

# Leczenie miejscowe atopowego zapalenia skóry w okresie zaostrzeń

Prof. dr hab. n. med.  
Grażyna Chodorowska,

Lek.  
Anna Szponar

Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Dermatologii  
Dziecięcej w Lublinie

Kierownik kliniki:  
Prof. dr n. med. Grażyna  
Chodorowska,

## T E R A P I A

### The topical treatment of atopic dermatitis during exacerbation.

#### S U M M A R Y

Atopic dermatitis is a challenge for contemporary medicine. Its pathogenesis is multifactorial; compromised barrier function of the skin and severe immunological reactions to allergens and irritating factors are essential. The first-line defence is handicapped and allows for the allergens overexposure. Atopic dermatitis mainly affects infants and children mainly. The effective therapy should control the course of disease, limit complaints and lower the frequency of relapses, especially in children. This paper reviews the data on pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. New external drugs affecting Toll-like receptors have recently been introduced. They do not induce adverse events which are observed during corticosteroid therapy..

**Atopowe zapalenie skóry to choroba będąca wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Patogeneza jest wieloczynnikowa, kluczową rolę odgrywa upośledzona funkcja barierowa skóry oraz silna reakcja układu immunologicznego na alergeny i czynniki drażniące. Zaburzenie struktury pierwszej linii obrony organizmu umożliwia nadmierną ekspozycję na alergeny, których ilość w środowisku drastycznie wzrasta. Najliczniejszą grupę pacjentów z atopowym zapaleniem skóry stanowią niemowlęta i dzieci. Właściwa terapia powinna pozwalać skutecznie kontrolować proces chorobowy, ograniczać dolegliwości i częstość nawrotów, uwzględniając specyfikę wieku dziecięcego. W pracy tej dokonano przeglądu dostępnych metod leczenia atopowego zapalenia skóry w powiązaniu z patogenezą poszczególnych zjawisk patologicznych w przebiegu choroby. W ostatnim czasie zwraca się uwagę na nowe leki stosowane miejscowo. Działające na receptory Toll-like neuromodulatory, pozbawione są działań niepożądanych związanych ze steroidoterapią.**

Chodorowska G.: Leczenie miejscowe atopowego zapalenia skóry w okresie zaostrzeń. *Alergia*, 2010, 1: 34-37

Ostatnie lata przyniosły nowe dane odnośnie patogenezy atopowego zapalenia skóry (AZS) oraz związane z tym nowe możliwości terapeutyczne. Podstawowym zjawiskiem

patofizjologicznym w przebiegu choroby okazała się być dysfunkcja bariery skórnej, prowadząca do zwiększonej utraty wody przez naskórek i ułatwiająca przenikanie alergenów powietrzno pochodnych oraz intensywny świąd i stan zapalny. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że właściwa pielęgnacja skóry i skuteczne przywrócenie funkcji bariery naskórkowej u najmłodszych pacjentów umożliwia uniknięcie rozwoju chorób układu oddechowego w przyszłości i zahamowanie zjawiska następującego po sobie, pojawiania się schorzeń o podłożu atopii, określanego mianem „marszu atopowego (1). Prawidłowe rozpoznanie i leczenie atopowego zapalenia skóry wymaga szczegółowo przeprowadzonego wywiadu, dokładnego badania przedmiotowego, przeprowadzenia badań dodatkowych i ich właściwej interpretacji.

