

DOI: 10.7251/VETJ1701119I

UDK: 639.3.09:615.33.015.8

Vitomir Ćupić,¹ Saša Ivanović,¹ Gordana Žugić², Dejana Ćupić Miladinović¹,
Miloš Blagojević¹

Stručni rad

NOVI LEK U VETERINARSKOJ KLINIČKOJ PRAKSI – OKLACITINIB MALEAT

Kratak sadržaj

Uvođenjem novog leka oklacitinib maleata u veterinarsku kliničku praksu napravljen je značajan pomak u lečenju alergijskog i kliničkih slučajeva atopijskog dermatitisa (posebno pratećeg svraba) kod pasa.

U lečenju ovih bolesti do sada su se najčešće koristili glukokortikoidi, ciklosporin i antihistaminici. Pokazalo se da ciklosporin ima sličnu aktivnost kao i glukokortikoidi, dok je aktivnost antihistaminika slabija. Novi lek oklacitinib maleat ima antiinflamatorni i antipruritični efekat sličan onom koji izazivaju glukokortikoidi i ciklosporin, ali mu (za razliku od njih) efekat brže nastupa, što mu daje veliku prednost.

Oklacitinib je imunomodulator i ima specifičan mehanizam delovanja. Deluje tako što inhibira aktivnost enzima janus kinaza (pre svega JAK1 i JAK3), od kojih zavisi funkcija proinflamatornih i pruritogenih citokina.

Oklacitinib je prilično bezbedan lek, ukoliko se koristi u kraćem vremenskom periodu i u preporučenim dozama.

Ključne reči: *oklacitinib maleat, alergijski i atopijski dermatitis, psi.*

¹ Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, Srbija

² Agencija za lekove i medicinska sredstva, Beograd, Srbija.

DOI: 10.7251/VETJ1701119I

UDK: 639.3.09:615.33.015.8

Vitomir Ćupić¹, Saša Ivanović¹, Gordana Žugić², Dejana Ćupić Miladinović¹, Miloš Blagojević¹*Professional Paper*

NEW DRUG IN VETERINARY CLINICAL PRACTICE – OCLACITINIB MALEATE

Abstract

The introduction of a new drug oclacitinib maleate in veterinary clinical practice, has been made a big step forward in the treatment of allergic and clinical cases of atopic dermatitis (especially a accompanying pruritus) in dogs.

So far glucocorticoids, cyclosporine, and antihistamines were most commonly used in the treatment of the above mentioned diseases. It has been shown that cyclosporine has a similar activity, as glucocorticosteroids, while the activity of antihistamines is weaker. New drug oclacitinib maleate has anti-inflammatory and antipruritic effect similar to that caused by glucocorticoids and cyclosporine, but (unlike them) it achieves more rapidly effect, which gives him a huge advantage.

Oclacitinib is an immunomodulator and has a specific mechanism of action. It inhibits the activity of the Janus kinase enzymes (primarily JAK1 and JAK3), from which the function of pro-inflammatory and pruritic cytokines depends.

Oclacitinib is a quite safe drug, if used in a shorter period of time, at the recommended doses.

Key words: *oclacitinib maleate, allergic and atopic dermatitis, dogs.*

UVOD

Oklacitinib ili (N-metil[trans-4-(metil-7H piro[2,3-d]pirimidin-4-ilamino) cikloheksil] metansulfonamid (2Z)-butendioat je novi sintetički lek, koji je odnedavno registrovan i uveden u ve-

terinarsku kliničku praksu u obliku soli oklacitinib maleata. Zahvaljujući inhibiciji enzima janus kinaza, ovaj lek sprečava aktivnost citokina koji učestvuju u nastajanju inflamacije i alergijskih reakcija. Kao takav, oklacitinib je pokazao veoma dobru efikasnost u lečenju alergijskog,

¹ Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade, Serbia.

² Medicines and Medical Devices Agency of Serbia.

kao i kliničkih slučajeva atopijskog dermatitisa, (posebno pratećeg svraba) kod pasa (Anonymous, 2014; Falk and Ferrer, 2015; Cosgrove i sar., 2013a; Cosgrove i sar., 2013b).

