjehu (Dunnill i sur., 2018.).



### ***Antioksidansi***

Antioksidansi pokazuju potencijal za ublažavanje toksičnih učinaka izazvanih kemoterapijom. Sprječavaju oštećenje stanica djelovanjem sa slobodnim radikalima i ostalim ROS nastalim uslijed primjene kemoterapije te posljedično njihovom eliminacijom.

Pokazalo se da N-acetilcistein, analog i prekursor glutationa, može zaštititi neonatalne štakore od nastanka alopecije uslijed primjene ciklofosfamida te starije miševe uslijed primjene doksorubicina kad se primjenjuje topikalno i parenteralno (Rossi i sur., 2017.).

Druga studija na animalnom modelu evaluirala je preventivni učinak edaravona koji se pokazao korisnim u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara i amiotrofične lateralne skleroze. Primjena antioksidansa uz kemoterapiju je kontroverzna. Međutim, oni smanjuju toksičnost uzrokovanu kemoterapeutičima te poboljšavaju njihovu terapijsku učinkovitost. Osim toga, edaravon se metabolizira u koži i malo je vjerojatno da će topikalna primjena masti imati sistemski učinak koji interferira s učincima kemoterapije. Studija je pokazala pozitivan učinak edaravona na prevenciju alopecije uzrokovane ciklofosfamidom. Međutim, nužne su dodatne studije o načinu i učestalosti primjene te doziranju kao i mehanizmu djelovanja koji rezultira ovim učinkom (Yoneda i sur., 2021.).

### ***Vazokonstriktori***

Uloga topikalnog noradrenalina i adrenalina u prevenciji radioterapijom i kemoterapijom inducirane alopecije mogla bi se objasniti njihovim vazokonstriktivnim djelovanjem. Indukcija signaliziranja hipoksije mogla bi pomoći matičnim stanicama folikula dlake održati svoju funkciju te posljedično spriječiti alopeciju ili barem pogodovati neogenezi. Štoviše, vazokonstrikcija može smanjiti dozu lijeka koji dolazi do folikula dlake. U usporedbi s metodom hlađenja vlasišta vazokonstriktori imaju prednost zbog jednostavnije primjene tako da se mogu primijeniti više puta dnevno, čak i prije početka kemoterapije, osiguravajući pritom preventivni i dugotrajni učinak, dok se hlađenje vlasišta primjenjuje samo tijekom infuzije lijeka.

Na temelju studija na animalnim modelima prije početka kemoterapije pacijentima se može primijeniti hidrogel koji se sastoji od efedrina (0,5 %) i nafazolina (0,125 %) kako bi se spriječila pojava alopecije (Rossi i sur., 2017.).

Kombinacija topikalnih vazokonstriktora i topikalnih steroida predstavlja koristan alat u prevenciji masivnog oštećenja folikula dlaka, a posebno njihovih matičnih stanica, sa ciljem sprječavanjem trajne alopecije (Dunnill i sur., 2018).

### ***Kalcitriol***

Kalcitriol (1,25-dihidroksivitamin D3) se također pokazao perspektivnim u svrhu poboljšanja rasta kose nakon kemoterapije. On ima višestruke učinke na keratinocite uključujući stimulaciju stanične diferencijacije, inhibiciju sinteze DNA i zastoja staničnog ciklusa u G0/G1 interfazi. Također je moguće da kalcitriol stimulacijom terminalne diferencijacije keratinocita mijenja osjetljivost stanice na apoptozu. Njegova potencijalna učinkovitost dokazana je u studiji faze I na pacijentima liječenim taksanima (Dunnill, 2018.).

#### ***3.11.4. Fizikalne metode u prevenciji i liječenju kemoterapijom inducirane alopecije***

Podvezivanje vlasišta (engl. *scalp tourniquets*) predstavlja fizikalnu metodu kod koje se koriste posebni zavoji koji čvrsto prijanjaju na vlasište s ciljem zatvaranja površinskog protoka krvi te posljedično smanjenja količine lijeka koji dolazi u folikule dlaka. Podvezivanje vlasišta primjenjuje se kad je postignuta vršna koncentracija lijeka u plazmi, a to je interval od posljednjih deset minuta primanja infuzije do deset minuta nakon prestanka primanja lijeka. Takvom se metodom postiže blagi do umjereni stupanj zaštite od alopecije uzrokovane vinkristinom, ciklofosamidom i doksorubicinom. No ona se više ne preporučuje zbog primijenjenog visokog tlaka koji uzrokuje nelagodu kod pacijenata.

Hlađenje vlasišta je metoda koja se izvodi tijekom primjene kemoterapije i kod većine pacijenata dovodi do pozitivnog učinka u smislu ublažavanja alopecije. Koristi se od sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Pretpostavljene su brojne hipoteze o učinkovitosti ove metode. Prva se odnosi na činjenicu da hlađenje uzrokuje brzu vazokonstrikciju koja dovodi do značajnog smanjenja protoka krvi u vlasištu, za 20-40 %, te posljedično i kemoterapeutika. Druga hipoteza kaže da je brzina difuzije lijeka kroz plazmatsku membranu smanjena na niskim temperaturama zbog niže kinetičke energije i smanjenje fluidnosti membrane što posljedično ima utjecaj na pasivnu difuziju te dovodi do smanjenja udjela lijekova koji ulaze u stanice folikula dlaka. Treća hipoteza kaže da budući da je stanična dioba metabolički ovisan energetska proces, hlađenjem dolazi do prekida enzimske ovisne reakcije. Zabilježeno je da temperatura može posebno utjecati na G1 i S fazu staničnog ciklusa što bi moglo biti od značaja za lijekove koji upravo ciljaju određene faze staničnog ciklusa, kao što su lijekovi koji zaustavljaju mitozu kočenjem polimerizacije mikrotubula. Četvrto, neki lijekovi (primjerice, doksorubicin) mogu ući u stanice putem aktivnih transportnih mehanizama što se također smanjuje hlađenjem. U prilog ovoj hipotezi ide činjenica da se doksorubicinom uzrokovano oštećenje DNA smanjuje pri nižim temperaturama, što je potvrđeno i na staničnim modelima. Peta hipoteza govori kako općenito

smanjenje metaboličke aktivnosti stanica u folikulima dlaka može uzrokovati smanjenje citotoksičnosti antitumorskih lijekova zbog usporavanja niza staničnih procesa. U praksi se najvjerojatnije radi o kombinaciji svih navedenih mehanizama koji u konačnici dovode do pozitivnih učinaka ove metode.

Temperatura vlasišta postignuta hlađenjem je kritičan čimbenik u prevenciji alopecije, dok vlaženje vlasišta poboljšava prijenos topline od glave do rashladnog izvora. Prethodno je zabilježeno da je supkutana temperatura od 22 °C bila granična temperatura potrebna za učinkovito hlađenje. Studija provedena na pacijenticama oboljelima od raka dojke na terapiji antraciklinima utvrdila je da primjena metode hlađenja vlasišta na 18 °C dovodi do smanjenje potrebe za kasnijim nošenjem perike (Komen i sur., 2016.).

Laboratorijskim istraživanjima na *in vitro* modelima pokazano je da hlađenje može učinkovito zaštititi ljudske keratinocite od toksičnih učinaka antitumorskih lijekova te da su uvjeti hlađenja (temperatura) kritičan čimbenik u sprječavanju citotoksičnosti. Ovi su eksperimenti prvi put pružili biološke dokaze kako progresivno smanjenje temperature (26°C, 22°C, 18°C i 14°C) pozitivno korelira s boljom zaštitom keratinocita od lijekom inducirane stanične smrti. Moguće je da hlađenje može imati izravne citoprotektivne učinke te istovremeno može smanjiti difuziju lijeka što stanice čini manje osjetljivima na toksični učinak lijeka. Tome u prilog ide i zaključak da smanjenje temperature vlasišta ispod 22°C ne smanjuje dodatno protok krvi, stoga povećana zaštita postignuta na nižim temperaturama vlasišta ne mora biti rezultat smanjene perfuzije vlasišta. U praksi značajno smanjenje temperature vlasišta može dovesti do osjećaja neudobnosti kod pacijenta, a samim time i do netolerancije. Nadalje, količina smanjenja temperature zasigurno će znatno varirati od osobe do osobe zbog individualnih fizioloških razlika, međutim u većini slučajeva vrijedi „što je hladnije, to je bolje“ (Dunnill i sur., 2018.).

#### **3.11.4.1. Hlađenje vlasišta primjenom rashladnih kapa**

U početku se za hlađenje vlasišta koristio drobljeni led u plastičnim vrećicama koje su bile učvršćene elastičnim zavojem na mjestu djelovanja. S obzirom na to da je toplina s površine tijela brzo zagrijavala led, redovito ga je trebalo mijenjati što je oduzimalo dosta vremena te je također između zamjena dolazilo do povišenja temperature. Broj zemalja i zdravstvenih ustanova koje su koristile metodu hlađenja vlasišta naglo je porastao nakon uvođenja poboljšanih komercijalno dostupnih proizvoda kao što je ohlađena kriogel kapa koja je prije primjene bila u zamrzivaču na temperaturi od -25°C (primjerice, Penguin cold cap®). Međutim, zbog vrlo niske početne temperature ove gel-kape su

vrlo neudobne te, iako bolje od paketa s ledom, također se brzo zagrijavaju i treba ih redovito mijenjati kako bi se održavala snižena temperatura vlasišta (Katsimbri i sur., 2000.).

#### **3.11.4.2.        *Moderni uređaji za hlađenje vlasišta***

Ovi uređaji su opremljeni rashladnom jedinicom i dizajnirani na način da kroz kapu cirkulira tekuće rashladno sredstvo. Ovakve kape poput Paxman® i Dignicap® sustava dostupne su u različitim veličinama kako bi što bolje odgovarale pojedinom pacijentu ovisno o opsegu i obliku glave.

Prednost navedenih sustava je što se rashladnim sredstvom postiže stalna, snižena temperatura vlasišta tijekom infuzije lijeka bez potrebe za zamjenom kape. Time se štedi na vremenu, a budući da kape nisu ohlađene na tako niske početne temperature i laganije su, bolje su prihvaćene od strane pacijenata. Nedavne studije Komen i suradnika (2016.) su pokazale da se temperatura od 18°C može održavati na vlasištu tijekom cijelog trajanja infuzije te da ju većina pacijenta dobro podnosi. Ostala istraživanja pokazuju da je stopa odustajanja uslijed nepodnošenja oko 3,3 % (Dunnill i sur., 2018.).

#### **3.11.4.3.        *Klinički dokazi o učinkovitosti hlađenja vlasišta kod onkoloških pacijenata***

Hlađenje vlasišta je jedina tehnika jasno priznata od strane FDA podržana kliničkom učinkovitošću utemeljenom na dokazima za smanjenje alopecije izazvane kemoterapijom. Brojne studije su pokazale da ona može doseći i do 90 % ovisno o korištenom antitumorskom sredstvu i/ili tehnici hlađenja (Auvinen i sur., 2010.).

Osim visoke doze lijekova na učinak hlađenja utječu i ostali čimbenici uključujući komorbiditete, trenutne lijekove u terapiji, dob, menopauzu, debljinu kose i unos nikotina (Van den Hurk i sur., 2010.).

U većini studija razdoblje predhlađenja je između 5 i 30 minuta kako bi se osiguralo da je vlasište ohlađeno kada lijek ulazi u folikule dlaka; međutim, nedavni dokazi govore da bi to ipak trebalo biti oko 30 minuta. Drugo jednako važno razmatranje tijekom hlađenja vlasišta je vremenski period potreban za održavanje hlađenja nakon završetka primjene infuzije lijeka. Kapa ostaje na mjestu primjene tijekom trajanja kemoterapije kao i određeni period nakon toga što se naziva postinfuzijsko vrijeme hlađenja jer koncentracija lijeka mora pasti ispod razine toksičnosti prije nego se folikuli dlaka ugriju. Iako se donedavno preporučivalo da to bude 90 minuta, kasnije studije dovele su do boljih rezultata s kraćim postinfuzijskim vremenom hlađenja od 45 minuta i 20 minuta (Komen i sur., 2016.). Ove studije pokazuju značajan napredak u protokolu hlađenja vlasišta jer se skraćuje vrijeme koje pacijent mora provesti u

jedinici za liječenje. Također bi za različite kemoterapijske režime bilo nužno optimizirati protokole hlađenja vlasišta.

Iako su postavljena određena pitanja kako bi hlađenje vlasišta moglo biti povezano s većom učestalošću metastaza na vlasištu, ipak nema dokaza za navedenu hipotezu. Štoviše, tijekom primjene hlađenja vlasišta zahvaćen je samo vanjski dio do dubine 2 cm bez promjene temperature jezgre isključujući rizik od hipotermije. Međutim, pacijenti koji su pod rizikom urtikarije izazvane hladnoćom, bolesti hladnog aglutinina, krioglobulinemije i posttraumatske hladne distrofije ne bi smjeli biti podvrgnuti ovoj metodi.

Unatoč uspjehu odgovarajuće kemoterapije u poboljšanju ishoda liječenja karcinoma, gubitak kose i dalje predstavlja vrlo značajan psihološki teret za pacijente. Hlađenje vlasišta je trenutno jedina dostupna sigurna i učinkovita opcija za prevenciju i smanjenje kemoterapijom uzrokovane alopecije. Unatoč tome što je utvrđena stopa uspješnosti za metodu hlađenja vlasišta 50 %, klinički i biološki dokazi sugeriraju da se može postići daljnje poboljšanje, primjerice, po pitanju učinkovitosti u osiguravanju odgovarajuće niske temperature na vlasištu i dizajna kape koja bi odgovarala svakom pojedinom pacijentu (Dunnill i sur., 2018.).

### **3.11.2. Hipotrihoza obrva**

Hipotrihoza obrva je poremećaj u rastu obrva koji se očituje njihovim gubitkom ili razrjeđenjem. Obrve imaju važnu ulogu u komunikaciji i kozmetičkom izgledu pojedinca. Studije ljudske percepcije su pokazale da su obrve jednako važne kao i oči u identifikaciji lica. Stoga njihov gubitak može imati značajne funkcionalne i socijalne posljedice. Unatoč negativnom učinku na izgled pojedinca, hipotrihoza obrva nije zadobila jednaku pozornost kao gubitak kose na vlasištu ili hipotrihoza trepavica, stoga su i terapijske opcije ograničene.

Kozmetički pristupi uključuju primjenu olovaka za obrve ili nanošenje trajne tetovaže, što može izgledati prilično neprirodno. Nadalje, upitna je i sigurnost tinte za tetoviranje, a uklanjanje može biti skupo i zahtjevno. Trenutno odobreni pripravci za rast kose na vlasištu, primjerice minoksidil, nisu odobreni za primjenu na obrvama.

Bimatoprost (0,03 %) otopina za oftalmičku primjenu odobrena je 2008. g. od strane FDA za liječenje hipotrihoze obrva. Bimatoprost je sintetski analog prostamida F2 $\alpha$ . Točan mehanizam kojim djeluje na rast dlaka nije poznat, međutim, pretpostavlja se da povećava udio folikula u anagenoj fazi

rasta dlaka, produljuje njezino trajanje te stimulira prijelaz iz telogene u anagenu fazu. Bimatoprost povećava tamnjenje dlake kao rezultat povećane melanogeneze te debljinu i punoću dlake povećavajući veličinu dermalne papile i bulbosa dlake.

Prva velika randomizirana studija faze 3 u trajanju od 9 mjeseci kod pojedinaca s hipotrihozom obrva pokazala je da je primjena otopine bimatoprost (0,03 %) jedanput ili dvaput dnevno na područje obrva učinkovita i sigurna. Poboljšanja u punoći obrva u skupini koja je primjenjivala bimatoprost opažena su tijekom drugog mjeseca primjene, dok je promjena u boji opažena već tijekom prvog mjeseca. Premda je incidencija bila niska, najučestalije prijavljene nuspojave bile su hiperemija konjunktive, svrbež oka, iritacija i suhoća oka, pinguecula i eritem očnog kapka (Carruthers i sur., 2016.).

### **3.11.3. Hirzutizam, hipertrihoza i trihomegalija**

Hirzutizam je definiran kao pretjerani rast terminalnih dlaka na licu i tijelu žena u tipičnoj muškoj distribuciji. Opaža se kod onkoloških pacijenata koji primaju endokrinu terapiju (antiestrogeni lijekovi).

Hipertrihoza se definira kao disproporcionalan rast dlaka na dijelovima tijela bez utjecaja androgenih hormona te ne pokazuje utjecaje rase, dobi i spola. Prema vremenu nastanka klasificira se kao prirođena ili stečena te prema proširenosti kao lokalizirana ili generalizirana. Među uzrocima stečene generalizirane hipertrihoze je primjena određenih lijekova. Hipertrihoza uzrokovana lijekovima je reverzibilna s ukidanjem lijeka te može potrajati od nekoliko mjeseci do godine dana do potpunog povlačenja, ovisno o ciklusu dlaka na zahvaćenom području (lice: oko tri mjeseca, ruke: oko godinu dana) (Souza i sur., 2020.).

Trihomegalija se očituje prekomjernim rastom trepavica što može uzrokovati nelagodu zbog iritacije očnih kapaka te ometati vid. Moguće je začepljenje Meimbomovih žlijezda što dovodi do infekcije.

Prekomjerman rast dlaka u periokularnom području, hirzutizam i trihomeglia su najčešće zabilježeni kod primjene EGFR inhibitora. Trihomegalija trepavica je također zabilježena nakon terapije inhibitorom pan-FGF (engl. *fibroblast growth factor*) receptora.

Od topikalnih agenasa za liječenje hipertrihoze lica (prekomjerne dlake na gornjoj usni, obrazima i bradi) koristi se eflornitin u formulaciji kreme koji inhibira ornitin dekarboksilazu, enzim koji katalizira pretvorbu ornitina u putrescin. Poliamini poput putrescina, spermidina i spermina su sastavni

dio živih stanica. Oni igraju važnu ulogu u regulaciji rasta i diferencijacije stanica, također i u folikulu dlake. Prijavljene nuspojave uključuju žarenje, peckanje i zatezanje kože te osip nalik aknama.

Preporučuju se kozmetički postupci poput izbjeljivanja ili depilacije voskom. Tretmani laserom i fotoepilacija su najučinkovitiji, posebice kod pacijenata sa svjetlijom kožom i tamnijim dlakama (Kunte i sur., 2007.).

### 3.12. FOTOOSJETLJIVOST

Reakcije fotoosjetljivosti na lijekove mogu dovesti do promjena u koži koje uzrokuju neobičnu osjetljivost pojedinca na izlaganje sunčevoj svjetlosti koja se obično smatra bezopasnom. Simptomi se kreću od urtikarije ili ekcema, preko makula i papula sve do vezikula i bula (Birner i sur., 2001.).

Abnormalna fotoosjetljivost izazvana antitumorskim lijekovima najčešće se veže uz primjenu 5-FU, metotreksata, dakarbazina, daktinomicina, hidroksiuree, tiogvanina, mitomicina C, vinblastina, doksorubicina, vemurafeniba, vandetaniba, merkaptopurina, tegafura i flutamida.

Fotosenzitivne erupcije se pojavljuju nakon izlaganja lijeku ili njegovom metabolitu te potom ultraljubičastom zračenju (UVA, UVB) i/ili vidljivom svjetlu.

Fotosenzibilizirajući spojevi obično su male molekularne mase (200 do 500 Da), planarne, tricikličke ili policikličke konfiguracije te često sadrže heteroatom koji omogućuje rezonantnu stabilizaciju (Goldstein i sur., 2015.).

Fotosenzitivne reakcije povezane s kemoterapijom mogu se podijeliti na fototoksične, i fotoalergijske. Fototoksična reakcija je najčešći reakcijski obrazac pri primjeni kemoterapijskih sredstava; nije imunološki posredovana i karakterizira je pretjerana kožna reakcija u vidu opekline. Javlja se zbog štetnog djelovanja aktiviranih spojeva na stanične membrane ili u nekim slučajevima i na DNA. Fotoalergijske reakcije se javljaju kod manjeg broja pojedinaca kao stanično posredovani imunološki odgovor na spoj aktiviran svjetlom (fotoantigen) i zahtijevaju senzitivizaciju. Za razliku od fototoksičnih reakcija koje nastaju unutar nekoliko dana nakon izlaganja UV zračenju i/ili vidljivom svjetlu, fotoalergijske reakcije obično se razvijaju od nekoliko dana do nekoliko tjedana kako se razvija imunološki odgovor (Goldstein i sur., 2015.).

UV-„recall“ reakcija je rijedak jedinstveni fenomen do kojeg može doći primjenom određenih antitumorskih lijekova. Riječ je o akutnoj dermatološkoj reakciji na područjima koja su prethodno bila izložena UV zračenju, tj. upalnom odgovoru potaknutom određenim lijekovima, između ostalog taksanima, metotreksatom, gemcitabinom, etopozidom, ciklofosamidom i antraciklinima (Ludlow i Chehab, 2016.).

Fototoksična reakcija je karakterizirana osjećajem pečenja koji se javlja 12-24 sata nakon izlaganja lijeku na mjestima koja su izložena svjetlu kao što su lice, vrat, prednji dio prsa i podlaktice. Prezentira se bolnim, dobro razgraničenim eritemom i edemom koji napreduju do stvaranja mjehura i deskvamacije.



Fotooniholiza je oblik fototoksičnosti koji zahvaća distalnu trećinu nokta i može biti povezana s boli i nelagodnom prilikom pritiska zahvaćenog područja. Zabilježena je kod terapije merkaptopurinom.

Fotoalergijske reakcije se prezentiraju egzematoznim reakcijama na mjestima izloženim suncu koje se šire izvan izloženih ozračenih područja, a zabilježene su kod primjene flutamida, tegaflura i vandetaniba (Montgomery i sur., 2022.; Goldstein i sur., 2015.).

