



# Leczenie chorych na atopowe zapalenie skóry: rola emolientów

M. Catherine Mack Correa, Judith Nebus

## STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest częstą chorobą zapalną, na którą cierpi coraz większa liczba małych dzieci. Jego objawy są spowodowane współdziałaniem czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. U chorych na AZS stwierdza się nieprawidłowości warstwy rogowej naskórka prowadzące do dysfunkcji bariery ochronnej, a współdziałanie alergenów powietrzno pochodnych, mikroorganizmów i innych czynników przyczynia się do nasilenia objawów klinicznych. Choroba częściej występuje u niemowląt, których zarówno układ odpornościowy, jak i bariera naskórkowa znajdują się w fazie rozwoju. Leczenie chorych polega na zapewnieniu optymalnej pielęgnacji, unikaniu czynników zaostrzających zmiany oraz rutynowym stosowaniu emolientów, których celem jest utrzymanie nawilżenia warstwy rogowej i poprawa funkcji ochronnej. W przypadku zaostrzeń często stosuje się miejscowe glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny. W artykule omówiono rolę emolientów w terapii atopowego zapalenia skóry, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania ich u niemowląt i małych dzieci.

JOHNSON & JOHNSON  
Consumer Companies,  
Inc., 199 Grandview Road,  
Skillman, NJ 08558, USA

Adres do korespondencji:  
M. Catherine Mack Correa,  
ccorrea1@its.jnj.com

Dermatology Research  
and Practice, vol. 2012,  
Article ID 836931,  
15 pages, 2012,  
doi:10.1155/2012/836931

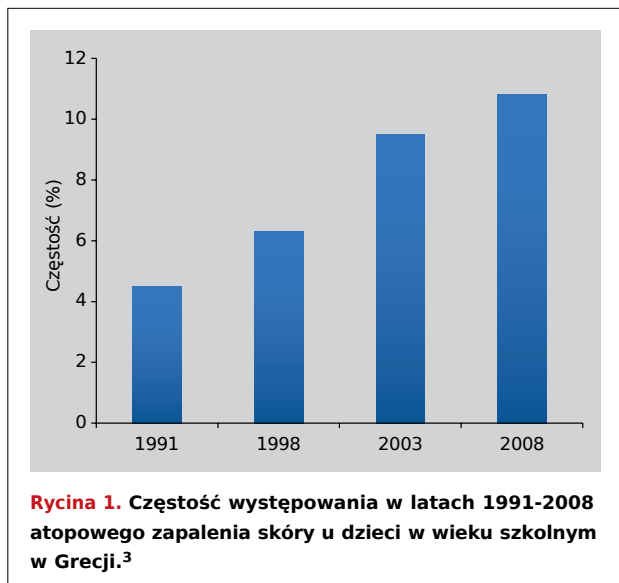
Dermatologia po  
Dyplomie 2013;4(4):49-68

## Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to choroba skóry charakteryzująca się stanem zapalnym, świadem oraz przewlekłymi lub nawracającymi zmianami wypryskowymi. W Stanach Zjednoczonych dotyczy 17% dzieci, stanowiąc jedną z najczęstszych chorób skóry wieku dziecięcego.<sup>1</sup> Na całym świecie obserwuje się wzrost zachorowań; jednak w krajach, w których choroba występowała wcześniej, obecnie często częstość zachorowań jest stała.<sup>1,2</sup> Wyniki badań przeprowadzonych w Grecji w grupie dzieci w wieku szkolnym (ryc. 1) ilustrują większe rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w ciągu kilku ostatnich dziesięcioleci.<sup>3</sup> Nierzadko choroba rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, przy czym częstość występowania zmian skórnych ocenia się na 45% do 6 miesiąca życia, 60% do 1 r.ż. i 85% do 5 r.ż.<sup>4</sup> Szacuje się, że atopowe zapalenie skóry dotyczy 2-10% dorosłych. Mimo że jest chorobą przewlekłą w około 60% przypadków objawy kliniczne ustępują, nim chory osiągnie dorosłość.

U chorych na atopowe zapalenie skóry nierzadko występują również inne objawy atopii. Ponadto, w ciągu pierwszych dwóch lat życia często obserwuje się alergię pokarmową, które ustępują w okresie przedszkolnym.<sup>5</sup> U tych dzieci zwykle stwierdza się alergiczny nieżyt nosa oraz astmę, które mogą utrzymywać się u starszych dzieci.<sup>6</sup> Progresję atopowego zapalenia skóry do innych postaci atopii określa się mianem marszu atopowego, a atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa oraz astma oskrzelowa tworzą triadę atopową. W jednym z badań u 87% dzieci z atopowym zapaleniem skóry obserwowano poprawę do 7 r.ż., jednak u 43 i 45% chorych rozwinęły się odpowiednio astma oskrzelowa oraz alergiczny nieżyt nosa.<sup>7</sup> W innym badaniu stwierdzano alergiczny nieżyt nosa oraz świsty u 32 i 24% badanych dzieci z atopowym zapaleniem skóry między 3 a 5 r.ż. – najczęstszymi alergenami były roztocza i pyłki traw.<sup>8</sup>

Uważa się, że przyczyną przejścia atopowego zapalenia skóry i alergii pokarmowej w alergiczne choroby dróg oddechowych jest atopia, czyli skłonność do roz-



woju nadwrażliwości (nadmiernej produkcji przeciwciał IgE) na alergeny. Istnieją pewne wątpliwości dotyczące terminów „dermatitis” (po polsku zapalenie skóry – przyp. tłum.) i „eczema” („wyprysk”), które są używane zamiennie, często w związku z atopowym zapaleniem skóry. Uważa się, że termin „eczema” jest pojęciem szerszym i służy do opisu zmian skórnych występujących w atopowym zapaleniu skóry, alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry i kontaktowym zapaleniu skóry z podrażnienia, jak również w łojotokowym zapaleniu skóry.<sup>9</sup> Zamieszanie związane jest zamiennym stosowaniem w piśmiennictwie medycznym terminów „atopowe zapalenie skóry”, „wyprysk atopowy” (atopic eczema) i „egzema”. W praktyce klinicznej dokładne rozróżnianie stanu wypryskowego i zmian w przebiegu AZS może pomóc rozwiązać wątpliwości chorych. W Stanach Zjednoczonych pojęcia „atopowy” lub „atopia” służą do opisu klinicznego fenotypu związanego z atopowym zapaleniem skóry. Chociaż terminy „atopia” i „atopowe zapalenie skóry” są stosowane zamiennie, Flohr i wsp. wykazali w pracy przeglądowej, że nawet u do 2/3 chorych na AZS nie stwierdza się atopii (determinowanej nadwrażliwością IgE).<sup>10</sup> Te wyniki dowodzą, że określenie „atopowe zapalenie skóry” nie jest precyzyjne.<sup>10</sup>

Pierwszym krokiem do ustalenia poprawnego rozpoznania jest rozróżnienie atopowego zapalenia skóry od innych postaci wyprysku. Do rozpoznania AZS konieczne jest stwierdzenie co najmniej trzech dużych

i trzech małych objawów. Wśród dużych objawów wymienia się przewlekłe lub nawrotowe zapalenie skóry w wywiadzie, osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy, świąd oraz typową morfologię i lokalizację zmian.<sup>11</sup> U niemowląt i małych dzieci w przebiegu przewlekłego AZS stwierdza się obecność grudek, lichenifikacji oraz wydrapań, podczas gdy w ostrym AZS występują intensywne swędzące wykwity o charakterze grudek, pęcherzyków i zmian rumieniowych oraz wysięk surowiczy.<sup>12</sup> W tych grupach wiekowych zmiany typowo lokalizują się na twarzy, szyi oraz powierzchniach wyprostnych kończyn, podczas gdy u starszych dzieci i dorosłych wysypka i lichenifikacja dotyczą powierzchni zgięciowych. Przykładami mniejszych objawów pomocnych w rozpoznaniu choroby są wczesny początek zmian, atopia, suchość skóry, nietolerancja pokarmów, zwiększone stężenie IgE oraz błądź twarzy.<sup>11</sup>

Wśród powikłań AZS wymienia się wtórne nadkażenia bakteryjne oraz infekcje wirusowe, zaburzenia dotyczące narządu wzroku, bliznowacenie, wyprysk opryszczkowy, zmiany zabarwienia skóry oraz zaburzenia snu.<sup>13</sup> Problemy ze snem występujące u niemowląt chorych na AZS wiążą się z zaburzeniami zachowania utrzymującymi się w dzieciństwie<sup>14</sup> i mogą przyczyniać się opóźnienia wzrostu u dzieci z tej grupy.<sup>13,15</sup>

Poniższe opracowanie jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego atopowego zapalenia skóry i emolientów. Dane pochodzą z bazy PubMed i obejmują publikacje z okresu od 1 stycznia 1970 do 30 marca 2012 r. Autorzy użyli następujących fraz: „atopowe zapalenie skóry”, „wyprysk atopowy”, „atopia”, „niemowlę”, „ceramidy”, „dziecko”, „dzieci”, „koloidalne płatki owsiane”, „korneocyt”, „wyprysk”, „emolient”, „filagryna”, „teoria higieniczna”, „dziecko do 1 r.ż.”, „kalikreina”, „lotion”, „noworodek”, „płatki owsiane”, „pH powierzchni skóry”, „warstwa rogowa”. Wykorzystano przede wszystkim dane pochodzące z randomizowanych badań kontrolowanych, brano jednak pod uwagę również badania prowadzone w małych grupach, jeśli dotyczyły niemowląt i dzieci. Ponadto uwzględniono także wyniki małych badań klinicznych i badań *in vitro* poświęconych zjawiskom biologicznym leżącym u podstaw etiologii AZS.

## Czynniki ryzyka atopowego zapalenia skóry

Podstawową rolę w rozwoju i ciężkości atopowego zapalenia skóry odgrywają czynniki genetyczne, jak rów-

niez występowanie atopii u rodziców. Wyniki badań genetycznych wskazują na ponad 40 genów związanych z rozwojem choroby.<sup>16</sup> Szczególnym zainteresowaniem cieszą się grupy genów zlokalizowanych na chromosomie 1q21, które są zaangażowane w regulację równowagi naskórka. Zasadniczą rolę w powstawaniu naturalnego czynnika nawilżającego (natural moisturizing factor, NMF), jak również w dojrzewaniu keratocytów i tworzeniu funkcjonalnej bariery naskórkowej odgrywa filagryna, będąca białkiem kodowanym przez gen *FLG*.<sup>17</sup> Mutacje filagryny są istotnie związane z wczesnym rozwojem i ciężkością AZS.<sup>19,20</sup> Ponadto, mutacje *FLG*, jako najbardziej powszechnego genu związanego z ryzykiem rozwoju AZS, odgrywają również rolę w innych chorobach atopowych, w tym w rozwoju astmy i alergicznego nieżytu nosa.<sup>17,21</sup> Wśród innych zaburzeń genetycznych związanych z AZS wymienia się polimorfizm inhibitora proteazy serynowej LEKTI (lymphoepithelial Kazal – type 5 serine protease inhibitor), którego funkcja kodowana jest w genie *SPINK5*, oraz proteazy serynowej KLK (kalikreinaowa peptydaza warstwy rogowej).<sup>22</sup> Obie substancje zaangażowane są w regulację struktury i funkcji warstwy rogowej (stratum corneum, SC).<sup>22</sup> W warstwie rogowej produkt kodowany przez *SPINK5*, odgrywający rolę w końcowym różnicowaniu keratynocytów i powstawaniu naskórka, cechuje się wspólną lokalizacją z proteazami KLK, gdzie hamuje KLK5 i KLK7.<sup>23</sup> Wyniki badań przeprowadzone w populacji japońskiej<sup>24,25</sup> i u osób rasy kaukaskiej<sup>25</sup> wskazują, że mutacje *SPINK5* są związane z atopowym zapaleniem skóry. Dowiedziono również związku między polimorfizmem nabycia funkcji (tzw. gain of function) KLK7 a rozwojem AZS.<sup>27</sup> Konieczne jest prowadzenie dalszych badań dotyczących tego zagadnienia i jego związku z genetycznymi wariantami choroby.

Na ekspresję i ciężkość AZS wpływają również czynniki środowiskowe. Z chorobą są związane alergeny powietrzno pochodne (w tym pyłki, sierść zwierząt, roztocza kurzu domowego), alergeny pokarmowe, twarda woda oraz mydła i detergeny.<sup>18,28</sup> Wyniki jednego z badań wskazują, że dzieci chore na atopowe zapalenie skóry były wrażliwsze na alergeny niż dzieci zdrowe.<sup>29</sup> Ponadto, ciężkość AZS była bezpośrednio związana ze stopniem wrażliwości, zwłaszcza na roztocza kurzu domowego i naskórek kota.

