

OCENA KLINICZNA SKUTECZNOŚCI WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W POŁĄCZENIU Z PALMITOILOETANOLOAMIDEM (PEA) (VETOSKIN ULTRA) W LECZENIU OBJAWÓW **ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY U PSÓW.**

Marcin Szczepanik*, Dorota Pomorska-Handwerker**

*Zakład Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej UP w Lublinie

** Akademia Dermatologii Weterynaryjnej S.C.

STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry u psów jest najpowszechniej występującą u tego gatunku chorobą alergiczną. Dominującym objawem choroby jest silny świąd, który może być leczony przyczynowo lub objawowo. W leczeniu objawowym stosowane są glikokortykosteroidy, oclacytynib, lokiwetmab, a w przypadkach objawów o mniejszym natężeniu wielonienasycone kwasy tłuszczowe, leki przeciwhistaminowe, kannabidol czy palmitoiloetanolamid.

Celem badania była ocena skuteczności palmitoiloetanolamidu w połączeniu

z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi w objawowym leczeniu atopowego zapalenia skóry u psów.

Badania wykonano u 16 psów podzielonych na grupę badawczą (10 zwierząt) i kontrolną (6 zwierząt). Grupa badawcza otrzymywała palmitoiloetanolamid w połączeniu

z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, a grupa kontrolna placebo. U zwierząt oceniono 6-krotnie, w odstępach tygodniowych, natężenie świądu (pVAS) oraz nasilenie zmian skórnych (CADESI 04).

W grupie badawczej doszło do statystycznie istotnego obniżenia świądu po 4 tygodniach stosowania preparatu oraz do zmniejszenia objawów zmian skórnych po 2 tygodniach leczenia. W porównaniu do grupy kontrolnej w obu ocenianych parametrach różnice obserwowano po 4 tygodniach podawania.

Palmitoiloetanolamid w połączeniu z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi skutecznie redukuje natężenie zmian skórnych i świąd.

Słowa kluczowe palmitoiloetanolamid, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, psy, atopowe zapalenie skóry.

WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry u psów jest najczęściej rozpoznawaną chorobą alergiczną u tego gatunku. Charakteryzuje się ona typowym przebiegiem, w którym dominującym objawem jest silny świąd oraz zapalenie skóry, co prowadzi do powstawania zmian poświądowych, takich jak wyłysienia, otarcia, strupy czy w przypadkach przewlekłych liszajowacenie skóry. Leczenie choroby opiera się na immunoterapii swoistej lub też na objawowym leczeniu z zastosowaniem leków przeciwzapalnych/przeciwswiądowych. W leczeniu objawowym stosowanych jest kilka metod. W przypadku silnego świądu przerywany jest on za pomocą glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo lub ogólnoustrojowo, lokiwetmabu, oclacytynibu lub cyklosporyny, a w ostatnich badaniach wykazano również skuteczność komórek macierzystych w takich przypadkach.

W przypadku gdy świąd ma mniejsze nasilenie lub w celu podtrzymania efektu przeciwswiądowego osiągniętego silniej działającymi lekami, można stosować leki przeciwhistaminowe oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe, jak również kąpiele w szamponach o działaniu przeciwswiądowym. Pozytywne efekty stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych pojawiają się zwykle po dłuższym ich stosowaniu (liczonym w tygodniach), nie mogą być więc one użyte do przerywania silnego świądu w przypadkach ostrych AZS, ale raczej gdy jest on niewielkiego, a maksymalnie średniego stopnia lub też jako jeden z elementów leczenia w celu zapobiegania nawrotom świądu (15).

Podstawowym mechanizmem działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jest hamowanie metabolizmu kwasu arachidonowego, co prowadzi do zmniejszenia prozapalnych mediatorów (kwasy omega-6), lub ulegają one przekształceniu w mediatory przeciwzapalne (omega-3). Ponadto działanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych może polegać na wpływie na błony komórkowe mastocytów, co prowadzi do zmniejszenia ich degranulacji (23, 25). Wykazano ponadto, że podawanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych prowadzi do proliferacji komórek jednojądrzastych (26). Istotnym mechanizmem działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jest ich wpływ na barierę skórną poprzez poprawę produkcji ceramidów. Ceramidy są lipidami, których działanie jest kluczowe w kwestii zapewnienia skutecznej bariery skórnej warunkującej zmniejszenie przetrąskowej utraty wody. Wykazują one również działanie bakteriostatyczne. Wykazano, że suplementacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych prowadzi do wzrostu zawartości lipidów w naskórku tym samym poprawiając stan bariery skórnej i ograniczenia przetrąskowej utraty wody (20, 9). Skuteczne w redukcji świądu

