

Terapia podstawowa atopowego zapalenia skóry

Basic therapy of atopic dermatitis – “skin care”

Summary

Atopic dermatitis (AD) is chronic, frequent dermatosis, that course and clinical manifestation have an significant socio-economical impact. Nowadays, emollients are recommended as a basic therapy of AD, as a result of the new knowledge on AD pathogenesis. The prevention role of emollients in AD is discussed.

Keywords: atopic dermatitis, emollients, ectoine, skin barrier.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, emolienty, ektoina, bariera skórna.

**Dr n. med. Magdalena Trzeciak,
prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki
Klinika Dermatologii Wenerologii i Alergologii GUM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki**

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą chorobą skóry, której towarzyszy uporczywy świąd, a sucha skóra jest objawem dominującym (1). Przebieg i obraz kliniczny tego schorzenia wpływają znacząco na obniżenie jakości życia pacjentów i ich rodzin (2). Częstość występowania choroby ocenia się na 1–3% wśród dorosłych i do 20% wśród dzieci (1,3), a koszt terapii w USA oszacowano na 1 bilion dolarów (1). Patogeneza schorzenia jest złożona. Zaangażowane w nią są czynniki immunologiczne: zaburzenie równowagi odpowiedzi Th1 i Th2 komórkowej, nadmierna produkcja immunoglobuliny E (IgE), zaburzenia w przekazywaniu sygnału przez komórki dendrytyczne oraz nadreaktywność mastocytów (4).

Kapitałne znaczenie przypisuje się czynnikom genetycznym, m.in. genom w regionie 5q31-33 kodującym IL-4, IL-13, genom w regionie 11q22 kodującym IL-18, genom w regionie 11q-13 kodującym receptor FcεRI, czy 16p12-p11 kodującym receptor IL-4, genom w regionie 5q31-33 kodującym inhibitory protez serynowych – SPINK, genom w regionie 3p21.3 i 4q32 kodującym *Toll-like receptor*, genom regionu 5q31-3 kodującym GM-CSF oraz genom w regionie 1q21 kodującym białka koperty rogowej: *epidermal differentiation complex* (EDC) (5). Wyniki najnowszych badań genetycznych wskazujące na 4 kolejne *loci*, które mogą odpowiadać za podatność do rozwoju AZS (6).

Doniesienia te podkreślają dynamikę badań genetycznych prowadzonych w obszarze patogenezy AZS. Niewątpliwie na rozwój AZS mają też wpływ czynniki środowiskowe i psychiczne, a w ostatnich latach szczególnie podkreśla się tu znaczenie defektu bariery naskórkowej. Nieprawidłowości białek koperty rogowej (*cornified envelope*, CE) są obecnie postrzegane jako centrum patogenezy zmian skórnych w AZS i punkt wyjścia rozwoju marszu alergicznego (7–10).

Bariera skórna

Prawidłowa funkcja bariery skórnej jest zachowana dzięki 3 głównym elementom: prawidłowo wykształconej warstwie rogowej (SC) wraz z kopertą rogową (CE), ciałnym połączeniem, tzw. *tight junctions* (TJ), oraz sieci komórek Langerhansa (11). Keratynocyty warstwy rogowej ułożone podobnie do cegieł w murze są zespolone przez lipidy (ceramidy – CER [40–50%], cholesterol – CHOL [25–30%], wolne kwasy tłuszczowe – WKT [10–20%]), które jak „cement” ją uszczelniają. Taka konstrukcja chroni naskórek przed nadmierną utratą wody i penetracją antygenów (12,13). Obronę przeciwbakteryjną wzmacniają peptydy antybakteryjne. Skuteczność ochrony przed czynnikami środowiska zewnętrznego podnosi koperta rogowa (CE), zbudowana z licznych białek, m.in. filagryny (FLG) (14). Metabolizm filagryny prowadzi do wytworzenia kwaśnego pH warstwy rogowej, które jest optymalne dla czynności enzymów syntetyzujących lipidy SC, a ponadto przyczynia się do powstawania tzw. naturalnego czynnika nawilżającego (NMF) (15).

