

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Matas

POREMEĆAJ EPIDERMALNE BARIJERE I ACNE VULGARIS

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ KLINIČKE FARMACIJE

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

**Završni specijalistički rad obranjen je _____ u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:**

doc. dr. sc. Ivan Pepić

prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

dr. sc. Marijana Erceg, znanstvena suradnica

Rad ima _____ listova.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Kliničke farmacije pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović-Grčić.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Jeleni Filipović-Grčić na velikom strpljenju i pomoći uslijed ostvarivanja ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem i obitelji, koja me bodrila tijekom ostvarivanja ovog cilja.

Mirna Matas

SAŽETAK

Vulgarne akne (VA) su vrlo česta dermatoza koja utječe na opću populaciju. Prethodno se smatralo da je VA infektivna bolest, no nedavna istraživanja potvrđuju da je VA kronična upalna bolest u kojoj ključnu ulogu imaju *Propionibacterium acnes* i prirodna imunost. Koža je dodirni organ, sučelje organizma i okoliša. Kožu čine epidermis i dermis, a hipodermis, potkožno masno tkivo, je podupire. Epidermis je vanjska kožna struktura koju čini višeslojno epitelno tkivo. Najgornji sloj epidermisa je rožnati sloj, *Stratum corneum* (SC), koji nastaje proliferacijom i diferencijacijom osnovnih stanica epidermisa, keratinocita, te formira epidermalnu barijeru. Pojam „epidermalna barijera“ odnosi se na ukupni rezultat višestrukih fizioloških funkcija epidermisa, od kojih se mnoge događaju u SC. Harmonično djelovanje višestrukih barijernih funkcija rožnatog sloja održava strukturni i funkcionalni integritet kože. Promjene ili poremećaji bilo koje komponente epidermalne barijere mogu prouzročiti kliničke manifestacije. Suvremena literatura podržava koncept da je VA povezana s inherentnim abnormalnostima funkcije epidermalne barijere. Također, terapija VA može inducirati promjene unutar epidermisa i poremetiti njegovu fiziološku funkciju.

SUMMARY

Acne vulgaris (AV) is a very common skin disease that affects the general population. Previously it was considered that the AV is an infectious disease, but recent studies confirm that the AV is a chronic inflammatory disease in which *Propionibacterium acnes* and innate immunity plays a key role. The skin is the interface between the body and the environment. It consists of the epidermis and dermis, and hypodermis, subcutaneous fat, supports it. The epidermis is the outermost skin structures consisting of a multilayered epithelium. The uppermost layer of the epidermis is the *Stratum corneum* (SC), the final product of keratinocytes proliferation and differentiation. The term "epidermal barrier" refers to the overall result of multiple physiological functions of the epidermis, many of which occur in the SC. The harmony of multiple barrier function of the SC maintains the structural and functional integrity of the skin. The changes or disturbances of any portion of the epidermal barrier may cause the clinical manifestations. Contemporary literature supports the concept that the VA is associated with the inherent abnormalities in the epidermal barrier function. Also, the treatment of AV can induce changes in the epidermis and disrupt its physiological function.

SADRŽAJ

PREDGOVOR	3
SAŽETAK	4
SUMMARY	5
UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	7
CILJ ISTRAŽIVANJA	8
MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED ZNANJA O TEMI	9
PATOGENEZA I TERAPIJA VULGARNIH AKNI	10
EPIDERMALNA BARIJERA	14
STRUKTURNE KOMPONENTE EPIDERMALNE BARIJERE	15
FUNKCIJE EPIDERMALNE BARIJERE	20
REGULATORNI MEHANIZMI EPIDERMALNE BARIJERE	26
METABOLIČKI MEHANIZMI KOJI ODRŽAVAJU EPIDERMALNU HOMEOSTAZU	27
POVEZANOST AKNI I ALTERNACIJA EPIDERMALNE BARIJERE	29
TOPIKALNI PRIPRAVCI I PODLOGE	31
UČINCI FUNKCIONALNIH PODLOGA I PRIPRAVAKA	31
TOPIKALNI PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE VA I NJIHOV UTJECAJ NA FUNKCIJU EPIDERMALNE BARIJERE	34
BENZOILPEROKSID	35
TOPIKALNI RETINOIDI	35
TOPIKALNI ANTIBIOTICI	37
AZELATNA KISELINA	38
PODLOGE ZA MAGISTRALNE PRIPRAVKE	39
MAGISTRALNI PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE VA	40
KOLOIDNI TERAPIJSKI SUSTAVI	42
LIPOSOMI	42
MIKROSPUŽVE	43
ČVRSTE LIPIDNE NANOČESTICE (SLN) I NANOSTRUKTURIRANI LIPIDNI NOSAČI (NLC)	43
KOZMECEUTICI	45
EKSTRAKT ZOBI KAO DODATNA TERAPIJA VULGARNIH AKNI	45
ULOGA BRIGE O KOŽI KAO POTPORA TERAPIJSKOM REŽIMU AKNI	46
RASPRAVA	47
ZAKLJUČAK	49
LITERATURA	50

UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Vulgarne akne (VA), *Acne vulgaris*, su polietiološka dermatiza koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu kože [1]. Prethodno se smatralo da je VA infektivna bolest, no nedavna istraživanja potvrđuju da je VA kronična upalna bolest u kojoj ključnu ulogu imaju *Propionibacterium acnes* i prirodna imunost. Usto, upalnom procesu pridonose i promijenjeni sastav loja (sebuma) te povećana osjetljivost na androgene [2]. Patogeneza VA započinje abnormalnom keratinizacijom što ima implikacije na istežanje donjeg dijela infundibuluma i stvaranje komedona. Ostali faktori uključuju složene interakcije između proizvodnje sebuma, promjena u sastavu lipida, preosjetljivosti na androgene, *Propionibacterium acnes* i lokalnih upalnih citokina.

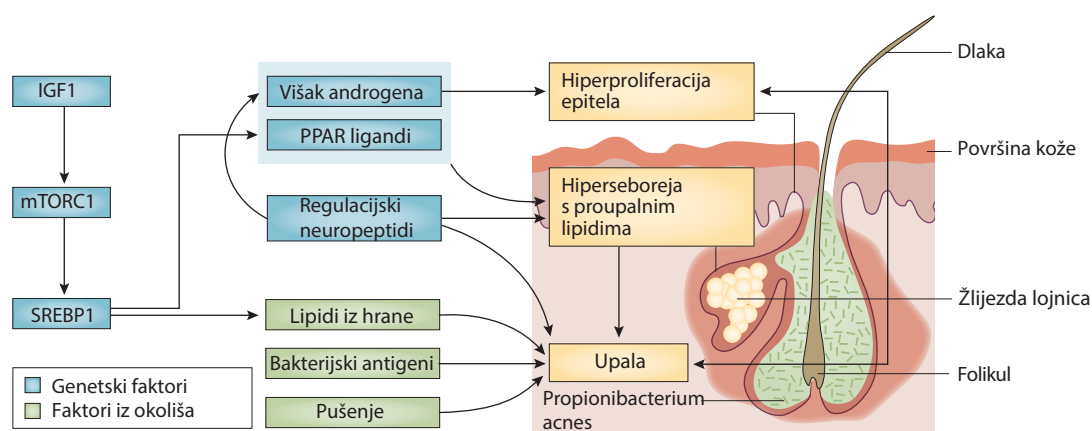
Najvažnija funkcija kože je da stvara pregradu (barijeru) između tijela i vanjskog okruženja. Epidermalna barijera sprječava gubitak vode iz kože i služi kao prepreka ulasku štetnih alergijskih, toksičnih ili infektivnih tvari iz okoliša [3]. Danas je općeprihvaćeno da je većina obrambenih (barijernih) funkcija epidermisa lokalizirana u rožnatom sloju (*Stratum corneum*; SC), dvokomponentnom sustavu koji čine orožene stanice uronjene u izvanstanični lipidni matriks [4]. Nasljedni defekti u genima za komponente epidermalne barijere uzrok su razvoja rijetkih genetskih poremećaja, dok polimorfizam ovih gena zajedno s čimbenicima iz okoliša uzrokuju česte upalne bolesti kože, kao što je atopijski dermatitis [5].

Iako se primarno ne spominje u njezinoj patofiziologiji, suvremena literatura podržava koncept da je i VA povezana s inherentnim abnormalnostima funkcije epidermalne barijere [6] kao i reaktivna (osjetljiva) koža i rozaceja [7]. Također, terapija VA može inducirati promjene unutar epidermisa i poremetiti njegovu fiziološku funkciju. Kod VA je posebno zahvaćena folikularna epitelna barijera, koja je izravno uključena u promjene koje se događaju i tijekom komedogeneze i u fazama upale te osobito tijekom rupture folikula [5].

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je prikazati nedavne dokaze o patofiziologiji VA, s naglaskom na povezanost oštećenja epidermalne barijere s inflamatorima. Također je cilj opisati postupke i tvari koji mogu pomoći pri obnavljanju epidermalne barijere te povoljno utjecati na terapiju VA.

PATOGENEZA I TERAPIJA VULGARNIH AKNI

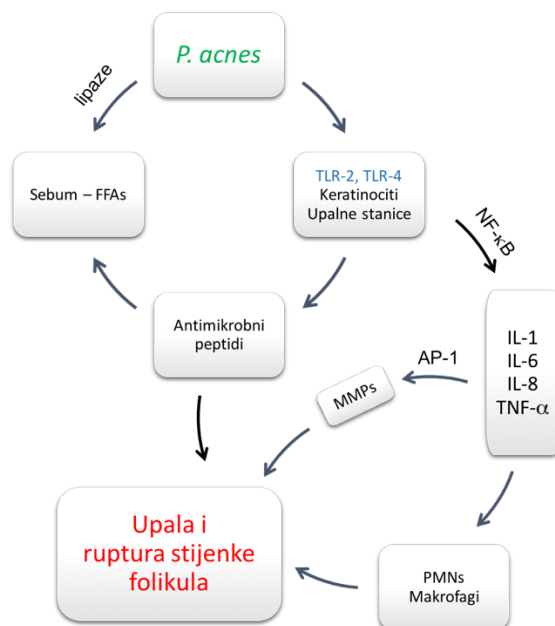


Slika 1. | **Shematski prikaz međuovisnosti četiri glavna događaja u etiopatogenezi VA.** Razvoj akni ovisi o hiperseбореji, epitelnoj hiperproliferaciji, djelovanju bakterije *P. acnes* unutar folikula i upali. Androgeni, ligandi receptora aktiviranih peroksisomalnim proliferatorima (PPARs), regulacijski neuropeptidi s hormonskim i ne-hormonskim djelovanjem i čimbenici iz okoline dovode do hiperseбореje, epitelne hiperproliferacije u izvodnom kanaliću žlijezde lojnice (*ductus seboglandularis*) i infundibulumu folikula dlake te ekspresije proupalnih kemokina i citokina, koji stimuliraju razvoj komedona i upalnih lezija. IGF1, faktor rasta sličan inzulinu; mTORC1, ciljna molekula rapamicina u sisavaca; SREBP1, protein koji veže regulacijski element sterola [8].

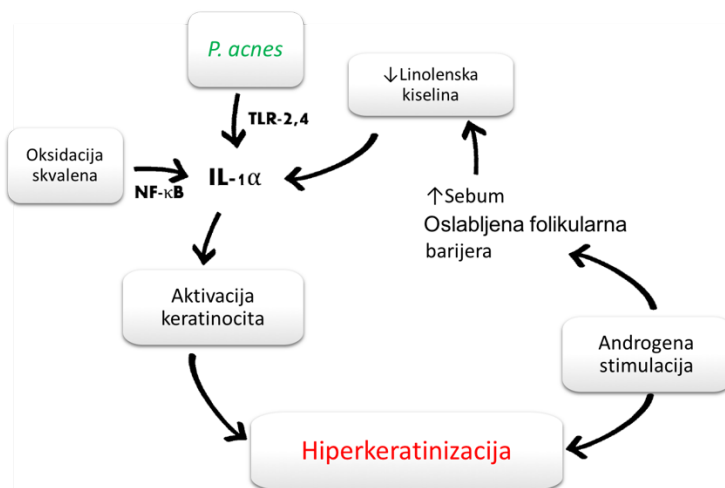
Vulgarne akne (VA), *Acne vulgaris*, su polietiološka dermatozna koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu kože (Slika 1.) [1, 8]. Prethodno se smatralo da je VA infektivna bolest, no nedavna istraživanja potvrđuju da je VA **kronična upalna bolest** u kojoj ključnu ulogu ima bakterija *Propionibacterium acnes* ili *P. acnes* i prirodna imunost. Usto, upalnom procesu pridonose i promijenjeni sastav loja (sebuma) te povećana osjetljivost na androgene [2]. Patogeneza VA započinje abnormalnom keratinizacijom što ima implikacije na istezanje donjeg dijela infundibula i stvaranje otvorenih i zatvorenih komedona. Ostali faktori uključuju složene interakcije između proizvodnje sebuma, promjena u sastavu lipida, preosjetljivosti na androgene, *P. acnes* [9] i lokalnih upalnih citokina (Slika 1.). VA najčešće zahvaća lice, prsa, gornji dio leđa i ruku te se, osim kao otvoreni i zatvoreni komedoni, manifestira i kao papule, pustule i nodule. Posljedice koje ostaju na koži uslijed težih oblika akni su ožiljci i hiperpigmentacije. Slike 2. i 3. shematski prikazuju nova saznanja o patofiziologiji VA [2].

Najvažnija funkcija kože je da stvara biološku barijeru između tijela i vanjskog okruženja. Epidermalna barijera sprječava gubitak vode iz kože i služi kao prepreka ulasku štetnih alergijskih, toksičnih ili infektivnih tvari iz okoliša [3]. Danas je općeprihvaćeno da je većina obrambenih (barijernih) funkcija epidermisa lokalizirana u rožnatom sloju (*Stratum corneum*; SC), dvokomponentnom sustavu koji čine orožene stanice uronjene u izvanstanični lipidni matriks [4, 10]. Nasljedni defekti u genima za komponente epidermalne barijere uzrok su razvoja rijetkih genetskih poremećaja, dok polimorfizam tih

gena zajedno s čimbenicima iz okoliša uzrokuje česte upalne bolesti kože, poput atopijskog dermatitisa [5].



Slika 2. | Anaerobni mikroorganizmi, *P. acnes* uključeni su u patogenezu VA kroz aktivaciju prirodene imunosti. AP, aktivacijski protein; FFAs, slobodne masne kiseline; IL, interleukin; MMPs, matriksne metaloproteinaze; NF, nuklearni faktor; PMNs, polimorfonuklearni leukociti; TLR, toll-like receptor; TNF, faktor nekroze tumora. Prilagođeno prema [2].



Slika 3. | Hiperkeratinizaciju (prethodi formiranju mikrokomedona) promovira produkcija sebuma, androgena stimulacija i *P. acnes* putem mehanizama prirodene imunosti. IL interleukin, NF nuklearni faktor, TLR toll-like receptor. Prilagođeno prema [2].

Iako se primarno ne spominje u patofiziologiji akni, postoji literatura koja podržava koncept da je i VA povezana s inherentnim abnormalnostima funkcije epidermalne barijere [6] kao i reaktivna (osjetljiva) koža i rozacea [7]. Također, terapija VA može inducirati promjene unutar epidermisa i poremetiti njegovu fiziološku funkciju. Kod akni je posebno zahvaćena folikularna epitelna barijera, koja je izravno uključena u promjene koje se događaju i tijekom komedogeneze i u fazama upale te osobito tijekom rupture folikula [5].

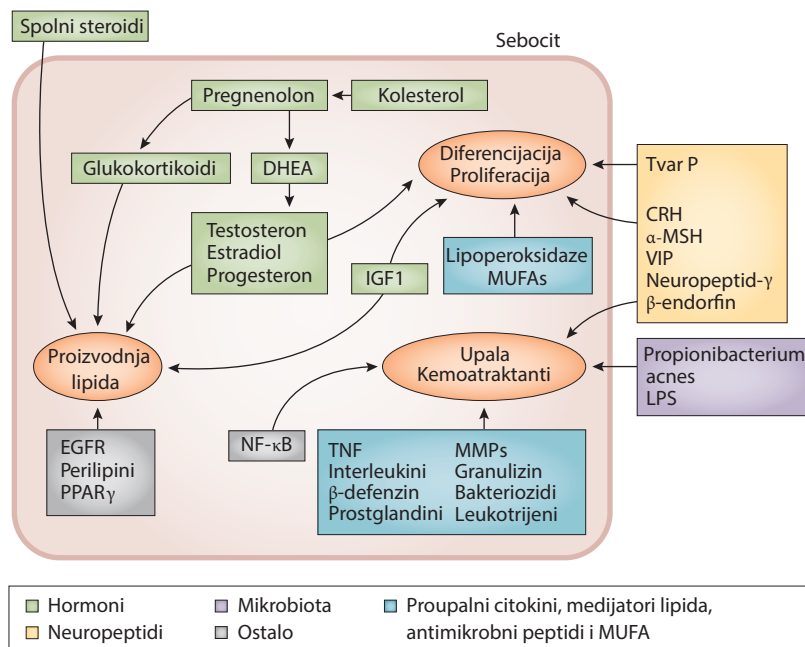
Liječenje VA je multimodalno, a najvažniji dio terapije je prevencija nastanka komedona. Za liječenje blagog do umjerenog oblika VA koriste se topikalni pripravci, dok se za liječenje umjerenog do teškog oblika VA primjenjuje sistemska – peroralna terapija, a izotretinoin je lijek izbora koji nudi najviše održivih poboljšanja, pa čak i izlječenje [2].

Znanstvene studije sugeriraju da većina kozmetičkih pripravaka za akne može poboljšati klinički ishod. Svi pacijenti koji boluju od vulgarnih akni trebali bi svakodnevno koristiti sredstva za čišćenje kože, a pokazalo se da ona sredstva koja sadrže benzoilperoksid, azelatnu ili salicilnu kiselinu te triklosan imaju najbolji profil djelovanja. Preporuka je koristiti i sredstva koja sadrže nikotinamid ili cink-acetat jer ona kontroliraju i smanjuju prekomjernu proizvodnju sebuma. Kozmetički pripravci koji sadrže antimikrobne i protuupalne tvari, kao što su etil-laktat ili fitosfingozini te nikotinamid i resveratrol, mogu također ubrzati oporavak kože pacijenata s aknama. Lokalni pripravci koji sadrže retinaldehid, glikolnu ili mliječnu kiselinu induciraju komedolitički učinak te olakšavaju apsorpciju topikalnih lijekova kroz kožu. Također je bitno naglasiti da svi pacijenti koji su pod nekim tretmanom za liječenje akni trebaju koristiti hidratantna sredstva za njegu kože kako bi umanjili njezino dodatno isušivanje [11, 12].

Upalnu komponentu raznih bolesti, pa tako i VA, podržava i aktivacija inflamasi. Inflammasi su receptori nespecifičnog (prirođenog) imunološkog sustava i senzori koji reguliraju aktivaciju kaspaze-1 i induciraju upalu kao odgovor na infektivne mikroorganizme i molekule izvedene iz proteina domaćina [13]. Inflammasi, dakle, kao grupa proteinskih kompleksa koja prepoznaje različite oblike upalnih podražaja, reguliraju brojne aspekte stanične homeostaze i imunološkog odgovora.

