

# Atopowe zapalenie skóry (AZS) – problem XXI wieku

Agata Woldan-Tambor, Jolanta B. Zawilska

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel./faks: 042 677 92 94, e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

**Atopic dermatitis – the problem of the XXI century** · Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent, highly pruritic, inflammatory skin disease with a complex etiology. It is characterized by a typical localization and morphology of itchy lesions. Genetic and environmental factors are known to play an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis. The main treatment of AD is based on a topical application of glucocorticoids, which, however, is associated with a high risk of side effects. New topical medications include inhibitors of calcineurin – tacrolimus ointment and pimecrolimus cream, and provide skin-selective treatment that targets key factors involved in the pathogenesis of AD. Additionally, emollients, antihistamine drugs, oral glucocorticoids, cyclosporine, and phototherapy are used.

**Keywords:** atopic dermatitis, glucocorticosteroids, inhibitors of calcineurin, H<sub>1</sub>-receptor antagonists.

© Farm Pol, 2009, 65(11): 804-811

## Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS, *atopic dermatitis*) jest schorzeniem o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Jednym z podstawowych objawów klinicznych choroby jest uporczywy świąd oraz zapalne zmiany skórne o charakterze wyprysku. Atopowe zapalenie skóry występuje, w zależności od regionu świata, u 5–20% populacji i zazwyczaj ma swój początek we wczesnym dzieciństwie. U ponad połowy chorych (60%) objawy pojawiają się w pierwszym roku życia, natomiast u 70–85% chorych do piątego roku życia [1–4]. U dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia w późniejszym okresie życia objawów chorób atopowych ze strony układu oddechowego – alergicznej dychawicy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa. Zaobserwowano, że u około 60–80% dzieci z atopowym zapaleniem skóry w ciągu 3–4 lat rozwija się dychawica oskrzelowa, a jeszcze częściej

dochodzi do rozwoju alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa [1, 5, 6]. Według danych epidemiologicznych częstość występowania atopowego zapalenia skóry stale wzrasta, a rozwój przemysłowy i cywilizacyjny spowodował, że coraz więcej czynników powoduje zwiększoną ekspresję chorób atopowych.

Wystąpienie objawów klinicznych AZS zależy od wielu czynników zarówno genetycznych, jak i niegenetycznych, czyli środowiskowych. Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że choroba ma podłoże genetyczne i jest uwarunkowana wielogennowo. Do tej pory w genomie człowieka zidentyfikowano kilka regionów zawierających geny związane z AZS. Geny te zlokalizowane są na chromosomach 1q21, 17q25, 3q21 i 3p24-22 [6, 7]. Wykazano, że jeżeli jedno z bliźniąt monozygotycznych choruje na AZS, to ryzyko wystąpienia tej choroby u drugiego dziecka wynosi 70–86%. W przypadku bliźniąt dizygotycznych ryzyko to wynosi 21–23%. Gdy jedno z rodziców choruje na ASZ, ryzyko pojawienia się choroby u dziecka wynosi 30%, natomiast w przypadku występowania AZS u obojga rodziców – 50–70% [2, 8]. Ważną rolę w rozwoju AZS odgrywają czynniki środowiskowe określane mianem czynników wyzwalających. Wśród nich wyróżniamy m.in. alergeny powietrzno pochodne (roztocza kurzu domowego, alergeny pyłków roślin, alergeny pochodzenia zwierzęcego, alergeny pochodzenia bakteryjnego lub grzybiczego), alergeny pokarmowe (mleko krowie, ryby, jajo kurze), warunki klimatyczne, zanieczyszczenie środowiska, czynniki psychosomatyczne (stres), czynniki hormonalne (miesiączka, ciąża, menopauza) [2, 3].

W celu rozpoznania choroby stosuje się zaproponowane przez Hanifina i Rajkę kryteria diagnostyczne (**tabela 1**). Warunkiem rozpoznania choroby jest występowanie trzech z czterech głównych objawów klinicznych (duże kryteria diagnostyczne) oraz stwierdzenie co najmniej trzech kryteriów uzupełniających (dodatkowych) [8].

## Patogeneza atopowego zapalenia skóry

Patogeneza AZS jest bardzo złożona i nadal pozostaje nie do końca poznana. Wyniki licznych badań i obserwacji klinicznych potwierdzają udział mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych. Kluczową rolę w mechanizmie immunologicznym odgrywają komórki Langerhansa (KL) występujące w naskórku, komórki dendrytyczne obecne w skórze właściwej, immunoglobuliny E (IgE) oraz limfocyty T. U chorych na AZS receptory o wysokim powinowactwie dla IgE (*FcεR1*; *high affinity receptor for IgE*) znajdują się na powierzchni komórek tucznych (mastocytów), granulocytów zasadochłonnych (bazofili), granulocytów kwasochłonnych (eozynofili), monocytach oraz na komórkach Langerhansa i komórkach dendrytycznych. Receptory te, poprzez przyłączenie IgE wiążą odpowiednie antygeny i mogą je prezentować komórkom immunokompetentnym – limfocytom T pomocniczym  $T_H0$ . Swoiście pobudzony limfocyt  $T_H0$  różnicuje się w kierunku limfocytów  $T_H1$  lub  $T_H2$ , które różnią się profilem produkcji cytokin. Obie subpopulacje oddziałują na siebie wzajemnie hamująco. Równowaga między limfocytami  $T_H1$  i  $T_H2$  warunkuje prawidłową odpowiedź immunologiczną [1, 9, 10].