**Tabela 1** Podział leków steroidowych do stosowania zewnętrznego w zależności od siły działania wg Stoughtona (klasyfikacja amerykańska)

<b>Grupa</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Nazwa międzynarodowa</b>
I bardzo silne	Dermovate - maść, krem, płyn 0,05 proc. Diprolene - maść, krem 0,05 proc.	Propionian clobetazolu Dwupropionian betametasonu
II silne	Diprosone - maść 0,05 proc. Elocom - maść 0,01 proc.	Dwupropionian betametasonu Pirośluzan mometazonu
III silne	Diprosone - krem 0,05 proc. Cutivate - maść 0,005 proc. Kuterid	Dwupropionian betametasonu Propionian flutikazonu Dwupropionian betametasonu
IV średnio silne	Flucinar - maść 0,025 proc. Elocom - krem, lotio 0,1 proc. Polcortolon - maść 0,1 proc.	Acetonid fluocinalonu Pirośluzan mometazonu Acetonid triamcynolonu
V średnio silne	Flucinar - krem 0,025 proc. Lorinden - maść 0,02 proc. Laticort - maść, krem 0,1 proc. Cutivate - krem 0,05 proc. Locoid - krem 0,1 proc.	Acetonid fluocinolonu Pivalat flumetazonu Maślan hydrokortyzonu Propionian flutikazonu Maślan hydrokortyzonu
VI średnio silne	Laticort - lotio 0,1 proc. Lorinden - krem 0,02 proc. Polcortolon - krem 0,1 proc.	Maślan hydrokortyzonu Pivalat flumetazonu Acetonid triamcynolonu
VII słabe	Dexapolcort - aerezol 0,01 proc. Mecortolon - krem 0,5 proc. Hydrokortyzon - krem 1 proc.	Dexametazon Prednizolon Hydrokortyzon

Badania kliniczne ostatnich lat wskazują, że podstawą leczenia w AZS jest optymalna pielęgnacja skóry, pozwalająca na przywrócenie jej prawidłowej funkcji barierowej. Zapewniają ją wystarczająco częste aplikacje emolientów w ciągłym schemacie stosowania, nawet, gdy na skórze nie ma zmian zapalnych. Właściwy preparat dobiera się indywidualnie, kierując się stanem skóry, porą dnia i roku oraz czynnikami klimatycznymi. Skóra pacjenta z AZS może wymagać zatem stosowania innych emolientów w różnych okresach roku. Idealny preparat nie powinien zawierać substancji konserwujących, zapachowych ani nadających kolor. Emolienty nie tylko poprawiają nawilżenie skóry, ale także przywracają spójność i ciągłość warstwy rogowej naskórka, hamują wnikanie alergenów i substancji drażniących do skóry, tym samym zapobiegając zaostrzeniom AZS (2,3). Stwierdza się, że stosowanie emolientów pozwala na zmniejszenie całkowitej ilości aplikowanych miejscowo kortykosteroidów przy zachowaniu wysokiej skuteczności leczenia. Emolienty przyczyniają się do utrzymania remisji choroby uzyskanej poprzez terapię kortykosteroidami oraz zmniejszają ryzyko wyprysku z podrażnienia u pacjentów (4). Właściwości emolientów zmieniają się w zależności od rodzaju i stężenia substancji, wchodzących w ich skład. Preparaty zawierające polidokanol skutecznie zmniejszają nasilenie świądu, kwas salicylowy dodany do emolientu pozwala usunąć nadmiernie zrogowaciałe warstwy naskórka. Wiadomo, że w chorobach związanych z nieprawidłowym lub nadmiernym rogowaceniem dochodzi do spadku zawartości mocznika w warstwie rogowej naskórka. Mocznik stosowany miejscowo łatwo wnika do naskórka, a w zależności od stężenia wykazuje odmienne działanie. W AZS wykorzystywane są jego właściwości nawilżające, przeciwświądowe i odkażające. Efekt intensywnego nawilżenia uzyskuje się stosując emolienty zawierające mocznik w stężeniu 5-10%. Cenną zaletą mocznika jest ponadto wpływ na aktywność terapeutyczną wielu leków miejscowych, poprzez zwiększanie ich biodostępności i siły działania. Pozwala na zastosowanie słabszych preparatów sterydowych przez krótszy czas. Powinno się jednak unikać stosowania mocznika na zmiany ostro zapalne, sączące, ze względu na ryzyko podrażnienia skóry. Preparaty natłuszczająco-nawilżające powinny być stosowane tak często jak to możliwe, ze względu na ich krótkoterminowe działanie oraz znaczne wysuszenie skóry u chorych na AZS. Zaleca się aplikacje niewielkich ilości preparatu w krótkich odstępach czasu, co kilka godzin. Istotny dla sukcesu terapii jest nie tylko rodzaj zalecanego preparatu; znaczny wpływ na skuteczność ma także ilość aplikowanego leku. Według uśrednionych danych, chore dziecko powinno zużywać średnio 250g emolientu tygodniowo, osoba dorosła - dwa razy więcej. Zalecane jest, aby środki nawilżające były aplikowane bezpośrednio po kąpielach, w celu zahamowania utraty wody i utrzymania właściwego nawilżenia skóry.