Ljudski sebociti konstitutivno eksprimiraju inflamasi, a *P. acnes* izaziva aktivaciju NLRP3 inflamasi i oslobađanje IL-1 β [14]. Pored upale, IL-1 može također posredovati i pri stvaranju komedona i pri folikularnoj hiperkeratinizaciji. Još ne znamo koja je uloga folikularnih keratinocita u akni, niti znamo zašto neki folikuli postaju upaljeni dok ostali ostaju u stanju mirovanja. Odnosno, još uvijek nije u potpunosti razjašnjena patogena uloga *P. acnes* u patogenezi VA s obzirom na to da je *P. acnes* glavni komenzal normalne kožne flore. Nedavno je pokazano da postoje različite filovrste *P. acnes* te da su samo neke od njih povezane s patogenezi VA [15]. Pokazana je značajna povezanost sojeva RT4 i RT5 s pojavom akni i značajna povezanost soja RT6 sa zdravom kožom. Ostali sojevi *P. acnes*, uključujući ribotipove 7, 8, 9 i 10, ili interakcije među različitim sojevima, također mogu doprinijeti razvoju bolesti. Za razumijevanje molekularnih mehanizama bolesti potrebna su daljnja istraživanja usmjerena na utvrđivanje specifičnih funkcija ovih sojeva, čimbenika domaćina u razvoju akne, kao i na povezivanje mikrobioloških svojstava *P. acnes* s podtipovima VA (komedonalni, pustularni, upalni, cistični itd.). Te

studije također mogu pomoći u razvoju ciljane terapije za liječenje ove izuzetno česte i ponekad nagrđujuće bolesti kože [14-16].



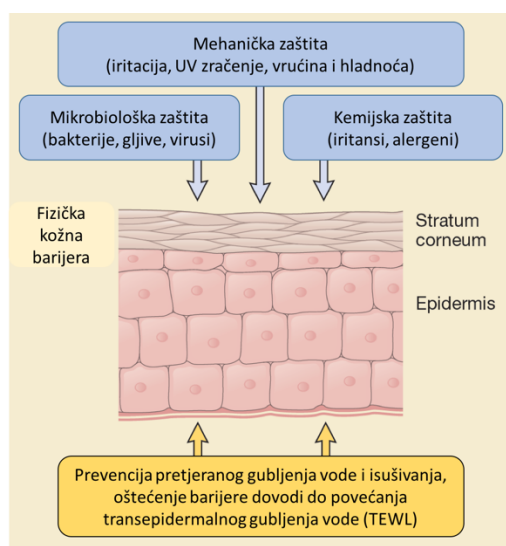
Slika 4. | **Patofiziološki procesi koji su uključeni u VA.** Patogenezu akni čini nekoliko procesa uključujući proizvodnju sebuma te diferencijaciju, proliferaciju i upalu sebocita. Te procese regulira razina cirkulirajućih spolnih hormona, kao i lokalno sintetizirani hormoni, neuropeptidi, mikrobiota i proupalni citokini, lipidni medijatori, antimikrobni peptidi i mononezasićene masne kiseline (MUFAs). *A-MSH*, hormon za stimulaciju melanocita; *CRH*, hormon koji oslobađa kortikotropin; *DHEA*, dehidroepiandrosteron; *EGFR*, receptor za epidermalni faktor rasta; *IGF1*, faktor rasta sličan inzulinu 1; *LPS*, lipopolisaharid; *MMP*, matriksna metaloproteinaza; *NF- κ B*, nuklearni faktor- κ B; *PPAR γ* , receptori aktivirani peroksisomskim proliferatorom- γ ; *TNF*, faktor tumorske nekroze; *VIP*, vaskularni intestinalni polipeptid [8].

EPIDERMALNA BARIJERA

Koža je sučelje organizma i okoliša i najveći ljudski organ. Možemo je podijeliti na dva glavna dijela, epidermis i dermis koje podupire potkožno masno tkivo, hipodermis ili supkutis. Epidermis čini višeslojno epitelno tkivo. Slojevi epidermisa posljedica su neprestane proliferacije i diferencijacije osnovnih stanica epidermisa, keratinocita. Najgornji, vanjski sloj epidermisa, je rožnati sloj, *Stratum corneum*, rezultat konačne diferencijacije keratinocita u mrtve orožene stanice, korneocite, uronjene u izvanstanični lipidni matriks. Takva struktura predstavlja epidermalnu barijeru, kojoj je prvenstvena uloga sprječavanje gubitka vode i elektrolita iz organizma (Slika 5.). Druge protektivne uloge epidermalne barijere su imunozaštita i fotozaštita te zaštita od oksidacijskog stresa [17, 18].

Netaknuta epidermalna barijera esencijalna je za zdravlje kože i svi dermatološki poremećaji, od umjerenih do teških, povezani su s poremećajima epidermalne barijere [19-22]. Bez epidermalne barijere ljudski život ne bi bio moguć. Nužna je pri zaštiti od penetracije infektivnih organizama, a također, uz ostale zaštitne uloge, epidermalna barijera nužna je za regulaciju balansa elektrolita, tjelesne temperature i osjeta [19].

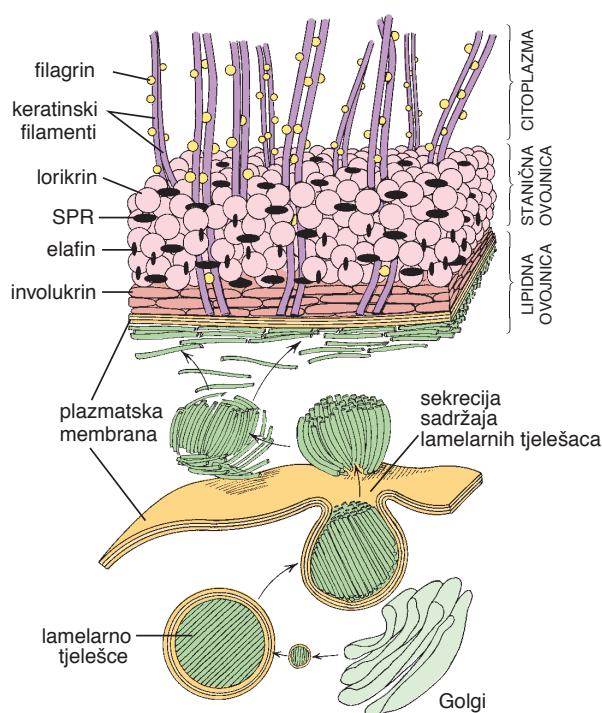
Oštećena kožna barijera olakšava apsorpciju potencijalno opasnih kemijskih tvari iz okoliša, koje mogu štetno djelovati na kožu i uzrokovati različite poremećaje, poput kontaktnog dermatitisa, te njihovim ulaskom u krvotok, sistemsku toksičnost. Također, oštećena epidermalna barijera dovest će do pojačanog transepidermalnoga gubitka vode (*trans epidermal water loss*; TEWL), a istraživanja su pokazala da čak i mali epidermalni gubitci mogu u novorođene djece povećati rizik od razvoja atopijskog dermatitisa [23].



Slika 5. | **Shematski prikaz funkcija epidermalne barijere.** Prilagođeno prema [24]

STRUKTURNE KOMPONENTE EPIDERMALNE BARIJERE

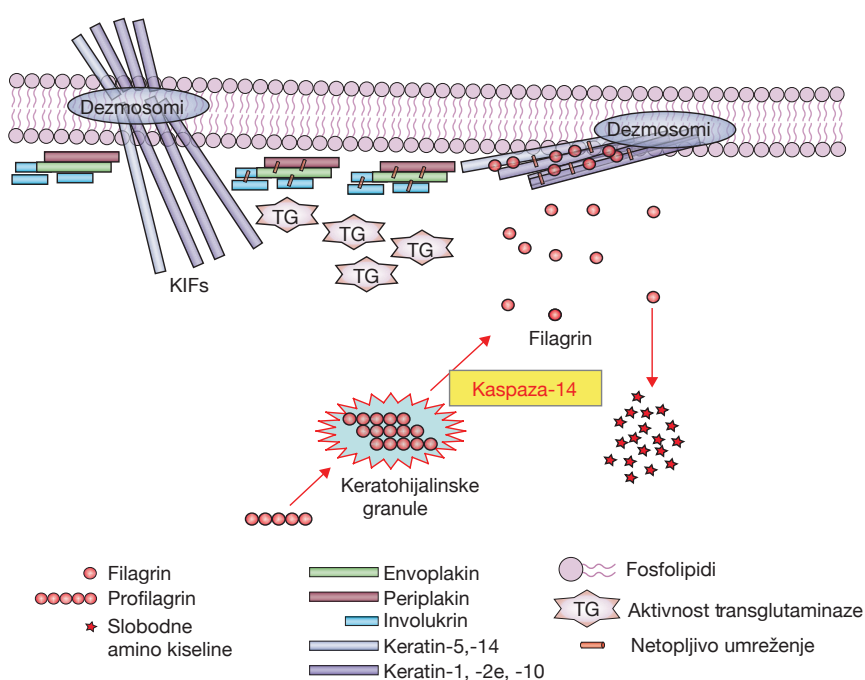
Epidermalna barijera nastaje u procesu koji se naziva oroženje ili keratinizacija [25]. Pri keratinizaciji se tijekom određenog vremenskog perioda matični keratinociti u temeljnom sloju mitotički dijele te po jedna od svake podijeljene matične stanice prolifirira kroz trnasti (*Stratum spinosum*) i zrnati (*Stratum granulosum*) sloj do konačnog, rožnatog sloja epidermisa. Epidermis kože na područjima koja su izložena trenju i kod deblje kože sadrži i svijetli sloj (*Stratum lucidum*). Keratinizacija, obnavljanje epidermisa, događa se ciklički, u prosjeku svakih 28 dana, na cijeloj površini kože. Korneociti se s površine kože ljušte, deskvamiraju, čime se održava stalna debljina epidermisa. Korneociti su mrtve stanice ispunjene proteinima (keratin i filagrin) s čvrstom oroženom membranom, proteinskom ovojnicom. Korneociti su, u dubljim slojevima rožnatog sloja, međusobno povezani korneodezmosomima koji se, u najgornjim slojevima rožnatog sloja, razgrađuju i omogućuju ljuštenje korneocita s površine kože. Epidermis, kao i većina tkiva, sadrži do 70 % vode, dok rožnati sloj sadrži samo do 15 % vode. Keratinociti, tijekom keratinizacije, mijenjaju oblik od ovalnog u temeljnom i trnastom sloju preko nešto spljoštenog u zrnatom sloju do vretenastog i potpuno spljoštenog u rožnatom sloju gdje postaju korneociti [26, 27].



Slika 6. | **Shematski prikaz epidermalne barijere.** Heterogena smjesa glikosfingolipida, fosfolipida i ceramida čini lamele lamelarnih tjelešaca. Lamelarna tjelešca, proizvedena unutar Golgi aparata, izlučuju se egzocitozom u međustanične prostore između zrnatom sloja (SG) i rožnatog sloja (SC), gdje formiraju lipidnu ovojniju. Lamelarni raspored lipidnih molekula je prikazan u međustaničnom prostoru neposredno ispod zadebljane plazmatske membrane i tvori ovojniju oroženih keratinocita. Najgornji dio ovojnice korneocita sastoji se prvenstveno od lorikrinskih molekula (ružičaste kuglice) koje su umrežene malim proteinima bogatim prolinom (SPR) i elafinom. Sloj koji se nalazi uz citoplazmatsku površinu plazme membrane sastoji se od dva čvrsto pakirana proteina involukrina i cistatina. Keratinski filament (tonofilamenti) vezani s filagrinom usidreni su u ovojniju korneocita. Prilagođeno prema [28].

PROTEINI OROŽENE OVOJNICE

Orožena ovojnica korneocita građena je od vrlo umreženih proteina formiranih od posebnih proteinskih prekursora, sintetiziranih u zrnatom sloju epidermisa (Slike 6. i 7.). Uglavnom se građa temelji na tri proteina, **involutkrinu**, **lorikrinu** i **kornifinu**. Također, uz njih postoje i manje zastupljeni proteini umreženi u oroženu ovojnicu. To su proteini s određenim funkcijama, poput proteina koji vežu kalcij, proteina uključenih u antimikrobne i imunološke procese, proteina koji omogućuju funkcionalni integritet rožnatog sloja vežući se za lipide u izvanstaničnom prostoru i za korneodezmosome te inhibitori proteaza. Umrežavanje omogućuje enzim **transglutaminaza**, koji se histološki može detektirati u zrnatom sloju i u nižim segmentima rožnatog sloja (Slika 7.). Izopeptidna veza koja nastaje pomoću transglutaminaze ima ekstremnu kemijsku i enzimsku stabilnost što rožnatom sloju daje koheziju i otpornost [29, 30].

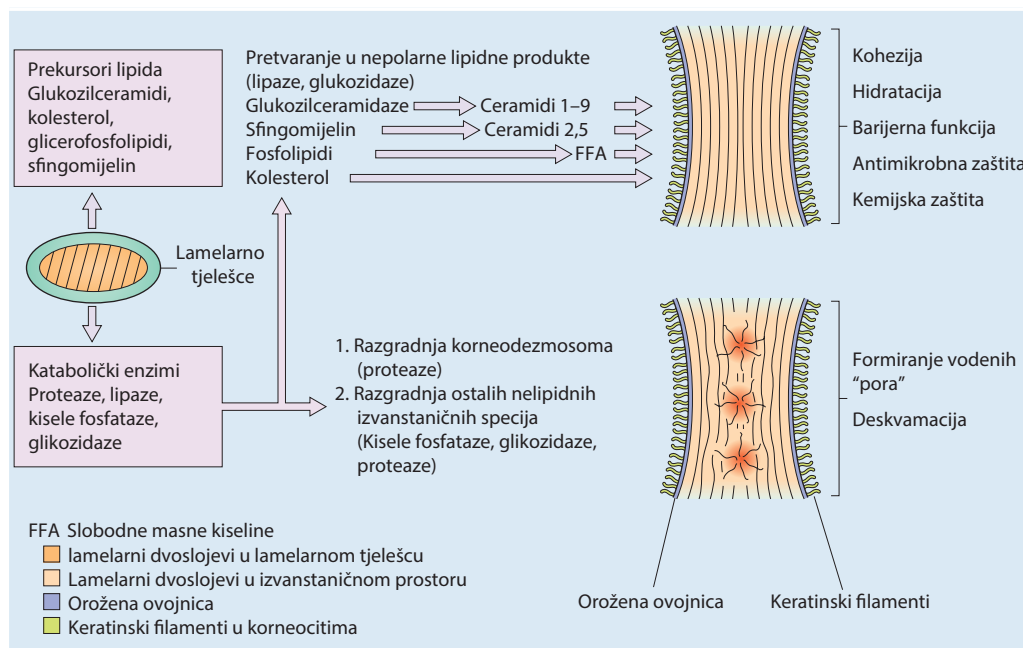


Slika 6. | **Uloga kaspaze-14 u formiranju orožene ovojnice korneocita.** Ovaj shematski prikaz pokazuje oblikovanje orožene ovojnice korneocita, uz ulogu kaspaze-14 (označena žutom bojom). Sazrijevanje orožene ovojnice uključuje sintezu strukturnih proteina orožene ovojnice. Transglutaminaze umrežavaju envoplakin i periplakin pod staničnu membranu, čime ih sidre u dezmosome. Profilagrin se nakuplja u keratohijalinskim granulama. Kaspaza-14 cijepa filagrin na manje jedinice koje se integriraju umrežavanjem u keratinske intermedijarne filamente (KIF) da bi stabilizirale i mijenjale oblik stanica. Tu reakciju također kataliziraju transglutaminaze. Filagrinski peptidi se dalje cijepaju u slobodne aminokiseline koje reguliraju osmolarnost i vlagu. Fizička svojstva orožene ovojnice ovise o prirodni supstrata podvrgnutih umrežavanju, kao i o taloženju lipida, koji se pojavljuje istodobno (ovdje nije prikazano). Kaspaza-14 je uključena u cijepanje profilagrina u filagranske jedinice za stabilizaciju KIF-a, čime se fino podešava ispravno sazrijevanje i funkcija orožene ovojnice. Prilagođeno prema [31, 32].

LAMELARNE GRANULE I MEĐUSTANIČNI LIPIDI

Lamelarne granule ili lamelarna tjelešca su mjehurići specijalizirani za prijenos lipida, formirani u suprabazalnim keratinocitima (Slika 6.). Predodređene su za prenošenje lipida u prostor između korneocita i formiranje međustaničnog lipidnog matriksa, esencijalne komponente epidermalne barijere.

Kada keratinociti sazriju do rožnatog sloja, specifični enzimi unutar lamelarnih granula stvaraju nepolarne lipide, kolesterol, slobodne masne kiseline i ceramide, iz njihovih polarnih prekursora, kolesterol-sulfata, fosfolipida i glukozil-ceramida (Slika 8.). Ti enzimi su lipaze, fosfolipaze, sfingomijelinaze, glukozil-ceramidaze i sterol-sulfataze. Ovojnica lamelarne granule stapa se sa staničnom membranom te se lipidi izlučuju u međustanični prostor stvarajući kontinuirane lipidne dvoslojeve u rožnatom sloju epidermisa [33].



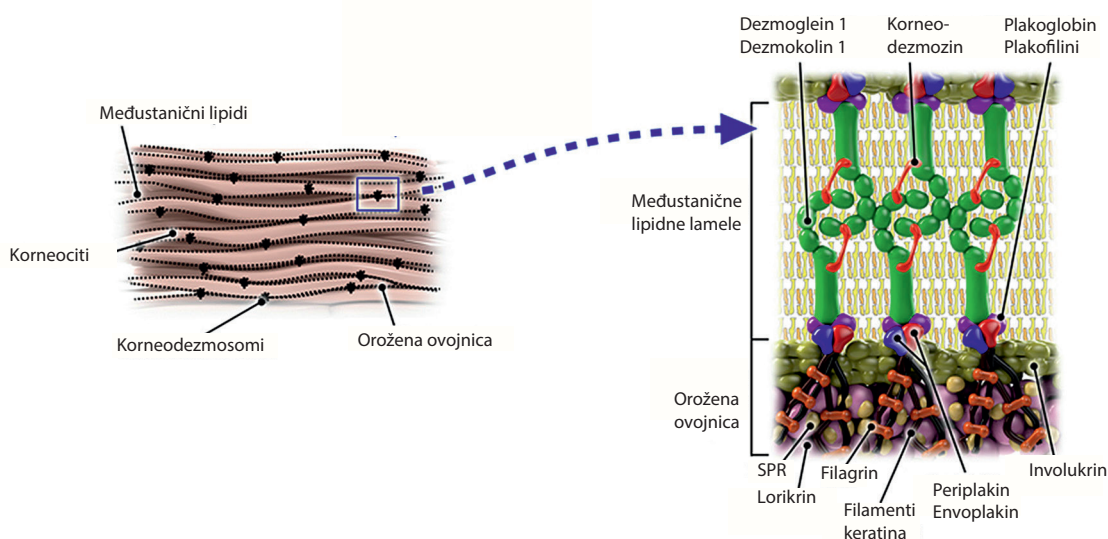
Slika 8. | **Lučenje lamelarnih tjelešaca isporučuje lipidne prekursora i hidrolitičke enzime u izvanstanični prostor.** Te organele oslobađaju i antimikrobne peptide, uključujući humani P-defenzin 2 i LL-37 (humani katelicidin). Zbog toga je antimikrobna barijera blisko povezana s barijerom propusnosti. U atopijskom dermatitisu, na primjer, oštećene su obje barijere što djelomično objašnjava predispoziciju za kolonizaciju sa *Staphylococcus aureusom*. Prilagođeno prema [18].

