



dr n. med. Aleksandra Wilkowska, doc.,
prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki

Atopowe zapalenie skóry – etiopatogeneza i leczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to genetycznie uwarunkowana dermatoza zapalna o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Jest to jedna z najczęstszych alergicznych chorób skóry. Może współistnieć z innymi chorobami IgE-zależnymi, takimi jak alergia pokarmowa, alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa lub alergiczne zapalenie spojówek^[1,2]. Wśród czynników mających wpływ na wystąpienie choroby wymienia się predyspozycję genetyczną, zaburzenia immunologiczne, defekt bariery naskórkowej oraz czynniki środowiskowe.

Atopowe zapalenie skóry najczęściej ma początek we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że 45% wszystkich przypadków rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, 60% ma początek przed ukończeniem I. roku życia i aż 85-90% – przed ukończeniem 5 roku życia. Choroba wykazuje tendencję do ustępowania przed 5 rokiem życia u 40-80% chorych i u 60-90% do 15 roku życia^[3]. Wykazano, że choroba występuje z różną częstością w różnych rejonach świata. Na częstość występowania choroby mają wpływ czynniki klimatyczne (temperatura, wilgotność, nasłonecznienie, wiatr, opady). Wykazano, że wyższa temperatura może być czynnikiem obniżającym próg świądowy i nasilającym świąd indukowany poceniem. Temperatura i wilgotność wpływają też na stężenie pyłku roślin i roztoczy kurzu domowego^[4]. Czynniki ryzyka występowania atopowego zapalenia skóry są też: środowisko miejskie, palenie tytoniu, wyższy poziom

ekonomiczny, warunki mieszkaniowe (obecność grzybów pleśniowych). W ostatnich latach wzrost zachorowań na atopowe zapalenie skóry próbowano tłumaczyć tzw. teorią higieniczną, według której ryzyko wystąpienia chorób atopowych jest mniejsze u dzieci, które są bardziej narażone na zakażenia w związku z uczęszczaniem do żłobka lub mających starsze rodzeństwo. Uważa się, że pod wpływem czynników infekcyjnych dochodzi do stymulacji wytwarzania IL-12 i IFN- γ z następowym osłabieniem dominacji komórek Th2. Na utrzymującą się przewagę komórek Th2 mają też wpływ szczepienia ochronne, dzięki którym dzieci nie chorują i nie nabywają odporności w sposób naturalny. Brak kontaktu z antygenami bakteryjnymi oraz innymi alergenami we wczesnym dzieciństwie jest przyczyną nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego na kontakt z powszechnie występującymi alergenami.

Uwarunkowania genetyczne

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. O genetycznym podłożu choroby świadczy rodzinne występowanie atopowego zapalenia skóry lub innych chorób atopowych. Istnieje większa zgodność objawów u bliźniąt jednojajowych aniżeli u bliźniąt dwujajowych i rodzeństwa niebędącego bliźniakami, a także ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry u >56% dzieci w przypadku, gdy jedno z rodziców choruje na atopowe zapalenie skóry i 80%, gdy oboje rodziców choruje na tą chorobę. Ryzyko wystąpienia atopii u dzieci zdrowych rodziców wynosi tylko 5-15%^[5]. Poznane do tej pory geny związane z atopowym zapaleniem skóry można podzielić na dwie grupy. Są to geny kodujące białka strukturalne i funkcjonalne naskórka, takie jak gen filagryny, geny kodujące białka połączeń międzykomórkowych, gen kodujący inhibitor proteaz serynowych (SPINK5/LEKTI), geny kodujące białka połączeń międzykomórkowych (klaudynę, okludynę) oraz gen chymazy mastocytów. Drugą grupę stanowią geny kodujące białka odgrywające rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej (wrodzonej i nabytej). Należą do nich geny czynników transkrypcyjnych STAT6 i FOX3, które regulują różnicowanie limfocytów w kierunku komórek Th2 i limfocytów regulatorowych oraz geny kodujące takie cytokiny jak IL-4, IL-13, IL-18 i IL-31 i ich receptory, geny kodujące chemokiny oraz geny kodujące podjednostki α - i β -receptora o wysokim powinowactwie dla IgE^[5].