**Emolienty przeciwwskazane są jedynie w przypadku ognisk nadkażenia bakteryjnego, wirusowego lub grzybiczego. Stosuje się wówczas leczenie miejscowe preparatami w postaci maści, kremów lub szamponów. Zawierają one substancje przeciwbakteryjne- neomycynę, mupirocynę, kwas fusydowy; przeciwgrzybicze, takie jak mikonazol, ketokonazol; działające na wirusy – acyklowir.**

Optymalne postępowanie terapeutyczne obejmuje regularną kontrolę lekarską i modyfikację leczenia w zależności od fazy choroby, daleko posuniętą edukację chorego bądź jego opiekunów a także odpowiednią pomoc psychologiczną. Sfera psychiczna odgrywa znaczną, jeśli nie kluczową rolę w procesie leczenia, a stres wymieniany jest jako jeden z pierwszych spośród czynników prowokujących zaostrzenia choroby. Terapia w atopowym zapaleniu skóry ma na celu kontrolowanie przebiegu choroby, zmniejszenie stanu zapalnego skóry, minimalizację dolegliwości i ograniczenie częstości nawrotów. Aby spełnić te założenia, postępowanie lecznicze powinno być dobierane indywidualnie dla każdego chorego, w zależności od nasilenia procesu chorobowego. Bardzo ważne jest opracowanie jasnego schematu leczenia „stopień w dół” i „stopień w

górej”, wdrażanego w przypadku zaostrzeń i remisji. Przedstawione powyżej postępowanie określone jest mianem podstawowego schematu terapeutycznego w AZS.

## Miejscowe kortykosteroidy

Do niedawna miejscowe kortykosteroidy (GKS) stanowiły podstawę leczenia atopowego zapalenia skóry. Terapię AZS podzielić można na dwa okresy - przed i po roku 1950, kiedy to preparaty kortykosteroidowe zostały włączone do praktyki klinicznej. Doświadczenia ponad 60 lat stosowania tej grupy leków dowodzą, że bardzo szybko i skutecznie ograniczają one stan zapalny i związane z nim dolegliwości. Efekt ten osiągany jest dzięki hamowaniu aktywności fosfolipazy A2 oraz syntezy prozapalnych cytokin, takich jak Il-1, Il-4, Il-5, TNF-alfa. Preparaty sterydowe mają zdolność upośledzania proliferacji limfocytów T, migracji makrofagów i degranulacji eozynofili, są także zdolne do osłabienia odpowiedzi komórkowej poprzez modyfikację funkcji komórek Langerhansa (5). Mimo dobrych doraźnych efektów, poprawa stanu skóry jest krótkotrwała a przewlekłe bądź niewłaściwe stosowanie kortykosteroidów pociąga za sobą dobrze udokumentowane działania niepożądane. Szczególnie narażone na nie są małe dzieci, ze względu na dużą powierzchnię w stosunku do masy ciała, a także specyficzną budowę histologiczną skóry – luźniejszy układ komórek naskórka a także słabszy rozwój warstwy rogowej.

