

# Agoniści receptora kanabinoidowego w miejscowej terapii przeciwświądowej oraz przeciwzapalnej

Cannabinoid receptor agonists in topical anti-pruritic and anti-inflammatory therapy

Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 2: 79–83

## Streszczenie

Świąd skóry towarzyszy wielu przewlekłym dermatozom zapalnym i zwykle jest objawem wynikającym ze skomplikowanych interakcji między układem immunologicznym oraz układem nerwowym, w których zaangażowane są rozmaite cytokiny pozapalne, neuropeptydy oraz inne, zróżnicowane substancje przekaźnikowe. Poza leczeniem choroby podstawowej w przypadkach dermatozów świądowych zdecydowanie konieczne jest zastosowanie skutecznego postępowania przeciwświądowego, gdyż objaw ten w istotny sposób ogranicza jakość życia pacjentów. Ciekawą, nową alternatywą w miejscowej terapii przewlekłego świądu stanowią agoniści receptora kanabinoidowego. Krem Physiogel A.I.<sup>®</sup> zawiera N-palmitoyletanolamid (PEA) należący do rodziny N-acyloetanolamin, będących agonistami receptorów kanabinoidowych. Charakteryzują się one działaniem przeciwbólowym, antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym oraz przeciwświądowym. Uważa się też, że PEA może ograniczać fotouszkodzenie skóry wynikające z ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych w zakresie przeciwświądowego i przeciwzapalnego działania PEA w preparacie Physiogel A.I.<sup>®</sup>, zarówno w przypadku chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS), jak i inne dermatozy świądowe, jednoznacznie potwierdziły skuteczność preparatu. W przypadku chorych na AZS udokumentowano przykładowo istotne ograniczenie świądu skóry, stanu zapalnego, poprawę jakości snu oraz ograniczenie konieczności stosowania miejscowych preparatów steroidowych.

**Słowa kluczowe:** kanabinoidy, receptory kanabinoidowe, agoniści, świąd, stan zapalny.

## Abstract

Itching sensation is a common dermatological problem accompanying various inflammatory skin diseases. Usually it is related to the complicated interactions between the immunological and nervous system with various cytokines, neuropeptides and other signalling molecules being involved. Apart from treatment of the underlying skin disease, effective anti-pruritic therapy is absolutely necessary because the itching sensation significantly reduces the quality of life of the patients. Topical cannabinoid agonists seem to be an effective new alternative for treating chronic pruritus. Physiogel A.I.<sup>®</sup> contains N-palmitoylethanolamide (PEA) belonging to the family of N-acylethanolamines. Via their cannabinomimetic action these substances present analgesic, antioxidant, anti-inflammatory and anti-pruritic characteristics. It has also been suggested that PEA might suppress UV-induced skin photodamage. Results of clinical trials conducted in order to investigate the anti-pruritic and anti-inflammatory effect of PEA containing Physiogel A.I.<sup>®</sup> cream in patients with atopic dermatitis and other pruritic skin diseases showed substantial reduction of skin pruritus and inflammation. In patients suffering from atopic dermatitis decline of loss of sleep and reduced use of topical corticosteroids have been recorded.

**Key words:** cannabinoids, cannabinoid receptors, agonists, pruritus, inflammation.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: mczarnec@amp.edu.pl

## Wprowadzenie

W codziennej praktyce dermatologicznej często spotykamy się z przypadkami przewlekłych dermatoz, którym towarzyszy świąd skóry. Niejednokrotnie opanowanie świądu jest praktycznie niemożliwe i powoduje on zdecydowane ograniczenie jakości życia chorych. W niektórych sytuacjach klinicznych podłoże i mechanizm rozwoju świądu skóry pozostają niewyjaśnione i są dodatkowym utrudnieniem w odniesieniu do poszukiwania oraz wyboru skutecznej terapii przeciwświądowej [1].