Mimo że częstość występowania alergii pokarmowej u dzieci wynosi 6-8%, to u chorych na atopowe zapalenie skóry wartość ta waha się między 33 a 63%.<sup>30</sup> Dane z piśmiennictwa wskazują, że do 3 r.ż. u 61% dzieci z atopowym zapaleniem skóry wystąpi uczulenie

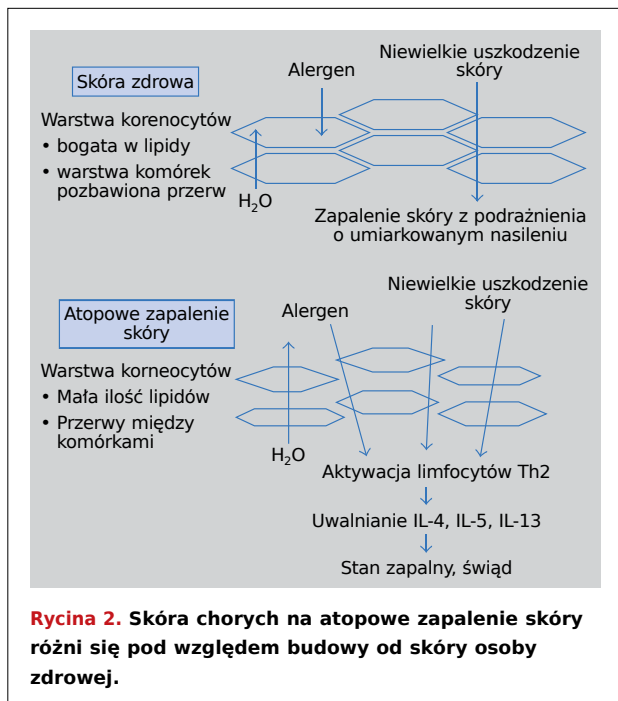
na pokarmy (mleko krowie, jaja, ryby, pszenicę i soję), a u 92% tej grupy rozwinie się alergii powietrzno pochodna.<sup>7</sup>

Częstość występowania alergii pokarmowej zmienia się w zależności od ciężkości atopowego zapalenia skóry i wieku chorego; u młodszych dzieci choroba występuje częściej niż u starszych, które mogą wyrastać z uczulenia na pokarmy. Jej występowanie wskazuje jednak na utrzymywanie się objawów AZS w dzieciństwie. Unikanie pokarmów uczulających przyczynia się do poprawy stanu klinicznego, podczas gdy ekspozycja zaostroża przebieg choroby.

Wśród czynników drażniących, które przez bezpośredni kontakt mogą nasilać objawy AZS, wymienia się szorstkie materiały, jak wełna, oraz substancje powodujące znaczną suchość skóry, jak detergeny, mydła, drażniące środki myjące, środki ściągające oraz alkohol. Ponadto, działanie drażniące wykazują również substancje zapachowe i ekstrakty.<sup>6</sup> Wyniki badań wskazują na związek między twardością wody a występowaniem AZS.<sup>31,32</sup> Sugeruje się, że twarda woda może nasilać chorobę, mimo że nie wykazano związku przyczynowego.<sup>33</sup> Uważa się, że dzieje się tak na skutek obecności substancji drażniących lub znacznych ilości detergentów, które są stosowane w celu uzyskania piany.<sup>18</sup>

W innych badaniach zwrócono uwagę na znaczenie związku między skłonnościami genetycznymi a ekspozycją na czynniki środowiskowe (alergeny powietrzno pochodne) w rozwoju AZS. W jednym badaniu wskaźnik ryzyka rozwoju atopowego zapalenia skóry u małych dzieci, u których występował wariant mutacji utraty funkcji genu filagryny, wynosił 2,26, a w przypadku dodatkowej ekspozycji na sierść kota 11,11.<sup>34</sup> Nie zawsze mutacja genu filagryny wystarcza do zachorowania: 40% dzieci, u których ona występuje, nie zachoruje na atopowe zapalenie skóry, a u 50% dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry mutacja nie występuje.<sup>20</sup> Podsumowując, przytoczone wyniki wskazują, że rozwój AZS jest słabo poznanym, złożonym procesem, w który zaangażowane są czynniki wewnętrzne i zewnętrzne.

Z kolei teoria higieniczna zakłada, że w ciągu ostatnich kilku dekad rozwój AZS i innych chorób atopowych związany jest z poprawą higieny, co prowadzi do zmniejszenia ekspozycji małych dzieci na czynniki chorobotwórcze, endotoksyny, mikroorganizmy niepatogenne oraz inne drobnoustroje.<sup>35</sup> Uważa się, że taka ekspozycja jest niezbędna do rozwoju układu odpornościowego niemowląt i małych dzieci. Brak wczesnej stymulacji powoduje nadmierną reakcję układu odporno-



ściowego na nieszkodliwe czynniki, takie jak naskórek zwierząt lub pyłki. Wyniki badań wskazujące, że rozwój chorób atopowych jest związany z wyższym poziomem higieny w domu<sup>36</sup> oraz że jest odwrotnie proporcjonalny do częstych i ostrych zakażeń układu oddechowego u małych dzieci,<sup>37,38</sup> obecności starszego rodzeństwa i uczęszczania do przedszkola<sup>38,39</sup> stanowią poparcie dla tej hipotezy. Ten związek pozostaje jednak kontrowersyjny.<sup>40</sup> U chorych na atopowe zapalenie skóry alergen może wywołać odpowiedź IgE zależną, jak również odpowiedź opóźnioną pośredniczoną przez limfocyty T.<sup>30</sup> Zależności między rozwojem układu odpornościowego, czynnikami środowiskowymi i czynnikami genetycznymi ciągle ewoluują i wymagają dalszych badań mających na celu ustalenie mechanizmu odpowiedzialnego za rozwój i początek chorób atopowych.

### Fizjologia skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo w przebiegu atopowego zapalenia skóry

Funkcja ochronna naskórka zależy przede wszystkim od warstwy rogowej jako najbardziej zewnętrznej części skóry. Warstwa rogowa ma wiele funkcji; odpo-

wiada za regulację przepuszczalności i utrzymywanie wilgotności, chroni przed działaniem promieniowania ultrafioletowego i wpływem mikroorganizmów, odbiera bodźce mechaniczne i czuciowe.<sup>41</sup> Jest zbudowana z korneocytów otoczonych ciągłą warstwą lipidów. Lipidy międzykomórkowe stanowią mieszkankę ceramidów, cholesterolu oraz wolnych kwasów tłuszczowych tworzących ciasno upakowane struktury lamelarne.<sup>18,42</sup> Ilość lipidów międzykomórkowych oraz ich układ wpływają na funkcjonowanie warstwy rogowej. Korneocyty składają się z ciasno upakowanych wiązek keratynowych otoczonych kopertą z krzyżowo połączonych białek. Ceramidy są związane kowalencyjnie z zewnętrzną warstwą koperty korneocytów, tworząc wodoodporną barierę. Uwodnienie korneocytów jest zachowane dzięki produkcji NMF,<sup>18</sup> składającego się z wysoce higroskopijnych cząsteczek o małej masie.<sup>43,44</sup> Pierwotnym źródłem NMF jest rozkład filagryny na aminokwasy, z których jest zbudowana i utworzenie pochodnych z dwóch aminokwasów: z glutaminy kwasu karboksypirolidonowego i z histydyny kwasu urokanowego.<sup>44,45</sup> Co najmniej 20% NMF stanowią mocznik i mleczan, dwa składniki produkowane poza korneocytami.<sup>46</sup> Utrzymanie wysoko zorganizowanych blaszek lipidowych i dostatecznego uwodnienia oraz ściśle połączonych korneocytów ma zasadnicze znaczenie w zapewnianiu integralności warstwy rogowej.

Zaburzenia funkcji ochronnej naskórka występujące w AZS mają złożoną naturę i objawiają się dysfunkcją warstwy rogowej zarówno pod względem przepuszczalności, jak i ochrony przed drobnoustrojami. Wykazano większą przesnaskórkową utratę wody (trans-epidermal water loss, TEWL) w przypadku AZS nawet przy braku zmian skórnych niż w skórze zdrowej,<sup>47,48</sup> co wskazuje na zaburzenia dotyczące przepuszczalności warstwy rogowej, gdy zmiany skórne nie występują. U chorych na AZS zjawisko to jest bardziej nasilone niezależnie od obecności mutacji genu kodującego filagrynę, ale obecność mutacji współistnieje z większą utratą wody.<sup>49</sup> Wiąże się to z charakterystyczną suchością i szorstkością skóry chorych na AZS. Nie jest zaskoczeniem większa TEWL u chorych z mutacją genu filagryny w porównaniu z chorymi bez mutacji,<sup>49</sup> ponieważ to białko odgrywa rolę w produkcji NMF. Mutacja utraty funkcji prowadzi więc do zmniejszenia uwodnienia korneocytów w obrębie warstwy rogowej.<sup>49,50</sup> Również inne szlaki odgrywają rolę w utrzymaniu przepuszczalności warstwy rogowej.

Wykazano, że skład lipidowy warstwy rogowej naskórka u chorych na AZS jest zmieniony, zwłaszcza

w obrębie zmian skórnych. Dowiedziono zmniejszonej ilości ceramidów,<sup>51-54</sup> zmienionego stężenia swoistych rodzajów ceramidów<sup>54-56</sup> oraz innej organizacji i ułożenia lipidów w porównaniu ze skórą osób niechorujących na AZS.<sup>56,57</sup> Te odmienności wiążą się ze zwieszoną TEWL u chorych.<sup>58</sup> Obecność mikroszczelin, łuski oraz świądu prowadzi do intensywnego drapania, co w konsekwencji zaburza funkcję ochronną naskórka i pozwala na przenikanie czynników drażniących i alergenów.<sup>59</sup> Innym czynnikiem wpływającym na zaburzenia przepuszczalności warstwy rogowej naskórka chorych na AZS jest to, że ich korneocyty są mniejsze niż u osób zdrowych,<sup>60</sup> co w konsekwencji skraca czas penetracji przez tę warstwę. Uszkodzenie bariery ochronnej umożliwia przedostanie się alergenów i drobnoustrojów, ich interakcje z komórkami prezentującymi antygen oraz nieprawidłowymi komórkami odpornościowymi, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego i świądu (ryc. 2). Co ciekawe, w badaniach wykorzystujących techniki fluorescencyjne wykazano, że u osób zdrowych pyłki przenikają barierę naskórkową zarówno przez mieszki włosowe, jak i warstwę rogową.<sup>61</sup> Można przypuszczać, że zjawisko to zachodzi łatwiej u chorych na atopowe zapalenie skóry.

Warstwa rogowa, poza funkcjonowaniem jako bariera transportowa, chroni również przed drobnoustrojami. W przebiegu atopowego zapalenia skóry także ta funkcja jest zaburzona, co prowadzi do częstszego występowania zakażeń skóry.<sup>62</sup> Czynnikiem wpływającym na ochronę przeciw drobnoustrojom są pH powierzchni skóry, obecność komensali oraz endogenna produkcja białek przeciwdrobnoustrojowych (antimicrobial peptides, AMPs). Odczyn powierzchni skóry staje się w ciągu kilku pierwszych tygodni życia kwaśny, a w ciągu kilku pierwszych lat życia będzie zbliżony do stwierdzonego u dorosłych.<sup>18</sup> U chorych na atopowe zapalenie skóry jej odczyn będzie wyższy niż u osób zdrowych, zwłaszcza w czasie zaostrzenia choroby.<sup>64</sup> Często wraz ze wzrostem pH powierzchni skóry obserwuje się zmianę składu mikrobiomu skóry.<sup>65</sup> W przypadku skóry zdrowej wykazuje on dużą zmienność; bakterie będące komensalami pomagają zahamować wzrost bakterii patogennych (np.: zahamować kolonizację *Staphylococcus aureus*).<sup>66</sup> U chorych na AZS ta różnica jest mniejsza, a w przypadku aktywnych zmian skórnych obserwuje się niewielką różnorodność bakterii. U osób zdrowych *S. aureus* stanowi <5% mikrobiomu skóry,<sup>65</sup> podczas gdy u chorych na AZS jest mikroorganizmem dominującym,<sup>67</sup> wpływającym na nasilenie choroby.<sup>68</sup> Dowiedziono, że w czasie zaostrzeń wzra-

sta liczba bakterii z typu *Firmicutes* (zwłaszcza *S. aureus* i *Staphylococcus epidermidis*), przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości bakterii z rodzaju *Acinetobacter* (*Corynebacteria*, *Propionibacteria*).<sup>69</sup> Interesujący jest fakt, że leczenie przywraca różnorodność flory bakteryjnej i poprawia stan klinicznych chorych na AZS.<sup>69</sup> Mimo że w przeszłości uważano, że w przebiegu AZS dochodzi do zmniejszenia produkcji AMPs,<sup>70</sup> obecnie wiadomo, że zarówno produkcja, jak i ekspresja AMPs pozostają na takim samym poziomie jak u ludzi zdrowych.<sup>71</sup> Normalna produkcja białek przeciwdrobnoustrojowych u chorych na AZS może być jednak niewystarczająca w zapobieganiu nasilonej kolonizacji bakteryjnej na powierzchni skóry.