i zmian skórnych jest również miejscowe podawanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na skórę w postaci spot-on czy oprysków, co również prowadzi do poprawy integralności bariery skórnej (27, 3). Stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ponadto poprawia jakość włosa, zarówno u zwierząt z atopowym zapaleniem skóry, jak i w przypadku podawania ich zwierzętom zdrowym (9).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe często stosowane są w połączeniu z kwercetyną, witaminami A, D, E lub palmitoiloetanoloamidem. Szczególnie interesujące jest równoczesne stosowanie ich w połączeniu z tą ostatnią z wymienionych substancji tj. palmitoiloetanoloamidem (6, 7, 19). Palmitoiloetanoloamid (PEA) jest naturalnie występującym bioaktywnym lipidem zbliżonym do endokannabinoidów. Endokannabinoidy i PEA są wytwarzane w odpowiedzi na stres i uszkodzenie tkanek i pełnią istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej w skórze. PEA działa prawdopodobnie poprzez ograniczanie degranulacji komórek tłuszczowych. Badania wykazały, że jest on użyteczny w ograniczaniu objawów alergii u zwierząt towarzyszących (22, 8, 28, 14). Stwierdzono, że stosowany samodzielnie PEA działa przeciwświądowo po dłuższym stosowaniu, prowadząc do ograniczania zmian skórnych i natężenia świądu. Przydatny jest przede wszystkim do leczenia pacjentów o małym lub średnim nasileniu świądu i zmian skórnych. W badaniach Noli i wsp. stwierdzono, że po 8 tygodniach stosowania PEA (podawanego w dawce 10 mg/kg m.c.) poprawa wystąpiła u większości badanych psów, a obniżenie wartości zmian skórnych było znaczne i nie przekraczały one nasilania objawów jak w przypadku zwierząt znajdujących się w okresie remisji choroby.

Ponadto wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą być również stosowane w celu ograniczania dawki silnych leków przeciwświądowych jak glikokortykosteroidy, cyklosporyna czy oklacytynib, z którymi to wykazują efekt synergistyczny (17, 18). Wykazano, że równoczesne podawanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wraz z glikokortykosteroidami pozwala na około dwukrotne zmniejszenie dawki tych ostatnich po 84 dniach stosowania leczenia (21). W innych badaniach połączenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z prednizolonem pozwoliło na redukcję dawki tego ostatniego od 24 do 100% u większości zwierząt biorących udział w doświadczeniu. Oczywiście redukcję tę udało się osiągnąć po dłuższym czasie stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (12 tygodni) (4). Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są również skuteczne w obniżaniu dawki cyklosporyny. W przeprowadzonych w 2016 roku badaniach dzięki równoczesnemu podawaniu ich wraz z cyklosporyną możliwe było obniżenie dawki z 4,1 do 2,6 mg/kg m.c. co było wartością istotną statystycznie. Dodatkowo w grupie leczonej cyklosporyną z kwasami tłuszczowymi nastąpił większy spadek świądu w porównaniu do psów leczonych wyłącznie cyklosporyną (11). Badania z 2023 roku przeprowadzone przez Nishiyama i wsp. wykazały, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe wykazują synergistyczny efekt z oklacytynibem prowadząc do istotnego zmniejszenia świądu i zmniejszenia zmian skórnych w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie oklacytynib. Pozytywne efekty równoczesnego podawania obu substancji widoczne były już po 4 tygodniach ich stosowania (13). Również równoczesne stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z lekami przeciwhistaminowymi wykazuje efekt synergistyczny.

Produkty używane w leczeniu zawierają różne kwasy tłuszczowe, np. γ -linolenowy (GLA) i eikozapentaenowy (EPA). Nie ma jednoznacznych informacji na temat zalecanych wzajemnych proporcji kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3. Przykładowo w 2003 roku przeprowadzono badania używając różnych wzajemnych porcji kwasów tłuszczowych (proporcje kwasów omega-6 do omega-3 od 9,9:1 do 20,1:1) i w każdym przypadku widoczne były pozytywne efekty prowadzące do zmniejszenia nasilenia zmian skórnych i redukcji świądu po ośmiotygodniowym czasie leczenia (12). Scott jest zdania, że ich skuteczność rośnie wraz z podnoszeniem dawki i są one bezpieczne nawet po 4-10-krotnym przekroczeniu dawki w porównaniu do rekomendowanej przez producenta (24).