**Długotrwała aplikacja miejscowych kortykosteroidów może prowadzić do powstania zmian atroficznych, teleangiektazji, rozstępów, zaburzeń pigmentacji, trądziku różowatego, nadmiernego wzrostu owłosienia, rozwoju zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. Przewlekłe stosowanie kortykosteroidów sprzyja wystąpieniu dwóch niekorzystnych zjawisk, tj. osłabienia działania leku w następstwie tachyfilaksji, oraz nasilenie zmian skórnych po przerwaniu leczenia jako efekt odstawienia (rebound phenomenon). W przypadku leczenia dzieci, miejscowa aplikacja silnie działających preparatów na znaczna powierzchnię ciała skutkować może działaniem ogólnoustrojowym – zahamowaniem wzrostu, supresją osi podwzgórze-przysadka czy osteoporozą kości.**

Powikłania okulistyczne, takie jak rozwój zaćmy i jaskry, mogą być następstwem przewlekłego stosowania silnych kortykosteroidów miejscowych na powieki (6).

**W leczeniu miejscowym chorób skóry należy wziąć pod uwagę potwierdzony fakt, że w okolicach zajętych przez stan zapalny wchłanianie preparatów sterydowych jest znacznie większe. Wśród glikokortykosteroidów słabiej indukujących zmiany zanikowe wymienia się pirośluzan mometazonu, prednikarbat, flutikazon, aceponian metyloprednizolonu - są one zatem uważane za bezpieczniejsze w leczeniu dzieci (tab.1).**

W celu uniknięcia działań niepożądanych, zalecane jest stosowanie preparatów kortykosteroidowych w terapii przerywanej lub naprzemiennej. Polega ona na stosowaniu maści steroidowych jedynie przez 2-3 dni w tygodniu, a w pozostałe dni neutralnych emolientów. Preparaty obojętne uwalniają lek zgromadzony wcześniej w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka.

## Terapia łączona

Obserwacje ostatnich lat sugerują, że istotne znaczenie może mieć terapia łączona. Zastosowanie dwóch leków o odmiennych mechanizmach działania może przyspieszyć uzyskanie remisji i skrócić czas ich stosowania, obniżając ryzyko działań niepożądanych. Korzystny efekt synergistyczny obserwowano w przypadku leczenia przeciwbakteryjnego

antybiotykiem miejscowym łącznie z zewnątrznie stosowanym preparatem sterydowym. Zasada ta wykorzystywana jest także w przypadku terapii przerywanej glikokortykosteroidami miejscowymi stosowanymi łącznie z emolientami.

## Terapia przerywana

Proponowane schematy prowadzenia terapii przerywanej to aplikacja substancji czynnej co drugi dzień naprzemiennie z podłożem lekowym (jednego dnia GKS, następnego podłoże), można również stosować GKS przez 3 kolejne dni, podłoże przez kolejne 3 dni i cały cykl powtarzać. W przypadku silniejszych preparatów GKS istnieje możliwość ich aplikowania 3 razy w odstępach 12-godzinnych raz w tygodniu, a przez kolejne dni tygodnia uzupełniania leczenia preparatami obojętnymi. Jeszcze inny schemat to tzw. weekendowe stosowanie GKS przez 2 kolejne dni w tygodniu., a w pozostałe dni aplikowanie jedynie preparatów obojętnych; Metoda ta jest bardzo popularna w USA. W przypadku szczególnej suchości skóry i konieczności odbudowy bariery naskórkowej, w pierwszej fazie leczenia powinno się stosować GKS raz dziennie i dodatkowo raz dziennie krem/maść obojętną oraz raz dziennie krem/maść z dodatkiem 5–10% mocznika (7). Taki schemat terapeutyczny pozwala na osiągnięcie zbliżonego efektu co przy terapii ciągłej, jednak ze znacznym zwiększeniem profilu bezpieczeństwa. Ponadto badania przeprowadzone przez Greena i wsp. dowodzą, że powtarzane w ciągu dnia aplikacje miejscowych glikokortykosteroidów nie zwiększają skuteczności leczenia (8).

