

## Nacionalni vodič za terapiju atopijskog dermatitisa

Svetlana POPADIĆ<sup>1</sup>, Mirjana GAJIĆ VELJIĆ<sup>1</sup>, Sonja PRČIĆ<sup>2</sup>, Željko MIJUŠKOVIĆ<sup>4</sup>,  
Dragan JOVANOVIĆ<sup>3</sup>, Lidija KANDOLF SEKULOVIĆ<sup>4</sup>, Miloš NIKOLIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za dermatovenerologiju Klinički centar Srbije, Katedra za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>2</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

<sup>3</sup>Klinika za kožne i polne bolesti Klinički centar Niš, Katedra za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>4</sup>Klinika za kožne i polne bolesti, Vojnomedicinska akademija, Medicinski fakultet, Vojnomedicinska akademija

Dopisni autor: Svetlana Popadić; e-pošta: spopadic@med.bg.ac.rs

UDK 616.5-002-08(061.2)

### Epidemiološke karakteristike atopijskog dermatitisa

Atopijski dermatitis (AD) je oboljenje koje obično počinje u ranom detinjstvu (1). AD je jedno od najčešćih oboljenja kože i javlja se kod približno 20% dece i 1–3% odraslih (2). Kod 60% pacijenata prve manifestacije se javljaju u prvoj godini života, a kod 90% obolelih do navršene pete godine. Kod većine pacijenata bolest se povlači do odraslog doba; kod 25% perzistira tokom života, dok se kod manjeg broja obolelih prve manifestacije AD pojavljuju u adultnom periodu (2). Približno četvrtina obolelih od AD razvije i neku formu ekcema na šakama tokom adultnog perioda (3).

### Klinička slika atopijskog dermatitisa

Klinička slika se razlikuje u zavisnosti od životnog doba i toka bolesti, a glavni znaci su eritem, edem, erozije i ekzorijacije, vlaženje, kruste, suva koža i lihenifikacija (1, 4–7). Intenzivan svrab je karakterističan za AD i dovodi do nastanka ekzorijacija, prurigo papula, lihenifikacije i ekcematoznih kožnih lezija (2–4). Posebno je izražen noću, što onemogućava spavanje i značajno utiče na kvalitet života i pacijenta i porodice (4, 5, 7, 8). Promene na koži mogu biti akutnog, subakutnog i hroničnog tipa. Za akutne lezije su karakteristični: intenzivan svrab, eritem, pojedinačne i slivene papule (nekad i vezikule); prate ih ekzorijacije, erozije i serozni eksudat. Subakutne lezije se manifestuju kao eritematozne, ekzorisane papule sa skvamom, dok su za hronični tip promena tipična zadebljanja kože s naglašenim kožnim crtežom (lihenifikacija) i prurigo papule. Kod odojčadi i mlađe dece, AD je pretežno

akutnog i subakutnog toka, dok kod starije dece i odraslih poprima hronični oblik (5–7). Kod jednog pacijenta često su prisutne sve tri faze promena (6, 7).

### Klinička slika kod dece

U prvom mesecu života, žućkaste, izražene skvame u kapilicijumu, poznate kao *temenjača* ili tzv. *seboroični dermatitis* odojčadi, mogu biti prvi znak atopijskog dermatitisa (1). U uzrastu odojčeta, od trećeg do šestog meseca života, predilekciono mesto za nastanak ekcemskih promena je lice (obrazi, čelo i brada), dok su centralni deo lica (nos, perioralna regija) i regija koju pokriva pelena (tzv. pelenska regija) najčešće pošteđeni. Promene na koži su akutnog i subakutnog toka, nejasno ograničene, u vidu eritema, edema, papulovezikula, ekzorijacija, često sa vlaženjem i krustama, ređe hronične u vidu eritematoznih papula i plakova sa skvamom. Od osmog do desetog meseca života, AD se širi na ekstenzorne strane ekstremiteta, a nakon prve godine života na gornji deo trupa, gde promene mogu imati numularan izgled (1, 5–7). Nakon druge godine života, klinička slika se menja prelaskom prethodne forme u hronični oblik, ili AD može nastati de novo. Javljaju se nejasno ograničeni lihenifikovani plakovi sa ekzorijacijama, lokalizovani u kubitalnim i poplitealnim pregibima, na vratu i u okolini ručnih i skočnih zglobova. Koža celog tela je suva. Lihenifikacija je posledica češanja, zbog izraženog, pretežno noćnog, svraba. Povremeno se na ovim lezijama razvijaju akutni ekcemski naleti u vidu papula i papulovezikula (1, 5–7). U adolescenciji perzistiraju lihenifikovani plakovi u pregibima velikih zglobova, uz nastajanje hroničnih

promena na licu – periorbitalni dermatitis, zatim na vratu, šakama, stopalima i leđima (5, 7).

### Klinička slika kod odraslih

Kod odraslih osoba, u kliničkoj slici dominiraju lihenifikovani plakovi, koji se obično nalaze u pregibima ekstremiteta i u anogenitalnoj regiji. Često je prisutan edem lica sa lihenifikacijom na vratu i očnim kapcima i hronični ekcem šaka i/ili stopala. Prurigo tip AD karakterišu ekskorisani pruriginozni čvorovi. Bolest ima hronično recidivirajući tok. Egzacerbacije bolesti često počinju sa izraženim svrabom bez vidljivih lezija, a kasnije se pojavljuje eritem, papule i infiltracija (1, 5–7).

Pacijenti sa AD pokazuju povećanu sklonost ka infekcijama kože, uglavnom bakterijskim ali i virusnim i gljivičnim (5, 6, 7, 9). Bakterijske infekcije najčešće izaziva *Staphylococcus aureus*, ređe *Streptococcus pyogenes* (6, 7). Virusne infekcije su češće kod obolelih od AD, sa sklonošću ka diseminaciji i širenju promena (1, 8, 10). U zavisnosti od virusa koji ih izaziva, može nastati *eczema herpeticum*, *eczema molluscatum*, *eczema coxsackiium* ili *eczema vaccinatum* (1, 9–11). Gljivična infekcija izazvana specijesom *Malassezia sympodialis* (*Pityrosporum ovale*) dovodi do nastanka takozvanog *head and neck* dermatitisa (12).

Za procenu težine kliničke slike AD kod dece i odraslih koriste se indeksi SCORAD (više u Evropi) i EASI (više u Severnoj Americi) (8).

### Etiopatogeneza atopijskog dermatitisa

Etiopatogeneza AD je multifaktorska. Obuhvata defekt kožne barijere, imunske reakciju sa ključnom ulogom T-ćelija, dendritičnih ćelija, limfoidnih ćelija, mastocita i eozinofila, kao i faktora sredine.

Disfunkcija barijere kože kod AD posledica je tri bitna faktora: defekta ekspresije gena za filagrin, smanjene količine ceramida u koži i povećane aktivacije epidermalnih proteaza. Skoro 50% pacijenata sa AD ima defekt ekspresije gena za sintezu filagrina, proteina koji ima ključnu ulogu u održavanju strukturne barijere kože, dok njegov nedostatak remećenjem ove strukture olakšava penetraciju haptena i proteina (13, 14). Ceramid je lipid važan za zadržavanje vode u kornealnom sloju epiderma.