MATERIAŁ I METODY

Badania zostały wykonane u 16 psów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry. Rozpoznanie zostało postawione po spełnieniu przez pacjenta kryteriów diagnostycznych wg Favrota (set no 2). Każde zwierzę spełniło co najmniej 5 kryteriów. U wszystkich psów przeprowadzono uprzednio dietę eliminacyjną przez czas nie krótszy niż 6 tygodni w celu wykluczenia alergii pokarmowej. Zwierzęta miały prowadzoną regularną profilaktykę przeciw pasożytniczą z użyciem preparatów spot-on. Zakażenia grzybicze i bakteryjne oraz inwazje pasożytnicze zostały wykluczone na podstawie badania mikroskopowego włosa, badania zeszkrobiny i badania cytologicznego preparatów odciskowych ze skóry. Przed przystąpieniem do leczenia zwierzęta nie otrzymywały glikokortykosteroidów, lokivetmabu, cyklosporyny, oklacytynibu, jak również wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przez co najmniej miesiąc. Do badania zakwalifikowano zwierzęta w małym lub średnim stanie nasilenia choroby wg CADESI 04 (poniżej 60 punktów) oraz świądzie wg pVAS mniejszym lub równym 5 (16).

Grupa została podzielona losowo na dwie podgrupy: grupę badaną liczącą 10 osobników, która otrzymywała VetoSkin Ultra przez 6 tygodni w dawce zalecanej przez producenta oraz grupę kontrolną złożoną z 6 osobników, która otrzymywała placebo. Zarówno VetoSkin Ultra jak i placebo podawane były codziennie. Właściciele nie byli informowani czy zwierzę otrzymuje VetoSkin Ultra czy placebo. Wszyscy właściciele psów wyrazili zgodę na udział w badaniach. Psy w grupie badanej (6 samców, 4 samice) były w wieku od 2 do 6 lat (mediana 3,5 roku) o masie ciała od 6 do 15 kg (mediana 11). W grupie tej znajdowały się 3 buldogi francuskie, 2 maltańczyki, 1 west highland white terrier, oraz 4 mieszańce. Grupa kontrolna (3 samce i 3 samice) złożona była z 2 buldogów francuskich, 2 west highland white terrierów, 1 maltańczyka i 1 mieszańca.

Psy w tej grupie miały masę ciała od 6 do 15 kg (mediana 11,5) i były w wieku od 2 do 5 lat (mediana 3,5).

U wszystkich psów, zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej, przeprowadzono kliniczną ocenę nasilenia zmian skórnych wg CADESI 04 oraz ocenę nasilenia świądu wg systemu pVAS. Ocena została wykonana w dniu rozpoczęcia badań oraz następnie w odstępach cotygodniowych przez 6 kolejnych tygodni.

Różnice istotne statystycznie pomiędzy uzyskanymi wynikami w trakcie prowadzenia badań w obydwu grupach jak i różnice pomiędzy grupami w poszczególnych interwałach czasowych obliczono za pomocą testu U ManaWhitey dla $p < 0,05$. Rozkład normalny próbki badano z zastosowaniem testu Kołmogorowa Smirnowa.

WYNIKI

Zwierzęta w grupie badanej w dniu rozpoczęcia badania miały CADESI 04 o wartości średnio 32,81. W trakcie badania stwierdzono stopniowe obniżenie się wartości tego współczynnika. Statystycznie istotne obniżenie się CADESI 04 zostało stwierdzone po 2 tygodniach stosowania preparatu ($p=0,036$). Statystycznie istotny spadek parametru utrzymywał się do końca prowadzenia obserwacji i w 6. tygodniu wynosił on 17,9 ($p=0,003$).

Oдноśnie wartości nasilenia świądu ocenianego systemem pVAS również stwierdzane było stopniowe obniżanie się wartości tego współczynnika. W dniu rozpoczęcia obserwacji wynosił on średnio 3,2 i uległ obniżeniu w trakcie badań, a różnica istotna statystycznie

w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowana została w 4. tygodniu podawania preparatu ($p=0,034$) i utrzymywała się ona do końca obserwacji. W 6. tygodniu parametr wynosił 1,1 i różnił się statystycznie od wartości wyjściowej ($p=0,0004$).

W grupie kontrolnej nie obserwowano statystycznego obniżenia wartości zarówno nasilenia zmian skórnych jak i świądu. W dniu rozpoczęcia badań CADESI 04 wynosił średnio 33,33, w dniu zakończenia obserwacji natomiast 35,33 ($p=1$). pVAS w dniu rozpoczęcia badań wynosił średnio 3, w dniu zakończenia 3,33 ($p=0,91$).

Porównując zmiany nasilenia zmian skórnych pomiędzy grupą kontrolną a badaną w poszczególnych interwałach czasowych stwierdzono, że nasilenie zmian skórnych było istotnie niższe w grupie badanej po 4. tygodniu ($p=0,034$) jak również w dniu zakończenia badań ($p=0,02$).