Charakterystycznym zjawiskiem dla atopowego zapalenia skóry jest zaburzenie równowagi pomiędzy limfocytami  $T_H1$  i  $T_H2$ . W początkowym okresie odpowiedzi immunologicznej stwierdza się przewagę limfocytów  $T_H2$  wydzielających interleukiny (IL): IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13. Okres ten nazywany jest wczesną fazą odpowiedzi immunologicznej IgE-zależnej. Wzrost IL-4 i IL-13 stymuluje limfocyty B do produkcji IgE. Ponadto, zwiększenie produkcji IL-4 i IL-13, przy jednoczesnym zmniejszeniu wytwarzania w tej fazie interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i czynnika  $\alpha$  martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), jest przyczyną zwiększonej podatności skóry na infekcje *Staphylococcus aureus*. Szczepy gronkowca złocistego wytwarzają egzotoksyny o właściwościach superantygenów, przyczyniając się do wzmocnienia skórnej odpowiedzi immunologicznej. W fazie przewlekłej (tzw. późnej fazie odpowiedzi immunologicznej IgE-zależnej) występuje przewaga limfocytów  $T_H1$ , które wytwarzają IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 oraz szereg innych cytokin prozapalnych, odpowiedzialnych za przewlekłą zmianę zapalną o charakterze wyprysku [2, 7, 8].

Mechanizmy nieimmunologiczne AZS dotyczą zaburzeń procesów biochemicznych w naskórku. Dochodzi do zaburzeń w metabolizmie nienasyconych kwasów tłuszczowych. W wyniku zmniejszenia aktywności enzymu delta-6-desaturazy zahamowaniu ulega przemiana kwasu linolenowego do kwasu  $\gamma$ -linolenowego. Skutkiem tego są zaburzenia podziałów komórkowych w naskórku, co prowadzi do znacznej suchości skóry i zwiększenia jej wrażliwości na działanie zewnętrznych czynników drażniących. Ostatni nurt badań wskazuje na istotną rolę w patogenezie

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry

Kryteria główne (duże)	Kryteria uzupełniające (dodatkowe)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– świąd skóry</li> <li>– charakterystyczna lokalizacja zmian skórnych (w zależności od wieku)</li> <li>– przewlekły i nawrotowy przebieg</li> <li>– dodatni wywiad w kierunku rodzinnej atopii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– suchość skóry</li> <li>– świąd podczas pocenia</li> <li>– rogowacenie przymieszkowe bądź rybia łuska</li> <li>– zwiększona podatność na zakażenia <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>– podwyższony poziom IgE</li> <li>– dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami</li> <li>– natychmiastowe reakcje skórne</li> <li>– wczesny początek zmian</li> <li>– skłonność do nawrotowych zakażeń skóry</li> <li>– zaćma</li> <li>– przebarwienia powiek i zacienienia wokół oczu</li> <li>– nawrotowe zapalenie spojówek</li> <li>– nietolerancja niektórych pokarmów</li> <li>– nietolerancja wełny</li> <li>– zaostrzenie zmian skórnych po stresie</li> <li>– rasa kaukaska (biała)</li> <li>– rumień twarzy</li> <li>– objaw Dennie-Morgana (dodatkowy fałd skórny poniżej dolnej powieki)</li> </ul>

Wg Hanifina i Rajki (Abramovits, 2005), zmodyfikowano

AZS filagryny, białka występującego w komórkach warstwy rogowej naskórka. Uważa się, że filagryna jest prekursorem wolnych kwasów tłuszczowych (FFA – *free fatty acids*) oraz pyrrolidonowego kwasu karboksylowego (PCA – *pyrrolidine carboxylic acid*). Kwasy te wchodziły w skład naturalnego czynnika nawilżającego (NMF – *natural moisturizing factor*), odpowiedzialnego za prawidłowe nawilżanie naskórka [11].

Innym mechanizmem niealergicznym jest zaburzenie wydzielania neuropeptydów. U chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdzono zwiększoną zawartość substancji P (SP) w skórze. SP wywołuje degranulację komórek tucznych, w wyniku której dochodzi do uwalniania m.in. histaminy, która rozszerza naczynia włosowate i przedwłosowate, zwiększa ich przepuszczalność i wywołuje obrzęk, świąd i rumień. Przedmiotem badań pozostają także inne neuropeptydy, takie jak: naczyniowoaktywny peptyd jelitowego (VIP), neurokinina A (NKA), neuropeptyd Y (NPY) i peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) [7, 12].

### Farmakoterapia atopowego zapalenia skóry

Terapia AZS ze względu na przewlekły charakter i wieloczynnikową patogenezę jest bardzo trudna. Polega głównie na leczeniu objawowym, przeciwzapalnym i wzmacniającym uszkodzoną naturalną warstwę skóry. Leczenie AZS obejmuje profilaktykę, leczenie miejscowe i ogólne oraz stosowanie fototerapii. Dobór terapii zależy od wieku pacjenta oraz stopnia nasilenia zmian chorobowych.

Patogeneza AZS jest bardzo złożona i nadal pozostaje nie do końca poznana. Wyniki licznych badań i obserwacji klinicznych potwierdzają udział mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych. Kluczową rolę w mechanizmie immunologicznym odgrywają komórki Langerhansa (KL) występujące w naskórku, komórki dendrytyczne obecne w skórze właściwej, immunoglobuliny E (IgE) oraz limfocyty T.

Terapia AZS ze względu na przewlekły charakter i wieloczynnikową patogenezę jest bardzo trudna. Polega głównie na leczeniu objawowym, przeciwzapalnym i wzmacniającym uszkodzoną naturalną warstwę skóry. Leczenie AZS obejmuje profilaktykę, leczenie miejscowe i ogólne oraz stosowanie fototerapii. Dobór terapii zależy od wieku pacjenta oraz stopnia nasilenia zmian chorobowych.

### Leczenie miejscowe Steroidowe leki przeciwzapalne – glikokortykosteroidy (GSK)

W terapii AZS od ponad pięćdziesięciu lat najpowszechniej stosowanymi lekami są miejscowe preparaty glikokortykosteroidów, które nadal pozostają złotym standardem w leczeniu tej przewlekłej choroby. Pierwszym preparatem wprowadzonym do leczenia w 1952 roku przez Sulzbergera i Wittena był hydrokortyzon. W miarę upływu lat następował rozwój miejscowej kortykosteroidoterapii. Wprowadzono wiele modyfikacji w budowie chemicznej związków w celu zmniejszenia działań niepożądanych i zwiększenia efektywności terapeutycznej [13, 14].