Poza modulacją mikrobiomu skóry i podwyższonym pH, które są przyczyną opóźnienia naprawy bariery naskórkowej,<sup>72</sup> również aktywacja proteaz serynowych prowadzi do degradacji korneodesmosomów i zaburzeń funkcji warstwy rogowej.<sup>73</sup> W proces złuszczenia zaangażowanych jest wiele proteaz serynowych, w tym KLK5, KLK7 i KLK14, które znajdują się w ziarnistościach keratynocytów i w warstwie rogowej.<sup>18</sup> W przypadku obojętnego lub nieco zasadowego pH skóry nieaktywne prekursorzy wspomnianych enzymów ulegają rozszczepieniu do aktywnych białek, które z kolei aktywują inne składniki kaskady, prowadząc do złuszczenia. Wśród innych proteaz zaangażowanych w degenerację korneodesmosomów aktywnych w bardziej kwaśnym środowisku wymienia się: proteazy cysteinowe (katepsyna L2, enzym warstwy rogowej przypominający katepsynę L) oraz proteazę asparaginową (katepsyna D).<sup>18</sup> Utrzymanie gradientu pH skóry jest niezbędne do regulacji proteazy i aktywności inhibitora proteazy, a w konsekwencji do utrzymania prawidłowego złuszczenia.

Większość proteaz KLK, zwłaszcza KLK7, wykazuje zwiększoną ekspresję u chorych na atopowe zapalenie skóry.<sup>74</sup> Inne proteazy wpływające na dysfunkcję bariery skórnej są związane ze stanem zapalnym i ich poziom wzrasta w przypadku zaostrzenia choroby. Wykazano, że aktywność chymazy komórek tucznych (kinaza serynowa) jest podobny u zdrowych i chorych na atopowe zapalenie skóry, pozostaje jednak znacząco wyższy w zmianach skórnych w przebiegu AZS.<sup>75</sup> U chorych, zarówno w skórze zmienionej, jak i niezmięnionej, obserwuje się nadmierną ekspresję chymazy, która ma upośledzać prawidłowe funkcjonowanie bariery ochronnej.<sup>75</sup> Te nieprawidłowości prowadzą do wystąpienia zaburzeń bariery naskórkowej oraz zmieniają skład flory skóry, co powoduje że u chorych na



AZS częściej dochodzi do rozwoju zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych.

Istnieją istotne różnice dotyczące skóry niemowląt, starszych dzieci i dorosłych.<sup>76</sup> Warstwa rogowa i naskórek u niemowląt (6-24 miesiąc życia) są odpowiednio 30 i 20% cieńsze niż u dorosłych.<sup>77</sup> W porównaniu z dorosłymi ich keratocyty i keartynocyty są mniejsze. Nawodnienie warstwy rogowej, które jest bardziej zmienne u niemowląt, jest zasadniczo mniejsze w pierwszych miesiącach życia, tak więc u dorosłych jest zdecydowanie większe.<sup>76</sup> U dużej liczby chorych rozwój bariery ochronnej skóry w ciągu pierwszych lat życia może być związany z występowaniem AZS u niemowląt i ustępowaniem objawów choroby wraz z wiekiem.

## Możliwości leczenia miejscowego objawów klinicznych

Celem leczenia atopowego zapalenia skóry jest naprawa bariery ochronnej, ochrona barierowa oraz wpływ na stan zapalny lub składowe immunomodulujące choroby.

### BARIERA OCHRONNA I JEJ NAPRAWA

Pierwszymi substancjami stosowanymi do ochrony skóry chorych na AZS były owies koloidalny i produkty na bazie wazeliny. Zgodnie z wytycznymi Food and Drug Administration (FDA) owies koloidalny cechujący się właściwościami ochronnymi i wygładzającymi zaleca się w przypadku świądu i podrażnienia występujących w przebiegu wyprysku.<sup>78</sup> Owies koloidalny jest składnikiem pudrów do kąpieli, środków myjących i nawilżających i zawiera wiele składników o korzystnym dla skóry działaniu (tab. 1). Nie tylko tworzy na jej powierzchni powłokę ochronną, ale również pomaga w utrzymaniu właściwości warstwy rogowej, polegających na wiązaniu wody i utrzymaniu nawilżenia. Ponadto może działać jako bufor utrzymujący pH skóry.

**Tabela 1. Składniki i właściwości owsa koloidalnego<sup>81</sup>**

Składniki	Właściwości
Białka	Pomagają utrzymać barierę skórną
Polisacharydy i lipidy	Wzbogacają barierę skórną
Witamina E	Przeciwutleniacz
Saponiny	Działanie oczyszczające
Enzymy	Przeciwutleniacze

Stosowanie owsa koloidalnego jako preparatu miejscowego łagodzącego świąd i podrażnienie występujące w przebiegu różnych dermatoz z obecnością suchości skóry ma długą tradycję i pozostaje bezpieczne. Dane z piśmiennictwa wskazują, że zastosowanie u niemowląt i małych dzieci chorych dwa razy dziennie kremu i środka do kąpieli zawierających owies koloidalny już w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia znacząco łagodzi świąd skóry, jej suchość, szorstkość i nasilenie zmian.<sup>79</sup> Podobne efekty uzyskano u dorosłych, którzy również potwierdzili poprawę w zakresie objawów klinicznych i nasilenia wyprysku.<sup>80</sup> W obu badaniach wykazano, że po 4 tygodniach stosowania preparatów zawierających owies koloidalny doszło do poprawy stanu skóry, co wiązało się z podwyższeniem jakości życia chorych (quality of life, QoL) mierzonej standardowymi narzędziami.

FDA uznała ponad 20 substancji za wykazujące działanie ochronne, w tym dimetikon (1-30%), olej mineralny (50-100% lub 30-35% kiedy jest stosowany w połączeniu z owsem koloidalnym), wazelina (20-100%), dwuwęglan sodu, masło kakaowe (50-100%), gliceryna (20-45%) i lanolina (12,5-50,0%).<sup>78</sup> Istotna różnica między tymi substancjami polega na tym, że tylko owies koloidalny zastosowany w odpowiednich ilościach ma właściwości związane z ochroną skóry i łagodzeniem mniejszych podrażnień i świądu występujących w przebiegu wyprysku.<sup>78</sup>

Emolienty to środki nawilżające, które czynią skórę miękką i sprężystą. Mogą zawierać różne składniki, w tym substancje higroskopijne, humektanty i lipidy, które pomagają utrzymać wodę i poprawiają funkcjonowanie bariery skórnej. Humektanty (tj. mleczan, mocznik i gliceryna) to cząsteczki mające zdolność przyciągania wody, co przyczynia się do jej utrzymania w skórze. Nemoto-Hasebe i wsp.<sup>49</sup> zaproponowali teorię, że małe uwodnienie warstwy rogowej w atopowym zapaleniu skóry związanym z filagryną może wynikać z niedoboru produktów jej rozpadu (czyli NMF) wiążących wodę. Uwzględniając to założenie, dodanie humektantów do preparatów stosowanych miejscowo może pomóc wyrównać małe nawilżenia warstwy rogowej w AZS związanym z filagryną. Ponadto, dodanie lipidów do emolientów może uzupełnić zmniejszoną ich zawartość w warstwie rogowej chorych na atopowe zapalenie skóry. Elementem bariery ochronnej są ceramidy, podstawowe lipidy uzyskiwane ze sfingolipidów.<sup>82</sup> Wyniki jednego z badań wskazują, że ich stężenie u chorych na AZS pozostaje zmniejszone.<sup>52</sup>

Emolienty mogą mieć postać mleczka, kremów, maści lub środków do kąpieli i większości są dostępne jako kosmetyki lub preparaty bez recepty (over the counter, OTC). Terapię z użyciem emolientów dzieli się na stosowanie kosmetyków nawilżających, kremów ochronnych dostępnych OTC lub kosmetyków nawilżających, jak również dostępnych na receptę kremów regenerujących barierę skórną (barrier repair creams, BRC). Mimo że nie wszystkie emolienty są zalecane specjalnie do skóry atopowej, tego rodzaju postępowanie stanowi terapię pierwszego rzutu w wielu wyciecznych poświęconych leczeniu atopowego zapalenia skóry.<sup>28,83,84</sup> Wykazano, że stosowanie emolientów poprawia objawy kliniczne AZS i jest dobrze tolerowane przez małe dzieci w wieku 6 m.ż.<sup>85</sup> Regulacje dotyczące kosmetyków są mniej restrykcyjne niż dotyczące leków lub produktów medycznych; nie wymaga się badań ani akceptacji przed wprowadzeniem na rynek, a producenci nie muszą ich testować pod względem skuteczności.<sup>86</sup> Mimo to wiele z nich jest skutecznych w leczeniu AZS.

Wśród produktów dostępnych bez recepty i na receptę mających działanie barierowe zalecanych do leczenia atopowego zapalenia skóry należy wymienić: Atopiclair, Eleton, EpiCeram, MimyX, PruMyx i Neosalus Foam (w Polsce wymienione produkty nie są dostępne – przyp. tłum.).

Kremy regenerujące barierę skórną zawierają mieszaninę składników, które mają pomóc w złagodzeniu objawów stanu zapalnego oraz świądu związanych z AZS i innymi postaciami zapalenia skóry, jak również w naprawie bariery naskórkowej. Na przykład EpiCream zawiera w stosunku 3:1:1 ceramidy, cholesterol oraz wolne kwasy tłuszczowe, pomaga w leczeniu i łagodzeniu pieczenia i świądu występujących w przebiegu różnych chorób skóry, w tym w AZS. W badaniu przeprowadzonym w grupie dzieci od 6 m.ż. do 18 r.ż., przez 28 dni stosowano EpiCream i 0,05% propionian flutikazonu, co przyniosło istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia atopowego zapalenia skóry.<sup>87</sup>

W jednym z badań oceniano wpływ emolientu i dwóch maści barierowych na zdolność zapobiegania przeskórnej absorpcji warstwy rogowej.<sup>88</sup> Na skórę zdrowych ochotników aplikowano wazelinę, wosk pszczeli oraz emulsję (olej w wodzie) zawierającą woski i surfaktanty, a następnie na powierzchnię skóry nakładano hydrofilowy barwnik. Wykazano, że najsilniejszym działaniem ochronnym, uniemożliwiającym penetrację cechowały się parafina i wosk pszczeli, a w przypadku komercyjnie dostępnej emulsji takiego działania nie

stwierdzono. Autorzy badania sugerują, że maści barierowe lub kremy mogą być pomocne w ochronie przeciwko czynnikom o małej sile działania, jednak nie dają całkowitej ochrony przed silną penetracją. Te dane podkreślają znaczenie składników maści i kremów ochronnych oraz wagę odpowiedniego doboru składników emolientów.

Chociaż wiele emolientów dobrze działa na barierę ochronną skóry, część z nich zawiera składniki, takie jak surfaktant laurylosiarczan sodu (SLS), które mogą ją uszkadzać.<sup>89-92</sup> Aqueous Cream BP, emolient na bazie parafiny, zarejestrowany w brytyjskiej farmakopei zawiera co najmniej 1% SLS. Jest to skuteczny surfaktant anionowy, który pomaga w emulsyfikacji olejów do kremów, ale może również działać drażniąco i pobudzać odpowiedź immunologiczną skóry.<sup>93,94</sup> Tsang i Guy wykazali, że u zdrowych ochotników Aqueous Cream BP powoduje istotny statystycznie wzrost przelnaskórkowej utraty wody (z zastosowania taśmy adhezyjnej i bez jej użycia) i zmniejsza grubość warstwy rogowej w obrębie wewnętrznej powierzchni obu przedramion.<sup>89</sup> Z kolei Mohammed i wsp. dowiedli, że codzienna aplikacja Aqueous Cream BP przez 28 dni na wewnętrzną powierzchnię obu przedramion prowadzi do zmniejszenia wielkości i postępu dojrzewania korneocytów i nasila TEWL.<sup>90</sup> Zwiększa się również aktywność proteaz, a zmniejsza całkowita ilość białka usunięta z użyciem taśmy adhezyjnej.<sup>90</sup> Danby i wsp.<sup>92</sup> badali rezultat stosowania Aqueous Cream BP dwa razy dziennie na wewnętrzną powierzchnię przedramion przez 13 dorosłych ochotników, którzy chorowali w przeszłości na AZS.<sup>92</sup> Wykazali istotnie statystyczny wzrost TEWL oraz zmniejszenie integralności warstwy rogowej.<sup>92</sup> Cork i Danby dowiedli, że niekorzystny wpływ Aqueous Cream BP na barierę skórną wynika z obecności SLS (1% wagowo), który prowadzi do uszkodzenia bariery skórnej w kilku mechanizmach, w tym przez wywołanie obrzęku korneocytów, denaturację keratyny oraz zwiększenie pH na powierzchni skóry.<sup>91</sup> Mimo swojego działania Aqueous Cream BP jest powszechnie przepisywany chorym z wypryskiem w celu złagodzenia suchości skóry.<sup>91</sup>

#### LECZENIE PRZECIWZAPALNE I IMMUNOMODULUJĄCE

Stosowanie emolientów może być pomocne w utrzymaniu bariery funkcjonalnej skóry i kontroli objawów AZS, jednak same emolienty nie są wystarczające, zwłaszcza w terapii ciężkich postaci choroby. W przypadku umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapa-



lenia skóry skuteczne są leki o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym, które stosuje się do czasu poprawy stanu skóry (tj. ustąpienia zmian skórnych, ognisk suchości lub też zmniejszenia liczby obszarów skłonnych do zaostrzeń). Podstawową grupę leków przeciwzapalnych, dostępnych bez recepty, jak również z przepisu lekarza, stanowią glikokortykosteroidy stosowane miejscowo. Miejscowe glikokortykosteroidy wykazują działanie przeciwzapalne.<sup>84</sup> Badania poświęcone tej grupie leków dotyczyły wpływu ich siły działania na zmniejszenie objawów klinicznych u dzieci chorych na AZS.<sup>84</sup> Są to leki pierwszego rzutu stosowane w przypadku ciężkich zaostrzeń umiarkowanego do ciężkiego AZS.<sup>95</sup> Ich stosowanie może prowadzić w ciągu kilku dni do poprawy lub ustąpienia nasilonych zmian.