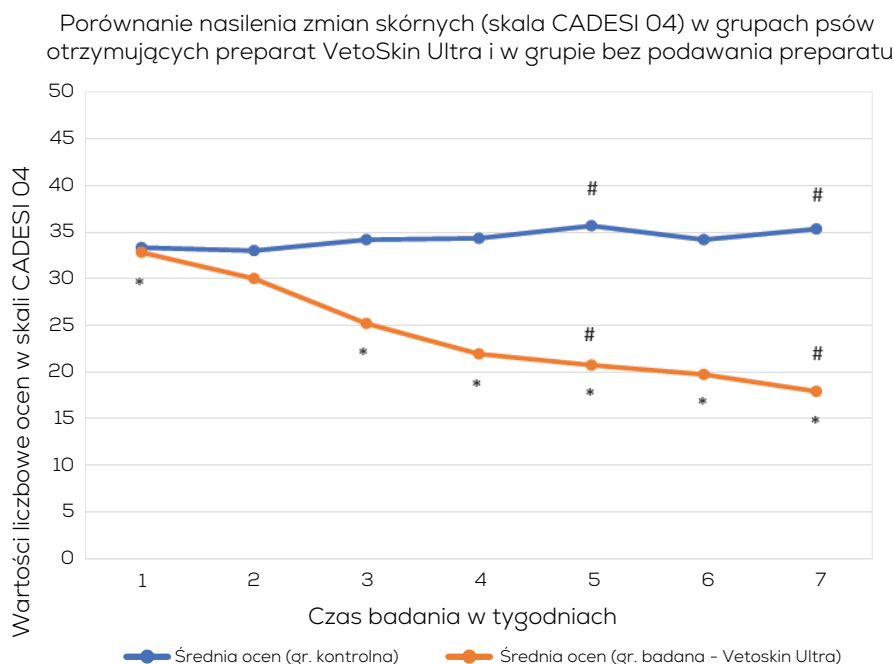
Oдноśnie nasilenia świądu stwierdzono, że w grupie badanej świąd statystycznie obniżył się w porównaniu do grupy kontrolnej po 4 tygodniach ($p=0,02$) i w dniu zakończenia badania również był on istotnie niższy ($p=0,01$).

Uzyskane wyniki zilustrowano na rycinach 1a, 1b, 2a i 2b.

Rys. 1a

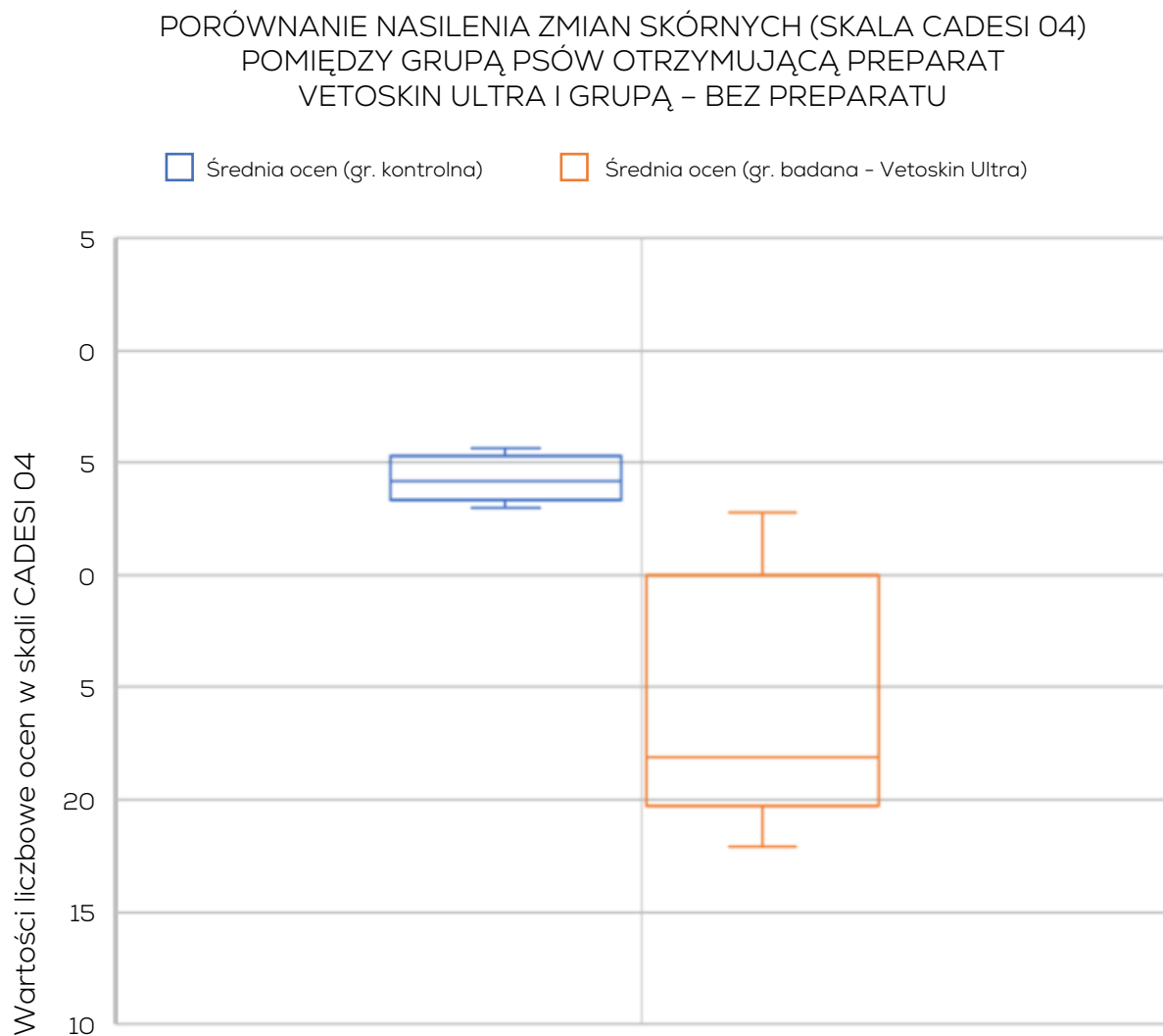
Porównanie nasilenia zmian skórnych (w ocenie skali CADESI 04) u psów w grupie badanej – otrzymującej preparat VetoSkin Ultra oraz kontrolnej – bez preparatu. – wykres liniowy.

