



# Izzivi in sodobni pristopi k zdravljenju atopijskega dermatitisa

Challenges and modern approaches to the treatment of atopic dermatitis

Mercedes Vitek, Alenka Zvonar Pobirk, Mirjana Gašperlin, Mirjam Gosenca Matjaž

## Izvleček

Atopijski dermatitis je najpogostejša kronična vnetna bolezen kože, za katero so značilne spremembe v strukturi kože. Kažejo se kot pordeli, suhi in luščeči se predeli, ki jih spremlja srbenje. Ker gre za izredno kompleksno bolezen, ki predstavlja velik terapevtski izziv, sodobne terapevtske smernice poudarjajo pomen celovitega zdravljenja. Zelo pomembna je redna in pravilna nega atopijske kože z izdelki z aktivnimi sestavinami, ki po različnih mehanizmi delovanja obnavljajo njeno okrnjeno pregradno vlogo. V odvisnosti od stopnje vnetja in obsega kožnih sprememb se poslužujemo lokalne ali sistemske terapije, pri čemer velja, da prvenstveno uporabljamo zdravila za lokalno zdravljenje, dokler je to mogoče oziroma se bolnik nanje odziva. Običajno so učinkovine za nanos na kožo, ki so namenjene aktivni negi in/ali zdravljenju, vgrajene v klasične formulacije, kot so mazila, kreme, dermalne raztopine in emulzije. V zadnjih letih pa se intenzivno razvijajo predvsem inovativni lipidni dostavni sistemi, kot so liotropni tekoči kristali, mikro- in nanoemulzije, vezikularni sistemi in lipidni nanodelci. V prispevku so tako sistematično zbrane in predstavljene aktivne sestavine sodobnih kozmetičnih izdelkov za nego atopijske kože ter zdravilne učinkovine in farmacevtske oblike, registrirane v Sloveniji za zdravljenje atopijskega dermatitisa. Hkrati prikazujemo atraktivne znanstvene raziskave, patentne objave in novosti na področju inovativnih lipidnih dostavnih sistemov s temi učinkovinami, ki kažejo na edinstvene prednosti teh formulacij, ki omogočajo bolniku prijaznejše zdravljenje in s tem izboljšani terapevtski izid.

## Abstract

Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory skin disease, characterized by changes in skin structure manifesting through red, dry and scaly areas accompanied by itching. Due to its complexity, the disease represents a considerable therapeutic challenge. Thus, up-to-date treatment guidelines emphasise the importance of comprehensive treatment. Regular and proper skincare with cosmetic products containing active ingredients that restore impaired skin barrier function through various mechanisms is of great importance. Further, depending on the degree of inflammation and the extent of skin lesions, drugs for local or systemic treatment are required. According to the standard therapeutic modalities, drugs for local therapy are used as long as the patient responds. Typically, active ingredients for dermal administration

Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Mirjam Gosenca Matjaž, e: [mirjam.gosenca.matjaz@ffa.uni-lj.si](mailto:mirjam.gosenca.matjaz@ffa.uni-lj.si)

**Ključne besede:** bolezni kože; atopijski dermatitis; aktivna nega kože; zdravila; kortikosteroidi; lipidni dostavni sistemi

**Key words:** skin diseases; atopic dermatitis; active skin care; medicines; corticosteroides; lipid-based delivery systems

**Prispelo / Received:** 20. 1. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 7. 4. 2022

**Citirajte kot/Cite as:** Vitek M, Zvonar Pobirk A, Gašperlin M, Gosenca Matjaž M. Izzivi in sodobni pristopi k zdravljenju atopijskega dermatitisa. Zdrav Vestn. 2023;92(1–2):79–92. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3331>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

intended for active skincare and/or therapy are incorporated into conventional dosage forms such as ointments, creams, dermal solutions, and emulsions. However, in recent years major advances have been made toward developing innovative lipid-based delivery systems, such as lyotropic liquid crystals, micro- and nano-emulsions, vesicular systems, and lipid nanoparticles. The present paper systematically reviews active ingredients for skincare of atopic skin along with drugs and dosage forms registered in Slovenia for the treatment of atopic dermatitis. Concurrently, attractive scientific researches, patent publications and new achievements in innovative lipid-based delivery systems are presented, proving their unique advantages that enable patient-friendly treatment and improved therapeutic outcomes.

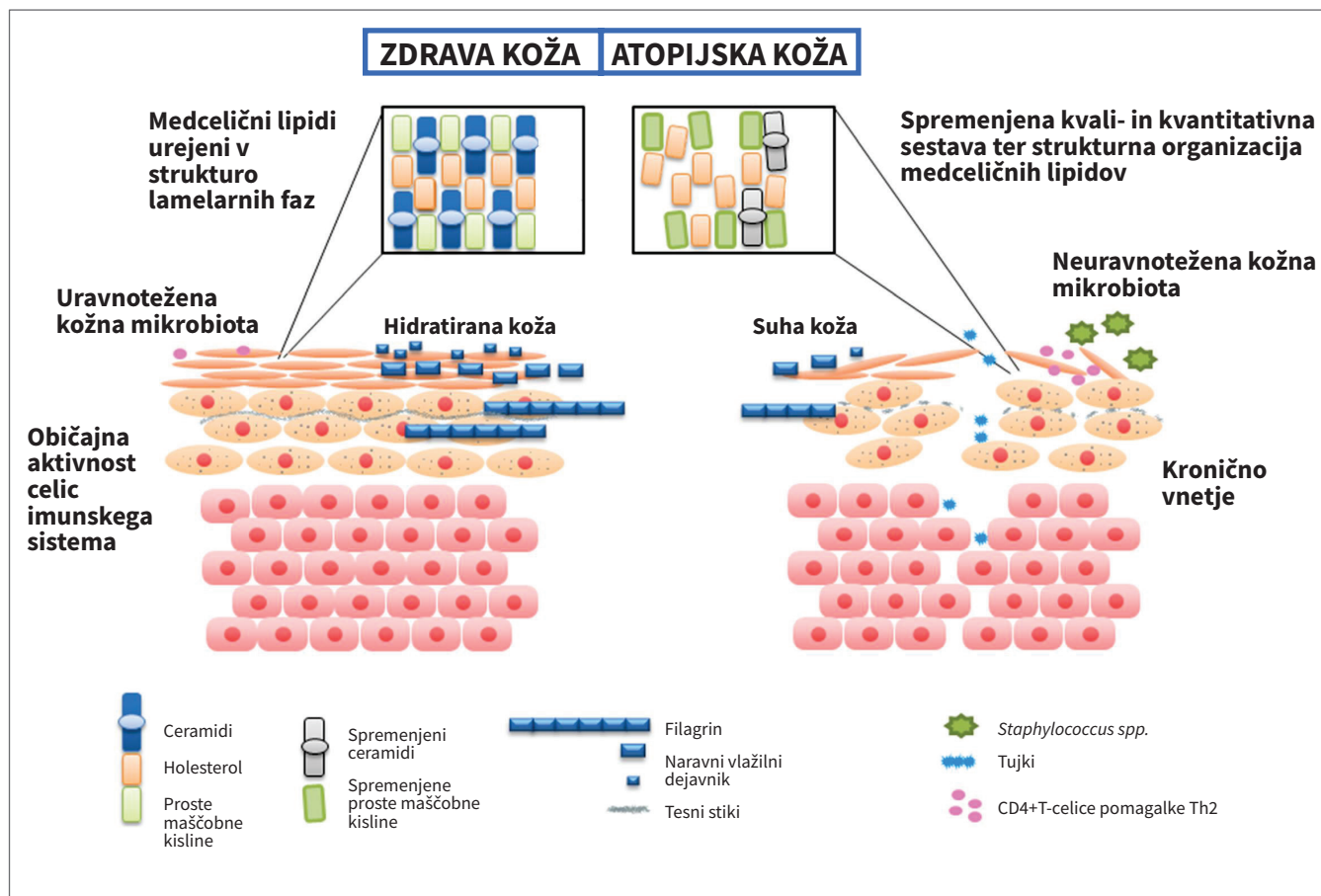
## 1 Uvod

Atopijski dermatitis (AD) ali atopijski ekcem je kronična nenalezljiva vnetna bolezen kože, za katero so značilne spremembe v strukturi kože. Kažejo se kot pordeli, suhi in luščeci se predeli, ki jih spremlja srbenje. Gre za najpogostejšo kronično vnetno bolezen kože v razvitem svetu z življenjsko prevalenco 15–20 % in s strmo naraščajočim številom novih bolnikov po vsem svetu (1). AD najpogosteje prizadene otroke in mladostnike. Pri približno polovici otrok z AD se v kasnejšem obdobju razvije tudi astma, pri približno dveh tretjinah bolnikov pa alergijski rinitis. Pojav AD pa se ne omejuje samo na zgodnje obdobje življenja,

saj se bolezen lahko nadaljuje ali celo začne tudi v odrasli dobi (2). V zadnjih letih je bil dosežen pomemben napredek v razumevanju patogeneze AD, ki se zrcali v posodobljenih smernicah zdravljenja. Zaradi kompleksnosti te kožne bolezni je razvoj kakovostnih, učinkovitih in varnih zdravil velik izziv, zato so znanstvene raziskave s tega področja izjemnega pomena (3,4).