Stosując jako kryterium siły działania leku, preparaty glikokortykosteroidów do stosowania miejscowego podzielono na 7 grup (tabela 2). Leki należące do grupy I charakteryzują się największą, a leki z grupy VII najmniejszą aktywnością. Ocenę siły działania przeprowadzono w oparciu o test obkurczania naczyń krwionośnych wg Mc Kenzie i Stoughtona. Metoda ta polega na ocenie zblednięcia skóry u zdrowych ochotników po miejscowej aplikacji preparatów glikokortykosteroidowych pod opatrunkiem okluzyjnym [13, 14, 15].

#### Glikokortykosteroidy – mechanizm działania

Glikokortykosteroidy działają poprzez aktywację swoistych receptorów cytoplazmatycznych obecnych w większości komórek organizmu. Po przejściu przez

błonę komórkową i związaniu się ze swoistym receptorem, dochodzi do oddysocjowania od niego białek szoku cieplnego Hsp 70 i Hsp 90 (*heat shock protein 70 i 90*). Po dimeryzacji powstałych kompleksów glikokortykosteroid-receptor następuje pełna aktywacja receptorów. Dimery przenikają do jądra komórkowego i wiążą się do określonych sekwencji DNA zwanych GRE (*glucocorticoid response elements*). Dochodzi do pobudzenia (transaktywacji) lub zahamowania (transrepresji) transkrypcji genów dla białek uczestniczących w odpowiedzi na glikokortykosteroidy. Przykładem białek przeciwzapalnych, których biosynteza jest pobudzana przez glikokortykosteroidy są lipokortyna-1 i wazokortyna. Lipokortyna-1, wiążąc się z fosfolipidami błon komórkowych, hamuje aktywność fosfolipazy A<sub>2</sub>, enzymu odpowiedzialnego za uwalnianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów błony komórkowej. Z kolei kwas arachidonowy jest substratem do syntezy prostaglandyn i leukotrienów – mediatorów procesu zapalnego. Wazokortyna wpływa na stan i motorykę sieci naczyniowej skóry [2, 13]. Efekt działania transrepresyjnego glikokortykosteroidów polega na zahamowaniu transkrypcji genów, m.in. dla IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, TNF-α, czynnika stymulującego tworzenie koloni granulocytów i makrofagów (GM-CSF – *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), czynnika chemotaktycznego (RANTES – *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), molekuł adhezyjnych (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*, ICAM-1 – *intracellular adhesion molecule-1*, selektyny-E) [2]. Ostatnie doniesienia wskazują także na bezpośrednie hamujące działanie aktywnego kompleksu receptor-glikokortykosteroid na czynniki transkrypcyjne, m.in. białko AP-1 (*activator protein-1*),

**Tabela 2.** Siła działania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych (wybrane preparaty zarejestrowane w Polsce)

Grupa	Nazwa handlowa	Postać leku	Nazwa międzynarodowa
I	Dermovate	maść, krem, płyn 0,05%	Propionian klobetazolu
	Diprolene	maść 0,05%	Dipropionian betametazonu
II	Diprosone	maść 0,05%	Dipropionian betametazonu
	Elocom	maść 0,01%	Pirośluzan mometazonu
III	Diprosone	krem 0,05%	Dipropionian betametazonu
	Cutivate	maść 0,05%	Propionian flutikazonu
	Flucinar	maść 0,025%	Acetonid fluocinolonu
IV	Elocom	krem, lotio 0,1%	Pirośluzan mometazonu
	Polcortolon	maść 0,1%	Acetonid triamcynolonu
	Flucinar	krem 0,025%	Acetonid fluocinolonu
V	Lorinden	maść 0,02%	Piwalan flumetazonu
	Laticort	maść, krem, emulsja 0,1%	Maślan hydrokortyzonu
	Cutivate	krem 0,05%	Propionian flutikazonu
VI	Lorinden	krem 0,02%	Piwalan flumetazonu
	Polcortolon	krem 0,1%	Acetonid triamcynolonu
VII	Dexapolcort	aerozol 0,01%	Deksametazon
	Mecortolon	krem 0,5%	Piwalan prednizolonu
	Hydrokortyzon	krem 1%	Octan hydrokortyzonu

Wg Rosso i wsp. (2005), zmodyfikowano

czynnik jądrowy kappa B (NFκB – *nuclear factor kappa B*) i czynnik jądrowy pobudzonych limfocytów T (NFAT – *nuclear factor of activated lymphocytes*), które są modulatorami aktywności wielu genów odpowiedzialnych za rozwój zapalenia. W wyniku tego działania dochodzi do zmniejszenia migracji leukocytów do miejsca stanu zapalnego, zahamowania syntezy receptorów dla cytokin, oraz do zahamowania syntezy samych cytokin prozapalnych (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) [5, 13].

Glikokortykosteroidy za pomocą mechanizmów bezpośrednich i pośrednich działają wielokierunkowo i wieloczynnikowo. Zmniejszają uwalnianie mediatorów zapalenia i cytokin prozapalnych, hamują ekspresję czynników adhezyjnych w różnych komórkach, zarówno w komórkach układu immunologicznego, fibroblastach, komórkach śródbłonka, jak i w komórkach zapalnych. Wykazują silny efekt przeciwzapalny, immunosupresyjny i antyproliferacyjny [5].

#### Glikokortykosteroidy – działania niepożądane

Ponieważ glikokortykosteroidy bardzo dobrze penetrują zarówno przez zdrową, jak i chorą skórę (ich masa cząsteczkowa wynosi ok. 400 Da, a wielkość graniczna cząstek penetrujących przez skórę wynosi ok. 500 Da), ich miejscowe działania uboczne dotyczą zarówno naskórka, skóry właściwej, jak i tkanki podskórnej. Na wchłanianie glikokortykosteroidów przez skórę duży wpływ mają chemiczne modyfikacje preparatów, a także podłoże, w jakim znajduje się substancja lecznicza. Penetracja glikokortykosteroidów do skóry jest lepsza wówczas, gdy stosujemy je w postaci maści lub żelu, niż w kremie lub zawieszynie. Obecność w preparacie salicylu i glikolu propylenowego przyspiesza wchłanianie glikokortykosteroidów. Ponadto na wchłanianie leku mają wpływ cechy osobnicze pacjenta, czynniki środowiskowe (wilgotność powietrza, promieniowanie ultrafioletowe) oraz miejsce aplikacji i ogólny stan skóry (nawodnienie i grubość warstwy rogowej). U osób z AZS uszkodzona jest warstwa ochronna skóry, stąd penetracja miejscowych preparatów jest 2–3-krotnie większa, niż u osób zdrowych. Szczególnie niebezpieczne jest to w przypadku stosowania glikokortykosteroidów w okolicy cienkiej skóry oka, a zwłaszcza powiek, co może prowadzić do rozwoju jaskry [5, 13, 14].