*, # – wskazują różnice istotne statystycznie



Rys. 1b

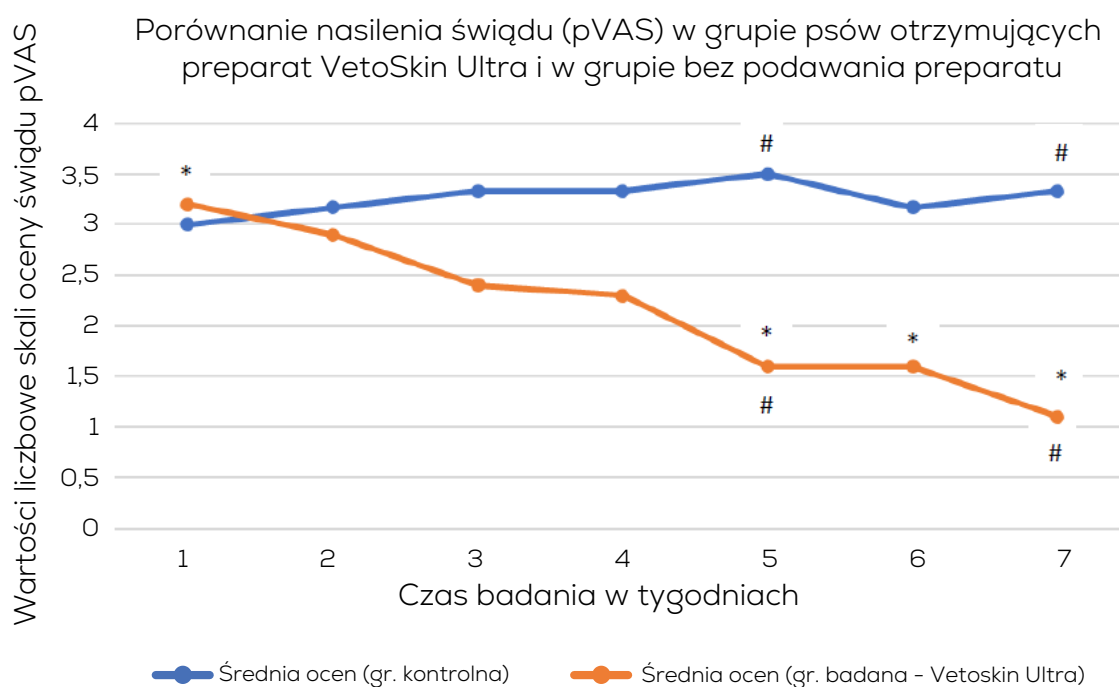
Porównanie nasilenia zmian skórnych (skala CADESI 04) pomiędzy grupą otrzymującą preparat VetoSkin Ultra (gr. badana), a grupą psów, w której nie stosowano preparatu (gr. kontrolna).