Przykładem przewlekłej dermatozy zapalnej, w przebiegu której obserwuje się bardzo nasilone objawy świądu skóry, jest atopowe zapalenie skóry (AZS). Wiedza w zakresie niezwykle złożonej etiopatogenezy tego schorzenia jest coraz większa, szczególnie w odniesieniu do zaburzeń struktury i funkcji bariery naskórkowej oraz zjawisk immunologicznych leżących u podłoża zapalnych zmian skórnych [2]. Etiopatogeneza świądu w AZS jest również niezwykle złożona i stanowi przykład skomplikowanych interakcji między układem immunologicznym oraz układem nerwowym, w których zaangażowana jest cała sieć cytokin pozapalnych, neuropeptydów oraz innych substancji przekazywanych [2, 3]. W związku ze wspomnianą heterogennością etiopatogenetyczną AZS istnieje bardzo szeroki zakres czynników zarówno wewnątrzpochodnych, jak i zewnątrzpochodnych, które mogą warunkować zaostrzenia stanu zapalnego skóry, a tym samym nasilenie objawów świądowych.

Obecnie kompleksowe postępowanie lecznicze u chorych na AZS to przede wszystkim stosowanie indywidualnie dobranych metod i preparatów o działaniu przeciwzapalnym i przeciwświądowym. W zakresie możliwości miejscowego leczenia zarówno przeciwświądowego, jak i przeciwzapalnego ciekawą opcją terapeutyczną są agoniści receptorów kanabinoidowych.

**Kanabinoidy (KB)** są grupą terpenofenolicznych związków obecnych w konopiach indyjskich (*Cannabis sativa* L.). Jest to grupa substancji strukturalnie związanych z tetrahydrokanabinolem (THC), ulegających wiązaniu z receptorami kanabinoidowymi, charakteryzujących się niejednorodnością struktury chemicznej [4]. Obecnie rozróżnia się trzy podstawowe typy KB, a mianowicie **fitokanabinoidy** (obecne tylko w konopiach indyjskich), **KB endogenne** (powstające w organizmach ludzkich i zwierzęcych) oraz **KB syntetyczne**.

## Receptory kanabinoidowe

Pierwszy receptor kanabinoidowy (KBR) odkryto w 1988 r. Wcześniej uznawano, że KB działają poprzez nieswoiste interakcje z błoną komórkową. Receptory kanabinoidowe powszechnie występują w organizmach zwierzęcych i obecność ich potwierdzono u ssaków, ptaków, ryb oraz płazów. Obecnie wyróżnia się dwa typy KBR, a mianowicie KBR1 oraz KBR2.

Receptory kanabinoidowe 1 znajdują się głównie w obrębie mózgu, zwojach podstawy i układzie limbicznym. Obecne są również w strukturze mózdzku oraz męskiego i żeńskiego układu rozrodczego. Nie znaleziono ich w rdzeniu przedłużonym, a zatem pobudzenie KBR1 nie jest obciążone ryzykiem wystąpienia niewydolności krążeniowo-oddechowej. Receptory te odpowiedzialne są za efekty euforyczne i przeciwdrgawkowe konopii indyjskich.

Receptory kanabinoidowe 2 obecne są prawie wyłącznie w obrębie układu immunologicznego, zwłaszcza w śledzionie [5]. Znaleziono je również na powierzchni komórek tłuszcznych oraz skórnych włókien nerwowych [6, 7]. Wydaje się, że KBR2 są odpowiedzialne za działanie przeciwzapalne oraz inne efekty terapeutyczne KB.

W obrębie skóry potwierdzona została obecność obu typów KBR zarówno na komórkach tłuszcznych, jak i czuciowych włóknach nerwowych [6]. Istotne znaczenie wydaje się mieć fakt obecności KBR1 oraz KBR2 w obrębie drobnych CGRP dodatnich włókien nerwowych. Neuronalna ekspresja powyższych receptorów na wspomnianych niezmielinizowanych włóknach typu C, które odpowiedzialne są za indukcję oraz transmisję świądu, jednoznacznie wskazuje na udział KBR w modulacji uczucia świądu.

## Agoniści receptorów kanabinoidowych

**Fitokanabinoidy (FKB)** zwane są również **naturalnymi, ziołowymi** lub **klasycznymi kanabinoidami**. Obecne są w dużych ilościach w konopiach indyjskich, zawarte w kleistej żywicy roślin. Żywica ta poza FKB jest bogata w terpeny, które są odpowiedzialne za specyficzny zapach roślin.

Fitokanabinoidy odkryto w 1940 r. Wiadomo, że są one prawie nierozpuszczalne w wodzie, natomiast rozpuszczają się w tłuszczach, alkoholach oraz innych niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych.