LIPIDNO-PROTEINSKE VEZE OVOJNICE KORNEOCITA

Lamelarne granule obogaćene su posebnim lipidima, svojstvenim oroženom epitelu ljudskog epidermisa, ceramidima (CER). U ljudskom SC [34] identificirano je najmanje devet različitih klasa CER. Oni se mogu podijeliti u tri skupine temeljem prirode njihove baze [sfingozin (S), fitosfingozin (P) i 6-hidroksisfingozin (H)]. Kroz amidno vezivanje, dugolančane nehidroksi (N) ili α -hidroksi (A) masne kiseline s različitim duljinama acilnog lanca su kemijski povezane s bazama sfingozina. Acilceramidi CER [EOS], CER [EOP] i CER [EOH] imaju jedinstvenu strukturu jer sadrže linolensku kiselinu vezanu za ω -hidroksi masnu kiselinu (EO) s duljinom lanca od 30 do 32 atoma ugljika [35]. Trenutno, funkcija svake ceramidne klase nije poznata, međutim, pokazano je da su acilceramidi CER [EOS], CER [EOP] i CER [EOH] vrlo značajni za funkciju epidermalne barijere zbog svojih izrazito dugih masnih kiselina [36]. Ti ceramidi povezuju se s aminogrupama proteina orožene ovojnice, prvenstveno s glutaminskim ostacima involucrina, i tako čine lipidnu ovojnicu korneocita [37]. Ostali ceramidi i slobodne masne kiseline mogu također stvarati lipidno-proteinske mreže, stvarajući tako skele za korneocite u lipidnoj membrani rožnatog sloja [38].

DEZMOSOMI I KORNEODEZMOSOMI

Dezmosomi (lat. *macula adherens*) su stanične strukture koje međusobno povezuju keratinocite. Oni smanjuju međustaničnu napetost i prisutni su u svim vijabilnim slojevima epidermisa. Dezmosomi povezuju glikoproteine stanične membrane s citoplazmatskim keratinskim intermedijarnim vlaknima preko međustaničnih proteoglikana. Neki od proteina karakteristični za dezmosome su kadherini, proteini koji vežu kalcij, dezmogelini i dezmokolini. Umreživanje s ostalim proteinima kao što su envoplakini i periplakini dodatno stabilizira dezmosome. Korneodezmosomi su ostatci dezmosomskih struktura koji omogućuju koheziju i povezivanje korneocita u rožnatom sloju epidermisa. Korneodezmosome razgrađuju proteaze, glikozidaze te najvećim dijelom serinske proteaze u procesu zvanom deskvamacija [39]. Oni se sastoje od obitelji kadherina izvanstaničnih transmembranskih glikoproteina, desmogleina (DSG) i dezmokolina. Unutar korneocita, DSG i dezmokolin povezani su keratinskim filamentima putem proteina korneodezmosomskog plaka, uključujući plakoglobin, dezmoaplakin i plakofilin. DSG i dezmokolin prolaze kroz ovojnica korneocita i lipidne lamele između korneocita i vežu se za iste proteine u susjednim stanicama [40]. Glavnu razliku između dezmosoma i korneodezmosoma čini **korneodezmozin** koji se ugrađuje u dezmosome na granici između zrnatog i rožnatog sloja epidermisa.



Slika 9. | **Struktura orožene ovojnice i korneodezmosoma.** Prilagođeno prema [41].

ČVRSTE VEZE (TIGHT JUNCTIONS) I EPIDERMALNA BARIJERA

Čvrste stanične veze (*tight junctions*, TJ) su veze između epitelnih ili endotelnih stanica. Čine ih transmembranski proteini i aktinski filament. Najvažnija funkcija tih veza je učvršćivanje paracelularnog prostora kako bi se ograničilo unošenje molekula u stanice, no također, one su uključene u staničnu proliferaciju, polarnost i prijenos signala između stanica [42].

U zdravom epidermisu TJ su lokalizirane u zrnatom sloju, no pokazalo se da su samo neki od proteina staničnih veza ograničeni na zrnati stanični sloj dok su ostali prisutni i u višim slojevima epidermisa. TJ su

važne za funkciju epidermalne barijere jer ograničavaju resorpciju tvari u kožu, reguliraju transport iona i proteina te penetraciju dendrita Langerhansovih stanica te tako dopunjavaju mehaničku barijeru rožnatog sloja [42]. Čvrstoća, odnosno sama struktura TJ, ovisi o faktorima okoliša i fiziološkim faktorima [39]. Alternacije u proteinima koji čine TJ pronađene su u različitim kožnim bolestima, poput ihtioze, psorijaze i atopijskog dermatitisa [42].

KERATOHIJALINSKE GRANULE

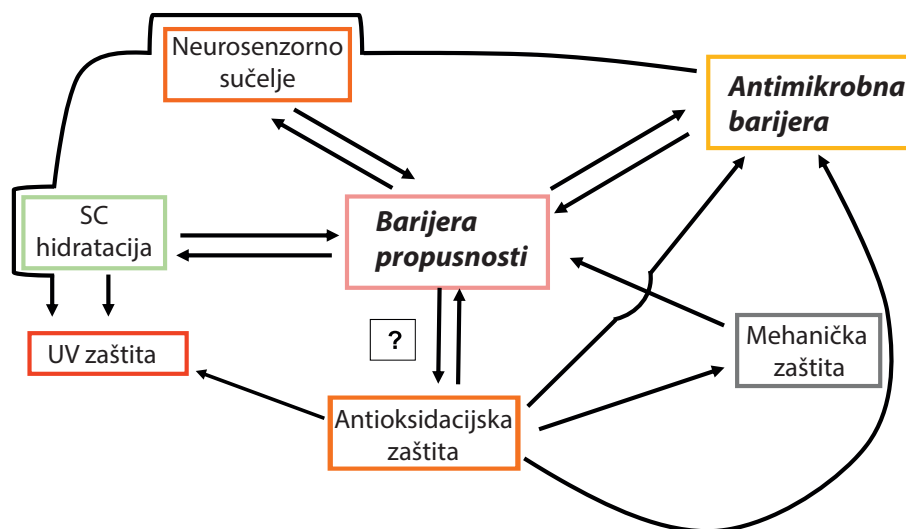
Keratohijalinske granule su nepravilno oblikovane organele koje nalazimo u zrnatom sloju epidermisa. Sadrže veliku količinu keratina povezanog s nizom drugih proteina, od kojih je najvažniji pro-filagrin. Molekula pro-filagrina se defosforilira pod utjecajem raznih fosfataza te postaje topljivija. Potom, uz djelovanje proteaza, podliježe višestupanjskom cijepanju do konačno 10-12 funkcionalnih monomera filagrina, „FILament AGgregating pRoteIN“ (svaka molekula filagrina građena je od 324 aminokiseline, s $M_r = 37$ kDa). Nastali filagrin tada agregira filamente keratina što rezultira kolapsom intracelularnih struktura/citoskeleta, pa keratinociti mijenjaju svoju morfologiju, postaju spljošteni korneociti. Osim s filamentima keratina filagrin se veže i s nekim drugim proteinima (npr. lorikrin, involukrin) putem enzima iz skupine transglutaminaza, posebice transglutaminaze-1, u izgradnji orožene ovojnice korneocita. Metaboliti filagrina su vrlo važni za održavanje vlažnosti kože, pH kao i za antimikrobna svojstva SC. Tijekom procesa terminalne diferencijacije keratinocita, dio filagrina se odvaja od filamenata keratina deimidacijom, što podrazumijeva posttranslacijsku konverziju argininskih u citrulinske rezidue. Razgradnjom tog dijela filagrina nastaje smjesa raznih higroskopskih aminokiselina (alanin, histidin, glutamin i dr.) i njihovih derivata kao što su trans-urokanska kiselina (engl. *urocanic acid*, UCA) i pirolidon-karboksilna kiselina (engl. *pyrrolidone carboxylic acid*, PCA). Ti su metaboliti filagrina, uz laktat, natrij, kalij, magnezij, fosfate, kalcij, citrat i hijaluronsku kiselinu, glavni sastojci tzv. prirodnog faktora vlažnosti (engl. *Natural Moisturising Factor*, NMF). Budući da je filagrin neophodan čimbenik epidermalne barijere, deficit ovog proteina je etiološki čimbenik u raznim bolestima kože [10, 43, 44].

Tablica 1. | Popis različitih funkcija epidermisa

Funkcija	Lokalizacija/uključene komponente
Voda i elektroliti/barijera propusnosti	SC/proteini korneocita i izvanstanični lipidi
Mehanička barijera	SC/korneociti, orožena ovojnica
Mikrobiološka barijera/imunološka funkcija	SC/lipidne komponente, vijabilni epidermis
Hidratacija/vlažnost	SC/NMF
Zaštita od toksina iz okoliša	SC/korneociti, orožena ovojnica
Deskvamacija	SC/epidermis, proteaze i glikozidaze
UV barijera	SC/melanin/epidermis
Oksidacijski stres	SC/, epidermis/antioksidansi

FUNKCIJE EPIDERMALNE BARIJERE

Većina funkcija epidermisa može se smatrati zaštitnim, odnosno obrambenim funkcijama (Tablica 1.) i većinom su smještene u rožnatom sloju. Opsežna istraživanja, koja su uglavnom proveli Peter Elias i njegovi suradnici, razjasnila su strukturu, svojstva i regulaciju kožne barijere integriranim mehanizmima (Slika 10.) [45-47]. Poremećaj barijere aktivira kaskadu biokemijskih procesa za njezinu brzu obnovu. Ti procesi uključuju povećanu proliferaciju i diferencijaciju keratinocita, povećanu produkciju korneocita i proizvodnju, preradu i izlučivanje lipida.



Slika 10. | Zaštitne (obrambene) funkcije epidermalne barijere su povezane, koregulirane i međusobno ovisne [48].

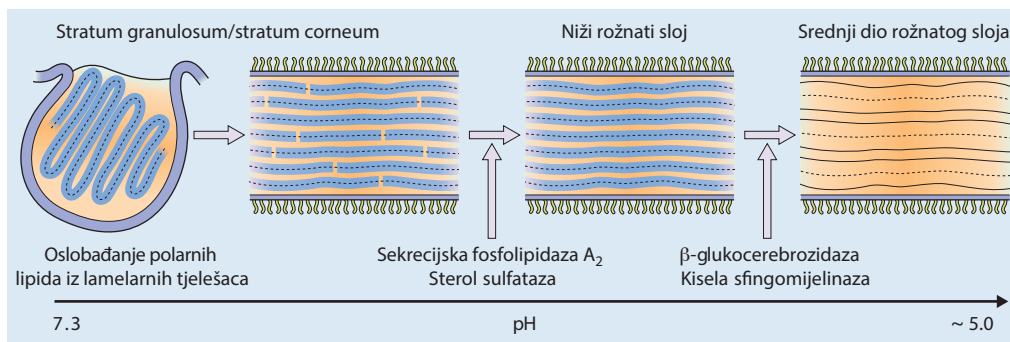
ZAŠTITA OD ISPARAVANJA VODE I ELEKTROLITA

Dakle, propusnost/permeabilnost je jedna od najviše ispitivanih i najvažnijih funkcija epidermalne barijere. Rožnati sloj ograničava gubitak vode i elektrolita kroz kožu, što predstavlja životno važnu funkciju kože. Lipidi, posebno ceramidi, kolesterol i slobodne masne kiseline, formiraju lamelarnu membranu (Slika 11.) u izvanstaničnim prostorima rožnatog sloja, koja je glavni faktor koji ograničava gubitak vode i elektrolita. Korneociti su ugrađeni u taj lipidni matriks, a njihova orožena ovojnica je, zbog svoje strukture, potpora organizaciji lamelarne membrane [45].

Barijeru propusnosti zajedno čine (i) apsolutne količine, (ii) hidrofobna narav, (iii) raspodjela lipida i (iv) supramolekulska organizacija njezinih sastavnih lipida u niz lamelarnih dvoslojeva [45, 46].

Prvi korak u reakciji popravka nakon poremećaja barijere je brzo izlučivanje (u roku od nekoliko minuta) sadržaja lamelarnih tjelešaca iz stanica vanjskog zrnatog sloja (SG). Usto se, nakon 30 – 60 min, počinju pojavljivati i nova lamelarna tjelešca u stanicama SG. U vremenskom razdoblju između 30 min i 6 h se, zbog ubrzane sekrecije i organelogeneze, količina izlučenog sadržaja lamelarnih tjelešaca povećava i na

sučelju zrnatog i rožnatog sloja. Za još oko 2 h počinju se pojavljivati novi lipidni lamelarni dvoslojevi u donjem dijelu SC [45].



Slika 11. | **Stvaranje lamelarnih membrana ovisi o pH.** Postupak počinje na sučelju zrnatog i rožnatog sloja epidermisa. Prilagođeno prema [18].

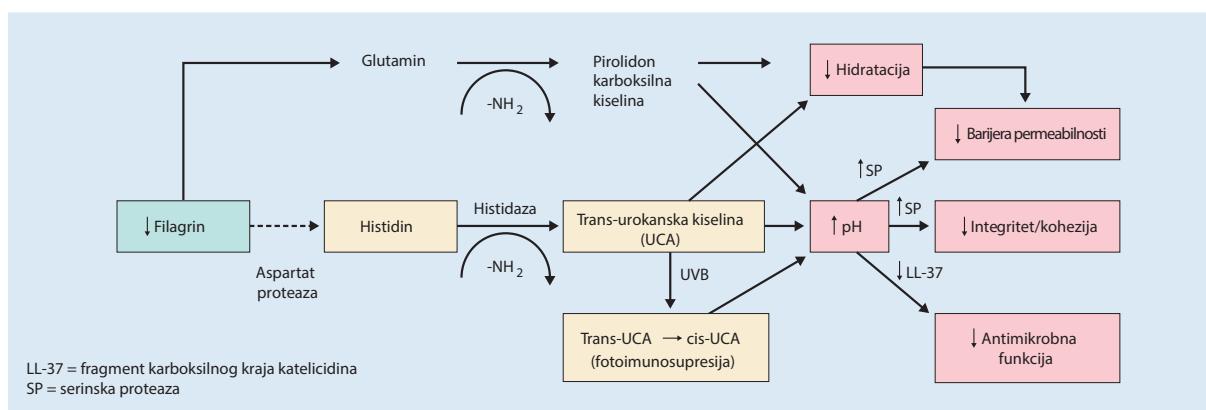
MEHANIČKA ZAŠTITA

Rožnati sloj, odnosno korneociti, njihova orožena ovojnica i korneodezmosomi, osigurava mehaničku čvrstoću i rigidnost epidermisa. Za formiranje korneocita odgovoran je fino regulirani proces diferencijacije. Na kraju tog procesa formiraju se specifični proteini koji strukturno mijenjaju keratinocite u korneocite. Keratini poput K1 i K10, kao rani markeri krajnje diferencijacije, izraženi su već u trnatom sloju (SS). Kasni proteinski markeri diferencijacije, uključujući involucrin, lorikrin i filagrin, pojavljuju se u zrnatom sloju. Potpuna razgradnja unutarstaničnih organela, kao što su jezgra i mitohondriji i formiranje orožene ovojnice korneocita, predstavljaju završetak procesa diferencijacije. Enzim transglutaminaza-1, specifična za keratinocite, katalizira reakciju umrežavanja keratina i drugih strukturnih proteina za formiranje kemijski i mehanički otporne rožnate strukture korneocita [49].

ANTIMIKROBNA BARIJERA I IMUNOLOŠKA ZAŠTITA

Epidermalna barijera fizička je prepreka patogenim organizmima koji pokušavaju penetrirati kroz kožu iz vanjskog okruženja, dok sekrecija sebuma i znoja te njihov kiseli pH daju koži antimikrobno svojstvo. Mikroflora, koja normalno naseljava ljudsku kožu, pridonosi antimikrobnoj zaštiti tako što se natječe s patogenim organizmima za nutrijente, izlučuje antibiotike koji ubijaju patogene organizme ili inhibiraju njihov razvoj te modulira imunološki odgovor. Deskvamacija, ljuštenje korneocita s površine epidermisa, također predstavlja jedan od mehanizama koji sprječava kolonizaciju patogena. Urođena imunološka funkcija keratinocita i drugih imunskih stanica epidermisa kao što su Langerhansove stanice i makrofagi pridonose imunološkoj obrani kože. Epidermis generira spektar antimikrobnih lipida, peptida, nukleinskih kiselina, proteaza i kemijskih signala koji zajedno čine antimikrobnu i imunološku barijeru. Antimikrobne peptide (AMP) čine vrlo očuvani mali kationski proteini bogati cisteinom koji su u velikim količinama eksprimirani u koži [38]. Biokemijski putovi koji stvaraju i reguliraju antimikrobnu barijeru kože usko su vezani za puteve koji moduliraju funkciju barijere propusnosti. Ekspresija endogenih AMP-a

podudara se s prisutnošću brojnih epidermalnih strukturnih komponenti koje mogu postati dio barijere propusnosti. Lamelarna tjelešca, uz ostalo, sadrže proteaze i antiproteaze koje upravljaju razgradnjom korneodezmosoma, korneodezmozolizom, omogućujući ljuštenje korneocita s površine kože. Te organele oslobađaju i antimikrobne peptide, uključujući humani β -defenzin 2 i LL-37 (fragment karboksilnoga kraja humanoga katelicidina) [24]. Izravno antimikrobno djelovanje nije jedini, a možda ni primarni zadatak AMP-a sisavaca. To sugerira činjenica da AMP gube svoja antibakterijska svojstva u tkivu i serumu. Umjesto toga, čini se da igraju važne imunomodulacijske uloge u složenoj mreži interakcija između prirodne i stečene imunosti [50]. Naslijeđene abnormalnosti ekspresije serinske proteaze (SP)/antiproteaze i proizvodnje filagrina opažene su u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Učinak smanjene proizvodnje filagrina na različite funkcije SC prikazan je na Slici 12. [24].

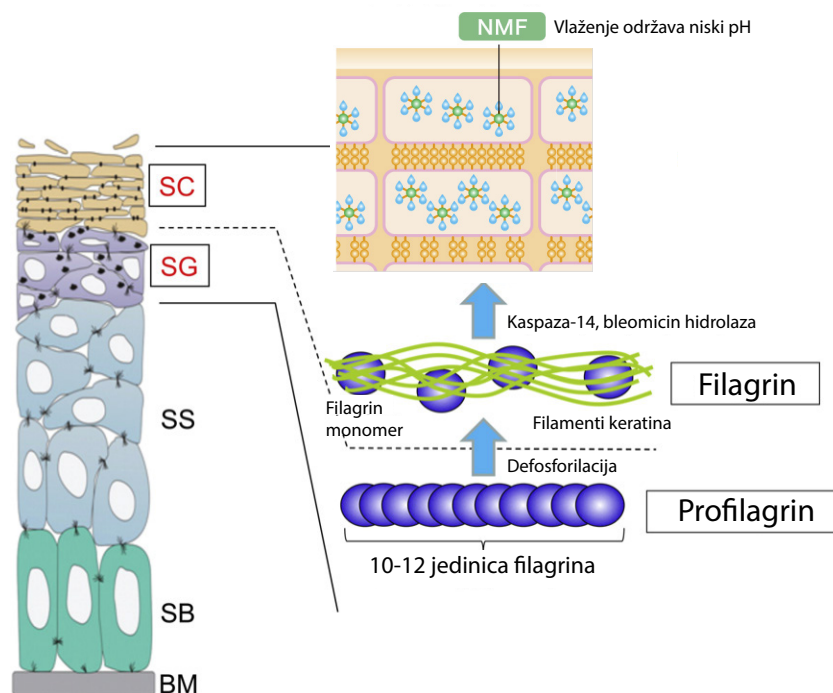


Slika 12. | Učinak smanjene produkcije filagrina na funkcije rožnatog sloja (SC). Prilagođeno prema [18].

