

© Borgis

ANDRZEJ BOŻEK, ANNA DZIENIAK, ALEKSANDRA FOKS, JUSTYNA KUCHARCZYK, JUSTYNA MACIEJICZEK, MAGDALENA MARCAK, GNIEWKO WIĘCKIEWICZ

## Metody leczenia atopowego zapalenia skóry

### Treatment methods of atopic dermatitis

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

#### KEY WORDS

dermatological diseases, treatment, atopic dermatitis

#### SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease of the skin. It is characterized by periods of relapse and remission, persistent itching, typical placement and the onset of skin lesions at an early age. Its multifaceted pathogenesis consist of complex interactions between genetically determined disorders of the structure and function of the epidermal barrier, impaired immune and inflammatory response, infectious and environmental factors.

The aim of the treatment of atopic dermatitis is to alleviate the symptoms or get rid of them completely. Methods of treatment are based on topical and systemic means, depending on the severity of the disease.

Topical treatment is aimed at suppressing or modulating the immune response along with the improvement of the natural barrier of the skin. The essence of local therapy is the proper care of the skin, the usage of emollients and active pharmaceutical preparations in the form of corticosteroids and calcineurin inhibitors. The systemic treatment consists mainly of immunomodulatory agents such as glucocorticoids, cyclosporin and azathioprine, oral formulations and antipruritic drug-free methods such as phototherapy. In the search for newer and newer methods of treatment of AD, attempts to use the intravenous immunoglobulin therapy, immunotherapy or biological drugs appeared. Because of the multifactorial and not completely understood pathogenesis of atopic dermatitis, the treatment is combined of a variety of methods acting on the individual factors involved in the pathogenesis of the disease. Therefore, it is important to understand the essence of the patient's illness and the good cooperation physician, the patient and their caregivers.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry związaną z atopią. Charakteryzuje się okresami nawrotów i remisji, uporczywym świądem, typowym umiejscowieniem zmian skórnych oraz początkiem we wczesnym wieku (1-4). AZS stanowi istotny etap w marszu alergicznym, który opisuje przebieg chorób alergicznych charakteryzujący się typową kolejnością i progresją objawów takich schorzeń, jak: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa (5-9).

Patomechanizm jest wielopłaszczyznowy. Obecnie uznaje się, że w patofizjologii AZS zaangażowane są złożone interakcje pomiędzy genetycznie uwarunkowanymi zaburze-

niami struktury i funkcji bariery naskórkowej, zaburzeniami pierwotnej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej oraz zapalnej, czynnikami infekcyjnymi oraz środowiskowymi.

W skórze u chorych na AZS typowe są nacieki leukocytarne, zwłaszcza złożone z limfocytów T, oraz nieprawidłowości w zakresie funkcji filagryny (10). U chorych obserwujemy podwyższony poziom oraz wzmożoną aktywację krążących limfocytów T (przewaga CD4+ w stosunku do CD8+) (11). Keratynocyty wzmacniają komórkową odpowiedź zapalną u chorych na AZS (ang. *thymic stroma lymphoprotein* – TSLP, które ma szczególnie istotne znaczenie) (12-14). Niezwykle istotną rolę spełniają eozynofile, czego wyrazem jest obecność

pobudzonych komórek zarówno we krwi obwodowej, jak i w obrębie zmian skórnych (15, 16).

U ok. 80% dorosłych chorych na AZS stwierdza się podwyższone poziomy surowiczej IgE (> 150 kU/l) (istotne zwłaszcza w przypadku ciężkiego przebiegu choroby). U 20% chorych, którzy prezentują klasyczne objawy AZS, nie można udokumentować IgE-zależnego procesu alergicznego. Ta grupa pacjentów zwykle choruje później (1, 17-19).