## 2 Etiologija in patogeneza

Vzroki za nastanek in patogeneza AD so kompleksni (Slika 1). Gre namreč za preplet vplivov genetike



**Slika 1:** Shematski prikaz patogeneze atopijskega dermatitisa. Prirejeno po Rerknimitr P et al., 2018 (7).

in dejavnikov okolja (5). Eden pomembnejših genetskih vzrokov so mutacije v genu za strukturni protein filagrin, ki z omreženjem keratinskih niti zagotavlja čvrstost in integriteto rožene plasti kože. Pomembno vlogo imajo tudi znotrajcelični razgradni produkti filagrina, ki tvorijo naravni vlažilni dejavnik kože in uravnavajo hidratacijo rožene plasti. Motnje v sintezi filagrina in s tem pri delovanju naravnega vlažilnega dejavnika tako vodijo v nastanek poškodovane in suhe kože (6,7). Treba je omeniti tudi polimorfizme v genih, ki so odgovorni za motnje v celicah imunskega sistema. Za AD je značilna zlasti okrepljena aktivnost CD4+T-celic pomagalk Th2, ki povzroči kronično vnetje. Pri hudih oblikah AD so v atopijski koži odkrili tudi zvišane vrednosti IgE proti različnim lastnim antigenom v koži, ki še dodatno vzdržujejo kronično vnetje. Povišane koncentracije vnetnih mediatorjev povzročijo nastanek značilnih kliničnih znakov vnetja, kot so rdečina, oteklina in srbečica. Zaradi praskanja nastanejo manjše rane, ki povečajo možnost vdora mikroorganizmov in drugih tujkov iz okolja (8). Vnetni procesi povzročijo tudi povečano tvorbo radikalov, kar vodi v remodeliranje korneocitov in lipidov v roženi plasti povrhnjice, zaradi tega pa se koža na področju vnetnih žarišč zadebeli tako, da njena funkcija pregrade še bolj oslabi. Nadalje so za atopijsko kožo značilne kvali- in kvantitativne spremembe v sestavi medceličnih lipidov (ceramidi, holesterol, proste maščobne kisline ter v sledovih tudi trigliceridi), ki obdajajo korneocite v roženi plasti. Ti so v zdravi koži urejeni v specifično lamelarno strukturo. Slednja je zaradi sprememb v lipidni sestavi atopijske kože porušena, zaradi česar je izrazito okrnjena pregradna funkcija kože (9). Motnje v biosintezi filagrina, vnetni procesi in spremenjena sestava epidermalnih lipidov prispevajo k povišanju pH v zgornjih slojih rožene plasti, kar je povezano tudi z neuravnoteženo kožno mikrobioto, ki je značilna za bolnike z AD. Ta omogoča razrast različnih mikroorganizmov. Pri tem velja, da se na atopijski koži v fazi akutnega poslabšanja najpogosteje povečano kolonizirajo bakterije iz rodu *Staphylococcus* spp. (predvsem *Staphylococcus aureus*). Toksini, ki jih sprošča *Staphylococcus aureus*, še dodatno stimulirajo vnetne procese (10). AD lahko sprožijo ali poslabšajo tudi različni dejavniki okolja. Kronična izpostavljenost zunanjim povzročiteljem oksidativnega stresa, kot so onesnaženi zrak, UV sevanje in cigaretni dim (11), poveča tveganje za pojav AD. V okviru dejavnikov okolja velja poudariti, da lahko tudi agresivni (kozmetični) izdelki, določeni prehranski (kravje mleko, jajca, oreščki) in inhalacijski (pršice, živalske dlake, pelodi) alergeni

oslabijo pregradno funkcijo kože ali pa sprožijo pretirani imunski odziv in tako povzročijo poslabšanje simptomov in znakov AD (3).

### 3 Klinična slika

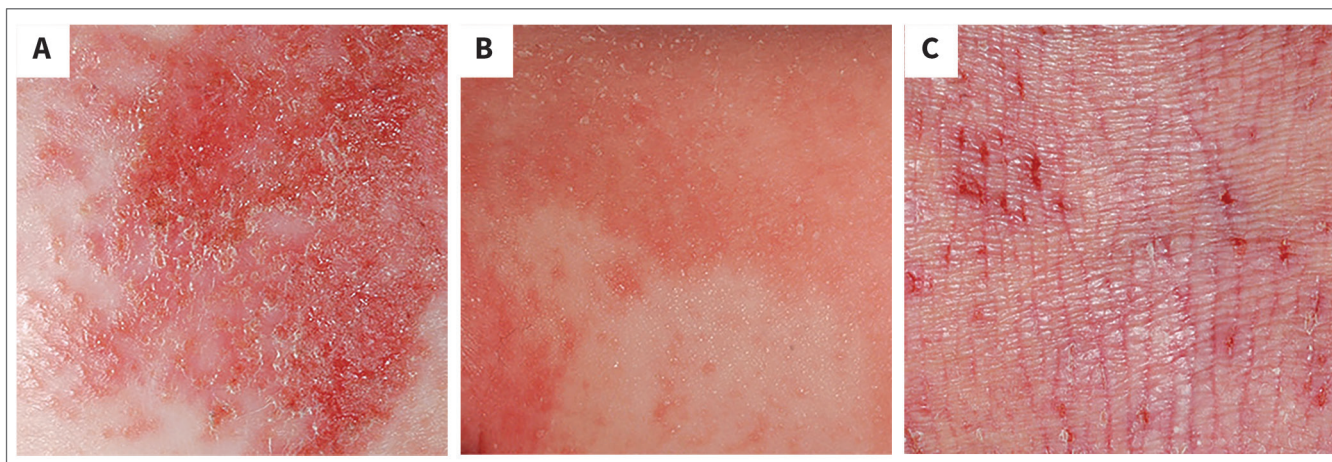
V osnovi se pri vseh bolnikih z AD izmenjujejo faze akutnega poslabšanja (eksacerbacije) z močno izraženimi znaki in simptomi ter obdobja začasnega izboljšanja (remisije), ko so znaki bolezni manj izraziti. V fazi akutnega poslabšanja je koža močno rdeča, suha, otekla in srbeča, zaradi praskanja pa nastanejo tudi opraskanine in kraste. V fazi mirovanja je obseg vnetnega eritema manjši, luščenje ter srbenje sta manj intenzivna, a koža je še vedno pordela, suha in občutljiva (12).

Za bolnike z AD je tudi značilno, da sta mesto pojava kožnih sprememb in njihov obseg odvisen od starostnega obdobja. Pri dojenčkih se bolezen običajno pojavi nenadoma v obliki neostre rdečice, mehurčkov in izrazitega luščenja (Slika 2A). Prizadeti so predvsem brada, lica, čelo, lasišče in zgornji deli trupa ter udov, koža v gubah in pod plenici pa je praviloma zdrava. Pri malčkih in predšolskih otrocih se spremembe na koži pojavljajo predvsem na predelih pregibov, kot so zapestja, komolci, kolena in gležnji. Zaradi dolgotrajnega praskanja se pojavi lihenifikacija kože, ki se začne na teh mestih zadebeljevati in postane »usnjata« (Slika 2B). Pri šolskih otrocih, mladostnikih in odraslih se vnetna žarišča selijo na notranjo stran sklepov, in sicer v kožne gube komolcev in kolen ter po hrbtne strani rok, nog in prstov. Značilno je, da je koža na teh mestih rahlo rdeča, srbeča in zadebeljena z opaznimi opraskaninami (Slika 2C). Pri mladostnikih in odraslih je dodatno prizadeta tudi koža na vratu, okoli oči in na področju ušesnih mečic (13).

### 4 Zdravljenje atopijske kože

Ker je AD kompleksna bolezen, sodobne terapevtske smernice narekujejo celovito zdravljenje atopijske kože, ki obsega različne komplementarne pristope. Izjemno pomembna je redna in pravilna nega kože, ki podaljša obdobja remisije in ublaži neugodje med akutnim poslabšanjem bolezni. Kot zelo učinkovito se je izkazalo tudi izobraževanje bolnikov, ne le na področju nege, temveč tudi pri prepoznavanju sprožilnih dejavnikov in kako se jim izogibajo. V odvisnosti od stopnje bolezni je potrebna tudi ustrezna farmakoterapija, ki (zaenkrat) predvsem zdravi simptome in znake, ne pozdravi pa samega izvora bolezni. AD zdravimo