Fototoksične reakcije obično prestaju unutar tjedan dana, dok fotoalergijske mogu trajati i do tri tjedna. Fotosenzitivnost izazvana kemoterapijom obično prolazi nakon nekoliko tjedana, međutim naknadna hiperpigmentacija može trajati i do nekoliko mjeseci (Montgomery i sur., 2022.).

### **3.12.1. Upravljanje fotosenzitivnim reakcijama**

Liječenje je simptomatsko. Ako je kožna reakcija jača, potrebno je prekinuti terapiju antitumorskim lijekom. Ponekad može biti korisna redukcija doze. Preporuča se primjena topikalnih kortikosteroida, proizvoda za zaštitu od sunca te odjeće i naočala sa UV zaštitom. Pacijenti bi svakodnevno trebali nanositi proizvode za zaštitu od sunca s odgovarajućim UVA i UVB filterima na sva područja koja mogu apsorbirati čak i minimalne doze sunčeva zračenja (Montgomery i sur., 2022.).

Važno je obratiti pažnju na sastav formulacije jer sastojci kao što su p-aminobenzojeva kiselina (PABA), benzofenoni, cinamati, salicilati i oktokrilen također mogu dovesti do fotoalergijske reakcije. Noviji UV filteri, poput Mexoryl SX te Tinosorb M i S su fotostabilne molekule koje vrlo rijetko uzrokuju navedene reakcije, stoga se njima svakako daje prednost u primjeni (Monteiro i sur., 2016.).

Antioksidansi poput glutationa mogu biti učinkoviti u prevenciji i liječenju fototoksičnosti što je dokazano na primjeru vemurafeniba. U nekim slučajevima istovremena primjena fototerapije je korisna za desenzitizaciju fotoosjetljivosti uzrokovane lijekovima.

Dermatološki pregled prije uvođenja terapije trebao bi pomoći u identifikaciji pacijenata koji su pod povećanim rizikom od reakcija fotoosjetljivosti, posebice one svjetlijeg fototipa, sa osobnom anamnezom fotoosjetljivosti ili insuficijentnom razinom vitamina D. Takav bi pristup mogao dovesti do preciznijeg, sigurnijeg i personaliziranog liječenja (Lembo i sur., 2020.).

### 3.13. ORALNI MUKOZITIS

Površine sluznica su česta mjesta toksičnih učinaka konvencionalnih kemoterapijskih lijekova što je povezano sa osjetljivošću epitela koji se brzo dijeli, svakih 7-14 dana, na citotoksične lijekove. Ovi lijekovi također imaju učinak na usporavanje rasta stanica bazalnog epitela što može dovesti do atrofije oralne, gastrointestinalne i anogenitalne sluznice ([https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL\\_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju](https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju)).

Neki od najčešćih uzročnih lijekova su PLD, bleomicin, daktinomycin, docetaksel, doksorubicin, 5-FU, metotreksat i topotekan. Oralni mukozitis ima incidenciju 40-60 % kod lijekova koji ciljaju sintezu DNA, kao što su antimetaboliti i analozi purina te 40-70 % kod kombiniranih režima liječenja.

U nekoliko je studija zabilježeno da žene u usporedbi s muškarcima češće pate od oralnog mukozitisa. Iako mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, pojedine studije su pokazale da se kemoterapijski lijekovi odgovorni za navedenu nuspojavu kod žena izlučuju sporije, posebice 5-FU. Dihidropirimidin dehidrogenaza, enzim odgovoran za klirens 5-FU, može pokazivati smanjenu aktivnost kod žena što dovodi do povećane toksičnosti.

Uznapredovali oralni mukozitis može dovesti do značajnog kliničkog i ekonomskog opterećenja zbog njegovog utjecaja na prehrambeni status i potrebe, povećanu potrebu za analgeticima, prekid antitumorske terapije, povećani rizik od nastanka infekcija, dulju hospitalizacija te u najtežim slučajevima potrebu za gastrostomalnom cijevi ili parenteralnom prehranom.

Pacijenti koji pate od oralnog mukozitisa pokazuju sniženo fizičko i emocionalno blagostanje, uključujući porast stope depresije i gubitak težine > 5 %, u odnosu na onkološke pacijente koji nisu zahvaćeni spomenutom nuspojavom.

Klinički, oralni mukozitis se najprije manifestira oralnim eritemom, atrofijom sluznice, boli, žarenjem i/ili kserostomijom 3-5 dana nakon indukcije kemoterapije. Smiruje se nakon približno tri tjedna. Mukozitis može napredovati do fokalne ili difuzne ulceracije popraćene pseudomembranom koja pak može postati nekrotična. Bol u usnoj šupljini, žarenje i ulceracije mogu napredovati i ometati gutanje, hranjenje i govorenje.

Mjesto upale sluznice može se razlikovati ovisno o uzročnom lijeku.

Gljivične (*Candida sp.*), bakterijske i virusne infekcije (*Herpes simplex virus*) ozbiljne su posljedice oralnog mukozitisa, posebice za imunokompromitirane bolesnike. Superinfekciju treba

pravovremeno liječiti odgovarajućim antifungalnim (primjerice, flukonazol i nistatin) ili antivirusnim (primjerice, valaciklovir) lijekom. Zabilježen je slučaj erozivnog mukozitisa povezanog s metotreksatom koji može ukazivati na nadolazeću citopeniju, a ona napredovati do teškog oštećenja koštane srži. Rizični čimbenici uključuju povišenje doze ili ponovno uvođenje terapije, hipoalbuminemiju, bubrežnu insuficijenciju te primjenu određenih lijekova koji uklanjaju metotreksat s proteina plazme ili smanjuju njegovo izlučivanje, kao što su nesteroidni antireumatici, sulfonamidi, acetilsalicilna kiselina ili pojedini antibiotici (Basile i sur., 2019.).

### **3.13.1. Prevencija i liječenje**

Prema smjernicama dobre kliničke prakse liječenju oralnog mukozitisa treba pristupiti u šest kategorija: kontrola boli, nutritivna potpora, oralna dekontaminacija, liječenje kserostomije, kontrola krvarenja i terapijske intervencije oko samog mukozitisa ([https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL\\_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju](https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju)).

Danas su dostupni brojni pripravci i metode liječenja oralnog mukozitisa, no još uvijek ne postoji jedinstveni protokol i pojedini onkološki centri imaju vlastite protokole.

Lokalni anestetici, primjerice difenhidramin, viskozni ksilokain, lidokain i diklonin hidroklorid, koriste se za kratkotrajno ublažavanje boli povezane s radioterapijom uzrokovanog oralnog mukozitisa (RIOM) unatoč činjenici da mogu ometati osjet okusa dovodeći do hipoalimentacije. Benzokain gel je još jedno lokalno primijenjeno bioadhezivno sredstvo koje sadrži benzil alkohol (10 %) te se koristi za ublažavanje boli i olakšavanje jela i pijenja kod blagog do umjerenog RIOM. Preporučuju se vodice za ispiranje usta (lidokain, difenhidramin, magnezijev aluminijev hidroksid) i vodica s morfijem za ublažavanje boli. Kod pacijenata koji primaju konvencionalne ili visoke doze kemoterapije moguća je primjena transdermalnog flastera fentanila.

Oralna krioterapija uključuje stavljanje komadića leda u usta tijekom primjene kemoterapije što uzrokuje vazokonstrikciju i posljedično smanjuje količinu lijeka koji dopijeva u oralnu sluznicu.

Oralni antiseptici (klorheksidin diglukonat) nemaju učinak u liječenju mukozitisa, no njihova upotreba je opravdana za prevenciju i liječenje sekundarnih infekcija te kontrolu plaka. Klorheksidin je bigvanidin koji pokazuje širok spektar antibakterijskih i antimikotičkih aktivnosti. Za vrijeme kliničke oralne ulceracije potrebno je izbjegavati vodice za usta s klorheksidinom koje sadrže alkohol.

Benzidamin je nesteroidni protuupalni lijek koji inhibira proizvodnju proupalnih citokina uključujući TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  te ima lokalno analgetsko i anestetičko djelovanje.

Sukralfat je osnovna aluminijeva sol saharoza sulfata koja se također koristi kao vodica za ispiranje usta. Unatoč dugotrajnoj primjeni smatra se da ima mali učinak u RIOM u usporedbi s oralnom higijenom i terapijom simptomatskog mukozitisa.

Od lokalnih pripravaka za oblaganje usne šupljine i regeneraciju sluznice dostupni su pripravci prezasićene otopine kalcija i fosfata te polivinil-pirolidon natijevog hijaluuronata i gliciretinske kiseline. Prvi je registriran i kao pripravak umjetne sline pa mu se daje prednost zbog dvostrukog terapijskog učinka (Muhvić Urek i sur., 2015.).

L-glutamin je neesencijalna aminokiselina koja neutralizira metaboličke nedostatke uzrokovane radioterapijom. Glutamin u prahu za oralnu suspenziju odobrila je FDA za lokalnu primjenu u liječenju kemoterapijom inducirano oralnog mukozitisa.

Kamilica ima protuupalno, antiseptičko, spazmolitičko i antibakterijsko djelovanje. Istraživana je kao emulzijska terapija za mukozitis uzrokovan kemoterapijom te su dobiveni rezultati ohrabrujući.

Vitamin A i njegovi derivati imaju protuupalni i epitelni proliferativni učinak. Pokazalo se da lokalni tretinoin smanjuje oralne komplikacije tijekom transplatacije koštane srži.

Vitamin E (tokoferol) smanjuje oksidativno oštećenje oralne sluznice i učestalost simptomatskog RIOM u pacijenata s karcinomom glave i vrata (Maria i sur., 2017.).

Čimbenici rasta koji potiču proliferaciju epitela mogu biti korisni kod ulcerativnog oralnog mukozitisa. Jedini lijek odobren od strane FDA za oralni mukozitis je palifermin, rekombinantni faktor rasta ljudskih keratinocita-1 (Lalla i sur., 2014.).

Probiotičke pastile, osobito one koje sadrže *Lactobacillus brevis*, smanjuju oralni mukozitis uzrokovan radioterapijom i kemoterapijom što je dokazano studijom na 200 pacijenata s karcinomom glave i vrata. Potporno liječenje probiotikom primijenjeno je tijekom terapije i tjedan dana nakon završetka liječenja (Thomsen i sur., 2018.).

Prehrambeni unos treba pažljivo nadzirati te prema potrebi započeti modifikacije u prehrani, poput uvođenja tekuće prehrane ([https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL\\_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju](https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju)).

Aloe vera gel zbog širokog spektra jedinstvenih svojstava predstavlja obećavajući agens u liječenju oralnih lezija. Njegov protuupalni učinak jače je izražen nego učinak na cijeljenje lezija, no

sinergističkim djelovanjem dovodi do skraćanja vremena oporavka sluznice (Babae i sur., 2012.). Studija provedena na pacijentima s limfomom i leukemijom pokazala je da je otopina aloe vera učinkovita u smanjenju intenziteta stomatitisa i boli kada se primjenjuje lokalno (Alkhouli i sur., 2021.).

Kserostomija se može liječiti čestim unosom vode, ispiranjem otopinom natrijevog bikarbonata, žvakaćim gumama bez šećera ili kolinergičnim lijekovima za teške slučajeve. Na tržištu su dostupni gotovi pripravci umjetne sline u obliku emulzija, gelova i otopina. Oksigenirani glicerol triester je učinkovitiji zamjenski sprej za nadoknadu sline nego vodeni sprej koji se temelji na elektrolitima ([https://www.cochrane.org/hr/CD008934/ORAL\\_postupci-za-lijecenje-suhih-usta-lokalna-terapija](https://www.cochrane.org/hr/CD008934/ORAL_postupci-za-lijecenje-suhih-usta-lokalna-terapija)).

Dokazano je da liječenje oralne sluznice laserskom terapijom niskog intenziteta ima protuupalni učinak i potiče zacjeljivanje (Lalla i sur., 2014.).

Neki pacijenti mogu biti pod povećanim rizikom od krvarenja iz oralnih lezija (primjerice, trombocitopenični pacijenti na intenzivnoj kemoterapiji); ukoliko dođe do toga, na krvarenje se može utjecati topikalnim hemostatikom kao što je fibrinsko ljepilo (Brennan, 1991.).

## **3.14. PIGMENTACIJSKE PROMJENE**

### **3.14.1. Hiperpigmentacija**

Promjene u osnovnoj pigmentaciji mogu se pojaviti kada dođe do povećanja proizvodnje melanina, povećanja veličine melanosoma ili promjene u distribuciji melanosoma unutar epitelnih stanica kože, kose ili noktiju.

Patogeneza hiperpigmentacije uzrokovane antitumorskim lijekovima nije u potpunosti razjašnjena, no može uključivati različite mehanizme kao što je hipersekrecija melanocit stimulirajućeg i adrenokortikotropnog hormona, stvaranje stabilnih kompleksa lijek - melanin, promjene lokalnih faktora rasta, postupalna hiperpigmentacija ili direktni toksični učinak na melanocite što sve dovodi do povećane produkcije melanina.

Pigmentacijske promjene se pojavljuju nakon različitih vremenskih razdoblja što može varirati od tjedan dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja.

Učestalost hiperpigmentacije varira ovisno o lijeku pri čemu su određeni lijekovi češće povezani s pigmentacijskim promjenama od drugih. Na primjer, hiperpigmentacija se razvija kod i do 20 % pacijenata liječenih bleomicinom te do 5 % pacijenata liječenih 5-FU (Matthews i sur., 2020.).

Opisano je nekoliko distribucijskih obrazaca. Hiperpigmentacija može biti difuzna ili kružna te može zahvatiti kosu, nokte (uzdužna, poprečna ili difuzna melanonihija) ili mukozne membrane. Neki antitumorski lijekovi pokazuju karakterističan obrazac kao što je pigmentacija u obliku flagela uzrokovana bleomicinom ili serpentin supravenozna pigmentacija na mjestu primjene infuzije 5-FU ili cisplatina. Fokalna akralna hiperpigmentacija može biti difuzna, duž linije nabora ili makularna na dlanovima i tabanima. Pigmentirane palmarno - plantarne makule zabilježene su kod pacijenata koji primaju kapecitabin, 5-FU, ciklofosamid ili tegafur, posebice kod pacijenata fototipa IV-VI. U nekim slučajevima hiperpigmentacija može prethoditi sindromu šaka - stopalo.

Pigmentacija obično postepeno izblijedi s vremenom nakon prestanka primjene uzročnog lijeka, iako često polako i nepotpuno.

Ova nuspojava ne korelira ni sa kojim sistemskim učinkom kemoterapije te ne predstavlja prijetnju zdravlju, već narušava estetski izgled i samopouzdanje. Hiperpigmentacija predstavlja primarno kozmetički problem, stoga ne bi trebala utjecati na režime liječenja (Fearfield i sur., 2016.).

Zbog činjenice da je hiperpigmentacija uzrokovana kemoterapijom rezultat povećanog odlaganja melanina, terapijski pristupi koji ciljaju melanin mogli bi biti učinkoviti.

Ovdje će biti prikazane jedinstvene karakteristike i mehanizmi djelovanja pojedinih antipigmentacijskih agenasa namijenjenih za topikalnu primjenu (Matthews i sur., 2020.).

### **3.14.1.1. Topikalna terapija za liječenje hiperpigmentacije**

#### ***Inhibitori tirozinaze***

##### **Hidrokinon**

Hidrokinon je dostupan za medicinsku primjenu od šezdesetih godina prošlog stoljeća (Rendon i sur., 2012.).

Djeluje ciljano na enzim tirozinazu inhibirajući je, a time i prva dva koraka sinteze melanina – konverziju L-tirozina u DOPA (L-dihidrofenilalanin) te narednu oksidaciju nastalog spoja, odnosno formiranje L-dopakinona. Na europskom i japanskom tržištu povučen je zbog nuspojava koje uključuju iritacije, kontaktni dermatitis te postupalnu hipopigmentaciju, ali i one dugotrajne poput okronoze – pojave kontradiktornih hiperpigmentacija zbog dugotrajnog korištenja u koncentracijama većim od 4 % uz značajno izlaganje sunčevoj svjetlosti. Unatoč navedenim nuspojavama u SAD-u se i dalje koristi u koncentracijama od 2 %, 4 %, ali i višim, od kojih se 2 % može nabaviti kao bezreceptni lijek (Biškić, 2018.).

Potrebna su minimalno tri mjeseca da bi se vidjeli klinički rezultati. Kombinacije hidrokinona s drugim agensima, kao što su glikolna kiselina, vitamin C ili vitamin E mogu poboljšati učinkovitost i skratiti vrijeme potrebno za postizanje vidljivih rezultata.

Relativno je učestala praksa kombiniranja hidrokinona s topikalnim retinoidom i kortikosteroidom. Ovu trostruku kombinaciju su originalno opisali Kligman i Willis 1975. g. Kombinacijom hidrokinona (5 %), tretinoina (0,1 %) i deksametazona (0,1 %) postigli su kompletnu depigmentaciju (Rendon i sur., 2012.).

Chan i suradnici (2008.) su usporedili hidrokinon (4 %) s kombinacijom fluocinolon acetonida (0,01 %), hidrokinona (4 %) i tretinoina (0,05 %) te utvrdili da je kombinacija učinkovitija od monoterapije hidrokinonom u posvjetljavanju kože, no istovremeno izaziva veće iritacije (Chan i sur., 2008.).

### **Arbutin**

Arbutin je prirodni derivat hidrokinona koji također pokazuje antimelanogeno djelovanje putem inhibicije tirozinaze. Akiu i suradnici (1991.) su potvrdili ovaj mehanizam djelovanja te zabilježili smanjenje melanina za 39 % u stanicama koje su bile tretirane arbutinom (Akiu i sur., 1991).

Lei i suradnici (2002.) su u komparativnoj studiji ispitivali kokulture melanocita i keratinocita tretirane različitim antipigmentacijskim agensima, uključujući arbutin i hidrokinon. Arbutin se pokazao manje toksičnim od hidrokinona na molekularnoj razini rezultirajući manjim gubitkom dendrita ili aberantnom morfologijom. Učinci arbutina na aktivnost tirozinaze i količinu melanina bili su ovisni o dozi.

Arbutin je ključni sastojak brojnih proizvoda za posvjetljivanje kože u Aziji. Iako rijetko uzrokuje dermatitis, nameću se pitanja vezana uz njegovu sigurnost jer prilikom primjene na koži može doći do stvaranja hidrokinona izlaganjem mikroorganizmima kože ili ultraljubičastom zračenju. Nekoliko studija je izvjestilo o njegovim antioksidativnim svojstvima koja bi mogla doprinosti djelovanju na depigmentaciju kože (Boo i sur., 2021.).

Liang i suradnici (2016.) su proveli studiju koja pokazuje potencijal za razvoj formulacija s micelarnim arbutinom u svrhu postizanja veće stope penetracije djelatne tvari, a time i veće djelotvornosti pripravka.

### **Aloesin**

Aloesin je spoj dobiven iz aloe sa snažnim antioksidativnim i protuupalnim svojstvima. Također utječe na melanogenezu smanjujući aktivnost tirozinaze te posljedično količinu melanina. Antipigmentacijski učinci aloesina ovisni su o dozi. Njegovo djelovanje može biti pojačano dodavanjem arbutina (Rendon i sur., 2012.).

### **Azelatna kiselina**

Azelatna kiselina je dikarboksilna kiselina koja inhibira melanogenezu sprječavanjem aktivnosti tirozinaze te ometanjem sinteze DNA u abnormalnim i pretjerano aktivnim melanocitima.

Odobrena je za liječenje akni, ali se također koristi *off-label* za tretiranje hiperpigmentacija. Može se kombinirati s taurinom radi postizanja sinergističkog antimelanogenog učinka bez značajne citotoksičnosti (Picardo i sur., 2007.).



### **Kojična kiselina**

Kojična kiselina je spoj koji proizvode gljivice, odnosno neke vrste rodova *Aspergillus*, *Penicillium* i *Acetobacter* (Biškić, 2018.).

Antipigmentacijski učinak postiže različitim mehanizmima. Cabanes i suradnici (1994.) naveli su da kojična kiselina inhibira katalitičku aktivnost tirozinaze. Choi i suradnici (2012.) su proučavali proizvodnju interleukina 6 (IL-6) u keratinocitima od strane kojične kiseline te pripisali njezin antimelanogeni učinak ovom proteinu (Rendon i sur., 2012.).

U svrhu pojačavanja učinka može se kombinirati s hidrokinonom, glikolnom kiselinom ili antioksidansima (Rendon i sur., 2012.).

Najčešće se koristi u koncentracijama između 0,2 % i 1 %, dok se u višim koncentracijama smije koristiti isključivo pod nadzorom dermatologa jer su zabilježene nuspojave poput kontaktnog dermatitisa praćenog iritacijom, osipom, upaljenom kožom, svrbežom i boli. Kod dugotrajne primjene mogu se javiti opekline od sunca na osjetljivoj koži (Saeedi i sur., 2019.). Eksperimenti na životinjama pokazali su moguću karcinogenost tako da se koncentracije veće od 1% ne smatraju sigurnima za ljudsku primjenu (Biškić, 2018.).

Razvijene su disperzije čvrstih lipidnih nanočestica s uklopljenom kojičnom kiselinom čija je primjena dovela do povećanja dermalne isporuke i kontroliranog oslobađanja kojične kiseline u dubljim slojevima kože te ciljanog djelovanja (Khezri i sur., 2020.).

### **Ekstrakt korijena sladića**

Glabridin predstavlja glavni aktivni sastojak iz korijena sladića koji inhibira aktivnost tirozinaze i pigmentaciju induciranu UV-B zračenjem te pokazuje protuupalni učinak inhibicijom stvaranja slobodnih radikala (Rendon i sur., 2012.).