Kod pacijenata sa AD, u odnosu na zdrave osobe, identifikovano je značajno smanjenje količine ceramida u lezijama, ali i u neizmenjenoj koži. Dokazano je da

je količina ceramida u epidermu u obrnutoj srazmeri sa transepidermalnim gubitkom vode, bitnom karakteristikom kože atopičara. Kod dece se međutim smanjena količina ceramida prema nekim autorima nalazi samo u leziona, a ne i u neizmenjenoj koži, što se objašnjava postinflamatornom reakcijom, a ne genetskom uslovljenošću (13, 14). U odnosu na imunske aspekte, patogeneza AD je veoma složena jer obuhvata sadejstvo urođenog i stečenog imuniteta. Čelije prisutne u koži, poput keratinocita, dendritičnih ćelija, mastocita, makrofaga i nezrelih limfocita, učestvuju u zapaljenskoj reakciji. Pored njih, u nastanku ekcemske reakcije takođe učestvuju T-limfociti, plazmocitoidne dendritične ćelije, monociti i granulociti iz cirkulacije (13, 14). U patogenezi AD, T-helper (pomoćnički) limfociti imaju centralnu ulogu. Kod bolesnika sa AD postoji neuravnoteženost aktivnosti specifičnih klonova pomoćničkih T-ćelija, sa predominacijom TH2 tipa ćelijskog odgovora na alergene, za razliku od normalnih osoba gde dominira TH1 tip. Patološka aktivacija TH2 ćelija vodi pojačanoj produkciji IL-4, IL-5 i IL-13, što ima za posledicu nakupljanje drugih tipova imunskih ćelija i razvoj akutnih lezija kod AD. Za razliku od akutnih, u hroničnim lezijama AD dominira TH1 ćelijska aktivnost (13, 14).

Razlika u incidenciji i prevalenciji AD u različitim geografskim oblastima ukazuje i na značajnu ulogu faktora sredine u etiopatogenezi, poput klimatskih faktora, faktora ishrane, gojaznosti, izloženosti duvanskom dimu i drugim zagađivačima okoline, kao i mikrobiološkoj izloženosti. Novija istraživanja naglašavaju ulogu i uticaj mikrobioma kože, kako na njenu homeostazu tako i na pojavu različitih patoloških stanja, uključujući i AD. U epizodama pogoršanja kliničke slike kod AD evidentno je povećanje količine *S. aureus*, ali i *S. epidermidis*. Egzacerbacija kutane inflamacije posredovana je superantigenima poput stafilokoknih enterotoksina A i B, kao i dejstvom toksičnog šok-simptom toksina 1 koji dovodi do poliklonske aktivacije T-ćelija (13, 14). Ustanovljeno je da povećana ekspozicija UV zracima i toploti deluju protektivno na pojavu ekcema, nasuprot smanjenoj ekspoziciji UV zracima i povećanoj vlažnosti vazduha (13, 14). Kiseli pH kože doprinosi barijernoj funkciji, jer ima antibakterijsko dejstvo i ulogu u deskvamaciji. Pokazano je da je kod pacijenata sa AD pH čitave kože povećan, što dovodi do egzacerbacije bolesti, a najčešći faktori koji dovode do remećenja pH

kože su deterdženti i sapuni. Time se remeti sadržaj lipida na površini kože, pojačava dejstvo proteaza i istanjuje kornealni sloj epiderma (13, 14). Veoma je složena interakcija ranije navedenih genetskih faktora, imunskih faktora i faktora sredine u etiopatogenezi AD i, uz brojna aktuelna saznanja, predstavlja veliki izazov za buduća

istraživanja koja bi ponudila nove i preciznije odgovore na mnoga, još uvek nedovoljno razjašnjena pitanja.

#### Dijagnostički kriterijumi za atopijski dermatitis

Evropska radna grupa za atopijski dermatitis (engl. *European Task Force on Atopic Dermatitis*) definisala

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za atopijski dermatitis (15)

Major (tri od četiri)	Minor (najmanje tri)
- Pruritus	- Pozitivni prik kutani testovi (I tip preosetljivosti)
- Dermatitis koji zahvata fleksorne površine kod dece starije od dve godine i odraslih ili lice u prvoj godini	- Povećana ukupna koncentracija IgE u serumu
- Hronični ili hronično-recidivirajući tok bolesti	- Pojava bolesti u najranijem detinjstvu (kod 90% pre pete godine)
- Lična i porodična anamneza o atopiji	- Suvoća kože
	- Bledilo i/ili eritem lica
	- <i>Pityriasis alba</i>
	- Ihtioza
	- Tamni podočnjaci
	- Deni-Morganovi ( <i>Dennie-Morgan</i> ) infraorbitalni nabori
	- Hiperlinearnost dlanova
	- <i>Keratosis pilaris</i>
	- Heilitis
	- Ekcem šaka i stopala
	- Ekcem areola dojki
	- Svrab prilikom znojenja
	- Nepodnošenje vune
	- Beli dermografizam
	- Perifolikularna akcentuacija
	- Nabori prednje strane vrata
	- Supkapsularna katarakta i keratokonus
	- Sklonost bakterijskim i virusnim infekcijama kože ( <i>S. aureus</i> , HSV)
	- Smanjen ćelijski posredovan imunski odgovor
	- Pogoršanje promena na koži pod uticajem emocionalnih faktora, faktora sredine i iritanasa
	- Preosetljivost na hranu, naročito kod dece mlađe od dve godine

je atopiju kao „porodičnu sklonost ka razvoju Th2 imunskog odgovora na uobičajene antigene okoline“ sa razvojem tipičnih bolesti – atopijskog dermatitisa, astme, i/ili alergijskog rinitisa. Dijagnoza, atopijskog dermatitisa postavlja se pre svega na osnovu anamnestičkih podataka i karakteristične kliničke slike, a proteklih decenija razvijani su različiti dijagnostički kriterijumi čija je pouzdanost različita. Dijagnostički kriterijumi su neophodni, pre svega, u epidemiološkim i kliničkim studijama koje moraju imati precizno definisane kriterijume za uključivanje pacijenata (1, 15, 16).

Dijagnostički kriterijumi za atopijski dermatitis većinom uključuju kliničke znake i delom rezultate alergoloških i laboratorijskih testiranja kojima se dokazuje atopija. Istorijski najpoznatiji i najviše korišćeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi su kriterijumi Hanifina i Rajke – Tabela 1 (15). Prema ovim kriterijumima, za dijagnozu je potrebno tri od četiri major kriterijuma i tri minor kriterijuma. Ovi dijagnostički kriterijumi validirani su u dve studije u kojima je njihova dijagnostička senzitivnost bila 87,9% i 96%, a specifičnost 77,6% i 93% (16).