W AZS stwierdza się defekty bariery naskórka, m.in.: szybsze złuszczenie się komórek warstwy rogowej i nadmierną degradację ceramidów. Prowadzi to do wzmożonej utraty wody oraz nadmiernej przepuszczalności dla alergenów zewnętrznych i mikroorganizmów. Uszkodzenie warstwy rogowej naskórka zachodzi w wyniku działania wielu czynników, w tym genetycznych (20-25).

W przypadku niektórych pacjentów z AZS można stwierdzić uczulenie na alergeny pokarmowe. Dodatkowo pokarmy powodują zaostrzenie stanu zapalnego skóry niezależnie od typowej, natychmiastowej reakcji alergicznej. Alergia pokarmowa ma zdecydowaną tendencję do ustępowania z wiekiem (26, 27). Autoimmunizacja może również mieć znaczenie w patofizjologii AZS (28).

Celem leczenia AZS jest ustąpienie bądź złagodzenie objawów (29, 30). Ważnym elementem leczenia jest edukacja chorych i członków ich rodzin dotycząca przewlekłego charakteru choroby, prewencji czynników nasilających objawy i właściwego leczenia (31).

Do czynników wyzwalających świąd u pacjenta zalicza się: substancje drażniące (rozpuszczalniki lipidowe, m.in. mydła i detergenty, środki odkażające, zawodowe czynniki drażniące, płyny gospodarstwa domowego, np. soki ze świeżych owoców i mięsa, wełna), alergeny wziewne i kontaktowe (roztocza, sierść zwierząt domowych, pyłki roślin, grzyby, ludzki naskórek, metale, np. nikiel), czynniki infekcyjne (wirusy, *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida* i inne), a także żywność, stres, klimat, hormony i szczepienia (32).

Stres oraz jakość snu w istotny sposób wpływają na zaostrzenia u pacjentów z AZS. Zaburzenia snu spowodowane przez świąd i drapanie jest częste i obejmuje trudności z zasypianiem, częste przebudzenia, ogólnie zmniejszoną efektywność snu, trudności z porannym budzeniem się i zmęczenie utrzymujące się w ciągu dnia (31). Ponadto stałe drapanie związane z atopowym zapaleniem skóry może powodować natężenie reakcji infekcyjno-autoimmunologicznych, które mogłyby doprowadzić do rozprzestrzenienia się i nasilenia choroby (33).

Nieatrakcyjny wygląd skóry oraz świąd wpływający na jakość snu powodują u pacjentów gorsze samopoczucie, co istotnie upośledza jakość życia. Istnieje zależność między nasileniem choroby a stopniem ograniczenia jakości funkcjonowania chorych w sferze społecznej i zawodowej. U osób chorujących na AZS stwierdza się podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych, lękowych, neurotycznych, hipochondrii oraz obniżenie libido (34-37).

AZS wpływa także na jakość życia rodziny chorego. Rodzice opiekujący się chorymi dziećmi borykają się z zabu-

rzeniami snu, zmęczeniem i wyczerpaniem emocjonalnym. Choroba ingeruje także w wybór miejsca spędzania wakacji, przygotowywanie posiłków, domowy budżet (wydatki związane z zakupem emolientów, olejków, żeli) (38, 39).

Miejscowe leczenie atopowego zapalenia skóry ma obecnie na celu supresję bądź modulację odpowiedzi immunologicznej. Efektem tych działań jest poprawa stanu skóry jako naturalnej bariery organizmu. Przy doborze leków miejscowych lekarz musi pamiętać, że alergie kontaktowe na środki konserwujące, emolienty, środki zapachowe i kortykosteroidy muszą zostać wykluczone, ponieważ mogą one zaostrzyć przebieg choroby (40, 41). Sukces leczenia miejscowego zależy również od odpowiedniej edukacji pacjenta i indywidualnego podejścia do chorego. Musimy zwrócić uwagę na stan skóry, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia nasilenia zmian skórnych, lokalizacji zmian oraz suchości skóry. Pacjent powinien unikać czynników zaostrzających – alergenów, substancji drażniących skórę i stresu psychicznego. W razie występowania świądu szybką ulgę mogą przynieść mokre okłady (42).