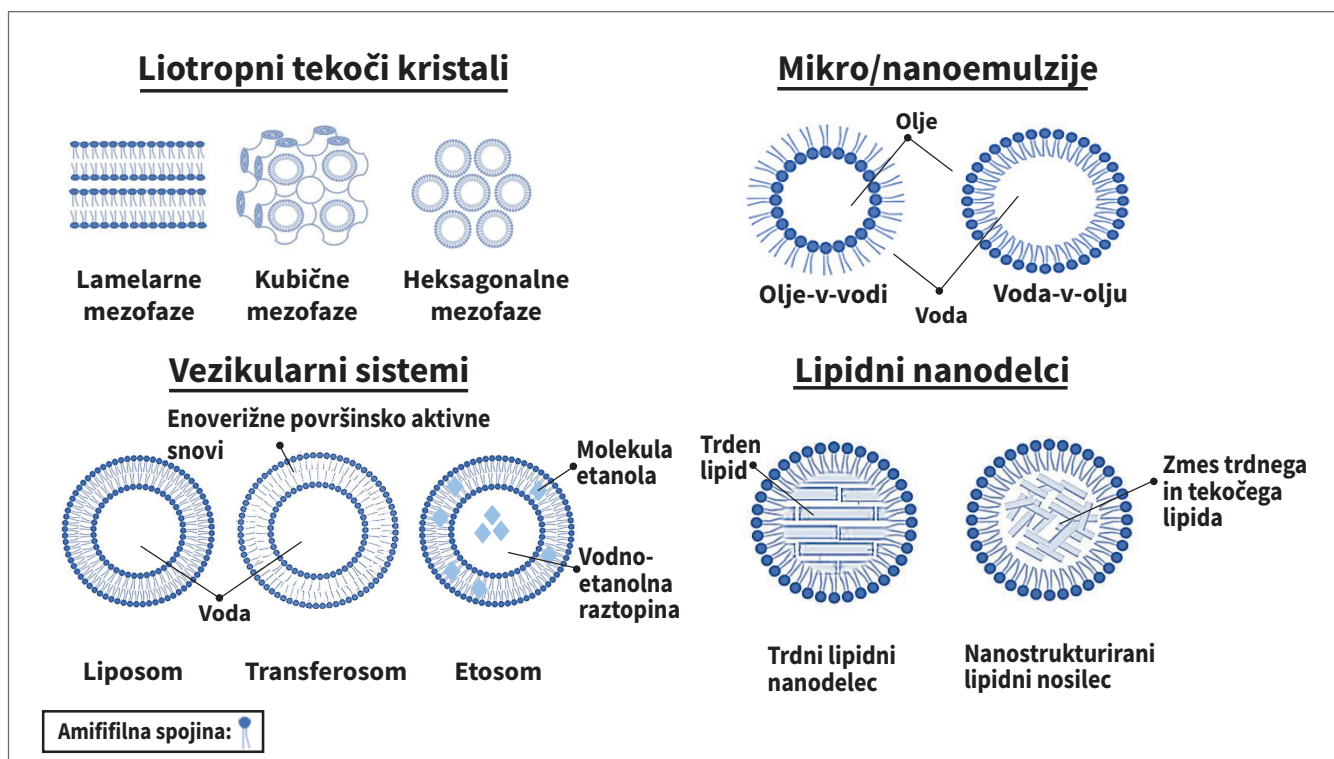


**Slika 2:** Videz atopijske kože pri (A) dojenčkih, (B) malčkih in predšolskih otrocih ter (C) šolskih otrocih, mladostnikih in odraslih. Povzeto po Weidinger S et al., 2016 (13).

stopenjsko z različnimi zdravili za lokalno in sistemsko terapijo, pri čemer velja, da zdravimo prvenstveno lokalno, dokler je to mogoče oziroma dokler se bolnik odziva (3).

Tradicionalno so učinkovine za dermalno uporabo, ki so namenjene bodisi aktivni negi bodisi zdravljenju, vgrajene v klasične farmacevtske oblike, kot so kreme, mazila, losjoni, dermalne raztopine in emulzije, ki so praviloma enostavne za izdelavo in sorazmerno poceni. V zadnjih letih pa se na področju dermalne

aplikacije učinkovin, namenjenih aktivni negi in/ali zdravljenju, intenzivno razvijajo inovativni lipidni dostavni sistemi, kamor prištevamo liotropne tekoče kristale, mikro- in nanoemulzije, vezikularne sisteme in lipidne nanodelce. Zaradi lipidne narave in specifične mikrostrukture (Slika 3) imajo velik potencial za izboljšani terapevtski učinek vgrajenih učinkovin, izkazujejo pa tudi številne druge prednosti v primerjavi s klasičnimi farmacevtskimi oblikami (14-16).



**Slika 3:** Shematska predstavitev mikrostrukture inovativnih lipidnih dostavnih sistemov.

**Tabela 1:** Pregled skupin in primerov aktivnih sestavin, ki se najpogosteje uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, namenjenih negi atopijske kože.

Skupine sestavin za aktivno nego atopijske kože	Primeri aktivnih sestavin
<b>Humektanti</b>	glicerol, propilen/butilen glikol, urea, allantoin, mlečna kislina, natrijev laktat, pantenol
<b>Emolienti</b>	gliceril stearat, karitejevo maslo, svetlinovo olje, sončnično olje, laneno olje, olje groznic pečk, ceramidi
<b>Sestavine s protivnetnim delovanjem</b>	omega-3 in omega-6 maščobne kisline, antioksidanti
<b>Sestavine z delovanjem proti srbenju</b>	izvleček ovsca, mentol ali njegovi derivati, polidokanol
<b>Pro-, pre- in postbiotiki</b>	bakterije <i>Lactobacillus johnsonii</i> , inaktivirane s toplotno obdelavo, lizati bakterij <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Aquaphilus dolomiae</i> , <i>Vitreoscilla filiformis</i> (našteti primeri so trenutno v fazi kliničnih raziskav izdelkov za AD)

Legenda: AD – atopijski dermatitis.

#### 4.1 Sodoben pristop k negi atopijske kože

V kozmetičnih izdelkih za vsakodnevno nego atopijske kože se uporabljajo aktivne sestavine, ki po različnih mehanizmih delovanja prispevajo k obnovi okrnjene pregradne funkcije kože (Tabela 1).

Glede na sodobne smernice nege atopijske kože tako v teh izdelkih prevladujejo sestavine z vlažilnim delovanjem, ki povečajo zadrževanje vode v roženi plasti z njeno vezavo ali z nadomeščanjem epidermalnih lipidov. Tako po različnih mehanizmih pomagajo pri vzpostavitvi učinkovite kožne pregrade in izboljšanju izgleda kože (17). Te sestavine lahko glede na mehanizem delovanja razdelimo na okluzive, humektante in emoliente. Okluzivi, kot sta vazelin in lanolin, niso primerni za dolgotrajno uporabo, saj na koži tvorijo sloj, ki popolnoma onemogoči izhlapevanje vode in vodi v maceracijo rožene plasti. Za nego atopijske kože se tako prvenstveno uporabljajo humektanti in emolienti. Humektanti, kot so glicerol, propilen/butilen glikol in sestavine naravnega vlažilnega dejavnika (npr. sečnina), nase vežejo vlago iz spodnjih plasti kože ali iz izdelka oz. okolja. S tem povečajo vsebnost vode v zgornjih plasteh kože (18). Njihov učinek je najboljši, če jih kombiniramo z emolienti. V vlogi slednjih pogosto uporabljamo masla (npr. karitejevo maslo) in olja (npr. svetlinovo, sončnično, laneno olje), ki nadomestijo manjkajoče lipide v roženi plasti kože, ter protivnetno delujejo zaradi naravno prisotnih omega-3 in omega-6 maščobnih kislin. Poleg tega na površini kože tvorijo sloj, ki še dodatno ovira transepidermalno izgubo vode. V negovalnih magistralnih pripravkih se sicer najpogosteje uporablja olivno olje, vendar

novejše študije kažejo nasprotujoče si rezultate glede primernosti olivnega olja za atopijsko kožo. Olivno olje namreč vsebuje visok delež oleinske kisline, za katero je bilo z raziskavami na živalih ugotovljeno, da zmanjšuje strukturno urejenost lipidov roženega sloja (19) in preko N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev v keratinocitih inducira vnetno procese (20). Raziskave, v katere so bili vključeni bolniki z AD, pa navajajo nenotne rezultate (21,22), zato so potrebne še nadaljnje raziskave, ki bodo podale bolj jasne usmeritve. Nadalje aktualna znanstvena dognanja na področju nege atopijske kože v ospredje postavljajo uporabo izdelkov s ceramidi, saj je kvali- in kvantitativna sestava v tej koži značilno spremenjena (23-25). Primer takšnega izdelka je inovativna formulacija na osnovi liotropnih tekočih kristalov s ceramidi (26). Ti so napredni dostavni sistemi, katerih nastanek temelji na samozdruževanju amfifilnih lipidov v prisotnosti vodnega medija, pri čemer lahko nastanejo lamelarne, heksagonalne in kubične mezofaze. Zaradi strukturne podobnosti z lipidnimi dvosloji med korneociti so za dermalni nanos primerni predvsem liotropni tekoči kristali z lamelnimi mezofazami. Njihova mikrostruktura omogoča tudi vključitev vode v hidrofilska področja dvoslojev, zaradi česar se zmanjša transepidermalna izguba vode in poveča hidratacija kože (27,28). V to formulacijo na osnovi liotropnih tekočih kristalov so raziskovalci vgradili 3 % ceramidov, z raziskavo in vivo pa so dokazali, da takšna formulacija značilno izboljša pregradno funkcijo kože (26).