W przeglądzie poświęconym bezpieczeństwu stosowania miejscowych glikokortykosteroidów u dzieci wykazano, że najczęstsze (>10%) objawy niepożądane wynikające z ich stosowania to miejscowe podrażnienie, odbarwienie/depigmentacja skóry oraz zaniki skóry.<sup>96</sup> W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych i działań ogólnych zaleca się stosowanie u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry preparatów o małej sile działania.<sup>28,84</sup> Obawy dotyczące glikokortykosteroidów miejscowych związane są z możliwością wystąpienia objawów ogólnych, opóźnienia wzrostu, rozstępów, teleangiektazji, odbarwień, objawów okulistycznych oraz zaników skóry, zwłaszcza w okolicach wrażliwych, takich jak twarz lub szyja.<sup>83,97</sup> Dane z piśmiennictwa wskazują, że mimo ryzyka przy prawidłowym stosowaniu i dawkowaniu leków miejscowych zmiany fizjologiczne i objawy ogólne występowały rzadko.<sup>98</sup>

W przypadku chorych powyżej 2 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego postępowaniem drugiego rzutu jest stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneury, takich jak takrolimus i pimekrolimus.<sup>84</sup> Inhibitory kalcyneury osiągają efekt immunomodulujący przez hamowanie kalcyneury, która w konsekwencji hamuje aktywację limfocytów T i ekspresję cytokin. Uważa się, że to działanie jest bardziej selektywne niż w przypadku miejscowych glikokortykosteroidów.<sup>41</sup> Dane z piśmiennictwa wskazują, że stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneury wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów, co spowodowało umieszczenie ostrzeżenia na ich opakowaniu.<sup>99</sup> Mimo braku związku przyczynowego są one traktowane jako terapia drugiej linii i nie zaleca się ich stosowania u dzieci poniżej 2 r.ż.<sup>13,84</sup>

## Utrzymanie bariery skórnej

Strategie lecznicze w atopowym zapaleniu skóry skupiają się na utrzymaniu bariery skórnej i takie postępowanie zalecane jest przez towarzystwa medyczne na całym świecie.<sup>12,28,83,84,101,102</sup> Skuteczne może być stosowanie łagodnych emolientów o odpowiedniej formule przy jednoczesnym braku wpływu na funkcjonowanie bariery skórnej. Same emolienty mogą jednak nie kontrolować wyprysku ani innych objawów, zwłaszcza w ciężkich postaciach. Mimo to zalecanie leków miejscowych (np. miejscowych glikokortykosteroidów) często jest uważane za gorsze rozwiązanie, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci. Biorąc pod uwagę problemy związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów miejscowych,<sup>103</sup> podstawowym postępowaniem w przypadku małych dzieci jest częste i stałe stosowanie emolientów i unikanie czynników drażniących. Ponieważ odpowiednia pielęgnacja stanowi podstawową strategię terapeutyczną, konieczna jest dalsza dyskusja dotycząca optymalnego postępowania w tym zakresie.

### ŁAGODNE ŚRODKI MYJĄCE

Kąpiel daje możliwość oczyszczenia skóry, usunięcia łuski, jak również poprawy uwodnienia skóry i zwiększenia penetracji miejscowych leków. Może również powodować suchość i dalsze zaburzenia funkcjonowania bariery skórnej. Zaleca się kilkuminutowe kąpiele w letniej wodzie z użyciem środków nawilżających z następczym osuszeniem skóry i aplikacją emolientu.<sup>97</sup> Ponadto 20-minutowa kąpiel w letniej wodzie z następczym użyciem okluzyjnego emolientu może również złagodzić objawy.<sup>12</sup> W wytycznych sugeruje się, że zastosowanie sody lub owsa koloidalnego w czasie kąpieli może działać przeciwświądowo.<sup>12</sup>

Mydła są zwykle zasadowe i mogą drażnić skórę chorych na atopowe zapalenie skóry, niezależnie od obecności zmian w przebiegu choroby. W jednym z badań wykazano, że mycie zmniejsza grubość warstwy rogowej i lipidów międzykomórkowej w skórze, co sugeruje dalsze zaburzenia funkcjonowania bariery naskórkowej.<sup>104</sup> Z kolei w badaniu przeprowadzonym w grupie chorych na AZS i osób zdrowych poświęconym penetracji SLS, substancji będącej powszechnym składnikiem mydeł, szamponów i płynów do kąpieli, uzyskane wyniki oceniano *in vivo*, mierząc TEWL i stosując taśmę adhezyjną.<sup>48</sup> Wykazano, że u chorych na AZS dochodzi do znacznej penetracji SLS do warstwy rogowej skóry niezmienionej w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, przy czym grubość tej warstwy były taka sama w obu badanych grupach.



Ponadto, u zdrowych osób penetracja związana była z grubością warstwy rogowej, podczas gdy u chorych na atopowe zapalenie skóry nie wykazano takiego związku. Stwierdzono, że przepuszczalność skóry jest dwukrotnie większa u chorych niż u zdrowych, podobnie jak u chorych w aktywnej fazie choroby. Te wyniki wskazują, że u chorych na AZS w obrębie skóry zdrowej występują zaburzenia bariery naskórkowej, co przyczynia się do przenikania substancji chemicznych i możliwości uszkodzenia. Ma to szczególne znaczenie u niemowląt i małych dzieci, których bariera skórna i układ immunologiczny nie są w pełni dojrzałe.

Chorem na AZS zaleca się środki myjące niezawierające mydła, które pozwalają na utrzymanie optymalnego pH powierzchni skóry.<sup>28,102</sup> W rekomendacjach zaleca się stosowanie łagodnych detergentów syntetycznych (tzw. syndetów) o pH 5,5-6,0 chroniących kwaśną powłokę skóry.<sup>28</sup> W trwającym 28 dni badaniu przeprowadzonym w grupie dzieci (< 15 r.ż.) z łagodnym AZS dowiedziono, że stosowanie syndetów zamiast tradycyjnych mydeł zmniejszyło nasilenie zmian skórnych, poprawiło stan i uwodnienie skóry.<sup>105</sup> W innym badaniu oceniano skuteczność kąpieli i nawilżania.<sup>106</sup> Wykazano, że samo nawilżanie bez kąpieli zapewnia lepsze nawilżenie skóry, podczas gdy kąpiel przyczynia się do jego obniżenia, a nawilżenie po kąpieli przynosi umiarkowany efekt. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że stosowanie środków nawilżających lub emolientów powinno być częste, niezależne od kąpieli.

Nierzadko sama woda zawiera różne substancje o działaniu drażniącym, co dotyczy zwłaszcza wody twardej. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być konieczność stosowania większej ilości mydła lub detergentów do uzyskania piany lub obecność wapnia reagującego z mydłem, co powoduje wytworzenie związków drażniących, umożliwiających penetrację alergenów i kolonizację bakteryjną.<sup>33</sup> Zależność między twardością wody a początkiem atopowego zapalenia skóry nie jest jednak w pełni poznana. W kilku badaniach oceniano związek między twardością wody a występowaniem AZS w ciągu życia, jednak nie udało się tego ustalić.<sup>31,32,107</sup> W badaniu, w którym przypisywano działanie twardej wodzie, dwie grupy dzieci były pielęgnowane w taki sam sposób, ale jedna grupa otrzymała domowe urządzenie do zmiękczenia wody. Nie wykazano różnic w zakresie objawów AZS niezależnie od stosowania urządzenia.<sup>33</sup>

Kąpiele w samej wodzie mogą przyczynić się do nasilenia objawów w przebiegu AZS. Wykazano to

w badaniu przeprowadzonym w grupie dorosłych stosujących do mycia tylko wodę.<sup>108</sup> Nawet w przypadku zdrowych dzieci nie zaleca się kąpieli tylko w wodzie, ponieważ powoduje ona suchość skóry.<sup>109</sup> Zaleca się, aby dzieci chore na AZS były kaptane regularnie w celu zapewnienia odpowiedniego oczyszczenia skóry i zapobiegania zakażeniom bakteryjnym. Należy jednak używać płynnych środków nawilżających niezawierających mydła, które nie zmieniają pH powierzchni skóry i nie powodują podrażnienia lub uczucia klucia.<sup>109</sup>

#### TERAPIA Z ZASTOSOWANIEM EMOLIENTÓW

Rekomendacje zalecają regularne i obfite stosowanie przez chorych na atopowe zapalenie skóry emolientów oraz środków chroniących skórę w celu zapobiegania zaostrzeniom i utrzymania prawidłowej bariery naskórkowej; ich stosowanie może nawet ograniczyć konieczność użycia glikokortykosteroidów.<sup>28,83,84</sup> Emolienty i środki ochronne pomagają zmiękczyć powierzchnię skóry, złagodzić świąd związany z nasiloną suchością.<sup>12</sup> Ponadto emolienty wytwarzają dodatkową warstwę ochronną, która pomaga kerocytom utrzymać odpowiednie uwodnienie i hamuje wnikanie czynników drażniących.<sup>84</sup> Wyniki wielu badań wskazują na korzyści wynikające z ich stosowania u chorych na AZS w różnych grupach wiekowych (tab. 2).<sup>79,80,85,87,110-124</sup>

Emolienty różnią się składem, co powoduje że jeden produkt może bardziej niż inne odpowiadać choremu. Wykazano, że wiele z nich poprawia funkcję ochronną skóry, a w licznych badaniach oceniano potencjalne korzyści wynikające z obecności dodatkowych składników cechujących się różnymi mechanizmami działania.<sup>126-128</sup> Ważne, aby zwrócić uwagę, że kremy, jak również środki do mycia będące emolientami nie powinny zawierać żadnych potencjalnych alergenów lub substancji drażniących.<sup>12,91</sup>

Zarówno dostępne na receptę kremy regenerujące barierę skórą, jak i emolienty/środki ochronne sprzedawane OTC mogą zmniejszyć objawy suchości skóry w przebiegu AZS, przez jej ochronę i zmniejszenie podrażnienia i świądu. Emolienty zawierające humektanty, odżywki do skóry i ceramidy mają za zadanie nawilżyć zagrożoną, suchą barierę skórą. Chociaż często zakłada się, że substancje przepisywane przez lekarza są skuteczniejsze niż emolienty lub produkty dostępne OTC, to wyniki badań porównawczych są inne.