Terapia miejscowa atopowego zapalenia skóry polega na stosowaniu emolientów, właściwej pielęgnacji skóry oraz w razie potrzeby aktywnych preparatów leczniczych. Odpowiednio dobrane środki emolientowe, czyli preparaty nawilżające skórę, stosuje się na całą powierzchnię wilgotnej skóry. Ważne jest, aby emolienty były stosowane nawet wtedy, gdy objawy ustąpią. Bezpośrednie stosowanie tych preparatów na zmienioną patologicznie skórę może zaostrzyć objawy, dlatego najpierw pacjent powinien zastosować miejscowe leki przeciwzapalne (43). W atopowym zapaleniu skóry stosujemy głównie glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny. Miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) w połączeniu z emolientami dają znakomity efekt terapeutyczny. Działają immunosupresyjnie, przeciwzapalnie oraz antyproliferacyjnie (44, 45). W okresie zaostrzeń zalecane jest stosowanie GKS o średniej sile działania. Maści bywają często nadużywane ze względu na niski koszt i widoczną szybką skuteczność. Stwarza to niebezpieczeństwo szczególnie w terapii u dzieci, ich leczenie powinno odbywać się pod stałą opieką dermatologiczną. W przypadku, gdy GKS są źle tolerowane, w okresach zaostrzeń można podawać inhibitory kalcyneuryny, które działają w podobny sposób. Ich dużym plusem jest fakt, że w przeciwieństwie do GKS, inhibitory kalcyneuryny mogą być bezpiecznie podawane na wszystkie obszary skóry przez wiele miesięcy, nawet dzieciom w wieku od 2. do 15. roku życia. Najczęściej występującym objawem ubocznym jest pieczenie po nasmarowaniu, które z czasem znika. Preparaty te aplikuje się do ustąpienia objawów (46-48).

W leczeniu systemowym atopowego zapalenia skóry stosuje się głównie środki immunomodulujące, doustne preparaty przeciwświądowe oraz metody nefarmakologiczne, np. fototerapię.

Cyklosporyna to jeden z najważniejszych leków doustnych, używanych w celu wywołania remisji ciężkich przypadków AZS. Jest rekomendowana z powodu stosunkowo niewielkich (szczególnie w porównaniu ze sterydami doustnymi)

efektów ubocznych, dobrej tolerancji (również u dzieci) oraz dobrej odpowiedzi na leczenie – indukowanie remisji (49). Cyklosporyna wykazuje swoje działanie immunosupresyjne poprzez hamowanie ekspresji cytokin prozapalnych (IL-1, IL-2 oraz IFN-gamma) we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T. Wpływa również hamująco na migrację makrofagów oraz stabilizująco na mastocyty. Użycie cyklosporyny jest zarezerwowane dla chorych mających rozległe zmiany, wykazujące tendencję do nawrotów, nieodpowiadające na inne łagodniejsze formy leczenia, lub dla pacjentów, którym choroba znacznie obniża komfort życia (np. uniemożliwia wykonywanie pracy zawodowej) (50-52).

Podczas leczenia powinny być monitorowane parametry wątroby, nerek, morfologia krwi oraz poziomy lipidów i elektrolitów we krwi. Czas trwania terapii powinien być możliwie jak najkrótszy, z powodu wielu działań niepożądanych. Efekty uboczne występują u mniej niż 10% pacjentów. Najczęstsze (> 1%) z nich to: zaburzenie funkcji nerek (długotrwała terapia może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia nerek), podwyższenie poziomu lipidów osocza, hiperplazja dziąseł, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także zmęczenie, bóle głowy, drżenia mięśniowe czy uczucie pieczenia dłoni i stóp (53).