Lečenje ovih oboljenja uglavnom se sastoji od lokalne terapije, alergenspecifične imunoterapije, sprečavanja infestacije buvama i odgovarajuće systemske aplikacije antipruritičnih lekova (Olivry i sar., 2010). Poseban ili bolje reći ključni značaj, kako za životinju, tako i za vlasnike, imaju oni lekovi koji (pored ostalih aktivnosti) efikasno suzbijaju, odnosno smanjuju intenzitet svraba čime se životinji omogućuje bolji kvalitet života, te smanjuje mogućnost samopovređivanja usled stalnog češanja (Favrot i sar., 2010).

Danas se u cilju terapije ovih oboljenja najčešće koriste glukokortikoidi, lekovi sa dokazanom antiinflamatornom, antialergijskom i antipruritičnom aktivnošću (Olivry i sar., 2010; Olivry i sar., 2010a; Olivry i Bizikova, 2013). Međutim, poznato je da njihova dugotrajna primena može uzrokovati određena neželjena delovanja, pa se s vremenom mora smanjivati doza i frekvencija aplikacije. Za razliku od glukokortikoida, antihistaminici nisu tako efikasni u suzbijanju svraba (Olivry i Bizikova, 2013), ali se u kombinaciji sa prednizonom i fenotijazinskim neuroleptikom trimeprazinom postiže sinergistički efekt (Paradis i sar., 1991). Sinergistički efekt se može postići i primenom glukokortikoida u kombinaciji sa esencijalnim masnim kiselinama (Saevik i sar., 2004).

Kao alternativa glukokortikoidima početkom ovog veka uveden je imunomo-

dulatorni lek ciklosporin. Primenjen jednom dnevno u dozi od 5 mg/kg telesne mase (t.m.), utvrđeno je da ciklosporin ima sličnu efikasnost u suzbijanju svraba kao i prednizon (Olivry i sar., 2002; Steffan i sar., 2006; Nutall i sar., 2014; Guaguere i sar., 2004).

Pre nekoliko godina u veterinarsku kliničku praksu uveden je novi lek oklacinib, čijom je primenom ostvaren značajan napredak u kvalitetu lečenja alergijskog i atopijskog dermatitisa, a posebno pratećeg pruritusa kod pasa (Layne i Monello, 2015).

MEHANIZAM DELOVANJA OKLACITINIBA

Kako je već rečeno, oklacinib je namenjen za lečenje alergijskog i kliničkih slučajeva atopijskog dermatitisa, a posebno za suzbijanje pratećeg svraba kod pasa starijih od godinu dana (Cosgrove i sar., 2013a; Cosgrove i sar., 2013b; Gonzales i sar., 2014; Jeromin, 2015).

Oklacinib inhibira aktivnost enzima janus kinaza, od kojih zavisi funkcija proinflamatornih i pruritogenih citokina, kao i onih koji su uključeni u nastajanje alergijskih reakcija. Janus kinaze su otkrivene osamdesetih godina prošlog veka u Australiji i do sada su poznata četiri tipa ili vrste ovih enzima (JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2). Utvrđeno je da ovi enzimi imaju veoma važnu ulogu u formiranju belih i crvenih krvnih ćelija, imunitetu, inflamaciji, rastu i razvoju, te zaštiti organizma od stvaranja tumora. Smatra se da oklacinib selektivno inhibira aktivnost JAK1 i (u manjem stepenu) JAK3 (Jero-