Dotychczas z konopii indyjskich wyizolowano i scharakteryzowano przynajmniej 66 FKB [8]. Najczęściej występującymi są: tetrahydrokanabinol (THC), kanabidiol (CBD) oraz kanabinol (CBN).

**Tetrahydrokanabinol** ma właściwości przeciwbólowe oraz neuroprotektoryjne. Wykazuje podobne powinowactwo do KBR1 i KBR2 [9]. Efekt jego działania ma charakter centralny i odpowiedzialny jest za uczucie wzmocnionego samopoczucia, co wynika z wiązania THC z KBR1 w obrębie mózgu.

**Kanabidiol** nie ma właściwości psychoaktywnych. Z punktu widzenia medycznego działa przeciwdrgawkowo, przeciwzapalnie, uspokajająco oraz przeciwwymiotnie. Wykazuje większe powinowactwo do CBR2 niż do CBR1.

**Kanabinol** jest pierwotnym produktem degradacji THC. Jego zawartość w roślinie okazuje się niewielka, a działanie psychoaktywne jest średnie.

**Fitokanabinoidy** bywają stosowane doustnie, drogą przezskórną w postaci plastrów, dożylnie, podjęzykowo i doodbytniczo w formie czopków. Substancje te moż-

na także wdychać (palenie papierosów z zawartością FKB, wdychanie oparów itd.). Większość z nich metabolizuje się w wątrobie, zwłaszcza przy udziale cytochromu P450, izoenzymu CYP 2C9. W przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP 2C9 może dochodzić do przedłużonej intoksykacji FKB.

**Endokanabinoidy (EKB)** są substancjami produkowanymi przez organizm człowieka i zwierząt, których działanie wiąże się z pobudzeniem KBR. Po odkryciu KBR w 1988 r. rozpoczęto intensywne poszukiwania endogennych ligandów wspomnianych receptorów. W 1992 r. odkryto pierwszy taki związek i był nim etanoloamid arachidonolowy (anandamid lub **AEA**). Powstaje on z kwasu arachidonowego i wiąże się głównie z KBR1. Obecność AEA stwierdzono w obrębie prawie wszystkich tkanek zwierzęcych. Analogami anamidowymi są 7, 10, 13, 16-dokozatetraenyl- $\omega$ -etanoloamid oraz homo- $\gamma$ -linolenol- $\omega$ -etanoloamid, które wspólnie należą do rodziny lipidów sygnałowych – *N*-acyloetanoloamidów (**NEA**). *N*-acetyloaminą, która znajduje się w skórze człowieka w największych ilościach, jest *N*-palmitoyletanoloamid (**PEA**) [10]. Jej prekursorem jest *N*-palmitylfosfatydyloetanoloamina, w którą bogata jest warstwa ziarnista naskórka [11]. Palmitoyletanoloamina hamuje syntezę takich cytokin prozapalnych, jak IL-4, IL-6, IL-8 oraz sTNF $\alpha$ R [12]. Dodatkowo ogranicza też aktywność COX [13, 14], łagodzi histaminozależny świąd skóry i wazodylatację [15]. Istnieją przekonujące dowody świadczące o przeciwzapalnym i przeciwświądowym działaniu PEA. Co ciekawe, powinowactwo PEA do KBR1 oraz KBR2 jest niskie i być może działa ona w towarzystwie innych EKB, takich jak AEA poprzez hamowanie ich inaktywacji [16]. Niedawno okazało się też, że PEA może być również selektywnym ligandem PPAR- $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* ) [17]. W ten sposób PEA mogłaby wpływać na immunoregulacyjny efekt promieniowania ultrafioletowego (UV) w obrębie skóry [18].

Innymi EKB są:

- glicerol 2-arachidonolowy (2-AG), agonista KBR1 i KBR2 [19, 20],
- eter arachidonol-glicerylowy, znany od 2001 r., wiąże się głównie z KBR1 [21],
- dopomina-*N*-arachidonolowa (NADA), wiąże się zwłaszcza z KBR1, jest też agonistą receptora waniloidowego 1 (TRPV1) [22, 23],
- wirodamina, *O*-arachidonol- $\omega$ -etanoloamina (OAE), odkryta w czerwcu 2002 r. [24].