Drugi, manje korišćeni kriterijumi su britanske radne grupe (engl. *UK Working Party*) kriterijumi koji podrazumevaju da se atopijski dermatitis dijagnostikuje na osnovu prisustva promena na koži u poslednjih 12 meseci i još najmanje 3 od sledećih kriterijuma: pojava promena na koži pre druge godine života (ne primenjuje se kod dece mlađe od 4 godine), anamneza o zahvatanju fleksornih površina ili prisustvo ovakvih promena na pregledu, suvoća kože i lična anamneza o drugim atopijskim bolestima (ili porodična anamneza za decu mlađu od 4 godine) (17). Ovi kriterijumi su validirani u najvećem broju studija, a specifičnost je varirala 10–100%, a senzitivnost 89–99%.

Takođe, Američka akademija za dermatologiju predložila je svoje kriterijume koji su podeljeni u obavezne, značajne i udružene kriterijume u odnosu na njihovu učestalost i dijagnostičku važnost (18). Nekoliko drugih dijagnostičkih kriterijuma takođe je objavljeno, ali nisu našli primenu u svakodnevnoj praksi (19, 20).

Nedavnom analizom i sistematskim pregledom studija koje su validirale različite dijagnostičke kriterijume utvrđeno je da je metodologija ovih validacija veoma različita što onemogućava konačne zaključke (16).

## Lokalna terapija i nega kože

### Emolijentna terapija i nega kože

Lečenje AD zahteva efikasnu kontrolu akutnih simptoma i znakova bolesti, obnavljanje funkcije barijere kože i izbegavanje faktora sredine koji pokreću i pogoršavaju bolest. Pojedina sredstva za hidriranje kože poboljšavaju barijernu funkciju kože i smanjuju osetljivost kože na iritanse (21, 22).

### Pranje i kupanje

Suvoća kože je više izražena tokom hladnih meseci zbog suvog toplog vazduha i niske vlažnosti u stanovima. Kupanje svakog dana se smatra jednim od najboljih načina hidriranja kože. Koža se mora prati temeljno, ali nežno i pažljivo, kako bi se uklonili skvama i kruste sa površine, iritansi i alergen i obezbedila mogućnost za hidriranje kože. Voda treba da bude topla, a optimalna dužina boravka u vodi je do 20 minuta. Kratkotrajnim kupanjem (samo 5 min), uz upotrebu uljane kupke (poslednja 2 minuta tuširanja), može se izbeći dehidracija epiderma (8, 23). Sapuni, šamponi i gelovi za tuširanje koji stvaraju penu treba da se izbegavaju jer iritiraju i isušuju kožu. Kod dece u prepubertetskom sebumu se ne produkuje, tako da je potrebna minimalna količina šampona. Uljane kupke mogu imati efekat hidriranja, ali su dokazi o njihovoj efikasnosti nedovoljni. Na tržištu su dostupna neutralna ili sredstva za pranje sa fiziološkim pH koja su hipoalergogena i bez mirisa, ali se kao zamena za sapun mogu primenjivati i kremovi i losioni koji hidriraju tako što će se naneti na kožu pre kupanja ili tuširanja i umasirati u kožu tokom kupanja (19, 24). Poželjno je nanošenje emolijensa odmah nakon kupanja i brisanja kože, dok je koža još uvek vlažna. Najbolji način za održavanje vlažnosti kože kod pacijenata sa AD je nanošenje debljeg sloja emolijensa tokom prva 3 minuta posle kupanja, pre nego što dođe do isušivanja kože (8, 22, 23).

### Emolijentna terapija

Pravilna upotreba emolijensa za hidriranje je ključna u lečenju pacijenata sa AD. Emolijensi predstavljaju osnovu terapije održavanja. Dostupni su u različitim oblicima. Losioni su retke konzistencije sa visokim sadržajem vode, korisni su za regije obrasle dlakom i za ekcem sa vlaženjem, ali su neefikasni kod izražene kseroze. Kremovi (emulzije vode i ulja) najčešće se

primenjuju jer se lako nanose, ne ostavljaju sjajan trag, ali su masniji od losiona. Pojedina ulja se zgušnjavaju u hladnijim klimatskim uslovima, ali postaju ređa na temperaturi tela. Masti su guste, mogu se naneti u debelom sloju i pogodne su za veoma suv ekcem. Međutim, manje su kozmetički prihvatljive, mogu da izazovu pretopljavanje i folikulitis i mogu da ostavljaju mrlje na odeći i posteljini. Aditivi mogu da izazovu iritaciju ili alergijske reakcije, a najbolje je da emolijensi koji se koriste za atopičare budu bez parfema (24).

Pacijente treba podsticati da probaju različite emolijense, ali i preporučiti odgovarajuće u zavisnosti od njihovog tipa kože, načina života i klimatskih uslova u kojima žive. Hidriranje kože se obično postiže nanošenjem preparata za hidriranje najmanje dva puta dnevno. Pacijenti mogu primenjivati emolijense na bazi krema tokom dana i toplog vremena, a masti tokom noći i hladnog vremena. Često se ne upotrebljava dovoljna i potrebna količina emolijentnog preparata. Kod odraslih pacijenata sa generalizovanim ekcemom potrebno je približno 600 g emolijensa nedeljno, a kod dece 250 g nedeljno. U toku hladnijih meseci u godini, emolijense je potrebno primenjivati više puta dnevno, a najvažnija je primena na vlažnu kožu, posle kupanja. Treba da se nanose na celu kožu, ne samo na zahvaćene zone, i da se utrljaju u kožu u smeru rasta dlake kako bi se izbegao nastanak folikulitisa (19, 24).

Upotreba emolijenasa je široko preporučena za lečenje AD, posebno između recidiva. Potrebno je prvo primeniti diferentno terapijsko sredstvo na lezije, a tek kasnije, na celu površinu kože, emolijentni krem (8). Ako se emolijensi nanose posle primene lokalnih kortikosteroida, savetuje se da prođe 15–20 minuta od aplikacije leka, a ukoliko se primenjuju posle topikalnih kalcineurinskih inhibitora, savetuje se da prođe 30-ak minuta od primene leka. Redovna upotreba emolijenasa ima kratkoročne i dugoročne *steroid sparing* (ušteda kortikosteroida) efekte kod pacijenata sa blagim do umereno teškim AD. Da bi se postigla remisija, prvo je potrebna primena lokalnih kortikosteroida (kratkotrajna terapija). Održavanje stabilne remisije (dugoročna terapija održavanja) može se kod jednog broja pacijenata postići primenom emolijenasa dva puta nedeljno ili češće, nakon postizanja remisije topikalnim kortikopreparatima. Čak nanošenje emolijensa jedan put nedeljno može biti korisno za poboljšanje blagih do umereno teških lokalizovanih recidiva AD (25).

Poremećaj ravnoteže epidermalne mikroflore verovatno igra jednu od ključnih uloga u egzacerbaciji AD. Nanošenje novih tipova emolijenasa koji sadrže ekstrakt nepatogenih gram-negativnih bakterija dva puta dnevno štiti kožu od proliferacije patogenog stafilokoka i omogućava očuvanje raznolikosti mikroflore (26, 27).