Opublikowano wyniki badań porównujących bezpieczeństwo i skuteczność emolientów OTC i dostępnych na receptę. W równoważnym badaniu dokonano po-

**Tabela 2. Podsumowanie badań poświęconych stosowaniu emolientów u noworodków, niemowląt, dzieci i dorosłych chorych na AZS**

Badana populacja	Leczenie	Czas trwania badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Noworodki</b>				
Noworodki (n=22) obciążone dużym ryzykiem rozwoju AZS <sup>124</sup>	Barierowy krem na bazie wazeliny (Cetaphil)	Co najmniej raz dziennie przez 2 lata	Grupa obserwowana: u 15% doszło do rozwoju AZS. Grupa, w której planowano leczenie: u 23% doszło do rozwoju AZS	Nie stwierdzono występowania objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
<b>Niemowlęta</b>				
Niemowlęta z umiarkowanym do ciężkiego AZS, wiek <12 miesięcy (n=173) <sup>120</sup>	Emolient zawierający ekstrakt owsa (Exomega)	Dwa razy dziennie przez 6 tygodni	Znaczne ograniczenie miejscowych glikokortykosteroidów o dużej sile działania, poprawa wskaźnika SCORAD i QoL	Dobra/bardzo dobra tolerancja u 94% badanych, oceniana na koniec badania. Dwa poważne objawy niepożądane.
<b>Dzieci</b>				
Dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, wiek 2 miesiące – 6 lat (n=25) <sup>79</sup>	Okluzyjny krem zawierający owies koloidalny oraz glicerynowy środek myjący zawierający owies (AVEENO)	Krem: dwa razy dziennie przez 4 tygodnie. Środek myjący: wszystkie kąpiele	Znacząca poprawa wartości IGA, zmniejszenie suchości, szorstkości i świądu w 2 i 4 tygodniu. Istotna poprawa QoL w 4 tygodniu	Dobra tolerancja. Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, wiek 3 miesiące – 16 lat (n=65) <sup>125</sup>	Emulsja barierowa zawierająca przede wszystkim ceramidy (EpiCream)	Dwa razy dziennie przez 3 tygodnie	Poprawa IGA, wzrost satysfakcji chorego i jego QoL	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dzieci z AZS, wiek 6 miesięcy – 12 r.ż. (n=76) <sup>85</sup>	Mleczko nawilżające (Exomega) vs kontrola	Dwa razy dziennie przez 2 miesiące	Znaczne zmniejszenie suchości, świądu i poprawa QoL	W 97% wskaźnik tolerancji na poziomie satysfakcjonującego lub doskonałego
Dzieci z łagodnym do umiarkowanego AZS, wiek 6 miesięcy – 12 r.ż. (n=142) <sup>114</sup>	Krem zawierający kwas glicyretynowy (Atopiclair) vs podłoże	Trzy razy dziennie przez 43 dni	Znaczna poprawa IGA, zmniejszenie stosowania leków (miejscowych glikokortykosteroidów)	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, wiek 6 miesięcy – 18 r.ż. (n=121) <sup>87</sup>	Emulsja barierowa zawierająca ceramidy (EpiCream) vs flutikazon w kremie (Cutivate)	Dwa razy dziennie przez 28 dni	Znacząca poprawa wskaźnika SCORAD. Porównywalna skuteczność w obu grupach.	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dzieci z opornym na leczenie i nawrotowym AZS, wiek 1,5-12,0 r.ż. (n=24) <sup>116</sup>	Emolient barierowy zawierający ceramidy (TriCeram), który zastąpił wcześniejszy środek nawilżający. Kontynuacja miejscowego takrolimusu lub glikokortykosteroidu.	Dwa razy dziennie przez 12 tygodni, następnie raz dziennie przez 9 tygodni	Znacząca poprawa wskaźnika SCORAD u 92% chorych do 3 tygodnia, 100% do 21 tygodnia, zmniejszenie TEWL; poprawa nawodnienia i integralności SC.	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem

**Tabela 2. cd**

<b>Badana populacja</b>	<b>Leczenie</b>	<b>Czas trwania badania</b>	<b>Skuteczność</b>	<b>Bezpieczeństwo</b>
Dzieci z łagodnym do umiarkowanego AZS, wiek 2-17 r.ż. (n=39) <sup>122</sup>	Krem zawierający kwas glicyretynowy (Atopiclair) vs krem barierowy zawierający ceramidy (EpiCream) vs maść oparta na wazelinie (Aquaphor Healing Ointment)	Trzy razy dziennie przez 3 tygodnie	Poprawa we wszystkich badanych grupach, bez istotnych różnic między nimi. Maść zawierająca wazelinę wykazała najlepsze działanie.	Dobra tolerancja; nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
<b>Dorośli</b>				
Dzieci i dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS, wiek 2-70 r.ż. <sup>123</sup> (badanie 1, n=66; badanie 2 n=127)	Preparat nawilżający Cetaphil Restoraderm	Badanie 1: dwa razy dziennie przez 4 tygodnie; badanie 2: dwa razy dziennie przez 4 tygodnie jako terapia uzupełniająca kurację miejscowym glikokortykosteroidem	Badanie 1: wyraźne zmniejszenie świądu, zwiększenie uwodnienia i poprawa QoL. Badanie 2: tylko vs glikokortykosteroid: znaczące zwiększenie uwodnienia, obniżenie EASI i szybszy efekt działania	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dzieci i dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS, wiek 12-60 r.ż. (n=25) <sup>80</sup>	Okluzyjny krem zawierający owies i środek do mycia ciała zawierający glicerynę i owies (AVEENO)	Krem: dwa razy dziennie przez 8 tygodni; środek myjący: raz dziennie	Znacząca poprawa w zakresie: EASI i IGA w 2, 4 i 8 tygodniu; poprawa QoL w 4 i 8 tygodniu	Dobra tolerancja; nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS, wiek >16 r.ż. (n=30) <sup>111</sup>	Krem zawierający kwas glicyretynowy (Atopiclair) vs podłoże	Trzy razy dziennie przez 3 tygodnie	Znaczne zmniejszenie świądu i wartości EASI	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS, wiek 2-70 r.ż. (n=2456) <sup>119</sup>	Środek barierowy zawierający PEA (MimyX)	Dwa razy dziennie przez 4-6 tygodni	Znaczące zmniejszenie objawów w porównaniu początkiem leczenia, ograniczenie stosowania miejscowych glikokortykosteroidów	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dorośli z AZS (n=197) <sup>121</sup>	20% gliceryna vs baza kremowa vs krem z 4% mocznikiem i 4% chlorkiem sodu	Raz dziennie przez 30 dni	Porównywalne zmniejszenie suchości	Umiarkowane do ciężkiego uczucie kłucia skóry w grupie stosującej glicerynę u 10%, a w grupie stosującej krem z 4% mocznikiem i 4% chlorkiem sodu u 24%
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS (n=24) <sup>115</sup>	Emolient zawierający 20% gliceryny vs placebo	Dwa razy dziennie przez 4 tygodnie	Poprawa uwodnienia SC, przywrócenie naskórkowej bariery ochronnej (TEWL)	Nie podano



Tabela 2. cd

Badana populacja	Leczenie	Czas trwania badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Dorośli z alergicznym kontakto- wym zapaleniem skóry, z kontakto- wym zapaleniem skóry z podrażnienia (n=580) <sup>112</sup>	Ceramid 3 plus opatentowane nanocząsteczki z glikokortykosteroidem lub bez niego	Raz lub dwa razy dziennie do ustąpienia zmian (8 tygodni)	Znaczne zmniejszenie objawów we wszystkich leczonych grupach. W grupie otrzymującej leczenie skojarzone znaczne zmniejszenie świądu, rumienia, pęknięć i ogólna poprawa	Nie podano
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS (n=100) <sup>113</sup>	Środek nawilżający zawierający 5% mocznika vs płyn zawierający 10% mocznika dwa razy dziennie	Dwa razy dziennie przez 42 dni	Zbliżona redukcja wartości SCORAD w porównaniu z punktem początkowym; brak różnic między produktami	Dobra tolerancja obu produktów; 5 przypadków objawów niepożądanych związanych najprawdopodobniej z leczeniem; 3 pacjentów wykluczonych z badania ze względu na objawy niepożądane
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS (n=60) <sup>117</sup>	Środek nawilżający zawierający olej mineralny i parafinę (Albolene) vs krem barierowy MimyX (plus 0,1% triamcynolon w kremie w przypadku umiarkowanego AZS)	Dwa razy dziennie przez 4 tygodnie	Brak różnic w zakresie klinicznej skuteczności w badanych grupach	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS (n=20) <sup>118</sup>	Emolient w postaci pianki zawierającej kwas hialuronowy (Hylatopic) vs krem barierowy zawierający ceramidy (EpiCream)	Dwa razy dziennie przez 4 tygodnie	Znaczne zmniejszenie objawów w 2 i 4 tygodniu stosowania pianki i w 4 tygodniu stosowania kremu. Chorzy woleli piankę	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Dorośli z łagodnym do umiarkowanego AZS (n=218) <sup>110</sup>	Krem zawierający kwas glicyretynowy (Atopiclair) vs podłoże	Dwa razy dziennie przez 3 tygodnie	Znaczna poprawa w zakresie EASI i IGA, ograniczenie ilości stosowanych leków	Nie stwierdzono występowania poważnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem

AZS – atopowe zapalenie skóry; SCORAD – wskaźnik nasilenia atopowego zapalenia skóry; QoL – jakość życia; IGA – całkowita ocena dokonywana przez badacza; TEWL – przeznaskórkowa utrata wody; SC – warstwa rogowa; EASI – wskaźnik nasilenia i lokalizacji wyprysku; PEA – fenyloetyloamina.

równania skuteczności środka zawierającego olej mineralny, wazelinę, parafinę i cerezyn (Albolene) i środka regenerującego barierę skórną złożonego z gliceryny, palmityloetanolamidem, glikolu pentyłowego, oliwy z oliwek oraz oleju roślinnego (MimyX) u dorosłych z łagodnym do umiarkowanego AZS.<sup>117</sup> Ponadto chorzy z umiarkowanym AZS stosowali również 0,1%

triamcynolon w kremie. Wszystkich leków używano dwa razy dziennie przez 4 tygodnie. Stan chorego na AZS (rumień, złuszczenie, lichenifikacja, wydrapania, świąd, klucie/pieczenie oraz ogólna ciężkość choroby) oceniono w chwili rozpoczęcia badania oraz w 1, 2 i 4 tygodniu. Wykazano, że oba leki przyniosły zbliżoną poprawę stanu klinicznego po takim samym czasie sto-

sowania, co dowodzi równości tych metod. Obie opcje terapeutyczne były dobrze tolerowane przez chorych, nie zgłoszono działań niepożądanych. Autorzy badania zwrócili uwagę na znaczne różnice kosztów ocenianych terapii.

W innym badaniu porównywano skuteczność i koszty stosowania w monoterapii kremu ochronnego zawierającego kwas glicyretynowy (BRC-Gly, Atopiclair), kremu zawierającego przede wszystkim ceramidy (BRC-Cer, EpisCeram) oraz środka nawilżającego zawierającego wazelinę i dostępnego OTC (OTC-Pet) u dzieci w wieku 2-17 lat chorych na AZS o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia.<sup>122</sup> Leki stosowano trzy razy dziennie przez 3 tygodnie, a oceny dokonano w chwili rozpoczęcia terapii, jak również w 7 i 21 dniu. W tym celu zastosowano 5-punktową skalę nasilenia zmian Investigators Global Assessment oraz oszacowano powierzchnię zajętej skóry (>1%). We wszystkich badanych grupach obserwowano poprawę w wyniku stosowanego leczenia. Jedynie w przypadku środka dostępnego OTC zawierającego wazelinę pod koniec badania odnotowano istotną poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów. Mimo że w tej grupie poprawa wyrażona w procentach oceniana w 7 i 21 dniu była większa niż w innych grupach, różnice nie były istotne statystycznie. Koszty środków ochronnych dostępnych OTC i emolientów były zdecydowanie niższe niż koszt leków dostępnych na receptę. W badaniu porównawczym wykazano, że stosowanie środków ochronnych było prawie 50 razy tańsze od dostępnych na receptę kremów regenerujących skórę.<sup>122</sup>

#### ZASTOSOWANIE EMOLIENTÓW I ZMNIEJSZENIE UŻYCIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Ponieważ stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, w tym nadmiernego owłosienia, teleangiektazji, atrofii skóry i rozstępów,<sup>129</sup> długotrwała terapia nie jest zalecana.<sup>83</sup> W celu ograniczenia ryzyka działań niepożądanych oraz skutków ogólnoustrojowych u niemowląt i małych dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry wskazane jest stosowanie preparatów o odpowiedniej sile działania (małej lub umiarkowanej, w zależności od nasilenia i lokalizacji zmian), przez krótki czas, na ograniczone powierzchnie skóry.<sup>84</sup> U małych dzieci chorych na AZS zaleca się jednak stosowanie emolientów w monoterapii na miejsca, z których zmiany skórne ustąpiły, a w ich obrębie stwierdza się nasiloną suchość.<sup>84</sup>

Wyniki wielu badań wskazują, że jednoczesne stosowanie emolientów w połączeniu z miejscowymi gliko-

kortykosteroidami nasila działanie leków. W trwającym 3 tygodnie badaniu przeprowadzonym w grupie dzieci z łagodnym do umiarkowanego AZS wykazano, że stosowanie raz dziennie 2,5% hydrokortyzonu w kremie w połączeniu z emolientem (typu woda w oleju) jest tak samo skuteczne jak stosowanie tego leku dwa razy dziennie.<sup>130</sup> W obu grupach w ciągu 7 dni doszło do wyraźnego zmniejszenia zmian i objawów skórnych. Wyniki te wskazują, że emolienty pozwalają ograniczyć ekspozycję na glikokortykosteroidy, zapewniając taką samą skuteczność kliniczną.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w grupie niemowląt (<12 miesiąca życia) chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano działanie emolientów zawierających ekstrakt owsa w połączeniu z glikokortykosteroidami o średniej lub dużej sile działania.<sup>120</sup> W 6-tygodniowym badaniu zastosowanie emolientu pozwoliło na 42% zmniejszenie ilości użytego glikokortykosteroidu o dużej sile działania ( $p < 0,05$ ). Natomiast zmniejszenie użycia glikokortykosteroidu o 7,5% o średniej sile działania było nieistotne statystycznie. W innym badaniu przeprowadzonym w grupie dzieci (4-48 miesiąc życia) chorych na AZS o umiarkowanym nasileniu oceniano skuteczność emolientu typu olej w wodzie w porównaniu z 0,05% dezonidem.<sup>131</sup> Wykazano, że aplikacja glikokortykosteroidu co drugi dzień jako uzupełnienie stosowania emolientu dwa razy dziennie jest tak samo skuteczna jak monoterapia glikokortykosteroidem stosowanym raz bądź dwa razy dziennie.