Endokanabinoidy są lipidowymi cząsteczkami sygnałowymi, których synteza odbywa się *na żądanie* i raczej nie są one magazynowane w pęcherzykach, w przeciwieństwie do dobrze znanych monoaminowych neurotransmiterów, takich jak GABA, dopomina czy acetylocholina. Biosynteza EKB pozostaje nadal niewyjaśniona i stanowi pole intensywnych eksploracji naukowych. Wiadomo też, że EKB należą do tzw. transmiterów *wstecznych*, gdyż uwalniane są z komórek postsynaptycznych i działają na ko-

mórki presynaptyczne, gdzie znajdują się ich receptory. Pobudzenie receptorów dla EKB czasowo ogranicza uwalnianie konwencjonalnych neurotransmiterów, zmniejszenie uwalniania neurotransmiterów hamujących, takich jak GABA, prowadzi do pobudzenia komórek uwalniających EKB, natomiast ograniczenie uwalniania neurotransmiterów pobudzających powoduje zmniejszenie uwalniania EKB. W ten sposób funkcjonuje pewien rodzaj systemu kontroli przepływu synaptycznego zależny od EKB.

Endokanabinoidy odgrywają istotną, bioregulacyjną rolę w zakresie praktycznie wszystkich funkcji organizmu ludzkiego, dlatego też ich zastosowanie jako środków terapeutycznych, opisane w piśmiennictwie medycznym oraz jako doniesienia anegdotalne, dotyczy bardzo szerokiego zakresu dolegliwości (dolegliwości bólowe, padaczka, bezsenność, utrata łaknienia, wymioty, nudności, depresja, nadciśnienie tętnicze, zespół jelita drażliwego itd.).

### Kanabinoidy syntetyczne (SKB)

Początkowo synteza laboratoryjna związków bazowała na strukturze FKB. W ten sposób powstało i zostało przebadanych bardzo wiele analogów, zwłaszcza przez grupę badaczy pod kierunkiem Rogera Adamsa, a następnie Raphaëla Mechoulama. Z kolei nowsze związki oparte są na strukturze EKB.

Przykładami leków zawierających naturalne lub syntetyczne KBN lub analogi są:

- dronabinol, stosowany jako stymulacja apetytu, lek przeciwwymiotny i przeciwbólowy,
- preparat Sativex, zawierający THC, CBD i inne KB, stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego w Kanadzie i Hiszpanii,
- rymonabant, selektywny antagonist KBR1, stosowany w leczeniu otyłości oraz nikotynizmu,
- lewonantradol, lek przeciwwymiotny i przeciwbólowy (ostatnio już niestosowany).

### Obserwacje kliniczne w zakresie działania przeciwświądowego i przeciwzapalnego miejscowych agonistów receptorów kanabinoidowych

Badania dotyczące możliwości ograniczenia stanu zapalnego skóry oraz świądu przy zastosowaniu miejscowych agonistów KBR prowadzono w grupie chorych na rozmaite zapalne dermatozy świądowe, w tym oczywiście AZS [19, 25, 26].

Preparatem miejscowym zawierającym PEA jest Physiogel A.I.\*. Zawiera on: oczyszczoną wodę, *olea euro-peaea*, glikol pentylenowy, glicerydy palmowe, wodorowaną lecytynę, skwalan, betainę, PEA, hydroksyetylocelulozę, karbomer sodowy, karbomer i gumę ksantanową.

Ciekawe badania obejmujące chorych prezentujących zróżnicowane zapalne dermatozy świądowe przeprowadzili badacze niemieccy [26]. Poddali oni ocenie grupę 22 chorych z rozpoznaniem *prurigo nodularis* ( $n = 13$ ),

\* W Polsce preparat dostępny jest pod nazwą Physiogel Face Cream

*lichen simplex* ( $n = 2$ ) oraz *pruritus* ( $n = 7$ ), którzy byli leczeni miejscowo kremem zawierającym PEA (Physiogel A.I.<sup>®</sup>). Preparat stosowano 2 razy dziennie w obrębie zmian skórnych. Ocena świądu była prowadzona przez chorych na podstawie wizualnej skali analogowej VAS (*visual analogue scale*), natomiast lekarska wizyta kontrolna odbywała się co 4 tyg. (badanie kliniczne, ocena świądu skóry, ewentualna dokumentacja fotograficzna, decyzja odnośnie do dalszej kontynuacji leczenia, rejestracja objawów niepożądanych itd.). W 63,6% przypadków (14 z 22 pacjentów) uzyskano bardzo dobry lub dobry efekt leczenia przeciwświądowego, w tym 57% chorych (8 z 14 pacjentów) podało całkowite ustąpienie świądu skóry (100-procentowa redukcja objawu), prawie całkowite ustąpienie świądu skóry (80–90-procentowa redukcja objawu) zanotowało 21,5% chorych (3 pacjentów), również w 21,5% przypadków (3 pacjentów) podano ograniczenie świądu o ponad połowę (50–60-procentowa redukcja objawu). W 36,4% przypadków (8 z 22 pacjentów) nie zanotowano natomiast poprawy w przebiegu leczenia. Leczenie prowadzono w zależności od potrzeby od 2 tyg. do 6 mies.