W przypadku długotrwałej miejscowej aplikacji glikokortykosteroidów istnieje duże ryzyko wystąpienia miejscowych objawów ubocznych w postaci zmian skórnych, takich jak: zanik naskórka i skóry właściwej, rozszerzenie naczyń krwionośnych (teleangiektazje), rozstępy skóry, odbarwienia i przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie, trądzik posterooidowy, zapalenie mieszków włosowych, owrzodzenia oraz nadkażenia skórne (bakteryjne, wirusowe, grzybicze). Występowanie działań niepożądanych jest wynikiem antyproliferacyjnego działania glikokortykosteroidów

na keratynocyty (komórki nabłonkowe będące głównym składnikiem budulcowym naskórka) i na fibroblasty (komórki tkanki łącznej, które odpowiedzialne są za produkcję mukopolisacharydów – kolagenu i elastyny). W wyniku tego działania dochodzi do zaniku naskórka i skóry właściwej. Ponadto, zmniejszają się właściwości podporowe tkanki łącznej, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń krwionośnych (teleangiektazje) i powstawania rozstępów skórnych. Często w miejscu aplikacji preparatu powstają plamy przypominające bielactwo (fitopigmentacja), jako efekt hamującego wpływu glikokortykosteroidów na melanocyty (komórki barwnikowe zawierające melaninę) i w następstwie skurczu naczyń krwionośnych [13, 14, 15]. Oddziaływanie glikokortykosteroidów na komórki naskórka jest procesem odwracalnym, natomiast ich wpływ na skórę właściwą jest nieodwracalny.

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o występowaniu chorób alergicznych (reakcji nadwrażliwości) na stosowane miejscowo glikokortykosteroidy. Najczęściej mają one postać wyprysku kontaktowego i obserwuje się je częściej po zastosowaniu pochodnych glikokortykosteroidowych niefluorowanych, np. octanu hydrokortyzonu (Hydrokortyzon) czy maślanu hydrokortyzonu (Laticort), niż po związkach zawierających w swojej budowie atom fluoru [14].

W wyniku długotrwałego stosowania miejscowego glikokortykosteroidów może dojść do rozwoju tachyfilaksji [13, 14, 15]. Zastosowanie terapii alternatywnej, np. inhibitorami kalcyneuryny, przywraca wrażliwość na glikokortykosteroidy [16], natomiast zastosowanie terapii łączonej (np. inhibitory kalcyneuryny stosujemy w dni powszednie, a preparaty glikokortykosteroidowe w soboty i niedziele) zmniejsza występowanie objawów ubocznych. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zjawiska tachyfilaksji zalecana jest tzw. terapia przerywana. Polega ona na miejscowym stosowaniu glikokortykosteroidów na przemian z substancjami o właściwościach nawilżających i natłuszczających skórę, tzw. emolientów [3, 15, 16].

Ogólnoustrojowe działania niepożądane glikokortykosteroidów, które polegają na zahamowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA – *hypothalamic-pituitary-adrenal*) z możliwością zahamowania wzrostu występują rzadko przy miejscowym stosowaniu preparatów glikokortykosteroidowych. Zdarzają się one najczęściej u niemowląt i małych dzieci po zastosowaniu silnych glikokortykosteroidów na duże powierzchnie

Glikokortykosteroidy za pomocą mechanizmów bezpośrednich i pośrednich działają wielokierunkowo i wieloczynnikowo. Zmniejszają uwalnianie mediatorów zapalenia i cytokin prozapalnych, hamują ekspresję czynników adhezyjnych w różnych komórkach, zarówno w komórkach układu immunologicznego, fibroblastach, komórkach śródbłonka, jak i w komórkach zapalnych. Wykazują silny efekt przeciwzapalny, immunosupresyjny i antyproliferacyjny.

Działanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimusu, pimekrolimusu, cyklosporyny A) polega na łączeniu się z białkami cytozolowymi – immunofilinami (makrofiliną-12, zwaną również *FK-binding protein*, w przypadku takrolimusu i pimekrolimusu, oraz cyklofiliną w przypadku cyklosporyny A). Powstały kompleks lek-immunofilina hamuje kalcyneurynę, co z kolei uniemożliwia defosforylację podjednostki NFATc. Dochodzi do blokady transkrypcji mRNA dla cytokin prozapalnych produkowanych przez limfocyty T<sub>H</sub>1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) i T<sub>H</sub>2 (IL-4, IL-10), które odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie AZS. Rezultatem tego działania jest zahamowanie produkcji cytokin prozapalnych i obniżenie wrażliwości limfocytów T na działanie antygenów.

skóry, przez co najmniej 3–4 tygodnie. U dzieci skóra jest cienka i delikatna, charakteryzuje się dużym stosunkiem powierzchni ciała do jego masy, dlatego też powierzchnia wchłaniania leku jest większa [15].

#### Inhibitory kalcyneuryny – mechanizm działania

W wyniku reakcji antygen-przeciwciała, zachodzącej w zmienionej chorobowo skórze, obserwuje się wzrost stężenia wolnych jonów wapniowych (Ca<sup>2+</sup>) w komórce i indukcję syntezy cytoplazmatycznej podjednostki jądrowego czynnika pobudzonych limfocytów T (NFAT). Ca<sup>2+</sup> wiążąc się z kalmoduliną aktywuje enzym fosfatazę serynowo-treoninową, zwaną kalcyneuryną. Dochodzi do defosforylacji podjednostki cytoplazmatycznej NFATc, co umożliwia jego penetrację do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do potężenia się NFATc z podjednostką jądrową NFATn. Powstały kompleks pobudza ekspresję genów dla wielu różnych cytokin prozapalnych [17, 18, 20].

Działanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimusu, pimekrolimusu, cyklosporyny A) polega na łączeniu się z białkami cytozolowymi – immunofilinami (makrofiliną-12, zwaną również *FK-binding protein*, w przypadku takrolimusu i pimekrolimusu, oraz cyklofiliną w przypadku cyklosporyny A). Powstały kompleks lek-immunofilina hamuje kalcyneurynę, co z kolei uniemożliwia defosforylację podjednostki NFATc. Dochodzi do blokady transkrypcji mRNA dla cytokin prozapalnych produkowanych przez limfocyty T<sub>H</sub>1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) i T<sub>H</sub>2 (IL-4, IL-10), które odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie AZS. Rezultatem tego działania jest

zahamowanie produkcji cytokin prozapalnych i obniżenie wrażliwości limfocytów T na działanie antygenów [16, 17, 19, 20, 21]. Ponadto, pimekrolimus i takrolimus hamują uwalnianie mediatorów prozapalnych z mastocytów i bazofili, które również posiadają białko wiążące makrofilinę-12. Dodatkowo takrolimus, zmniejszając ekspresję receptora Fc $\epsilon$ RI na powierzchni komórek Langenhauusa i zapalnych naskórkowych komórek dendrytycznych (IDECs – *inflammatory epidermal dendritic cells*), upośledza funkcję tych komórek [5, 20].

#### Takrolimus (FK 506)

Takrolimus jest naturalnym produktem, który w 1984 roku grupa japońskich badaczy wyizolowała z bakterii *Streptomyces tsukubensis*. Jest to silny lek immunosupresyjny stosowany w transplantologii, w prewencji odrzucania przeszczepów wątroby lub nerek [20, 22]. W roku 1994 ukazało się pierwsze doniesienie o skuteczności miejscowego działania preparatu takrolimus w leczeniu AZS. Od roku 1999 stosowany w Japonii, w 2000 zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, a od 2002 r. maść zawierająca takrolimus jest dostępna w krajach Unii Europejskiej pod nazwą Protopic 0,03% i 0,1% [16, 22]. Maść zawierająca takrolimus jest preparatem bezpiecznym i skutecznym w monoterapii umiarkowanego i ciężkiego AZS. Może być stosowana na wszystkich powierzchniach skóry, włączając głowę, szyję, oraz powieki. Siła działania takrolimusu jest porównywalna z glikokortykosteroidami klas I–III wg Shougtona. Lek jest skuteczny zarówno u dzieci powyżej 2 roku życia, jak i u dorosłych [5, 16, 22, 23]. Takrolimus nie wpływa na syntezę kolagenu, ale w piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o odbudowie kolagenu u osób wcześniej leczonych preparatami glikokortykosteroidowymi [21, 22]. Stosowanie takrolimusu zmniejsza kolonizację *Staphylococcus aureus* u osób z AZS [2, 5, 20]. Takrolimus (m. cz. = 822 Da) charakteryzuje się wysoką lipofilnością i wysokim powinowactwem do skóry z objawami atopowego zapalenia. Stopień uszkodzenia skóry w istotny sposób wpływa na penetrację leku. W miarę poprawy stanu skóry zmniejsza się jego wchłanianie. W niewielkim stopniu wchłania się do krążenia ogólnego i u większości pacjentów jego stężenie we krwi jest zazwyczaj poniżej poziomu wykrywalności (0,3 ng/mL) [24]. Słaba przenikalność do krążenia ogólnego ogranicza występowanie działań niepożądanych takrolimusu. Do najczęstszych działań niepożądanych takrolimusu u osób dorosłych należą: uczucie pieczenia (43%), świąd (19%) i rumień (9%), występujące bezpośrednio po aplikacji leku [22, 23]. Większość z tych objawów ustępuje po kilku dniach leczenia. W przypadku stosowania preparatu przez dłuższy okres obserwowano występowanie ogólnych działań niepożądanych (tabela 3) [5].

**Tabela 3.** Działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny stosowanych przez  $\geq 12$  miesięcy

Działania niepożądane	PIMEKROLIMUS krem 1%		TAKROLIMUS maść 0,1%	
	dorośli (n=328)	dzieci (2–17 lat) (n=272)	dorośli (n=316)	dzieci (2–15 lat) (n=255)
Uczucie pieczenia	26	8	47	26
Świąd	5	2	25	25
Infekcje skórne	6	2	11	11
Objawy grypopodobne	–	–	14	8
Reakcje alergiczne	–	–	22	15
Bóle głowy	7	25	10	18
Kaszel	2	16	3	15
Gorączka	1	12	2	18
Zapalenie gardła	1	8	5	10