min, 2015; Falk i Ferrer, 2015) a (usled toga) i zavisnih proinflatornih i proalergijskih citokina (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31) (Gonzales i sar., 2014; Collard i sar., 2014). Navedeni interleukini (citokini) učestvuju u patogenezi alergijskog i atopijskog dermatitisa, te nastanku svraba i inflamacije. Od svih citokina, najvažniju ulogu (naročito u nastajanju svraba) kod pasa ima interleukin-31 koji se oslobađa iz aktiviranih T ćelija i keratinocita. Nakon oslobađanja ovaj interleukin se veže za transmembranske receptore na nervnim vlaknima u koži, koje stimuliše, te se kao posledica ove stimulacije javlja svrab (Marsella i sar., 2012; Metz i sar., 2011). Interleukin-31 je ustvari ključni citokin za nervno posredovano nastajanje svraba, do čega dolazi nakon aktivacije navedenih kinaza. Receptori za interleukin-31 nalaze se još na perifernim mononuklearnim ćelijama i keratinocitima (Metz i sar., 2011; McCandless i sar., 2014). Na JAK 2, odnosno citokine koji su uključeni u hematopoezu oklacinib slabo deluje (Gonzales i sar., 2014; Collard i sar., 2014). Pored oklaciniba u JAK inhibitore spadaju još ruksolitinib i tofacitinib koji se koriste za lečenje reumatoidnog artritisa kod ljudi (Jeromin, 2015).

FARMAKOKINETIKA

Posle peroralne primene u terapijskoj dozi (0,4-0,6 mg/kg t.m.) oklacinib maleat se brzo i dobro apsorbuje iz digestivnog trakta pasa. Na brzinu i stepen apsorpcije ne utiče hrana i maksimalnu koncentraciju (324 ng/ml) u plazmi po-

stiže za manje od jednog sata. Samim tim i bioraspoloživost oklacinib-maleata je prilično visoka i iznosi 89% (Anonymous, 2014; Collard, 2014).

Nakon apsorpcije, oklacinib se ume-reno vezuje za proteine krvne plazme (66,3-69,7%) pasa i volumen distribucije mu iznosi 942 ml/kg t.m. (Anonymous, 2014).

Oklacinib se metaboliše u jetri u više metabolita, a jedan od najvažnijih je utvrđen u krvi i mokraći. Minimalno inhibira enzim citohrom – P450 (srednja inhibitorna koncentracija je čak za 50 puta veća od maksimalne količine koju ovaj lek postiže u organizmu). Stoga je rizik od moguće interakcije metabolita i drugih lekova, koji može nastati usled inhibicije uzrokovane oklacinibom minimalan (Anonymous, 2014; Collard, 2014).

Izlučuje se uglavnom putem bubrega, a manje putem žuči. Poluvreme eliminacije oklaciniba nakon peroralne aplikacije iznosi 4,1, a nakon intravenske 3,5 sata (Anonymous, 2014; Collard i sar., 2014; Collard i sar., 2012).

EFIKASNOST OKLACINIBA

Klinička ispitivanja su pokazala da oklacinib efikasno deluje u lečenju alergijskog dermatitisa kod 67% tretiranih pasa, dok mu efikasnost u lečenju atopijskog dermatitisa iznosi 66% (Layne i Moriello, 2015; Cosgrove i sar., 2013b). Smatra se da je oklacinib naročito koristan u lečenju atopijskog dermatitisa kod pasa, koji nisu reagovali ili su slaboreagovali na lekove koji su se do sada koristi-

li u ove svrhe (injekciona i sublingvalna primena imunomodulatornih lekova, kao što su glukokortikoidi i ciklosporin). Neki autori smatraju da je oklacitinib efikasniji u lečenju ovih bolesti, te da je koristan i u lečenju alergije izazvane hranom (Jeromin, 2015).

Oklacitinib veoma brzo suzbija i ublažava svrab kod tretiranih životinja, znatno brže, u odnosu na glukokortikoide (Fleck i sar., 2013). U prilog ovome govore i rezultati komparativnih ispitivanja oklacitiniba, prednizolona (0,25 mg/kg t.m ili 0,5 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.) i deksametazona (0,2 mg/kg t.m., jednokratno, i.m.). Za jedan do tri sata nakon primene oklacitinib je smanjio intenzitet svraba za 80%, dok glukokortikoidi tokom ovog perioda nisu imali efekta (Fleck i sar., 2013). Tek 12 sati nakon primene prednizolona (0,5 mg/kg t.m.) utvrđeno je smanjenje intenziteta svraba za 37% (Fleck i sar., 2013).