Poleg teh sestavin negovalni izdelki za atopijsko kožo pogosto vsebujejo tudi aktivne sestavine s protivnetnim delovanjem. Omega-3 in omega-6 maščobne

kislina, ki so znane po protivnetnih učinkih, ki so lahko naravno prisotne v določenih oljih, lahko posebej vgradimo v dostavni sistem. Primer take formulacije je mikroemulzija z vgrajenimi omega-6 maščobnimi kislinami, s katero so dosegli njihovo izboljšano prodiranje v povrhnjico v primerjavi s klasično lipofilno kremo z vgrajenimi omega-6 maščobnimi kislinami (29). Mikroemulzije so bistro disperzije vode in olja, stabilizirane z medfaznim filmom amfifilnih spojin (tj. emulgatorjev in koemulgatorjev). Ker so praviloma tekoče, jim zaradi lažjega nanosa na kožo pogosto dodajamo tudi različna zgoščevala. Po nanosu mikroemulzije na kožo se amfifilne spojine interagirajo z roženo plastjo, povzročene strukturne spremembe pa izboljšajo prodiranje učinkovine v kožo oz. skozi njo (30,31). Nadalje protivnetno delovanje izkazujejo tudi antioksidanti, ki odstranjujejo radikale in s tem zavirajo oksidativni stres, kar je pri vnetnih boleznih, kot je AD, zelo zaželeno (11). Primernost liotropnih tekočih kristalov kot dostavnih sistemov za antioksidativne vitamine smo proučevali tudi na Katedri za farmacevtsko tehnologijo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, kjer smo razvili novo formulacijo na osnovi lamelarnih liotropnih tekočih kristalov z askorbilpalmitatom (bolj stabilen derivat vitamina C). Razvito formulacijo je odlikovala izjemno dobra biološka sprejemljivost (32).

V kozmetičnih izdelkih, namenjenih atopijski koži, pogosto najdemo tudi aktivne sestavine z antipruritičnim delovanjem, kar izboljša kakovost življenja bolnikov z AD. V kozmetičnih izdelkih na trgu se za ta namen najpogosteje uporablja izvleček belega ovsca (33). V nekaterih izdelkih najdemo tudi mentol (ali njegove derivate), ki kožo ohladi in s tem zmanjša občutek srbenja (34). Znana pa je tudi uporaba sintetične aktivne sestavine polidokanol, ki na koži deluje kot lokalni anestetik in na ta način ublaži neprijetno srbečico (35).

Ker je mikrobiota atopijske kože neuravnovešena, sodobne smernice poudarjajo tudi pomen uporabe pro-, pre-, in postbiotikov na koži, ki spodbujajo uravnavanje spremenjene mikrobiote atopijske kože. V kliničnih raziskavah na atopijski koži bolnikov so se kot zelo obetavne izkazale bakterije *Lactobacillus johnsonii*, inaktivirane s toplotno obdelavo (36), in lizati bakterij *Streptococcus thermophilus* (37), *Aquaphilus dolomiae* (38) in *Vitreoscilla filiformis* (39).

## 4.2 Sodoben pristop k zdravljenju atopijske kože

Zdravljenje AD je odvisno od resnosti in stanja bolezni, starosti bolnika, umeščenosti in razširjenosti

žarišč. Pri izbiri zdravljenja si najpogosteje pomagamo s sistemom SCORAD (*angl.* SCORing Atopic Dermatitis), s katerim ocenimo spremembe na koži in sledimo aktivnosti bolezni. Vprašalnik za bolnike vključuje objektivne in subjektivne kazalce. Objektivni kazalci, katerih intenziteto in obseg ocenjujemo, so rdečica, otekline, rosenje oziroma vlažnost kožnih sprememb, opraskanine, zadebeljenost in suhost kože ter površino prizadete kože na posameznih predelih telesa. Subjektivna kazalca sta srbečica in nespečnost. Poleg lestvice SCORAD se uporablja tudi lestvica EASI (*angl.* Eczema Area and Severity Index), ki ne vključuje subjektivnih kazalcev. Na podlagi dobljenega števila točk razdelimo stanje bolezni na blago, zmerno in težko obliko. V Tabeli 2 je predstavljena shema zdravljenja po sistemu SCORAD, razdelitev zdravil ter primeri zdravilnih učinkovin in farmacevtskih oblik, ki so registrirane v Sloveniji za zdravljenje AD (3,40,41).

### 4.2.1 Lokalno zdravljenje

Trenutno sta uveljavljena predvsem dva pristopa k lokalnemu zdravljenju AD, in sicer pulzno in proaktivno zdravljenje. Prvi, bolj tradicionalni pristop, vključuje pulzno ali kratkotrajno uporabo protivnetnih učinkovin na mestu kožnih sprememb in se (postopno) prekine ob izboljšanju klinične slike. Drugi, alternativen pristop, ki se vse bolj uveljavlja tako v svetu kot pri nas, pa se prične izvajati po umiku kožnih sprememb in narekuje uporabo lokalnih protivnetnih učinkovin na prej prizadetih mestih na koži, običajno dvakrat na teden. Za oba pristopa velja, da mora biti uporaba ne-*govalnih* izdelkov za nego kože trajna (42).

Ob akutnem poslabšanju bolezni se v prvi vrsti uporabljajo lokalni kortikosteroidi, ki na področju nanosa delujejo protivnetno, imunosupresivno in antiproliferativno. Lokalni kortikosteroidi so varni, če jih uporabljamo kratkotrajno in v obliki tankega nanosa na mestih, kjer se pojavi vnetje z ekcemom. Neželeni lokalni in sistemski učinki se namreč pojavijo predvsem zaradi dolgotrajne in nekritične uporabe. Glede na stanje oziroma stopnjo napredovanja bolezni izberemo ustrezen lokalni kortikosteroid, upoštevajoč njegovo potentnost in s tem jakost učinka (3).

Lokalni kortikosteroidi s šibkim učinkom v Sloveniji niso registrirani. Za zdravljenje AD so na voljo lokalni kortikosteroidi z zmernim učinkom, kamor uvrščamo hidrokortizonbutirat, ki je na voljo v obliki kreme in dermalne emulzije, in alklometazondipropionat v obliki mazila in kreme (41). Različne raziskave in patenti kažejo, da imajo inovativni lipidni dostavni

**Tabela 2:** Shema zdravljenja po sistemu SCORAD in razdelitev zdravil ter primeri zdravilnih učinkovin in farmacevtskih oblik, ki so registrirane v Sloveniji za zdravljenje atopijskega dermatitisa.

Stanje bolezni	Skupina zdravil	Zdravilne učinkovine iz posamezne skupine zdravil	Registrirano ime in farmacevtska oblika
Blaga oblika AD ali prehodni dermatitis (SCORAD < 25)	lokalni kortikosteroidi z zmernim učinkom (razred II)	hidrokortizonbutirat	Locoidon lipocrema® krema, Locoidon crelo® dermalna emulzija
		alklometazondipropionat	Afloderm® mazilo in krema
	lokalni imunomodulatorji	pimekrolimus	Elidel® krema
Zmerna oblika AD ali ponavljajoči se dermatitis (SCORAD 25 - 50)	lokalni kortikosteroidi z zmernim učinkom (razred II)	hidrokortizonbutirat	Locoidon lipocrema® krema, Locoidon crelo® dermalna emulzija
		alklometazondipropionat	Afloderm® mazilo in krema
	lokalni kortikosteroidi z močnim učinkom (razred III)	mometazonfuroat	Elocom® mazilo, krema in dermalna raztopina
		metilprednizolonaceponat	Advantan® mazilo in krema
		betametazondipropionat	Beloderm® mazilo, krema in dermalna raztopina, Kuterid® mazilo
		betametazondipropionat in gentamicin	Belogent® mazilo in krema, Diprogenta® mazilo in krema
		betametazondipropionat in salicilna kislina	Belosalic® mazilo in dermalna raztopina, Diprosalic® dermalna raztopina
		lokalni imunomodulatorji	takrolimus
Težka oblika AD ali persistentni dermatitis (SCORAD > 50)	sistemske imunosupresivi (polipeptidi)	ciklosporin	Ciqorin® kapsule, Sandimmun Neoral® peroralna raztopina
	sistemske imunosupresivi (sintezne nizkomolekularne učinkovine)	baricitinib	Olumiant® tablete
		upadacitinib	Rinvoq® tablete
	sistemske kortikosteroidi	metilprednizolon	Medrol® tablete
biološka zdravila	dupilumab	Dupixent® raztopina za injiciranje	

Legenda: SCORAD – *angl.* SCORing Atopic Dermatitis; AD – atopijski dermatitis.

sistemi tudi na področju dermalne farmakoterapije AD velik, a (zaenkrat še) neizkoriščen potencial. Izredno atraktivni so trdni lipidni nanodelci, ki so zgrajeni iz trdne lipidne sredice in zunanega sloja fosfolipidov z dodatkom drugih amfifilnih spojin za stabiliziranje sistema. Za lažji nanos na kožo so trdni lipidni nanodelci običajno vgrajeni v gel ali kremo (43,44). Zanimiv primer iz te skupine dostavnih sistemov je patentirana formulacija na osnovi trdnih lipidnih nanodelcev s hidrokortizonbutiratom, ki izkazuje zelo dobro kemijsko stabilnost učinkovine in zaželenosti z vidika

dermalnega nanosa (zadrževanje na mestu nanosa in emolientno delovanje) ter dermalne dostave učinkovine (nadzorovano sproščanje in zmanjšan iritacijski potencial vgrajene učinkovine) v primerjavi s formulacijo, prisotno na trgu (45).