Wg Rosso i wsp. (2005), zmodyfikowano

### Pimekrolimus (SDM ASM 981)

Pimekrolimus jest półsyntetyczną pochodną askomycyny, która została wyizolowana z bakterii *Streptomyces hygroscopicus* w latach 60., ale jego właściwości immunosupresyjne poznano dopiero 20 lat później. Początkowo pimekrolimus, podobnie jak takrolimus, znalazł zastosowanie w transplantologii [17]. W 1998 opublikowano pierwsze wyniki badań nt. skuteczności pimekrolimusu w miejscowym leczeniu AZS. W kolejnych latach wykazano, że pimekrolimus zapobiega rozwojowi procesu zapalnego w obrębie naskórka i skóry właściwej [19]. Z uwagi na to, że pimekrolimus 3-krotnie słabiej hamuje aktywność kalcyneuryny, niż takrolimus, zalecany jest on w terapii umiarkowanej i łagodnej postaci AZS [5, 17]. Pimekrolimus nie upośledza funkcji komórek Langerhansa, przez co nie zaburza zdolności prezentowania antygenów i nie uszkadza miejscowego (skórnego) systemu odpowiedzi immunologicznej. Pimekrolimus (m. cz. = 810 Da) charakteryzuje się 20-krotnie większą lipofilnością niż takrolimus, dlatego wykazuje większe powinowactwo do skóry i praktycznie nie wchłania się do krążenia ogólnego [10, 17, 19]. Stężenie leku we krwi po kilkutygodniowym stosowaniu jest poniżej poziomu wykrywalności (0,25 ng/mL) [24]. Lek ten bardzo rzadko wywiera ogólne działania uboczne, niezależnie od czasu trwania kuracji i wieku chorego. Głównym efektem niepożądanym jest uczucie pieczenia i rumień skóry w miejscu aplikacji preparatu; objawy te najczęściej ustępują samoistnie po kilku dniach leczenia. W przypadku terapii długotrwałej (powyżej 12 miesięcy) zaobserwowano niewiele ogólnych działań niepożądanych (tabela 3) [5, 19]. W badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność terapeutyczną kremu zawierającego 1% pimekrolimusu, zarówno u dzieci od 3 miesiąca życia [25], jak i u dorosłych [21, 23]. Od roku 2003 pimekrolimus jest dostępny w Polsce w postaci kremu pod nazwą handlową Elidel. Można go stosować u pacjentów od 2 roku życia.

W świetle dostępnych danych piśmiennictwa wydaje się, że miejscowa aplikacja inhibitorów kalcyneuryny (takrolimusu i pimekrolimusu) charakteryzuje się dużym profilem bezpieczeństwa i nie zwiększa ryzyka rozwoju nowotworów skóry [22, 26]. Jednak, biorąc pod uwagę fakt, że skuteczność terapeutyczna tych leków wynika z blokowania limfocytów T w skórze, które stanowią element nadzoru immunologicznego, nie można całkowicie wykluczyć ich wpływu na rozwój lub progresję różnych zmian skórnych. Ponadto, ze względu na stosunkowo krótki okres stosowania tych preparatów w praktyce medycznej, niezbędna jest dalsza obserwacja ich działania pod kątem wystąpienia nietypowych objawów ubocznych.

### Preparaty nawilżająco-zmiękcżające – emolienty

Najważniejszym elementem w postępowaniu leczniczym i uzupełniającym AZS jest eliminowanie

objawu suchości skóry. W tym celu stosuje się preparaty nawilżająco-zmiękcżające – emolienty (np. Balneum Hermal, Diprobase, Oilatum, Physiogel, Xerial). Emolienty tworzą na skórze ochronny płaszcz lipidowy, który zapobiega utracie wody przez naskórek, przez co zwiększa się jej nawilżanie. Preparaty te powinny być dobierane indywidualnie, w zależności od stopnia nasilenia choroby. Powinny być stosowane co najmniej 2 razy dziennie, gdyż maksymalny czas ich działania wynosi 6 godzin. Wykazują najlepszą skuteczność wówczas, kiedy aplikujemy je po kąpielach, gdyż wtedy jest największa zawartość wody w skórze. Regularne stosowanie preparatów nawilżająco-zmiękcżających poprawia wygląd skóry, łagodzi świąd oraz zmniejsza konieczność stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych nawet o połowę [3, 4].

### Leczenie ogólne

#### Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptorów H<sub>1</sub>-histaminowych)

Występowanie świądu jest jednym z czterech głównych kryteriów rozpoznawczych u pacjentów z AZS. Za jego powstanie odpowiada wiele mediatorów, m.in. histamina. Histamina jest ważnym, ale nie jedynym mediatorem świądu i stanu zapalnego. W związku z tym leki H<sub>1</sub>-przeciwhistaminowe są często wykorzystywane w celu zniesienia świądu, jako terapia uzupełniająca podstawowe leczenie [27, 28]. Obecnie leki przeciwhistaminowe można podzielić na dwie podstawowe generacje, które różnią się selektywnością blokowania receptorów histaminowych oraz właściwościami farmakokinetycznymi.

Do leków przeciwhistaminowych I generacji zarejestrowanych w Polsce należą: klemastyna (Clemastin), antazolina (Phenazolinum), dimetinden (Fenistil), prometazyna (Diphegan), hydroksyzyna (Hydroxizinum), cyproheptadyna (Peritol), ketotifen (Zaditen, Pozitan). Leki te charakteryzują się brakiem selektywności względem receptora H<sub>1</sub>-histaminowego. Oprócz działania blokującego receptor H<sub>1</sub>, leki tej grupy są antagonistami receptorów cholinergicznymuskarynowych, dopaminowych i α<sub>1</sub>-adrenergicznych. Zdolność leków H<sub>1</sub>-przeciwhistaminowych do blokowania innych klas receptorów odpowiada za szereg działań niepożądanych, w tym: suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia, trudności w oddawaniu moczu, spadek ciśnienia tętniczego krwi. Głównym działaniem

Emolienty tworzą na skórze ochronny płaszcz lipidowy, który zapobiega utracie wody przez naskórek, przez co zwiększa się jej nawilżanie. Preparaty te powinny być dobierane indywidualnie, w zależności od stopnia nasilenia choroby. Wykazują najlepszą skuteczność wówczas, kiedy aplikujemy je po kąpielach, gdyż wtedy jest największa zawartość wody w skórze. Regularne stosowanie preparatów nawilżająco-zmiękcżających poprawia wygląd skóry, łagodzi świąd oraz zmniejsza konieczność stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych nawet o połowę.

niepożądanym leków przeciwhistaminowych I generacji jest hamujący wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dzięki dużej lipofilności preparaty te z łatwością pokonują barierę krew-mózg. Wpływ na OUN objawia się sennością, zaburzeniami koncentracji i aktywności psychofizycznej. Leki te mogą zatem utrudniać normalną aktywność życiową/zawodową pacjenta, a także prowadzenie przez niego pojazdów mechanicznych [27, 28, 29]. Zastosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji jest ograniczone z powodu licznych działań niepożądanych, krótkiego okresu biologicznego półtrwania oraz częstych interakcji z innymi grupami leków. Obecnie stosowane są w leczeniu chorób alergicznych, zwłaszcza tych, którym towarzyszy silny świąd, oraz, ze względu na możliwość pozajelitowego podawania, w reakcjach alergicznych przebiegających gwałtownie [28].