U osób z AZS udowodniono istnienie defektu bariery naskórkowej. Jest on wynikiem m.in. mutacji w genie filagryny (↓nawodnienia, ↓NMF, ↑TEWL, ↑pH, ↑serynowe proteazy). W 2006 r. Palmer i wsp. (16) udowodnili, że mutacje R501X i 2282del4 w genie FLG są czynnikiem wysokiego ryzyka rozwoju AZS. Okazuje się, że u pacjentów z mutacją w tym genie, w porównaniu z osobami bez tej mutacji, obserwuje się nasiloną przelnąskórkową utratę wody (TEWL) (17) i obniżenie NMF (18). Ponadto występowanie mutacji FLG jest związane z podwyższeniem pH skóry w AZS (19) i obniżeniem ilości WKT i CER (20).

Zaburzenia metabolizmu i składu lipidów SC to kolejna przyczyna powstania defektu bariery naskórkowej w AZS. Na niewydolność tej bariery wpływają dodatkowo: nadmierna aktywność proteaz serynowych, zahamowana funkcja peptydów antybakteryjnych (LL-37) oraz zaburzenia w obrębie *tight junctions*, a także nadprodukcja cytokin Th2-zależnych. W efekcie tych nieprawidłowości u pacjentów z AZS dochodzi do spadku integralności SC i wzrostu przepuszczalności bariery naskórkowej. Wykazano, że defekt bariery naskórkowej jest obecny u pacjentów z AZS nie tylko w skórze zmienionej, ale też w skórze pozornie zdrowej. Ponadto w skórze pozornie niezminionej u osób z AZS obecne są również subkliniczne go zapalenia (21).

Powyższe doniesienia mają fundamentalne znaczenie i tłumaczą skuteczność emolientów w leczeniu AZS zarówno w okresach zaostrzeń (działają aktywnie), jak i podczas remisji, kiedy to wykazują działanie podtrzymujące.

Zgodnie z rekomendacjami EADV (*European Academy of Dermatology and Venereology*) w leczeniu AZS podstawowe postępowanie jest skierowane właśnie na zwalczanie defektu bariery naskórkowej poprzez jej naprawę

i ochronę oraz zredukowanie subklinicznego zapalenia skóry (3). Według niektórych autorów prawidłowa pielęgnacja skóry u małych dzieci z AZS może wręcz zapobiegać rozwojowi zarówno samego AZS, jaki i postępowi marszu alergicznego (15,22,23) – wymaga to jednak dalszych badań.

Emolienty

Podstawowym zadaniem emolientów jest utrzymanie prawidłowego nawilżenia/nawodnienia skóry i przywrócenie funkcji bariery naskórkowej. Być może mogą one mieć także działanie prewencyjne rozwoju AZS i marszu alergicznego (23,24). Emolienty stosuje się w formie płynnej, jako np. olejki dodawane do kąpieeli, lub stałej – w postaci kremów, maści i emulsji.

U pacjentów z AZS zaleca się kąpiele w temperaturze 27–30°C, krótkie – 5-minutowe, z użyciem olejków do kąpieeli o działaniu natłuszczająco-nawilżającym, dodawanych w ostatnich 2 minutach trwania kąpieeli, co pozwala wyeliminować odwodnienie naskórka (3). Zaleca się unikanie silnych detergentów i mydeł z zasadowym pH. Dodatkowo można stosować antyseptyki, w celu przeciwdziałania kolonizacji skóry pacjentów z AZS gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*), który działa jako superantygenu, nasilając niespecyficzną reakcję zapalną (3). Udowodniono, że codzienna kąpiel z dodatkiem słabo kwaśnych emulsji może redukować w okresie letnim u dzieci objawy AZS (25). Według przeprowadzonych badań parafina, jojoba i olejki migdałowe w porównywalnym stopniu penetrują do SC (26), a olejek kokosowy okazał się być tak efektywny i bezpieczny jak parafina (27). Kąpiele w roztworze soli z Morza Martwego wzbogaconych magnezem (5%) poprawiają funkcję bariery naskórkowej, wspomagają nawilżenie skóry i zmniejszają stan zapalny suchej skóry atopowej (28). Solanki wydają się być przydatne dla wyeliminowania martwych komórek naskórka (3).