Zaburzenia funkcji bariery naskórkowej

Podkreśla się, że ważną rolę w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry odgrywiają zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej. Na rolę zaburzeń bariery naskór-

kowej zwrócili uwagę Elias i wsp. już w 1999 roku. Według ich koncepcji określanej jako „outside – inside – outside hypothesis” zaburzenia bariery skórnej prowadzą z jednej strony do zwiększonej penetracji alergenów, z drugiej – do wzmożonej odpowiedzi immunologicznej^[6]. Na defekt bariery naskórkowej mają wpływ genetycznie uwarunkowane zaburzenia dojrzewania różnicowania komórek naskórka, zaburzenia w zakresie lipidów naskórkowych oraz zaburzenia w zakresie homeostazy komórek warstwy rogowej^[7]. Wykazano, że w atopowym zapaleniu skóry dochodzi do zwiększonej przeznaskórkowej utraty wody (TEWL)^[8,9]. Jak wykazano, jedną z ważniejszych przyczyn prowadzących do zwiększonej TEWL jest mutacja genu filagryny. Filagryna wchodzi w skład naturalnego czynnika nawilżania (NMF), dlatego jej brak prowadzi do zmniejszenia uwodnienia warstwy rogowej i suchości skóry w atopowym zapaleniu skóry. Ponadto wykazano, że brak filagryny prowadzi do podwyższenia pH skóry, co powoduje zwiększoną aktywność proteaz serynowych, nadmierne złuszczenie oraz zahamowanie enzymów biorących udział w przemianie lipidów^[10,11].

Zaburzenia immunologiczne

W atopowym zapaleniu skóry obserwuje się szereg zaburzeń immunologicznych. Do najważniejszych z nich należą: nadprodukcja IgE, nadmierna aktywność komórek Langerhansa, zmniejszenie liczby limfocytów T supresorowych, zaburzenie równowagi pomiędzy komórkami Th2 i Th1 na korzyść komórek Th2, zwiększona ekspresja receptora CD23 na komórkach jednojądrzastych, zwiększone wytwarzanie GM-CSF, IL-10 oraz prostaglandyny E2. Podkreśla się, że w powstaniu zmian skórnych istotną rolę odgrywa przesunięcie w kierunku komórek Th2, nadprodukcja IgE oraz eozynofilia^[12].

Czynniki środowiskowe

Wśród czynników środowiskowych mających wpływ na przebieg atopowego zapalenia skóry wymienia się alergeny powietrzno-pochodne i pokarmowe, czynniki drażniące oraz mikroorganizmy. Ponadto na przebieg choroby mają także wpływ czynniki klimatyczne, gospodarka hormonalna oraz stres^[13,14]. U 20-40% niemowląt i małych dzieci w powstawaniu zmian skórnych główną rolę odgrywają alergeny pokarmowe^[14]. Do najczęstszych alergenów pokarmowych u małych dzieci należą białka mleka krowiego (głównie β -laktoglobulina), białko jaja kurzego (Gal d3 – owomukoid), pszenica (inhibitor β -amylazy), soja (białka Gly 1A i Gly 1B oraz inhibitor tryptazy), orzeszki ziemne i orzechy, kakao oraz mięso ryb (parwoalbumina) i skorupiaków^[15]. U dzieci starszych i osób dorosłych rola alergenów pokarmowych zmniejsza się (u większości dzieci obserwuje się ustępowanie alergii pokarmowej między 3 a 7 rokiem życia), natomiast wzrasta rola alergenów powietrzno-pochodnych. Wśród alergenów powietrzno-pochodnych wymienia się roztocza kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssimus* i *Dermatophagoides farinae*), pyłki roślinne (pyłki drzew – najczęściej brzoza, olcha i leszczyna, traw, chwastów – najczęściej bylica), grzyby pleśniowe, naskórki i sierść zwierząt (najczęściej psa i kota), alergeny karaluchów^[16]. Ponadto w patogenezie atopowego zapalenia skóry ważną rolę odgrywają superantygeny produkowane przez różne mikroorganizmy, m.in. przez bakterie (gronkowce, paciorkowce, mikoplazmy), grzyby i wirusy. Ponieważ gronkowiec złocisty kolonizuje skórę, u 80-100% chorych na atopowe zapalenie skóry, wydzielane przez niego superantygeny są uznawane za czynnik zaostrzający przebieg tego schorzenia^[17]. Superantygeny gronkowcowe mają zdolność przenikania do naskórka i skóry właściwej

oraz stymulacji do wytwarzania IgE skierowanym przeciwko poszczególnym superantygenom^[18]. Uszkodzenie bariery naskórkowej ułatwia też kolonizację skóry przez różne grzyby chorobotwórcze. W atopowym zapaleniu skóry podkreśla się szczególnie rolę grzybów drożdżopodobnych *Malassezia* sp. i *Candida* sp. i uwalnianych przez nie antygenów, szczególnie wielocukrów i enzymów. Uważa się, że grzyby *Malassezia* są głównym czynnikiem nasilającym przebieg atopowego zapalenia skóry na głowie i na szyi^[19].