Do leków przeciwhistaminowych II generacji należą m.in.: cetyryzyna (Zyrtec, Amertil, Allertec), loratadyna (Aleric, Loratan, Claritine). Leki przeciwhistaminowe II generacji charakteryzują się wysoką selektywnością w stosunku do receptora histaminowego typu  $H_1$ , niską lipofilnością i niewielkim wpływem na czynność OUN. Dodatkowo, leki te wykazują pozareceptorowe działanie przeciwwzpalne. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że leki przeciwhistaminowe II generacji hamują uwalnianie z komórek tucznych i bazoofilii mediatorów zapalnych, takich jak: histamina (HA), leukotrieny ( $LTC_4$ ,  $LTB_4$ ), prostaglandyna  $PGD_2$ , oraz cytokin: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . Ponadto, zmniejszają napływ komórek prozapalnych, szczególnie eozynofiliów i neutrofilów, do miejsca reakcji zapalnej oraz zmniejszają ekspresję cząstek ICAM-1 na komórkach śródbłonki skórnych naczyń krwionośnych. Ze względu na działanie przeciwwzpalne i przeciwświądowe leki przeciwhistaminowe II generacji znalazły zastosowanie jako leki wspomagające w leczeniu chorób skóry o podłożu zapalnym [27, 28]. Są skuteczne w profilaktyce chorób alergicznych górnych dróg oddechowych: alergicznego nieżyty nosa i dychawicy oskrzelowej. U dzieci w wieku 1–2 lat z AZS leczonych cetyryzyną stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju dychawicy oskrzelowej o 50% [1].

Najnowszą grupę leków przeciwhistaminowych stanowią metabolity lub izomery leków należących do II generacji. Są to: desloratadyna (aktywny metabolit loratydyny – Aerius), feksofenadyna (aktywny metabolit terfenadyny – Telfast), lewocetyryzyna (aktywny lewoskrętny izomer

cetyryzyny – Xyzal). Leki te wykazują większą selektywność w stosunku do receptora  $H_1$  niż ich związki macierzyste, nie przechodzą przez barierę krew-mózg i są całkowicie pozbawione działania na OUN. Charakteryzują się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym i długim okresem biologicznego półtrwania. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano ich pozareceptorowe działanie przeciwwzpalne [29].

W ostatnich latach ukazało się kilka publikacji o nowym leku selektywnie blokującym receptor  $H_1$  – rupatadynie, stosowanym w leczeniu chorób alergicznych (w Polsce brak rejestracji). W badaniach *in vitro* wykazano jego pozareceptorowe działanie przeciwwzpalne i dodatkowe działanie blokujące czynnik aktywujący płytki krwi (PAF – *platelet-activating factor*) [29].

### Cyklosporyna (CsA)

Na początku lat 80., do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepach narządów, wprowadzono pierwszy inhibitor kalcyneuryny – cyklosporynę (CsA). W kolejnych latach wykazano skuteczność cyklosporyny w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych skóry (łuszczyca, AZS). Wprowadzenie cyklosporyny do lecznictwa dermatologicznego stworzyło alternatywę dla ogólnej terapii glikokortykosteroidami. Wysoka masa cząsteczkowa (m. cz. = 1203 Da) jest przyczyną niewchłaniania leku przez skórę, dlatego cyklosporynę stosuje się tylko w postaci doustnej, jako lek II rzutu [19]. Niestety, stosowanie cyklosporyny zostało ograniczone z powodu występowania poważnych działań ubocznych. Najczęstszym niepożądanym działaniem cyklosporyny jest upośledzenie funkcji nerek, wyrażone wzrostem stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności wątroby oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Rzadziej, występują bóle głowy, przyrost masy ciała, obrzęki, drgawki i parestezje [18].

### Glikokortykosteroidy

W literaturze brak jest spójnych wskazań do ogólnego stosowania preparatów glikokortykosteroidowych w leczeniu AZS, mimo ich silnego działania przeciwwzpalnego i przeciwświądowego. Ograniczenie wskazań do ogólnego leczenia preparatami glikokortykosteroidowymi, oprócz licznych i ciężkich objawów niepożądanych, związane jest także z występowaniem nasilonych nawrotów klinicznych po odstawieniu preparatów [2, 3].

### Leczenie uzupełniające

#### Fototerapia

Fototerapia zarezerwowana jest wyłącznie do leczenia ciężkich i opornych postaci AZS u pacjentów powyżej 12 roku życia. Należy ją stosować ze szczególną ostrożnością ze względu na możliwość wystąpienia odległych skutków ubocznych, takich jak

Fototerapia zarezerwowana jest wyłącznie do leczenia ciężkich i opornych postaci AZS u pacjentów powyżej 12 roku życia.

Należy ją stosować ze szczególną ostrożnością ze względu na możliwość wystąpienia odległych skutków ubocznych, takich jak przedwczesne starzenie się skóry i działanie kancerogenne.

Promieniowanie ultrafioletowe wywiera efekt immunosupresyjny, którego siła działania zależy od rodzaju i długości fali. W leczeniu AZS stosuje się naświetlanie promieniami ultrafioletowymi UV-A<sub>1</sub> o długości fali 340–400 nm, UV-B o długości fali 311 nm lub terapię łączoną: UV-A i UV-B.

przedwczesne starzenie się skóry i działanie kancerogenne.

Promieniowanie ultrafioletowe wywiera efekt immunosupresyjny, którego siła działania zależy od rodzaju i długości fali. W leczeniu AZS stosuje się naświetlania promieniami ultrafioletowymi UV-A<sub>1</sub> o długości fali 340–400 nm, UV-B o długości fali 280–320 nm lub terapię łączoną: UV-A i UV-B. Fotochemioterapię z zastosowaniem psolarenów (substancji zwiększających wrażliwość skóry na promieniowanie ultrafioletowe) i promieniowania UV-A (PUVA-terapię), stosuje się w przypadku ciężkich postaci choroby opornych na inną fototerapię [2, 30].