V Sloveniji so med lokalnimi kortikosteroidi z močnim učinkom na voljo mometazonfuroat, vgrajen v mazilo, kremo in dermalno raztopino, metilprednizolonaceponat v obliki mazila in kreme ter betametazondipropionat, ki je vgrajen v mazilo, kremo in dermalno raztopino. Lahko je tudi kombiniran bodisi



z gentamicinom (antibiotik) bodisi s salicilno kislino (keratolitik). Pri nas je prva kombinacija dostopna v obliki mazila in kreme, druga pa je na voljo v obliki mazila in dermalne raztopine (41). Inovativni lipidni dostavni sistemi so se izkazali kot zelo učinkoviti tudi za to skupino lokalnih kortikosteroidov. Formulacija na osnovi trdnih lipidnih nanodelcev z mometazonfuroatom, ki so jo razvili Madan in sodelavci, je pokazala kar 15-krat večjo permeabilnosti in 3-krat večje zadrževanje na mestu delovanja v primerjavi s formulacijo, prisotno na trgu (46). Tudi vezikularni dostavni sistemi, kamor uvrščamo liposome, so se izkazali kot izredno uporabni dermalni dostavni sistemi. Patentirana formulacija na osnovi liposomov z mometazonfuroatom izkazuje izboljšano kemijsko stabilnost le-tega in zagotavlja ciljno dostavo na mesto delovanja v koži v primerjavi s formulacijo, prisotno na trgu (47). Korting in sodelavci so razvili formulacijo na osnovi liposomov za zdravljenje AD z 0,039 % betametazondipropionata, ki je v klinični raziskavi izkazala izboljšani terapevtski učinek in manj neželenih učinkov v primerjavi z registrirano formulacijo z 0,064 % učinkovine (48). Struktura liposomov omogoča tudi podaljšano sproščanje učinkovine in s tem podaljšani terapevtski učinek (49). Liposomi so vezikli, sestavljeni iz fosfolipidov, ki se samozdružujejo v enega ali več koncentričnih lipidnih dvoslojev. Zaradi podobnosti z biološkimi membranami so fiziološko izredno dobro sprejemljivi, poleg tega omogočajo dobro prehajanje učinkovin v kožo (50,51). Nadalje so Alam in sodelavci razvili varno in učinkovito nanoemulzijo z betametazondipropionatom, ki je v in vivo raziskavi izkazala značilno izboljšani protivnetni učinek v primerjavi s formulacijo, prisotno na trgu (52). Nanoemulzije so po sestavi in strukturi urejenosti posameznih komponent v sistemu podobne mikroemulzijam, od njih se razlikujejo predvsem po tem, da vsebujejo manjši delež emulgatorjev in koemulgatorjev in so zato biološko bolj sprejemljive (53). Uporabnost lipidnih dostavnih sistemov se je izkazala tudi v raziskavi Konga s sodelavci. Nanostrukturirani lipidni nosilci – nanodelci, katerih sredica sestoji iz trdnih in tekočih lipidov (54) – so zagotovili ustrezno zadrževanje betametazondipropionata na mestu delovanja v kožnem tkivu živih miši, pri čemer je bila njegova koncentracija v okoliških tkivih ter v sistemskem krvnem obtoku zanemarljiva. Z nadaljnjim testiranjem formulacije na kuncih so dokazali zmanjšan iritacijski potencial učinkovine v primeru vgradnje v nanostrukturirane lipidne nosilce (55). Za sočasno vgradnjo betametazondipropionata in salicilne kisline oziroma tudi drugih učinkovin z različnimi kemijskimi lastnostmi

pa so se kot izredno učinkovite izkazale mikroemulzije zaradi svoje specifične mikrostrukture (56).

V lokalni terapiji AD se pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih dve leti in več, se vse bolj uveljavljata lokalna imunomodulatorja, pimekrolimus in takrolimus, katerih delovanje temelji na zaviranju kalcinevrina. Uporabljata se lahko za zdravljenje izbruha bolezni pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi ni priporočljivo ali ni mogoče, lahko pa se uporabljata tudi občasno v daljšem obdobju za preprečevanje napredovanja ali izbruhov bolezni (3,57). Pimekrolimus je na voljo v obliki kreme in se uporablja za zdravljenje bolnikov z blago ali zmerno obliko AD, medtem ko se takrolimus, ki je na voljo v obliki mazila, uporablja za zdravljenje zmerne do hude oblike bolezni (41).

Slaba dermalna absorpcija in neželeni učinki takrolimusa so spodbudili razvoj različnih dostavnih sistemov, ki bi bili učinkoviti za premagovanje teh omejitev. Kot zelo perspektivni so se tudi na tem področju izkazali inovativni lipidni dostavni sistemi. Thapa in sodelavci so razvili nanodelce s strukturo liotropnih tekočih kristalov z visoko urejenimi kubičnimi in heksagonalnimi mezofazami – t.i. kubosome in hekosome (58), ki so omogočili nadzorovano sproščanje in prodiranje takrolimusa na mesto delovanja v koži. Odlika izdelane formulacije je bil tudi visok odstotek vgrajene učinkovine (> 99 %), kar sicer velikokrat predstavlja zahteven tehnološki izziv pri oblikovanju (novih) formulacij (59). Zanimiva je tudi znanstvena objava Lalana in sodelavcev, ki so razvili mikroemulzijo, s katero se je v in vivo raziskavi pomembno izboljšalo prodiranje takrolimusa na mesto delovanja. S tem se je omogočil izboljšani terapevtski učinek v primerjavi s formulacijo na trgu, zaradi česar so avtorji predlagali možnost uporabe manjšega odmerka učinkovine (60). Nadalje se je formulacija na osnovi liposomov z vgrajenim takrolimusom v raziskavi in vivo na miših z induciranim imunsko posredovanim vnetnim stanjem izkazala kot učinkovita pri omilitvi neželenih učinkov učinkovine (61). Poleg liposomov poznamo tudi druge oblike vezikularnih dostavnih sistemov, kot so transferosomi in etosomi. Lipidni dvosloj prvih je sestavljen iz fosfolipidov in enoverižnih površinsko aktivnih snovi, drugi pa so opredeljeni kot vezikli, ki so sestavljeni iz fosfolipidnega dvosloja in visoke koncentracije etanola (do 45 %). Molekule površinsko aktivnih snovi oziroma etanola povečajo prožnost lipidnega dvosloja in s tem elastičnost celotnega sistema (62,63). Zaradi tega transferosomi in etosomi lahko prehajajo roženo plast po intercelularnih in transfolikularnih poteh in



delujejo kot pospeševalci prodiranja učinkovin skozi kožo, kar se je izkazalo kot pomembna prednost v primerjalnih raziskavah liposomov in vivo, transferosomov, etosomov in konvencionalne formulacije, prisotne na trgu z vgrajenim takrolimusom (64,65). Atraktiven primer z značilno izboljšanim prodiranjem takrolimusa na mesto delovanja v primerjavi s formulacijo, prisotno na trgu, predstavljajo tudi na temperaturo odzivni trdni lipidni nanodelci, kar so raziskovalci dokazali s komplementarnim vrednotenjem izdelane formulacije na koži hrbta podgan in vivo in ex vivo (66). Edinstvene prednosti lipidnih dostavnih sistemov za dermalno aplikacijo so se potrdile tudi v raziskavi Pople in Singha, ki sta razvila nanostrukturirane lipidne nosilce z vgrajenim takrolimusom. Formulacija je zagotovila izboljšane okluzivne lastnosti in povečano hidriranost kože. S kvantitativno analizo in konfokalno lasersko mikroskopijo kože podgan pa sta tudi dokazala, da vgradnja učinkovine v lipidne nosilce zmanjša neposreden stik učinkovine s celicami kože in s tem zmanjša neželene učinke (67).

Vse predstavljene znanstvene raziskave, patentne objave in novi dosežki na področju inovativnih lipidnih dostavnih sistemov za dermalno aplikacijo kažejo na njihove edinstvene prednosti in velik potencial na področju celovitega zdravljenja AD (Tabela 3).

Sodobni pristop k lokalnem zdravljenju AD je tudi fototerapija z UV-svetlobo, ki se prvenstveno uporablja pri starejših otrocih in odraslih bolnikih z zmerno do težko obliko AD v kronični fazi bolezni, ki se ne odzivajo na intenzivno klasično lokalno zdravljenje. Obstaja več vrst fototerapije, ki se med seboj ločijo glede na vrsto UV-žarkov, s katerimi obsevamo kožo, zlati standard pa je trenutno ozkospektralna UVB fototerapija (311–313 nm) (3).

Novejša alternativa v okviru lokalnega zdravljenja AD je zdravilna učinkovina krisaborol, ki ga uvrščamo med zaviralce fosfodiesteraze-4. Mehanizem delovanja temelji na zaviranju sproščanja nekaterih citokinov, ki sodelujejo pri vnetnem procesu, kot so tumorje nekrotizirajoči faktor alfa, interleukini (IL- 2, IL-4, IL-5) in interferon gama. Krisaborol naj bi z zaviranjem njihovega sproščanja olajšal vnetje in tako ublažil simptome bolezni. Uporablja se v obliki mazila za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od dveh let, z blago do zmerno obliko AD, kadar dermatitis prizadene do 40 % telesne površine (68). Učinkovino je leta 2016 odobrila Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) in leta 2020 tudi Evropska agencija za zdravila (EMA), v Sloveniji pa (zaenkrat) še ni na voljo (41,69).