Leczenie atopowego zapalenia skóry

Leczenie atopowego zapalenia skóry powinno być dobierane indywidualnie i uwzględniać ciężkość choroby oraz aktualny stan skóry. Podstawą leczenia atopowego zapalenia skóry jest eliminacja czynników powodujących zaostrzenie zmian skórnych, tj. alergenów i czynników drażniących z jednoczesną prawidłową pielęgnacją skóry i ewentualnym leczeniem przeciwzapalnym w okresie zaostrzeń. Do najczęściej stosowanych leków przeciwzapalnych należą miejscowe leki glikokortykosteroidowe i miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu atopowego zapalenia skóry są leki przeciwhistaminowe. W przypadkach o cięższym przebiegu stosuje się też ogólne kortykosteroidy, cyklosporynę A, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, fototerapię. Ostatnio pojawia się też coraz więcej doniesień na temat bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych w atopowym zapaleniu skóry. W przypadku zaostrzenia atopowego zapalenia skóry z klinicznymi objawami wtórnego zakażenia wskazane jest leczenie przeciwdrobnoustrojowe (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, leki przeciwwirusowe)^[20-26].

Miejscowe kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia atopowego zapalenia

skóry od kilkudziesięciu lat. Za początek ery kortykosteroidów uznano rok 1952, kiedy to Schulzberger i Witten po raz pierwszy zastosowali miejscowy lek kortykosteroidowy w leczeniu zapalnych chorób skóry. Od tego czasu w cząsteczce kortykosteroidów wprowadzono szereg modyfikacji w celu zwiększenia ich skuteczności, głównie poprzez zwiększenie przenikania przez warstwę rogową naskórka i wzrost siły ich działania lub obu tych mechanizmów. Miejscowe kortykosteroidy ze względu na siłę działania zostały podzielone na kilka grup. Według podziału europejskiego kortykosteroidy dzieli się na cztery grupy, przy czym w grupie pierwszej znajdują się leki najsłabsze, a w grupie czwartej leki o największej sile działania. Według podziału amerykańskiego (Stoughtona) kortykosteroidy podzielono na siedem grup. W grupie pierwszej znajdują się leki najsilniejsze, w grupie siódmej leki najsłabsze. Wprowadzone do cząsteczki kortykosteroidu modyfikacje spowodowały też zmniejszenie ich działań niepożądanych, aczkolwiek należy zaznaczyć, że wzrost siły działania wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych w miejscu stosowania oraz z ryzykiem zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza^[27]. Przy wyborze kortykosteroidu do stosowania miejscowego należy brać pod uwagę siłę działania leku, nasilenie stanu zapalnego, okolicę, na którą ma być stosowany lek oraz wiek pacjenta. W przypadku stosowania leku w fałdach, w okolicy worka mosznowego, a także u dzieci od początku należy stosować lek o średniej sile działania. Leków kortykosteroidowych nie należy stosować na twarz, a zwłaszcza w okolicy powiek^[27]. Długoterminowe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do szeregu miejscowych działań niepożądanych. Podkreśla się, że do działań tych należą: uszkodzenie bariery naskórkowej, hamowanie proliferacji keratynocytów prowadzące do ścięczenia warstwy rogowej, hamo-

wanie syntezy lipidów naskórkowych, wzrost TEWL, hamowanie ekspresji peptydów przeciwdrobnoustrojowych^[28,29]. Ponadto obserwuje się rozszerzenie naczyń, nadmierne owłosienie, trądzik posterydowy, zapalenie okołoustne oraz odbarwienia skóry^[27].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Są to immunomodulujące leki przeciwzapalne. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu fosfatazy kalcyneurynowej, co w efekcie prowadzi do zahamowania wytwarzania cytokin prozapalnych. Hamują one także uwalnianie mediatorów z komórek tucznych, kwasochłonnych i zasadochłonnych. Są alternatywą dla glikokortykosteroidów w przypadku zmian zlokalizowanych na twarzy, w fałdach i zgięciach stawowych oraz w okolicach narządów moczowo-płciowych. Nie wywierają one działań niepożądanych obserwowanych po stosowaniu miejscowych kortykosteroidów. Do grupy miejscowych inhibitorów kalcyneuryny należą pimekrolimus i takrolimus. Takrolimus wykazuje działanie silniejsze niż pimekrolimus^[30]. Lek stosuje się dwa razy dziennie. Wykazują one także działanie przeciwwskładowe^[31]. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą rumień i pieczenie skóry w miejscu aplikacji^[32]. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny są też zalecane w tzw. terapii proaktywnej, polegającej na długoterminowym ich stosowaniu dwa razy w tygodniu w okolicach, w których wcześniej występowały zmiany zapalne^[33].