### Preparaty zawierające kwas $\gamma$ -linolenowy

Jak wcześniej wspomniano, zaburzenia przemiany kwasu linolenowego do kwasu  $\gamma$ -linolenowego są jedną z przyczyn rozwoju AZS. Dlatego też wydaje się korzystne stosowanie u pacjentów suplementacji preparatami roślinnymi zawierającymi kwas  $\gamma$ -linolenowy. Największe stężenie tego kwasu występuje w nasionach ogórecznika lekarskiego (preparaty – Biogal, Topialyse) i nasionach wiesiołka (preparat – Oeparol). Jednak opublikowane w roku 2003 wyniki randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślepej próbą nie potwierdzają skuteczności podawania preparatów zawierających w swoim składzie nasiona ogórecznika [31].

### Przyszłość terapii atopowego zapalenia skóry

Leczenie AZS, pomimo ciągłego postępu wiedzy, nadal stanowi poważny problem terapeutyczny. Obecnie prowadzone są intensywne badania nad wprowadzeniem nowych preparatów do leczenia choroby. W literaturze pojawiają się doniesienia o skuteczności stosowania probiotyków w zapobieganiu występowania AZS. Jednak niewiele, jak do tej pory, jest badań klinicznych, a ich wyniki nie są jednoznaczne. W strefie obserwacji klinicznych pozostają także inne leki, np. leki antyleukotrienowe, immunoterapia alergenowa (swoista), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) oraz blokery aktywności limfocytów T (Alefacept, Efalizumab) [2, 4].

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503–3011-1)

Otrzymano: 2009.03.09 · Zaakceptowano: 2009.05.03

### Piśmiennictwo

- Spergel J.M., Paller A.S.: Atopic dermatitis and the atopic march. *J. Allergy Clin. Dermatol.* 2003, 112(6): 118–127.
- Leung D.Y.M., Boguniewicz M., Howell M.D., Nomura I., Hamid Q.A.: New insights into atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 2004, 113(5): 651–657.
- Gliński R., Kruszewski J., Silny W., Kurzawa R., Czarnecka-Operacz M., Baran E., Szepietowski J.: Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. *Post. Derm. Alerg.* 2004, XXI(6): 265–277.
- Williams H.C.: Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352(22): 2314–2324.
- Alomar A., Berth-Jones J., Bos J.D., Giannetti A., Reitamo S., Ruzicka T., Stalder J.F., Thestrup-Pedersen K.: The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004, 151(suppl. 70): 3–27.
- Morar N., Willis-Owen S., Moffatt M., Cookson W.: The genetics of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 118(1): 24–34.
- Kang K., Stevens S.R.: Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2003, 21(2): 116–121.
- Abramovits W.: Atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53(1): 86–93.
- Dzienis K., Tryniszewska E., Kaczmarski M.: Zaburzenia równowagi immunologicznej subpopulacji limfocytów Th<sub>1</sub> i Th<sub>2</sub> oraz rola ich wybranych cytokin w atopowym zapaleniu skóry. *Post. Derm. Alerg.* 2006, XXIII(2): 88–93.
- Hultsch T., Kapp A., Spergel J.: Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol.* 2005, 211(2): 174–187.
- Czarnecka-Operacz M.: Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny. *Post. Derm. Alerg.* 2006, XXIII(2): 49–56.
- Teresiak E.: Udział substancji P, naczynioaktywnego peptydu jelitowego oraz czynnika wzrostu nerwów w patogenezie stanu zapalnego wybranych dermatoz. *Post. Derm. Alerg.* 2005, XXII(4): 183–188.
- Zaba R., Mikołajczyk K.: Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przew. Lek.* 2004, 6, 61–69.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J.: Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 54(1): 1–14.
- Rosso J., Friedlander S.F.: Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53(1): 50–58.
- Nowicki R.: Miejscowe zastosowanie takrolimusu w leczeniu chorób skóry. *Przew. Lek.* 2005, 10, 70–75.
- Gupta A.K., Chow M.: Pimecrolimus: a review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003, 17(5): 493–50.
- Silny W.: Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dermatologicznym. *Przew. Lek.* 2006, 7, 54–60.
- Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D., Luger T.A.: Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp. Dermatol.* 2004, 13(12): 721–730.
- Gupta A.K., Adamiak A., Chow M.: Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002, 16(2): 100–114.
- Reitamo S., Remitz A.: Miejscowe leczenia immunomodulujące u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Post. Derm. Alerg.* 2004, XXI(4): 159–165.
- Rustin M.H.: The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157(5): 861–873.
- Reitamo S., Rustin M., Harper J., Kalimo K., Rubins A., Cambazard F., Brenninkmeijer E.E., Smith C., Berth-Jones J., Ruzicka T., Sharpe G., Taieb A.: A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0,1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159(4): 942–951.
- Draeos Z., Nayak A., Pariser D., Shupack J.L., Chon K., Abrams B., Paul C.F.: Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: A randomized, investigator-blind comparison. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53(4): 602–609.
- Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R., Todd G., Vanaclocha F., Takaoka R., Fölster-Holst R., Potter P., Marschall K., Thurston M., Bush C., Cherill R.: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J. Pediatr.* 2003, 142(2): 155–162.
- Ormerod A.D.: Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern. *Br. J. Dermatol.* 2005, 153(4): 701–705.
- Imaizumi A., Kawakami T., Murakami F., Soma Y., Mizoguchi M.: Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H<sub>1</sub> antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. *J. Dermatol. Sci.* 2003, 33(1): 23–29.
- Silny W., Czarnecka-Operacz M.: Miejsce leków przeciwhistaminowych w terapii alergicznych chorób skóry. *Przew. Lek.* 2003, 6, 101–107.
- Camelo-Nunes I.C.: New antihistamines: a critical view. *J. Pediatr.* 2006, 82(suppl.5): 173–180.
- Krutmann J.: Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000, 25(7): 552–558.
- Takwale A., Tan E., Agarwal S., Barclay G., Ahmed I., Hotchkiss K., Thompson J.R., Chapman T., Bert-Jones J.: Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *Br. Med. J.* 2003, 13(327): 1358–1359.