W przypadku chorych na AZS międzynarodowe, wielośrodkowe, obserwacyjne, niekontrolowane badanie prospektywne ATOPA przeprowadzono w grupie aż 2456 pacjentów [26]. Prezentowali oni łagodny lub średnio nasilony przebieg AZS, a leczenie trwało odpowiednio 4–6 tyg. Preparat Physiogel A.I.<sup>®</sup> stosowano 2 razy dziennie w obrębie zmian skórnych, a ocenę kliniczną chorych przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia oraz po 4–6 tyg. jego prowadzenia. W ocenie klinicznej analizie poddano takie parametry, jak: rumień, suchość skóry, złuszczenie, lichenifikacja, przeczasy i świąd skóry (skala 0–4). Dodatkowo przeanalizowano lokalizację zmian skórnych oraz stosowane leczenie dodatkowe. Lekarz ocenił postęp leczenia jako *istotną poprawę stanu klinicznego, poprawę średniego stopnia, nieznaczną poprawę lub brak poprawy stanu klinicznego*. Z kolei chorzy przeprowadzali swoją ocenę przy zastosowaniu kwestionariusza na pierwszej wizycie oraz wizycie kończącej badanie kliniczne, a dodatkowe dane uzupełniające uzyskiwano od chorych 3–7 dni po rozpoczęciu badania. Nasilenie świądu skóry oraz zaburzenia snu pacjenci rejestrowali na VAS. Przeprowadzona ocena stanu klinicznego po zakończeniu badania wykazała istotną poprawę w zakresie takich parametrów, jak rumień, świąd skóry, przeczasy, złuszczenie i lichenifikacja, gdyż w całej badanej populacji złożony wskaźnik oceny klinicznej przeprowadzonej przez lekarza zmniejszył się o 58,6% (57,7% w przypadku dorosłych powyżej 12. roku życia oraz 60,5% w przypadku dzieci  $\leq 12$ . roku życia). Pacjenci zaobserwowali istotne ograniczenie nasilenia świądu skóry [redukcja wartości z  $4,9 \pm 2,6$  do  $2,7 \pm 2,4$  po 6 dniach leczenia, a następnie dalsze zmniejszenie do wartości  $2,0 \pm 2,3$  w dniu zakończenia badania ( $p < 0,001$  dla wszystkich ocen)]. Również w podobnym stopniu poprawiła się jakość snu chorych.

Niezwykle ważną obserwacją była możliwość ograniczenia konieczności stosowania miejscowych preparatów steroidowych u chorych stosujących badany preparat. Dotyczyło to 56% wszystkich chorych (53,4% dorosłych oraz 62,5% dzieci), a średnia częstość aplikacji w tygodniu zmniejszyła się o 62% ( $p < 0,001$ ). Z kolei tolerancję preparatu określono jako bardzo dobrą lub dobrą, łącznie w 92% przypadków zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy.

Ostatnim elementem, na który należy zwrócić uwagę, jest możliwość działania PEA jako czynnika ograniczającego fotouszkodzenie skóry. Badaniom dotyczącym tego problemu poświęcona została praca grupy badaczy węgierskich [18], którzy poddali ocenie wpływ PEA oraz organicznych substancji osmolitycznych zawartych w preparacie Physiogel A.I.<sup>®</sup> na rozwój rumienia, powstawanie dimerów tyminy i aktywację supresorowego genu *p53*, jak również ekspresję ICAM-1 oraz Ki67 w zakresie niezmięnionej skóry ludzkiej, poddanej ekspozycji na działanie promieniowania UV. Badania przeprowadzono w grupie 26 zdrowych ochotników w warunkach podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Wykazano w nim, że krem Physiogel A.I.<sup>®</sup> hamuje rozwój rumienia wywołanego przez promieniowanie UV, jak również tworzenie dimerów tyminowych w obrębie niezmięnionej skóry ludzkiej. Z kolei nie zanotowano zmiany w zakresie proliferacji keratynocytów Ki67+ oraz ekspresji zarówno *p53*, jak i ICAM-1. Udało się więc wykazać, że PEA oraz organiczne związki osmolityczne zawarte w kremie Physiogel A.I.<sup>®</sup> mogą stanowić nową generację substancji ograniczających fotouszkodzenie skóry.