PRIRODNI FAKTOR VLAŽNOSTI (NMF)

Prirodni faktor vlažnosti (NMF) čini 20 – 30 % suhe tvari korneocita, a uloga mu je upijati i zadržavati vodu u rožnatom sloju. Važan je čimbenik i za hidrataciju i za barijerna svojstva SC. Nedostatak NMF-a uzrokuje poremećaj barijere, a posljedice su suhoća i hrapavost kože. Brojni sastojci NMF-a nastaju hidrolizom filagrina. Hidroliza filagrina ovisi o razini hidratacije rožnatog sloja. Nedavno je pokazano da je ključni enzim za proizvodnju NMF-a bleomicin hidrolaza (BH) [51, 52]. Razina enzima se smanjuje uslijed različitih čimbenika kao što je npr. starenje, međutim pokazano je da je u osoba sa suhom kožom, osjetljivom kožom i kožnim bolestima poput atopijskog dermatitisa razina enzima BH značajno niža od one u osoba zdrave kože [52]. Niska razina enzima BH onemogućuje stvaranje NMF-a iz filagrina te slabljenje funkcije epidermalne barijere. Histidin, koji čini približno 10 % aminokiselina filagrina, supstrat je za histidazu, koja generira trans-urokamsku kiselinu, glavni epidermalni kromofor koji apsorbira UVB te također pridonosi kiselom omotaču kože (Slika 13.). Aminokiselina glutamin, koja je također obilno zastupljena u filagrinu, dalje se pretvara u pirolidon-5-karboksilnu kiselinu (PCA), glavnu komponentu NMF-a [53]. Uz razgradne produkte filagrina, glicerol je važan humektans i sastojak NMF-a, koji nastaje u epidermisu hidrolizom triglicerida pomoću lipaza, ali također dopire u epidermis i putem dermalne

cirkulacije preko specifičnih akvaporinskih kanalića. Ostale sastavnice prirodnog faktora ovlaživanja uključuju ureu te Na i K laktate. Sastojci NMF-a su topljivi u vodi, pa je, između ostalih, uloga lipidne ovojnice korneocita spriječiti njihovo ispiranje [38].

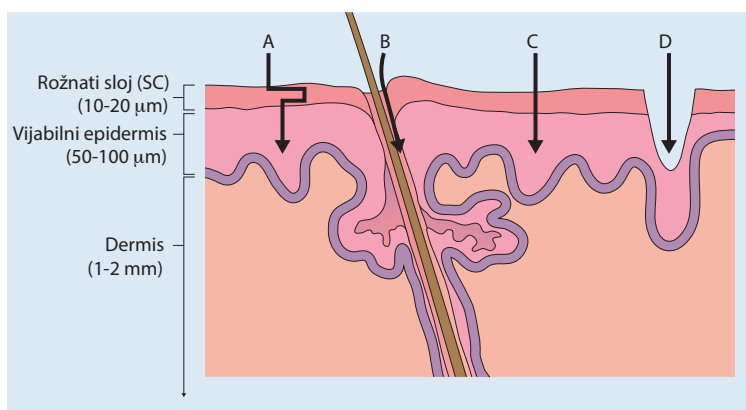


Slika 13. | **Shematski prikaz nastajanja NMF-a iz filagrina.** Monomeri FLG razgrađuju se pomoću enzima bleomicin hidrolaze u produkte koji čine prirodni faktor vlaženja, važan za održavanje hidratacije kože i niskog pH. Prilagođeno prema [51].

ZAŠTITA OD TOKSINA I PENETRACIJE LOKALNIH TVARI

Epidermalna barijera zdrave kože, prvenstveno elastična i umrežena proteinska ovojnica korneocita te međustanični lipidni dvoslojevi, vrlo uspješno štiti od ulaska toksičnih i drugih tvari koje dopiru u kontakt s kožom, pa i lijekova.

Kako unijeti djelatne tvari u i kroz kožu i pritom ne oštetiti homeostazu epidermalne barijere je područje istraživanja koje još uvijek zaokuplja farmaceutsku i kozmetičku industriju te sve istraživače koji djeluju u tom području. Osim kroz lipidne domene rožnatog sloja, paracelularno, i kroz korneocite, transcelularno, tvari primijenjene na kožu mogu se resorbirati i kroz folikul dlake (Slika 14.). To u svakom slučaju ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima tvari: molekularnoj masi, topljivosti, polarnosti, konformaciji i dr. Različite kemijske tvari pronalaze različite putove penetracije kroz kožu [24, 38, 54].



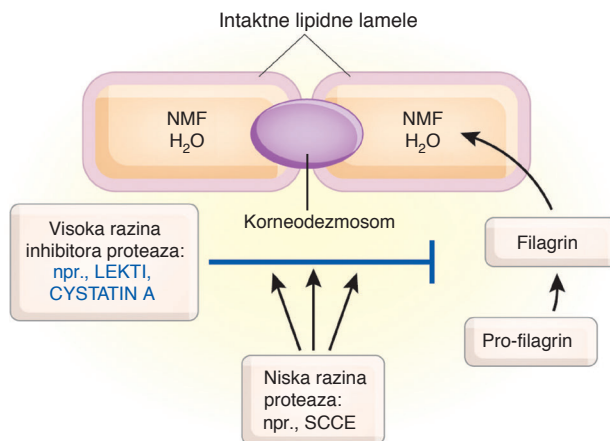
Slika 14. | **Penetracija tvari kroz kožu – putovi u kožu za transdermalnu dostavu lijeka.** **A** – Transdermalni transport krivudavim putem, uglavnom kroz međustanične lipide. Ovaj se put koristi za apsorpciju lijeka zajedno s kemijskim, biokemijskim i nekim fizičkim pospješivačima. **B** – Transport kroz folikule dlaka i kanaliće žlijezda znojnica može se pospješiti ionoforezom i određenim formulacijama. **C** – Transport izravno preko rožnatog sloja omogućen je elektroporacijom. **D** – Odstranjivanje, ablacija, abrazija i mikroiglice uklanjaju rožnati sloj da nastanu mikronski (ili veći) putovi za penetraciju [18].

DESKVAMACIJA I ULOGA PROTEOLITIČKIH ENZIMA

Deskvamacija je proces kojim se korneociti ljušte s površine rožnatog sloja i nužna je kako bi se održala homeostaza epidermisa. Korneocite koji se odljušte kontinuirano zamjenjuju oni ispod njih koji prolaze završni stupanj diferencijacije. Postoji fina ravnoteža između proliferacije stanica temeljnog sloja i deskvamacije korneocita koja održava konstantnu debljinu epidermisa. Deskvamacija također utječe na finu ravnotežu između adekvatnog narušavanja barijere da bi se omogućilo stalno obnavljanje epidermalnih stanica i same barijere. Adheziju korneocita kontroliraju međustanični lipidi i korneodezmosomi (Slika 15.). Ključne proteaze koje sudjeluju u deskvamaciji su peptidaze povezane s ljudskim kalikreinom (KLK), uključujući SC kimotripsinski enzim (SCCE, KLK7) i SC tripsinski enzim (SCTE, KLK5). One su članovi obitelji serinskih proteaza, s optimalnom aktivnošću pri blago alkalnom pH, izraženom u keratinocitima zrnatog sloja i u izvanstaničnom prostoru SC. Ostali enzimi uključeni u razgradnju adhezijskih proteina korneodezmosoma su cisteinske proteaze, katepsin L2 (SC tiolna proteaza) i SC enzim sličan katepsinu-L te aspartat proteazu i katepsin D, svi s optimalnom aktivnošću pri kiselom pH. Aktivnost gore navedenih proteaza, a time i brzine deskvamacije, strogo je regulirana koktelom inhibitora proteaza. Tako aktivnost KLK7 inhibira serinska leukoproteaza i elafin. Epidermis također eksprimira inhibitore cistatinske proteaze, A i M/E, koji su specifični za cisteinske proteaze. Cistatin A se izlučuje i u znoju i tvori sloj na površini kože koji štiti kožu od egzogenih proteaza [55, 56].

Za deskvamaciju je posebno važan limofepitelni inhibitor serinske proteaze Kazal-tipa 5 (LEKTI), koji kodira SPINK5 gen i čija aktivnost ovisi o pH. LEKTI se sastoji od 15 domena s potencijalom za inhibiciju serinskih proteinaza od kojih je za najmanje četiri potvrđeno djelovanje protiv članova KLK obitelji, uključujući KLK5, KLK7 i KLK14. LEKTI se eksprimira u zrnatom sloju epidermisa i oslobađa na sučelju zrnatog i rožnatog sloja iz lamelarnih tjelešaca. Tu, gdje je pH blizu neutralnog, LEKTI je snažan inhibitor

KLK5 i KLK7. Kako pH postaje kiseliji, inhibirajući potencijal LEKTI-ja se smanjuje. U površinskim slojevima SC, inhibicijska aktivnost LEKTI-ja dovoljno je smanjena za normalnu deskvamaciju [48].



Slika 15. | **Korneociti se drže zajedno pomoću korneodezmosoma čiji integritet ovisi o koktelu proteaza i inhibitora proteaza.** Ravnoteža između ekspresije i aktivnosti proteaza, kao što je KLK7 (SCCE), i inhibitora proteaza, kao što su LEKTI i cistatin A, određuju brzinu deskvamacije (ljuštenja korneocita) i time debljinu barijere. U normalnim uvjetima, barijera se razgrađuje samo u gornjim slojevima SC. Prilagođeno prema [40].

MELANIN I UV BARIJERA

Iako se ne smatra funkcionalnom komponentom epidermalne barijere, uloga melanina u zaštiti od ultraljubičastog zračenja je neupitna. Melanociti su specifične dendritične stanice smještene u temeljnom sloju epidermisa. Melanin koji se stvara u melanocitima u obliku melaninskih granula prenosi se do keratinocita temeljnog i trnastog sloja gdje se nakuplja iznad jezgre stanica. Prema sastavu i boji postoje dvije vrste melanina. Tamniji, eumelanin, pruža bolju UV zaštitu od svjetlijeg, feomelanina, bogatog sumporom. Keratinociti nose melanin kroz zrnati do rožnatog sloja epidermisa. Melaninska „prašina“, koju nalazimo u rožnatom sloju, strukturno je različita od organiziranih melaninskih granula dubljih slojeva epidermisa. Sadržaj i struktura melanocita također se mijenjaju u ovisnosti o izlaganju suncu i tipu kože pojedinca [38].

ANTIOKSIDACIJSKA ZAŠTITA

Rožnati sloj epidermisa prvi je na udaru UV zračenja i ostalih atmosferskih oksidanasa, kao što su zagađivači okoliša i duhanski dim. Oštećenjem ozonskog omotača sve više štetnog Sunčeva zračenja dopire do Zemlje, a ta visoka UV radijacija penetrira duboko do papilarnog dermisa. Dolazi do oksidacijskog oštećenja DNA fibroblasta i time posljedično keratinocita [38].

REGULATORNI MEHANIZMI EPIDERMALNE BARIJERE

Epidermalna barijera konstantno je izložena fiziološkim i faktorima okoliša. Njezina funkcija mora biti potpuna i stoga joj je ravnoteža regulirana s nekoliko bitnih mehanizama koji su opisani ranije, deskvamacija, diferencijacija i maturacija keratinocita, sinteza lipida, hormoni, pH i kalcij [4, 38, 57].

Pri deskvamaciji, aktivaciju proteaza rožnatog sloja kontrolira epidermalna barijera, a lipidi i lipidni prekursori kao što su kolesterol sulfat također reguliraju deskvamaciju kontroliranjem aktivnosti proteaza.

Terminalnu diferencijaciju keratinocita u zrele korneocite kontrolira koncentracija kalcija, hormonski faktori i deskvamacija. Visoka koncentracija Ca u vijabilnim slojevima epidermisa stimulira sintezu specifičnih proteina i aktivira enzime koji induciraju sazrijevanje korneocita. Maturacija korneocita pod utjecajem je velikog broja hormona i citokina, koji tako ujedno reguliraju i izradnju epidermalne barijere.

Epidermis je mjesto gdje je sinteza lipida veoma aktivna u bazalnim uvjetima, a posebno u uvjetima kada je epidermalna barijera oštećena. Epidermis sintetizira ceramide, kolesterol i slobodne masne kiseline (glavne komponente fosfolipida i ceramida). Te tri vrste lipida su potrebne u ekvimolarnom odnosu za pravilno funkcioniranje epidermalne barijere, a svi koraci u proizvodnji i izlučivanju lipida su pod kontrolom epidermalne barijere.

Na ravnotežu neprekidnih procesa u epidermisu značajno utječu faktori okoliša, posebno relativna vlažnost zraka. Fiziološki faktori također imaju utjecaj na funkciju barijere. Akutni i kronični stres povećava razinu kortikosteroida, što uzrokuje poremećaj homeostaze barijere. Također, stres je okidač za brojne bolesti kože, poput atopijskog dermatitisa ili psorijaze, odnosno može značajno pogoršati njihovo stanje. Cirkadijalni ritam također utječe na homeostazu kožne barijere. Pokazano je da je propusnost kože veća navečer nego ujutro.

Kiseli pH rožnatog sloja (4,5 – 5) održava stvaranje slobodnih masnih kiselina iz fosfolipida te urokanske kiseline iz filagrina/histidina. Važnu ulogu u održavanju kiselog pH ima i mliječna kiselina, komponenta NMF-a. Kiseli pH prikladan je za rast i održavanje normalne mikroflore kože, a ne pogoduje razvoju patogenih mikroorganizama i njihovoj invaziji kože. Kiseli pH je, također, optimalan za stvaranje lipida epidermalne barijere iz njihovih prekursora i za početak procesa deskvamacije.

U normalnom epidermisu postoji gradijent kalcija, s vršnom koncentracijom kalcija u zrnatom sloju te nižom koncentracijom u rožnatom sloju. Kalcij stimulira niz procesa uključujući stvaranje i sekreciju lamelarnih tjelešaca, diferencijaciju keratinocita, stvaranje proteina orožene ovojnice i njihovo umrežavanje transglutaminazama koje inducira [4, 38, 57].

METABOLIČKI MEHANIZMI KOJI ODRŽAVAJU EPIDERMALNU HOMEOSTAZU

Najraniji odgovor na akutnu perturbaciju barijere (stres) je neposredna sekrecija (u roku od 15 do 20 minuta) većine prethodno oblikovanog pula lamelarnih tjelešaca iz stanica vanjskog zrnatog sloja. Potom slijedi oroženje najudaljenijih stanica zrnatog sloja, odnosno slijedi fiziološka apoptoza (Tablica 2.) [48, 58].

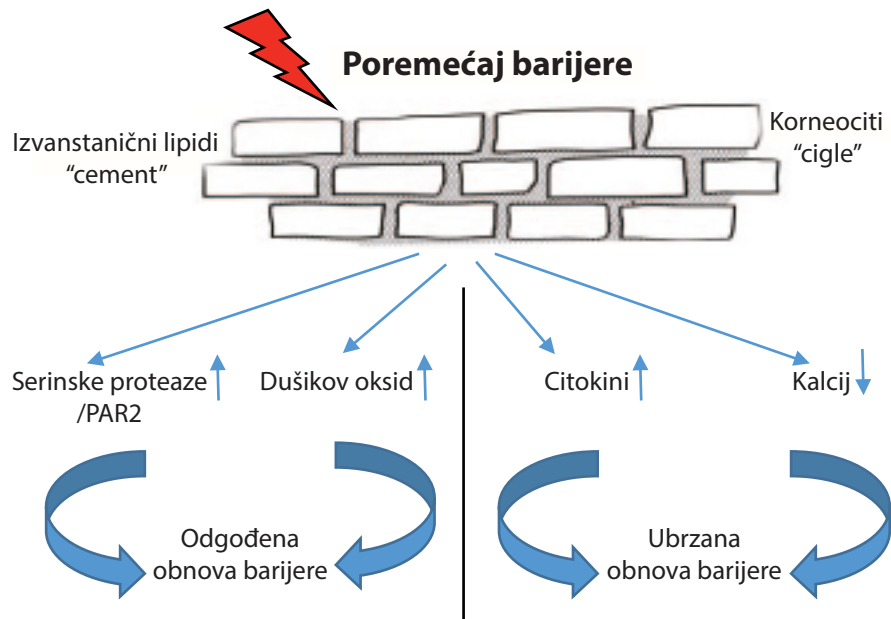
Tablica 2. | **Kronologija metaboličkog odgovora na akutni poremećaj barijere.**

Događaj	Izlučivanje prethodno oblikovanog pula lamelarnih tjelešaca	Terminalna diferencijacija (fiziološka apoptoza)	↑ Sinteza lipida + sekrecija	↑ Prerada lipida	↑ Sinteza DNA
Poznati signali	↓ Ca ²⁺	KLK → PAR2	SREBPs; ↑ IL-1α; ↓ Ca ²⁺	?	AR, NGF, IL-1α
Utjecaj okluzije	Blokira	Blokira	Blokira i sintezu i transport lipida	Blokira	Blokira sintezu DNA; blokira proizvodnju AR, NGF, VEGF (ali ne citokina)

AR = amfiregulin; IL = interleukin; KLK = kalikrein; NGF = faktor rasta neurona; PAR2 = receptor aktiviran proteazama; SREBPs = proteini koji vežu regulacijski element sterola; VEGF = faktor rasta vaskularnog endotela.

Kad se ponovo uspostavi funkcionalna barijera zaustavljaju se gotovo svi metabolički događaji opisani u Tablici 2. osim povećane proizvodnje citokina. To je povezano izvođenjem tzv. kutanog stresnog testa pri kojem je korištena folija za prekrivanje mjesta ozljede kože (strip-test) i stvaranje okluzije [48]. Dakle, okluzija, odnosno reepitelizacija uslijed metaboličkih odgovora signalizira obnovu barijere. Testiranje na stres dovelo je do razvoja novih generacija lijekova za „popravljanje barijere“, kao i novih metabolički utemeljenih lijekova [48].

Još uvijek je samo djelomično razumljivo kako perturbacije vanjske površine kože signaliziraju temeljnim nuklearnim slojevima da pokrenu metaboličke odgovore za obnovu homeostaze barijere propusnosti. Do danas je identificirano nekoliko izvanstaničnih signalnih mehanizama za koje se zna da stimuliraju široki niz metaboličkih odgovora u nižim slojevima epidermisa (Slika 16.) [57]. Neki unutarstanični signalni mehanizmi koji također reguliraju metaboličke odgovore za obnovu barijere su liporeceptori – podskup nuklearnih hormonskih receptora (receptor aktiviran peroksisomskim proliferatorom – PPAR), koji reguliraju transkripciju nekoliko gena koji su kritični za epidermalnu diferencijaciju i proizvodnju lipida. Aktivatori tih receptora su endogeni lipidi, lipidni intermedijeri ili metaboliti kao što su određene slobodne masne kiseline, leukotrijeni, prostaglandini ili oksigenirani steroli. Nukleinski hormonski receptori za ligande kao što su hijaluronska kiselina (HA), NO, tiroidni hormoni, retinoična kiselina i vitamin D također su uključeni u održavanje homeostaze epidermalne barijere [38, 48, 58].