Prednosti i nedostaci primene glukokortikoida, ciklosporina i oklacitiniba u lečenju svraba kod pasa prikazani su u tabeli 1 (Layne i Moriello, 2015).

U studiji koja je provedena na 436 pasa sa alergijskim dermatitisom, kod 65% jedinki tretiranih oklacitinibom, sedam dana nakon primene zapaženo je značajno poboljšanje, odnosno smanjenje intenziteta svraba (Cosgrove, 2013b).

Prema podacima vlasnika, kod tretiranih životinja se poboljšava kvalitet života u više od 91% slučajeva (Cosgrove i sar., 2015).

Pored već poznatih indikacija, ispitivanjem je utvrđeno da bi se oklacitinib u budućnosti mogao koristiti i u lečenju drugih pruritičnih dermatoza kao što je svrab kod pasa sa šugom, zatim kod imunoposredovanih dermatoloških stanja (perianalne fistule) ili reaktivnih dermatoza kao što je reaktivna istiocitoza (Frank i sar., 2014).

Tabela 1– Komparativni prikaz prednosti i nedostataka prednizona (ili prednizona), ciklosporina i oklaciniba u lečenju svraba kod pasa (*Layne i Morello, 2015*)

LEK	DOZA	NAJČEŠĆI NEŽELJENI EFEKTI	KONTRA-INDIKACIJE	PREDNOSTI	NEDOSTACI
<i>Prednizon ili prednizon</i>	0,5-1 mg/kg t.m./dan	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Kratkotrajni tretman</i>: povećana žeđ, apetit, uriniranje, zadihanost - <i>Dugotrajni tretman</i>: povećan rizik za infekcije urinarnog trakta i kože, hepatopatija, gastrointestinalne ulceracije 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Hiperadrenokortizam - Pankreatitis - Gastrointestinalne ulceracije - Insuficijencija bubrega - Sistemske i infekcije kože - Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). 	<ul style="list-style-type: none"> - Nisu skupi - Široko su dostupni - Postoje različite formulacije - Dobra efikasnost 	<ul style="list-style-type: none"> - Generalno nisu pogodni za dugotrajnu terapiju - Spor početak delovanja. - Mogu interferirati sa rezultatima intradermalnih testova
<i>Ciklosporin</i>	5 mg/kg/dan u toku 30 dana	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Kratkotrajni tretman</i>: povraćanje, dijareja - <i>Dugotrajni tretman</i>: preraštanje desni, hipertrichoza 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinalna intolerancija - Ranije ili sadašnje prisustvo neoplazija 	<ul style="list-style-type: none"> - Mali broj neželjenih efekata - Dobra efikasnost - Bezbedan za dugotrajnu primenu - Ne interferira sa rezultatima intradermalnih testova. 	<ul style="list-style-type: none"> - Spor početak delovanja. - Skup

<i>Oklacinib</i>	0,4 0,6 mg/kg t.m./12h, u toku 14 dana, a nakon toga jednom dnevno.	- <i>Kratkotrajni tretman: povraćanje, dijareja, smanjen broj leukocita.</i> - <i>Dugotrajni tretman: nije vršena evaluacija.</i>	- Demodikoza ili druge infekcije - Neoplazije - Jedinke mlađe od godinu dana (pneumonija, demodikoza)	- Brz početak delovanja - Dobra efikasnost - Bezbednost kratkotrajne terapije - Ne interferira sa rezultatima intradermalnih alergijskih testova. - Minimalno inhibira aktivnost enzima P450, i na taj način smanjuje se rizik od moguće interakcije.	- Moguć povećan intenzitet svraba kod pojedinih pasa posle prelaska sa početne terapije (dva puta dnevno) na dozu održavanja (jednom dnevno). - Ne može se koristiti sa steroidima.
------------------	---	--	---	---	--

Iako oklacinib nije indikovano za primenu kod mačaka, jedna studija je pokazala da bi se oklacinib (primenjen u dozi od 1 mg/kg t.m. u toku 31 dana) mogao koristiti u lečenju kutane mastocitoze kod ove vrste životinja (Collard i sar, 2012).