RYS. 2a

Porównanie nasilenia świądu (pVAS) w grupie psów otrzymujących preparat VetoSkin Ultra (gr. badana) i w grupie bez podawania preparatu (gr. kontrolna) – wykres liniowy.

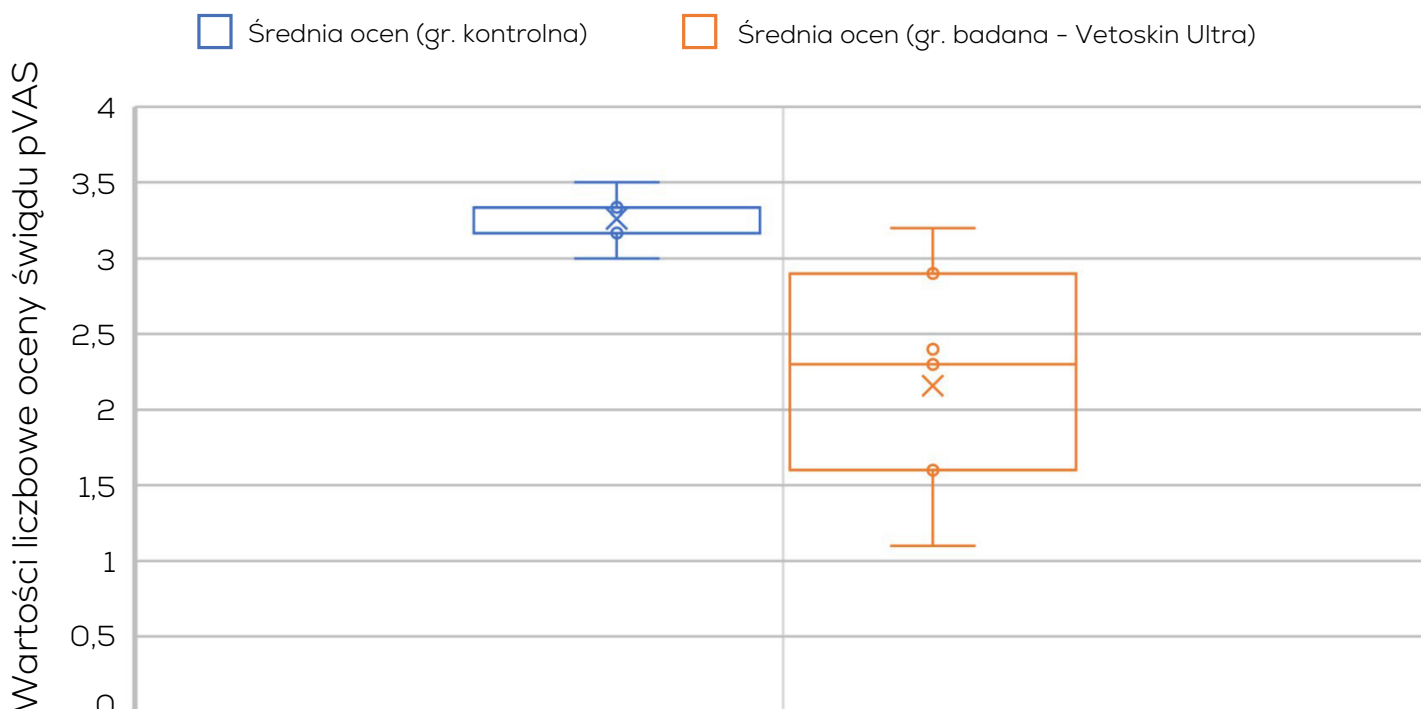
*, # – wskazują różnice istotne statystycznie



Rys. 2b

Porównanie nasilenia świądu (pVAS) w grupie psów otrzymujących preparat VetoSkin Ultra (gr. badana) i w grupie bez podawania preparatu (gr. kontrolna).

PORÓWNANIE NASILENIA ŚWIAĐU (PVAS) W GRUPACH PSÓW OTRZYMUJĄCĄ PREPARAT VETOSKIN ULTRA I BEZ PREPARATU



DYSKUSJA

W naszych badaniach istotne obniżenie wartości świądu i nasilenia zmian skórnych w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowane było już po 4 tygodniach leczenia (a odnośnie nasilenia zmian skórnych odnosząc do wartości wyjściowej już po 2 tygodniach). Wynik ten jest lepszy niż uzyskane przez innych autorów, którzy stosowali wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz palmitoiloetanoloamid oddzielnie.