Slika 16. | **Regulacija popravka epidermalne barijere.** Poremećaj barijere potiče nekoliko signala koji mogu ubrzati ili odgoditi obnovu barijere. Prilagođeno prema [57].

POVEZANOST AKNI I ALTERNACIJA EPIDERMALNE BARIJERE

Tijekom vremena, veća pozornost usmjerena je na uloge višestrukih funkcija epidermalne barijere u različitim dermatološkim poremećajima, posebno barijere propusnosti rožnatog sloja i antimikrobne barijere. Danas možemo reći da postoji dovoljno znanstvenih dokaza da je funkcija epidermalne barijere poremećena već pri subkliničkim stadijima akne te je još dodatno može poremetiti terapija.

Godine 1995. Yamamoto i suradnici [59] su pokazali povećani TEWL u pacijenata s blagim i umjerenim oblikom VA, što se smatra prvim dokazom promjene funkcije epidermalne barijere u ovoj dermatози. Ti autori su također izvijestili da je, s istovremenim značajnim povećanjem TEWL-a, SC pacijenata sadržavao znatno niži postotni omjer ukupnih ceramida i sfingozina u usporedbi sa SC zdrave kontrolne skupine. Zaključili su da su modifikacije u količini i sastavu lipida/sebuma odgovorne za disfunkciju epidermalne barijere u pacijenata s VA. Važnost sfingozina u patogenezi VA pokazale su kasnije *in vitro* studije koje su pokazale da fitosfingozin inhibira rast Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, uključujući *P. acnes*, a *in vivo* ispitivanja potvrdila su njegova antimikrobna svojstva. Randomizirana klinička ispitivanja u bolesnika s VA pokazala su da liječenje s kombinacijom benzoilperoksida s fitosfingozinom dodatno smanjuje broj komedona, papula i pustula u usporedbi s primjenom samog benzoilperoksida [60, 61]. Svakako, sadržaj i sastav lipida rožnatog sloja razlikuje se u bolesnika s VA od onog u zdravih osoba [62]. Istraživanje provedeno na 18 muškaraca starosti od 15 do 25 godina, od kojih je 9 bilo s aknama, pokazalo je da je količina sebuma 59 % viša, količina skvalena povećana približno dva puta, a količina slobodnih masnih kiselina smanjena u osoba s VA [63].

Disfunkcija epidermalne barijere može biti posljedica i upalnih procesa karakterističnih za formiranje lezija akni. Pokazano je da su proupalni mehanizmi prisutni na početku komedogeneze, dakle u ranoj fazi patogeneze akni [64]. I keratinociti i sebociti u ranoj fazi nastajanja akni eksprimiraju membranske receptore koji bi mogli započeti komedogenetski proces, ali i kaskadu upale. Selway i suradnici [65] otkrili su da su toll-like receptori 2 (TLR-2) visoko eksprimirani u bazalnim i infundibularnim keratinocitima i u žlijezdi lojnici. Zaključili su da otpuštanje IL- α iz infundibularnih keratinocita kao odgovor na aktivaciju TLR-2 posredovanu *P. acnes* predstavlja važan korak u kompleksnom tijeku nastajanja lezija akni. Također su zaključili da IL- α može doprinijeti stvaranju komedogenog citokinskog miljea, kao i promicanju eventualne hiperkornifikacije sebocita karakteristične za lezije akni.

Promjene u keratinizaciji stanica infundibularnog dijela stijenke folikula i kanalića žlijezde lojnice su integralna komponenta patogeneze akni koje se događaju već u subkliničkim stadijima, dakle, pri pojavi retencijskih lezija, komedona. Dva tipa lezija povezana su s aknama: retencijske lezije (komedoni ili mikrociste) i upalne lezije (papule, pustule, kvržice ili ciste). Pokazano je da je unutar retencijskih lezija akni povećana ekspresija filagrina u keratinocitima intermedijarnog sloja stijenke kanalića žlijezde lojnice i infundibuluma folikula [66], što ukazuje na preuranjeni kraj procesa keratinizacije u tim područjima. Na dva *in vitro* modela, kulturi keratinocita i eksplantatima ljudske kože, pokazano je da *P. acnes* potiču

ekspresiju integrina i filagrina u keratinocitima [67] što je uputilo na ulogu ove bakterije ne samo u razvoju upalnih nego i retencijskih lezija uslijed modulacije proliferacije i diferencijacije keratinocita [5, 8, 68].

Dakle, promjene unutar epidermalne barijere mogu sudjelovati u procesu nastajanja lezija akni ili pogoršati već formirane lezije. Koža s lezijama akni razlikuje se od zdrave kože po višem transepidermalnom gubitku vode i nižoj hidrataciji rožnatog sloja (smanjena provodljivost). Nadalje, ukupni ceramidi i slobodni sfingozin znatno su smanjeni kod VA. Hiperkeratoza i deficijencija intercelularnih lipida doprinose formiranju komedona. Također, upala unutar pilosebacealne jedinice može dovesti do rupture stijenke folikula i istjecanja sebuma, bakterija i debris stanica u dermis te nastajanja upalnih lezija akni, nodula [69].

Stupanj disfunkcije epidermalne barijere u korelaciji je sa stupnjem VA te novi koncept liječenja VA obuhvaća i obnavljanje i održavanje funkcije epidermalne barijere (*Barrier repair therapy*, BRT) [70]. Nekoliko kliničkih studija pokazalo je da terapija za obnavljanje funkcije barijere može smanjiti transepidermalni gubitak vode i reducirati vidljive promjene na koži uslijed lokalne ili sistemske terapije VA. Također, BRT može umanjiti kolonizaciju bakterije *S. aureus*. Smatra se da pacijenti koji boluju od VA trebaju od samog početka korištenja terapije za liječenje akni provoditi i liječenje koji se zasniva na obnavljanju funkcije epidermalne barijere. Idealna terapija obnavljanja kožne barijere trebala bi umanjiti transepidermalni gubitak vode, pružiti koži dio potrebnih lipida te doprinijeti jačanju funkcije kožne barijere [70]. Istraživanja su pokazala da je korištenje emolijentne kreme koja sadrži niacinamid, pantenol i tokoferol acetat 8 tjedana prije početka sistemske terapije akni isotretinoinom poboljšalo funkciju kožne barijere procijenjenu mjerenjem transepidermalnoga gubitka vode. Također, isti emolijens znatno je poboljšao razinu hidratacije kože [70-72].

TOPIKALNI PRIPRAVCI I PODLOGE

Zbog višestruke složenosti ove vrste ljekovitog oblika, nisu dostupne jedinstvene i sveobuhvatne preporuke ili smjernice za razvoj i upotrebu topikalnih dermatoloških pripravaka/podloga.

Podloga/vehikulum se može opisati kao (1) nosač lijeka sa specifičnim farmaceutskim/tehnološkim, biofarmaceutskim, kozmetičkim i upotrebim karakteristikama ili (2) sredstvo za isporuku inherentnih svojstava podloge u kožu. Unatoč željama mnogih formulatora, ne postoji univerzalna podloga. Svaki lijek, pri svakoj koncentraciji, zahtijeva drugačiju podlogu (strukturni matriks ili sastojci) za optimiziranu terapiju. Ono što je bitno za bilo koju komercijalno dostupnu farmaceutsku ili kozmetičku formulaciju je stabilnost i kompatibilnost pomoćnih i djelatnih tvari te lokalna i sistemska sigurnost svih komponenti. U tom kontekstu, sve druge značajke podloge su sekundarne važnosti.

Razumijevanje međudjelovanja topikalnih sirovina/podloga i fizioloških procesa u rožnatom sloju osnova su razvoja funkcionalnih podloga i pripravaka za dermalnu primjenu. Pored fizičkog (npr. hlađenje ili okluzija površine kože), funkcionalne podloge pozitivno utječu na barijerna svojstva kože. Sve više se istražuju i koriste pripravci za obnovu oštećene barijere kože koji se zasnivaju na složenim podlogama čija je terapijska/dermatokozmetička vrijednost unaprijeđena korištenjem funkcionalnih sirovina i/ili funkcionalnih lipidnih nanočestica [73].

Pravilan izbor podloge i pripravaka zahtijeva znanja o obujmu penetracije i učinku pojedinih tvari na kožu te primjenu naprednih neinvazivnih metoda za određivanje stanja kože. Sastav podloga i pripravka koji nije primjeren određenom stanju i/ili oboljenju kože može imati neželjene učinke u smislu slabljenja zaštitne barijere kože ili pogoršanja kožnog oboljenja [73].

UČINCI FUNKCIONALNIH PODLOGA I PRIPRAVAKA

Znanstveno gledano, hidratacijski tretman uključuje popravljivanje epidermalne barijere, povećanje sadržaja vode u rožnatom sloju, smanjenje TEWL-a te vraćanje sposobnosti lipidnoj barijeri za privlačenje, zadržavanje i redistribuciju vode. Sredstva za hidrataciju obavljaju ove funkcije djelujući kao humektansi, emolijensi i okluzivi (Tablica 3.). Većina hidratantnih podloga i pripravaka sadrži u svojoj formulaciji kombinaciju humektansa, emolijensa i okluziva. Uz te funkcionalne tvari, idealna hidratantna formulacija treba biti kozmetički elegantna i prihvatljiva, brze apsorpcije i dugotrajnog djelovanja. Ta svojstva su izuzetno važna za adherenciju pacijenata. Farmaceutski oblici koji su naprikladniji za uklapanje tvari različitog djelovanja i polarnosti su emulzije. Prihvatljive su i hidrofilne (U/V) i lipofilne (V/U) emulzije oblikovane kao kreme ili losioni.

Tablica 3. | Sredstva za hidrataciju i njihove funkcije.

Vrsta	Mehanizam djelovanja	Primjer tvari	Indikacija	Neželjena djelovanja
I. Okluzivi	Fizički blokiraju TWEL	Vazelin Lanolin Mineralno ulje Silikoni Cinkov oksid	Kseroza – Atopijski dermatitis Prevenција iritacije Kontaktни dermatitis	Neurednost, kozmetička neprihvatljivost, folikulitis (mineralno ulje), komedogeni kontaktни dermatitis, (lanolin)
II. Humektansi	Privlače vodu u rožnati sloj	Glicerol Sorbitol Ureja Alfa hidroksi kiseline Šećeri	Kseroza Ihtioza Pomlađivanje kože?	Iritacija (ureja, mliječna kiselina)
III. Emolijensi	Zaglađuju kožu popunjavanjem prostora između korneocita lipidima	Kolesterol Skvalan Masne kiseline	Smanjenje hrapavosti kože	Nisu uvijek učinkoviti
IV. Proteini	Zaštita obnavljanjem /nadopunjavanjem esencijalnih proteina kože	Kolagen Keratin Elastin	Pomlađivanje kože?	Malo je vjerojatno da djeluje Proteini su previše veliki da prođu epidermis Kontaktne reakcije

EMOLIJENTNI UČINAK

Podloge emolijentnog učinka omekšavaju i zaglađuju površinu kože. Učinci emolijensa na kožu uključuju ublažavanje kliničkih znakova suhe kože (npr. ljuskanje, hrapavost), ublažavanje subjektivnog osjećaja zatezanja i svrbeži te poboljšanje barijernih svojstava kože. Za emolijentni učinak pripravka/podloge važni su vrsta lipida i omjer lipidne i vodene faze [73].

NADOKNADA LIPIDA ROŽNATOG SLOJA

Lipidi koji čine lamelarni matriks rožnatog sloja su ceramidi (40-50 %), kolesterol (-25 %), slobodne masne kiseline (15-25%) i kolesterol sulfat (5-10%). Za funkcioniranje epidermalne barijere nužne su i esencijalne masne kiseline, prvenstveno omega-6 i omega-3. U koži su najučestalije linolenska i arahidonska kiselina. Ranije se smatralo da je primjenom lipida na kožu važno stvoriti zaštitni pokrovni sloj (okluziju) te su se u tu svrhu uglavnom primjenivali vazelin, voskovi, lanolin, dugolančani esteri, masne kiseline i različiti monogliceridi i trigliceridi. Za nadoknadu lipida u rožnatom sloju važna je njihova penetracija i formiranje lamelarnog matriksa odnosno vrsta i udio lipida u topikalnom pripravku/podlozi. Općenito, što je smjesa hidrofobnih emolijensa sličnija fiziološkim lipidima kože, njihova je permeacija u kožu učinkovitija [73].

HIDRATIZIRAJUĆI UČINAK

Emolijensi povećavaju hidrataciju rožnatog sloja kože zbog okluzije površine kože (hidrofobni emolijensi) i obogaćivanjem kože ovlaživačima koji omogućavaju zadržavanje vode u rožnom sloju (humektansi, hidrofilni emolijensi).

Okluzija nastaje topikalnom primjenom hidrofobnih emolijensa koji ne penetriraju u kožu nego na površini kože stvaraju membranu koja priječi gubitak vode iz kože. Opseg poboljšanja funkcije epidermalne barijere, koji se ogleda u smanjenju vrijednosti TEWL-a, ovisi o količini i sastavu podloge [73].

NADOKNADA FAKTORA VLAŽNOSTI

Voda iz podloge penetrira u rožnati sloj i uzrokuje trenutnu hidrataciju. Hidratizirajući učinak će biti kratkotrajan ako u rožnom sloju nedostaje prirodnih faktora vlažnosti koji će vezati i zadržati vodu ili ako zajedno s vodom nisu primijenjeni i humektansi, odnosno hidrofilni emolijensi. Glicerol, sorbitol ili propilen-glikol su uobičajeni humektansi u topikalnim podlogama. Glicerol je vrlo higroskopan, dobar je humektans i poboljšava sposobnost vezanja vode u SC. U uobičajenim koncentracijama (5-15 %), ovaj spoj ne posjeduje iritirajuća svojstva. Glicerol može igrati ulogu i u procesima deskvamacije. Ureja i PCA su sastojci funkcionalnih podloga. U koncentracijama manjim od 10%, ureja je nealergijski i netoksični humektans. Ureja može, međutim, malo iritirati oštećenu kožu ili kožu beba i/ili male djece.

Caussin i suradnici [74] su proćavali mehanizam djelovanja hidrofilnih i lipofilnih emolijensa korištenjem krio-elektronske skenirajuće mikroskopije te su za hidrofilne ovlaživaće ustanovili da njihov učinak jako ovisi o koncentraciji u formulaciji/podlozi. Visoka koncentracija ovlaživaća u formulaciji može smanjiti razinu vode u SC, suprotno djelovanju npr. glicerola koji pri nižim koncentracijama povećava razinu vode. Ovo upućuje na to da se hidrofilni ovlaživaći mogu koristiti za regulaciju hidratacije SC, umjesto da je samo povećavaju. To je od interesa, jer enzimi čija je aktivnost oštećena u suhoj koži također ne funkcioniraju u SC s previsokim razinama vode.

TOPIKALNI PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE VA I NJIHOV UTJECAJ NA FUNKCIJU EPIDERMALNE BARIJERE

Izvrstan pregled opcija za liječenje akni objavili su Gollnick i suradnici 2003. godine [75] i ponovo, nadupunjenog novim uvidima, 2009. godine [76].

Opcije za lokalno liječenje akni čine sredstva s primarno keratolitičkim djelovanjem (retinoidi i retinoidni lijekovi, benzoilperoksid, salicilna kiselina i azelatna kiselina) i antibiotici (klindamicin, eritromicin i eritromicin-cinkov kompleks) (Tablica 4.). Topikalni retinoidi i slični lijekovi koji uključuju tretinoin, adapalen i tazaroten su najčešće korištena topikalna sredstva. Ipak, neki od tih lijekova obično uzrokuju visoku incidenciju nuspojava, kao što je suhoća kože, ljuštenje i nadraženost kože ili bakterijsku rezistenciju (Tablica 5.) [77]. Fizikalne procedure koje se koriste u terapiji akni ili pri tretiranju ožiljaka zaostalih nakon akni mogu također uzrokovati disfunkciju barijere propusnosti rožnatoga sloja, odnosno povećati TEWL što u nekim slučajevima rezultira vidljivim znakovima isušnosti kože.

Tablica 4. | **Spektar djelovanja topikalnih sredstava u liječenju akni.**

	Smanjenje komedona	Sebosupresivno djelovanje	Antimikrobno djelovanje	Protuupalno djelovanje
Tretinoin	++	-	-	-
Izotretinoin (topikalno)	++	-	-	(+)
Adapalen	++	-	-	+
Tazaroten	++	-	-	(+)
Azelatna kiselina	+	-	+	(+)
Eritromicin	(+)	-	++	+
Klindamicin	(+)	-	++	+
Benzoilperoksid	+	-	+++	(+)
Salicilna kiselina	(+)	-	-	-

+++ : vrlo jako; ++ : jako; + : umjereno; (+) : slabo; - : nema.

Tablica 5. | **Nuspojave topikalnih lijekova* pri liječenju akni.**

	Eritem	Ljuskanje	Peckanje	Plamsanje	Otpornost	Ostalo
Tretinoin [‡]	+++	+++	++	++	-	
Izotretinoin	++	++	+	+	-	
Adapalen	+	+	+	+	-	
Tazaroten	++	+	+	+	-	
Azelatna kiselina	+	+	++	-	-	
Benzoilperoksid	++	++	+	+	-	Izbjeljivanje kose/odjeće
Topikalni antibiotici	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	

* Nuspojave mogu varirati ovisno o tipu i osjetljivosti kože.

‡ Ovisi o formulaciji.

+++ : najčešće; ++ : često; + : povremeno; (+) : rijetko; - : nikada

BENZOILPEROKSID

Benzoilperoksid (BPO) ekstenzivno se koristi za tretiranje vulgarnih akni već više od šest desetljeća, zbog sposobnosti da znatno reducira broj i suprimira proliferaciju bakterije *P. acnes*, uključujući inhibiciju razvoja sojeva rezistentnih na antibiotik. Dobro je poznato da benzoilperoksid može uzrokovati kožne iritacije u pojedinih pacijenata, što je, čini se, povezano s njegovom koncentracijom, tipom podloge, vrstom dodatne kožne njege, drugim lijekovima za akne koji se usporedo koriste te naslijeđenom osjetljivosti kože. Benzoilperoksid se koristi u koncentracijama od 2,5 % ili 5 %. BPO je jednako učinkovit u koncentracijama od 2,5, 5,0 i 10 %. Međutim, nadražujući dermatitis koji ovisi o koncentraciji može se pojaviti s većim koncentracijama. Učinkovitost BPO može se pojačati kada se koristi u kombinaciji sa lokalnim retinoidima, antibioticima i tercijarnim aminima. Kombinacije koje sadrže BPO ne induciraju otpornost na bakterije [78]. BPO samostalno djeluje jednako dobro kao i oralni antibiotici i ima veći utjecaj na upalne lezije akni od topikalnog tretinoina. Aktivnost protiv akni i povoljan sigurnosni profil opravdavaju njegovu primjenu u prvoj liniji liječenja umjerenih do teških oblika akni, najviše papularnih i pustularnih oblika [11, 79, 80].