Međutim, ispitivanja delovanja oklaciniba (primenjenog u dozi od 0,4 do 0,6 mg/kg t.m., dva puta dnevno u toku 2 nedelje, a potom jednom dnevno u toku dve nedelje) u lečenju dermatitisa (koji nije uzrokovan hranom ili buvama) kod mačaka, pokazala su da je lek bezbedan, ali ne i efikasan. Naime, lek je dao zadovoljavajuće rezultate samo kod 4 od 12 ispitivanih životinja, pa su autori zaključili da su potrebna dalja ispitivanja u cilju pronalaska efikasnije doze i režima doziranja (Gadeyne i sar, 2014).

NEŽELJENI EFEKTI

Kliničke studije su pokazale da je oklacinib bezbedan lek ukoliko se koristi u kraćem vremenskom periodu i u preporučenim dozama (Cosgrove i sar, 2013a; Cosgrove i sar, 2013b; Little i sar, 2015; Frank i sar, 2014; Olivry i sar, 2010).

Tokom početnih ispitivanja utvrđeno je da se neželjeni efekti oklaciniba javljaju kod oko 3% tretiranih životinja. Najčešće je zapaženo povraćanje, a potom dijareja, anoreksija, letargija, polidipsija, iritacija kože i ušnog kanala. Većina navedenih neželjenih efekata se javlja u blagom obliku i najčešće spontano prolazi, mada je kod pojedinih životinja terapija morala biti prekinuta (Cosgrove i sar, 2013b).

U svim objavljenim studijama utvrđen je mali, mada konzistentan broj (<10%) slučajeva razvoja benignih kožnih neoplazija (prevladavaju histiocitomi) kod pasa (Cosgrove i sar., 2013a; Olivry i sar., 2010).

Takođe, kao i kod primene drugih imunomodulatornih, odnosno immunosupresivnih lekova, postoji povećan rizik od moguće pojave bakterijskih i gljivičnih infekcija. Drugim rečima, primenom oklaciniba povećava se osetljivost životinja prema infekcijama (uključujući demodikozu), a mogu se pogoršati i već postojeća neoplastična stanja. Međutim, prema podacima proizvođača, kod životinja starijih od godinu dana, kojima je primenjivan oklacinib u jednoj, dva ili pet puta većoj dozi od preporučene, dva puta dnevno u toku 6 nedelja, a potom jednom dnevno u toku 20 nedelja nisu zapaženi slučajevi demodikoze (NADA, 2013). Ipak, ovaj lek ne bi trebalo aplikovati istovremeno sa drugim immunosupresivnim lekovima (glukokortikoidi, azatioprin, ciklosporin) kod lečenja autoimunih bolesti ili kancera.

Pored demodikoze, vlasnici životinja su zapazili da se kod lečenih pasa (mada retko) može pojaviti i interdigitalna pioderma. Kod pojedinih životinja (naročito mlađih, rase nemački ovčar) primećena je pojava virusnih papiloma, agresivno ponašanje (koje nestaje prekidom primene oklaciniba), grand mal epilepsija, leukopenija, porast telesne mase, povećanje aktivnosti enzima alanin transaminaze i alkalne fosfataze, povećanje koncentracije kreatinina te povećanje frekvence nastanka kožnih tumora (Jeromin, 2015).

U jednoj od poslednjih studija provedenoj na 247 pasa, koja je trajala 401 dan, kod tretiranih životinja zapaženi su: cistitis (11,3% slučajeva), povraćanje (10,1%), otitis (9,3%), pioderma (9,3%) i dijareja (6,1%), dok nije bilo promena u broju krvnih ćelija (Cosgrove i sar., 2015).

ZAKLJUČAK

Na osnovu svega navedenog može se zaključiti sledeće:

1. Uvođenjem oklaciniba u kliničku praksu značajno je poboljšan kvalitet lečenja alergijskog i kliničkih slučajeva atopijskog dermatitisa (posebno pratećeg svraba) kod pasa.

2. Svoje efekte oklacinib postiže inhibicijom aktivnosti enzima janus kinaza od kojih zavisi funkcija proinflamatornih citokina (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31). Od svih citokina najvažniju ulogu (naročito u nastajanju svraba) kod pasa ima interleukin-31.