Likviricin je glikozilirani flavonoid koji utječe na distribuciju i uklanjanje melanina čime postiže antipigmentacijski učinak (Picardo i sur., 2007.).

Ne postoji mnogo studija koje ispituju učinkovitost ovih spojeva u liječenju hiperpigmentacije, no postojeće pokazuju pozitivne rezultate u tretiranju melazme bez značajnih štetnih učinaka (Rendon i sur., 2012.).

### **Feniletil rezorcinol, leucin i undecilenoil fenilalanin**

Na tržištu je predstavljena još jedna nova kombinacija aktivnih sastojaka koja se sastoji od feniletil rezorcinola koji inhibira aktivnost tirozinaze, leucina, kompetitivnog inhibitora / prekursora sinteze melanina te undecilenoil fenilalanina koji smanjuje stvaranje melanina uslijed izlaganja sunčevoj svjetlosti. Gold i suradnici (2011.) su ustanovili da ova kombinacija smanjuje pojavu lentiga na licu do 43 % ako se primjenjuje dva puta dnevno tijekom 12 tjedana zajedno sa fotozaštitnim sredstvom (Rendon i sur., 2012.).

### **Mekvinol**

Mekvinol je derivat hidrokinona koji kao supstrat tirozinaze djeluje kompetitivno inhibitorski, ali bez mogućih štetnih učinaka na melanocyte te s manjim brojem nuspojava. Može se koristiti kao monoterapija, no u kombinaciji s tretinoinom pokazuje povećanu učinkovitost.

### **Antioksidansi**

Antioksidansi poput askorbinske kiseline i alfa-lipoične kiseline također posjeduju depigmentacijska svojstva. Askorbinska kiselina inhibira melanogenezu keliranjem bakra u aktivnom mjestu tirozinaze. Antimelanogeni učinci askorbinske kiseline koji utječu na stimulaciju melanina posredovanu UV-A zračenjem i dušikovim oksidom dokazani su u nekoliko studija (Rendon i sur., 2012.).

U topikalnim se pripravcima koriste esteri askorbinske kiseline zbog stabilnosti i zadovoljavajuće penetracije nakon koje prelaze u aktivni oblik askorbinske kiseline. Najčešće su to derivati s fosfatnom, glukozidnom i palmitatnom skupinom. U suvremenoj kozmetologiji sve je više topikalnih pripravaka s askorbinskom kiselinom kao aktivnom komponentom jer imaju visoki sigurnosni profil i minimalne nuspojave poput žućkastog obojenja na koži ili odjeći. Većinom se koristi u koncentracijama od 5 % do 10 %, no moguće su i veće koncentracije do 20 %. Budući da je askorbinska kiselina hidrofilna, bolja penetracija i veće plazmatske koncentracije postižu se liposomalnim formulacijama ili kombinacijom s vitaminom E (Stamford i sur., 2012.).

Zahvaljujući svojim antioksidativnim svojstvima alfa-lipoična kiselina čak i kod niskih koncentracija poboljšava fotooštećenje inducirano UV zračenjem putem inhibicije NF- $\kappa$ B.

Istodobna primjena proizvoda s retinoidima može povećati antipigmentacijski učinak askorbinske i alfa-lipoične kiseline pospješujući njihovu penetraciju (Rendon i sur., 2012.).

## ***Inhibitori prijenosa melanosoma***

### **Proizvodi koji sadrže soju**

Učinkovitost proizvoda sa sojom u liječenju hiperpigmentacije proizlazi iz njihove aktivnosti kao inhibitora serinskih proteaza čime se sprječava fagocitoza melanosoma od strane keratinocita. Keratinociti ekspimiraju receptor aktiviran proteazom 2 koji regulira prijenos melanosoma iz melanocita. Inhibicijom prijenosa melanosoma proteini iz soje ostvaruju hipopigmentirajuće djelovanje.

Relativno novi proizvod koji se koristi u liječenju hiperpigmentacije je lignin peroksidaza, izolirana iz gljive *Phanerochaete chrysosporium*. Pokazalo se da izaziva manje iritacija od alternativnih terapijskih opcija poput hidrokinona (Rendon i sur., 2012.).

### **Niacinamid**

Niacinamid je aktivni derivat niacina (vitamin B3) koji inhibira prijenos melanosoma iz melanocita u keratinocite, a pretpostavlja se i da negativno utječe na signalizirajuće puteve između keratinocita i melanocita koji su bitni za melanogenezu. Dostupan je u koncentracijama od 2 % do 5 % te kao kombinirani pripravak s N-acetilglukozaminom. Jedna od njegovih prednosti je stabilnost, stoga na njega ne utječu svjetlo, vlaga, kiseline, lužine ni oksidansi (Davis i sur., 2010.).

Randomiziranom kontroliranom studijom je utvrđeno da je kombinacija nikotinamida (4 %) i N-acetilglukozamina (2%) svakodnevnom primjenom u periodu od 10 tjedana rezultirala značajnim smanjenjem hiperpigmentacije lica. Ovaj kombinirani pripravak je teorijski izvrstan zbog dvostrukog mehanizma djelovanja u sprječavanju hiperpigmentacije: niacinamid sprječava prijenos pigmenta iz melanocita u keratinocite, dok N-acetilglukozamin smanjuje proizvodnju pigmenta usporavanjem aktivnosti tirozinaze (Kimball i sur., 2010.).

Druga randomizirana kontrolirana studija je potvrdila učinkovitost niacinamida (2 %) u kombinaciji s traneksamičnom kiselinom (2 %) primijenjenih dva puta dnevno tijekom 8 tjedana u tretiranju hiperpigmentacije lica. Traneksamična kiselina je analog lizina s antifibrinolitičkim učinkom. Ona smanjuje aktivnost melanocitne tirozinaze sprječavanjem vezanja plazminogena na keratinocite što rezultira smanjenjem prostaglandina i arahidonske kiseline - upalnih medijatora uključenih u melanogenezu (Lee i sur., 2014.).

Topikalni pripravak niacinamida (4 %) s kortikosteroidom dezonidom (0,05 %) pokazao je pozitivne rezultate pri liječenju hiperpigmentacija na pazusima (Castanedo-Cazares i sur., 2013.).

N-nikotinoil dopamin, derivat niacinamida, pokazuje intenzivna antioksidativna svojstva te dovodi do uspješne depigmentacije kože bez oštećenja vijabilnosti stanica (Rendon i sur., 2012.).

### **Induktori stanične izmjene**

Retinoidi se učestalo koriste u liječenju hiperpigmentacije kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim topikalnim lijekovima.

Imaju dvostruki mehanizam djelovanja u liječenju hiperpigmentiranih lezija: inhibiraju prijenos melanosoma te stimuliraju staničnu izmjenu čime se odbacuju melanizirani keratinociti.

Uglavnom se koriste u rasponu koncentracija od 0,01 % do 0,1 %.

Kod propisivanja retinoida pacijentima s tamnijim tipom kože po Fitzpatrick klasifikaciji potreban je oprez zbog mogućeg posvjetljavanja prirodnog tona kože.

Budući da je potrebno dulje vrijeme da retinoidi pokažu klinički vidljive rezultate, obično se koriste u kombinaciji s drugim topikalnim lijekovima i kao terapija održavanja.

Nuspojave uključuju eriteme, ljuštenje kože i iritacije, tzv. retinoinski dermatitis (Rendon i sur., 2012.).

### **Glikolna kiselina**

Kemijski piling se uspješno koristi u svrhu posvjetljavanja kože, kao oblik liječenja i kao priprema za druge topikalne proizvode. Glikolna kiselina - alfa hidroksi kiselina izolirana iz šećerne trske, najčešći je izbor iz skupine voćnih kiselina čiji učinak ovisi o primijenjenoj koncentraciji. Kod nižih koncentracija dovodi do brze deskvamacije keratinocita, dok kod viših uzrokuje epidermolizu. U svrhu kemijskog pilinga koristi se u rasponu koncentracija od 20 % do 70 %. Kod tamnijih fototipova treba je koristiti s posebnim oprezom (Picardo i sur., 2007.; Rendon i sur., 2012.).

### **3.14.2. Hipopigmentacija**

Za razliku od konvencionalnih antitumorskih lijekova određeni ciljani lijekovi povezani su s hipopigmentacijom ili depigmentacijom kože.

Metaanalizom je utvrđeno da su najčešći lijekovi koji se povezuju s hipopigmentacijom *bcr-abl* inhibitori (imatinib, dasatinib), EGFR inhibitori (gefitinib), VEGF inhibitori (sunitinib, pazopanib), BRAF inhibitor vemurafenib i PD-1 inhibitor pembrolizumab.

Smatra se da je inhibicija „naniže“ aktivnosti tirozinaze odgovorna za reverzibilan gubitak pigmentacije; suprotno ovome, kod primjene imatiniba zabilježena je također i paradoksalna hiperpigmentacija.

Kod pacijenata liječenih sunitinibom uočena je pojava žute pigmentacije većinom na licu, a uzrokovana je žutim obojenjem sunitiniba i njegovih metabolita koji također uzrokuju obojenje urina. Stopa incidencije iznosi 28 % (Reyes-Habito i sur., 2014.).

Hipopigmentacija (difuzna ili lokalizirana) je povezana s *c-kit* inhibitorima poput imatiniba, posebice kod pacijenta tamnijeg tipa kože, jer *c-kit* također regulira funkciju melanocita.

Obično se radi o reverzibilnim promjenama koje nestaju smanjenjem doze ili prekidom terapije (Dai i sur., 2017.).

### **3.14.3. Depigmentacija nalik vitiligu**

Vitiligo predstavlja učestalu dermatološku nuspojavu koja se većinom javlja kod pacijenata s melanomom na terapiji inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka. Opisano je svega nekoliko slučajeva bolesnika s drugom vrstom tumora koji su razvili vitiligo, primjerice kod karcinoma pluća ne-malih stanica ili karcinoma bubrega (Sollena i sur., 2021.).

Osim kod primjene imunoterapije (interleukin-2, anti-PD-1 antitijela, anti-citotoksični antigen T-limfocita 4 antitijela), pojava vitiliga zabilježena je i kod liječenja drugim biološkim lijekovima, većinom inhibitorima faktora nekroze tumora  $\alpha$ . Pojavnost se kreće od 7,5 % do 25 % kod pacijenata liječenih anti-PD-1 antitijelima te je nešto niža kod primjene anti-CTLA-4 lijekova (Uenami i sur., 2017.).

Točan patofiziološki mehanizam vitiliga ostaje nepoznat. Međutim, uzimajući u obzir njegovu snažnu povezanost s melanomom, pretpostavlja se autoimuni mehanizam. Točnije, melanom dijeli učestale antigene sa zdravim melanocitima koji su uključeni u sintezu melanina. Stoga i antitijela usmjerena na antigene povezane s melanomom također ciljaju zdrave melanocite što zajedno s odgovorom posredovanim citotoksičnim T limfocitima u konačnici rezultira depigmentacijom.

Vitiligo se razvija naglo nakon nekoliko mjeseci imunoterapije te u većini slučajeva ne prolazi nakon prekida terapije. Lezije su obično raspoređene obostrano i generalizirane, iako se ponekad može opaziti žarišna ili lokalizirana depigmentacija koja okružuje kožne metastaze. Također je moguće blijedenje i nestajanje nevusa kao i ostalih pigmentiranih lezija kao što su solarni lentigo i seboroična keratoza. No, zabilježena je i pojava novih nevusa. Ponekad su zahvaćeni kosa, trepavice, obrve ili vlasište što se očituje blijedenjem (Apalla i sur., 2021.).

U imunohistokemijskim studijama vitiliga obično se ne nalazi upalni infiltrat, no zapažaju se povremeno infiltrati T stanica (Uenami i sur., 2017.). Također je uočena odsutnost Koebnerovog fenomena, tj. pojave depigmentacije na mjestima prethodne traume kože.

Kod pacijenata na terapiji anti-PD-1 antitijelima nije zabilježena pojava autoimunih bolesti u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi u usporedbi s uobičajenim vitiligom.

Lezije nalik vitiligu obično se javljaju na područjima izloženima suncu (čelo, lice, dorzalne strane šaka i podlaktica) ili s već postojećim solarnim lentigom. Pretjerana ekspresija melanocitnih antigena u tumorskim stanicama i njihovo otpuštanje nakon uništenja potonjih imunoterapijom dovode do sloma imunološke privilegije prema normalnim melanocitima. Stoga se pretpostavlja da melanociti smješteni na područjima izloženim suncu ili prethodno postojećem solarnom lentigu dijele slične antigene sa metastatskim stanicama melanoma. Studija na animalnom modelu melanoma pokazala je da pojava vitiliga povezanog s autoimunim uništavanjem melanocita generira povećane razine CD8 T stanica pružajući dugotrajnu zaštitu od melanoma (Larsabal i sur., 2017.).

Pojavnost vitiliga tijekom liječenja anti-PD-1 antitijelima češća je kod pacijenata s melanomom u usporedbi s pacijentima koji boluju od neke druge maligne bolesti. Metaanaliza primjene imunoterapije kod pacijenata s melanomom pokazala je značajnu povezanost vitiliga s ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez progresije bolesti (Uenami i sur., 2017.).

### **3.14.3.1. Topikalni pripravci za liječenje vitiliga**

Zbog pojavnosti na vidljivim dijelovima tijela vitiligo često dovodi do socijalne izolacije i ozbiljnih oblika depresije kod pacijenata (Gawkrodger i sur., 2010.).

Liječenje vitiliga može biti izazovno, iako dostupni oblici terapije uključuju farmakološku, kiruršku i fototerapiju. Cilj liječenja je zaustaviti progresiju, stimulirati pigmentaciju te konačno održavati repigmentaciju zaobilazeći na taj način psihosocijalni utjecaj uzrokovan ovim dermatološkim stanjem.

Za manja područja ili ukoliko druge alternative nisu dostupne izbor liječenja je topikalni. Topikalno liječenje u kombinaciji s fototerapijom indicirano je kod terapijskog neuspjeha ili ukoliko je zahvaćeno više od 5-10 % površine tijela, dok je kod težih generaliziranih oblika potrebno uključiti sistemsko liječenje. Iako su dostupni i ostali klinički i kirurški oblici liječenja, topikalno liječenje kortikosteroidima i inhibitorima kalcineurina ima istaknutu ulogu u liječenju ovog poremećaja (Nahhas i sur., 2019.).

#### **Topikalni kortikosteroidi**

Topikalni kortikosteroidi su učinkovita sredstva u liječenju vitiliga zbog imunosupresivnih i protuupalnih svojstava. Superpotentni ili potentni kortikosteroidi prikladni su za područje trupa i ekstremiteta, dok su srednjepotentni prikladniji za lice, vrat te intertriginozna područja. Ciklička primjena (jedan tjedan primjene i jedan tjedan pauze tijekom 6 mjeseci ili pet dana primjene i dva dana pauze) pomaže u izbjegavanju kumulativnih nuspojava kortikosteroida, uključujući atrofiju kože, teleangiektazije ili steroidima inducirane akne. Liječenje ne smije trajati duže od 14 dana mjesečno po pakiranju (Nahhas i sur., 2019.).

Metaanalizom je potvrđeno da je primjena kortikosteroida skupine III i IV rezultirala više od 75%-tnom repigmentacijom u usporedbi s placebom. Druge studije su pokazale da je klobetazol propionat (0,05 %) posebno učinkovit za područje lica i vrata.

Provedena je prospektivna randomizirana studija u svrhu procjene sigurne doze visokopotentnih kortikosteroida kod vitiliga. Autori su pokazali da je tjedna primjena do 50 g klobetazol propionata (0,05 %) u formulaciji kreme tijekom 12 tjedana sigurna bez dokaza o adrenalnoj insuficijenciji, iako se mogu pojaviti lokalne nuspojave. Kako bi se smanjio rizik nuspojava, topikalni kortikosteroidi bi trebali biti ograničeni na manje površine izbjegavajući dugotrajnu primjenu na licu i pregibima (Dellatorre i sur., 2020.).

## **Topikalni imunomodulatori**

Topikalni inhibitori kalcineurina, takrolimus (0,1%) i pimekrolimus (1%), su imunomodulatori koji se mogu primjenjivati na svim površinama osim na sluznicama i gotovo su učinkoviti kao i topikalni kortikosteroidi, no puno su povoljniji zbog užeg spektra nuspojava. Primjena dva puta dnevno može pospješiti stabilizaciju bolesti, dok se primjena dva puta tjedno preporučuje kao terapija održavanja. Topikalni inhibitori kalcineurina mogu se koristiti naizmjenično s topikalnim kortikosteroidima. Iako za takrolimus teorijski postoji dugotrajni rizik od karcinogenosti koji je povezan s njegovim imunosupresivnim svojstvima, kod ljudi dosad nije zabilježen niti jedan slučaj. Ispitivanje dermalne fotokarcinogenosti na animalnom modelu pokazalo je da je topikani takrolimus (0,1 %) bio povezan s razvojem limfoma (Nahhas i sur., 2019.).

Na licu i ostalim područjima koja su osjetljiva na primjenu kortikosteroida preporuča se primjena topikalnih inhibitora kalcineurina (primjerice, takrolimus masti (0,1%) dva puta dnevno tijekom 6 mjeseci) kako bi se izbjegle nuspojave. Studije nisu pokazale značajnu razliku u učinkovitosti takrolimusa i pimekrolimusa. Ukoliko se inhibitori kalcineurina pokažu učinkovitima, liječenje se može produljiti i nakon 6 mjeseci.

Ostovari i suradnici (2006.) su pokazali da se optimalna repigmentacija postiže kombinacijom topikalnih inhibitora kalcineurina sa izlaganjem UV-B zrakama (308 nm ekcimer laser).

U prospektivnoj kontroliranoj studiji primjena takrolimusa (0,1 %) u formulaciji masti dva puta dnevno tijekom godinu dana dovela je do repigmentacije lezija na licu kod 81 % pacijenata, dok je učinak bio najslabiji na udovima (Dellatorre i sur., 2020.).

Topikalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina ključne su sastavnice liječenja vitiliga temeljenog na dokazima. Oni rezultiraju repigmentacijom područja izloženih suncu u 75 % slučajeva (Bleuel, 2018.).

## **Ostali topikalni oblici upravljanja vitiligom**

Topikalni analozi vitamina D3, primjerice kalcipotriol, ukoliko se koriste kao monoterapija, pokazuju slabi učinak na repigmentaciju, dok su u kombinaciji s fototerapijom ili topikalnim kortikosteroidima povezani s boljim ishodima, tj. mogu skratiti vrijeme potrebno za repigmentaciju i ukupnu kumulativnu dozu.

Budući da oksidativni stres i slobodni radikali igraju ulogu u patogenezi vitiliga s povišenim razinama vodikovog peroksida u epidermisu, opravdana je uloga antioksidansa u liječenju ovog poremećaja. Iako postoje studije o primjeni topikalnih antioksidansa kao monoterapija i u kombinaciji s



fototerapijom, tako dobiveni rezultati ostaju predmet kontroverzne rasprave. Puno je proizvoda s antioksidativnim enzimima (primjerice, superoksid dismutaza i katalaza), međutim, dosad nisu uvršteni u preporuke za liječenje (Bleuel i sur., 2018.).

Ekstrakt crnog papra (*Piper nigrum* L., *Piperaceae*) i njegov glavni alkaloid piperin djeluju antioksidativno i potiču proliferaciju melanocita, što je potvrđeno *in vivo* studijom na pacijentima s vitiligom. Ekstrakt je doveo do bržih i zavidnijih rezultata u odnosu na čisti piperin što upućuje na prisutnost ostalih aktivnih spojeva. Nuspojave uključuju osjećaj žarenja, lokalno crvenilo i iritaciju. Komercijalno je dostupna liposomska krema s ekstraktom crnog papra u slobodnoj prodaji (Mihailă i sur., 2019.).

Sredstva za prekrivanje klasificiraju se kao privremena i trajna. Privremena uključuju podloge i proizvode za samotamnjenje, dok se trajna odnose na mikropigmentaciju (tetoviranje). Idealno sredstvo za kamufliranje mora biti vodootporno, otporno na znoj, neprozirno, nekomedogeno, fotostabilno, nealergijsko te omogućiti dobro podudaranje boja i zaštitu od sunca.

Korektivna kozmetika sadrži 25 % više pigmenta u usporedbi s tradicionalnom i općenito je vodootporna čime se smanjuje potreba za ponovnom primjenom. Dihidroksi-aceton je sredstvo za samotamnjenje koje inducira privremeno bojenje kože reagirajući s proteinima u rožnatom sloju čime nastaju smeđi kromofori melanoidini. Dihidroksi-aceton pruža dugotrajnije prekrivanje (prosječno 5 do 7 dana), premda upotreba može biti ograničena lošim podudaranjem boja, alergijskim kontaktnim dermatitisom i potencijalnim citotoksičnim učinkom na keratinocitima.

Mikropigmentacija (tetoviranje kože) se općenito ne preporuča zbog rizika od Koebnerovog fenomena i varijacije boje tijekom vremena zbog nepravilne dubine postavljanja pigmenta što rezultira potrebom za ponavljanjem postupka. Oksidacija tetovaža koje sadrže metalne okside može dovesti do crnog obojenja koje je kasnije teško ukloniti. Tamnjenje kože ljeti može dovesti do neželjenih kontrasta boje kože. Druge reakcije uključuju kontaktni dermatitis, granulomatozne reakcije i stečeni prijenos herpes simplex virusa, virusa humane imunodeficijencije, hepatitisa B i C te sekundarne infekcije.