W podsumowaniu należy podkreślić, że mimo niezależnego postępu, jaki dokonuje się nieustannie w zakresie wiedzy dotyczącej rozwoju stanu zapalnego skóry i świądu w przebiegu rozmaitych dermatoz, nadal skuteczność leczenia nie jest zadowalająca. Wszelkie dodatkowe możliwości łagodzące stan zapalny i świąd stanowią więc dla nas olbrzymią nadzieję. Wydaje się, że agoniści KBR to obiecujące związki mogące w zdecydowanym stopniu poprawić jakość życia chorych cierpiących na zapalne i świądowe choroby skóry, takie jak AZS.

#### Piśmiennictwo

1. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 535-47.
2. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Immunological aspects of atopic dermatitis. *Gital Dermatol Venereol* 2007; 142: 243-9.
3. Teresiak-Mikołajczak E, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie świądu skóry w przewlekłych dermatozach zapalnych. *Post Dermatol Alergol* 2009; 1: 56-64.
4. Lambert DM, Fowler CJ. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds and potential therapeutic applications. *J Med Chem* 2005; 48: 5059-87.
5. Núñez E, Benito C, Pazos MR, et al. Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in human brain: an immunohistochemical study. *Synapse* 2004; 53: 208-13.

6. Ständer S, Schmelz M, Metze D, et al. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibres and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 177-88.
7. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3376-80.
8. Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 251-60.
9. Huffman JW. The search for selective ligands for the CB2 receptor. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 1323-37.
10. Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KO, Fowler CJ. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? *Curr Med Chem* 2002; 9: 663-74.
11. Gray GM. Phosphatidyl-(N-acyl)-ethanolamine. A lipid component of mammalian epidermis. *Biochim Biophys Acta* 1976; 431: 1-8.
12. Berdyshev EV, Boichot E, Germain N, et al. Influence of fatty acid ethanolamides and delta 9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 231-40.
13. Conti S, Costa B, Colleoni M, et al. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in rat. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 181-7.
14. Costa B, Conti S, Giagnoni G, Colleoni M. Therapeutic effect of endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 413-20.
15. Rukwied R, Dvorak M, Watkinson A, McGlone F. Putative role of cannabinoids in experimentally induced itch and inflammation in human skin. In: Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer AB, Mc-Glone F, eds. *Itch: Basic mechanisms and therapy*. Marcel Dekker Inc, New York 2004; 115-130.
16. Di Marzo V, Melck D, Orlando P, et al. Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells. *Biochem J* 2001; 358: 249-55.
17. Lo Verme J, Fu J, Astarita G, et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 15-9.
18. Kemeny L, Koreck A, Kis K, et al. Endogenous phospholipid metabolite containing topical product inhibits ultraviolet light-induced inflammation and DNA damage in human skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 155-61.
19. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389-462.
20. Savinainen JR, Järvinen T, Laine K, Laitinen JT. Despite substantial degradation, 2-arachidonoylglycerol is a potent full efficacy agonist mediating CB (1) receptor-dependent G-protein activation in rat cerebellar membranes. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 664-72.
21. Hanus L, Abu-Lafi S, Frède E, et al. 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3662-5.
22. Bisogno T, Ligresti A, Di Marzo V. The endocannabinoid signalling system: biochemical aspects. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 224-38.
23. Ralevic V. Cannabinoid modulation of peripheral autonomic and sensory neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 2003; 472: 1-21.
24. Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, et al. Characterization of a novel endocannabinoid Virodhamine, itch agonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Therap* 2002; 301: 1020-4.
25. Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA. Topical cannabinoid agonists. An effective new possibility for treating chronic pruritus. *Hautarzt* 2006; 57: 801-7.
26. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Adv Dermatol Venerol* 2008; 22: 73-82.