Alternatywą dla cyklosporyny w leczeniu immunosupresyjnym jest azatiopryna stosowana od wielu lat w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Wskazaniem do jej zastosowania jest brak efektów w leczeniu cyklosporyną lub przeciwwskazania do jej zastosowania (54). Przeprowadzone badania udowodniły poprawę stanu skóry, zmniejszenie świądu i spadek IgE w osoczu po jej zastosowaniu (55, 56). Lek ten blokuje proliferację limfocytów T i B poprzez blokadę syntezy DNA i RNA (51). Prawdopodobnie działanie następuje poprzez uwalnianie aktywnego metabolitu (6-merkaptopuryny), która zachowuje się jak antymetabolit zasad purynowych (następuje wbudowanie do DNA tioanalogów nukleotydów), dlatego też efekt leczniczy może ujawnić się dopiero po kilku tygodniach lub nawet miesiącach od rozpoczęcia leczenia (57).

Pomimo bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie (58), trzeba wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich efektów ubocznych, takich jak leukopenia, agranulocytoza, małopłytkowość, zaburzenia funkcji wątroby, zapalenie trzustki, utrata włosów czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe (57).

Preparaty przeciwhistaminowe są stosowane w celu wyeliminowania świądu – najbardziej uporczywego i utrudniającego funkcjonowanie pacjentów objawu AZS (59, 60). Działanie leków polega na blokowaniu receptorów  $H_1$  (II generacja) oraz dodatkowo muskarynowych, serotonergicznymi,  $\alpha$ -adrenergicznymi i dopaminergicznymi (I generacja). Modułują one proces zapalny poprzez wpływ na uwalnianie histaminy z komórek tucznych.

Obecnie stosuje się leki II i III generacji, o niewielkich skutkach ubocznych, wynikających z dużej swoistości blokowania receptora  $H_1$  i ograniczonej penetracji bariery krew-mózg, jak również wykazujące szybki początek działania i długi okres półtrwania. Są to np.:azelastyna, cetyryzyna,

dezloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i mizolastyna.

Ważnym przedstawicielem nowoczesnych leków przeciwhistaminowych jest feksofenadyna, która jako jedyna nie wykazuje takich działań ubocznych, jak spowolnienie reakcji na bodźce czy senność, dzięki czemu może być bezpiecznie stosowana np. przez kierowców (61).

Wart zauważenia jest fakt, iż w badaniach klinicznych u dzieci uczulonych na alergeny powietrzno-pochodne i chorych na AZS wykazano zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej (badanie Warnera) (62).

Mimo licznych działań niepożądanych, ujawniających się podczas długoterminowej kuracji, glikokortykosteroidy są skutecznymi lekami w opanowaniu silnego zaostrzenia objawów ze względu na szybki początek działania i prawie natychmiastowe zmniejszenie objawów. Powinny być stosowane krótkotrwale wraz z terapią miejscową, aby uniknąć efektu z odbicia po przerwaniu stosowania (2, 63, 64). Mogą być też stosowane w oczekiwaniu na ujawnienie się działania innej formy terapii doustnej lub podczas zmiany leków (17). Glikokortykosteroidy wpływają na transkrypcję wielu mediatorów: chemokin, cytokin i molekuł adhezyjnych, odpowiedzialnych za patogenezę AZS poprzez wiązanie się do elementów regulatorowych ich genów, przez co zostaje zahamowana proliferacja komórek oraz progresja stanu zapalnego (51). Standardowa dawka inicjująca to 0,75-1 mg/kg m.c./dobę; powinna być zmniejszana w ciągu 7-10 dni. Dobre efekty przynosi też terapia metyloprednizolonem, podawanym w bolusie (20 mg/kg m.c./dobę przez 3 dni) (65). Przeciwwskazaniami do długotrwałego stosowania sterydów są m.in.: czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie uchyłka jelita grubego, zaawansowana osteoporoza, cukrzyca, grzybice narządowe, ostre choroby wirusowe, stany psychiatryczne. Do efektów ubocznych długotrwałego stosowania sterydów należą: nadmierne zwiększenie masy ciała, sylwetka cushingoidalna, twarz „księżycy w pełni”, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, zaburzenia wydzielenia hormonów, zahamowanie czynności hormonalnej i zanik kory nadnerczy, rozstęp skóry, wybroczyny krwawe, opóźnienie gojenia ran, jaskra, zaćma, zatrzymanie wody i sodu w organizmie, obrzęki, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna, zaburzenia immunologiczne, zwiększona podatność na zakażenia, zakrzepica, zapalenie naczyń, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, bóle i zawroty głowy, drgawki (66).