Kod pacijenata s opsežnim vitiligom koji je otporan na liječenje i uključuje više od 50 % ukupne površine tijela može se razmotriti primjena depigmentacijske terapije. Monobenzil eter hidrokinona (MBEH) je jedini lijek odobren od strane FDA za induciranje depigmentacije. Na područjima zaostale pigmentacije MBEH (20 %) se može primjenjivati dva puta dnevno. Ukoliko nema odgovora nakon 4 mjeseca terapije, može se povećati koncentracija na 30 %. Ako u periodu od 6 mjeseci nema vidljivog

poboljšanja, preporuča se prekid terapije. Kad se postigne potpuna depigmentacija, primjena se treba smanjiti na nekoliko puta tjedno radi održavanja. Potpuna depigmentacija se obično postiže nakon 4 do 12 mjeseci, iako tamniji kožni fototipovi zahtijevaju dugotrajnije liječenje. Nuspojave uključuju iritativni kontaktni dermatitis i rjeđe konjunktivalnu melanozu. Mekvinol je fenolni derivat koji se također koristi za postizanje depigmentacije, iako je nastup djelovanja sporiji (Nahhas i sur., 2019.).

Ukoliko je bolesnik na fototerapiji, tijekom cijelog tretmana nije dozvoljeno dodatno izlaganje UV zrakama, niti prirodnim sunčevim kao ni umjetnim u solariju.

Ukoliko oboljeli od vitiliga nije na fototerapiji, dozvoljeno je umjereno izlaganje suncu uz primjenu fotozaštitnih sredstava s visokim zaštitnim faktorom (Gawkrodger i sur., 2010.).

### 3.15. LIHENOIDNI DERMATITIS

Lihenoidne reakcije predstavljaju jedne od najčešćih kožnih reakcija zabilježenih kod primjene anti-PD-1 antitijela pembrolizumaba i nivolumaba. Incidencija iznosi približno 25 %, dok je nastanak nuspojave obično odgođen, u prosjeku 8 mjeseci nakon početka liječenja. Osip je praćen svrbežom i pretežno zahvaća trup. Slična reakcija može se vidjeti i kod CTLA-4 inhibitora, iako je incidencija niža. Pri primjeni nivolumaba zabilježena je reaktivacija prethodnog hipertrofičnog lichen planusa. Histološki, kod većine se javlja lihenoidni uzorak, dok je približno 10 % slučajeva s vidljivom bazalnom vakuolarnom promjenom.

Lihenoidne erupcije prisutne su kao višestruke, diskretne, eritematozne, ljuskaste papule i plakovi na prsima i leđima, no rijetko zahvaćaju udove, palmarno-plantarne površine i oralnu sluznicu (Geisler i sur., 2020.).

U većini slučajeva primjena emolijensa i topikalnih steroida dovodi do poboljšanja te nije potrebna modifikacija antineoplastičnog režima liječenja. Za ublažavanje pruritusa također se koriste topikalni pripravci, a u težim slučajevima sistemski, poput antihistaminika, GABA antagonista, antidepresiva ili inhibitora neurokinin 1 receptora.

Kod primjene anti-PD-1 antitijela zabilježena je pojava kožnih izraslinama nalik keratoakantomima i karcinomu skvamoznih stanica s lihenoidnim histološkim promjenama i hipertrofičnim lichen planusom koji imitira karcinom skvamoznih stanica. U takvim slučajevima primarno se razmatra nekirurško liječenje koje uključuje visoko potentne topikalne i intralezijske steroide, krioterapiju i/ili imikvimod, umjesto kirurškog odstranjivanja (Kaul i sur., 2019.).

Imikvimod je modulator imunološkog odgovora. Ispitivanja saturabilnog vezanja pokazuju da na reaktivnim imunološkim stanicama postoji membranski receptor za imikvimod. Iako nema direktno antivirusno djelovanje, kod životinjskih modela je učinkovit protiv virusnih infekcija i djeluje kao protutumorski lijek uglavnom indukcijom alfa-interferona i drugih citokina. Dostupan je u obliku kreme.

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_hr.pdf)).

### 3.16. RAYNAUDOV FENOMEN UZROKOVAN BLEOMICINOM

Raynaudov fenomen je kožna manifestacija povezana s primjenom bleomicina. Obično se javlja s kumulativnom dozom lijeka pa se nakon 3-4 ciklusa terapije kod 35-45 % pacijenata razvija perzistentni oblik, i to češće kod onih koji primaju bleomicin u obliku intravenskog bolusa, nego u obliku kontinuirane infuzije. Međutim, Raynaudov fenomen se može javiti već nakon prve infuzije lijeka kod pacijenata s poviješću idiopatskog Raynaudovog sindroma i kod pušača. Takva je nuspojava karakterizirana arterijskim spazmom praćenim bolnim senzacijama te može dovesti do nekroze distalnih prstiju na rukama i nogama. Predložena su dva moguća mehanizma nastanka ovog sindroma: oštećenje endotelnih stanica od strane lijeka ili abnormalna simpatička stimulacija povezana s kemoterapijom induciranom neuropatijom što rezultira vazokonstrikcijom.

U liječenju se koriste vazodilatatori u rasponu od nifedipina do sildenafil, iloprost ili bosentana (Grávalos i sur., 2019.).

Na tržištu su dostupni i topikalni nitrati u obliku masti i transdermalnih flastera koji se smatraju drugom linijom terapije. Transdermalni flasteri nitroglicerina ne mogu se primjenjivati na prstima, stoga se njihova učinkovitost kod ovog poremećaja oslanja na sistemsku apsorpciju. Nitroglicerina mast je lokalno djelujući pripravak koji se može primijeniti direktno na prste. Djelovanje počinje 15-20 min nakon aplikacije i traje oko 60 min. Nitroglicerina mast je inače odobrena od strane FDA za prevenciju i liječenje angine pektoris, no pokazala se djelotvornom i tijekom napada spazma u Raynaudovom fenomenu (Qiu i sur., 2018.).

### 3.17. FLAGELATNI DERMATITIS

Flagelatni dermatitis prvi je puta opisao Moulin 1970. g. kod primjene bleomicina. Javlja se kod 8-20 % liječenih pacijenata, a razvija dva sata do nekoliko tjedana nakon početka liječenja bleomicinom.

Flagelatni dermatitis ima jedinstvenu kliničku sliku. Prezentira se u obliku eritematoznih uzdužnih isprepletenih linija na koži ekstremiteta, trupa i leđa, praćen je generaliziranim svrbežom te pokazuje sklonost javljanja na koštanim izbočinama. Nalazi biopsije su varijabilni te uključuju fiksnu erupciju lijeka, reakciju preosjetljivosti (sistemska ili urtikariju), upalnu onkotaksiju, limfocitni vaskulitis i perivaskularni dermatitis s eozinofilima. Dermatitis se može razviti do uzdignutih linearnih plakova.

Pretpostavlja se da do ove nuspojave dolazi jer je enzim bleomicin hidrosilaza koji metabolizira lijek široko rasprostranjen u normalnim tkivima osim u plućima i koži, zbog čega su ova mjesta mete toksičnosti. Druga hipoteza govori da manje traume na koži kao što su ogrebotine ili pritisak na koštane izbočine rezultiraju povećanjem protoka krvi i nakupljanjem lijeka na spomenutim mjestima.

Osim bleomicina kod kojega je prvi put zabilježna, ova je nuspojava uočena i kod terapije trastuzumabom, bendamustinom, docetakselom i peplomicinom.

Razvoj ove nuspojave neovisan je o dozi i načinu primjene lijeka, dok teži slučajevi zahtijevaju prekid onkološkog liječenja budući da nije definirano specifično liječenje. Međutim, moguć je i nastavak liječenja uz potpurnu terapiju antihistaminicima te topikalnim i oralnim kortikosteroidima. U većini slučajeva potpuna remisija zabilježena je mjesecima nakon prekida liječenja, dok je kod nekih slučajeva prisutan određeni stupanj trajne hiperpigmentacije do godinu dana nakon završetka liječenja.

Kod pacijenata koji su na liječenju bleomicinom te imaju simptome svrbeža ili osipa, odmah treba posumnjati na flagelatni dermatitis. Pacijent treba biti uključen u donošenje odluke o nastavku liječenja na temelju cilja i očekivanog trajanja liječenja te subjektivnih simptoma (Cohen, 2015.).

### 3.18. EKSTRAVAZACIJSKE OZLJEDE

Tijekom primjene antitumorskih lijekova može doći do pojave ekstrapazacije, tj. nenamjernog istjecanja citotoksičnog lijeka u perivaskularni prostor ili supkutano tkivo umjesto u venu u koju je primjenjivan lijek s namjerom da dospije u cirkulaciju. Ekstrapazacija je najrjeđi, ali najozbiljniji neželjeni događaj vezan uz intravensku aplikaciju kemoterapije. Stopa incidencije varira između 0,01 % i 7 %. Ozbiljnost oštećenja tkiva ovisi o svojstvima lijeka, koliko dugo ostaje u tkivu i opsegu ekstrapazacije. Ekstrapazacija rezultira reakcijama u rasponu od lokalne iritacije do teške nekroze kože, potkožnog tkiva, perifernog vaskularnog sustava, ligamenata ili tetiva (Boulanger i sur., 2015.).

Ovisno o primijenjenom lijeku preporuča se stavljanje suhih obloga prvih 24 do 48 sati. Vlažni oblozi se ne preporučaju jer mogu uzrokovati maceraciju. Suhi topli oblozi (između 44 i 50 °C) koji se koriste kod antineoplastičnih lijekova koji ne vežu DNA, potaknut će vazodilataciju, povećati protok krvi, distribuciju i apsorpciju lijeka te ga raspršiti izvan zahvaćenog područja. Suhi hladni oblozi (0 °C), koji se koriste kod lijekova koji vežu DNA, uzrokovat će vazokonstrikciju te smanjiti širenje lijeka što će ostaviti vremena vaskularnom i limfnom sustavu za raspršivanje lijeka. Uz korištenje obloga tada se mogu poduzeti mjere specifične za lijek u svrhu suzbijanja njegovih učinaka.

Od topikalnih pripravaka u preporukama je DMSO za liječenje ekstrapazacije uslijed primjene mitomicina C i kao alternativa u liječenju ekstrapazacije antraciklina iz periferne linije ukoliko je deksrazoksan nedostupan ili se ne može primijeniti unutar 6 sati od incidenta (Olver i sur., 1988.).

### 3.19. TEŠKI OBLICI KOŽNIH REAKCIJA

Samo u rijetkim slučajevima mogu se pojaviti teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnsonov sindrom ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), no važno je naglasiti kako je upravo makulopapularni osip prvi mogući znak takvih po život opasnih stanja. Posebnu pozornost treba obratiti na pacijente koji prelaze na ciljanu terapiju nakon imunoterapije (primjerice, pacijenti s melanomom koji nakon imunoterapije prelaze na terapiju BRAF inhibitorima) što može biti povezano sa povećanim rizikom od teških kožnih toksičnosti. Stoga se predlaže najmanje četiri tjedna pauze između spomenutih terapijskih opcija (Cury-Martins i sur., 2020.).

### 3.20. OVLAŽIVAČI I PROIZVODI ZA ZAŠTITU KOŽNE BARIJERE

Izrazi „emolijens“ i „ovlaživač“ koriste se naizmjenično te im u literaturi nedostaje dosljednost. Međutim, u suštini emolijens je sastojak ovlaživača koji umiruje kožu, stoga bi bilo prikladnije koristiti potonji izraz (van Zuuren i sur., 2017.).

Ovlaživači se već dugo vremena koriste za održavanje integriteta epidermalne barijere i pojačavanje njezine zaštitne uloge protiv dehidracije, iritansa, alergena te infektivnih patogena, a svi oni mogu pojačati svrbež i/ili bol. Povećani TEWL koji ukazuje na smanjenu barijernu funkciju povezan je s povećanim intenzitetom pruritusa kod različitih dermatoloških poremećaja. Poremećaji u rožnatom sloju mogu biti povezani s gubitkom specifičnih strukturalnih proteina, slabom hidratacijom ili mogu uključivati više čimbenika.

Funkcija ovlaživača je obnavljanje strukture lipidnog dvosloja korneocita i rehidracije s namjerom uspostavljanja normalne barijerne funkcije *stratum corneum*.

Tradicionalno, ovlaživači se sastoje od primarno tri komponente: humektanata, okluzivnih sredstava i emolijensa od kojih svaki djeluje na različite aspekte kožne barijere sa ciljem poboljšanja njezina integriteta i izgleda. Humektansi (primjerice, glicerol, laktat, urea, pantenol) privlače vodu iz epidermisa i dermisa u *stratum corneum*, okluzivi (primjerice, vazelin, mineralna ulja, dimetikon) stvaraju fizikalnu barijeru preko *stratum corneum* kako bi spriječili TEWL, dok emolijensi (ulja ili lipidi koji pružaju djelomičnu hidrataciju i okluziju; primjerice, steroli, lanolin, glikol i gliceril stearati) prodiru dublje u *stratum corneum* ispunjavajući praznine između deskvamirajućih korneocita i omekšavaju kožu.

Ovlaživači djeluju na način da nadoknađuju međustanične lipide i prirodne čimbenike vlažnosti te stvaraju hidrolipidni film na površini kože.

#### 3.20.1. Sastav suvremenog ovlaživača

S vremenom ovlaživači su evoluirali u sredstva koja isporučuju aktivne sastojke za jačanje epidermalne kožne barijere i poboljšanje ukupne funkcije kože. Suvremeni ovlaživači sadrže sastojke poput kanabinoide, bioaktivnih lipida, modulatora mikrobioma i antioksidativnih enzima. Oni zadržavaju sve funkcije tradicionalnih ovlaživača, no imaju i dodatne biološke učinke poput pojačavanja sinteze lipida, smanjenja neurosenzornog prijenosa signala svrbeža, poništavanja oksidativnog stresa, smanjenja upalne aktivnosti stanice i otpuštanja citokina te moduliranje kožne mikrobiote. Svaka od funkcionalnih komponenti kožne barijere služi kao potencijalna meta za ovlaživače s fokusom na



obnavljanju sloja mikrobioma. Također se razmatra uloga protuupalnih sredstava za obnovu barijere. Protuupalni agensi koji se obično uklapaju u ovlaživače blokiraju aktivnost ciklooksigenaze te smanjuju citokine i prouupalne prostanoide osiguravajući dodatni oporavak kožne barijere te djeluju umirujuće na suhu, nadraženu kožu.

Sastojci idealnog ovlaživača i njihova funkcija:

- kanabinoidi ublažavaju svrbež i upalu te potiču proizvodnju lipida;
- vazelin okluzija smanjuje TEWL, jača lipidnu rešetku te stimulira proizvodnju adenozin monofosfata;
- ceramidi obnavljaju lipidni matriks rožnatog sloja, propusnost vode i barijernu funkciju;
- antioksidansi sprječavaju oksidativno oštećenje smanjenjem ROS;
- niacinamid poboljšava epidermalnu barijernu funkciju smanjenjem TEWL, povećanjem ceramida i zadebljanjem rožnatog sloja te djeluje protuupalno;
- prebiotici / probiotici poboljšavaju kožnu barijeru smanjenjem TEWL i povećanjem razine ceramida.

Kanabinoidna signalizacija kože uključena je u znatnoj mjeri u održavanje njezine homeostaze te stvaranje i obnovu barijere, dok njezina disregulacija doprinosi mnogim kroničnim stanjima kože. Stoga se u komercijalnim ovlaživačima sve više koriste funkcionalni sastojci uključujući endokanabinoide, primjerice N-palmitoiletanolamin, i bioaktivne lipide u svrhu obnavljanja homeostaze kože. Oni ublažavaju svrbež i upalu kod pacijenata s ekcematoznim i pruritičkim dermatozama te smanjuju potrebu za primjenom topikalnih kortikosteroida.

Ceramidi se sve češće uklapaju u ovlaživače zbog sposobnosti obnove strukture lipidnog matriksa i cjelokupne barijerne funkcije. U usporedbi s emolijensima za koje se tradicionalno smatra da stvaraju površinsku okluzivnu barijeru (primjerice, vazelin), ovlaživači u kojem su dominantni ceramidi prolaze kroz rožnati sloj gdje se sintetiziraju, obrađuju te izlučuju natrag u rožnati sloj kako bi postali dio barijernog lipidnog matriksa (Chandan i sur., 2021.).

Pantenol se također često koristi u formulacijama za vlaženje kože kao humektans zbog prisutnosti hidroksilne skupine u kemijskoj strukturi. Pantenol je alkoholni analog pantotenske kiseline (vitamin B5) u koju se enzimatski pretvara u koži. Pantotenska kiselina je sastavni dio koenzima A koji pak igra presudnu ulogu u održavanju integriteta kožne barijere kataliziranjem ranih koraka u sintezi lipida *stratum corneum* kao što su masne kiseline i sfingolipidi. Uz to pantenol u sastavu hidratantnih

krema i losiona potiče zacjeljivanje rana stimulacijom proliferacije epidermalnih stanica (Proksch i sur., 2017.).

Kada je tijelo izloženo UV zračenju, zagađivačima, stresu i upali, dolazi do stvaranja ROS u koži. Iako su oni normalni nusprodukti staničnih procesa i esencijalni su za staničnu signalizaciju, prekomjerna proizvodnja može dovesti do oštećenja DNA, RNA, proteina, pa čak i lipidnog dvosloja, pridonoseći fotostarenju i fotokarcinogenezi. Antioksidativni enzimi, posebice superoksid dismutaza i katalaza, aktivno sudjeluju u mehanizmu obrane kože i sprječavanju oksidativnog oštećenja smanjenjem ROS, stoga predstavljaju jedan od obećavajućih sastojaka topikalnih ovlaživača čiju učinkovitost i mehanizam djelovanja u upalnim dermatozama treba razjasniti u budućim studijama (Chandan i sur., 2021.).

Niacinamid, također poznat kao nikotinamid, oblik je vitamina B3 sa snažnim protuupalnim svojstvima koji se sve više koristi u topikalnim formulacijama. Djeluje kao modulator upalnih citokina inhibicijom poli ADP ribeza polimeraze 1 (PARP-1), čime se inhibira aktivacija transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B i aktivatora proteina 1. Niacinamid također pojačava regulaciju serin palmitoiltransferaze, enzima koji sudjeluje u stvaranju sfingolipida, te stimulira stvaranje ceramida. Studije su pokazale da ponovljena primjena topikalnog niacinamida dva puta dnevno kod zdravih pojedinaca dovodi do smanjenja upale i TEWL te povećanja unutarstanične razine lipida i debljine rožnatog sloja u usporedbi s netretiranim površinama (Mohammed i sur., 2013.).

Kod upalnih dermatoza često se uočava promjena u mikrobiomu kože. Trenutne metode obnove površinskog mikrobioma dolaze u četiri opća oblika: prebiotici, probiotici, paraprobiotici i postbiotici. Probiotici su održivi komenzalni mikroorganizmi, dok prebiotici potiču njihov rast i neprobavljivi su za ljudski organizam. Sinbiotici se odnose na kombinaciju probiotika i prebiotika, sadržavajući oboje – organizam i njegov supstrat za rast. Postbiotici i paraprobiotici nisu održivi. Postbiotici su kemijski nusprodukti bakterija koje luče žive bakterije ili se oslobađaju bakterijskom lizom. Suprotno tome, paraprobiotici su netaknute, no inaktivirane probiotičke stanice. Za navedene modulatore mikrobioma se vjeruje da povećavaju regulatornu populaciju T stanica što naknadno dovodi do supresije Th2 i Th17 posredovanih imunoloških odgovora (Chandan i sur., 2021.).

### **3.20.2. Ostale karakteristike ovlaživača**

Općenito, ovlaživači bi se trebali primjenjivati jedanput do triput dnevno na suhu kožu, a osobito nekoliko minuta nakon tuširanja za optimalnu okluziju i hidrataciju rožnatog sloja.

Ovlaživači za tijelo dolaze u različitim formulacijama uključujući losione, kreme, pjene i masti, među kojima su najpopularniji losioni. Oni su općenito emulzije tipa ulje u vodi te sadrže 10-15 % ulja, 5-10 % humektanta te 75-85 % vode. Konkretnije, sastoje se od vode, biljnih ili mineralnih ulja, propilenglikola, stearinske kiseline i vazelina. Većina također sadrži emulgator, primjerice trietanolamin stearat. Od humektansa se mogu koristiti glicerol ili sorbitol. Ostali sastojci uključuju vitamine A, D i E te umirujuća sredstva, poput aloe vera ili alantoina.

Za područje lica dominira primjena emulzija tipa ulje u vodi koje se mogu prepoznati po osjećaju hlađenja i matirajućem izgledu, dok su emulzije tipa voda u ulju toplije na dodir i sjajnog izgleda. Uglavnom se sastoje od biljnih / mineralnih ulja ili dimetikona, propilenglikola, glicerola i vode u dovoljnoj količini za formiranje losiona ili krema. Proizvodi za masni tip kože su bez ulja te sadrže vodu i dimetikon koji je nekomedogen i hipoalergen. Proizvodi za normalni i mješoviti tip kože sadrže pretežno vodu, biljna / mineralna ulja ili dimetikon te propilenglikol s vrlo malim količinama vazelina. U proizvode za suhi tip kože dodaju se veće količine vazelina (Draelos, 2018.).

Kreme za ruke su emulzije tipa ulje u vodi sa 15-40 % ulja, 5-15 % humektanata i 45-80 % vode. Dodatak silikonskih derivata može učiniti kremu za ruke vodootpornom tijekom 4-6 pranja. Većina se sastoji od vazelina, glicerina, voskova i dimetikona.

Od proizvoda za kupanje dostupni su sindeti (sredstva za pranje kože bez sapuna), ulja za tuširanje i kupke.