3. Ispitivanja su pokazala da je oklacinib prilično bezbedan lek, ukoliko se koristi u kraćem vremenskom periodu u preporučenim dozama.

4. Početne studije su pokazale da se neželjeni efekti javljaju kod manje od 3% životinja. Najčešće su to: povraćanje, dijareja, anoreksija, letargija, polidipsija, te iritaciju kože i ušnog kanala. Ipak, (mada ređe, naročito kod dugotrajne primene) kod životinja se mogu javiti i drugi, (ozbiljniji) neželjeni efekti, kao što je povećana osetljivost na razne bakterijske i gljivične infekcije, te razvoj benignih kožnih neoplazija (prevladavaju histiocitomi).

LITERATURA

1. Anonymous. Oclacitinib maleate. Drug label information. Biochemical Data Summary, 2014.
2. Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, et al. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J. Vet Pharmacol Ther.* 2014; 37(3): 279–285.
3. Collard T, Fielder A, Zaya J, Stegemann MR. The absorption, distribution, metabolism, and elimination of oclacitinib maleate, a novel Janus kinase inhibitor, in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2012; 35 (Suppl. 3): 139–140 (poster session abstract).
4. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM. Et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013a; 24(6):587–597.
5. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM. et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013b; 24(5):479–e114.
6. Cosgrove SV, Cleaver DM, King VL. Et al. Long term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet. Dermatol.* 2015; 26(3):171-179.
7. Falk E, Ferrer L. Tufts University, 2015.
8. Favrot C, Linek M, Mueller R et al. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on helath-related quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Dermatol.* 2010; 21:63-69.
9. Fleck TJ, Humphrey WH, Galvan EA, et al. Comparison of the onset antipruritic activity of the JAK inhibitor oclacitinib to prednisolone and dexamethasone in an interleukin-31 canine model of pruritus (abst). *Vet Dermatol.* 2013; 24:295-309.
10. Frank RK, Galvan BA, Schoell AR, et al. Use of oclacitinib (Apoquel) for the treatment of cutaneous mastocytosis in a cat. *Vet Dermatol.* 2014; 25(3): 153 (abstract).
11. Gadeyne C, Little P, King VL, et al. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol.* 2014; 25(6): 512-518.
12. Gonzales AJ, Bowman JW, Gici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet. Pharmacol. Therap.* 2014; 37(4): 317–324.
13. Guaguere E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol.* 2004; 15:61–74.
14. Jeromin A. Will oclacitinib revolutionize the treatment of allergic dermatitis. <http://veterinarynews.dvm.360.com>.
15. Layne EA, Moriello KA. What is new with an old problem: Drug options for treating the itch of canine allergy.

- School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin. Madison, USA. 2015. Veterinary Medicine. DVM360.
16. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol.* 2015; 26(1): 23–30;
 17. Marsella R, Sousa C, Gonzales A, et al. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc,* 2012; 242:194–207.
 18. McCandless E, Rugg C, Fici G, et al. Alergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014; 157:42–48.
 19. Metz M, Grundiman S, Stander S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol.* 2011; 22:121–131.
 20. NADA, 141-345. Freedom on information. Control of pruritus associated with allergic dermatitis and control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age. 2013.
 21. Nutall T, Reece D, Roberts E. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of cyclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2014; 174 (suppl).
 22. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C. et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010; 21:233–248.
 23. Olivry T, Foster A, Mueller R et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol.* 2010a; 214–22.
 24. Olivry T, Bizikova P. A systemic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008–2011 update. *Vet Dermatol.* 2013; 24:97–117.
 25. Olivry T, Rivierre C, Jackson H. Et al. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol.* 2002; 13: 77–87.
 26. Paradis M, Scott D, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1991; 27:44–48.
 27. Saevik B, Bergvall K, Holm B. et al. 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; 15:137–145.
 28. Steffan J, Favrot C, Mueller RA. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 2006; 17:3–16.

Rad primljen: 29.5.2017.

Rad odobren: 20.09.2017.