Do niefarmakologicznych metod leczenia AZS można zaliczyć fototerapię. W okresie letnim zauważa się u pacjentów z AZS znaczącą regresję zmian skórnych ze względu na immunosupresyjne właściwości promieniowania słonecznego (67). Działanie promieniowania ultrafioletowego zależy od rodzaju i długości fali (68). Fototerapię z wyboru w leczeniu AZS jest wąskopasmowe promieniowanie UVB (69) cechujące się powierzchniowym działaniem (keratynocyty i komórki Langerhansa) (70). Średnie dawki promieniowania UVA wykazują podobną efektywność i tolerancję jak wąskopasmowe UVB, działając głębiej i przyspieszając

proces apoptozy, w szczególności limfocytów T. Oprócz efektu immunosupresyjnego dochodzi do modulacji syntezy prostaglandyn, neuropeptydów i niektórych cytokin (67).

Alternatywą u pacjentów bez satysfakcjonującej odpowiedzi na UVA i UVB jest terapia PUVA (metoksypsoralen w dawce 1-2 mg/kg dwie godziny przed naświetlaniem), która okazała się przewyższać światłolecznictwo bez zastosowania psoralenów pod względem szybkości odpowiedzi na leczenie oraz długość remisji po kuracji (71). Ustępowanie zmian skórnych po zastosowaniu PUVA wynika z cytotoksyczności względem komórek nacieku i obniżenia liczby limfocytów T supresorowych. Wysoka skuteczność wiąże się jednak z krótkotrwałą poprawą stanu pacjenta, co wymaga wdrożenia terapii podtrzymującej (68).

W Japonii zaproponowano nowy sposób fototerapii – *full spectrum light*, stosowany w schorzeniach neuropsychiatrycznych, np. depresji. Urządzenie generuje pełne spektrum światła o ciągłej długości fali od 320 do 5000 nm, podobnie jak w helioterapii, ale bez udziału UVB. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w poziomie eozynofilii, IgE, IL-4 i IL-5 (72).

Poza typowymi metodami leczenia istnieją próby stosowania alternatywnych form terapii, często będących jeszcze w fazie badań. Przykładem mogą być immunoglobuliny dożyłne (IVIG), immunoterapia swoista, leki biologiczne.

Ze względu na właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne, immunoglobuliny podawane dożylnie mają zastosowanie w chorobach autoimmunologicznych i zapalnych, gdzie wykazano ich skuteczność (51). Mogą one być alternatywą dla pacjentów z ciężką formą AZS, u których zawiodły inne rodzaje terapii. Do tej pory na świecie odnotowano kilkadziesiąt takich przypadków. Remisję (wyznaczoną przez spadek liczby limfocytów CD-4) uzyskano w terapii skojarzonej z prednizolonem i azatiopryną. Taka terapia u pacjentów leczonych doustnymi glikokortykosteroidami pozwala na zmniejszenie przyjmowanej dawki tych leków, gdyż immunoglobuliny zwiększają zdolność wiązania GKS do swoistych receptorów (73).