Niti jedna određena formulacija ovlaživača nije se pokazala superiornijom u odnosu na druge u poboljšanju barijerne funkcije kože. Općenito, masti ili viskozne kreme s visokim udjelom lipida imaju prednost pred losionima i gelovima. Ovlaživači s glicerolom povećavaju hidrataciju i debljinu rožnatog sloja te mogu ublažiti upalu i svrbež. Zaštitne kreme sadrže komponente koje se mogu ugraditi u strukturalni okvir kože te su sigurne za primjenu kod djece i odraslih. One sadrže različite kombinacije lipida kao što su trigliceridi, slobodne masne kiseline, kolesterol, fosfolipidi, ceramidi, skvaleni i fitosterol, za koje se smatra da pojačavaju strukturu rožnatog sloja. Zaštitne kreme također mogu sadržavati hijaluronsku kiselinu ili različite humektanse za hidrataciju korneocita, kao i protuupalna sredstva (gliciretinska kiselina, N-palmitoiletanolamin) i antioksidanse. Ovlaživači bogati ceramidima također su se pokazali učinkovitima u sprječavanju TEWL i poboljšanju ocjene kliničkog stanja.

Pojačano znojenje tijekom ljetnog perioda može iritirati kožu što dovodi do pruritusa i narušavanja njezine obrambene funkcije. Osim toga znoj može povećati pH kože koji također pojačava

svrbež. Tijekom zime se preferira primjena masti, dok je u ljetnom periodu prikladnije koristiti kreme jer mast može rezultirati začepljenjem znojnih žlijezda (Van Zuuren i sur., 2017.).

Nedavno je uveden pojam PED (engl. *prescription emollient devices*) koji predstavlja skupinu ovlaživača formuliranih kako bi ciljali specifične nedostatke u sastavu i funkciji kožne barijere. Sastoje se od nekoliko komponenti uključujući protuupalne spojeve, emolijense, humektanse ili antioksidanse. Odobreni su kao medicinska pomagala na temelju tvrdnje da imaju strukturnu ulogu u održavanju kožne barijere te ne ispoljavaju svoje učinke kemijskim djelovanjem (Pigatto i sur., 2018.).

Bezproteinski ekstrakt zobi (Rhealba®) je bogat saponinima i flavonoidima koji smanjuju upalu inhibicijom različitih enzima uključenih u staničnu aktivaciju; zatim potiču proliferaciju keratinocita te pojačavaju proizvodnju hijaluronske kiseline, kolagena IV, sfingomijelina, ceramida / cerebrozida i slobodnih masnih kiselina. Glavni cilj je oporavak funkcije i integriteta kožne barijere (Wollenberg i sur., 2018.).

### 3.21. TOPIKALNA EMULZIJA S TROLAMINOM

Trolamin je spoj sa svojstvima sličnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima te se smatra sigurnom i podnošljivom terapijskom opcijom s niskim rizikom razvoja kontaktnog dermatitisa. Potiče hidrataciju kože te smanjuje nelagodu i bol što doprinosi uspješnijem ishodu cjelokupnog liječenja bez potrebe za prekidom terapijskih intervencija.

Emulzija s trolaminom primjenjuje se više od tri desetljeća u Europi i SAD-u u liječenju brojnih dermatoloških stanja koja utječu na integritet kože kao što su radijacijski dermatitis i kožne rane, u rasponu od površinskih rana do kožnih ulceracija i postoperativnih rana. Ova emulzija tipa ulje u vodi pokazuje okluzivna i hidratantna svojstva povećavajući regrutaciju makrofaga na površinu rane kako bi se ubrzao proces zacjeljivanja.

IL-1 stimulira rast fibroblasta i utječe na sastav izvanstaničnog matriksa putem stvaranja kolagena i aktivacije kolagenaza, dok IL-6 ubrzava epidermalni rast te inhibira proliferaciju fibroblasta. Indukcijom otpuštanja IL-1 i smanjenjem sekrecije IL-6 ova emulzija doprinosi stvaranju granulacijskog tkiva od strane fibroblasta.

Topikalna emulzija s trolaminom pokazuje sposobnost zacjeljivanja ozračene kože. Tijekom prva 24 sata ozračena koža pokazuje tipične znakove ekstenzivne vazodilatacije i promijenjene kapilarne propusnosti što je praćeno smanjenom ekspresijom transmembranskog proteina CD34. Navedeni čimbenici vode prema nekrozi stanica. Primjena emulzije s trolaminom dovodi do povećane sinteze kolagena i sekrecije IL-1, smanjenja kapilarnih promjena, obnove ekspresije proteina CD34 i proliferacije epitelnih stanica (Del Rosso i sur., 2008.).

### 3.22. KERATOLITICI

Keratolitici obuhvaćaju brojne kemijski nehomogene farmaceutske i kozmetičke supstance te medicinske proizvode koji se primjenjuju kao lokalni terapeutici u svrhu smanjenja rožnatog sloja kože. Uglavnom se koriste za fiziološke ili patološke keratoze uzrokovane povećanom proliferacijom vitalnog epidermisa (proliferativna hiperkeratoza) i/ili oštećenom deskvamacijom rožnatog sloja (retencijska hiperkeratoza). Fiziološki, površina kože koja nije pokrivena dlakama (dlanovi i tabani) imaju naglašeniji rožnati sloj koji u slučajevima smanjenja hidratacije povezane s dobi ili u slučajevima teških fizikalnih ili kemijskih promjena može razviti klinički značajnu kserozu. Koža pokrivena dlakama može također razviti hiperkeratozu, primjerice zbog mehaničkog stresa (žuljevi), elektromagnetskog zračenja, kemijskih utjecaja, lijekova ili infekcije.

Hiperkeratoza može rezultirati povećanim ljuštenjem, oštećenjima barijerne funkcije, ragadama, disbiozom, infekcijama, pruritusom, kozmetičkim poremećajima i smanjenom kvalitetom života. Također može značajno promijeniti difuziju aktivnih spojeva koji se koriste u topikalnom liječenju.

Keratolitici se koriste kao monoterapija prije liječenja protuupalnim, ili rjeđe, antiproliferativnim ili antinfektivnim topikalnim lijekovima. No, s druge strane, moguća je primjena dva monoterapijska pripravka uzastopno s intervalom od nekoliko minuta do sati, ili fiksna kombinacija s istodobnom primjenom.

Spojevi se mogu kategorizirati, iako ne isključivo, prema njihovom farmakodinamičkom pristupu.

Hidroksikarboksilne kiseline (alfa hidroksi kiseline, AHA), posebice one topljive u vodi nazvane voćne kiseline, koriste se kao kozmetički keratolitici. Ovisno o koncentraciji i pH vrijednosti topikalna primjena uzrokuje denaturaciju korneocita i korneodezmosoma rezultirajući odvajanjem svih komponenti *stratum corneum* (piling). Ne koriste se u topikalnim lijekovitim pripravcima.

Salicilna kiselina se smatra nesteroidnim protuupalnim spojem. Njezin učinak nije samo protuupalni putem inhibicije ciklooksigenaze, nego također i denaturacija putem kiselog učinka (kolikvacija). Salicilna kiselina uglavnom ometa hidrofobne interakcije u prostoru između korneocita otapanjem korneodezmosomalnih kontakata i utjecanjem na stabilnost intercelularnog lipidnog matriksa.

Urea posreduje u proteolitičkim učincima, posebice u alkalnom okruženju, ali je i vrlo jaka higroskopna tvar. Keratolitički učinak uree se stoga uglavnom pripisuje njezinom utjecaju na ekstrakorneocitne strukture. Indirektan učinak može također nastupiti antiproliferativnim djelovanjem na

vitalnom epidermisu. Slični učinci, iako s izrazito nižom kliničkom relevantnošću, pripisuju se mliječnoj kiselini i alantoinu.

Primjena emulzija, po mogućnosti tipa voda u ulju, bezvodnih apsorbirajućih baza ili mikroemulzija, će ovisno o vrijednosti hidrofilno-lipofilnog omjera emulzijske faze, interferirati s molekularnom strukturom interkorneocitnog lipidnog matriksa i na taj način remetiti arhitekturu *stratum corneum*. Prilikom ispiranja pripravka dodana voda će pretežno emulgirati lipofilne komponente hiperkeratoze, koje se potom ispiru zajedno s korneocitima.

Polidimetilsiloksani su dugolančani organski polimeri silikona koji se smatraju toksikološki inertnima. Smanjuju površinsku napetost te mogu teći i lako se širiti. Ovi spojevi ulaze u *stratum disjunctum* i koriste se u kombinaciji s emulgatorom dikaprilit karbonatom u liječenju hiperkeratoza.

Djelovanje keratolitika može se podijeliti na četiri različita farmakodinamička mehanizma: keratolitički, keratoplastični, keratoemulgirajući i keratodilucijski. Keratolitički spojevi imaju denaturirajući učinak na keratin u korneocitima i korneodezmosomalnim kontaktima. Keratoplastični učinci su posredovani otapanjem hidrofobnih struktura i komponenti membrane u interkorneocitnom lipidnom matriksu kao i putem higroskopskih sila. Keratoemulgirajući pripravci sadrže visok postotak emulgatora; otapaju lipofilne spojeve iz interkorneocitnih lipidnih membrana i korneocitne lipidne ovojnice. Kada se ispiru s vodom, formira se emulzija sa suspendiranim komponentama *stratum disjunctum*. Keratolitički, keratoplastični i keratoemulgirajući spojevi dovode do različitih razina morfološkog stanjivanja *stratum corneum* (Wohlrab, 2021.).

S ciljem prevladavanja neželjenih svojstava proizvoda te povećanja zadovoljstva i adherencije pacijenata, razvijena je formulacija emolijentne pjene s uklopljenom ureom koja je dovela do poboljšanja estetskih svojstava kao što su lakoća primjene, brzo upijanje, zadovoljavajući miris te neljepljiva i nemasna tekstura (Goldstein i sur., 2008.).

### 3.23. TOPIKALNI KORTIKOSTEROIDI

Topikalni kortikosteroidi djeluju primarno vezanjem na glukokortikoidne elemente odgovora u DNA domaćina. Otkad su uvedeni u kliničku praksu, postaju gotovo nezamjenjivi u brojnim dermatološkim poremećajima, čime započinje moderna era dermatoterapije. Njihova primjena je i u današnje vrijeme višestruka sa izvanrednim, no često tek privremenim rezultatima.

Njihova povijest počinje 1948. g. kad su Kendall i suradnici izolirali različite spojeve iz govedih nadbubrežnih žlijezda i označili ih slovima od A do F. Sulzberger i Witten su 1952. g. izvijestili o učinkovitosti topikalno primijenjenog spoja F (hidrokortizona) u određenim dermatozama.

Hidrokortizon je prirodni glukokortikoid izoliran iz kore nadbubrežne žlijezda čija osnovna struktura čini okosnicu molekula većine topikalnih kortikosteroida.

Dostupno je nekoliko različitih formulacija topikalnih kortikosteroida uključujući masti, kreme, gelove, losione, otopine, šampone i pjene. Različiti čimbenici utječu na odabir prikladne formulacije za pacijenta. Masti imaju veću penetrabilnost i korisnije su za područja zadebljalog i tvrdog epidermisa na dlanovima i tabanima te za lihenificirana područja. Kreme su manje masnije i prikladnije su za vlažnija područja kože. Gelovi su nemasni i neokulzivni te mogu uzrokovati lokalno peckanje i iritacije. Prikladni su za područja kože prekrivena dlakama i za lice jer imaju prednost što ostavljaju manje tragova na koži. Losioni se lako razmazuju, stoga su prikladniji za veće površine tijela, područja prekrivena dlakama i kožne pregibe. Otopine su alkoholne formulacije koje su također korisne za dlakava i intertriginozna područja. Pjene su novije formulacije. To su tekućine pod pritiskom s potisnim plinom koji stvara tekući ili polučvrsti proizvod nakon aktivacije. Ne ostavljaju neuredne tragove na koži i većinom se koriste na vlasištu. Šamponi su također prikladni za primjenu na vlasištu.

Topikalni kortikosteroidi ispoljavaju biološke učinke vezanjem na glukokortikoidni receptor koji se nalazi u citoplazmi u nevezanom stanju te se premješta u jezgru nakon vezanja s glukokortikoidom. Vezanje na glukokortikoidne elemente odgovora u DNA domaćina predstavlja najvažniji mehanizam djelovanja odgovoran za većinu učinaka glukokortikoida, dok je citoplazmatska interakcija glukokortikoidnog receptora sa staničnim transkripcijskim proteinima drugi pretpostavljeni mehanizam djelovanja.

Prema trenutno korištenoj klasifikaciji topikalni kortikosteroidi se mogu podijeliti u 7 skupina:

Skupina I – super potentni: klobetazol propionat (0,05 %), halobetazol propionat (0,05 %), dezoksimetazon (0,25 %)



Skupina II – visoko potentni: betametazon dipropionat (0,05 %), halcinonid (0,1 %)

Skupina III – srednje-visoko potentni: flutikazon propionat (0,005 %)

Skupina IV – srednje potentni: mometazon furoat (0,1 %)

Skupina V – srednje potentni: betametazon valerat (0,1 %), fluocinolon acetonid (0,025 %)

Skupina VI – nisko potentni: dezonid (0,05 %), fluocinolon acetonid (0,01 %)

Skupina VII – nisko potentni: hidrokortizon acetat, deksametazon acetat (0,1 %)

Nehalogenirani kortikosteroidi su hidrokortizon i njegovi derivati, dezonid i prednikarbat. Metilprednizolon aceponat je noviji, nehalogenirani topikalni kortikosteroid.

Kod dermatoza koje dobro reagiraju na steroide primjena nisko do srednje potentnih kortikosteroida je dovoljna da bi se izazvala brza remisija. U poremećajima kod kojih je odgovor slabiji koriste se kortikosteroidi veće potentnosti sa ili bez okluzije kako bi se postigao optimalan klinički odgovor, dok je kod onih s najslabijim odgovorom indicirana primjena super potentnih ili intralezijskih kortikosteroida (Mehta i sur., 2016.).

Svi topikalni kortikosteroidi svrstavaju se u kategoriju C rizika lijekova u trudnoći i treba ih propisivati s oprezom tijekom laktacije (Chi i sur., 2011.).

Općenito, potentnost kortikosteroida u formulacijama može se navesti sljedećim redoslijedom: masti > gelovi > kreme > losioni (McCadden, 2005.).

Čimbenici koji utječu na izbor kortikosteroida u određenoj indikaciji su: područje primjene na tijelu, težina i odgovor dermatoze na spomenutu skupinu lijekova, veličina zahvaćene površine tijela, dob pacijenta, prikladnost podloge te potentnost molekule. Na mjestima na tijelu koja su prekrivena tanjom kožom kao što su lice, kapci, skrotum i pregibi, preporuča se primjena blažih kortikosteroida, kao i kod dermatoza koje zahvaćaju veće površine tijela te kod djece.

Topikalno primijenjeni kortikosteroidi sporo se apsorbiraju što se pripisuje učinku rezervoara koji pak određuje učestalost njihove primjene. Nedavno objavljena studija pokazala je da spomenuti učinak određenih kortikosteroida može trajati i do 5 dana (Mehta i sur., 2016.).

Standardiziranu „jedinicu vrha prsta“ (engl. *finger tip unit*, FTU) i „pravilo šake“ osmislili su Long i Finlay kako bi se odredila količina pripravka koja je potrebna za adekvatno prekrivanje specifičnih anatomskih površina. FTU je količina masti ili kreme istisnuta iz tube promjera otvora 5 mm izmjerena od distalnog pregiba do vrha kažiprsta (otprilike 0,5 g) i predstavlja odgovarajuću količinu za nanošenje na dva odrasla dlana, tj. otprilike 2 % površine tijela odrasle osobe.

„Pravilo šake“ navodi da ravno područje zatvorene šake zahtijeva približno 0,5 FTU ili 0,25 g pripravka. Veza između ova dva pravila određivanja potrebne količine pripravka je sljedeća: 4 područja šake = 2 FTU = 1 g pripravka. Ovo je jednostavan i koristan način savjetovanja pacijenata o ispravnom nanošenju topikalnih kortikosteroida sa ciljem minimaliziranja nuspojava (Oishi i sur., 2019.).

Maksimalno preporučeno trajanje primjene super potentnih kortikosteroida poput klobetazola i halobetazol propionata je 14 dana sa ukupnom tjednom dozom koja ne smije prelaziti 50 g za halobetazol i 60 g za klobetazol. Primjena ovih pripravaka pod okluzijom se ne preporučuje. Primjena betametazon dipropionata ne bi smjela prelaziti više od 45 g na tjedan. Ne postoje jasne smjernice za ostale skupine, no generalna preporuka je prijelaz na slabije potentni kortikosteroid ili nesteroidni pripravak kao terapiju održavanja nakon dva tjedna primjene jačeg.

Okluzija vlažnim povojem (engl. *wet-wrap therapy*) je vrsta lokalne terapije kod koje se kortikosteroidi primjenjuju preko vlažne gaze ili pamučnog jastučića omotanog oko zahvaćenog područja sa ciljem povećanja penetracije i učinkovitosti.

Kod primjene topikalnih kortikosteroida uočena je pojava tahifilakse, tj. akutne tolerancije koja se očituje u naglom opadanju odgovora pri uzastopnim dozama lijeka čime se smanjuje njegova učinkovitost. Predložene su dvije teorije o razvoju rezistencije na topikalne kortikosteroide i relapsu bolesti. Prva se odnosi na smanjenje adherencije od strane pacijenata kroz dulji period, a druga kaže da postoji inicijalni maksimalni odgovor u prvim tjednima terapije nakon čega se doseže plato tijekom kojeg kortikosteroidi imaju smanjenu učinkovitost. U tom periodu se i simptomi same bolesti pojačavaju što može davati pogrešan dojam tahifilakse (Mehta i sur., 2016.).

Različite nuspojave koje se javljaju uslijed primjene topikalnih kortikosteroida mogu se u grubo klasificirati na lokalne i sistemske. Neposredne nuspojave uključuju peckanje i iritaciju, dok su na epidermisu zabilježene atrofija, hipo/hiperpigmentacija, fotosenzitivnost, gubitak kožne barijere i prerano starenje. Topikalni steroidi također negativno utječu na dermalne funkcije kao što su zacjeljivanje rana i stvaranje kolagena što dovodi do nastanka teleangiektazija, ulceracija, odgođenog zacjeljivanja rana, strija, Batemanove purpure, modrica i zvjezdastih ožiljaka. Također se mogu javiti i akne, rozacea, hipertrichoza i alopecija. Steroidi povećavaju i osjetljivost na infekcije. Mogu uzrokovati alergijski kontaktni i perioralni dermatitis, kontaktnu urtikariju te glutealni granulom dojenčadi. Sistemske nuspojave topikalnih kortikosteroida uključuju supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, diabetes mellitus/hiperglikemiju, jatrogeni Cushingov sindrom te mineralokortikoidne učinke (edem,

hipokalcemiju, hipokalemiju, hipertenziju) te adrenalnu supresiju. Steroidi mogu dovesti do usporavanja rasta kod djece, osteoporoze te avaskularne nekroze kostiju kod odraslih. Okularne nuspojave uključuju stražnju subkapsularnu kataraktu i glaukom ([https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-494 .pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-494.pdf)).

Pravilan odabir za pojedinog pacijenta, ispravno i pažljivo propisivanje terapije, odgovarajuća primjena lijeka i savjetovanje od strane zdravstvenih djelatnika pružaju glavni oslonac u prevenciji štetnih učinaka topikalnih kortikosteroida.

Uvođenjem novijih molekula i formulacija topikalnih kortikosteroida kontaktna alergija je postala rastući problem u dermatološkoj praksi. Prevalencija iznosi između 0,2 % i 6 %. Na kontaktnu alergiju treba posumnjati u slučaju pogoršanja simptoma ili nedostatka očekivanog poboljšanja. Uzrok može biti bilo koji sastojak formulacije, pomoćna tvar ili sama molekula kortikosteroida. Nefluorirani kortikosteroidi imaju veću prevalenciju kontaktne alergije u usporedbi s fluoriranim.

Kemijskom modifikacijom konvencionalne molekule glukokortikoida poboljšani su omjer rizika i koristi ovih lijekova. Većina glukokortikoida s poboljšanim omjerom rizika i koristi su nehalogenirani dvostruki esteri : prednikarbat, metilprednizolon aceponat, mometazon furoat i hidrokortizon aceponat (Mehta i sur., 2016.).

Iako su navedeni kortikosteroidi novije generacije dobiveni sintetski kako bi se nuspojave svele na minimum, one ipak nisu u potpunosti eliminirane. Prednikarbat je superiorniji nad halogeniranim glukokortikoidima zbog poboljšanog omjera rizika i koristi. Međutim, odvajanje željenog protuupalnog učinka od neželjenog antiproliferativnog još uvijek nije zadovoljavajuće. Stoga su lipidne nanočestice istraživane kao terapijski sustav za isporuku prednikarbata. Primjenom prednikarbata u formulaciji SLN disperzije ili kreme postignuto je ciljano djelovanje na epidermis jer nakupljanje spomenutog lijeka u dermisu uzrokuje ireverzibilnu atrofiju kože (Santos Maia i sur., 2000. i 2002.).

Rezultati studije koja je proučavala lecitin / kitozan nanočestice s uklopljenim klobetazol propionatom s posebnim naglaskom na transport preko kože *in vitro*, pokazali su da nanočestice induciraju akumulaciju u epidermisu bez značajnije penetracije kroz kožu što je dovelo do smanjenja potrebne terapijske doze za 10 % (Şenyigit i sur., 2016.).

### 3.24. TOPIKALNI INHIBITORI KALCINEURINA

Topikalni inhibitori kalcineurina (TCI) su relativno novija skupina lijekova u dermatologiji koji su u primjeni zadnjih 20-ak godina. Dostupna su dva lijeka – takrolimus u formulaciji 0,03 % i 0,1% masti (Protopic®) te pimekrolimus kao 1% krema (Elidel®).