## Terapia lekami sterydowymi

Obecnie trwają badania nad nowymi preparatami sterydowymi, o słabiej zaznaczonych działaniach niepożądanych, do aplikacji raz dziennie. Podstawową zasadą terapii przy użyciu miejscowych kortykosteroidów jest zastosowanie najslabszego preparatu, który wywiera działanie lecznicze i zapewnia kontrolę objawów. Określenie siły działania poszczególnych substancji ułatwia amerykańska lub europejska klasyfikacja mocy preparatów. Poza samą substancją czynną, na wchłanianie i siłę działania preparatu wpływ ma rodzaj zastosowanego podłoża. Najsilniejsze działanie wykazują leki w formie maści, słabsze działanie wywierają kremy i żele, najslabsze emulsje i lotiony. U małych dzieci stosuje się preparaty steroidowe o najmniejszej sile działania (VII grupa według Stoughtona w klasyfikacji amerykańskiej), a preparaty o średniej sile działania (IV, V, VI grupa) tylko przez krótki okres czasu. Penetracja miejscowych preparatów steroidowych zależy głównie od ich rozpuszczalności w lipidach oraz lokalizacji obszarów, na jakich są stosowane leki i grubości powłok skórnych w tych miejscach.

W okolicach, gdzie znajduje się pogrubiała warstwa rogowa, wchłanianie jest zmniejszone, większe natomiast w obrębie błon śluzowych, krocza, zgięć stawowych, twarzy – przede wszystkich powiek (tab.2).

**Tabela 2** Zalecana postać leku w zależności od lokalizacji zmian

	<b>Skóra gładka</b>	<b>Skóra owłosiona</b>	<b>Dłonie, podeszwy</b>	<b>Skóra zainfekowana</b>	<b>Okolice wyprzeniowe</b>
Maść	xxx		xxx		
Krem	xx	x	xx	x	xx
Lotio		xx		xx	xx
Roztwór		xxx		xxx	xx
Żel		xx		x	x

W fałdach skóra tworzy rodzaj naturalnego opatrunku okluzyjnego, znacznie zwiększając przenikanie leku.

Należy pamiętać, że u dużej grupy pacjentów dochodzi do nadkażenia powłok skórnych; preparaty kortykosteroidowe nie są wówczas wskazane.

Pacjenci powinni zostać zapoznani z „metodą opuszkową” stosowania miejscowych preparatów steroidowych. Jednostka opuszkowa to ilość leku pokrywająca opuszkę palca wskazującego, która w zależności od wieku pacjenta powinna być wystarczająca dla danej powierzchni skóry zmienionej chorobowo. Przyjęto, że 1 długość opuszki palca to 0,5 g preparatu. Zatem taka ilość leku powinna wystarczyć na pokrycie powierzchni jednej ręki osoby dorosłej, a ręki i stopy u dziecka.

## Inhibitory kalcyneuryny

Do grupy miejscowych terapeutyków spektakularnie wkroczyły leki z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Preparaty te stosowane miejscowo, pozwalają opanować stan zapalny bez konieczności stosowania glikokortykosteroidów. Tym samym możliwe do uniknięcia stają się liczne powikłania miejscowe i ogólne sterydoterapii. Takrolimus i pimekrolimus mają działanie zbliżone do cyklosporyny A, działają immunomodulująco, a w przeciwieństwie do niej wywierają swój wpływ przy podaniu zewnętrznym. Chociaż oba należą do makrolaktamowych pochodnych o silnym działaniu przeciwzapalnym, stwierdza się pewne różnice farmakologiczne, wpływające na ich właściwości.