W badaniach Cambell i wsp., którzy stosowali komercyjny preparat zawierający wielonienasycone kwasy tłuszczowe o stosunku kwasów omega-6 do omega-3 w proporcji 5:1, stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie świądu u 40% leczonych psów dopiero po 8 tygodniach jego podawania (ocena systemem PICAD), oraz w tym samym czasie redukcję zmian skórnych u ponad 55% zwierząt (ocena systemem LICAD) (5). Wprowadzie już po 4 tygodniach stosowania widoczny był spadek wartości obydwu ocenianych w tych badaniach parametrów nie był on jeszcze istotny statystycznie, co jest odmienne niż w naszych obserwacjach, gdzie w tym okresie stwierdzono występowanie różnicy istotnej statystycznie.

Podobnie w przeprowadzonych w 2005 roku przez Abba i wsp. badaniach wykazano, skuteczność stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych po 8 tygodniach, gdzie poprawa dotyczyła 53% zwierząt we wczesnych stadiach choroby i jedynie 14% w przypadkach przewlekłych. Ocena była wykonywana przez autorów również po miesiącu leczenia lecz nie podają oni skuteczności leczenia po tym okresie (1). Uzyskane w naszych badaniach wyniki są niezgodne z obserwacjami autorów, ponieważ poprawę istotną stwierdziliśmy w dwukrotnie szybszym czasie.

W badaniach Muellera i wsp. z 2004 roku podawanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przynosiło pozytywne efekty dopiero po 10 tygodniach ich stosowania. Autorzy nie oceniali efektów klinicznych w krótszych interwałach czasowych. Również odnosząc się do tych wyników uzyskane w naszych badaniach efekty były szybsze (10).

Pozytywne efekty obserwowano u zwierząt, którym wielonienasycone kwasy tłuszczowe były podawane w postaci diety. Psy żywione były komercyjnymi karmami zawierającymi wysokie poziomy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, co prowadziło do znacznego zmniejszenia zarówno świądu, jak i zmian skórnych. W przeprowadzonych w 2008 roku obserwacjach, gdzie wielonienasycone kwasy tłuszczowe były podawane w ten sposób, stwierdzono ograniczenie świądu po 30 dniach ich stosowania, nasilenie zmian skórnych wprawdzie uległo obniżeniu, ale bez istotnej statystycznie różnicy zarówno po 30 jak i 60 dniach. (2) Wyniki uzyskane przez tych autorów odnośnie świądu są porównywalne do uzyskanych przez nas, natomiast niezgodne odnośnie zmian skórnych (w prowadzonych przez nas badaniach stwierdzono zmniejszanie się tego parametru).

Oдноśnie skuteczności palmitoiloetanoloamidu stosowanego samodzielnie, również i w tym przypadku uzyskane w naszych badaniach wyniki są lepsze niż uzyskane przez innych autorów. Noli w wsp. w 2015 roku stwierdzili, podając sam palmitoiloetanoloamid atopowym psom, istotną poprawę dopiero po 8 tygodniach stosowania tej substancji (14).

Podsumowując wyniki prowadzonych przez nas obserwacji dotyczących równoczesnego stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w połączeniu z palmitoiloetanoloamidem u psów z atopowym zapaleniem skóry, uzyskano znacząco lepsze rezultaty w porównaniu gdy te substancje czynne były stosowane oddzielnie, przejawiające się szybszą poprawą kliniczną zarówno odnośnie nasilenia zmian skórnych (ocenianych systemem CADESI 04) jak i zmniejszenia nasilenia świądu (ocenianego systemem pVAS). Połączenie palmitoiloetanoloamidu i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych działa więc synergistycznie przyspieszając działanie tych substancji. Zasadne jest więc równoczesne stosowanie takiego połączenia, co pozwala na istotne ograniczenie świądu i nasilenia zmian skórnych w przypadkach niewielkiego lub średniego stopnia nasilenia objawów klinicznych w przebiegu atopowego zapalenia skóry u psów.