### Lokalna antiinflamatorna terapija

Efikasna lokalna terapija se oslanja na tri osnovna principa: dovoljna jačina, odgovarajuće doziranje i pravilna primena. Topikalnu terapiju uvek treba aplikovati na hidriranu kožu, posebno kada se primenjuju antiinflamatorni preparati u obliku masti. Topikalni kortikosteroidi (TKS) i imunomodulatori predstavljaju terapiju prvog reda za recidiv bolesti, dok se dugoročna terapija bazira na primeni emolijenasa koji poboljšavaju vlažnost kože, održavaju integritet epidermalne barijere, smanjuju intenzitet pruritusa i sprečavaju novi recidiv (28). Pacijenti sa akutnim ekcemom sa vlaženjem i erodovanim lezijama, posebno deca, ponekad ne tolerišu standardnu lokalnu terapiju, tako da se mogu prvo tretirati vlažnim oblogama (engl. *wet wraps*) dok se vlaženje ne zaustavi. Vlažne obloge su veoma efikasne kod akutnog ekcema i poboljšavaju toleranciju (29). I bez vlažnih obloga, topikalna terapija zahteva dosta vremena: pacijenti treba da planiraju 30 minuta za jednu aplikaciju lokalne terapije. Kako bi se postigao pozitivan efekat, jedan dobro sproveden tretman dnevno je obično dovoljan, osim kod akutnog ekcema sa vlaženjem koji zahteva nekoliko dana sa češćim nanošenjem lokalne terapije (8).

Uobičajeno se antiinflamatorna lokalna terapija nanosi samo na kožu sa promenama, a kada se vidljive promene izgube, aplikovanje se postepeno proređuje. Ovaj tradicionalni, reaktivni pristup se poslednjih godina zamenjuje proaktivnim konceptom lečenja, koji se definiše kao kombinacija unapred definisane, dugotrajne antiinflamatorne terapije malim dozama na prethodno zahvaćenim područjima kože u kombinaciji sa slobodnom upotrebom emolijenasa na celo telo i unapred određenim rasporedom kontrolnih kliničkih pregleda (30). Proaktivni postupak lečenja, koji se sprovodi obično dva puta nedeljno, počinje nakon uspešnog tretiranja svih lezija intenzivnom terapijom, obično aplikovanom dva puta dnevno, pored redovne emolijentne terapije prethodno neizmenjene kože (8).

**Topikalni kortikosteroidi**

Topikalni kortikosteroidi (TKS) najvažniji su antiinflamatorni lekovi koji se koriste u terapiji AD, posebno u akutnoj fazi. Preporučuju se pacijentima sa AD kod kojih pravilna nega i upotreba emolijenasa nije dovela do pozitivnog odgovora. Pri izboru TKS preparata u obzir treba uzeti godine pacijenta, zahvaćenu regiju, stepen kseroze kože, želje pacijenta i cenu preparata. Topikalni kortikosteroidi predstavljaju terapiju prvog reda koja se primenjuje na inflamiranu kožu u zavisnosti od potrebe (pruritus, poremećaj sna, nove promene) (8, 18, 22). Preporučuje se aplikacija TKS dva puta dnevno, mada i jednodnevna primena može biti dovoljna (25). Nije dokazana veća efikasnost ukoliko se aplikuju češće od dva puta dnevno. Apsorpcija je bolja ukoliko je koža hidrirana. Najbolji trenutak aplikovanja TKS je posle kupanja, 15–20 minuta pre nanošenja emolijensa.

Svrab je glavni simptom koji služi za procenu odgovora na terapiju. Snižavanje doziranja TKS ne bi trebalo započeti pre nestanka pruritusa i treba da bude postepeno kako bi se izbegao *rebound* fenomen. Strategija snižavanja doze sastoji se od svakodnevne upotrebe slabije potentnih kortikosteroida ili nastavka primene potentnijih TKS, uz smanjivanje učestalosti primene (intermitentni režim) (8). Proaktivna, intermitentna upotreba TKS se preporučuje na područjima gde su recidivi česti (18, 22). Treba razmotriti mogućnost razvoja neželjenih efekata. Potrebno je praćenje u smislu nastanka neželjenih efekata tokom dugotrajne primene potentnih TKS. Kod pacijenata sa AD blage aktivnosti, mala količina TKS primenjena dva do tri puta nedeljno (mesečno 15 g kod beba, 30 g kod dece, 60–90 g kod adolescenata i odraslih), uz odgovarajuću primenu emolijenasa, obično omogućava dobro održavanje remisije sa SCORAD indeksom ispod 15–20. Ove mesečne količine, čak i potentnih TKS, obično nemaju negativne sistemske ili lokalne efekte (8). Kombinacija TKS istovremeno sa topikalnim kalcineurinskim inhibitorima najverovatnije nema koristan efekat u lečenju AD (31). Količina topikalnog antiinflamatornog preparata koja se nanosi treba da bude određena pravilom koje koristi „vrh-prsta jedinicu“ (engl. *finger-tip unit*, FTU). FTU je količina masti koja se istisne iz tube pomoću mlaznice prečnika 5 mm i meri se od distalnog interfalangealnog zgloba do vrha kažiprsta. Jedna FTU odgovara približno 0,5g

i trebalo bi da bude dovoljna za pokrivanje površine koja odgovara površini oba dlana (8, 24).

**Topikalni kalcineurinski inhibitori**

Topikalni kalcineurinski inhibitori (TKI) su imunosupresivni agensi koji inhibiraju kalcineurin u koži, blokirajući ranu T-ćelijsku aktivaciju i oslobađanje citokina. Oni su efikasni u redukovanju inflamacije kod AD. U Velikoj Britaniji, takrolimus 0,03% mast i pimekrolimus 1% krem su odobreni za upotrebu kod dece od dve do 15 godina, a takrolimus 0,1% mast kod dece starije od 16 godina (28, 32). U Evropskoj uniji oba TKI su odobrena od druge godine života (8). U Srbiji, takrolimus 0,03% mast i pimekrolimus 1% krem su odobreni za decu stariju od dve godine. TKI se preporučuju za kratkotrajnu, dugoročnu i terapiju održavanja AD kod odraslih i dece. Oni su poželjni u situacijama kada su kortikosteroidi kontraindikovani, na osetljivim regijama, zonama sa atrofijom usled primene steroida i ukoliko bi bila potrebna dugotrajna kontinuirana upotreba TKS. Posebno su korisni za regije gde je koža već tanka kao što su lice i pregibi. TKI se preporučuju kao *steroid-sparing* agensi. Kod pacijenata mlađih od dve godine sa blagim do teškim oblicima AD, može se preporučiti tzv. *off-label* (zvanično neodobrena za ovaj uzrast) primena TKI. Proaktivna, intermitentna upotreba TKI takođe se preporučuje na područjima gde su recidivi najčešći (18, 22). Proaktivna terapija pomoću takrolimus masti aplikovane dva puta nedeljno sigurna je i efikasna do godinu dana trajanja, za redukciju broja relapsa i poboljšanje kvaliteta života odraslih pacijenata i dece sa AD (33).