#### KONTROLOWANIE OBJAWÓW KLINICZNYCH ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY PRZEZ UTRZYMANIE BARIERY SKÓRNEJ

Utrzymanie optymalnego uwodnienia skóry i branie pod uwagę aspektów związanych z nieprawidłową funkcją bariery ochronnej w przebiegu AZS może zmniejszyć częstość nasilonej suchości i podrażnienia. Podstawowe postępowanie prowadzące do osiągnięcia tego celu polega na rutynowym stosowaniu środków ochronnych i emolientów, unikanie znanych czynników drażniących, rozpoznawanie i unikanie swoistych czynników drażniących, jak również zapewnienie optymalnej pielęgnacji skóry.<sup>28</sup> Połączenie tych sposobów może stanowić optymalne rozwiązanie dla niektórych chorych.

W konsensusach zaleca się stosowanie środków ochronnych/emolientów co najmniej dwa razy dziennie, niezależnie od objawów aktywnej choroby; emolienty powinny być również stosowane po kąpieli lub



prysznicu.<sup>132</sup> Zaleca się również, aby aplikować je częściej na obszary bardziej podrażnione lub wysuszone lub też używać środków o silniejszych właściwościach nawilżających.<sup>128</sup> Różne wytyczne zgodnie wskazują, że niezależnie od tego, jaki stosuje się emolient, należy to robić regularnie. Prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem, od którego zależy wybór danego środka, stanowią preferencje chorego, ponieważ nie będzie używał emolientu, którego nie lubi. Aby zapobiec występowaniu suchości skóry i rozwojowi podrażnienia<sup>28,84</sup> zaleca się regularne stosowanie emolientów w ilości 500-600 g na tydzień w przypadku dorosłych i 250 g na tydzień u dzieci.<sup>128</sup> W jednych z wytycznych zaleca się, że ilość użytego emolientu względem ilości użytego glikokortykosteroidu powinna wynosić 10:1.<sup>133</sup> Środki ochronne, jak również emolienty powinny być stosowane na całą powierzchnię skóry, a nie tylko na miejsca chorobowo zmienione.<sup>84</sup>

Mimo że podstawowym celem aplikacji emolientów jest utrzymanie odpowiedniego uwodnienia skóry i prawidłowej bariery ochronnej, opisano również inne korzyści wynikające z ich stosowania. W pilotażowym badaniu przeprowadzonym w grupie 22 noworodków obciążonych rodzinnym ryzykiem wystąpienia AZS<sup>124</sup> zalecano stosowanie co najmniej raz dziennie zawierającego wazelinę emolientu typu olej w wodzie oraz ograniczenie użycia mydła. Do 24 miesiąca choroba wystąpiła jedynie u 15% dzieci, przy czym średni wiek chorych w którym pojawiły się zmiany wynosił 11 miesięcy. W przeciwieństwie do przytoczonych wyników w innym badaniu dowiedziono, że ryzyko wystąpienia AZS do 2 r.ż. u dzieci z grupy dużego ryzyka wynosi 30-50%.<sup>134</sup> Wyniki tego pilotażowego badania sugerują potrzebę dalszych badań.

Biorąc pod uwagę, że samo stosowanie emolientów nie zapobiega nasileniu zmian, oceniano również inne metody postępowania mające na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa zaostrzenia choroby. Jedną z metod jest używanie emolientów razem z małymi ilościami miejscowych glikokortykosteroidów. W jednym z badań chorzy (12-65 r.ż.) stosowali codziennie emolienty wraz z miejscowym propionianem flutykazonu (0,05% krem lub maść) lub z placebo, aplikowanymi dwa razy w tygodniu jedynie na miejsca, w których możliwe było wystąpienie zaostrzenia.<sup>135</sup> Czas, w którym doszło do nawrotu, wynosił 16 tygodni w grupie leczonej i 6 tygodni w grupie kontrolnej. W porównaniu z grupą kontrolną ryzyko nawrotu było 5,8 razy niższe u chorych stosujących krem i 1,9 razy mniejsze w grupie stosujących maść w porównaniu z grupą kontrolną.

## Podsumowanie

Atopowe zapalenie skóry jest często występującą zapalną chorobą skóry charakteryzującą się obecnością intensywnego świądu i stanu zapalnego. Objawy mogą wystąpić we wczesnym dzieciństwie, jednak w okresie niemowlęcym możliwa jest poprawa. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia z AZS, a podstawę postępowania mającą na celu utrzymanie nawilżenia i bariery ochronnej stanowi pielęgnacja skóry (np. stosowanie łagodnych niezawierających mydła środków myjących z następczą aplikacją dwa razy dziennie emolientu lub dostępnego bez recepty środka ochronnego). Mimo że chorzy mogą chcieć przerwać stosowanie emolientów po ustąpieniu zmian skórnych, takie postępowanie jest przeciwskazane. W celu utrzymania bariery ochronnej u chorych na AZS o łagodnym nasileniu zaleca się ciągle, częste i obfite używanie emolientów, nawet przy braku zmian skórnych. Celem długotrwałej terapii jest zapobieganie potencjalnym zaostrzeniom choroby przez unikanie czynników nasilających i stosowanie zaleceń dotyczących mycia i nawilżania skóry. W przypadku zaostrzenia choroby o nasileniu umiarkowanym do dużego, jeśli silne emolienty nie przynoszą zadowalającego efektu, zaleca się stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny. Biorąc pod uwagę możliwość działań niepożądanych, podejmowane są wysiłki, aby zminimalizować stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów. Jeśli taka terapia jest konieczna, należy pamiętać o zjawisku nasilania działania glikokortykosteroidów.

W ostatnich dziesięcioleciach opieka nad chorym na atopowe zapalenie skóry znacznie się rozwinęła. Zrozumienie roli bariery skórnej w rozwoju AZS przyczyniło się do powstania wielu nowych produktów. Stosowanie zarówno przepisywanych przez lekarza, jak i dostępnych bez recepty kremów regenerujących oraz emolientów i leków przeciwzapalnych daje różne możliwości prowadzenia terapii. Uważa się, że wyjaśnienie innych mechanizmów zaangażowanych w zaburzenia funkcji barierowej skóry pozwoli wskazać nowe cele terapeutyczne i ustalić najlepszą drogę postępowania i leczenia. Nie wydaje się, aby zaprzestano traktowania emolientów jako podstawowych środków terapeutycznych, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci. Korzyści wynikające z poprawy bariery ochronnej i uwodnienia, w połączeniu ze zwiększeniem siły działania glikokortykosteroidów, powoduje że emolienty są bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną zwłaszcza dla niemowląt i małych dzieci, których bariera ochronna jeszcze się rozwija.



## Konflikt interesów

M. Catherine Mack Correa i Judith Nebus są zatrudnione w firmie JOHNSON & JOHNSON Consumer Companies, Inc. Dział, w którym pracują, wytwarza produkty dla konsumentów, w tym mleczka i emolienty (JOHNSON'S Baby Lotion, JOHNSON'S Baby Oil, JOHNSON'S NATURAL Baby Lotion, JOHNSON'S Baby Cream, JOHNSON'S Vanilla Oatmeal Baby Lotion i inne produkty). Inne działy firmy JOHNSON & JOHNSON Consumer Companies, Inc., w tym marki AVEENO i NEOSPORIN, produkują substancje stosowane w leczeniu wyprysku, w tym: AVEENO Eczema Therapy Moisturizing Cream, AVEENO Baby Eczema Therapy Moisturizing Cream, AVEENO Baby Eczema Therapy Soothing Bath Treatment i NEOSPORIN ESSENTIALS Eczema Care. Wsparcie redakcyjne tego przeglądu zostało sfinansowane przez firmę JOHNSON & JOHNSON Consumer Companies, Inc.

## Podziękowania

Autorki dziękują dr Lynne Isabell za wsparcie redakcyjne w trakcie przygotowania tego artykułu.

Copyright © 2012 M. Catherine Mack Correa and J. Nebus. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Piśmiennictwo

1. J. M. Spergel. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 30, no. 3, pp. 269–280, 2010.
2. M. I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*, vol. 368, no. 9537, pp. 733–743, 2006.
3. M. B. Anthracopoulos, S. Fouzas, A. Pandiora, E. Panagiotopoulou, E. Liolios, K. N. Priftis. Prevalence trends of rhinoconjunctivitis, eczema, and atopic asthma in Greek schoolchildren: four surveys during 1991–2008. *Allergy and Asthma Proceedings*, vol. 32, no. 6, pp. e56–e62, 2011.
4. T. Bieber. Atopic dermatitis. *Annals of Dermatology*, vol. 22, no. 2, pp. 125–137, 2010.
5. A. H. Liu. The allergic march of childhood. *MedSci Update*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2006.
6. R. S. C. Barnetson, M. Rogers. Childhood atopic eczema. *British Medical Journal*, vol. 324, no. 7350, pp. 1376–1379, 2002.
7. D. Gustafsson, O. Sjöberg, T. Foucard. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years age. *Allergy*, vol. 55, no. 3, pp. 240–245, 2000.
8. D. G. Peroni, G. L. Piacentini, A. Bodini, E. Rigotti, R. Pigozzi, A. L. Boner. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children. *British Journal of Dermatology*, vol. 158, no. 3, pp. 539–543, 2008.
9. S. G. O. Johansson, T. Bieber, R. Dahl et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, no. 5, pp. 832–836, 2004.
10. C. Flohr, S. G. O. Johansson, C. F. Wahlgren, H. Williams. How atopic is atopic dermatitis? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 114, no. 1, pp. 150–158, 2004.
11. C. E. Correale, C. Walker, L. Murphy, T. J. Craig. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment. *American Family Physician*, vol. 60, no. 4, pp. 1191–1198, 1209–1210, 1999.
12. D. Y. M. Leung, R. A. Nicklas, J. T. Li et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 93, supplement 2, no. 3, pp. S1–S21, 2004.
13. A. Carbone, A. Siu, R. Patel. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management. *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 44, no. 9, pp. 1448–1458, 2010.
14. J. Schmitt, C. M. Chen, C. Apfelbacher et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISAPlus. *Allergy*, vol. 66, no. 3, pp. 404–411, 2011.
15. J. A. Ellison, L. Patel, T. Kecojevic, P. J. Foster, T. J. David, P. E. Clayton. Pattern of growth and adiposity from infancy to adulthood in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, vol. 155, no. 3, pp. 532–538, 2006.
16. K. C. Barnes. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 1, pp. 16.e11–29.e11, 2010.
17. C. N. A. Palmer, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, vol. 38, no. 4, pp. 441–446, 2006.
18. M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 129, no. 8, pp. 1892–1908, 2009.
19. J. N. W. N. Barker, C. N. A. Palmer, Y. Zhao et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 127, no. 3, pp. 564–567, 2007.
20. G. M. O'Regan, A. D. Irvine. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 40, no. 7, pp. 965–972, 2010.
21. S. Weidinger, M. O'Sullivan, T. Illig et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 121, no. 5, pp. 1203.e1–1209.e1, 2008.
22. P. M. Elias, Y. Hatano, M. L. Williams. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 121, no. 6, pp. 1337–1343, 2008.
23. C. Deraison, C. Bonnart, F. Lopez et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Molecular Biology of the Cell*, vol. 18, no. 9, pp. 3607–3619, 2007.
24. A. Kato, K. Fukai, N. Oiso, N. Hosomi, T. Murakami, and M. Ishii. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *British Journal of Dermatology*, vol. 148, no. 4, pp. 665–669, 2003.
25. Y. Nishio, E. Noguchi, M. Shibasaki et al. Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. *Genes and Immunity*, vol. 4, no. 7, pp. 515–517, 2003.
26. A. J. Walley, S. Chavanas, M. F. Moffatt et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nature Genetics*, vol. 29, no. 2, pp. 175–178, 2001.
27. Y. Vasilopoulos, M. J. Cork, R. Murphy et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3' UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 123, no. 1, pp. 62–66, 2004.