Tablica 6. | **Odobreni lijekovi s benzoilperoksidom u RH.**

Naziv lijeka	Kvalitativni i kvantitativni sastav	Terapijske indikacije	Nuspojave/lokalna podnošljivost	Pomoćne tvari
Duac 10 mg/g + 50 mg/g gel	1 g gela sadrži: 10 mg klindamicina u obliku klindamicinfosfata 50 mg benzoilperoksida	Duac gel namijenjen je za topikalno liječenje blagih do umjerenih akni vulgaris, osobito s upalnim lezijama, u odraslih i adolescenata od 12 godina i više	Vrlo često: eritem, guljenje, suhoća Često: pečenje	karbomer (50000 mPa.s) dimetikon (100 mm ² .s ⁻¹) dinatrijev laurilsulfosukcinat dinatrijev edetat glicerol silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani poloksamer 182 voda, pročišćena natrijev hidroksid
DERCOME CLEAR 40 mg/g suspenzija za kožu	100 g suspenzije sadržava 5,33 g benzoilperoksida	Primjenjuje se za liječenje blagih i umjereno teških oblika akni.	Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 na 1000 bolesnika): tijekom početne primjene Dercome Clear kao rezultat povećanog isušivanja može se pojaviti osjećaj napetosti kože, ljuštenje, pečenje, svrbež kao i blago crvenilo kože.	poli (1-karboksietilen), Carbomer 980; dinatrijev edetat; natrijev hidroksid; natrijev lauriletersulfat; polietilenglikol-3-distearat, Macrogol; pročišćena voda

TOPIKALNI RETINOIDI

Retinoidi, skupni naziv za prirodne i sintetske derivate vitamina A, reguliraju kompleksne biološke funkcije. Zbog njihovog jedinstvenog mehanizma djelovanja, topikalni retinoidi obilno se koriste u dermatologiji za indicirane svrhe ali i za druge, medicinski utemeljene, *off-label* svrhe.

Topikalni retinoidi su indicirani za uporabu pri vrlo ranim fazama akni vulgaris, čak i u pretinejdžerskoj ili ranoj tinejdžerskoj dobi zbog njihove djelotvornosti i sigurnosti. Svakodnevna primjena topikalnih retinoida smanjuje stvaranje mikrokomedona, a prekid terapije dovodi do ponovnog pojačanog stvaranja mikrokomedona u roku od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Važna je dakle ustrajnost u terapiji. Preporuča se upotreba topikalnih retinoida i kod upalnih lezija akni zbog njihovog višestrukog djelovanja. Globalne smjernice za liječenje akni podupiru, ovisno o stupnju bolesti, uporabu topikalnih retinoida u kombinaciji s drugim topikalnim ili oralnim lijekovima [5].

Na početku liječenja topikalnim retinoidima mnogi pacijenti razviju vidljive promjene na koži u obliku različitih dermatitisa, obično unutar prva dva tjedna primjene, poznatih kao „retinoidni dermatitis“. Takve kožne promjene obično su prolazne i nestaju daljnjom primjenom retinoida (2-4 tjedna) [5].

Topikalni retinoidi imaju ciljano djelovanje na različite stanice i putove uključene u normalnu fiziologiju epidermisa i dermisa te mehanizme uključene u patogenezu akni vulgaris. Kao rezultat tog širokog opsega djelovanja na kožu, veoma je teško razdvojiti njihov terapijski od toksičnog učinka [5].

Tablica 7. | **Odobreni lijekovi za liječenje akni s retinoidima za topikalnu primjenu u RH.**

Naziv lijeka	Kvalitativni i kvantitativni sastav	Terapijske indikacije	Nuspojave/lokalna podnošljivost	Pomoćne tvari
Sona 1 mg/1 g gel	1 g gela sadrži 1 mg adapalena	Sona gel koristi se za liječenje blago do umjereno izraženih akni (acne vulgaris), gdje prevladavaju komedoni, papule i pustule. Najprikladniji je za primjenu na suhoj i svijetloj koži na području lica, prsa ili leđa.	Često: suha koža, iritacija kože, osjećaj žarenja na koži, eritem. Manje često: kontaktni dermatitis, neugodan osjećaj na koži, opekline od sunca, svrbež, ekfolijacija kože, akne.	dinatrijev edetat karbomer 940 propilenglikol metilparahidroksibenzoat fenoksietanol poloksamer 182 natrijev hidroksid voda, pročišćena
Sona 1 mg/1 g krema	1 g kreme sadrži 1 mg adapalena	Sona krema koristi se za liječenje blago do umjereno izraženih akni (acne vulgaris), gdje prevladavaju komedoni, papule i pustule. Sona krema Najprikladnija je za primjenu na suhoj i svijetloj koži na području lica, prsa ili leđa.	Često: suha koža, iritacija kože, osjećaj žarenja a koži, eritem. Manje često: kontaktni dermatitis, neugodan osjećaj na koži, opekline od sunca, svrbež, ekfolijacija kože, akne.	dinatrijev edetat karbomer 934P glicerol metilparahidroksibenzoat propilparahidroksibenzoat fenoksietanol metilglukozaseskvistearat ciklometikon skvalan natrijev hidroksid voda, pročišćena
Epiduo 1 mg/g +25 mg/g gel	1 g gela sadrži 1 mg adapalena i 25 mg benzoilperoksida.	Epiduo gel indiciran je za topikalno liječenje Acne vulgaris kada su prisutni komedoni, papule i pustule.	Često: suha koža, nadažujući kontaktni dermatitis, iritacija kože, osjećaj žarenja na koži, eritem, ekfolijacija (ljuštenje) kože. Manje često: pruritis, opekline od sunca	dinatrijev edetat natrijev dokuzat glicerol poloksamer propilenglikol (E1520) simulgel 600PHA voda, pročišćena

Topikalni retinoidi pospješuju deskvamaciju te stanjuju debljinu i slabe funkciju rožnatog sloja što posljedično dovodi do poremećaja funkcije barijere propusnosti. Preventivna primjena hidratantnih sredstava prije i/ili zajedno s primjenom topikalnih retinoida, pokazala se korisnom u sprječavanju/smanjenju disfunkcije barijere propusnosti te simptoma retinoidnog dermatitisa. Vrlo često se hidratantna sredstava primjenjuju naknadno, nakon što se već pojave simptomi dermatitisa. Primjena retinoida, lokalno ili sistemski, ne utječe na lipide rožnatog sloja i barijerna svojstva epidermisa koja su s njima povezana [5].

TOPIKALNI ANTIBIOTICI

Primjenom antibiotika, bilo lokalnim ili oralnim putem, mijenja se kožna mikroflora i mikrobiom. To također može uzrokovati fiziološke promjene unutar epidermisa, pošto je narušen spektar prirodnih organizama koji naseljavaju kožu. Prevalencija rezistentnih organizama također raste, kao što je *Staphylococcus epidermidis* [5].

Na koji način topikalni antibiotici djeluju na akne nije još sasvim razjašnjeno, ali čini se da djeluju ciljano na kolonizaciju bakterije *P. acnes* i njezino djelovanje na komedogenezu. Najčešće korišteni antibiotici za lokalnu terapiju akni su klindamicin i eritromicin. Kao i u drugim indikacijama za primjenu antibiotika, i u slučaju topikalne primjene antibiotika za liječenje akni potrebno je voditi računa o njihovoj racionalnoj primjeni radi sprječavanja bakterijske rezistencije. Istraživanja su pokazala jasnu povezanost između otpornosti bakterije *P. acnes* na određeni antibiotik i lošega kliničkog odgovora na liječenje [80].

Topikalni antibiotici, osim antimikrobnog, pokazuju i protuupalni učinak na koži posebno klindamicin i tetraciklini. Oni reduciraju upalne kemotaksijske faktore i razine lipaze pri nižoj dozi od one koja je potrebna za inhibiciju rasta bakterije *P. acnes*. Lipofilni antibiotici, makrolidi (eritromicin), klindamicin, tetraciklini (doksiciklin (samo peroralno), minociklin) te trimetoprim, smatraju se najboljima u terapiji vulgarnih akni jer najlakše prolaze kroz lipidno područje u folikulu dlake i kanaliću žlijezde lojnice. Današnje smjernice preporučuju istovremenu upotrebu benzoilperoksida s topikalnim antibioticima kako bi se smanjio razvoj bakterijske rezistencije [81].

Tablica 8. | **Odobreni lijekovi za liječenje akni s antibioticima za topikalnu primjenu u RH.**

Naziv lijeka	Kvalitativni i kvantitativni sastav	Terapijske indikacije	Nuspojave/lokalna podnošljivost	Pomoćne tvari
Aknet 10 mg/ml otopina za kožu	1 ml otopine sadrži 10 mg klindamicinklorida	Klindamicinklorid je namijenjen za liječenje upalno promijenjenih akni (acne vulgaris) Osobito je učinkovit u liječnju blagih i umjerenih akni, poput blagih papularnih akni tijekom puberteta i rane adolescencije te papulopustuloznih akni u odraslih žena.	Često: suha koža Manje često: crvenilo, lokalna iritacija kože, ljuštenje kože, masna koža, svrbež i pečenje kože Rijetko: gram-negativni folikulitis	etanol 96% propilenglikol voda, pročišćena
Duac 10 mg/g +50 mg/g gel	(vidi tablicu 7.)			

TOPIKALNI DAPSON

Dapson je sulfonski antibiotik s protuupalnim svojstvima. Dapson je strukturno različit od sulfonamidnih antibiotika te ne izaziva alergijske reakcije karakteristične za sulfonamide. Jasan mehanizam njegova djelovanja na akne nije poznat. U *in vitro* uvjetima pokazano je da dapson inhibira kemotaksiju neutrofila i otpuštanje lizosomalnih enzima, koji podupiru stvaranje upale i slobodnih kisikovih radikala. Nije pokazan učinak dapsona na bakteriju *P. acnes*, ali su klinička ispitivanja pokazala njegovu učinkovitost u terapiji i upalnih i retencijskih lezija akni, s većim naglaskom djelovanja na upalne lezije. Dapson se uspješno kombinira s topikalnim retinoidima kao i s benzoilperoksidom [81].

Nema odobrenih lijekova na bazi dapsona, za topikalno liječenje akni, u RH.

AZELATNA KISELINA

Iako je gel azelatne kiseline u koncentraciji od 15 % odobren za liječenje rozaceje, smatra se alternativom terapiji retinoidima u terapijskom algoritmu i koristi se *off-label* za liječenje akni [82]. Azelatna kiselina ima utjecaj na komedogenezu tako što djelomično normalizira poremećenu terminalnu diferencijaciju keratinocita unutar infundibuluma folikula. Azelatna kiselina ima ciljano protuupalno djelovanje i uspješno se koristila u terapiji postupalnih hiperpigmentacija od dubokih nodularnih upalnih lezija. Ipak, azelatna kiselina ne djeluje na izlučivanje sebuma i upitno je njezino djelovanje na bakteriju *P. acnes*. Azelatna kiselina u obliku kreme uglavnom se dobro podnosi iako može uzrokovati kožne iritacije, koje su mnogo blaže nego ako se azelatna kiselina kombinira s retinoidima ili BPO [83, 84].

Tablica 9. | **Odobreni lijek(ovi) za liječenje akni s azelatnom kiselinom za topikalnu primjenu u RH.**

Naziv lijeka	Kvalitativni i kvantitativni sastav	Terapijske indikacije	Nuspojave/lokalna podnošljivost	Pomoćne tvari
Skinoren 200 mg/g krema	1 g kreme sadrži 200 mg azelatne kiseline	Liječenje akni (acne vulgaris) i melasme	Česte: ljuštenje kože, suhoća i ekfolijacija, te iritacija na mjestu primjene. Manje česte: seboreja, akne, depigmentacija kože.	benzoatna kiselina (E 210) ceteariloktanoat glicrol (85 postotni) glicerolstearat + cetilni i stearilni alkohol + etilpalmitat + kokogliceridi (CUTINA CBS) propilenglikol voda, pročišćena makroglicolstearat

KOMBINIRANI PRIPRAVCI

Kako bi se postigao što bolji terapijski učinak, kombiniraju se lokalni pripravci koji djeluju na različite etiopatogenetske čimbenike (npr. adapalen s benzoilperoksidom ili topikalnim antibiotikom), a također se s ciljem smanjenja rizika od bakterijske rezistencije topikalni antibiotici najčešće kombiniraju s benzoilperoksidom.

PODLOGE ZA MAGISTRALNE PRIPRAVKE

Magistralni pripravci i dalje imaju ključnu ulogu u liječenju kožnih bolesti, unatoč obilnoj količini proizvoda farmaceutske industrije. Od najranijih dana dermatologije, magistralni pripravci su se pokazali vrlo korisnim u liječenju bolesti za koje nije bilo dostupnih specifičnih lijekova. Razvojem farmaceutske industrije i gotovih lijekova za topikalnu primjenu počela se problematizirati stabilnost, sigurnost i učinkovitost magistralnih pripravaka te su oni gotovo istisnuti iz dermatološke prakse. Zbog dostignuća u području djelatnih tvari i podloga za topikalnu primjenu, najčešćih indikacija te potrebe za individualizacijom terapije, magistralni pripravci se polako vraćaju na mjesto koje su nekoć imali u rutinskoj dermatološkoj praksi.

Izrada magistralnih pripravaka u ljekarni je sastavni dio farmaceutske prakse neophodan za pružanje kvalitetne zdravstvene zaštite. Mnogi problemi s odgovarajućom primjenom ne mogu se riješiti bez individualnog prilagođavanja lijekova.

Koncept prilagodbe lijekova koji nadopunjuju komercijalne farmaceutske proizvode podupire i dokument koji je nedavno objavilo Vijeće Europe - Rezolucija CM/ResAP (1. siječnja 2011.) o zahtjevima za osiguranje kvalitete i sigurnost lijekova pripremljenih u ljekarnama kako bi se zadovoljile posebne potrebe. Razmatranja Vijeća Europe su sljedeća:

- Gotovi komercijalni lijekovi nisu uvijek registrirani ili dostupni za pokrivanje posebnih potreba pojedinih bolesnika.
- Priprema lijekova u ljekarnama, koja može biti potrebna za pokrivanje posebnih medicinskih potreba pojedinih pacijenata u nedostatku ili nedostupnosti odgovarajućih lijekova na tržištu, neophodna je za sve pacijente u Europi.
- Lijekovi pripremljeni u ljekarnama moraju ponuditi dodatnu vrijednost u odnosu na komercijalne proizvode.
- Lijekovi pripremljeni u ljekarnama moraju zadovoljavati odgovarajuće i specifične kriterije za kvalitetu, sigurnost i dodanu vrijednost.

Dakle, pored odluke o tome kada primjena magistralnih pripravaka može biti korisna u terapiji, neophodno je osigurati njihovu kvalitetu (sigurnost, stabilnost i učinkovitost) sukladno standardima kvalitete gotovih lijekova.

Emulzije su najčešće korištene podloge u izradi kozmetičkih pripravaka i dermatoloških lijekova. Emulgatori, obavezni sastojci emulzija, često su uzrok iritacije kože i oštećivanja njezine barijere. Temeljni kriteriji za nove površinski aktivne tvari (PAT) su prirodno podrijetlo, podnošljivost i biorazgradljivost. PAT na bazi ugljikohidrata (engl. *carbohydrate-based surfactants*; CBS) uglavnom udovoljavaju tim zahtjevima i danas su među najvažnijim vrstama amfifilnih spojeva [85]. Ti glikolipidi se sastoje od šećera koji doprinose hidrofilnim i lipida koji doprinose lipofilnim svojstvima molekule. Dobivaju se biosintezom

u živim stanicama ili kemijskom sekvencijalnom sintezom. Blagi su za kožu, biorazgradljivi te imaju hidratacijska svojstva zbog šećerne komponente u strukturi. Zbog svih tih pozitivnih svojstava, puno se istražuje njihova primjena, posebno alkilpoliglukozida (APG), kao emulgatora u kozmetičkim i farmaceutskim emulzijama da zamijene mineralne emulgatore koji obično imaju veliki potencijal za iritaciju kože i oštećivanje njezine barijere. Vjeruje se također da APG mogu poboljšati penetraciju u kožu bez izazivanja iritacije što može biti osobito korisno za npr. lokalne kortikosteroide, koji se često razrjeđuju u svakodnevnoj praksi. Gotove podloge s APG-ima mogu biti vrlo korisne za izradu dermatoloških magistralnih pripravaka potrebnih pri individualiziranom pristupu liječenju različitih kožnih bolesti.

Razafindralambo i suradnici su 2012. godine objavili sustavni pregled glikolipida sa njihovom strukturnom klasifikacijom na temelju molekulske veličine (mono-, oligo-, polimerni), geometrije, prirode polarne skupine, apolarne skupine (broj i duljina alkilnog lanca) i kemijskih veza (amid, ester, ...) i/ili razmaknica. Također su prikazali mogućnosti za promjenu površinskih svojstava glikolipida i za formiranje i stabiliziranje koloidnih sustava [85].

Sánchez-Regana i suradnici [86] su objavili pregledni rad u kojem su prikazali prednosti i nedostatke magistralnih pripravaka, najčešće indikacije, postojeće zakonodavstvo u Španjolskoj i najnovija dostignuća djelatnih tvari i topikalnih podloga. Dali su primjere receptura za magistralne pripravke s kortikosteroidima, antibioticima, inhibitorima kalcineurina koji se mogu uklapati u podloge/emulzije s APG emulgatorima. Spominju i kremaste (emulzijske) gelove, U/V emulzije, koje nastaju uz dugolančane polimerne emulgatore koji oblikuju trodimenzionalnu strukturu u vanjskoj vodenoj fazi i ponašaju se kao hidrofilne gelirajuće tvari. Rezultat su nemasne podloge koje pružaju svjež osjećaj na koži i kozmetički su zadovoljavajuće. Zbog toga su posebno prikladne za uporabu na koži lica.

MAGISTRALNI PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE VA

Izrada magistralnih pripravaka za liječenje VA indicirana je u slučaju potrebe primjene manje ili veće doze lijeka od onih koje su dostupne kao gotovi lijekovi (npr. izotretinoin 0,01 % ili 1 % ili adaplalen 3 %), u slučaju nepodnošenja podloge gotovog lijeka (npr. hidroalkoholnoga gela) ili u slučaju potrebe veće količine pripravka za tretiranje većih površina kože (npr. prsa ili leđa) [86].

Magistralni pripravci su također indicirani u kombiniranom obliku akni, kad su istovremeno prisutne i retencijske i upalne lezije te terapija zahtijeva različita sredstva npr. keratolitike i antibiotike. Kombiniranje djelatnih tvari u jedan pripravak, osim što ima sinergistički učinak, vrlo je često povezano s boljom tolerancijom i adherencijom pacijenta. Treba voditi računa o inkompatibilnostima. S antibioticima se mogu kombinirati retinoidi, glikolna kiselina ili benzoilperoksid. Ne preporučuju se kombinacije retinoida s BPO (zbog oksidacije retinoida) te azelatne kiseline s antibioticima (zbog kemijske nestabilnosti) [86].

Uz akne često mogu biti prisutne i druge kožne bolesti i stanja poput melazme u žena, rozaceje, seboreičnog dermatitisa, hirsutizma ili atopijskog dermatitisa. Tada je svakako opravdano razmišljati o magistralnim pripravcima i prikladnim podlogama za svako stanje i zbog uspješnosti liječenja i zbog adhezije pacijenta, bez koje liječenje ne može uspjeti [86].