Immunoterapia swoista (SIT) polega na podskórnym podawaniu pacjentowi niewielkich, stopniowo zwiększanych dawek substancji, na którą organizm jest uczulony. Celem takiego leczenia przyczynowego jest wytworzenie w ustroju stanu tolerancji w stosunku do określonego alergenu i unormowanie zmienionej odporności (68). Zastosowanie terapii jest możliwe u pacjentów ze stwierdzoną IgE-zależną nadwrażliwością na alergeny powietrzno-pochodne (takie jak roztocza kurzu domowego, pyłki roślin, grzyby pleśniowe, alergeny naskórka zwierząt). Najlepsze wyniki uzyskuje się u chorych z monowalentną alergią, która w istotny sposób klinicznie wpływa na przebieg choroby.

Duże nadzieje w leczeniu atopowego zapalenia skóry wiąże się z terapią lekami biologicznymi. Są to substancje modulujące ludzką odpowiedź immunologiczną, których istotą działania jest analogia do mechanizmów zachodzących w ustroju. Bazują one na białkach takich jak cytokiny, przeciwciała monoklonalne, rozpuszczalne receptory (74).

W leczeniu atopowego zapalenia skóry znajdują zastosowanie molekuly wpływające bezpośrednio na limfocyty B, hamując przez nie aktywację limfocytów T (rituxymab i alefacept), przeciwciała anty-IgE (omalizumab) oraz inhibitory TNF- $\alpha$  i T<sub>H</sub>17 (etanercept, adalimumab, ustekinumab) (75). Nie ma znaczących dowodów na efektywność i bezpieczeństwo leków biologicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (76). Najczęstszym źródłem informacji o skuteczności leczenia są pojedyncze opracowania przypadków pacjentów z AZS lub doświadczenia w leczeniu innych pokrewnych chorób związanych z defektem układu odpornościowego (75).

Istotnym zagadnieniem w odniesieniu do chorych z AZS jest zaostrenie stanu zapalnego skóry przez nadkażenia bakteryjne oraz infekcje wirusowe. Wnikaniu drobnoustrojów w głąb skóry sprzyja drapanie w przebiegu silnego świądu, co powoduje dodatkowe uszkodzenia zmian skórnych i mechaniczne wprowadzanie mikroorganizmów.

Największe znaczenie wśród bakterii ma *Staphylococcus aureus* uwalniający egzotoksyny, będące superantigenami pobudzającymi aktywację limfocytów T. *S. aureus* odpowiada także za rozwój oporności na glikokortykosteroidy.

W leczeniu zakażeń bakteryjnych stosuje się najczęściej erytromycynę i kwas fusydowy, choć oporność bakterii na te leki znacznie wzrosła. Poszukuje się zatem alternatywnych metod, m.in. niedawno wprowadzony preparat do leczenia miejscowego – retapamulina. Wykazuje ona działanie bakteriostatyczne, hamując translację przez łączenie się z unikalnym miejscem podjednostki 50S rybosomu bakterii, co wyróżnia ją spośród innych antybiotyków (76).

U pacjentów z ciężkim przebiegiem AZS z towarzyszącymi nawracającymi zakażeniami wirusem *herpes*, HPV i mięczaka zakaźnego próbuje się wdrażać terapię interferonem gamma (77). Zwiększona podatność na infekcje wirusowe koreluje najprawdopodobniej z obniżoną ilością komórek dendrytycznych w skórze, co upośledza mechanizmy obrony przeciwwirusowej (78).

Eksperymentalne terapie wspomagające opierają się na zastosowaniu naturalnych związków wpływających na układ odpornościowy, ponieważ pacjenci z AZS są bardziej podatni na infekcje bakteryjne i grzybicze ze względu na zaburzenia bariery skórnej. Istnieją prace na temat właściwości oleju z wątroby rekina jako źródła alkilogliceroli, skwalenu i nienasyconych kwasów tłuszczowych czy też badania nad wyciągiem z ogórecznika (79, 80). Podejmowane są próby wdrożenia do leczenia AZS suplementacji kwasu gamma-linolenowego np. poprzez doustne preparaty wiesiołka. Przeprowadzone dotychczas badania nie potwierdziły jednoznacznie skuteczności takiego leczenia (67).