Leki przeciwhistaminowe znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Obecnie powszechnie stosuje się leki przeciwhistaminowe nowej generacji, które charakteryzuje duża selektywność do receptorów H1 oraz długi okres półtrwania, co pozwala na ich stosowanie raz na dobę. Lek ten, poza działaniem przeciwhistaminowym, wykazuje działanie przeciwzapalne pozareceptorowe^[34]. Lek przeciwhistamino-

we nowej generacji ponadto nie przenikają lub przenikają tylko w niewielkim stopniu do OUN, w związku z czym nie wywierają działania sedatywnego. W przypadkach przebiegających z nasilonym świadem niekiedy stosuje się nadal klasyczne leki przeciwhistaminowe^[34].

Cyklosporyna A jest silnym lekiem immunosupresyjnym. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu aktywności komórek T pomocniczych poprzez hamowanie fosfatazy kalcyneurynowej z następowym hamowaniem transkrypcji genów cytokin prozapalnych (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF)^[35-37]. Jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu ciężkich przypadków atopowego zapalenia skóry u osób dorosłych. U dzieci i młodzieży leczenie cyklosporyną A może być rozważane tylko w ciężkich przypadkach opornych na inne metody leczenia (leczenie off-label). Zalecana początkowa dawka cyklosporyny wynosi 2,5-3,5 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych i nie powinna przekraczać dawki 5 mg/kg/dobę^[38]. Po uzyskaniu poprawy wskazane jest obniżanie dawki o 0,5-1 mg/kg/dobę co 2 tygodnie^[39].

Methotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Hamuje on syntezę DNA, RNA, puryn oraz funkcję limfocytów T. Methotreksat jest zalecany do leczenia chorób onkologicznych oraz chorób zapalnych o ciężkim przebiegu. Grupa ekspertów w wytycznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry z 2012 roku rekomenduje methotreksat do leczenia atopowego zapalenia skóry u osób dorosłych w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny^[23]. Podkreśla się, że jest on po cyklosporynie drugim pod względem częstości lekiem stosowanym w leczeniu ciężkich postaci atopowego zapa-

lenia skóry. Istnieją też pojedyncze doniesienia na temat bezpieczeństwa i skuteczności bezpieczeństwa methotreksatu u dzieci^[40]. Obecnie zaleca się stosowanie methotreksatu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w dawkach podobnych jak w leczeniu łuszczycy, tj. 10-20 mg/tydzień. Lek można podawać w jednej dawce, ale częściej stosuje się w trzech dawkach 2,5-7,5 mg co 12 godzin^[41]. Inni autorzy zalecają stosowanie methotreksatu w dawce 7,5-25 mg/tydzień u osób dorosłych i 0,2-0,7 mg/kg/tydzień u dzieci^[42]. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą supresja szpiku, hepatotoksyczność, zwiłknienie płuc oraz niewydolność nerek^[43].

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Powoduje ona uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego. Lek jest zarejestrowany w leczeniu szeregu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Azatiopryna jest też niekiedy stosowana ze wskazań pozarejestacyjnych (off label) w leczeniu chorób skóry, w tym też ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry opornych na inne metody leczenia. Mechanizm działania azatiopryny w atopowym zapaleniu skóry polega na hamowaniu komórek Langerhansa^[44]. Zaleca się stosowanie azatiopryny w dawce 1-3 mg/kg/dobę u osób dorosłych i w dawce 1-4 mg/kg/dobę u dzieci^[45]. Ponadto w leczeniu atopowego zapalenia skóry stosuje się mykofenolan mofetylu, swoistą immunoterapię alergenową, fototerapię. Pojawia się też coraz więcej doniesień na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w atopowym zapaleniu skóry.

Bardzo ważnym elementem leczenia niezależnie od stopnia nasilenia zmian chorobowych jest prawidłowa pielęgnacja skóry.