Njihovo djelovanje temelji se na inhibiciji sinteze proupalnih citokina koji se oslobađaju iz T stanica i mastocita.

Trenutno jedina odobrena indikacija za primjenu TCI je druga linija liječenja atopijskog dermatitisa kod odraslih i djece iznad 2. godine starosti, premda se zbog dobrog sigurnosnog profila i nesteroidnog mehanizma djelovanja često koriste *off-label* u brojnim drugim dermatološkim stanjima, posebice kod seboroičnog dermatitisa, genitalnog lihen sklerozusa, oralnog lihen planusa, psorijaze, vitiliga i alopecije areate. Dok se pimekrolimus koristi u liječenju blagog do umjerenog oblika atopijskog dermatitisa, takrolimus se koristi kod umjerenog do teškog oblika.

Za razliku od kortikosteroida ne uzrokuju stanjivanje i atrofiju kože, što ih čini pogodnima za primjenu na određenim regijama kao što su lice, pregibi i genitalno područje. Protuupalno djelovanje masti takrolimusa je slično kortikosteroidu umjerene aktivnosti, dok potonji ima veću aktivnost od kreme pimekrolimusa.

Povijest inhibitora kalcineurina je povezana s istraživanjem imunosupresiva za transplataciju, a prvi uvedeni lijek bio je ciklosporin A koji se i danas koristi u liječenju težih dermatoloških poremećaja.

Takrolimus je izoliran iz tla iz bakterije *Streptomyces tsukubaensis* u japanskoj regiji Tsukuba. Naziv lijeka je izveden iz spomenute regije, makrolida (spoj je hidrofobni makrolid) i imunosupresiva. Vrlo se rijetko koristi u sustavnom liječenju u dermatologiji, moguće zbog njegove visoke cijene.

Otkriće pimekrolimusa, drugog inhibitora kalcineura, rezultat je dugotrajnih istraživanja na derivatima askomicina (antifungalni i imunomodulatorni spoj) u laboratoriju Novartisa. Pimekrolimus, askomicinski makrolaktam, je proizveden fermentacijom *Streptomyces hygroscopicus var. ascomycetous*.

Takrolimus i pimekrolimus imaju sličnu kemijsku strukturu i molekularnu masu (oko 800 Da) koje im omogućuju učinkovitu penetraciju u kožu, manje intenzivnu od topikalnih glukokortikoida, čime se sprječava veća sistemska apsorpcija lijeka i nuspojave.

Mehanizam djelovanja inhibitora kalcineurina proizlazi iz supresije aktivnosti kalcineurina – serin-treonin proteinske fosfataze ovisne o kalciju i kalmodulinu, koji aktivira T stanice imunskog

sustava. U citoplazmi ciljanih stanica pimekrolimus i takrolimus se vežu na intracelularni protein makrofilin-12 čime dolazi do inhibicije puteva prijenosa signala u T stanicama koji ovise o kalciju i tako sprječavaju transkripciju i sintezu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i drugih citokina poput GM-CSF, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ . Takrolimus i pimekrolimus inhibiraju također i aktivaciju mastocita i neutrofila te otpuštanje medijatora upale. Takrolimus utječe na funkciju bazofila i eozinofila te na funkciju i indukciju apoptoze Langerhansovih stanica.

Pimekrolimus se nanosi na lezije dva puta dnevno do nastanka poboljšanja u trajanju ne duljem od 6 tjedana. Takrolimus (0,03 %) je indiciran kod pacijenata između 2. i 16. godine te se primjenjuje dva puta dnevno tijekom 3 tjedna, a potom jedanput dnevno do nestanka simptoma. Takrolimus (0,1 %) je indiciran za pacijente iznad 16. godine te se primjenjuje dva puta dnevno do povlačenja simptoma.

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_hr.pdf) , <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Elidel-krema-SPC.pdf> )

Topikalni inhibitori kalcineurina trebali bi se koristiti u drugoj liniji liječenja nakon topikalnih glukokortikoida koji se unatoč brojnim nuspojavama ipak smatraju zlatnim standardom u liječenju egzacerbacija dermatoloških poremećaja. Njihova velika prednost je brzo i učinkovito djelovanje. Za razliku od njih TCI ne pokazuju takav spektar nuspojava zbog visokog afiniteta za receptor i niske apsorpcije kroz kožu. Kyllönen i suradnici su otkrili da dugotrajna terapija takrolimusom dovodi do povlačenja atrofije na koži ovisnoj o steroidima te povećanja sinteze kolagena i debljine kože (Reitamo i sur., 2002.).

Pimekrolimus je lipofilniji od takrolimusa što rezultira njegovom sporijom penetracijom iz rožnatog sloja bogatog lipidima u donji hidrofilniji epidermlani sloj (Gutfreund i sur., 2013.).

U svrhu poboljšane topikalne primjene slabo topljivog takrolimusa razvijen je hidrogel. Takrolimus se učinkovito otapa u metoksi poli-(etilen glikol) heksilom supstituiranom nosaču na bazi poli-mliječne kiseline. Za prikladnu lokalnu primjenu prilagođenu pacijentu polimerni nosači ugrađeni su u Carbopol® hidrogel, kako bi se dobila formulacija hidrogela. Takva formulacija je pokazala superiornija svojstva u smislu povećane učinkovitosti i lokalne biorasploživosti u usporedbi s trenutno dostupnom formulacijom parafinske masti. Hidrogel formulacija također je pokazala dobru lokalnu podnošljivost te nije bilo znakova trenutne toksičnosti nakon ponavljane topikalne primjene na animalnom modelu (Gabriel i sur., 2016.).

### 3.25. TOPIKALNI ANALOZI VITAMINA D (KALCIPOTRIOL)

Kalcipotriol pripada skupini derivata vitamina D<sub>3</sub> koji pokazuju nekoliko biološki aktivnih učinaka, uključujući proliferaciju i diferencijaciju epidermalnih stanica te modulaciju produkcije citokina. Njegova farmakodinamička svojstva slična su kalcitriolu (1,25-dihidroksikolekalciferolu), aktivnom metabolitu vitamina D<sub>3</sub>. Oba lijeka smanjuju broj stanica, ukupan sadržaj DNA i ugradnju radioaktivno obilježenog timidina u DNA te povećavaju broj keratinocita s rožnatim ovojnica kao i aktivnost enzima koji uzrokuje umrežavanje proteina u ovojnica.

Njegova jedina trenutno odobrena indikacija je liječenje blage do umjerene psorijaze vulgaris s plakovima gdje smanjuje proliferaciju epidermalnih stanica i potiče diferencijaciju na kožnim lezijama. Stoga se većina objavljenih radova odnosi na efikasnost u liječenju različitih oblika psorijaze, mada postoje i studije o djelotvornosti kod alopecie areate i vitiliga.

Kalcipotriol se veže na intestinalne receptore za kalcitriol sličnim afinitetom kao i kalcitriol, no 100 do 200 puta slabije što znači da nema znatan utjecaj na razinu kalcija u organizmu. Kalcipotriol inhibira *in vitro* proliferaciju mišjih timocita induciranu IL-1 te kod pacijenata s psorijazom smanjuje količinu i distribuciju epidermalnog IL-6 kao i broj aktiviranih epidermalnih T limfocita.

Kalcipotriol krema 1200 µg/g pokazala je značajnu superiornost u odnosu na samu bazu kremu kod pacijenata s psorijazom. Formulacija masti također je pokazala značajno smanjenje eritema, zadebljanja i ljuskanja kože u usporedbi s kremom, kao i superiornost u odnosu na betametazon valerat mast (Murdoch i sur., 1992.; Guilhou, 2001.).

Kombinacije analoga vitamina D i kortikosteroida su općenito učinkovitije od monoterapija, a najčešći štetni učinci su eritem, iritacija i svrbež. Eritem je uzrokovan iritacijskim djelovanjem kalcipotriola, a neutralizira ga kortikosteroid zahvaljujući protuupalnom učinku (Ruzicka i sur., 1998.).

Nova formulacija kalcipotriola i betametazon dipropionata je aerosolna pjena u kojoj su dvije aktivne komponente uklopljene s hlapljivim potisnim plinovima (butanom i dimetileterom). Ubrzo nakon nanošenja proizvoda na kožu spomenuti plinovi isparavaju ostavljajući tanki sloj pjene koja se sastoji od prezasićene otopine kalcipotriola i betametazon dipropionata. Iz razloga što su obje aktivne komponente prisutne u visokim koncentracijama, puno brže penetriraju u *stratum corneum* u skladu s Fickovim zakonom difuzije. Proces uključuje otapanje lijekova u hlapljivim suotapalima kako bi aktivni sastojci mogli ostati u podlozi bez taloženja u koncentracijama koje premašuju maksimalnu topljivost. Dvije studije su pokazale da su vazokonstriktorna snaga i brzina penetracije superiorniji prilikom

primjene aerosolne pjene u usporedbi s istom kombinacijom djelatnih tvari u formulaciji kreme ili masti (Puig i sur., 2019.).

### 3.26. TOPIKALNI RETINOIDI

Vitamin A (retinol, diterpen), kardinalni mikronutrijent u ljudskom metabolizmu, lipofilna je molekula sastavljena od izoprenskih jedinica. Izraz „retinoid“ odnosi se na prirodne i sintetske analoge vitamina A. U sintetskim analogima, poput etretinata, acitretina ili tazarotena, benzenski prsten je zamijenjen cikloheksanom. Poznato je da vitamin A i njegovi sintetski analozi imaju ključnu ulogu u moduliranju nekih kožnih funkcija, primjerice, reguliraju epidermalnu keratinizaciju, diferencijaciju, sazrijevanje i proliferaciju. Smatra se da je protuupalni mehanizam retinoida djelomično posljedica smanjena oslobađanja proupalnih citokina (Latter i sur., 2019.).

Zbog svih ovih učinaka retinoidi se uvelike koriste u dermatoonkologiji, u liječenju i kemoprevenciji (nemelanomski rak kože, primarni kožni T - stanični limfom) te u liječenju upalnih stanja kože (akne vulgaris, rozacea, melazma, postupalna hiperpigmentacija, mikoza) i hiperproliferativnim stanjima (ihtioza, psorijaza, pityriasis rubra pilaris). Štoviše, oni igraju središnju ulogu u zaštiti kože od slobodnih radikala što pokazuje njihova primjena kod fotostarenja (Campione i sur., 2020.).

STRA6 (engl. *Stimulated by Retinoic Acid 6*) receptor na površini stanica posreduje unos vitamina A iz plazme. Unutarstanična bioraspoloživost je regulirana specifičnim citoplazmatskim retinol i staničnim retinoična kiselina vezujućim proteinima (CRBP i CRABP) koji posebno vežu retinol i retinoičnu kiselinu. CRABP može regulirati interakciju između retinoične kiseline i njezinih nuklearnih receptora što utječe na njezinu bioraspoloživost. Retinoidi mogu aktivirati ekspresiju specifičnih gena uključenih u diferencijaciju keratinocita, proliferaciju i apoptozu vežući specifične nuklearne receptore: receptor za retinoičnu kiselinu (RAR) i retinoid X receptor (RXR). Kod ljudi postoje tri gena za svaki receptor (RAR- $\alpha$ , RAR- $\beta$  i RAR- $\gamma$  te RXR- $\alpha$ , RXR- $\beta$  i RXR- $\gamma$ ) od kojih svaki kodira za nekoliko izoformi. U koži je RAR- $\gamma$  najčešće zastupljena izoforma što podržava racionalnu primjenu topikalnih RAR- $\gamma$  agonista.

Prema molekulskoj strukturi i svojstvima retinoidi se mogu razvrstati u četiri generacije:

1. Prvu generaciju čine prirodni retinoidi dobiveni modifikacijom polarnih skupina vitamina A koji ne djeluju selektivno: retinol i njegovi metaboliti kao što su retinal, tretinoin, izotretinoin i alitretinoin
2. Drugu generaciju čine monoaromatski retinoidi, sintetski spojevi u kojima je benzenski prsten zamijenjen cikloheksenskim: etretinat i acitretin



3. Treću generaciju čine poliaromatski retinoidi nastali ciklizacijom bočnog lanca te ih karakterizira selektivna aktivnost prema receptoru: adapalen, tazaroten i beksaroten
4. Četvrtu generaciju čini trifaroten koji je visoko specifičan za kožne RAR- $\gamma$  receptore (Khalil i sur., 2017.).

Sistemska apsorpcija lokalno primijenjenih retinoida je minimalna, no ipak su zabilježeni slučajevi na animalnim modelima u kojima se teratogena oštećenja povezuju s primjenom retinoida. Stoga se izbjegava uporaba retinoida u trudnoći i kod žena koje pokušavaju zanijeti (Beckenbach i sur., 2015.).

Trifaroten je potentni i selektivni agonist RAR- $\gamma$  sa značajno manjom aktivnošću za RAR- $\beta$  i RAR- $\alpha$  te ne pokazuje aktivnost za RXR. Selektivnost je ključna značajka trifarotena što usmjerava djelovanje na keratinocite kao primarnu metu pri čemu dolazi do smanjenja sistemskih nuspojava.

Trifaroten utječe na tri različita puta:

1. Hidrataciju kože: inducira kožnu peptidil arginin deiminazu 1 i akvaporin-3 kanale zbog čega utječe na funkcije kožne barijere;
2. Staničnu adheziju: oslabljuje hemidezmosome smanjujući intercelularnu adheziju. Slaba kohezija među keratinocitima objašnjava njegova komedolitička svojstva;
3. Proteolizu: regulira „naniže“ matriksne metaloproteinaze koje djeluju kao proteolitički enzimi na elastin i kolagen, poboljšavajući teksturu kože.

*Ex-vivo* farmakokinetički modeli trifarotena dokazali su visoku stabilnost spoja s vremenom poluživota dužim od 24 sata. Unatoč tome, brzo se metabolizira putem jetrenih mikrosomalnih enzima, s vremenom poluživota od nekoliko minuta što predstavlja prediktor njegovog povoljnog i sigurnosnog profila.

Trifaroten ne nosi rizik od karcinogeneze kada se koristi u standardnim dozama.

Iz navedenih razloga RAR- $\gamma$  selektivni derivati retinoida kao što je trifaroten, istražuju se kao topikalna sredstva povoljnijeg kliničkog profila u usporedbi s dualnim RAR- $\beta/\gamma$  lijekovima koji su trenutno u primjeni u kliničkoj praksi (Cosio i sur., 2021.).

Trifaroten bi kao selektivni RAR- $\gamma$  agonist mogao imati keratoplastični učinak u smanjenju HFSR i normalizaciji keratinizacije (Cosio i sur., 2021.).

Lacouture i suradnici (2008.) su zabilježili učinkovitost tazarotena kod onkoloških pacijenata liječenih sorafenibom i sunitinibom koji su razvili HFSR. Tazaroten (0,1 %) krema je primjenjivana dva puta dnevno na zahvaćena područja bez nuspojava.

Stabilnost retinoida predstavlja problem u razvoju topikalnih formulacija. U prisutnosti kisika i kiselina pokazuju visoku kemijsku nestabilnost te fotonestabilnost na svjetlu. Iako se savjetuje nanošenje navečer čime se smanjuje izloženost UV zračenju, nastoji se razviti formulacije koje štite aktivne komponente u proizvodu tijekom skladištenja i primjene. Trenutno dostupne topikalne formulacije uključuju kreme, gelove, pjene, losione i otopine u različitim koncentracijama. Osim toga, dostupna je gel formulacija tretinoina uklopljenog u mikrosfere.

Topikalni retinoidi općenito su sigurni i učinkoviti, no pokazali su uobičajene štetne učinke iritacije, eritema i suhoće. U ispitivanjima 62 % pacijenata imalo je nuspojave s tretinoinom (0,05 %) gelom, 40 % s adapalenom (0,3 %) gelom i 55,4 % s tazarotenom (0,05 %) gelom primijenjenom jedanput dnevno (Latter i sur., 2019.).

### **3.26.1. Formulacije retinoida za ciljanu topikalnu primjenu**

Ciljana lokalna primjena retinoida nudi prednost koncentriranja na željenom mjestu u svrhu povećanja učinkovitosti i smanjenja nuspojave iritacije drugih tkiva kože. Pristupi formulaciji uključuju racionalan dizajn ekscipijenata kako bi se poboljšala termodinamička aktivnost retinoida, osiguralo produženo oslobađanje i podržala kožna barijera. Osim toga, potrebno je riješiti pitanje stabilnosti retinoida u formulaciji s koloidnim nosačima koji potencijalno nude poboljšanu stabilnost retinoida. Formulacija treba osigurati lakoću nanošenja i dobru razmazljivost, ali i dobro prijanjanje na kožu koja može biti nadražena i upaljena (Latter i sur., 2019.).

Tretinoin je visoko lipofilan i fotolabilan što predstavlja izazov za oblikovanje učinkovite topikalne formulacije (Melhorn, 2017.).

FDA je nedavno odobrila formulaciju losiona s tretinoinom (0,05 %) koja sadrži ovlaživače. Ona se sastoji od mikroniziranih čestica tretinoina suspendiranih zajedno s humektansima i ovlaživačima (topljivi kolagen, natrijev hijaluronat, glicerol) u vodenom strukturiranom hidrogelu formiranom od umreženih karbomernih polimera. Kombinacija produljenog oslobađanja tretinoina te prisutnost humektanata i ovlaživača smanjuje iritaciju i učinak isušivanja tretinoina.

Retin-A Micro® gel koji sadrži tretinoin u rasponu koncentracija 0,04 %, 0,06 %, 0,08 % i 0,1 % (Bausch Health Companies Inc., Kanada) bio je prvi komercijalno dostupan ciljani sustav za lokalnu

primjenu retinoida. Temelji se na Microsponge Delivery System (MDS), jedinstvenoj tehnologiji za kontrolirano otpuštanje topikalnih sredstava, s tretinoinom inkapsuliranim u porozne mikrosfere kopolimera metil metakrilata / glikol dimetakrilata, unutar gela s karbomerom. Princip se temelji na činjenici da će porozne polimerne mikrosfere poput spužve kapsulirati i postepeno isporučiti lijek, smanjujući iritaciju i povećavajući stabilnost.

Ostali pristupi temeljeni na nanosustavima isporuke koji su primijenjeni na tretinoinu uključuju liposome, niosome, čvrste lipidne nanočestice, nanostrukturirane lipidne nosače, ciklodekstrine i nanostrukturirane polimere (Latter i sur., 2019.).

Tazaroten je sintetski retinoid koji je dostupan u formulaciji gela, kreme i pjene u koncentracijama 0,05 % i 0,1 %. Tazaroten (0,1 %) pjena odobrena od strane FDA 2012. g. pokazuje povećanu adherenciju i zadovoljstvo pacijenata u usporedbi s ostalim topikalnim formulacijama. Također su ispitivane nanovezikularne formulacije tazarotena. Zabilježena je niža permeacija tazarotena i 2-3 puta veće zadržavanje na koži iz nanospužve i niosoma gel formulacija u usporedbi s komercijalno dostupnim formulacijama. Također su ispitivane formulacije mikroemulzija koje su pokazale bolje zadržavanje u koži uz manje iritacija.

Adapalen ima najbolju podnošljivost među topikalnim retinoidima, iako su zabilježene česte nuspojave poput suhe kože, ljuštenja i eritema. Dostupan je u formulaciji gela (0,1 %) te u kombinaciji s benzoil peroksidom u različitim koncentracijama. Adapalen ima fizikalno-kemijska svojstva koja ograničavaju njegovu bioraspoloživost u koži i adneksima, posebice visoka lipofilnost i  $pK_a$  4,23. Istraživani su različiti pristupi koloidne isporuke koji koriste i lipidne i čvrste formulacije za ciljanu isporuku adapalena u pilosebacealne jedinice, primjerice pH osjetljive polimerne nanočestice, nanosfere, mikročestice, sferične micelle, mikroemulzije, liposomalna gel formulacija (Latter i sur., 2019.).

### ***3.26.2. Razlika između retinoida u kozmetičkim proizvodima i onih koji se izdaju na recept***

Retinoidi koji se primjenjuju u kozmetičkim proizvodima prolaze kroz nekoliko pretvorbi ovisno o njihovoj početnoj molekularnoj strukturi. Slijed pretvorbi je retinil ester u retinol koji se zatim pretvara u retinaldehid, što dovodi do konačnog produkta, retinoične kiseline. Biološki aktivni oblik, retinoična kiselina, dovodi do poboljšanja teksture kože, finih bora i dispigmentacije. Budući da retinaldehid u usporedbi s retinolom zahtijeva samo jedan korak pretvorbe u retinoičnu kiselinu, smatra se potentnijim.

Retinil esteri, retinol i retinaldehid koji su prekursori retinoične kiseline, klasificirani su kao kozmetički proizvodi koji su dostupni bez recepta, za razliku od tretinoina (all-trans retinoična kiselina) i ostalih retinoida koji se propisuju na recept. Dakle, glavna razlika između retinoida u kozmetičkim proizvodima i onih u receptnom režimu je njihova potentnost. Retinoična kiselina u svom konačnom obliku može biti stotinu puta potentnija od kozmetičkih oblika, retinola i retinaldehida, što rezultira boljim rezultatima, ali i povećanim nuspojavama poput eritema, iritacije i suhoće (Motamedi i sur., 2022.).

### 3.27. TERMALNA VODA

Termalna voda se koristi zbog svojih ljekovitih svojstava još od rimskog doba. Sastoji se od specifičnih minerala i nepatogenih mikroba. Karakterizira ju niski udio minerala i silikata. Termalna voda je oligotropna što znači da sadrži nisku koncentraciju nutrijenata (< 1 g/L). Međutim, prisutnost elemenata poput selena (Se) i stroncija (Sr) igra značajnu ulogu u njezinim biološkim aktivnostima. Soli selena su potrebne za stanične funkcije uključujući enzimsku aktivnost, primjerice glutation peroksidaze, tioredoksin reduktaze i dejodinaze. Spomenuti elementi također utječu na rast bakterija, stoga djeluju na ukupnu mikrobiotu ljudskog organizma.