Potrebno je uzeti u obzir mogućnost nastanka neželjenih efekata, uključujući osećaj peckanja i svraba, i o njima informisati pacijenta. Najčešće uočen sporedni efekat je prolazna toplotna senzacija na mestu aplikacije tokom prvih dana primene (34, 35). Počinje obično pet minuta nakon aplikacije, može trajati do jedan sat, ali se intenzitet i dužina trajanja obično smanjuju do potpunog nestanka tokom jedne nedelje (36). Pacijentima koji primenjuju TKI se preporučuje efikasna zaštita od sunca. Nema značajne sistemske apsorpcije TKI. TKI se primenjuju kod dece duže od 15 godina i nema dokaza o povećanom broju maligniteta (24).

### Topikalna antipruriginozna terapija

Postoji mali broj specifičnih i efikasnih antipruriginoznih sredstava za svrab kod ekcema (37). TKS se zbog svog antipruriginoznog dejstva mogu primenjivati u inicijalnoj fazi egzacerbacije AD. Takođe, TKI značajno smanjuju pruritus kod AD već posle prvih nekoliko dana terapije i kod odraslih i kod dece.

### Specifična topikalna antipruriginozna terapija

Topikalni anestetici (benzokain, lidokain, polidokanol, kombinacija prilokaina i lidokaina) kratkotrajno mogu smanjiti osećaj pruritusa kod AD (8). Agonisti kanabinoidnih receptora (N-palmitoiletanolamin, aplikovan dva puta dnevno) mogu uticati na smanjenje pruritusa i bola (38). Kapsaicin je prirodni alkaloid koji svoje funkcije ostvaruje preko kapsaicin-specifičnih receptora, lokalizovanih na slobodnim nervnim završecima. Postoje preliminarni dokazi o pozitivnom učinku kapsaicina kod pruritusa kod AD (39). Topikalni doksepin (5% krem) ispoljava korisne efekte u smanjenju pruritusa kod AD (40). Međutim, ovaj preparat nije registrovan i nije u upotrebi u evropskim zemljama zbog povećanog rizika od kontaktne preosetljivosti. Topikalni stabilizator mastocita natrijum-kromoglikat i inhibitori degranulacije mastocita smanjuju SCORAD indeks (41). Drugi novi lokalni preparati uključuju i tiolski derivat N-acetilcistein, ali do sada ne postoje ubedljivi dokazi o efikasnosti kod AD (42). U sadašnjem momentu nema dovoljno dokaza randomiziranih kliničkih studija koji bi podržali upotrebu ovih preparata u terapiji pruritusa kod AD. Nijedan od ovih preparata nije registrovan u Evropi i ne preporučuje se njihova rutinska klinička upotreba kao pomoćna antipruriginozna terapija kod AD (8).

### Drugi antiinflamatorni agensi

Razvoj specifične antiinflamatorne terapije koja je jednostavna za upotrebu i deluje na pruritus može obezbediti klinički značajan napredak u lečenju pacijenata sa AD. Većina novih terapijskih preparata se bazira na inhibiciji fosfodiesteraze 4 (PDE4), enzima čiji je nivo povišen kod inflamatornih poremećaja kao što je AD (43).

Krisaborol 2% mast (ranije poznat kao AN2728) je benzoksaborol, nesteroidni topikalni

antiinflamatorni inhibitor PDE4. Inhibicijom PDE4 i povećanjem nivoa cAMP, krisaborol kontroliše inflamaciju. Kada dospe u sistemsku cirkulaciju posle topikalne aplikacije, metaboliše se u inaktivne metabolite. Ovo ograničava sistemsko prisustvo krisaborola i sistemsku PDE4 inhibiciju. Krisaborol 2% mast se uglavnom dobro toleriše i popravља indeks težine AD, pruritus i sve druge znake i simptome AD. Dve velike randomizirane kontrolisane kliničke studije (faza 3) koje su procenjivale efikasnost i bezbednost krisaborol 2% masti kod dece, adolescenata i odraslih sa blagim i umerenim AD su nedavno završene pozitivnim ishodom (44–47).

Tofacitinib je inhibitor malog molekula Janus kinaze (JAK) koji utiče na interleukin (IL)-4, IL-5 i IL-31 signalne puteve, menjajući imunski odgovor koji dovodi do inflamacije. Tofacitinib 2% mast, aplikovana dva puta dnevno tokom četiri nedelje, pokazuje značajnu efikasnost i bezbednost/lokalnu podnošljivost u ranoj fazi AD. JAK inhibicija, ostvarena preko topikalnog dejstva, predstavlja potencijalno obećavajući terapijski princip za AD (48).

### Opšta terapija atopijskog dermatitisa

S obzirom da se radi o hroničnom inflamatornom oboljenju, primena opšte kortikosteroidne terapije nije opravdana zbog kratkotrajnih i tranzijentnih pozitivnih efekata i potencijalnih neželjenih efekata.

U fazama pogoršanja opravdana je upotreba peroralnih H1 antihistaminika (zbog svraba), kao i cefalosporina ili makrolida per os (u slučaju bakterijske infekcije). Kod teških, generalizovanih i rezistentnih formi AD, savetuje se i terapija ciklosporinom per os, a posle druge godine života u terapiju je moguće uvesti i metotreksat.

**Antihistaminici.** H-1 antihistaminici za sistemsku primenu su bezbedni lekovi i tokom duže primene. Iako postoje mišljenja da neseđirajući antihistaminici nemaju adekvatan uticaj na smanjenje pruritusa kod obolelih od AD, savremeni terapijski protokoli i naša iskustva ukazuju da sistemski terapija antihistaminicima kod znatnog broja pacijenata umanjuje pruritus, poboljšava lokalni status na koži i pozitivno utiče na kvalitet života obolelih od AD.

H1 antihistaminici, blokadom H1 receptora dovode do blokade odgovora posredovanog aktivacijom H1 receptora i na taj način inhibiraju

oslobađanje medijatora iz mast-ćelija i bazofila. Supresija inflamatornog odgovora postiže se smanjenjem prezentacije antigena i hemotakse, smanjenom ekspresijom ćelijskih adhezivnih molekula i smanjenjem nivoa proinflamatornih citokina (49). Oralni antihistaminici ublažavaju pruritus u AD. Sedativni antihistaminici pored navedenog olakšavaju spavanje tokom noći koje je značajno poremećeno zbog pruritusa (49). Antihistaminici se koriste jednom ili više puta dnevno, prema preporuci proizvođača.

Hloropiramin, poredantipruriginoznog, ispoljava i lokalno anestetičko i vazokonstriktorno dejstvo kao i centralno sedativno dejstvo. Kontraindikovana je primena kod trudnica, novorođenčadi i nedonoščadi kao i kod žena u periodu laktacije s obzirom da se izlučuje i putem mleka. Kod dece se primena ovog leka savetuje samo u slučaju teških alergijskih reakcija. Ne savetujemo ga u terapiji AD u pedijatrijskom uzrastu. Kod odraslih pacijenata treba biti posebno oprezan ukoliko postoji povećana osetljivost na sedativne efekte antihistaminika i komorbiditeti kako što su epilepsija, hipertiroidizam i dr. Primenuju se 1–3 ampule tokom 24 h kao duboka intramuskularna ili spora intravenska injekcija.