#### 4.2.2 Sistemsko zdravljenje

Kadar se stanje z lokalno terapijo ne izboljša, posežemo po sistemskih imunosupresivih (3). Pogosto uporabljeno zdravilo iz te skupine je ciklosporin, zaviralec kalcinevrina, ki je v Sloveniji za zdravljenje težke oblike AD na voljo v obliki peroralne raztopine in kapsul za peroralno uporabo (41). Ciklosporin je ciklični polipeptid, sestavljen iz enajstih aminokislin. Zaradi sorazmerno visoke molekulske mase je njegova dermalna absorpcija izredno nizka. Izsledki novejših raziskav pa kažejo, da lahko z vgradnjo ciklosporina v prožne vezikularne dostavne sisteme, kot so transferosomi in etosomi, pomembno izboljšamo njegovo prodiranje v globlje plasti kože, hkrati pa se izognemo neželenim učinkom, kot so glavobol, nefrotoksičnost, hipertenzija in hiperlipidemija, ki so značilni pri sistemski terapiji (70,71). Ta inovativni pristop k zdravljenju kožnih bolezni z imunološko disfunkcijo, kot je AD, bi lahko tako v prihodnosti postal alternativa sistemski terapiji s ciklosporinom, vendar so za to potrebne še nadaljnje klinične raziskave o učinkovitosti in varnosti. Za zdravljenje zmerne do težke oblike AD pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje, so aktualne tudi nove učinkovine z imunosupresivnim delovanjem, kot so baricitinib in upadacitinib v obliki tablet, ki so dostopne tudi pri nas. Gre za reverzibilne in selektivne zaviralce encimov kinaz Janus, ki pretvarjajo znotrajcelične signale receptorjev na celični površini za številne citokine in rastne dejavnike, ki sodelujejo pri hematopoezi, vnetju in imunskem delovanju. Zaviranje teh encimov zmanjša signalizacijo številnih posrednikov, ki spodbujajo znake in simptome AD (3,41,72). Če se bolnik ne odziva na ostalo terapijo in je prisoten hud izbruh bolezni, se kratkotrajno predpisujejo tudi sistemski kortikosteroidi, kot je metilprednizolon v obliki tablet (3,41). V prihodnosti bo zdravljenje AD in drugih kroničnih vnetnih bolezni temeljilo na uporabi bioloških zdravil z delovanjem na citokine, kot so interleukini (IL) in limfopoetin stromalnih celic priželjca (*angl.* Thymic stromal lymphopoietin, TSLP), ki delujejo kot posredniki med celicami imunskega sistema. To skupino zdravil namreč odlikuje visokospecifično ciljano delovanje, zaradi katerega so neželeni učinki redki, terapevtski izidi zdravljenja pa zelo dobri. Med njimi je tudi dupilumab, prvo biološko zdravilo za zdravljenje bolnikov z AD, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje, in sicer v primeru zmerne do težke oblike AD pri odraslih oziroma težke oblike AD pri otrocih, starejših od 6

**Tabela 3:** Strnjeni pregled raziskav s področja inovativnih lipidnih dostavnih sistemov za nego in lokalno zdravljenje atopijskega dermatitisa.

Vgrajena aktivna/zdravilna učinkovina	Dostavni sistem	Ključne prednosti/ugotovitve	Referenca
Ceramidi	lamelarni liotropni tekoči kristali	Izboljšana barierna funkcija kože.	(26)
Omega-6 maščobne kisline	mikroemulzija	Izboljšana dermalna absorpcija učinkovine.	(29)
Askorbil palmitat	lamelarni liotropni tekoči kristali	Ugodna mikrostruktura formulacije za dermalni nanos in izredno dobra biokompatibilnost.	(32)
Hidrokortizonbutirat	trdni lipidni nanodelci	Izboljšana kemijska stabilnost učinkovine, dobro zadrževanje formulacije na mestu nanosa in emolientno delovanje, nadzorovano sproščanje in zmanjšan iritacijski potencial učinkovine.	(45)
Mometazonfuroat	trdni lipidni nanodelci	Izboljšana permeabilnost in zadrževanje učinkovine na mestu delovanja.	(46)
	liposomi	Izboljšana kemijska stabilnost učinkovine in njena ciljana dostava na mesto delovanja.	(47)
Betametazondipropionat	liposomi	Liposomi z 0,039 % učinkovine so izkazali izboljššan terapevtski učinek in manj neželenih učinkov v primerjavi s formulacijo s 0,064 % učinkovine.	(43)
	liposomi	Podaljšan sproščanje učinkovine in s tem podaljšan terapevtski učinek.	(44)
	nanoemulzija	Izboljšano protivnetno delovanje učinkovine.	(47)
	nanostukturirani lipidni nosilci	Zadrževanje učinkovine na mestu delovanja, minimalna sistemska absorpcija, zmanjšan iritacijski potencial učinkovine.	(50)
Betametazondipropionat in salicilna kislina	mikroemulzija	Sposobnost vgradnje in dermalne dostave dveh učinkovin z različnimi kemijskimi lastnostmi.	(56)
Takrolimus	nanodelci s strukturo kubičnih in heksagonalnih liotropnih tekočih kristalov – t.i. kubosomi in heksosomi	> 99 % vgrajene učinkovine, nadzorovano sproščanje in prodiranje učinkovine na mesto delovanja.	(59)
	mikroemulzija	Izboljšano prodiranje učinkovine na mesto delovanja.	(60)
	liposomi	Omiljeni neželeni učinki učinkovine.	(61)
	liposomi, transferosomi, etosomi	Izboljšano prodiranje učinkovine na mesto delovanja.	(64,65)
	trdni lipidni nanodelci	Izboljšano prodiranje učinkovine na mesto delovanja.	(66)
	nanostukturirani lipidni nosilci	Izboljšane okluzivne lastnosti formulacije in povečana hidratacija kože, omiljeni neželeni učinki učinkovine.	(67)

let. Zdravilo je registrirano tudi v Sloveniji, na voljo pa je kot podkožna injekcija. Gre za rekombinantno človeško monoklonsko protiteleso, ki z delovanjem na receptorje IL-4Ra in IL-13Ra zavira signalizacijo z IL-4

in IL-13 (3,41,73). V Tabeli 4 so predstavljena še ostala monoklonska protitelesa, ki so trenutno vključena v raziskave na področju zdravljenja AD (74).

**Tabela 4:** Monoklonska protitelesa in tarče delovanja, ki se raziskujejo za zdravljenje atopijskega dermatitisa.

Zdravilna učinkovina	Tarča delovanja
Lebrikizumab	IL-13R $\alpha$ 1 in IL-4R $\alpha$
Tralokinumab	IL-4R $\alpha$ in IL-13R $\alpha$ 1
Tezepelumab	TSLP
Nemolizumab	IL-31R $\alpha$
Benralizumab	IL-5R $\alpha$
Risankizumab	IL-23
Ustekinumab	IL-12/IL-23p40
Fezakinumab	IL-22
Secukinumab	IL-17

#### 4.2.3 Zdravljenje srbečice in sekundarnih okužb atopijske kože

Kadar srbečica vztraja kljub ustreznemu negi in/ali zdravljenju, lahko posežemo po sistemskih antihistaminikih, pri čemer se prvenstveno uporabljajo nesedativni (laratadin, desloratadin), redkeje pa tudi cetirizin, ki ga uvrščamo med sedativne antihistaminike (41). Slednji zavirajo delovanje histamina, ki se izloča pri alergični reakciji. Tako zmanjšajo srbenje in razdraženost kože. Ker histamin ni glavni posrednik vnetja in srbečice pri AD, se antihistaminiki intermitentno uporabljajo samo, kadar ugotovimo ugoden terapevtski odziv pri bolniku (75). Kljub temu, da se te učinkovine sicer ne uporabljajo za nanos na kožo, velja omeniti zanimiv primer formulacije, osnovane na transferosomih z vgrajenim cetirizinom za nanos na kožo, ki so jo razvili Goindi in sodelavci. Ex vivo raziskava permeabilnosti je pokazala, da učinkovina, vgrajena v transferosome, izkazuje dobro prodiranje, dokazana pa je bila tudi zmanjšana ocena srbenja na miših z induciranim AD. Ti rezultati so odprli nov pristop k zdravljenju srbečice AD, vendar bodo za njegovo potrditev potrebne še nadaljnje raziskave (76).

Bolniki z AD so nagnjeni k površinskim okužbam kože, do katerih pride predvsem zaradi neuravnovešene kožne mikrobiote in manjših ran, ki so posledica suhe kože in praskanja; pomemben dejavnik pa je tudi imunosupresivno delovanje zdravil za AD. Pogosta je zlasti sekundarna okužba, ki se pojavi z znatnim porastom števila kolonij bakterije *Staphylococcus aureus*. Uporabljamo lahko lokalne ali sistemske antibiotike, pri čemer velja, da se sistemskih poslužujemo samo ob pojavu znakov sekundarne okužbe (roseča se žarišča z medenimi krastami), ki

jo moramo potrditi tudi z laboratorijskimi preiskavami. Pogosteje se lahko pojavijo tudi glivične ali virusne okužbe kože, ki jih zdravimo z lokalnimi in/ali sistemskimi antimikotiki oziroma sistemskimi virusotatikami (42).