Mikrobiom kože sastoji se od oko 80 % Gram-pozitivnih i 20 % Gram-negativnih bakterija. Zdrava ljudska koža sastoji se od mješavine najmanje 19 vrsta Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. *Actiobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Bacteroides* su predominantne bakterijske vrste na ljudskoj koži bez obzira na mjesto na tijelu. Unutar ovih vrsta tri najrasprostranjenija roda su *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, i *Staphylococcus*. Različite upalne bolesti kože su povezane s gubitkom raznolikosti i abnormalnostima mikrobioma kože.

Termalna voda je bogata nepatogenim mikroorganizmima koji igraju ključnu ulogu u liječenju različitih kožnih poremećaja. Učinak primjene komercijalnog spreja s termalnom vodom (dva potiska termalne izvorske vode dva puta dnevno tijekom 14 dana na unutarne dijelove podlaktica) ispitan je kod 70 zdravih pojedinaca sa suhom kožom. Liječenje je rezultiralo značajnim porastom Gram-negativnih te smanjenjem Gram-pozitivnih bakterija na površini kože u usporedbi s netretiranim dijelovima kože (Zeichner i sur., 2018.).

Topikalna primjena ovlaživača s termalnom vodom po sličnom protokolu pokazala je značajno povišenu razinu *Xanthomonas genus* u korelaciji s povećanom hidratacijom kože (Baldwin i sur., 2017.).

Antioksidativna svojstva termalne vode doprinose poboljšanju stanja kože smanjujući suhoću i pruritus kod pacijenata zahvaćenih akutnim ili kroničnim dermatozama.

Učinak selena na lipidnu peroksidaciju proučavan je na kulturama fibroblasta iz ljudske kože. Smanjenje reaktivnih spojeva tiobarbiturne kiseline, indeksa lipidne peroksidacije i oksidativnog stresa opaženo je ako su stanice uzgojene na mediju suplementiranom selenom ili termalnom vodom u usporedbi s kontrolnim medijem s demineraliziranim vodom.

Postoji hipoteza da voda sa niskim udjelom minerala ima tendenciju slabijeg širenja po površini kože i sporijeg isparavanja što rezultira boljim osjećajem na koži (manje osjećaja peckanja i zatezanja te više gipkosti i mekoće) (Zeichner i sur., 2018.).

Mineralni sadržaj termalne izvorske vode nanese na površinu kože može izravno utjecati na kožnu barijeru promjenama biomehaničkih svojstava i ultrastrukture kože (Mias i sur., 2020.).

Termalna izvorska voda može modulirati fluidnost stanične membrane jer o njoj ovise ekspresija receptora, aktivnost enzima, pinocitoza, stanična migracija i transport (Merial-Kieny i sur., 2011.).

Potporna njega hidrotelijom termalnom izvorskom vodom dovela je do poboljšanja kvalitete života i dermatoloških simptoma pacijenata nakon primarne terapije raka dojke. Hidrotelija u trajanju od tri tjedna sastojala se od izmjenične svakodnevne njege s kupkama, tuširanjem, oralnom primjenom termalne vode, masaža i emolijentnih obloga termalne izvorske vode. Pacijenti su imali dermatološke nuspojave 1. ili 2. stupnja, najčešće kserozu, hiperpigmentaciju, radijacijski dermatitis i promjene na noktima. Uočena su poboljšanja u više segmenata (4 od ukupno 8) uključujući sliku vlastitog tijela, učinke sistemske terapije, simptome ruku (bol, oticanje i poteškoće s podizanjem ili pomicanjem ruke) te simptome vezane uz dojke (Nocera i sur., 2020.).

## 4. RASPRAVA

Usljedi znatnog povećanja broja onkoloških pacijenata tijekom proteklih desetljeća, ulažu se ogromni naponi u razvoj biološke terapije čija je prednost ciljano djelovanje na određene stanične strukture. Takvim se revolucionarnim i nadasve složenim mehanizmima djelovanja minimalizira rizik od tipičnih nuspojava koje se vežu uz primjenu konvencionalne kemoterapije te povećava stupanj adherencije bez potrebe za prekidom liječenja.

Iako je opseg nuspojava na različite organske sustave značajno smanjen, ipak nije u potpunosti postignuto ciljano djelovanje. Širom primjenom biološke terapije uočava se sve veći broj popratnih nuspojava koje se odnose na ciljane antigene. Među njima je uočen velik broj dermatoloških nuspojava koje, iako u većini slučajeva nisu po život opasne, ipak nisu zanemarive jer utječu na svakodnevne aktivnosti pacijenata te često i na njihovo psihičko zdravlje. Stoga je važno djelovati preventivno i pravovremeno uočiti spomenute nuspojave kako bi se terapijski postupci mogli nesmetano odvijati.

Konvencionalna citotoksična kemoterapija je unatoč neselektivnom djelovanju i brojnim nuspojavama i dalje važna okosnica onkološkog liječenja.

Premda narušavaju fizičko i psihičko zdravlje pojedinca jer postaju jasno vidljive izvana, dermatološke nuspojave mogu služiti kao biomarker u određivanju uspješnosti terapije jer je u većem broju studija zabilježena pozitivna korelacija između intenziteta nuspojave i uspješnosti odgovora na terapiju.

Unatoč velikom broju studija koje su provedene u svrhu određivanja optimalne terapije za pojedine dermatološke nuspojave, još uvijek nema jasnih smjernica za njihovo liječenje. Nedostatak studija je najčešće premali broj ispitanika i prekratko vrijeme njihova provođenja. Pacijenti često ne prijavljuju navedene nuspojave, osobito ako se one javljaju izvan bolničkih uvjeta, te ih ne povezuju s terapijom.

Topikalna terapija predstavlja iznimno prihvatljiv oblik liječenja za onkološke bolesnike čija se medikacija zbog primarne dijagnoze sastoji od većeg broja sistemskih lijekova. Topikalno primijenjeni lijekovi za liječenje kožnih poremećaja mogu doći do problematičnog mjesta bez rizika od masivne sistemske apsorpcije ili drugih lateralnih učinaka.

Uspjeh topikalnog liječenja dermatoloških nuspojava zahtijeva pravovremenu, ispravnu dijagnozu, kao i učinkovito, jednostavno i neinvazivno ciljano liječenje. Osim toga, uspjeh ovisi o vrsti primijenjenog sustava za isporuku lijekova i metodi primjene. Dobro poznavanje barijernih svojstava

kože i određivanje promjena barijernih funkcija kao posljedica kožnih bolesti može se iskoristiti za uspješan razvoj novih učinkovitih sustava za isporuku lijekova. Nanosustavi temeljni na lipidima pokazali su se prikladnim dermalnim nosačima zbog svoje biokompatibilnosti. Njihovom primjenom u topikalnim formulacijama postignuto je poboljšano prodiranje djelatnih tvari kroz intaktni lipidni sloj kože i zadržavanje u dubljim slojevima. Osim toga, omogućena je kemijska zaštita uklopljenih molekula lijeka te primjena labilnih ljekovitih tvari. Krajnji cilj njihove primjene je povećana bioraspoloživost lijeka i uspješan terapijski ishod uz minimalne nuspojave.

Većina topikalnih lijekova koji su u receptnom režimu koristi se *off-label*, tj. izvan odobrene indikacije, temeljem iskustva kliničara i brojnih studija u liječenju dermatoloških nuspojava, kao što su topikalni kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina, analozi vitamina D i retinoidi. Njihova primjena mora se provoditi pod liječničkim nadzorom.

Brojni kozmetički i medicinski proizvodi, primjerice ovlaživači, keratolitici, fotozaštitna i antimikrobna sredstva, široko su dostupni pacijentima u slobodnoj prodaji uz preporuku prethodnog savjetovanja s ljekarnikom ili drugim zdravstvenim djelatnikom koji ga izdaje, u svrhu njihove racionalne i odgovorne primjene bez obzira na režim izdavanja.

Budući da je kožna barijera oslabljena i zaštitna uloga kože narušena, valja se orijentirati na linije proizvoda namijenjenih netolerantnoj reaktivnoj koži, s minimalnim brojem sastojaka koji mogu djelovati iritirajuće. Proizvode za njegu kože, uključujući blaga sredstva za čišćenje, ovlaživače koji pomažu obnoviti integritet i funkciju kožne barijere te fotozaštitu primjenom mjera izbjegavanja izlaganja suncu i proizvode za zaštitu od sunca, preporuča se koristiti prije, tijekom i nakon cjelokupnog postupka liječenja. Oni bi trebali ispunjavati nekoliko kriterija: da su sigurni, učinkoviti, bez aditiva, mirisa, parfema i tvari koje dovode do preosjetljivosti te da im je pH približan fiziološkom, tj. površinskom, 4,0-6,0. Režim njege kože trebao bi biti prilagođen pojedinom pacijentu, kozmetički ugodan i jednostavan za primjenu. Neprikladni proizvodi za njegu kože su oni koji sadrže alergene i iritanse kao što su konzervansi koji uzrokuju alergiju, mirisi i parfemi. Sapuni, surfaktanti i detergentsi, posebice oni s alkalnim pH (> 7), uklanjanju lipide kože, povisuju pH kože te smanjuju raznolikost mikrobioma kože što je eksplicitno štetno za onkološke pacijente i one koji su u riziku od dermatoloških nuspojava povezanih s liječenjem.

S obzirom na širok raspon dostupnih kozmetičkih i medicinskih proizvoda na tržištu, uvijek se daje prednost onima čija je primjena utemeljena na dokazima, tj. za koje su provedene relevantne kliničke studije sigurnosti i učinkovitosti.



Krioterapija je jednostavna fizikalna metoda koja se uspješno koristi u prevenciji različitih dermatoloških nuspojava, a njezina primjena dovodi do vazokonstrikcije te posljedično sprječavanja cirkuliranja lijeka u okolne strukture. Tehnološki je napredak doveo do razvoja modernih uređaja kojima se postiže kontinuirana temperatura hlađenja, ugodniji su za primjenu i prilagođeniji pojedinom pacijentu.

Iako su mogućnosti prevencije i liječenja dermatoloških nuspojava antitumorskih lijekova doista raznolike, još uvijek je zabilježena njihova relativno visoka incidencija. Mogući razlozi se kriju u nedovoljnom preventivnom djelovanju, slabijoj suradnji između dermatologa i članova zdravstvenog tima uključenih u proces liječenja, visokoj cijeni OTC proizvoda, posebice kozmetičkih, lošoj adherenciji zbog odabira neprikladnog topikalnog pripravka te poimanja dermatoloških nuspojava kao „normalnog“ ili „tipičnog“ stanja uslijed primjene antitumorskih lijekova.

## 5. ZAKLJUČAK

Pravovremena edukacija pacijenata o potencijalnim dermatološkim nuspojavama povezanih s liječenjem i mjerama prevencije provođenjem adekvatne njege kože važan je korak u izgradnji kvalitetnog terapijskog odnosa između zdravstvenog djelatnika i pacijenta. Prije samog početka liječenja važno je razmotriti mogućnost razvoja određene dermatološke nuspojave i procijeniti njezin utjecaj na kvalitetu života pacijenta te sukladno tome poduzeti adekvatne preventivne mjere. Nuspojave koje se razviju tijekom liječenja valja ispravno dijagnosticirati i liječiti. Pravilnim odabirom topikalnog pripravka čiji je sastav prikladan za oboljelo područje kože uz poštivanje pacijentovih afiniteta moguće je utjecati na pojavu i tijek brojnih dermatoloških nuspojava bez potrebe za prekidom ili modifikacijom osnovnih terapijskih postupaka.

S obzirom na to da je broj onkoloških pacijenata u stalnom porastu, kao i primjena biološke terapije koja je dovela do poboljšanja ishoda liječenja, potrebno je zbog povećanog rizika od razvoja dermatoloških nuspojava koji ona sa sobom nosi, razviti opće smjernice za njihovu prevenciju i liječenje na temelju što većeg broja provedenih studija. Takve bi smjernice bile namijenjene svim zdravstvenim djelatnicima, osobito na razini primarne zdravstvene zaštite, koji su u češćem kontaktu s pacijentima, kako bi se djelovalo preventivno ili na vrijeme uočile dermatološke promjene i započelo s njihovim liječenjem.

## 6. LITERATURA

Abdelalim LR, Elnaggar YSR, Abdallah OY. Oleosomes Encapsulating Sildenafil Citrate as Potential Topical Nanotherapy for Palmar Plantar Erythrodysesthesia with High Ex vivo Permeation and Deposition. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21(8):310.

Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C i sur. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:657-670.

Akiu S, Suzuki Y, Asahara T, Fujinuma Y, Fukuda M. [Inhibitory effect of arbutin on melanogenesis-biochemical study using cultured B16 melanoma cells]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi*. 1991; 101(6):609-613.

Alkhoul M, Laflouf M, Alhaddad M. Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2021; 44(1):49-62.

Altan S, Sağsöz H, Oğurtan Z. Topical dimethyl sulfoxide inhibits corneal neovascularization and stimulates corneal repair in rabbits following acid burn. *Biotech Histochem*. 2017; 92(8):619-636.

Amin Thomas S, Grami Z, Mehta S, Patel K. Adverse effects of 5-fluorouracil: Focus on rare side effects. *Cancer Cell & Microenvironment*. 2016; 3:e1266.

Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A i sur. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Literature Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021; 11(1):e2021155.

Auvinen PK, Mähönen UA, Soininen KM i sur. The effectiveness of a scalp cooling cap in preventing chemotherapy-induced alopecia. *Tumori*. 2010; 96(2):271-275.

Babae N, Zabihi E, Mohseni S, Moghadamnia AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9(4):381-385.

Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seité S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16(1):12-18.

Barańska-Rybak W, Kowalska-Oleędzka E. New indications for topical ivermectin 1% cream: a case series study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(1):58-62.

Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmaceutics*. 2021; 13(12):2012.

- Basile D, Di Nardo P, Corvaja C i sur. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(6):857.
- Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2015; 25(5):384-391.
- Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, Bulitta M, Hoffmann W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2011; 187(8):485-491.
- Belum VR, Marulanda K, Ensslin C i sur. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol*. 2015; 26(12):2496-2502.
- Birner AM, Meyer LP. Photosensitivity associated with fluorouracil, prochlorperazine, and topical tretinoin. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(2):258-260.
- Biswal SG, Mehta RD. Cutaneous Adverse Reactions of Chemotherapy in Cancer Patients: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J Dermatol*. 2018; 63(1):41-46.
- Biškić, N. Poremećaji hiperpigmentacije - terapijske mogućnosti liječenja. Diplomski rad. 2018. Dostupno na: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:1109>. Pristupljeno 15.09.2021.
- Bleuel R, Eberlein B. Therapeutic management of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16(11):1309-1313.
- Boo YC. Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant Properties. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(7):1129.
- Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K; Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP); Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2015; 23(5):1459-1471.
- Brennan M. Fibrin glue. *Blood Rev*. 1991; 5(4):240-244.
- Burtness B, Anadkat M, Basti S i sur. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(1):S5-21; quiz S22-24.
- Campani V, Biondi M, Mayol L i sur. Nanocarriers to Enhance the Accumulation of Vitamin K1 into the Skin. *Pharm Res*. 2016; 33(4):893-908.

Campione E, Cosio T, Lanna C i sur. Predictive role of vitamin A serum concentration in psoriatic patients treated with IL-17 inhibitors to prevent skin and systemic fungal infections. *J. Pharmacol. Sci.* 2020; 144:52-56.

Can G, Aydiner A, Cavdar I. Taxane-induced nail changes: Predictors and efficacy of the use of frozen gloves and socks in the prevention of nail toxicity. *Eur J Oncol Nurs.* 2012; 16(3):270-275.

Capriotti KD, Anadkat M, Choi J i sur. A randomized phase 2 trial of the efficacy and safety of a novel topical povidone-iodine formulation for Cancer therapy-associated Paronychia. *Invest New Drugs.* 2019; 37(6):1247-1256.

Cardoso CO, Tolentino S, Gratieri T, Cunha-Filho M, Lopez RFV, Gelfuso GM. Topical Treatment for Scarring and Non-Scarring Alopecia: An Overview of the Current Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021; 14:485-499.

Carruthers J, Beer K, Carruthers A i sur. Bimatoprost 0.03% for the Treatment of Eyebrow Hypotrichosis. *Dermatol Surg.* 2016; 42(5):608-617.

Castanedo-Cazares JP, Lárraga-Piñones G, Ehnis-Pérez A i sur. Topical niacinamide 4% and desonide 0.05% for treatment of axillary hyperpigmentation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013; 6:29-36.

Ceglio WQGW, Rebeis MM, Santana MF, Miyashiro D, Cury-Martins J, Sanches JA. Cutaneous adverse events to systemic antineoplastic therapies: a retrospective study in a public oncologic hospital. *An Bras Dermatol.* 2022; 97(1):14-21.

Chan R, Park KC, Lee MH i sur. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol.* 2008; 159(3):697-703.

Chandan N, Rajkumar JR, Shi VY, Lio PA. A new era of moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(8):2425-2430.

Chanprapaph K, Rutnin S, Vachiramon V. Multikinase Inhibitor-Induced Hand-Foot Skin Reaction: A Review of Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17(4):387-402.

Charalambous A, Tsitsi T, Astras G, Paikousis L, Filippou E. A pilot randomized double-blind, placebo-controlled study on the effects of the topical application of pyridoxine on palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) induced by capecitabine or pegylated liposomal doxorubicin (PLD). *Eur J Oncol Nurs.* 2021; 50:101866.

Chi CC, Kirtschig G, Aberer W i sur. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol*. 2011; 165(5):943-952.

Chiavetta A, Mazzurco S, Secolo MP, Tomarchio G, Milani M. Treatment of brittle nail with a hydroxypropyl chitosan-based lacquer, alone or in combination with oral biotin: A randomized, assessor-blinded trial. *Dermatol Ther*. 2019; 32(5):e13028.

Cho SI, Lee J, Lim J i sur. Pruritus in Patients Under Targeted Anticancer Therapy: A Multidimensional Analysis Using the 5-D Itch Scale. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(4):435-441.

Choi JN. Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: new drugs and new concepts. *Clin Dermatol*. 2011; 29(6):587-601.

Cochrane: Postupci za liječenje suhих уста: lokalna terapija. Dostupno na: [https://www.cochrane.org/hr/CD008934/ORAL\\_postupci-za-lijecenje-suhih-usta-lokalna-terapija](https://www.cochrane.org/hr/CD008934/ORAL_postupci-za-lijecenje-suhih-usta-lokalna-terapija). Pristupljeno 12.03.2021.

Cochrane: Postupci za sprječavanje upale sluznice usta (oralnog mukozitisa) u pacijenata koji primaju terapiju za karcinom. Dostupno na: [https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL\\_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju](https://www.cochrane.org/hr/CD000978/ORAL_postupci-za-sprjecavanje-upale-sluznice-usta-oralnog-mukozitisa-u-pacijenata-koji-primaju-terapiju). Pristupljeno 08.01.2022.

Coderre TJ. Topical drug therapeutics for neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19(11):1211-1220.

Cohen PR. Trastuzumab-Associated Flagellate Erythema: Report in a Woman with Metastatic Breast Cancer and Review of Antineoplastic Therapy-Induced Flagellate Dermatoses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015; 5(4):253-264.

Cosio T, Di Prete M, Gaziano R i sur. Trifarotene: A Current Review and Perspectives in Dermatology. *Biomedicines*. 2021; 9(3):237.

Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva GB, Moura VPT, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol*. 2020; 95(2):221-237.

Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(5):902-910.e2.

Das S, Lee SH, Chia VD i sur. Development of microemulsion based topical ivermectin formulations: Pre-formulation and formulation studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020; 189:110823.

Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3(7):20-31.

Davis ST, Benson BG, Bramson HN i sur. Prevention of chemotherapy-induced alopecia in rats by CDK inhibitors. *Science*. 2001; 291(5501):134-137.

Dawood T, Zahir MN, Afzal M, Rashid YA. Capecitabine-Associated Loss of Fingerprints: A Case Report of a 62-Year-Old Man With Colorectal Cancer Suffering From Capecitabine-Induced Adermatoglyphia. *Cureus*. 2021; 13(6):e15519.

Del Rosso JQ, Bikowski J. Trolamine-containing topical emulsion: clinical applications in dermatology. *Cutis*. 2008; 81(3):209-214.

Dellatorre G, Antelo DAP, Bedrikow RB i sur. Consensus on the treatment of vitiligo - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020; 95(1):70-82.

Demirkan S, Gündüz Ö, Devrim T. Sorafenib-associated hand-foot syndrome treated with topical calcipotriol. *JAAD Case Rep*. 2017; 3(4):354-357.

Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(2):138-144.

Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, Haslam IS, Georgopoulos NT. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *Oncologist*. 2018; 23(1):84-96.

Duvic M, Lemak NA, Valero V i sur. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(1):74-78.

Eames T, Grabein B, Kroth J, Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24:958-960.

Elis A, Blickstein D, Manor Y, Lishner M. Association between alopecia and response to chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. *Ther Drug Monit*. 2005; 27(3):287-289.

Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30(2):118-126.

Elyasi S, Rasta S, Taghizadeh-Kermani A, Hosseini S. Topical henna and curcumin (Alpha®) ointment efficacy for prevention of capecitabine induced hand-foot syndrome: A randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical. *Daru*. 2022; 30(1):117-125.

Elyasi S, Shojaee FSR, Allahyari A, Karimi G. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2017; 31(9):1323-1329.

EMC: Soolantra 10 mg/g Cream, SmPC. Dostupno na:

[https://www.medicines.org.uk/emc/product/6819/smpc#PHARMACOLOGICAL\\_PROPS](https://www.medicines.org.uk/emc/product/6819/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS). Pristupljeno: 17.05.2022.

Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights. *Skin Appendage Disord.* 2015; 1(1):31-37.

Farr KP, Safwat A. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment. *Case Rep Oncol.* 2011; 4(1):229-235.

Fearfield L, Natkunarajah J. Cutaneous Side Effects of Chemotherapy and Radiotherapy. *Rook's Textbook of Dermatology.* 2016. Dio 11, poglavlje 120.

Fehr MK, Welter J, Sell W, Jung R, Felberbaum R. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Curr Oncol.* 2016; 23(6):e576-e582.

Fischer A, Rosen AC, Ensslin CJ, Wu S, Lacouture ME. Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatol Ther.* 2013; 26(2):135-148.

Freites-Martinez A, Shapiro J, van den Hurk C i sur. Hair disorders in cancer survivors. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(5):1199-1213.

Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(2):309-312.

Gabriel D, Mugnier T, Courthion H i sur. Improved topical delivery of tacrolimus: A novel composite hydrogel formulation for the treatment of psoriasis. *J Control Release.* 2016; 242:16-24.

Garden BC, Wu S, Lacouture ME. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:400-408.

Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L i sur. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2010; 86(1018):466-471.

Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM i sur. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(5):1255-1268.

Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009; 15(3):143-155.

Goldstein J, Gurge R. The treatment of hyperkeratosis with a new, 30% urea emollient foam: A series of case studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008; 58(2),AB41.



Goldstein J, Patel AB, Curry JL, Subbiah V, Piha-Paul S. Photoallergic reaction in a patient receiving vandetanib for metastatic follicular thyroid carcinoma: a case report. *BMC Dermatol.* 2015; 15:2.

Goreta R, Pepić I. Funkcionalne podloge i pripravci za dermalnu primjenu, *Farmaceutski glasnik.* 2014; 70:551-576.

Goto H, Yoshikawa S, Mori K i sur. Effective treatments for paronychia caused by oncology pharmacotherapy. *J Dermatol.* 2016; 43(6):670-673.

Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A i sur. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(5):556-571.

Guilhou JJ. Le Calcipotriol [Calcipotriol]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001; 128(3 Pt 1):229-237.

Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013; 30(3):165-169.

Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H i sur. Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol.* 2015; 33(22):2444-2449.

Hofheinz RD, Heinemann V, von Weikersthal LF i sur. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012; 107(10):1678-1683.

Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer.* 2000; 88(10):2367-2371.

Jandu H, Church D, Paula J i sur. Hand-foot syndrome is a biomarker of improved survival following treatment with capecitabine. *Ann Oncol.* 2019; 30:iv117–iv118.

Jurić S, Jonjić D, Miličević J. Kvaliteta života onkoloških bolesnika. *Sestrinski glasnik.* 2016; 21:132-136.

Karimi E, Gharib B, Rostami N, Navidpour L, Afshar M. Clinical efficacy of a topical polyherbal formulation in the management of fluorouracil -associated hand-foot syndrome. *Journal of Herbal Medicine.* 2019; 17-18,100270.

Karol SE, Yang W, Smith C i sur. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome following treatment with high-dose methotrexate or high-dose cytarabine. *Cancer.* 2017; 123(18):3602-3608.

Käser S, Ruini C, Ezmerli M i sur. EGFR-induced papulopustular rosacea-like rash successfully treated with topical ivermectin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(6):e302-e304.

Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N. Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. *Eur J Cancer.* 2000; 36(6):766-771.

Katzer K, Tietze J, Klein E, Heinemann V, Ruzicka T, Wollenberg A. Topical therapy with nadifloxacin cream and prednicarbate cream improves acneiform eruptions caused by the EGFR-inhibitor cetuximab - A report of 29 patients. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(1):82-84.

Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, Kwatra SG. Cutaneous Adverse Reactions of Anticancer Agents. *Dermatol Clin.* 2019; 37(4):555-568.

Kayikci EE, Can G, Sen F, Saip P. Henna Application in the Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome in Breast and Colorectal Cancer Patients. *Florence Nightingale J Nurs.* 2020; 28(3):299-311.

Khalil S, Bardawil T, Stephan C i sur. Retinoids: A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J. Dermatol. Treat.* 2017; 28:684-696.

Khezri K, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Akbari J, Rostamkalaei SS. An emerging technology in lipid research for targeting hydrophilic drugs to the skin in the treatment of hyperpigmentation disorders: kojic acid-solid lipid nanoparticles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2020; 48(1):841-853.

Kim JY, Ok ON, Seo JJ i sur. A prospective randomized controlled trial of hydrating nail solution for prevention or treatment of onycholysis in breast cancer patients who received neoadjuvant/adjuvant docetaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 164(3):617-625.

Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J i sur. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2010; 162(2):435-441.

Kingsley EC. 5-Fluorouracil dermatitis prophylaxis with a nicotine patch. *Ann Intern Med.* 1994; 120(9):813.

Komen MM, Breed WP, Smorenburg CH i sur. Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer.* 2016; 24(6):2735-2741.

Komen MMC, Smorenburg CH, Nortier JWR, van der Ploeg T, van den Hurk CJG, van der Hoeven JJM. Results of scalp cooling during anthracycline containing chemotherapy depend on scalp skin temperature. *Breast.* 2016; 30:105-110.

Kovačević M, McCoy J, Shapiro J i sur. Novel "After Minoxidil" spray improves topical minoxidil compliance and hair style manageability. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(10):2647-2649.

Kunte C, Wolff H, Gottschaller C, Hohenleutner U. Therapy of hypertrichosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5(9):807-810.

Kuritzky LA, Beecker J. Sunscreens. *CMAJ*. 2015; 187(13):E419.

Lacouture ME, Choi J, Ho A i sur. US Cutaneous Oncodermatology Management (USCOM): A Practical Algorithm. *J Drugs Dermatol*. 2021; 20(9):3ss-s19.

Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2008; 19(11):1955-1961.

Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA i sur. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines\*. *Ann Oncol*. 2021; 32(2):157-170.

Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014; 58(2):341-349.

Larsabal M, Marti A, Jacquemin C i sur. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(5):863-870.

Latter G, Grice JE, Mohammed Y, Roberts MS, Benson HAE. Targeted Topical Delivery of Retinoids in the Management of Acne Vulgaris: Current Formulations and Novel Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2019; 11(10):490.

Ledić Drvar D, Juretić A, Štulhofer-Buzina D, Manola I. Cutaneous side effects of targeted therapy for colorectal carcinoma. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti*. 2015; 522-41:169-182.

Lee DH, Oh IY, Koo KT i sur. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Skin Res Technol*. 2014; 20(2):208-212.

Lei TC, Virador VM, Vieira WD, Hearing VJ. A melanocyte-keratinocyte coculture model to assess regulators of pigmentation in vitro. *Anal Biochem*. 2002; 305(2):260-268.

Lembo S, Raimondo A, Conti V, Venturini M. Photosensitivity and cancer immune-targeted therapies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020; 36(3):172-178.

Liang K, Xu K, Bessarab D, Obaje J, Xu C. Arbutin encapsulated micelles improved transdermal delivery and suppression of cellular melanin production. *BMC Res Notes*. 2016; 9:254.

Liu Z, Tian T, Wang B, Lu D, Ruan J, Shan J. Reducing Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors With Honeysuckle Therapy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Front Pharmacol*. 2022; 13:835166.

Lopedota A, Cutrignelli A, Denora N i sur. New ethanol and propylene glycol free gel formulations containing a minoxidil-methyl- $\beta$ -cyclodextrin complex as promising tools for alopecia treatment. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015; 41(5):728-736.

Ludlow SP, Chehab SS. Docetaxel/Cyclophosphamide-Induced Phototherapy Recall. *J Pharm Pract*. 2016; 29(6):569-570.

Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer*. 2014; 22(6):1585-1593.

Madke B, Gole P, Kumar P, Khopkar U. Dermatological Side Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: 'PRIDE' Complex. *Indian J Dermatol*. 2014; 59(3):271-274.

Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, Lim HW. Sunscreens: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18(5):643-650.

Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol*. 2017; 7:89.

Marren K. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs. *Phys Sportsmed*. 2011; 39(3):75-82.

Martschick A, Sehoul J, Patzelt A i sur. The pathogenetic mechanism of anthracycline-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Anticancer Res*. 2009; 29(6):2307-2313.

Matthews NH, Moustafa F, Kaskas NM, Robinson-Bostom L, Pappas-Taffer L. Dermatologic Toxicities of Anticancer Therapy. *Abeloff's Clinical Oncology*. 2020; 621-648.e5.

Mayba JN, Gooderham MJ. A Guide to Topical Vehicle Formulations. *J Cutan Med Surg*. 2018; 22(2):207-212.

McCadden ME. Gel composition for the topical treatment of poison ivy and other forms of contact dermatitis. 2005; US6890544. Dostupno na: <https://patents.justia.com/patent/6890544>. Pristupljeno: 12.03.2021.

Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82(4):371-378.

Melhorn A. Tretinoin : Ein Retinoid, viele Darreichungsformen [Tretinoin : One retinoid, many dosage forms]. *Hautarzt.* 2017; 68(11):941-944.

Merial-Kieny C, Castex-Rizzi N, Selas B, Mery S, Guerrero D. Avène Thermal Spring Water: an active component with specific properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(1):2-5.

Metz M, Staubach P. Itch Management: Topical Agents. *Curr Probl Dermatol.* 2016; 50:40-45.

Mias C, Maret A, Gontier E i sur. Protective properties of Avène Thermal Spring Water on biomechanical, ultrastructural and clinical parameters of human skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5):15-20.

Mihăilă B, Dinică RM, Tatu AL, Buzia OD. New insights in vitiligo treatments using bioactive compounds from *Piper nigrum*. *Exp Ther Med.* 2019; 17(2):1039-1044.

Mohammed D, Crowther JM, Matts PJ, Hadgraft J, Lane ME. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 2013; 441:192-201.

Molpus KL, Anderson LB, Craig CL, Puleo JG. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004; 93(2):513-516.

Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016; 34(5):571-581.

Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol.* 2022; 40(1):57-63.

Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg.* 2022; 26(1):71-78.

Muhvić Urek M, Glažar I, Braut A, Pezelj-Ribarić S. Oralni mukozitis uzrokovan zračenjem - prikaz slučaja i postupka liječenja. *Medicina fluminensis.* 2015; 51(2):310-317.

Mura S, Pirot F, Manconi M, Falson F, Fadda AM. Liposomes and niosomes as potential carriers for dermal delivery of minoxidil. *J Drug Target.* 2007; 15(2):101-108.

Murdoch D, Clissold SP. Calcipotriol. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in psoriasis vulgaris. *Drugs.* 1992; 43(3):415-429.

Nahhas AF, Braunberger TL, Hamzavi IH. Update on the Management of Vitiligo. *Skin Therapy Lett.* 2019; 24(3):1-6.

Narodne novine: Nacionalni strateški okvir protiv raka do 2030. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020\\_12\\_141\\_2728.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_12_141_2728.html). Pristupljeno 15.03.2021.

Nikolaou V, Syrigos K, Saif MW. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(12):1625-1633.

Nocera T, Jean-Decoster C, Georgescu V, Guerrero D. Benefits of Avène thermal hydrotherapy in chronic skin diseases and dermatological conditions: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5):49-52.

Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006; 70(4):926-932.

Oishi N, Iwata H, Kobayashi N, Fujimoto K, Yamaura K. A survey on awareness of the "finger-tip unit" and medication guidance for the use of topical steroids among community pharmacists. *Drug Discov Ther.* 2019; 13(3):128-132.

Olver IN, Aisner J, Hament A, Buchanan L, Bishop JF, Kaplan RS. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J Clin Oncol.* 1988; 6(11):1732-1735.

OncologyPRO: Reactive management of papulopustular rash induced by multikinase inhibitor treatment. Dostupno na: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/palliative-and-supportive-care/multikinase-inhibitor-related-skin-toxicity/healthcare-professionals/prophylaxis-and-treatment/reactive-management/papulopustular-rash>. Pristupljeno 10.03.2022.

Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch Dermatol.* 2006; 142(2):252-253.

Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2006; 33(1):86-97.

Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A i sur. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist.* 2005; 10:345-356.

Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, LeQuang JA, Raffa RB; NEMA Research Group. The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products. *J Clin Pharm Ther.* 2018; 43(3):313-319.

Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin.* 2007; 25(3):353-362,ix.

Pigatto PD, Diani M. Beneficial Effects of Antioxidant Furfuryl Palmitate in Non-pharmacologic Treatments (Prescription Emollient Devices, PEDs) for Atopic Dermatitis and Related Skin Disorders. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018; 8(3):339-347.

Pinta F, Ponzetti A, Spadi R i sur. Pilot clinical trial on the efficacy of prophylactic use of vitamin K1-based cream (Vigorskin) to prevent cetuximab-induced skin rash in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2014; 13(1):62-67.

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.

Puig L, Carretero G. Update on Topical Treatments for Psoriasis: The Role of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019; 110(2):115-123.

Qiu O, Chan T, Luen M, Cruz JE, Hermes-DeSantis ER. Use of nitroglycerin ointment to treat primary and secondary Raynaud's phenomenon: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2018; 38(12):2209-2216.

Radić M, Belac-Lovasić I, Redžović A, Pavlović S, Dobrila-Dinjtinjana R. Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma. *Medicina*. 2015; 51(3):332-339.

Raphael AP, Garrastazu G, Sonvico F, Prow TW. Formulation design for topical drug and nanoparticle treatment of skin disease. *Ther Deliv*. 2015; 6(2):197-216.

Reitamo S, Remitz A, Kyllönen H, Saarikko J. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(6):381-388.

Rendon M, Horwitz S. Traitement topique des hyperpigmentations [Topical treatment of hyperpigmentation disorders]. *Ann Dermatol Venereol*. 2012; 139(3):102-107.

Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2):217.e1-217.e11; quiz 227-228.

Robert C, Sibaud V, Mateus C i sur. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015; 16(4):e181-189.

Rodríguez-Garzotto A, Iglesias-Docampo L, Díaz-García CV i sur. Topical heparin as an effective and safe treatment for patients with capecitabine-induced hand-foot syndrome: results of a phase IIA trial supported by proteomic profiling of skin biopsies. *Ther Adv Med Oncol*. 2022; 14:17588359221086911.

Rossi A, Fortuna MC, Caro G i sur. Chemotherapy-induced alopecia management: Clinical experience and practical advice. *J Cosmet Dermatol*. 2017; 16(4):537-541.

Rubio-Gonzalez B, Juhász M, Fortman J, Mesinkovska NA. Pathogenesis and treatment options for chemotherapy-induced alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018; 57(12):1417-1424.

Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol*. 1998; 138(2):254-258.

Rzepecki AK, Cheng H, McLellan BN. Cutaneous toxicity as a predictive biomarker for clinical outcome in patients receiving anticancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(3):545-555.

Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed Pharmacother*. 2019; 110:582-593.

Saltz L. The presence and intensity of cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies [abstract]. *American Society of Clinical Oncology Meeting*. 2003; 817.

Santos Maia C, Mehnert W, Schafer-Korting M. Solid lipid nanoparticles as drug carriers for topical glucocorticoids. *Int J Pharm*. 2000; 196:165-167.

Santos Maia C, Mehnert W, Schaller M i sur. Drug targeting by solid lipid nanoparticles for dermal use. *J Drug Target*. 2002; 10:489-495.

Sažetak opisa svojstava lijeka. Aldara 5% krema. Dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_hr.pdf).  
Pristupljeno 25.08.2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Beloderm 0,5 mg/g krema. Dostupno na:

[https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-494\\_.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-494_.pdf).  
Pristupljeno 15.01.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Elidel 10 mg/g krema. Dostupno na:

<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Elidel-krema-SPC.pdf>.  
Pristupljeno 16.01.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Protopic 0,03% mast. Dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_hr.pdf).  
Pristupljeno 16.01.2022.

Scope A, Agero AL, Dusza SW i sur. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34):5390-5396.

Scotté F, Banu E, Medioni J i sur. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer*. 2008; 112(7):1625-1631.



Scotté F, Tourani JM, Banu E i sur. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol*. 2005; 23(19):4424-4429.

Şenyiğit T, Sonvico F, Rossi A i sur. In Vivo Assessment of Clobetasol Propionate-Loaded Lecithin-Chitosan Nanoparticles for Skin Delivery. *Int J Mol Sci*. 2016; 18(1):32.

Shin JU, Park JH, Cho BC, Lee JH. Treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced acneiform eruption with topical recombinant human epidermal growth factor. *Dermatology*. 2012; 225(2):135-140.

Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H i sur. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2016; 26(5):427-443

Silva D, Gomes A, Ms Lobo J, Almeida V, Almeida IF. Management of skin adverse reactions in oncology. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(7):1703-1714.

Silva GB, Ciccolini K, Donati A, Hurk CVD. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia. *An Bras Dermatol*. 2020; 95(5):631-637.

Singh Malik D, Mital N, Kaur G. Topical drug delivery systems: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2016; 26(2):213-228.

Sollena P, Nikolaou V, Soupos N i sur. European Network for Cutaneous ADverse event of Oncologic drugs (ENCADO) group. Vitiligo-like lesions in patients with advanced breast cancer treated with cycline-dependent kinases 4 and 6 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 185(1):247-253.

Souza KF, Andrade PFBC, Cassia FF, Castro MCR. Cyclosporine-induced childhood generalized hypertrichosis. *An Bras Dermatol*. 2020; 95(3):402-403.

Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol*. 2012; 11(4):310-317.

Stefanov SR, Andonova VY. Lipid Nanoparticulate Drug Delivery Systems: Recent Advances in the Treatment of Skin Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(11):1083.

Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13:2777-2786.

Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T i sur. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015; 172(4):1103-1110.

Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy- Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018; 17(4):1027-1047.

Tomková H, Pospíšková M, Zábojníková M i sur. Phytomenadione pre-treatment in EGFR inhibitor-induced folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(4):514-519.

Trepotec Ž. Genetička nestabilnost tumora i telomere, završni seminarski rad. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno – matematički fakultet. 2012. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:869248>. Pristupljeno 21.02.2021.

Tsuda T, Ohmori Y, Muramatsu H i sur. Inhibitory effect of M50054, a novel inhibitor of apoptosis, on anti-Fas-antibody-induced hepatitis and chemotherapy-induced alopecia. *Eur J Pharmacol.* 2001; 433(1):37-45.

Uenami T, Hosono Y, Ishijima M i sur. Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer.* 2017; 109:42-44.

Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6(11):959-977.

Urakawa R, Tarutani M, Kubota K, Uejima E. Hand Foot Syndrome Has the Strongest Impact on QOL in Skin Toxicities of Chemotherapy. *J Cancer.* 2019; 10(20):4846-4851.

Van den Hurk CJ, Mols F, Vingerhoets AJ, Breed WP. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. *Psychooncology.* 2010; 19(7):701-709.

Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD012119.

Varvaresou A, Iakovou K, Mellou F, Myrogiannis D, Papageorgiou S. Targeted therapy in oncology patients and skin: Pharmaceutical and dermocosmetic management. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(4):782-788.

Waghule T, Rapalli VK, Gorantla S i sur. Nanostructured Lipid Carriers as Potential Drug Delivery Systems for Skin Disorders. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(36):4569-4579.

Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs.* 2007; 11(3):238-246.

Wen X, Ding Y, Li J i sur. The experience of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with metastatic melanoma: a retrospective case series. *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66(9):1153-1162.

Wnorowski AM, de Souza A, Chachoua A, Cohen DE. The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treatment paradigm. *Int J Dermatol.* 2012; 51(2):223-232.

Wohlrab J. Influence of keratolytics on cutaneous pharmacokinetics of glucocorticoids. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021; 19(4):554-561.

Wollenberg A, Fölster-Holst R, Saint Aroman M, Sampogna F, Vestergaard C. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(1):1-15.

Wong SF, Lindgren A, Mummaneni M i sur. A prospective crossover pilot study to evaluate the use of a topical wound gel in patients with cutaneous toxicity caused by epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Support Oncol.* 2010; 8(5):202-208.

Xu MJ, Johnson DE, Grandis JR. EGFR-targeted therapies in the post-genomic era. *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(3):463-473.

Yalici-Armagan B, Ayanoglu BT, Demirdag HG. Targeted tumour therapy induced papulopustular rash and other dermatologic side effects: a retrospective study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019; 38(3):261-266.

Yap YS, Kwok LL, Syn N i sur. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(11):1538-1545.

Yen CF, Hsu CK, Yang HS i sur. Treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced severe paronychia with pyogenic granuloma-like lesions with topical betaxolol: an open-label observation study. *Int J Dermatol.* 2020; 59(3):326-332.

Yokomichi N, Nagasawa T, Coler-Reilly A i sur. Pathogenesis of Hand-Foot Syndrome induced by PEG-modified liposomal Doxorubicin. *Hum Cell.* 2013; 26(1):8-18.

Yoneda K, Fujii M, Imaoka A i sur. Preventive effect of edaravone ointment on cyclophosphamide-chemotherapy induced alopecia. *Support Care Cancer.* 2021; 29(10):6127-6134.

Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(13):1201-1209.

Zamel ON, Inocian EP, Alshehry AS, Tumala RB, Patalagsa JG, Alsaleh KA. Quality of Life Among Breast and Colon Cancer Patients Before and After First-Cycle Chemotherapy. *J Holist Nurs.* 2021; 39(2):116-125.

Zeichner J, Seite S. From Probiotic to Prebiotic Using Thermal Spring Water. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17(6):657-662.

Zheng YF, Fu X, Wang XX, Sun XJ, He XD. Utility of cooling patches to prevent hand-foot syndrome caused by pegylated liposomal doxorubicin in breast cancer patients. *World J Clin Cases*. 2021; 9(33):10075-10087.