## Takrolimus

Takrolimus, obecnie występujący w postaci kremu 0,1% i 0,03%, początkowo stosowany był jedynie doustnie w transplantologii w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu i w leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu. Lek ten hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zmniejszając w ten sposób proces transkrypcji i syntezę IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- $\alpha$  i IFN- $\alpha$ . Działa także hamująco na uwalnianie mediatorów zapalnych z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili, ponadto w wyizolowanych ze zdrowej skóry komórkach Langerhansa hamuje ich aktywujące działanie na limfocyty T poprzez zmniejszenie ekspresji receptora Fc. Konieczne jest zalecanie pacjentom unikania ekspozycji na promieniowanie UV oraz stosowania skutecznej fotoprotekcji w trakcie leczenia takrolimusem.

Krem aplikuje się dwa razy na dobę przez do ustąpienia objawów, zazwyczaj nie przekraczając okresu 3 tygodni. Pimekrolimus, dostępny w postaci 1% kremu, zarejestrowany jest do leczenia pacjentów powyżej 2 roku życia. W wielu krajach Europy posiada rejestrację dla terapii niemowląt powyżej 3 miesiąca życia. Istnieją pewne istotne różnice między wymienionymi makrolaktamami.

Takrolimus w porównaniu z pimekrolimusem wykazuje szybsze i silniejsze działanie, a poprawa kliniczna jest często widoczna już po pierwszym tygodniu stosowania kremu.

## Pimekrolimus

Pimekrolimus zaleca się w przypadkach łagodnego i umiarkowanego AZS, takrolimus można stosować także w chorobie o bardziej nasilonym przebiegu. Reitamo i wsp. stwierdził, że skuteczność 0,1% takrolimusu porównywalna jest z 0,1% maślanem hydrokortyzonu, zatem może być stosowany w zastępstwie średniej mocy GKS (9). W odróżnieniu od takrolimusu, pimekrolimus nie wywiera ogólnego działania immunosupresyjnego. Ma niską absorbcję systemową a większe powinowactwo do skóry, ze względu na zwiększoną lipofilność. Nie działa również hamująco na komórki Langerhansa, przez co nie upośledza zdolności prezentacji antygenów (10). Szczególnie ważne jest, że preparaty inhibitorów kalcyneuryny nie działają hamująco na syntezę kolagenu, nie wywołują ścieczenia naskórka ani zniszczenia bariery naskórkowej, tym samym można je bezpiecznie stosować w miejscach dotychczas wykluczonych z terapii

przy użyciu kortykosteroidów, takich jak powieki, okolice wyprzeniowe, genitalia (11).

Zaleca się aplikowanie leku 2 razy dziennie.

Odstęp czasowy między zastosowaniem takrolimusu a nałożeniem emolientu powinien wynosić 2 godziny, w przypadku pimekrolimusu jest to kilka minut.

Najczęstszym objawem niepożądanym leczenia jest krótkotrwałe pieczenie skóry w miejscu aplikacji, które można złagodzić poprzez wcześniejsze nałożenie emolientów (12,13).

## Terapia proaktywna

W celu zapobiegania nawrotom choroby i wydłużenia okresów bezobjawowych zalecana jest terapia proaktywna.

**Polega ona na stosowaniu takrolimusu na pozornie zdrową skórę przez 12 miesięcy, 2 razy w tygodniu.**

Terapia proaktywna pozwala wydłużyć okresy remisji, kontrolować przebieg choroby przy niewielkich dawkach leku. Skutecznie zapobiegając nawrotom istotnie zwiększa jakość życia chorych z AZS. W świetle ostatnich doniesień, miejscowa immunosupresja budzi obawy przed możliwym zwiększonym ryzykiem metaplastyki nowotworowej, a także rozwojem chłoniaka. Zachowując daleko posuniętą ostrożność zaleca się unikanie innych czynników ryzyka rozwoju nowotworów, w tym aplikacji leków immunomodulujących w okresach narażenia na intensywne promieniowanie UV oraz w trakcie fototerapii. Ring i wsp. opracowali zasady bezpiecznego stosowania inhibitorów kalcyneuryny, podkreślając zakaz stosowania tych leków u kobiet w ciąży i karmiących, u pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną, chorobami nowotworowymi bądź zwiększającymi ogólnoustrojowe wchłanianie oraz konieczność przestrzegania zaleceń odnośnie wieku chorych.