PIŚMIENNICTWO

1. Abba C., P. Mussa P., Vercelli A. Raviri G.: Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet. "J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.", 2005, 89, , 203-207.
2. Bensignor E., Morgan D.M., Nuttall T.: Efficacy of an essential fatty acid-enriched diet in managing canine atopic dermatitis: a randomized, single-blinded, cross-over study. „Vet. Dermatol”, 2008, 19, 156-162.
3. Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. Vet J. 2014, 199, 39-43.
4. Bond R., Lloyd D.H.: Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. "Vet Rec", 1994, 134, 30-32.
5. Campbell K., Mardini A., Rème C.A., Jasmin P., Elfassy O., Radecki S., Goodman F.: Efficacy of a fatty acid supplement to reduce clinical signs of atopic dermatitis in dogs and change serum fatty acid levels: a double-blinded placebo-controlled cross-over study. 20th Esvd-Ecvd Congress, Chalkidiki, Greece, September 2005, 8-10.
6. Klinger C.J., Hobi S., Johansen C., Koch H.J., Weber K., Mueller R.S.: Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. "Vet. Rec.", 2018, 182, 406-406.
7. Kotnik T.: Vitamin D therapy in canine atopic dermatitis. "Vet. Rec", 2018, 182, 403.
8. Marsella R, Joyce J, Nicklin C et al. Evaluation of the effects of Palmitoylethanolamide on clinical signs in house dust mite allergic high IgE beagle dogs using a randomized, double blinded, placebo controlled design. Vet Dermatol 2005; 16: 202 (Abstract).
9. Marsh K.A., Ruedisueli F.L., Coe S.L.: Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. Vet. Dermatol., 2000, 11, 277-284.
10. Mueller R. S., K. V. FrEsEr-ER*, M. J. FEnuJN, S. ZjsEI*, R. A. W RosvcHur, G. K. Ocr-r-vrE jr:jo T. L. GREejiwnLr* Effect of omega-3 fatty.acids on canine atopic dermatitis Journal of Small Animal Practice (2004) 45,293-297.
11. Müller MR, Linek M, Löwenstein C, Röthig A, Doucette K, Thorstensen K, Mueller RS. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. Vet J. 2016 Apr;210:77-81.
12. Nesbitt G.H., Freeman L.M. Hannah S.S.: Effect of n-3 fatty acid ratio and dose on clinical manifestations, plasma fatty acids and inflammatory mediators in dogs with pruritus. „Vet. Dermatol.”, 2003, 14, 67-74.
13. Nishiyama T, Kusakabe M, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, et al. A randomised, double-blinded, controlled trial to determine the efficacy of combined therapy of oclacitinib and marine oil extract PCSO-524 in dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2023; 34: 523-531.
14. Noli C, Della Valle MF, Miolo A, Medori C, Schievano C; Skinalia Clinical Research Group. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study. Vet Dermatol. 2015 Dec;26(6):432-40, e101.

15. Olivry T., DeBoer D.J., Favrot C., Jackson H.A., Mueller R.S., Nuttall T., Prelaud P.: For International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. „Vet Dermatol”, 2010, 21, 233-248.
16. Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB; International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. Vet Dermatol. 2014;25 :77-85, e25.
17. Paradis M., Lemay S., Scott D.W.: The Efficacy of Clemastine (Tavist), a Fatty Acid-containing Product (Derm Caps), and the Combination of Both Products in the Management of Canine Pruritus. “Vet Dermatol”, 1991, 2, 17-20.
18. Paterson S.: Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. “J Small Anim Pract”, 1995, 36, 389-394.
19. Plevnik Kapun A., Salobir J., Levart A., Tavčar Kalcher G., Nemec Svete A., Kotni T.: Vitamin E supplementation in canine atopic dermatitis: improvement of clinical signs and effects on oxidative stress markers. “Veterinary Record”, 2014, 175, 560-560.
20. Popa I., Pin D., Remoué N.: Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. „Veterinary Research Communications”, 2011, 35, 501-509.
21. Sævik B.K., Bergvall K., Holm B.R.: A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. „Vet Dermatol”, 2004, 15, 137-45.
22. Scarampella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. Vet. Dermatol. 2001; 12: 29-39.
23. Schumann J., Basiouni S., Geuck T., Fuhrmann H.: Treating canine atopic dermatitis with unsaturated fatty acids: the role of mast cells and potential mechanisms of action. “Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition”, 2014, 98, 1013-1020.
24. Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E.: Small Animal Dermatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001.
25. Seidel A., Gueck T. Fuhrmann H. The Influence of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids on Total Lipid Fatty Acid Composition of a Canine Mastocytoma Cell Line J. Vet. Med. A 52, 219-224 (2005).
26. Stehle Melanie E. , Hanczaruk Matthias , Schwarz Susanne C. N. †, Gobel†Thomas W. Mueller Ralf S. * Effects of polyunsaturated fatty acids on isolated canine peripheral blood mononuclear cells and cytokine expression (IL-4, IFN-γ, TGF-β) in healthy and atopic dogs Vet. Dermatol. 2010, 21, 113-118.
27. Tretter Sandra,; Mueller Ralf S., The Influence of Topical Unsaturated Fatty Acids and Essential Oils on Normal and Atopic Dogs J Am Anim Hosp Assoc (2011) 47 (4): 236-240.
28. Waisglass S, Araujo J, della Valle MF et al. Palmitoylethanolamide (Palmidrol, INN) nel management della dermatite atopica del cane. Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo. [Palmitoylethanolamide (Palmidrol, INN) in the management of canine atopic dermatitis. Double-blind, randomized, placebo-controlled study]. In: Proceedings of the Italian Companion Animal Veterinary Association Congress. Rimini, Italy: 2009; 564.