Za preprečevanje sekundarnih okužb atopijske kože se uporabljajo lokalni antiseptiki, kot so raztopina natrijevega hipoklorita, oktenidina in kloheksidina (42). Smernice zdravljenja AD v ospredje postavljajo intermitentno uporabo 0,005-odstotne raztopine natrijevega hipoklorita. Ugotovitve namreč kažejo, da ta ne nudi le antiseptičnega učinka, ampak tudi poveča celično proliferacijo in debelino povrhnjice (4).

## 5 Zaključek

AD je bolezen kože, ki je zaradi večplastnega patofiziološkega ozadja zahteven terapevtski izziv. Zato jo je potrebno obravnavati celovito. Izjemno pomembno je, da zdravljenje vključuje redno nego atopijske kože z izbranimi aktivnimi sestavinami ob uporabi ustrezne farmakoterapije, kadar je ta potrebna. Sodobna nega atopijske kože temelji na redni uporabi kozmetičnih izdelkov z dodano vrednostjo, ki vsebujejo humektante in/ali emoliente z vlažilnim delovanjem. Zaželeno pa je, da vsebujejo tudi sestavine s protivnetnim in antipruritičnim delovanjem, ali pre-, pro-, postbiotike oziroma druge sestavine, ki obnavljajo okrnjeno pregradno funkcijo atopijske kože. Zdravljenje je odvisno od stopnje vnetja in razsežnosti sprememb in obsega ustrezno lokalno terapijo z lokalnimi kortikosteroidi in/ali imunomodulatorji oziroma sistemsko terapijo s sistemski imunosupresivi, kortikosteroidi ali biološkimi zdravili. Pri tem velja, da se prvenstveno uporabljajo zdravila za lokalno zdravljenje, dokler je to mogoče oziroma dokler se bolnik nanje odziva. Učinkovine za dermalno zdravljenje AD so na voljo v obliki različnih klasičnih farmacevtskih oblik, kot so mazila, kreme, dermalne raztopine in emulzije. V zadnjih letih pa se na področju sodobne farmacevtske znanosti intenzivno razvijajo inovativni lipidni dostavni sistemi, kot so liotropni tekoči kristali, mikro- in nanoemulzije, vezikularni sistemi in lipidni nanodelci. Izboljšana dermalna absorpcija, povečana kemijska stabilnost vgrajene učinkovine, odsotnost ali zmanjšani neželeni učinki in še nekatere ostale prednosti teh dostavnih sistemov omogočajo bolniku prijaznejše zdravljenje in s tem izboljššan terapevtski izid. Zato z nadaljnjim razvojem in kliničnimi raziskavami pričakujemo njihovo širšo uporabo v bližnji prihodnosti.

### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## Literatura

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. DOI: [10.1038/s41572-018-0001-z](https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z) PMID: [29930242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930242/)
- Hren M, Retelj S. Atopijski dermatitis - problemi in pomen pravilne nege kože. *Slov Pediatr*. 2010;17(2):82-6.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82. DOI: [10.1111/jdv.14891](https://doi.org/10.1111/jdv.14891) PMID: [29676534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/)
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78. DOI: [10.1111/jdv.14888](https://doi.org/10.1111/jdv.14888) PMID: [29878606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878606/)
- Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84-92. DOI: [10.2500/aap.2019.40.4202](https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202) PMID: [30819278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819278/)
- Gosenca Matjaž M. Suha koža: vzroki in simptomi. *Farm Vestn*. 2021;72(4):291-8.
- Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. Skin Barrier Function and Atopic Dermatitis. *Inflamm Regen*. 2018;7:209-20. DOI: [10.1007/s13671-018-0232-y](https://doi.org/10.1007/s13671-018-0232-y)
- Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Kaplan DH, et al. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol*. 2018;19(12):1286-98. DOI: [10.1038/s41590-018-0256-2](https://doi.org/10.1038/s41590-018-0256-2) PMID: [30446754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446754/)
- Bhattacharya N, Sato WJ, Kelly A, Ganguli-Indra G, Indra AK. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med*. 2019;25(6):551-62. DOI: [10.1016/j.molmed.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.001) PMID: [31054869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054869/)
- Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, Álefe Leuzzi Ramos Y, Aoki V, Leao Orfali R. Exploring the Role of Staphylococcus Aureus Toxins in Atopic Dermatitis. *Toxins (Basel)*. 2019;11(6):321. DOI: [10.3390/toxins11060321](https://doi.org/10.3390/toxins11060321) PMID: [31195639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195639/)
- Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants*. 2020;9(3):196. DOI: [10.3390/antiox9030196](https://doi.org/10.3390/antiox9030196) PMID: [32111015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111015/)
- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538-50. DOI: [10.1097/01.ASW.0000547414.38888.8d](https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000547414.38888.8d) PMID: [30475283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475283/)
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X) PMID: [26377142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377142/)
- Souto EB, Dias-Ferreira J, Oliveira J, Sanchez-Lopez E, Lopez-Machado A, Espina M, et al. Trends in Atopic Dermatitis-From Standard Pharmacotherapy to Novel Drug Delivery Systems. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):E5659. DOI: [10.3390/ijms20225659](https://doi.org/10.3390/ijms20225659) PMID: [31726723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31726723/)
- Parekh K, Mehta TA, Dhas N, Kumar P, Popat A. Emerging Nanomedicines for the Treatment of Atopic Dermatitis. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(2):55. DOI: [10.1208/s12249-021-01920-3](https://doi.org/10.1208/s12249-021-01920-3) PMID: [33486609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486609/)
- Lalan M, Baweja J, Misra A. Atopic Dermatitis: Drug Delivery Approaches in Disease Management. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2015;32(4):323-61. DOI: [10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2015012114](https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2015012114) PMID: [26080926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26080926/)
- Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(1):1-7. DOI: [10.1159/000493641](https://doi.org/10.1159/000493641) PMID: [30336483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336483/)
- Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res*. 2017;15(3-4):75-87. DOI: [10.31212/cmr.2017.1363](https://doi.org/10.31212/cmr.2017.1363) PMID: [29229630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229630/)
- Jiang SJ, Zhou XJ. Examination of the mechanism of oleic acid-induced percutaneous penetration enhancement: an ultrastructural study. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(1):66-8. DOI: [10.1248/bpb.26.66](https://doi.org/10.1248/bpb.26.66) PMID: [12520175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12520175/)
- Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, Inomata S, Denda M. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):69-74. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2008.08860.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08860.x) PMID: [18808414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18808414/)
- Danby SG, AlEnezi T, Sultan A, Lavender T, Chittock J, Brown K, et al. Effect of olive and sunflower seed oil on the adult skin barrier: implications for neonatal skin care. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):42-50. DOI: [10.1111/j.1525-1470.2012.01865.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01865.x) PMID: [22995032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995032/)
- Cooke A, Cork MJ, Victor S, Campbell M, Danby S, Chittock J, et al. Olive Oil, Sunflower Oil or no Oil for Baby Dry Skin or Massage: A Pilot, Assessor-blinded, Randomized Controlled Trial (the Oil in Baby SkinCare [OBSerVe] Study). *Acta Derm Venereol*. 2016;96(3):323-30. DOI: [10.2340/00015555-2279](https://doi.org/10.2340/00015555-2279) PMID: [26551528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551528/)
- Hon KL, Kung JS, Ng WG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context*. 2018;7:212530. DOI: [10.7573/dic.212530](https://doi.org/10.7573/dic.212530) PMID: [29692852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692852/)
- Fujii M. The Pathogenic and Therapeutic Implications of Ceramide Abnormalities in Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(9):2386. DOI: [10.3390/cells10092386](https://doi.org/10.3390/cells10092386) PMID: [34572035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572035/)
- Blaess M, Deigner HP. Derailed Ceramide Metabolism in Atopic Dermatitis (AD): A Causal Starting Point for a Personalized (Basic) Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):E3967. DOI: [10.3390/ijms20163967](https://doi.org/10.3390/ijms20163967) PMID: [31443157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443157/)
- Lee JB, Noh M, Kim SJ, Jang J. Liquid Crystal Emulsions Containing High Content Ceramides for Improved Skin Barrier Functions. *Korea J Cosmet Sci*. 2019;1(1):19-29. DOI: [10.3346/jkms.2019.34.e19](https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e19)
- Gosenca M, Gašperlin M. Tekoči kristali v farmaciji: struktura in metode za fizikalno-kemijsko vrednotenje = Liquid crystals in pharmacy: structure and physicochemical characterization. *Farm Vestn*. 2011;62:15-25.
- Silvestrini AV, Caron AL, Viegas J, Praça FG, Bentley MV. Advances in lyotropic liquid crystal systems for skin drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020;17(12):1781-805. DOI: [10.1080/17425247.2020.1819979](https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1819979) PMID: [32886531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886531/)
- Goebel AS, Knie U, Abels C, Wohlrab J, Neubert RH. Dermal targeting using colloidal carrier systems with linoleic acid. *Eur J Pharm Biopharm*. 2010;75(2):162-72. DOI: [10.1016/j.ejpb.2010.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.02.001) PMID: [20170728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170728/)
- Shukla T, Upmanyu N, Agrawal M, Saraf S, Saraf S, Alexander A. Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:1477-94. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.10.021](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.021) PMID: [30372850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372850/)
- Sharma AK, Garg T, Goyal AK, Rath G. Role of microemulsions in advanced drug delivery. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2016;44(4):1177-85. DOI: [10.3109/21691401.2015.1012261](https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1012261) PMID: [25711493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711493/)
- Gosenca Matjaž M, Bester-Rogac M, Gašperlin M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for Ascorbyl Palmitate. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2013;50(1):114-22. DOI: [10.1016/j.ejps.2013.04.029](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.04.029) PMID: [23643736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643736/)
- Kurtz ES, Wallo W. Colloidal oatmeal: history, chemistry and clinical properties. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(2):167-70. PMID: [17373175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17373175/)