Piśmiennictwo:

- Schlapbach C., Simon D. Update on skin allergy. *Allergy*, 2014, 69:1517-1581.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T i wsp. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68:498-506.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the topic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B i wsp. Worldwide time trend in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Two multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.
- Nedoszytko B, Roszkiewicz J. Genetyka. w: *Atopowe zapalenie skóry w praktyce* red R. Nowicki. Cometis Wrocław 2013:11-20.
- Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat*. 1999;3:119-126.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outsider - inside - outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337-1343.
- Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y i wsp.: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;113:21.
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y i wsp. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;8:1892-1908.
- Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J i wsp. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003;2:345-353.
- Hachem JP, Man MQ, Crumrine D i wsp. 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. *J Invest Dermatol* 2005;3:510-520.
- Placek W, Romańska-Gocka K. Zaburzenia immunologiczne w atopowym zapaleniu skóry w: *Atopowe zapalenie skóry* red Silny W. Termedia Poznań 2012:36-53.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D i wsp. EFTAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010 Mar;24(3):317-328.
- Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-160.
- Rosińska-Więckowicz A. Alergia pokarmowa w atopowym zapaleniu skóry. w: *Atopowe zapalenie skóry*. red Silny W. Termedia Poznań 2012:92-107.
- Rudzi E. Alergeny w: *Alergologia dla lekarzy dermatologów* red. Giliński W, Rudzi E; wyd. Czelej Lublin 2002:147-282.
- Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H i wsp. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:814-819.
- Barańska-Rybak W. Superantygeny bakteryjne w: *Atopowe zapalenie skóry w praktyce* red Nowicki R. Cometis Wrocław 2013:58-59.
- Darabi K, Hostettler SG, Bechtel MA i wsp. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and Neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-136. Doi:10.1016/j.jaad.2008.07.058.
- Leyden JJ, Kligman A. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977;96:179-87.
- Lever R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996;1:32-37.
- Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:273-9.
- Ring J, Alomar A, Bieber T i wsp. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012; 26:1176-1193.
- Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O i wsp. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56:512-517.
- Mayser P, Kupfer J, Nemetz D i wsp. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream - results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:153-158.
- Schnopp C, Ring J, Mempel M. The role of antibacterial therapy in atopic eczema. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Apr;11(6):929-36.
- Langner A, Stąpór W. Hormony glikokortykosteroidowe w leczeniu dermatologicznym w: *Współczesne leczenie wybranych chorób skóry* red. Langner A, Stąpór W; Ośrodek Informacji Naukowej" Polfa" Warszawa 1998.
- Sheu HM, Lee JY, Chai CY i wsp. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1997; 136:884-890.
- Kao JS, Fluhr JW, Man MQ i wsp. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003;120:456-464.
- Paller AS, Lewbohm M, Fleischer AB Jr i wsp. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005 May;52(5):810-22.
- Meurer M, Furtasch M, Albrecht G i wsp. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004;208(4):365-72.
- Reitamo S, Rustin S, Ruzicka T i wsp. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Mar;109(3):547-55.
- Trzeciak M, Nowicki R. Terapia proaktywna - nowa koncepcja terapeutyczna zastosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Alergia Astma Immunologia* 2013;18(1):8-13.
- Silny W, Giliński W, Czamecka-Operacz M. Leki przeciwhistaminowe w terapii dermatologicznej w: *Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej*. Wydanie II red Górski P, Grzelewska-Rzymowska I, Kruszewski J. UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005:101-127.
- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47(2-3):119-25.
- Langner A. Cyklosporyna w dermatologii. Wstęp. Wskazania do leczenia cyklosporyną w dermatologii. Medipress 1999, Supp 4, 3.
- Kwiek B, Langner A. Leki do stosowania ogólnego w: *Łuszczyca*. Red Wolska H, Langner A. Czelej sp. z o.o. Lublin 2006,185-226.
- Harper J, Ahmed I, Barclay G i wsp. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
- Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:606-19.
- Mohamed A El - Khalawany, Hatem Hassan, Dalia Shaaban I i wsp.: Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children; multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* (2013) 172:351-356.
- Jenerowicz D., Silny W.: Leczenie ogólne atopowego zapalenia skóry w: *Silny W red: Atopowe zapalenie skóry*, Termedia Wydawnictwo Medyczne Poznań 2012., 260 - 270.
- Sidury R., Dawn M. Davis, David E. Cohen I i wsp.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.*, august 2014, 327-349.
- Charakterystyka produktu leczniczego. Harm. Methotrexate-Ebewe-tabletki - 03.12.2007
- Liu H.N., Wong C.K. In vitro immunosuppressive effects of methotrexate and azathioprine on Langerhans cells. *Arch Dermatol Res* 1997;289:94-97.
- Sidbury R., M., Dawn M. Davis, David E. Cohen I i wsp. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Dermatol* 71(2):327-349.