28. C. A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 118, no. 1, pp. 152–169, 2006.
29. T. Schäfer, J. Heinrich, M. Wjst, H. Adam, J. Ring, H. E. Wichmann. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 104, no. 6, pp. 1280–1284, 1999.
30. J. C. Caubet, P. A. Eigenmann. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 30, no. 3, pp. 289–307, 2010.
31. N. J. McNally, H. C. Williams, D. R. Phillips et al. Atopic eczema and domestic water hardness. *The Lancet*, vol. 352, no. 9127, pp. 527–531, 1998.
32. Y. Miyake, T. Yokoyama, A. Yura, M. Iki, T. Shimizu. Ecological association of water hardness with prevalence of childhood atopic dermatitis in a Japanese urban area. *Environmental Research*, vol. 94, no. 1, pp. 33–37, 2004.
33. K. S. Thomas, T. Dean, C. O'Leary et al. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Medicine*, vol. 8, no. 2, p. e1000395, 2011.
34. H. Bisgaard, A. Simpson, C. N. A. Palmer et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Medicine*, vol. 5, no. 6, p. e131, 2008.
35. H. Okada, C. Kuhn, H. Feillet, J. F. Bach. The "hygiene hypothesis" for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 160, no. 1, pp. 1–9, 2010.
36. A. Sherriff, J. Golding. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Archives of Disease in Childhood*, vol. 87, no. 1, pp. 26–29, 2002.
37. A. Zutavern, S. von Klot, U. Gehring, S. Krauss-Etschmann, J. Heinrich. Pre-natal and post-natal exposure to respiratory infection and atopic diseases development: a historical cohort study. *Respiratory Research*, vol. 7, p. 81, 2006.
38. M. C. Matheson, E. H. Walters, J. A. Simpson et al. Relevance of the hygiene hypothesis to early versus late onset allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 39, no. 3, pp. 370–378, 2009.
39. C. Flohr, L. Yeo. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Current Problems in Dermatology*, vol. 41, pp. 1–34, 2011.
40. A. Zutavern, T. Hirsch, W. Leupold, S. Weiland, U. Keil, E. von Mutius. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 35, no. 10, pp. 1301–1308, 2005.
41. S. G. Plötz, J. Ring. What's new in atopic eczema?" Expert Opinion on Emerging Drugs, vol. 15, no. 2, pp. 249–267, 2010.
42. D. Groen, D. S. Poole, G. S. Gooris, J. A. Bouwstra. Is an orthorhombic lateral packing and a proper lamellar organization important for the skin barrier function?" *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1808, no. 6, pp. 1529–1537, 2011.
43. J. Tabachnick, J. H. LaBadie. Studies on the biochemistry of epidermis. IV. The free amino acids, ammonia, urea, and pyrrolidone carboxylic acid content of conventional and germ-free albino guinea pig epidermis. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 54, no. 1, pp. 24–31, 1970.
44. A. V. Rawlings, I. R. Scott, C. R. Harding, P. A. Bowser. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 103, no. 5, pp. 731–740, 1994.
45. V. P. Sybert, B. A. Dale, K. A. Holbrook. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 84, no. 3, pp. 191–194, 1985.
46. M. Lodén. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 4, no. 11, pp. 771–788, 2003.
47. I. Jakasa, E. S. Koster, F. Calkoen et al. Skin barrier function in healthy subjects and patients with atopic dermatitis in relation to filaggrin loss-of-function mutations. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 131, no. 2, pp. 540–542, 2011.
48. I. Jakasa, C. M. de Jongh, M. M. Verberk, J. D. Bos, S. Kežić. Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *British Journal of Dermatology*, vol. 155, no. 1, pp. 104–109, 2006.
49. I. Nemoto-Hasebe, M. Akiyama, T. Nomura, A. Sandilands, W. H. I. McLean, H. Shimizu. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 129, no. 3, pp. 682–689, 2009.
50. A. Sergeant, L. E. Campbell, P. R. Hull et al. Heterozygous null alleles in filaggrin contribute to clinical dry skin in young adults and the elderly. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 129, no. 4, pp. 1042–1045, 2009.
51. G. Imokawa, A. Abe, K. Jin, Y. Higaki, M. Kawashima, A. Hidano. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin?" *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 96, no. 4, pp. 523–526, 1991.
52. A. Di Nardo, P. Wertz, A. Giannetti, S. Seidenari. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 78, no. 1, pp. 27–30, 1998.
53. A. Yamamoto, S. Serizawa, M. Ito, Y. Sato. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, vol. 283, no. 4, pp. 219–223, 1991.
54. J. M. Jungersted, H. Scheer, M. Mempel et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*, vol. 65, no. 7, pp. 911–918, 2010.
55. O. Bleck, D. Abeck, J. Ring et al. Two ceramide subfractions detectable in Cer(AS) position by HPTLC in skin surface lipids of non-lesional skin of atopic eczema. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 113, no. 6, pp. 894–900, 1999.
56. M. Janssens, J. van Smeden, G. S. Gooris et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 131, no. 10, pp. 2136–2138, 2011.
57. G. S. K. Pilgram, D. C. J. Vissers, H. van der Meulen et al. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 117, no. 3, pp. 710–717, 2001.
58. Y. L. V. A. Werner, M. Lindberg. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 65, no. 2, pp. 102–105, 1985.
59. L. Kircik. A nonsteroidal lamellar matrix cream containing palmitoylethanolamide for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 9, no. 4, pp. 334–338, 2010.
60. N. Kashibuchi, Y. Hirai, K. O'Goshi, H. Tagami. Threedimensional analyses of individual corneocytes with atomic force microscope: morphological changes related to age, location and to the pathologic skin conditions. *Skin Research and Technology*, vol. 8, no. 4, pp. 203–211, 2002.
61. U. Jacobi, K. Engel, A. Pätzelt, M. Worm, W. Sterry, J. Lademann. Penetration of pollen proteins into the skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 20, no. 6, pp. 297–304, 2007.
62. B. S. Baker. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 144, no. 1, pp. 1–9, 2006.
63. B. Eberlein-König, T. Schäfer, J. Huss-Marp et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 80, no. 3, pp. 188–191, 2000.
64. S. Seidenari, G. Giusti. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 75, no. 6, pp. 429–433, 1995.





65. E. A. Grice, J. A. Segre. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, vol. 9, no. 4, pp. 244–253, 2011.
66. D. J. Bibel, R. Aly, C. Bayles, W. G. Strauss, H. R. Shinefield, H. I. Maibach. Competitive adherence as a mechanism of bacterial interference. *Canadian Journal of Microbiology*, vol. 29, no. 6, pp. 700–703, 1983.
67. J. J. Leyden, R. R. Marples, A. M. Kligman. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, vol. 90, no. 5, pp. 525–530, 1974.
68. T. J. Guzik, M. Bzowska, A. Kasprówic et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 35, no. 4, pp. 448–455, 2005.
69. H. H. Kong, J. Oh, C. Deming et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*, vol. 22, no. 5, pp. 850–859, 2012.
70. P. Y. Ong, T. Ohtake, C. Brandt et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 15, pp. 1151–1160, 2002.
71. B. Schitteck. The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Current Problems in Dermatology*, vol. 41, pp. 54–67, 2011.
72. T. Mauro, S. Grayson, W. N. Gao et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Archives of Dermatological Research*, vol. 290, no. 4, pp. 215–222, 1998.
73. J. P. Hachem, M. Q. Man, D. Crumrine et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 125, no. 3, pp. 510–520, 2005.
74. N. Komatsu, K. Saijoh, C. Kuk et al. Human tissue kallikrein expression in the stratum corneum and serum of atopic dermatitis patients. *Experimental Dermatology*, vol. 16, no. 6, pp. 513–519, 2007.
75. K. Badertscher, M. Brönnimann, S. Karlen, L. R. Braathen, N. Yawalkar. Mast cell chymase is increased in chronic atopic dermatitis but not in psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, vol. 296, no. 10, pp. 503–506, 2005.
76. G. N. Stamatias, J. Nikolovski, M. C. Mack, N. Kollias. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on *in vivo* studies. *International Journal of Cosmetic Science*, vol. 33, no. 1, pp. 17–24, 2011.
77. G. N. Stamatias, J. Nikolovski, M. A. Luedtke, N. Kollias, B. C. Wiegand. Infant skin microstructure assessed *in vivo* differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatric Dermatology*, vol. 27, no. 2, pp. 125–131, 2010.
78. J. Shuren. Skin protectant drug products for over-the-counter human use, final monograph. *Federal Register*, vol. 68, no. 107, pp. 33362–33381, 2003.
79. J. Nebus, W. Wallo. Evaluating the tolerance and efficacy of a colloidal oatmeal cream and cleanser in infants and children (ages 2 months–6 years) with atopic dermatitis [poster P619]. in *Proceedings of the 34th Annual Meeting of the Society of Pediatric Dermatology*, Snowbird, Utah, USA, July 2008.
80. J. Nebus, W. Wallo, G. Nystrand, J. J. Fowler. A daily oat-based skin care regimen for atopic skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 60, supplement 1, no. 3, p. AB67, 2009.
81. Colloidal oatmeal, in *The United States Pharmacopeia: The National Formulary*, pp. 469–470, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md, USA, 2000.
82. T. Morita, M. Kitagawa, M. Suzuki et al. A yeast glycolipid biosurfactant, mannosylerythritol lipid, shows potential moisturizing activity toward cultured human skin cells: the recovery effect of MEL-a on the SDS-damaged human skin cells. *Journal of Oleo Science*, vol. 58, no. 12, pp. 639–642, 2009.
83. J. M. Hanifin, K. D. Cooper, V. C. Ho et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association, 'Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines'. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 50, no. 3, pp. 391–404, 2004.
84. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. NICE clinical guideline 57, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK, 2007, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg057niceguideline.pdf>.
85. F. Giordano-Labadie, F. Cambazard, G. Guillet, P. Combemale, V. Ménégaud. Evaluation of a new moisturizer (Exomega milk) in children with atopic dermatitis. *The Journal of Dermatological Treatment*, vol. 17, no. 2, pp. 78–81, 2006.
86. P. M. Hyman, R. Carvajal. Drugs and other product choices. *Dermatologic Therapy*, vol. 22, no. 3, pp. 216–224, 2009.
87. J. L. Sugarman, L. C. Parish. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 8, no. 12, pp. 1106–1111, 2009.
88. A. Teichmann, U. Jacobi, E. Waibler, W. Sterry, J. Lademann. An *in vivo* model to evaluate the efficacy of barrier creams on the level of skin penetration of chemicals. *Contact Dermatitis*, vol. 54, no. 1, pp. 5–13, 2006.
89. M. Tsang, R. H. Guy. Effect of Aqueous Cream BP on human stratum corneum *in vivo*. *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 5, pp. 954–958, 2010.
90. D. Mohammed, P. J. Matts, J. Hadgraft, M. E. Lane. Influence of Aqueous Cream BP on corneocyte size, maturity, skin protease activity, protein content and transepidermal water loss. *British Journal of Dermatology*, vol. 164, no. 6, pp. 1304–1310, 2011.
91. M. J. Cork, S. Danby. Aqueous cream damages the skin barrier. *British Journal of Dermatology*, vol. 164, no. 6, pp. 1179–1180, 2011.
92. S. G. Danby, T. Al-Enezi, A. Sultan, J. Chittock, K. Kennedy, M. J. Cork. The effect of aqueous cream BP on the skin barrier in volunteers with a previous history of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, vol. 165, no. 2, pp. 329–334, 2011.
93. K. Lammitausta, H. I. Maibach, D. Wilson. Human cutaneous irritation: induced hyporeactivity. *Contact Dermatitis*, vol. 17, no. 4, pp. 193–198, 1987.
94. R. M. Walters, M. J. Fevola, J. J. LiBrizzi, K. Martin. Designing cleansers for the unique needs of baby skin. *Cosmetics & Toiletries*, vol. 123, no. 12, pp. 53–60, 2008.
95. H. C. Williams. Clinical practice. Atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 22, pp. 2314–2324, 2005.
96. U. R. Hengge, T. Ruzicka, R. A. Schwartz, M. J. Cork. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 54, no. 1, pp. 1–18, 2006.
97. A. C. Krakowski, L. F. Eichenfield, M. A. Dohil. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*, vol. 122, no. 4, pp. 812–824, 2008.
98. J. Callen, S. Chamlin, L. F. Eichenfield et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, vol. 156, no. 2, pp. 203–221, 2007.
99. N. Kothary. Update on malignancies and infections in children. NDA 21-302 and NDA 50-777, 2010, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM204722.pdf>.
100. A. Manthripragada. Topical calcineurin inhibitors and malignancies in pediatric patients: a literature review. 2011, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM255411.pdf>.
101. H. Saeki, M. Furue, F. Furukawa et al. Guidelines for management of atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*, vol. 36, no. 10, pp. 563–577, 2009.
102. S. V. Bershada. In the clinic. Atopic dermatitis (eczema). *Annals of Internal Medicine*, vol. 155, no. 9, pp. ITC5–16, 2011.