**Czas trwania terapii ciągłej nie powinien przekraczać 6 tygodni.**

Po ustąpieniu stanu zapalnego skóry w następstwie leczenia takrolimusem, należy rozważyć jego profilaktyczne stosowanie 2-3 razy tygodniowo w miejscach uprzednio objętych procesem chorobowym (14). Należy dodać, że inhibitory kalcyneuryny znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu innych chorób skóry, w tym bielactwa, łojotokowego zapalenia skóry, piodermii zgorzelinowej a także łuszczycy.

Współczesny człowiek od wczesnego dzieciństwa podlega ekspozycji na rozmaite czynniki środowiskowe, z których wiele może mieć oddziaływanie drażniące i immunogenne. W związku z tym częstość występowania AZS znacznie wzrosła w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Atopowe zapalenie skóry w środowisku o stale wzrastającej liczbie alergenów, jako choroba dotycząca najczęściej pacjentów w okresie rozwojowym, stanowi narastający problem dla współczesnej medycyny.

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że marsz alergiczny może zostać zatrzymany przez wczesne i trafne rozpoznanie oraz skuteczne leczenie, uwzględniające specyfikę wieku dziecięcego. □

Pismiennictwo: 1. Marenholz I., Nickel R., Ruschendorf F. i wsp.: Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 866–871. 2. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudzie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J., O'Regan G.M., Watson R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean WH.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38: 441–446. 3. Vickery B.P.: Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007; 19: 89–93. 4. Reich A., Szczepanowska J., Szepletowski J.: Znaczenie emolientów w terapii atopowego zapalenia skóry. *Derm. Klin.* 2007; 9(3):153–156. 5. Hoetzenecker W., Meingassner J.G., Ecker R., Stingl G., Stuetz A., Elbe-Bürger A.: Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122: 673–684. 6. Brazzini B., Pimpinelli N.: New and established topical corticosteroids in dermatology. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002; 3: 47–58. 7. Glišński W., Kruszewski J., Silny W., Kurzawa R., Czarna-Operacz M., Baran E., Szepletowski J.: Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii, wenerologii oraz alergologii. *Post. Derm. i Alerg.* XXI 2004; 6: 265–273. 8. Green C., Colquitt J.L., Kirby J., Davidson P.: Topical corticosteroids for atopic eczema: Clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 130–141. 9. Reitamo S., Harper J., Bos J.D., Cambazard F., Bruijnzeel-Koomen C., Valk P. i inni: Tacrolimus 0,03% maść, stosowany raz lub 2 razy/dobę jest skuteczniejszy niż 1% octan hydrokortyzonu w leczeniu dzieci chorych na atopowe

zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu: wyniki badań przeprowadzonych w warunkach randomizowanej próby podwójnie ślepej. *Post. Dermatol. Alergol.* 2004;21:167-176. 10. Szepietowski J., Reich A., Baran E.: Bezpieczeństwo leczenia miejscowymi inhibitorami kalcineuryny. *Dermat. Klin.* 2005; 7: 129-33. 11. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. I wsp.: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 proc. in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (4): 495-504. 12. Abramovits W., Goldstein A.M., Stevenson L.C.: Changing paradigms in dermatology: Topical immunomodulators within a permutational paradigm for the treatment of atopic dermatitis and eczematous dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2003; 21: 383–391. 13. Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. Jr. i wsp.: Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 810–822. 14. Ring J., Möhrenschrager M., Henkel V.: The US FDA “black box” warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf.* 2008;31: 185-198.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)