Noviji nesedativni antihistaminici (loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin i dr.) nalaze se u formi tableta i oralnih rastvora, komforni su i bezbedni za dugotrajnu primenu. Prema preporuci proizvođača, koriste se u jednoj dozi (1 x 1 tbl/dn), međutim, u dermatologiji su opravdane i primene do četiri puta veće doze. Desloratadin oralni rastvor može da se primenjuje od šestog meseca života dok se upotreba levocetirizina savetuje od druge godine života. Pored dejstva na H1 receptore, oralni antihistaminici ispoljavaju i antiinflamatorna dejstva tako da višestruko utiču na poboljšanje znakova i simptoma AD.

**Antibiotici.** Antibiotici (cefalosporini i makrolidi) imaju značajno mesto u opštoj terapiji AD, u fazama pogoršanja. Pored toga što narušena funkcija barijere epiderma kod pacijenata sa AD olakšava nastanak i razvoj infekcije, pruritus i češanje doprinose diseminaciji bakterije *Staphylococcus aureus* na inflamirane ali i na i neinflamirane delove kože. Sam *S. aureus* superantigenskom stimulacijom doprinosi razvoju i održavanju inflamacije kod pacijenata sa AD (50, 51). U fazama pogoršanja, cefaleksin smatramo

lekem izbora, dok azitromicin može da se ordinira pacijentima preosetljivim na peniciline i cefalosporine.

**Antimikotici.** Pored značajne uloge bakterijskih infekcija u pokretanju inflamatorne kaskade i pogoršanja AD, gljivične infekcije takođe mogu da budu udružene sa razvojem i održavanjem inflamacije kod obolelih od AD. Antimikotici se savetuju kod tzv. *head and neck* varijante AD koja je često udružena sa superinfekcijom gljivicom *Malassezia sympodialis* (52). Opšta terapija ketokonazolom ili itrakonazolom i lokalna terapija ciklopiroksolaminom ili imidazolskim topikalnim antimikoticima (mikonazol, klotrimazol), tokom 7–14 dana, poboljšava nalaz, odnosno umanjuje inflamaciju kod pacijenata kod kojih su pretežno zahvaćeni glava i vrat (53). Drugi sistemski imidazolski preparati (flukonazol) takođe se sa uspehom koriste kod ove varijante AD. Po supresiji (super)infekcije gljivicama iz roda *Malassezia*, potrebno je nastaviti sa lokalnom (eventualno i sistemskom) antiinflamatornom terapijom, u skladu sa kliničkim nalazom.

**Antivirusni lekovi.** Virusne infekcije, pre svega *molluscum contagiosum* i infekcija *Herpes simplex* virusom lakše se diseminuju kod obolelih od AD. *Eczema herpeticum* se praktično javlja samo kod obolelih od AD i može da bude životno ugrožavajuća infekcija, posebno kod pacijenata u pedijatrijskom uzrastu. Terapija izbora kod *molluscum contagiosum* je primena tečnog azota i kiretiranje promena, dok je sistemski dat aciklovir lek izbora za *eczema herpeticum* (10).

**Fototerapija.** Tokom sunčanih meseci, AD se poboljšava kod većine pacijenata. Arteficialni UV zraci (UVA i UVB fototerapija) imaju značajnu ulogu u lečenju obolelih od AD, u našim krajevima posebno tokom perioda kasne jeseni i zime. Ustanovljeno je da UV zraci povoljno utiču na senzornu inervaciju kože (54), indukuju apoptozu u ćelijama inflamatornog infiltrata i smanjuju produkciju citokina koji doprinose fazama pogoršanja (55), poboljšavaju – regenerišu barijernu funkciju kože (56) i drugo.

Trenutno su dostupni sledeći vidovi lampi:

*Broadband* UV (UVA + UVB = 290–400 nm),  
*Broadband ultraviolet B* (BB-UVB = 280–315 nm),  
*Narrow-band* UVB (nbUVB = peak: 311–313 nm),  
UVA1 (340–400 nm).

Fototerapija se najčešće uvodi ukoliko se ne



postizu zadovoljavajući efekti primenom optimalne lokalne terapije i odlična je kao terapija održavanja. Retko se koristi kao monoterapija u fazama pogoršanja. PUVA terapija se ne savetuje kod pacijenata mlađih od 12 godina. Generalno, zavisno od izgleda kabine u kojoj se nalaze UV lampe i saradnje samog pacijenta, individualno se procenjuje mogućnost započinjanja UVB fototerapije kod mlađih pacijenata. Retko je primena ovog vida terapije, uz asistenciju medicinskih radnika ili roditelja (ukoliko u kabini za UVB fototerapiju ima prostora za dete i odraslu osobu), moguća pre pete-šeste godine života. Tokom sunčanih meseci, savetuje se kontrolisana fotoekspozicija.

**Ciklosporin.** Ciklosporin ostvaruje dejstvo sprečavanjem produkcije IL-2. Rezultati metaanalize (57) potvrdili su efikasnost ciklosporina u terapiji AD. Ciklosporin dovodi do kliničkog poboljšanja, poboljšanja sna i umanjuje potrebu za lokalnom kortikosteroidnom terapijom. Po isključivanju ciklosporina mogući su brzi recidivi. Pre uvođenja ciklosporina u terapiju neophodna je kontrola arterijske tenzije, nivoa kreatinina u serumu kao i osnovne biohemijske analize krvi i urina. Ciklosporin se primenjuje 2,5–5 mg/kg telesne mase dnevno, podeljeno u dve doze (na 12 h). Savetuje se započinjanje terapije nižim dozama ciklosporina, a zatim, uz kontrolu bubrežne funkcije, nivoa ciklosporina u serumu i kontrolu arterijske tenzije, podizanje doze do 5 mg/kg. Nije opravdano ordinirati više od 5 mg/kg zbog povišenog rizika od razvoja nefrotoksičnih efekata.

**Metotreksat.** Metotreksat (MTX) takođe se sa uspehom koristi u lečenju težih formi AD. Primena metotreksata se ne preporučuje pre druge godine života. Pre uvođenja MTX u terapiju kontroliše se KKS, kreatinin, AST, ALT, kao i nalaz urina. Inicijalno je značajno uraditi virusološke analize (HBsAg i anti-HCV ukupni). Probna doza MTX ordinira se 5–7 dana pre ordiniranja prve, pune terapijske doze leka. Kod pedijatrijskih pacijenata, do 4–5. godine života probna doza može da iznosi 1,25 mg (1/2 tbl) dok kod starijih i odraslih pacijenata probna doza iznosi 2,5 mg (1 x 1 tbl). Posle 5–7 dana kontrolišu se KKS, hepatogram i sediment urina i, ukoliko su nalazi uredni, smatra se da se može započeti sa terapijskim dozama MTX. Inicijalna doza kod pedijatrijskih pacijenata iznosi 0,2–0,4 mg/kg telesne mase jedanput nedeljno, dok

kod odraslih pacijenata iznosi 0,2 mg/kg telesne mase/ jedanput nedeljno. MTX se ordinira u jednoj dozi, per os ili supkutano. Laboratorijske analize (KKS, kreatinin, hepatogram, pregled urina) rade se jednom nedeljno tokom prvog meseca, zatim na svake dve nedelje u drugom mesecu, a kasnije jednom mesečno ili na dva meseca. Savetuje se postupno snižavanje doze MTX po postizanju stabilnog značajnog poboljšanja kliničke slike ili remisije. Po postizanju remisije, savetuje se primena nižih doza MTX (5–10 mg) tokom nekoliko meseci. Kod odraslih pacijenata, neophodna je kontracepcija pre započinjanja terapije, tokom terapije i šest meseci po obustavljanju terapije. Folna kiselina, 5 mg, primenjuje u jednoj dozi, 48 h nakon ordiniranog MTX.