Ze względu na wieloczynnikowy i nie do końca poznany patomechanizm AZS w leczeniu wykorzystywane są różne metody działające na poszczególne czynniki biorące udział w etiopatogenezie AZS. Obecnie celem leczenia jest poprawa jakości życia chorego przy minimalnym zagrożeniu wystąpienia powikłań. Dlatego tak ważne są: zrozumienie przez pacjenta istoty jego choroby oraz dobra współpraca lekarza, chorego i jego opiekunów.

Adres do korespondencji:

Andrzej Bożek  
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób  
Wewnętrznych, Dermatologii  
i Alergologii,  
Szpital Specjalistyczny  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 10,  
41-800 Zabrze  
tel. +48 (32) 373-23-00  
dermalerg.zabrze@gmail.com

## PIŚMIENNICTWO

1. Werfel T, Kapp A: Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53: 731-739.
2. Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-169.
3. Leung AK, Hon KL, Robson WL: Atopic dermatitis. *Adv Pediatr* 2007; 54: 241-273.
4. Bieber T: Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-1494.
5. Wahn U: What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-599.
6. Hahn EL, Bacharier LB: The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-246.
7. Ker J, Hartert TV: The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 282-289.
8. Wickman M: When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 (suppl. 79): 14-18.
9. Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS et al.: The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 536-542.
10. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al.: 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.
11. Zachary CB, Allen MH, MacDonald DM: In situ quantification of T-lymphocyte subsets and Langerhans cells in the inflammatory infiltrate of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985; 112: 149-156.
12. Wittmann M, Werfel T: Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 329-334.
13. Holgate ST: The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol* 2007; 28: 248-251.
14. Ito T, Wang YH, Duramad O et al.: TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005; 202: 1213-1223.
15. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA et al.: Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 282-285.
16. Simon D, Braathen LR, Simon HU: Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59: 561-570.
17. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD et al.: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-657.
18. Williams H, Flohr C: How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-213.
19. Novembre E, Cianferoni A, Lombard E: Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 452-453.
20. Anderson PC, Dinulos JG: Are the new moisturizers more effective? *Curr Opin Ped* 2009; 21: 486-490.
21. Oranje AP, Devillers ACA, Kunz B et al.: Treatment of patients with atopic dermatitis with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J EADV* 2006; 20: 1277-1286.
22. Loden M: The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 145-157.
23. Czarnecka-Operacz M: Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny. *Post Dermatol Alergol* 2006; 2: 49-56.
24. Cork MJ, Danby S: Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. *Br J Nurs* 2009; 18: 872, 874, 876, 877.
25. Cork M, Robinson D, Vasilopoulos Y, Ferguson A: The effects of topical corticosteroids and pimecrolimus on skin barrier function, gene expression and topical drug penetration in atopic eczema and unaffected controls. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (suppl. 2): AB69.
26. Werfel T, Breuer K: Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-385.
27. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A et al.: Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T-cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 242-249.
28. Valenta R, Mittermann I, Werfel T et al.: Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 2009; 30: 109-116.
29. Williams HC: Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314-2324.
30. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL: Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565-569.
31. Schneider L, Tilles S, Lio P et al.: Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* February 2013; 131: 295-299.e1-27.
32. Beltrani VS: The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (suppl.): S87-S98.
33. Tang TS, Bieber T, Williams HC: Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1209-1215.
34. Kmieć ML, Broniarczyk-Dyła G: Aspekty psychologiczne związane z atopowym zapaleniem skóry. *Derm Klin* 2009; 11: 237-240.
35. Hong J, Koo B, Koo J: The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther* 2008; 21: 54-59.
36. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML: Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics* 2004; 114: 607-611.
37. Misery L, Finlay AJ, Martin N et al.: Atopic dermatitis: Impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology* 2007; 215: 123-129.
38. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes P: The

Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104-110. 39. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY et al.: The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol* 1998; 138: 107-113. 40. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A et al.: The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy* 2012; 67: 1157-1164. 41. Schnuch A, Geier J, Lessmann H et al.: Surveillance of contact allergies: methods and results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Allergy* 2012; 67: 847-857. 42. Devillers AC, Oranje AP: Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 154: 579-585. 43. Ring J, Alomar A, Bieber T et al.: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-1060. 44. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC et al.: Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404. 45. Darsow U, Lubbe J, Taieb A et al.: Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 286-295. 46. Abramovits W: A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (suppl. 1): 70-77. 47. Kang S, Luck AW, Pariser D et al.: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (suppl. 1): 58-64. 48. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P: Topical corticosteroids for atopic eczema: Clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005; 52: 130-141. 49. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M: Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema-a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 606-619. 50. Simon D, Bieber T: Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2013 Dec 20. doi: 10.1111/all.12339. 51. Simon D: Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 156-164. 52. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=1392](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1392). 53. Mrowietz U, Klein CE, Reich K et al.: Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 474-479. 54. Ring J, Alomar A, Bieber T et al.; European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Sep; 26(9): 1176-1193. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x. Epub 2012 Jul 19. 55. Kuanprasert N, Herbert O, Barnetson RS: Clinical improvement and significant reduction of total serum IgE in patients suffering from severe atopic dermatitis treated with oral azathioprine. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 125-127. 56. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E et al.: Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-330. 57. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=110](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=110). 58. Hughes R, Collins P, Rogers S: Further experience of using azathioprine in the treatment of severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 710-711. 59. Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F et al.: Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H<sub>1</sub> antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. *Dermatol Sci* 2003; 33: 23-29. 60. Kawashima M, Tango T, Noguchi T et al.: Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212-1221. 61. Rapiejko P: Czas reakcji prostej w lekach przyciwhistaminowych. *Alergo-profil* 2005 5; 1: 28-35. 62. Warner JO, ETAC Study Group: Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-937. 63. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T: Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march *J Allergy Clin Immunol* 2003 Dec; 112 (suppl. 6): S140-150. 64. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M: Atopic dermatitis (atopic eczema). [In:] Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al. (eds.): *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed., McGraw-Hill, New York 2003; 1180-1194. 65. Galli E, Chini L, Moschese V et al.: Methylprednisolone bolus: a novel therapy for severe atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 315-317. 66. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=4231](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4231). 67. Wanat-Krzak M, Kurzawa R: Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11(1): 11-21. 68. Waszczykowska E: Atopowe zapalenie skóry – postępowanie lecznicze. *Przegląd Alergologiczny* 2004; 1: 24-29. 69. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS et al.: Medium-dose ultraviolet (UV) A<sub>1</sub> vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009; 160:

652-658. 70. Collins P, Ferguson J: Narrowband (TL01) airconditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1995; 133: 653-654. 71. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G et al.: 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 655-660. 72. Byun HJ, Lee HI, Kim B et al.: Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2011; 50: 94-101. 73. Jolles S, Hughes J, Rustin M: The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000; 142: 551-554. 74. Bremmer MS, Bremmer SF, Baig-Lewis S et al.: Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 666-676. 75. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC: Atopic Dermatitis: Update and Proposed Management Algorithm. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(1): 4-16. 76. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gliński W et al.: Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Post Dermatol Alergol* 2010; 27(5): 365-383. 77. Michalewska A, Bręborowicz A: Leczenie systemowe w atopowym zapaleniu skóry. *Alergia Astma Immunologia* 2013; 18(1): 14-20. 78. Pastuszka M, Matych M, Kaszuba A et al.: Microorganisms in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol* 2012; 29(3): 215-221. 79. Walling HW, Swick BL: Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010; 28: 99-117. 80. Nowicki R, Barańska-Rybak W: Olej z wątroby rekina jako terapia wspomagająca w atopowym zapaleniu skóry. *Merkuriusz lekarski* 2007; 22(130): 312-313.

nadesłano: 05.11.2014

zaakceptowano do druku: 10.12.2014