34. Tey HL, Tay EY, Tan WD. Safety and Antipruritic Efficacy of a Menthol-Containing Moisturizing Cream. *Skinmed*. 2017;15(6):437-9. PMID: 29282180
35. Hawro T, Fluhr JW, Mègeaude V, Redoulès D, Church MK, Maurer M, et al. Polidocanol inhibits cowhage - but not histamine-induced itch in humans. *Exp Dermatol*. 2014;23(12):922-3. DOI: 10.1111/exd.12555 PMID: 25265889
36. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:249-57. DOI: 10.2147/CCID.S135529 PMID: 28721083
37. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2003;12(5):615-20. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2003.00051.x PMID: 14705802
38. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317-8. DOI: 10.1684/ejd.2017.2994 PMID: 28414196
39. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1357-63. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x PMID: 18795916
40. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606-13. DOI: 10.20344/amp.11963 PMID: 31493365
41. Centralna baza zdravil. Ljubljana: NIJZ; 2021 [cited 2021 Dec 16]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).
42. Točkova O. Atopijski dermatitis pri otrocih. *Farm Vestn*. 2021;72(4):265-72.
43. Scioli Montoto S, Muraca G, Ruiz ME. Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. *Front Mol Biosci*. 2020;7:587997. DOI: 10.3389/fmolb.2020.587997 PMID: 33195435
44. Kakadia PG, Conway BR. Lipid nanoparticles for dermal drug delivery. *Curr Pharm Des*. 2015;21(20):2823-9. DOI: 10.2174/1381612821666150428143730 PMID: 25925115
45. Vringer TD. Topical preparation containing a suspension of solid lipid particles. United States Patent US 5,667,800. 1997 Sep 16. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US5667800A/en>.
46. Madan JR, Khude PA, Dua K. Development and evaluation of solid lipid nanoparticles of mometasone furoate for topical delivery. *Int J Pharm Investig*. 2014;4(2):60-4. DOI: 10.4103/2230-973X.133047 PMID: 25006550
47. Jing L, Na L, Song C, Jian H. Mometasone furoate liposome cream. China national intellectual property CN 101601652A. 1997 Sep 16. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN101601652A/en>.
48. Korting HC, Zienicke H, Schäfer-Korting M, Braun-Falco O. Liposome encapsulation improves efficacy of betamethasone dipropionate in atopic eczema but not in psoriasis vulgaris. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(4):349-51. DOI: 10.1007/BF00315408 PMID: 2076716
49. Zhang Y, Li H, Du N, Song S, Hou W. Betamethasone dipropionate intercalated layered double hydroxide and the composite with liposome for improved water dispersity. *Appl Clay Sci*. 2017;C(143):336-44. DOI: 10.1016/j.clay.2017.04.001
50. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6:286. DOI: 10.3389/fphar.2015.00286 PMID: 26648870
51. Pierre MB, Dos Santos Miranda Costa I. Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(9):607-21. DOI: 10.1007/s00403-011-1166-4 PMID: 21805180
52. Alam M, Sajid M, Alam N, Alam M, Anwer T, Imam F, et al. Design and Characterization of Nanostructure Topical Gel of Betamethasone Dipropionate for Psoriasis. *J Appl Pharm Sci*. 2012;2:148-58.
53. Kale S, Deore S. Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review. *Syst Rev Pharm*. 2016;8(1):39-47. DOI: 10.5530/srp.2017.1.8
54. Salvi VR, Pawar P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;51:255-67. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.02.017
55. Kong X, Zhao Y, Quan P, Fang L. Development of a topical ointment of betamethasone dipropionate loaded nanostructured lipid carrier. *Asian J Pharm Sci*. 2016;11(2):248-54. DOI: 10.1016/j.ajps.2015.07.005
56. Baboota S, Alam MS, Sharma S, Sahni JK, Kumar A, Ali J. Nanocarrier-based hydrogel of betamethasone dipropionate and salicylic acid for treatment of psoriasis. *Int J Pharm Investig*. 2011;1(3):139-47. DOI: 10.4103/2230-973X.85963 PMID: 23071936
57. Fiorillo L, Marcoux D, Ramien M. Contemporary Role of Topical Calcineurin Inhibitors: A Pediatric Dermatology Perspective. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4\_suppl):11S-8S. DOI: 10.1177/1203475419857975 PMID: 31476940
58. Yaghmur A, Mu H. Recent advances in drug delivery applications of cubosomes, hexosomes, and solid lipid nanoparticles. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(4):871-85. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.013 PMID: 33996404
59. Thapa RK, Baskaran R, Madheswaran T, Kim JO, Yong CS, Yoo BK. In vitro release and skin permeation of tacrolimus from monoolein-based liquid crystalline nanoparticles. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2012;22(6):479-84. DOI: 10.1016/S1773-2247(12)50084-5
60. Lalan MS, Laddha NC, Lalani J, Imran MJ, Begum R, Misra A. Suppression of cytokine gene expression and improved therapeutic efficacy of microemulsion-based tacrolimus cream for atopic dermatitis. *Drug Deliv Transl Res*. 2012;2(2):129-41. DOI: 10.1007/s13346-012-0060-8 PMID: 25786721
61. Erdogan M, Wright JR, McAlister VC. Liposomal tacrolimus lotion as a novel topical agent for treatment of immune-mediated skin disorders: experimental studies in a murine model. *Br J Dermatol*. 2002;146(6):964-7. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04800.x PMID: 12072063
62. Garg V, Singh H, Bimbraw S, Singh SK, Gulati M, Vaidya Y, et al. Ethosomes and Transfersomes: Principles, Perspectives and Practices. *Curr Drug Deliv*. 2017;14(5):613-33. DOI: 10.2174/1567201813666160520114436 PMID: 27199229
63. Sguizzato M, Esposito E, Cortesi R. Lipid-Based Nanosystems as a Tool to Overcome Skin Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8319. DOI: 10.3390/ijms22158319 PMID: 34361084
64. Lei W, Yu C, Lin H, Zhou X. Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo. *Asian J Pharm Sci*. 2013;8(6):336-45. DOI: 10.1016/j.ajps.2013.09.005
65. Li G, Fan C, Li X, Fan Y, Wang X, Li M, et al. Preparation and in vitro evaluation of tacrolimus-loaded ethosomes. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:874053. DOI: 10.1100/2012/874053 PMID: 22629219
66. Kang JH, Chon J, Kim YI, Lee HJ, Oh DW, Lee HG, et al. Preparation and evaluation of tacrolimus-loaded thermosensitive solid lipid nanoparticles for improved dermal distribution. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5381-96. DOI: 10.2147/IJN.S215153 PMID: 31409994
67. Pople PV, Singh KK. Development and evaluation of colloidal modified nanolipid carrier: application to topical delivery of tacrolimus, Part II—in vivo assessment, drug targeting, efficacy, and safety in treatment for atopic dermatitis. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;84(1):72-83. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.11.026 PMID: 23246619
68. European Medicines Agency. Staquis. Amsterdam: EMA; 2020 [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/staquis>.
69. Atopica. Zdravljenje atopijskega dermatitisa. Maribor: Atopica; 2020 [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.atopika.org/atopijski-dermatitis/atopijski-dermatitis-zdravljenje/>.

70. Verma DD, Fahr A. Synergistic penetration enhancement effect of ethanol and phospholipids on the topical delivery of cyclosporin A. *J Control Release*. 2004;97(1):55-66. DOI: [10.1016/j.jconrel.2004.02.028](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.02.028) PMID: [15147804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15147804/)
71. Carreras JJ, Tapia-Ramirez WE, Sala A, Guillot AJ, Garrigues TM, Melero A. Ultraflexible lipid vesicles allow topical absorption of cyclosporin A. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;10(2):486-97. DOI: [10.1007/s13346-019-00693-4](https://doi.org/10.1007/s13346-019-00693-4) PMID: [31811620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811620/)
72. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs*. 2020;80(11):1041-52. DOI: [10.1007/s40265-020-01335-7](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01335-7) PMID: [32519223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519223/)
73. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-36. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.02.060](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060) PMID: [32135208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135208/)
74. Chun PI, Lehman H. Current and Future Monoclonal Antibodies in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):208-19. DOI: [10.1007/s12016-020-08802-9](https://doi.org/10.1007/s12016-020-08802-9) PMID: [32617839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617839/)
75. Pavlis J, Yosipovitch G. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):319-32. DOI: [10.1007/s40257-017-0335-4](https://doi.org/10.1007/s40257-017-0335-4) PMID: [29285724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285724/)
76. Goindi S, Kumar G, Kumar N, Kaur A. Development of novel elastic vesicle-based topical formulation of cetirizine dihydrochloride for treatment of atopic dermatitis. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14(4):1284-93. DOI: [10.1208/s12249-013-0017-3](https://doi.org/10.1208/s12249-013-0017-3) PMID: [23959702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23959702/)