**Azatioprin.** Azatioprin se koristi u Velikoj Britaniji i SAD u lečenju adultnih formi AD. Savetuje se doza od 2,5 mg/kg telesne mase/dnevno, posle sedamnaeste godine života (58). Rutinski se pre uvođenja azatioprina kontrolišu KKS, biohemijski parametri krvi i pregled urina. Kontrola ovih parametara neophodna je i tokom terapije. Neophodna je kontracepcija tokom terapije azatioprinom.

**Biološki lekovi.** Veći broj bioloških lekova (ustekinumab, fezakinumab, apremilast, dupilumab, OC000459) primenjivan je u lečenju AD, sa rezultatima koji obećavaju, međutim, za sada se nigde u svetu ovi preparati još uvek ne koriste u rutinskoj terapiji AD (59, 60). Potreban je veći broj studija i duže praćenje pacijenata da bi se pouzdano procenili efikasnost i bezbednost primene ovih preparata u lečenju AD.

### Opšte mere Održavanje higijene

Kožu treba temeljno očistiti, ali nežno i pažljivo, kako bi se uklonile kruste u slučaju bakterijske superinfekcije. Kupanje treba da traje oko 5–10 minuta, pri temperaturi vode od 27 do 30° C. Savetuje se nanošenje uljanih kupki poslednja 2 minuta kupanja, kako bi se izbegla dehidracija epiderma. Dodavanje natrijum-hipohlorita u kadu s vodom može biti korisno, s obzirom na njegovo antibakterijsko dejstvo (8).

Kupanje u slanoj vodi može pogodovati pacijentima sa impetiginizovanim lezijama ili prisutnom ihtiozom. Pokazano je da je tvrdoća vode u vezi

s povećanom prevalencijom AD, tj. da tvrda voda povećava rizik za razvoj atopijskog dermatitisa kod dece (61).

Emolijensi se prvenstveno nanose odmah posle kupanja ili tuširanja, dok je koža još uvek vlažna. Noviji radovi ukazuju da ograničavanje korišćenja sapuna i primena emolijenata najmanje jednom dnevno može smanjiti rizik od nastanka atopijskog dermatitisa (62).

### Odevanje

Nošenje mekane pamučne odeće i izbegavanje iritirajućih tkanina u kontaktu s kožom (pre svega vune, ali i svile) od suštinskog je značaja za izbegavanje iritacije kože. Takođe, treba izbegavati okluzivnu odeću koja povećava toplotu kože, a tokom zimskih meseci treba izbegavati pretopljavanje dece. Niska vlažnost tokom zime i grejanje u stanovima povećava suvoću kože, tako da se može savetovati upotreba ovlaživača vazduha. Postoji konsenzus da osobe sa atopijskim dermatitisom treba da izbegavaju zanimanja kod kojih postoji mogućnost oštećenja kože ili postoji kontakt s iritantnim supstancijama (8).

### Uslovi življenja

Brojni faktori i supstancije iz okoline mogu da iritiraju osetljivu kožu pacijenata sa atopijskim dermatitisom i mogu da dovedu do nastanka ili pogoršanja ekcema. Oni mogu biti fizički, kao što su mehanički iritansi (npr. vuna), hemijski (kisljine, rastvarači, voda) ili biološki (mikroorganizmi). Informisanje pacijenata i članova njihovih porodica o značaju i ulozi nespecifičnih iritanasa za nastanak ekcema je veoma važan preduslov za uspešno lečenje pacijenata sa atopijskim dermatitisom.

Mnogi pacijenti su već svesni činjenice da kontakt sa životinjama može da dovede do pogoršanja simptoma na koži. Izloženost mačjoj dlaci tokom detinstva može povećati rizik od nastanka atopijskog dermatitisa, naročito kod dece koja imaju mutaciju gena za filagrin (8, 63). Nema dokaza da kontakt sa psima povećava rizik za nastanak atopijskog dermatitisa (8).

Pušenje cigareta treba izbegavati u prostorijama gde borave deca sa atopijskim dermatitisom, jer to može dovesti do povećanja iritacije i svraba i može da poveća sklonost ka kasnijem razvoju astme.

Mnogi pacijenti imaju problem s lučenjem i retencijom znoja tokom letnjih meseci, što dovodi do povećanja svraba. Ipak, decu s atopijskim dermatitisom treba ohrabriti da se aktivno bave sportom. Plivanje može biti odličan sport za decu sa atopijskim dermatitisom, ukoliko se dobro toleriše izlaganje hlorisanoj vodi. Pre plivanja se savetuje aplikacija emolijenata na celu površinu kože i odmah posle plivanja kupanje uljanom kupkom uz dodatnu aplikaciju emolijenata. Boravak u klimatizovanim prostorijama tokom letnjih meseci značajno može smanjiti osećaj svraba.

### Ishrana

Među alergenima hrane, kravlje mleko, jaja, pšenica, soja, orasi i kikiriki su najčešće odgovorni za nastanak ili pogoršanje ekcema u ranom detinjstvu. Dvostruko slepo, placebo-kontrolisano izlaganje hrani smatra se zlatnim standardom za dijagnozu alergije na hranu (64). U sistematskom pregledu osam randomizovanih, kontrolisanih studija (57) koje su proučavale efekat eliminacione dijeta kod pacijenata sa atopijskim dermatitisom pokazano je da ne postoje ubedljivi dokazi da je eliminaciona dijeta (npr. jaja i mleko) korisno za pacijente sa atopijskim dermatitisom. Međutim, u drugoj studiji pokazano je da je izostavljanje jaja u ishrani dovelo do poboljšanja atopijskog dermatitisa kod pacijenata koji su imali kliničke simptome posle prethodnog konzumiranja jaja (65).

Ne savetuje se da pacijenti sa atopijskim dermatitisom, kod kojih nije dokazana alergija na hranu, sprovede restrikcione dijeta (66). Pacijenti s umerenim i teškim atopijskim dermatitisom treba da se pridržavaju eliminacione dijeta one vrste hrane koja provocira ranu ili kasnu reakciju na koži koja je pokazana posle sprovedenog kontrolisanog oralnog provokacionog testa (8).

Postoje određeni podaci da probiotici mogu biti korisni i bezbedni u prevenciji atopijskog dermatitisa, sa smanjenjem rizika za oko 20% (67). Međutim, i dalje postoji nejasnoća kada i kome treba dati probiotike (majkama pre rođenja deteta pod rizikom za razvoj AD, deci posle rođenja, ili oboje) i koji specijes i soj bakterija treba dati. Za razliku od verovatno pozitivnog preventivnog dejstva, nije pokazana efikasnost probiotika kod pacijenata s već razvijenim atopijskim dermatitisom (68).