103. D. Pariser. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *American Journal of Therapeutics*, vol. 16, no. 3, pp. 264–273, 2009.
104. M. I. White, D. M. Jenkinson, D. H. Lloyd. The effect of washing on the thickness of the stratum corneum in normal and atopic individuals. *British Journal of Dermatology*, vol. 116, no. 4, pp. 525–530, 1987.
105. G. Solodkin, U. Chaudhari, K. Subramanyan, A.W. Johnson, X. Yan, A. Gottlieb. Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant-based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. *Cutis*, vol. 77, no. 5, pp. 317–324, 2006.
106. C. Chiang, L. F. Eichenfield. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*, vol. 26, no. 3, pp. 273–278, 2009.
107. A. Arnedo-Pena, J. Bellido-Blasco, J. Puig-Barbera et al. Domestic water hardness and prevalence of atopic eczema in Castellon (Spain) schoolchildren. *Salud Pública de México*, vol. 49, no. 4, pp. 295–301, 2007.
108. M. Uehara, K. Takada. Use of soap in the management of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, vol. 10, no. 5, pp. 419–425, 1985.
109. U. Blume-Peytavi, M. J. Cork, J. Faergemann, J. Szczapa, F. Vanaclocha, C. Gelmetti. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 23, no. 7, pp. 751–759, 2009.
110. W. Abramovits, M. Boguniewicz. A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 5, no. 3, pp. 236–244, 2006.
111. G. Belloni, S. Pinelli, S. Veraldi. A randomised, doubleblind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MAS063D (Atopiclair), in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis. *European Journal of Dermatology*, vol. 15, no. 1, pp. 31–36, 2005.
112. E. Berardesca, M. Barbareschi, S. Veraldi, N. Pimpinelli. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: A multicenter study. *Contact Dermatitis*, vol. 45, no. 5, pp. 280–285, 2001.
113. R. Bissonnette, C. Maari, N. Provost et al. A double-blind study of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, vol. 9, no. 1, pp. 16–21, 2010.
114. M. Boguniewicz, J. A. Zeichner, L. F. Eichenfield et al. MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *The Journal of Pediatrics*, vol. 152, no. 6, pp. 854–859, 2008.
115. M. Breternitz, D. Kowatzki, M. Langenauer, P. Elsner, and J. W. Fluhr. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 21, no. 1, pp. 39–45, 2008.
116. S. L. Chamlin, J. Kao, I. J. Frieden et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 47, no. 2, pp. 198–208, 2002.
117. Z. D. Draelos. An evaluation of prescription device moisturizers. *Journal of Cosmetic Dermatology*, vol. 8, no. 1, pp. 40–43, 2009.
118. Z. D. Draelos. A clinical evaluation of the comparable efficacy of hyaluronic acid-based foam and ceramide-containing emulsion cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, vol. 10, no. 3, pp. 185–188, 2011.
119. B. Eberlein, C. Eicke, H.W. Reinhardt, J. Ring. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 22, no. 1, pp. 73–82, 2008.
120. R. Grimalt, V. Mengeaud, F. Cambazard. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*, vol. 214, no. 1, pp. 61–67, 2007.
121. M. Lodén, A. C. Andersson, C. Anderson et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 82, no. 1, pp. 45–47, 2002.
122. D. W. Miller, S. B. Koch, B. A. Yentzer et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 10, no. 5, pp. 531–537, 2011.
123. E. L. Simpson, Y. Dutronc. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 10, no. 7, pp. 744–749, 2011.
124. E. L. Simpson, T. M. Berry, P. A. Brown, J.M. Hanifin. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 63, no. 4, pp. 587–593, 2010.
125. L. H. Kircik, J. Q. Del Rosso. Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, vol. 4, no. 12, pp. 25–31, 2011.
126. M. Lodén, A. C. Andersson, C. Andersson, T. Frödin, H. Öman, M. Lindberg. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Research and Technology*, vol. 7, no. 4, pp. 209–213, 2001.
127. N. Kuzmina, L. Hagströmer, L. Emtestam. Urea and sodium chloride in moisturisers for skin of the elderly—a comparative, double-blind, randomised study. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, vol. 15, no. 3, pp. 166–174, 2002.
128. S. Kownacki. The importance of emollients in treating the increasing incidence of atopic eczema. *Nursing Times*, vol. 105, no. 28, pp. 18–22, 2009.
129. M. Furue, H. Terao, W. Rikihisa et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, vol. 148, no. 1, pp. 128–133, 2003.
130. A. W. Lucky, A. D. Leach, P. Laskarzewski, H. Wenck. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatric Dermatology*, vol. 14, no. 4, pp. 321–324, 1997.
131. P. Msika, C. De Belilovsky, N. Piccardi, N. Chebassier, C. Baudouin, B. Chadoutaud. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatric Dermatology*, vol. 25, no. 6, pp. 606–612, 2008.
132. C. Ellis, T. Luger, D. Abeck et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *British Journal of Dermatology*, vol. 148, supplement 63, pp. 3–10, 2003.
133. Primary Care Dermatology Society and British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of atopic eczema. 2009. <http://www.bad.org.uk/Portals/Bad/Guidelines/Clinical%20Guidelines/PCDS-BAD%20Eczema%20reviewed%202010.pdf>.
134. C. Hoare, A. Li Wan Po, H. Williams. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment*, vol. 4, no. 37, pp. 1–191, 2000.
135. J. Berth-Jones, R. J. Damstra, S. Golsch et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *British Medical Journal*, vol. 326, no. 7403, pp. 1367–1370, 2003.

## K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.**

**Iwona Flisiak**

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry, dotyczącą naskórka i skóry właściwej, która cechuje się silnym świądem, typowym umiejscowieniem i charakterystyczną morfologią zmian. Choroba często współlistnieje z innymi schorzeniami atopowymi występującymi u chorego lub jego rodziny. W ostatnich latach zachorowalność na tę chorobę znacznie wzrosła, co jest w dużej mierze wynikiem narastającej ekspozycji na alergeny. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa. Wyniki badań z ostatnich lat podkreślają znaczenie predyspozycji genetycznych w rozwoju AZS, w szczególności mutacji w obrębie genu filagryny. Nieprawidłowa budowa tego białka powoduje zaburzenie struktury warstwy rogowej naskórka i w konsekwencji zwiększenie utraty wody przez naskórek oraz ułatwienie przenikania alergenów i substancji drażniących do skóry, co prowadzi do alergizacji i rozwoju stanu zapalnego w skórze.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa z okresu ostatnich czterdziestu lat dotyczącego atopowego zapalenia skóry Correa i Nebus w swojej pracy podjęli próbę przedstawienia najnowszych danych na temat roli emolientów w terapii atopowego zapalenia skóry, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania ich u niemowląt i małych dzieci.

Częstość występowania AZS w populacji dziecięcej wynosi 10-20%. W 60% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed ukończeniem pierwszego, a w 90% przed ukończeniem 5 r.ż. Skuteczne leczenie atopowego zapalenia skóry jest wielokierunkowe. Większość stosowanych obecnie metod terapii AZS opiera się przede wszystkim na zahamowaniu alergicznej reakcji zapalnej oraz właściwej pielęgnacji skóry preparatami nawilżającymi i natłuszczającymi.

Do stałych objawów AZS należą sucha skóra i związana z nią zwiększona przeznaskórkowa utrata wody (transepidermal water loss, TEWL). Autorzy

komentowanego artykułu słusznie zwracają uwagę na rolę emolientów w odbudowie uszkodzonej bariery naskórkowej. Uszkodzenie bariery sprzyja penetracji alergenów przez naskórek i nasila stan zapalny. Autorzy podkreślają, że systematyczne, regularne nawilżanie i natłuszczanie skóry stanowi zasadniczy element w postępowaniu z chorym na AZS, zarówno w stanie zaostrzenia zmian skórnych, jak i remisji. Pielęgnacja skóry atopowej u dziecka obejmuje odpowiednie mycie (kąpiele) oraz kilkukrotną w ciągu doby aplikację preparatów nawilżająco-natłuszczających. Emolienty występują w różnych formułach kosmetycznych, m.in. w postaci emulsji, kremu, maści, olejku, pianki, płynu do kąpieli czy żeli do mycia. Ostateczny dobór emolientu powinien zależeć od stanu klinicznego, wieku dziecka, warunków pogodowych oraz upodobań pacjenta. Preparaty zawierające więcej oleju, a więc tłuszcze, wykazują większą skuteczność, są jednak rzadziej akceptowane przez dzieci.

W komentowanym artykule autorzy podkreślają, że kąpiele wodne z dodatkiem emolientów spełniają wiele istotnych funkcji w terapii AZS, ponieważ działają nawilżająco, natłuszczająco, zmiękczająco, przeciwzapalnie, przeciwświądowo a także usuwają z powierzchni skóry łuski, strupy, substancje drażniące oraz alergeny. Trzeba jednak pamiętać, aby kąpiele z dodatkiem emolientów nie trwały dłużej niż 10-15 minut. Prawidłowa temperatura wody w kąpielu powinna być zbliżona do temperatury ciała (około 37° C), ponieważ w przeciwnym razie może dochodzić do niszczenia naturalnego płaszcza lipidowego skóry i jej podrażnienia. Nie należy stosować mydeł ze względu na nasilenie zasadowego pH skóry i uszkodzenie bariery naskórkowej, a także gąbek i ostrych myjek, gdyż mogą być siedliskiem bakterii. Można natomiast stosować, co sugerują autorzy artykułu, nowoczesne nieperfumowane syntetyczne detergenty (syndety), których odczyn pH zbliżony jest do naturalnego i które nie podrażniają oraz nie uczulają. Te preparaty wypłukują lipidy z powierzchni skóry, zaleca się więc ich oszczędne używanie.

W celu zapewnienia właściwego nawilżenia i natłuszczenia skóry u dzieci z AZS emolienty powinny być stosowane nie tylko w czasie, ale również po kąpielu, najlepiej w ciągu 3-5 minut, kiedy skóra jest jeszcze wilgotna. Wykazano, że maksymalne działanie emolientów występuje w ciągu 30 minut do



godziny po aplikacji i utrzymuje się maksymalnie 6 godzin. Z tego powodu preparaty te należy stosować co najmniej kilkakrotnie w ciągu doby. Regularne stosowanie emolientów zarówno w aktywnej fazie choroby, jak i w okresie remisji redukuje suchość skóry, zmniejsza ryzyko zaostrzeń przez usprawnienie działania uszkodzonej bariery naskórkowej i ograniczenie absorpcji czynników alergizujących i drażniących oraz powoduje zmniejszenie dolegliwości świądowych. U dzieci zaleca się regularne stosowanie emolientów w ilości 150-250 g na tydzień w przeliczeniu na całą powierzchnię skóry.

Omawiając aspekty terapeutyczne, autorzy artykułu zwracają uwagę, że u dzieci emolienty są często stosowane jako uzupełnienie miejscowego leczenia przeciwzapalnego glikokortykosteroidami lub inhibitorami kalcineuryny. Wykazano, że regularne stosowanie emolientów może przyczynić się do zmniejszenia całkowitej ilości glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo, natomiast regularne ich stosowanie w okresach remisji choroby zmniejsza ryzyko zaostrzenia AZS i tym samym zapobiega świądowi w momencie, kiedy zaprzestano stosowania glikokortykosteroidów. W AZS o małym nasileniu emolienty stosowane w monoterapii mogą być wystarczającym postępowaniem kontrolującym przebieg choroby.

Autorzy podkreślają, że emolienty są zazwyczaj dobrze tolerowane przez dzieci i rzadko powodują działania niepożądane. Najczęściej są one spowodowane dodatkami składników, tj. konserwantów (parabeny), detergentów (np. sodowy siarczan laurylu), emulgatorów, barwników, substancji zapachowych, a czasami nawet lanoliny i wazeliny, które mogą powodować nietolerancję i podrażnienie skóry w postaci rumienia, pieczenia czy zmian wypryskowych.

Zgodnie z aktualnie przyjętymi zasadami postępowania emolienty powinny być zalecane powszechnie u niemowląt i małych dzieci chorujących na AZS zarówno w trakcie zaostrzenia, jak i podczas remisji. Stosowane w ten sposób poprawiają nawilżenie skóry, przywracają spójność i ciągłość warstwy rogowej naskórka, zmniejszają świąd, hamują wnikanie alergenów do skóry, powodują zmniejszenie całkowitej ilości stosowanych miejscowo glikokortykosteroidów oraz zapobiegają zaostrzeniom choroby. Leczenie i pielęgnacja skóry u dzieci chorych na AZS wymagają indywidualnego podejścia ze strony lekarza. Bardzo ważne jest poinformowanie rodziców lub opiekunów o przewlekłym i nawrotowym charakterze choroby, koncepcji planowanej terapii oraz przedstawienie szczegółowych wskazówek dotyczących sposobu aplikacji emolientów.

## Sprawdź swoją wiedzę



TOM 4/NR 4 LIPIEC 2013

1. A.  B.  C.  D.
2. A.  B.  C.  D.
3. A.  B.  C.  D.
4. A.  B.  C.  D.  E.

5. A.  B.  C.  D.  E.
6. A.  B.  C.  D.
7. A.  B.  C.  D.
8. A.  B.  C.  D.

9. A.  B.  C.  D.

### Proszę wpisać dane albo przybić pieczętkę z adresem

Imię i nazwisko .....

Adres .....

Telefon ..... e-mail .....

Specjalizacja ..... Nr prawa wykonywania zawodu .....

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych przez Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie przy ul. 29 Listopada 10, jako administratora danych osobowych, dla celów marketingowych, w tym dla marketingu produktów i usług innych podmiotów. Przystępuję mi prawo dostępu do treści moich danych oraz ich poprawiania oraz usunięcia, a podanie danych osobowych jest dobrowolne. Podane dane nie będą udostępniane innym podmiotom.

Wyrażam zgodę na otrzymywanie od Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie przy ul. 29 Listopada 10, informacji handlowych w rozumieniu ustawy z dnia 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną, z wykorzystaniem środków komunikacji elektronicznej, w szczególności na przesyłanie informacji handlowych na podany adres poczty elektronicznej lub numer telefonu komórkowego.

Podpis .....

Odpowiedzi prosimy nadsyłać do 10 września 2013 r. (decyduje data stempla pocztowego)