KOLOIDNI TERAPIJSKI SUSTAVI

Vidjeli smo da većina topikalnih lijekova za liječenje vulgarnih akni izaziva različite iritacije kože i oštećenje funkcije epidermalne barijere. Klasične podloge, unatoč novim vrstama emulgatora i drugih blagih pomoćnih tvari, ponekad ne mogu spriječiti ili ublažiti nuspojave topikalnih lijekova. U tim se slučajevima pribjegava smanjivanju koncentracije lijeka u podlozi, što može značiti neučinkovitu terapiju.

Stoga se, uz razvoj naprednih podloga, intenzivno razvijaju i istražuju nosači djelatnih tvari sposobni da zaštite i osjetljive djelatne tvari i kožu te da prodru kroz rožnati sloj kože i ciljano isporuče djelatnu tvar u odgovarajući sloj odnosno na mjesto djelovanja. Ti nosači su mirometarskih ili nanometarskih dimenzija te se u fizikalno-kemijskom smislu mogu smatrati koloidnim sustavima. Otuda potječe naziv, koloidni terapijski sustavi. Sustavi koji su posebno prihvatljivi za topikalnu primjenu na koži su građeni od lipida, koji najčešće oponašaju strukturne lipide kože (fosfolipidi, ceramidi, slobodne masne kiseline) i čine ih liposomi (lipidne vezikule), čvrste lipidne nanočestice (SLN) ili (nano)strukturirani lipidni nosači (NLC) te mikroemulzije i nanoemulzije. Hidrofilni i lipofilni polimeri, poput kitozana, alginata, kolagena, hijaluronana, silikona i PLGA, također mogu činiti matriks (mikrospužve, gelovi) ili ovojnicu (silikonske mikročestice) za klapanje topikalnih lijekova. Vrlo često se lipidi i polimeri kombiniraju za dobivanje tzv. hibridnih sustava koji objedinjuju svojstva svojih komponenti. Također, lipidni i/ili polimerni nosači se uklapaju u različite podloge, najčešće gelove, zbog primjene na kožu [77].

Osim tehnologije izrade koloidnih terapijskih sustava i postizanja što boljeg uklapanja lijeka u nosače, brojna su istraživanja usmjerena na rasvjetljavanje i opisivanje kompleksnih mehanizama oslobađanja lijeka iz nosača, odnosno transportne mehanizme prijenosa lijeka preko brojnih prepreka u ljekovitom obliku (između čestica i podloge), između podloge i kože te naizad u koži. Također je važno jednom uspostavljenu strukturu što dulje očuvati, pa je stabilnost koloidnih terapijskih sustava u fokusu svih istraživanja [87]. Liposomi su posebno poznati kao vrlo nestabilni terapijski sustavi, što im, unatoč brojnim vrlo pozitivnim svojstvima, priječi veću zastupljenost među odobrenim lijekovima.

LIPOSOMI

Liposomi su sferične čestice/vezikule sastavljene od jedne, nekoliko ili većeg broja koncentričnih lipidnih membrana/dvoslojeva. Oni su potentni sustavi za dopremanje lijekova u kožu i u folikul dlake pa su svakako važni u terapiji akni [87]. U liposome se mogu uklapati lipofilni, hidrofilni i amfilni lijekovi. Uglavnom su građeni od fosfolipida, ali mogu ih činiti i drugi pozitivni, negativni ili neutralni lipidi i njihove smjese. Za djelovanje liposoma je važna njihova veličina i fluidnost membrana. Zbog strukturne sličnosti s lipidima kože, liposomi i bez uklopljenog lijeka povoljno djeluju na barijerne funkcije epidermisa, posebno na TEWL.

Škalko i suradnici su još 1992. godine [88] u kliničkom ispitivanju pokazali bolju učinkovitost liposomskog pripravka s klindamicinom u odnosu na pripravak s klindamicinom bez liposoma u pacijenata s upalnim

oblikom VA. Provedeno je nekoliko kliničkih studija s retinoičnom kiselinom uklopljenom u liposome gdje je pokazana bolja učinkovitost liposomskog od neliposomskog pripravka [89, 90]. Kombinirana terapija liposomskim gelovima retinoične kiseline (0,025%) i benzoil peroksida (2,5%), u usporedbi s gelovima s lijekovima u slobodnom obliku, provedena je u dvostruko slijepoj studiji u bolesnika s blagim do umjerenim aknama (n = 30, 12 tjedana liječenja). U 10. tjedan uočeno je gotovo potpuno izlječenje (100% smanjenje kožnih lezija) u bolesnika koji su primali kombinirani liposomski pripravak [91].

MIKROSPUŽVE

Mikrospužve su jednolični, sferični, porozni polimerni terapijski sustavi mikrometarskih dimenzija. To su jedinstveni koloidni sustavi u kojih je zbog velike poroznosti vrlo velika specifična površina, što predstavlja veliki kapacitet za uklopavanje lijeka i/ili upijanje kožnih izlučevina.

Nakon nanošenja na kožu, mikrospužve kontrolirano oslobađaju djelatnu tvar difuzijom ili se razgrađuju uslijed nekog podražaja kao što je trljanje, vlaženje, promjena pH, trenje ili promjena temperature. Kontrolirano oslobađanje lijeka u kožu smanjuje nuspojave i neželjenu perkutanu apsorpciju (npr. kortikosteroida). Zbog njihove inertnosti, u mikrospužve se mogu uklapati različite djelatne tvari. Puno su stabilniji sustavi od liposoma. Mikrospužve su stabilne u rasponu pH od 1 do 11 i pri temperaturi do 130 °C te su kompatibilne s većinom podloga. Jedan od primjera takvog sustava su mikrospužve s BPO, koje su djelotvornije od drugih pripravaka a istovremeno smanjuju iritaciju kože [87, 92]. Registrirane su dvije vrste pripravka s mikrospužvama indicirane u terapiji VA, *NeoBenz Micro Cream* s 5,5 % BPO i *NeoBenz Micro Wash* sa 7 % BPO te *Retin-A Micro* s 0,1 i 0,04 % tretinoina [93].

ČVRSTE LIPIDNE NANOČESTICE (SLN) I NANOSTRUKTURIRANI LIPIDNI NOSAČI (NLC)

Pojavili su se 1990.-tih godina, imaju sličnu strukturu kao nanoemulzije, ali za razliku od tradicionalnih U/V emulzija, njihovu unutarnju fazu (kapljice ulja) zamjenjuju lipidi koji su čvrsti pri sobnoj temperaturi. Stoga su SLN i NLC stabilniji od liposoma, pružaju bolju kemijsku zaštitu uklopljenim tvarima i bolje kontroliraju njihovo oslobađanje u kožu te imaju bolju fizikalnu stabilnost u formulacijama/podlogama. Lipidi koji ih čine često su vrlo biokompatibilni. Mogu se podijeliti na trigliceride (trimiristati, tripalmitati, tristearati) ili jednostavne estere poput glicerilmonostearata ili glicerilbehenata i masne kiseline poput stearinske kiseline. Zbog toga se često koriste u farmaceutskim i kozmetičkim pripravcima.

Nakon lokalne primjene, SLN i NLC mogu stvaraju adhezivni okluzijski film na površini kože, čime se sprječava dehidracija kože. Okluzivna značajka čini ih vrlo zanimljivim sastojcima, osim kao emolijensa u pripravcima za obnovu funkcija barijere, u formulacijama za zaštitu od sunca. Lipidni film na površini kože usporava penetraciju molekula filtra te time povećava zaštitu od UV zračenja uz istovremeno smanjenje potencijalne toksičnosti [94].

Ovi sustavi se lako proizvode na industrijskoj razini, ne zahtijevaju upotrebu organskih otapala i mogu se potencijalno koristiti kao formulacije s kontroliranim oslobađanjem i ciljanim djelovanjem na folikul dlake. Do danas je provedeno samo nekoliko studija s SLN ili NLC za indikaciju u valgarnim aknama.

Jedna od njih je studija koju su proveli Layegh i suradnici 2013. godine [95]. Oni su u kliničkoj studiji na 40 bolesnika s blagim do srednje teškim oblikom akni usporedili djelovanje formulacije s 0,05 % izotretinoina u SNL (IT-SLN) i registriranog pripravka Isotrex®, s također 0,05 % izotretinoina u obliku gela. Kao pomoćne tvari u IT-SLN formulaciji su korišteni glicerilmonostearat i Tween 80 (2,5 % w/v). Veličina čestica IT-SLN bila je oko 60 nm s PDI 0,4 i zeta potencijalom oko -40 mV. Farmaceutski rezultati pokazali su da je IT-SLN formulacija ostala stabilna tijekom tri mjeseca pri 4 °C. Nije došlo do agregacije ili nakupljanja čestica. Rezultati kliničkog dijela studije su pokazali bolju učinkovitost IT-SLN u odnosu na Isotrex® i kod retencijskih i kod upalnih lezija akni.

KOZMECEUTICI

Kao što je prethodno opisano, neki lijekovi koji se koriste u terapiji akni odgovorni su za dodatne poremećaje funkcije epidermalne barijere i narušavaju njezin integritet. Uzrok tih dodatnih poremećaja može biti djelatna tvar, sastojci podloge ili oboje. U svakom slučaju je dobro u terapiju uvrstiti postupke i sredstva za osiguranje bolje adherencije pacijenata te time svakako bolje uspješnosti liječenja. Grupa autora iz Francuske je istraživala ekstrakt Rhealba® zobi kao suportivnu terapiju vulgarnih akni [69, 96, 97].

EKSTRAKT ZOBİ KAO DODATNA TERAPIJA VULGARNIH AKNI

Rhealba® oat plantlet extract (Pierre Fabre Dermo-Cosmetique) je ekstrakt zrna zobi koji ne sadrži proteine i koristi se u pripravcima za njegu krhke kože. Ekskluzivni je sastojak A-DERMA-e [69]. Laboratorij Pierre Fabre je izabrao sortu zobi Rhealba® zbog njezinih bioloških, morfoloških i agronomskih značajki te su, koristeći nekoliko postupaka ekstrakcije zobnih zrna, proizveli 4 ekstrakata obogaćena različitim vrstama molekula sa specifičnom aktivnošću: vrlo koncentrirani polisaharidni koloidni ekstrakt i njegovu lipidnu frakciju, zobeno ulje, polifenolni ekstrakt koji sadrži 0,8% polifenola i proteina i šećerne oligomere dobivene enzimskom hidrolizom. Pokazali su farmakološko djelovanje tih titriranih i standardiziranih ekstrakata u liječenju nekoliko kožnih bolesti. Aktivne komponente Rhealba® zobi su dva C-glikozilirana flavonoida, jedan apigeninskog tipa, izorientin-2"-O-arabinozil, i drugi luteolinskog tipa, izoviteksin-2"-O-arabinozil. Izolirana su također i dva steroidna saponina, avenakozidi A i B. Pokazano je da te aktivne tvari imaju imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. Imunomodulacijsko djelovanje iskazuju kroz neizravnu inhibiciju proliferacije T-limfocita i izravnu inhibiciju izlučivanja proupalnih citokina. Protuupalno djelovanje iskazuju kroz izravnu inhibiciju aktivnosti COX-2 ciklooksigenaze što inhibira put sinteze prostaglandina iz arahidonske kiseline.

Pokazano je također da ekstrakt zobi inhibira bakterijsku adheziju, posebno bakterije *S. aureus*, da potiče produkciju ceramida, cerebrozida i slobodnih masnih kiselina koji su uključeni u homeostazu kožne barijere. Također, ekstrakt zobi stimulira proliferaciju keratinocita i potiče proizvodnju kolagena 4, hijaluronske kiseline i sfingomijelina [69].

Zaključeno je stoga da je, zahvaljujući protuupalnom i imunomodulacijskom djelovanju te svojstvu da obnavlja oštećenu kožnu barijeru, ekstrakt zobi kozmeceutik s potencijalom u terapiji VA. U kombinaciji s keratolitikom, npr. AHA ili salcilna kiselina, može se primijeniti u liječenju retencijskih lezija (komedona) akni [69].

ULOGA BRIGE O KOŽI KAO POTPORA TERAPIJSKOM REŽIMU AKNI

Korištenje nježnog sredstva za čišćenje i hidrataciju može biti korisno kod bolesti kože kod kojih je oštećena funkcija epidermalne barijere [98]. Od blagih sredstava za čišćenje i hidrataciju očekuje se za ne isušuju kožu i ne mijenjaju njezina viskozno-elastična svojstva, odnosno da odmah nadoknade izgubljenu vlažnost kože uslijed čišćenja. Stoga su u blagim pripravcima za pranje i čišćenje kože uz blage površinski aktivne tvari prisutni i emolijensi.

U kliničkim ispitivanjima je pokazano je da korištenje nježnog sredstva za čišćenje kože dva puta dnevno u bolesnika s blagim ili umjerenim oblikom akni smanjuje broj lezija akni [99-101], a ne oštećuje kožnu barijeru i ne rezultira prekomjernim sebumom [102].

U drugoj studiji, kombinirana je upotreba nježnog sredstva za čišćenje kože lica i hidratantne kreme u bolesnika s blagim oblikom akni i suhm kožom. Rezultati su pokazali smanjenje broja lezija akni i dobru hidrataciju kože, uz povećanu razinu endogenih ceramida u SC [103].

Pokazalo se da redovita upotreba hidratantnog sredstva kao dodatak lokalnoj monoterapiji tretinoinom olakšava prilagodbu kože na retinoide u bolesnika s aknama, što se očitivalo poboljšanjem vlažnosti i smanjenjem hrapavosti i crvenila [104], i u bolesnika s fotooštećenom kožom, što se očitivalo smanjenjem znakova iritacije na koži i smanjenjem TEWL [105].

Na potrebu njege kože u bolesnika s aknama ukazuje i to što lokalni retinoidi, tetraciklini i benzoilperoksid mogu predisponirati bolesnike za fotoosjetljivost, što se može poboljšati upotrebom krema za sa zaštitnim faktorom od UV zračenja [106]. U opservacijskoj studiji otvorenog tipa, dizajniranoj za praćenje liječenja akni na koži lica u kliničkoj praksi, procijenjena je i učinkovitost, podnošljivost i prihvaćanje određenog režima njege kože uz kombiniranu topikalnu terapiju akni u bolesnika s blagim ili umjerenim oblikom [71, 107]. Primjenjivan je kombinirani topikalni pripravak adapalena i BPO jednom dnevno, zajedno sa pripravkom za čišćenje u obliku pjene, dva puta dnevno, i hidratantnim pripravkom SPF30, primijenjenim jednom dnevno ujutro. Ispitanici su dobro podnosili i prihvatili taj kombinirani režim te je aherencija bila velika (94%). Na kraju studije, većina pacijenata (70%) složila se da su u terapiji akni važni hidratantni i preparci za zaštitu od UV zračenja. Testiranje TEWL-a i epidermalne hidratacije pokazalo je da ovakav režim popravlja disfunkcije epidermalne barijere propusnosti.

RASPRAVA

U posljednjih su nekoliko desetljeća napravljeni veliki napori i provedena brojna istraživanja da bismo bolje razumjeli složenost i funkciju rožnatoga sloja epidermisa, najvažnijega dijela kožne barijere. Opsežna i sveobuhvatna istraživanja nekoliko skupina razjasnila su metabolički aktivnu ulogu SC-a i okarakterizirala glavne komponente i njihovu važnost u zaštiti organizma od vanjskog okruženja.

U proteklom desetljeću razjašnjeni su mehanizmi molekulske kontrole deskvamacije, prerade lipida, funkcije barijere i antimikrobne zaštite.

Polako se razjašnjavaju i manje poznate epitelne organele kao što su međustanične veze (*zonula adherens* i *macula adherens ili desmosomi*), čvrste i propusne veze (engl. *tight junction and gap junction*, lat. *nexus*) i njihova uloga u funkciji barijere kože.

Aktivno se istražuje međumolekulske veze koje povezuju unutarstanične lipide s korneocitima SC i njihove ključne uloge u održavanju funkcije barijere. Nova znanja o strukturi orožene ovojnice korneocita i fizičkom stanju međustaničnih kristalinih lipida i njihovu međusobnom povezivanju važna su za razvoj novih lipidnih aktivnih tvari za poboljšanje hidratacije SC i za liječenje poremećaja kožne barijere.

Svakako su neophodna daljnja istraživanja stanične signalizacije koja kontrolira komunikaciju između SC i vijabilnog epidermisa za rasvjetljavanje mehanizama homeostaze barijere.

Novi terapijski sustavi (engl. *delivery systems*) imaju sve važniju ulogu u razvoju učinkovitih pripravaka za njegu kože. Koloidni terapijski sustavi poput lipidnih sustava, nanočestica, mikrokapsula, polimera i filmova mogu se koristiti ne samo kao sredstva za isporuku lijekova ili kozmetičkih djelatnih tvari u/kroz kožu, već i za poboljšanje barijernih svojstava kože.

Bez sumnje će farmaceutska i kozmetička industrija iskoristiti ova nova znanja za razvoj novih i učinkovitijih proizvoda za jačanje epidermalne barijere i za poboljšanje funkcionalnih i estetskih svojstava ljudske kože.

Iako je do danas postignut značajan napredak u razumijevanju patofiziologije akni kao i mehanizmima djelovanja raspoloživih lijekova, ima još puno neodgovorenih pitanja. Nedostatak konsenzusnog sustava ocjenjivanja također usporava napore za usporedbu učinkovitosti različitih lijekova u kliničkim studijama, što onemogućava formuliranje globalne konsenzusne smjernice. S obzirom da abnormalnosti u nekoliko procesa (proizvodnja sebuma i diferencijacija sebocita, proliferacija i upala) mogu pridonijeti razvoju akne, u većine pacijenata potreban je višestruki terapijski režim. Kompleksni režim ometa adherenciju, što je ključno za uspjeh liječenja. Akne obično ostavljaju ožiljke i postupalne hiperpigmentacije, što ima naknadni utjecaj na kvalitetu života; stoga je rana i agresivna terapija ključna.

Novije strategije isporuke i izmjene postojećih lijekova su nedavne promjene u liječenju akni, uz razvoj novih lijekova koji ciljaju regulatorne putove uključene u patofiziologiju akne umjesto da suzbijaju učinke krajnjih proizvoda tih putova. Uz mnoštvo dostupnih mogućnosti liječenja, uključujući oralni izotretinoin

(lijek koji blokira sve patofiziološke putove akni i ima izvrsnu adherenciju, ali je povezan s teškom teratogenosti) i nekoliko novih terapija u razvoju, bolesnici mogu uskoro dobiti bolju mogućnost liječenja.

Cjepiva, terapije koje ciljaju različite patogenetske čimbenike, zajedno s preformulacijama raspoloživih lijekova za poboljšanje apsorpcije i smanjenje iritacije, različiti su napori u nadi da ćemo imati bolje mogućnosti liječenja. Protuupalna sredstva mogu biti dobri kandidati za terapiju akni, a određivanje specifičnih ciljeva može ograničiti štetne učinke. Buduće studije nastavit će tražiti siguran multipotentni stalni lijek za akne.

Klinička ispitivanja liječenja akni su od 2010. do 2012. bila usredotočena na učinkovitost i podnošljivost topikalnih kombiniranih terapija i poduprla njihovo korištenje u usporedbi s monoterapijom. Topikalni antiandrogeni pokazali su učinkovitost u liječenju akni i mogu biti alternativa tradicionalnoj sistemskoj antiandrogenoj terapiji. Podaci iz tri studije podupiru primjenu niske doze izotretinoina za učinkovito liječenje akni umjerene težine zbog bolje podnošljivosti od primjene visoke doze. U dvije studije, učinkovitost pulsirajućeg oralnog azitromicina bila je usporediva s učinkom doksiciklina u bolesnika s 18 godina i mlađih. Kako se sve više koriste kombinirani pripravci, postoji potreba za razvojem formulacija s boljom podnošljivošću koje bi omogućile bolju adherenciju i poboljšale ishode liječenja [82].