## Alternativni vidovi lečenja

Ne postoje odgovarajući dokazi da fitoterapija, aromaterapija, akupunktura, homeopatija, kineska tradicionalna medicina ili biorezonanca imaju pozitivan efekat u lečenju atopijskog dermatitisa (8).

## Skraćenice

AD – atopijski dermatitis  
 EASI – indeks procene težine i površine ekcema (engl. *Eczema area and severity index*)  
 FTU – jedinica vrha prista (engl. *finger-tip unit*)  
 JAK – Janus kinaza  
 MTX – metotreksat  
 nbUVB – UVB zraci uskog spektra (engl. *Narrow-band UVB*)  
 PDE4 – fosfodiesteraza 4  
 SCORAD – indeks procene težine atopijskog dermatitisa (engl. *Scoring atopic dermatitis*)  
 Th – T-pomoćničke  
 TKS – topikalni kortikosteroidi  
 TKI – topikalni inhibitori kalcineurina  
 UVA – ultravioletni zraci spektra A  
 UVB – ultravioletni zraci spektra B

## Izjava

Ovaj rad delimično je finansiran sredstvima Ministarstva nauke Republike Srbije sa projekata br. 175065, 175038, 41018 i 43012.

## Literatura

- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):729-47.
- Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2314-24.
- Bingefors K, Svensson Å, Isacson D, Lindberg M. Self-reported lifetime prevalence of atopic dermatitis and co-morbidity with asthma and eczema in adulthood: a population-based cross-sectional survey. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):438-41.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;70(2):338-51.
- Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):295-9.
- Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (atopic eczema). In: Goldsmith A, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 165-82.
- Lipozenčić J, Ljubojević S, Gregurić S. Atopijski dermatitis u djece i odraslih [Atopic dermatitis in children and adults]. *Acta Med Croatica.* 2011;65(2):87-96.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045-60.
- Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. Consensus Conference on Clinical Management of Pediatric Atopic Dermatitis. *Ital J Pediatr.* 2016;42:1-25.
- Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):667-74.
- Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):198-205.
- Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):125-36.
- McPherson T. Current understanding in pathogenesis of atopic dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):649-55.
- Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):566-74.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92(Suppl):44-7.
- Brennkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):754-65.
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):406-16.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-51.
- Bos JD, Van Leent EJ, Sillevius Smitt JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 1998;7(4):132-8.
- Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(9):1031-8.
- Bieber T, Akdis C, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Schäppi G, et al. Global Allergy Forum and 3rd Davos Declaration 2015: Atopic dermatitis/eczema: challenges and opportunities toward precision medicine. *Allergy.* 2016;71(5):588-92.
- Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(6):568-76.
- Paller AS, Mancini AJ. Eczematous eruptions in childhood. In: Paller AS, Mancini AJ, editors. *Hurwitz clinical pediatric dermatology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 49-84.
- Sathishkumar D, Moss C. Topical therapy in atopic dermatitis in children. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):656-61.

25. Angelova-Fischer I, Neufang G, Jung K, Fischer TW, Zillikens D. A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 3:9-15.
26. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:191-6.
27. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):165-71.
28. Tollefson MM, Bruckner AL, Section on Dermatology. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1735-44.
29. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):579-85.
30. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy.* 2009;64(2):276-8.
31. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hultsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):157-66.
32. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):415-28.
33. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaff M, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1322-30.
34. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 1997;337(12):816-21.
35. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):144-56.
36. Bornhövd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3(5):708-12.
37. Napadow V, Li A, Loggia ML, Kim J, Mawla I, Desbordes G, et al. The imagined itch: brain circuitry supporting nocebo-induced itch in atopic dermatitis patients. *Allergy.* 2015;70(11):1485-92.
38. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):73-82.
39. Reimann S, Luger T, Metzke D. Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz. *Hautarzt.* 2000;51(3):164-72.
40. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):613-6.
41. Stevens MT, Edwards AM. The effect of 4% sodium cromoglycate cutaneous emulsion compared to vehicle in atopic dermatitis in children – a meta-analysis of total SCORAD scores. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):284-90.
42. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, et al. Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/trans-epidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol.* 2015;27(4):450-1.
43. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(6):568-76.
44. Jarnagin K, Chanda S, Coronado D, Ciaravino V, Zane LT, Guttman-Yassky E, et al. Crisaborole topical ointment, 2%: a nonsteroidal, topical, anti-inflammatory phosphodiesterase 4 inhibitor in clinical development for the treatment of atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(4):390-6.
45. Zane LT, Chanda S, Jarnagin K, Nelson DB, Spelman L, Gold LS. Crisaborole and its potential role in treating atopic dermatitis: overview of early clinical studies. *Immunotherapy.* 2016;8(8):853-66.
46. Zane LT, Kircik L, Call R, Tschen E, Draelos ZD, Chanda S, et al. Crisaborole topical ointment, 2% in patients ages 2 to 17 years with atopic dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(4):380-7.
47. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post hoc analyses of the effect of crisaborole topical ointment, 2% on atopic dermatitis: associated pruritus from phase 1 and 2 clinical studies. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(2):172-6.
48. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase 2a randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902-11.
49. Jacob SE, Castanedo-Tardan MP. Pharmacotherapy for allergic contact dermatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(16):2757-74.
50. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):14-30.
51. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(5):463-8.
52. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):125-36.
53. Maysner P, Kupfer J, Nemetz D, Schäfer U, Nilles M, Hort W, et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream - results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(3):153-9.
54. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14:4921-31.
55. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):1117-20.

56. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, Jeon H, Goo J, Ahn SK, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol.* 2008;128(12):2880-7.
57. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4(37):1-191.
58. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):324-30.
59. Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1548-55.
60. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2335-48.
61. McNally NJ, Williams HC, Phillips DR, Smallman-Raynor M, Lewis S, Venn A, et al. Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet.* 1998;352(9127):527-31.
62. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):824-30.
63. Epstein TG, Bernstein DI, Levin L, Khurana Hershey GK, Ryan PH, Reponen T, et al. Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *J Pediatr.* 2011;158(2):265-71.
64. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy.* 2001;56 Suppl 67:75-7.
65. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy.* 2009;64(2):258-64.
66. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol.* 2016;43(10):1117-45.
67. Madhok V, Futamura M, Thomas KS, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(4):349-54.
68. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):350-5.

# BIODERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

## Atoderm Intensive Baume

INTENZIVNO OBNAVLJA  
ZAŠTITNU BARIJERU VEOMA  
SUVE I ATOPIČNE KOŽE

Skin Barrier Therapy®



BIOLOGIJA U SLUŽBI DERMATOLOGIJE

UMIRUJE SVRAB I OBNAVLJA KOŽNU BARIJERU



## ŠKOLA ATOPIJE

### Atoderm

[www.atopijskidermatitis.rs](http://www.atopijskidermatitis.rs)