U bolesnika s aknama kompromitirana je epidermalna barijera, a dodatno je može oštetiti primijenjena topikalna terapija. Mnogi lijekovi u terapiji akni mogu, nažalost, uzrokovati iritaciju i suhoću kože. Uporabom nježnih pripravaka za čišćenje i hidratizaciju zajedno s osnovnom terapijom može se spriječiti dodatno oštećenje epidermalne barijere, poboljšati adherencija i ishodi liječenja.

Za optimalnu terapiju vulganih akni potrebno je kombinirati nekoliko komponenti uključujući edukaciju pacijenata, odabir racionalnog terapijskog režima, adherenciju pacijenta i pravilnu njegu kože.

ZAKLJUČAK

Oslabljena funkcija epidermalne barijere prisutna je u gotovo svim dermatozama, uključujući nadražujući i alergijski kontaktni dermatitis, atopijski dermatitis, suhu kožu, staru kožu, kserozu, rosaceju i akne. Uobičajeni nedostaci epidermalne barijere i upala, zajednička su obilježja tih stanja kože. Prikupljeno znanje o specifičnim nedostacima lipida, odstupanjima pH, upali, neregularnim gradijentima kalcija i osjetljivosti na kontaktne iritanse treba se iskoristiti pri rješavanju brojnih aspekata disfunkcije epidermalne barijere. Rješavanjem tih glavnih točaka ranjivosti može se optimirati popravak barijernih funkcija kože kroz njezinu inherentnu sposobnost za samoliječenje.

Oštećenje kožne barijere u bolesnika s AV može negativno utjecati na liječenje. Loša adherencija je uobičajena, dijelom zbog nuspojava lijekova protiv akni, kao što je iritacija kože ili zbog kompliciranog režima liječenja. Stoga je važni dio kliničkog upravljanja AV savjetovati bolesnike s aknama o važnosti pridržavanja režima liječenja i pomoći im pri odabiru specifične njege, uključujući odabir pripravaka i pravilnu uporabu. Uz primjenu topikalnih lijekova, preporučuje se i uporaba odgovarajućih nježnih sredstava za čišćenje bez sapuna i ne-komedogenih hidratantnih pripravaka, idealno onih koji obnavljaju funkcije barijere SC, pružaju zaštitu od UV zračenja i smanjuju nuspojave topikalne terapije akni.

LITERATURA

1. Basta-Juzbašić, A., *Azithromycin role in acne vulgaris treatment*. *Medicus*, 2007. **16**(1): p. 107-110.
2. Das, S. and R.V. Reynolds, *Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy*. *Am J Clin Dermatol*, 2014. **15**(6): p. 479-88.
3. Kemeny, L., et al., *Pharmacological Targeting of the Epidermal Barrier*. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(35): p. 5373-5381.
4. Elias, P.M., *Skin barrier function*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008. **8**(4): p. 299-305.
5. Thiboutot, D. and J.Q. Del Rosso, *Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier: Is Acne Vulgaris Associated with Inherent Epidermal Abnormalities that Cause Impairment of Barrier Functions? Do Any Topical Acne Therapies Alter the Structural and/or Functional Integrity of the Epidermal Barrier?* *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013. **6**(2): p. 18-24.
6. Segre, J.A., *Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders*. *J Clin Invest*, 2006. **116**(5): p. 1150-8.
7. Stalder, J.F., et al., *Fragility of epidermis and its consequence in dermatology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. **28 Suppl 4**: p. 1-18.
8. Tuchayi, S.M., et al., *Acne vulgaris*. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015. **1**: p. 15029.
9. Beylot, C., et al., *Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. **28**(3): p. 271-8.
10. Elias, P.M. and K.R. Feingold, *Skin barrier*. 2006, New York: Taylor & Francis. xviii, 612 p.
11. Dall'oglio, F., et al., *Cosmetics for acne: indications and recommendations for an evidence-based approach*. *G Ital Dermatol Venereol*, 2015. **150**(1): p. 1-11.
12. Bartenjev, I., et al., *Topical effectiveness of a cosmetic skincare treatment for acne-prone skin: a clinical study*. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2011. **20**(2): p. 55-62.
13. Guo, H., J.B. Callaway, and J.P. Ting, *Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics*. *Nat Med*, 2015. **21**(7): p. 677-87.
14. Li, Z.J., et al., *Propionibacterium acnes Activates the NLRP3 Inflammasome in Human Sebocytes*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014. **134**(11): p. 2747-2756.
15. Fitz-Gibbon, S., et al., *Propionibacterium acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013. **133**(9): p. 2152-2160.
16. Aubin, G.G., et al., *Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2014. **44**(6): p. 241-250.
17. Baroni, A., et al., *Structure and function of the epidermis related to barrier properties*. *Clinics in Dermatology*, 2012. **30**(3): p. 257-262.
18. Prausnitz, M.R., et al., *Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery*, in *Dermatology*, J. Bologna, J.L. Jorizzo, and J.V. Schaffer, Editors. 2012, Elsevier Saunders, Philadelphia ; London. p. 1 online resource (2 v. in 1).
19. Draelos, Z.D., *New treatments for restoring impaired epidermal barrier permeability: Skin barrier repair creams*. *Clinics in Dermatology*, 2012. **30**(3): p. 345-348.
20. Elias, P.M., M.L. Williams, and K.R. Feingold, *Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: Therapeutic implications for lipid metabolic disorders*. *Clinics in Dermatology*, 2012. **30**(3): p. 311-322.
21. Wolf, R., et al., *Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of psoriasis*. *Clinics in Dermatology*, 2012. **30**(3): p. 323-328.
22. Proksch, E. and J. Brasch, *Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of contact dermatitis*. *Clinics in Dermatology*, 2012. **30**(3): p. 335-344.
23. Kezic, S. and I. Jakasa, *Filaggrin and Skin Barrier Function*. *Curr Probl Dermatol*, 2016. **49**: p. 1-7.
24. Goldsmith, L.A. and T.B. Fitzpatrick, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2012, McGraw-Hill Medical, New York. p. 1 online resource.
25. Eckhart, L., et al., *Cell death by cornification*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2013. **1833**(12): p. 3471-3480.
26. Eckhart, L., et al., *Cell death by cornification*. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1833**(12): p. 3471-80.

27. Venus, M., J. Waterman, and I. McNab, *Basic physiology of the skin*. Surgery - Oxford International Edition. **28**(10): p. 469-472.
28. Ross, M.H., W. Pawlina, and Lippincott Williams & Wilkins., *Histology a text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.; Philadelphia. p. 1 online resource (xviii, 974 p.).
29. Zeeuwen, P.L., *Epidermal differentiation: the role of proteases and their inhibitors*. Eur J Cell Biol, 2004. **83**(11-12): p. 761-73.
30. Eckert, R.L., et al., *Transglutaminase Function in Epidermis*. Journal of Investigative Dermatology, 2005. **124**(3): p. 481-492.
31. Nicotera, P. and G. Melino, *Caspase-14 and epidermis maturation*. Nat Cell Biol, 2007. **9**(6): p. 621-2.
32. Candi, E., R. Schmidt, and G. Melino, *The cornified envelope: a model of cell death in the skin*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005. **6**(4): p. 328-340.
33. Bouwstra, J.A. and M. Ponc, *The skin barrier in healthy and diseased state*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1758**(12): p. 2080-95.
34. Ponc, M., et al., *New acylceramide in native and reconstructed epidermis*. J Invest Dermatol, 2003. **120**(4): p. 581-8.
35. Raith, K., et al. *Progress in the analysis of Stratum corneum ceramides European Journal of Lipid Science and Technology Volume 106, Issue 8*. European Journal of Lipid Science and Technology, 2004. **106**, 561-571.
36. de Jager, M., et al., *Acylceramide head group architecture affects lipid organization in synthetic ceramide mixtures*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(5): p. 911-6.
37. Elias, P.M., et al., *Formation and functions of the corneocyte lipid envelope (CLE)*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1841**(3): p. 314-8.
38. Draelos, Z.K., *Cosmetic dermatology products and procedures*. p. 1 online resource.
39. Brandner, J.M., et al., *Epidermal tight junctions in health and disease*. Tissue Barriers, 2015. **3**(1-2): p. e974451.
40. Cork, M.J., et al., *Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(8): p. 1892-908.
41. Egawa, G. and K. Kabashima, *Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016. **138**(2): p. 350-358.e1.
42. Bäslér, K., et al., *The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption*. Journal of Controlled Release, 2016. **242**: p. 105-118.
43. Sandilands, A., et al., *Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease*. Journal of Cell Science, 2009. **122**(9): p. 1285-1294.
44. Brown, S.J. and W.H.I. McLean, *One remarkable molecule: Filaggrin*. Journal of Investigative Dermatology, 2012. **132**(3 PART 2): p. 751-762.
45. Elias, P.M., *Stratum corneum defensive functions: an integrated view*. J Invest Dermatol, 2005. **125**(2): p. 183-200.
46. Elias, P.M. and G.K. Menon, *Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier*. Adv Lipid Res, 1991. **24**: p. 1-26.
47. Elias, P.M., *The Epidermal Permeability Barrier: From the Early Days at Harvard to Emerging Concepts*. Journal of Investigative Dermatology, 2004. **122**(2): p. xxxvi-xxxix.
48. Elias, P.M. and J.S. Wakefield, *An integrated view of the epidermal environmental interface*. Dermatologica Sinica, 2015. **33**(2): p. 49-57.
49. Lee, S.H., S.K. Jeong, and S.K. Ahn, *An update of the defensive barrier function of skin*. Yonsei Med J, 2006. **47**(3): p. 293-306.
50. Durr, U.H., U.S. Sudheendra, and A. Ramamoorthy, *LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1758**(9): p. 1408-25.
51. Kabashima, K., *New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity*. Journal of Dermatological Science, 2013. **70**(1): p. 3-11.
52. Kamata, Y., et al., *Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into amino acids*. J Biol Chem, 2009. **284**(19): p. 12829-36.

53. Thyssen, J.P. and S. Kezic, *Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. **134**(4): p. 792-799.
54. Goldsmith, L.A. and T.B. Fitzpatrick, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2012, McGraw-Hill Professional, New York.
55. Houben, E., K. De Paepe, and V. Rogiers, *A keratinocyte's course of life*. Skin Pharmacol Physiol, 2007. **20**(3): p. 122-32.
56. Matsui, T. and M. Amagai, *Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum*. Int Immunol, 2015. **27**(6): p. 269-80.
57. Feingold, K.R., M. Schmuth, and P.M. Elias, *The Regulation of Permeability Barrier Homeostasis*. Journal of Investigative Dermatology. **127**(7): p. 1574-1576.
58. Feingold, K.R. and M. Denda, *Regulation of permeability barrier homeostasis*. Clinics in Dermatology, 2012. **30**(3): p. 263-268.
59. Yamamoto, A., K. Takenouchi, and M. Ito, *Impaired water barrier function in acne vulgaris*. Arch Dermatol Res, 1995. **287**(2): p. 214-8.
60. Pavicic, T., et al., *Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris*. Int J Cosmet Sci, 2007. **29**(3): p. 181-90.
61. Borodzicz, S., et al., *The role of epidermal sphingolipids in dermatologic diseases*. Lipids Health Dis, 2016. **15**: p. 13.
62. Toyoda, M., et al., *Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase*. Experimental Dermatology, 2002. **11**(3): p. 241-247.
63. Pappas, A., et al., *Sebum analysis of individuals with and without acne*. Dermato-endocrinology, 2009. **1**(3): p. 157-161.
64. Zouboulis, C.C., E. Jourdan, and M. Picardo, *Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(5): p. 527-532.
65. Selway, J.L., et al., *Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne*. BMC Dermatol, 2013. **13**: p. 10.
66. Kurokawa, I., et al., *Monoclonal Antibody Labeling for Cytokeratins and Filaggrin in the Human Pilosebaceous Unit of Normal, Seborrheic and Acne Skin*. Journal of Investigative Dermatology, 1988. **91**(6): p. 566-571.
67. Jarrousse, V., et al., *Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes*. Arch Dermatol Res, 2007. **299**(9): p. 441-7.
68. *Acne vulgaris*. Nature Reviews Disease Primers, 2015. **1**: p. 15033.
69. Fabbrocini, G., M. Saint Aroman, and F. Schmitt, *Fragile Skin: Benefit of Cosmeceuticals based on Rhealba® Oat plantlet in acne vulgaris*. Inflamm Cell Signal, 2015. **2**: p. e737.
70. Milani, M., *Acne, anti-acne therapies and epidermal barrier functions: the role of adjuvant treatments*. OA Dermatology, 2013. **1**(1): p. 4.
71. Del Rosso, J.Q. and S. Brandt, *The Role of Skin Care as an Integral Component in the Management of Acne Vulgaris: Part 2: Tolerability and Performance of a Designated Skin Care Regimen Using a Foam Wash and Moisturizer SPF 30 in Patients with Acne Vulgaris Undergoing Active Treatment*. J Clin Aesthet Dermatol, 2013. **6**(12): p. 28-36.
72. Del Rosso, J.Q., *Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management*. J Drugs Dermatol, 2013. **12**(6): p. 626-31.
73. Goreta, R. and I. Pepić, *Functional vehicles and formulations for dermal application*. Farmaceutski Glasnik, 2014. **70**(9): p. 551-576.
74. Caussin, J., et al., *Lipophilic and hydrophilic moisturizers show different actions on human skin as revealed by cryo scanning electron microscopy*. Exp Dermatol, 2007. **16**(11): p. 891-8.
75. Gollnick, H., et al., *Management of Acne*. Journal of the American Academy of Dermatology. **49**(1): p. S1-S37.
76. Thiboutot, D., et al., *New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group*. Journal of the American Academy of Dermatology. **60**(5): p. S1-S50.
77. Castro, G.A. and L.A. Ferreira, *Novel vesicular and particulate drug delivery systems for topical treatment of acne*. Expert Opin Drug Deliv, 2008. **5**(6): p. 665-79.

78. Sagransky, M., B.A. Yentzer, and S.R. Feldman, *Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris*. Expert Opin Pharmacother, 2009. **10**(15): p. 2555-62.
79. Gollnick, H.P., *From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29 Suppl 5**: p. 1-7.
80. Simonart, T., *Newer Approaches to the Treatment of Acne Vulgaris*. American Journal of Clinical Dermatology, 2012. **13**(6): p. 357-364.
81. Zeichner, J.A., *Inflammatory Acne Vulgaris: Current Concepts in Pathogenesis and Management*. Journal of Drugs in Dermatology, 2016. **15**(S1): p. 11-16.
82. Sandoval, L.F., J.K. Hartel, and S.R. Feldman, *Current and future evidence-based acne treatment: a review*. Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(2): p. 173-92.
83. Savage, L.J. and A.M. Layton, *Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2010. **3**(4): p. 563-80.
84. Kircik, L.H., *Efficacy and safety of azelaic acid (AzA) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: A 16-week, baseline-controlled study*. Journal of Drugs in Dermatology, 2011. **10**(6): p. 586-590.
85. Razafindralambo, H., C. Blecker, and M. Paquot, *Carbohydrate-Based Surfactants: Structure-Activity Relationships*, in *Advances in Chemical Engineering*, Z. Nawaz, Editor. 2012, InTech.
86. Sánchez-Regaña, M., et al., *Compounding as a current therapeutic option in dermatology*. Actas Dermo-Sifiliograficas, 2013. **104**(9): p. 738-756.
87. Vyas, A., A. Kumar Sonker, and B. Gidwani, *Carrier-based drug delivery system for treatment of acne*. The Scientific World Journal, 2014. **2014**.
88. Škalko, N., M. Čajkovac, and I. Jalšenjak, *Liposomes with clindamycin hydrochloride in the therapy of acne vulgaris*. International Journal of Pharmaceutics, 1992. **85**(1): p. 97-101.
89. Schafer-Korting, M., H.C. Korting, and E. Ponce-Poschl, *Liposomal tretinoin for uncomplicated acne vulgaris*. Clin Investig, 1994. **72**(12): p. 1086-91.
90. Patel, V.B., A. Misra, and Y.S. Marfatia, *Topical liposomal gel of tretinoin for the treatment of acne: research and clinical implications*. Pharm Dev Technol, 2000. **5**(4): p. 455-64.
91. Patel, V.B., A. Misra, and Y.S. Marfatia, *Clinical assessment of the combination therapy with liposomal gels of tretinoin and benzoyl peroxide in acne*. AAPS PharmSciTech, 2001. **2**(3): p. E-TN4.
92. Jelvehgari, M., et al., *The microsp sponge delivery system of benzoyl peroxide: Preparation, characterization and release studies*. International Journal of Pharmaceutics, 2006. **308**(1-2): p. 124-132.
93. Kircik, L.H., *Evaluating tretinoin formulations in the treatment of acne*. J Drugs Dermatol, 2014. **13**(4): p. 466-70.
94. Mehnert, W. and K. Mader, *Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications*. Adv Drug Deliv Rev, 2001. **47**(2-3): p. 165-96.
95. Layegh, P., et al., *The efficacy of Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles in comparison to Isotrex® on acne treatment*. Nanomedicine Journal, 2013. **1**(1): p. 38-47.
96. Fabbrocini, G. and M. Saint Aroman, *Cosmeceuticals based on Rhealba® Oat plantlet extract for the treatment of acne vulgaris*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**: p. 1-6.
97. Stalder, J.F., et al., *Fragility of epidermis and its consequence in dermatology*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**: p. 1-18.
98. Ananthapadmanabhan, K.P., et al., *Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing*. Dermatologic Therapy, 2004. **17**(s1): p. 16-25.
99. Subramanyan, K., *Role of mild cleansing in the management of patient skin*. Dermatologic Therapy, 2004. **17**(s1): p. 26-34.
100. Choi, Y.S., et al., *A study of the efficacy of cleansers for acne vulgaris*. Journal of Dermatological Treatment, 2010. **21**(3): p. 201-205.
101. Choi, J.M., V.K. Lew, and A.B. Kimball, *A Single-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Face Washing on Acne Vulgaris*. Pediatric Dermatology, 2006. **23**(5): p. 421-427.

102. Draelos, Z.D., *The effect of a daily facial cleanser for normal to oily skin on the skin barrier of subjects with acne.* *Cutis*, 2006. **78**(1 Suppl): p. 34-40.
103. Isoda, K., et al., *Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin.* *The Journal of Dermatology*, 2015. **42**(2): p. 181-188.
104. Laquieze, S., J. Czernielewski, and M.J. Rueda, *Beneficial effect of a moisturizing cream as adjunctive treatment to oral isotretinoin or topical tretinoin in the management of acne.* *J Drugs Dermatol*, 2006. **5**(10): p. 985-90.
105. Draelos, Z.D., K.D. Ertel, and C.A. Berge, *Facilitating facial retinization through barrier improvement.* *Cutis*, 2006. **78**(4): p. 275-81.
106. Drucker, A.M. and C.F. Rosen, *Drug-Induced Photosensitivity.* *Drug Safety*, 2011. **34**(10): p. 821-837.
107. Del Rosso, J.Q., et al., *Efficacy, Safety, and Subject Satisfaction of a Specified Skin Care Regimen to Cleanse, Medicate, Moisturize, and Protect the Skin of Patients Under Treatment for Acne Vulgaris.* *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2015. **8**(1): p. 22-30.