Stosowanie emolientów w postaci kremów i emulsji jest zalecane zaraz po kąpieeli, po delikatnym osuszeniu skóry. Dla utrzymania prawidłowego nawilżenia skóry zaleca się użycie emolientu przynajmniej 2 razy dziennie. Okazało się, że stosowanie w terapii podtrzymującej emolientów zawierających mocznik, który poprawia funkcję bariery skórnej, redukuje ryzyko nawrotów o ok. 1/3 (29). Badania randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo (DBPC) wykazały, że emolienty na bazie glicerolu podnoszą poziom nawodnienia SC u pacjentów z AZS (30). Ponadto glicerol jest lepiej tolerowany niż mocznik i chlorek sodu (3). Sugerowano, że kremy wzbogacone minerałami Morza Martwego redukują ciężkość przebiegu AZS i mogą być polecane w terapii podtrzymującej u dzieci (31). U dzieci < 2. r.ż. zaleca się stosowanie emolientów pozbawionych białkowych alergenów i haptenu. Istnieją dowody, że emolienty zawierające alergeny (np. orzeszki ziemne, owies) mogą zwiększać nadwrażliwość skórą i prowadzić do nadwrażliwości ogólnoustrojowej. U niemowlaków nie powinien być stosowany glikol propylenowy, gdyż łatwo podrażnia ich skórę (3).

Istnieją dowody, że emolienty zawierające alergeny (np. orzeszki ziemne, owies) mogą zwiększać nadwrażliwość skórą i prowadzić do nadwrażliwości ogólnoustrojowej

(3). Co ciekawe, w kilku badaniach przedstawiano wyniki wskazujące na redukcję incydentów stanu zapalnego i poprawę stanu skóry u wcześniaków leczonych emolientami (32,33). Macharia i wsp. (34) sugerowali, że miejscowe stosowanie petrolatum u dzieci może wręcz chronić przed rozwojem AZS. Obiecujące są również wyniki pilotażowego badania noworodków z wysokim ryzykiem rozwoju AZS, gdzie padła sugestia protekcyjnego wobec rozwoju AZS działania emolientów, jednak podkreślono potrzebę dalszych badań tego zagadnienia (23).

Nie budzi wątpliwości fakt, stosowanie emolientów umożliwia ograniczenie aplikacji mGKS (*steroid sparing effects*) (3,35–37). Kilka badań dowodzi też, że zastosowanie emolientów poprawia i podtrzymuje efekt uzyskany po wcześniejszym leczeniu mGKS (miejscowymi glikokortykosteroidami) (3,35,37). Być może wynika to z faktu, że zarówno krótko-, jak i długoterminowe leczenie mGKS powoduje uszkodzenie integralności SC, wzrost przepuszczalności naskórka i obniżenie funkcji peptydów antybakteryjnych (AMP). Dowiedzono, że zastosowanie fizjologicznej mieszaniny lipidów (CER, CHOL, WKT) niweluje te efekty poprzez podniesienie poziomu mRNA dla enzymów zaangażowanych w syntezę tłuszczów, wzrost gęstości ciałek lamelarnych, korneodesmosomów i AMP, przywracając w ten sposób homeostazę bariery naskórkowej (38). Ponadto wykazano, że efektywność emolientów bogatych w ceramidy jest porównywalna z leczeniem mGKS średniej mocy (39,40), a emolientów z licochalconem A jest taka sama jak miejscowego hydrokortyzonu (41). W związku z tym są one polecane jako pierwszy krok leczenia lekkiego i średniego AZS oraz do leczenia podtrzymującego (40,41). Liczne badania (ok. 18) udowodniły korzyści i bezpieczeństwo stosowania emolientów u pacjentów z AZS w różnych grupach wiekowych (24).

Ektoina

Ostatnio zainteresowaniem w alergologii i dermatologii cieszą się produkty zawierające ektoinę. Ektoina jest ekstremofilem, pochodną cyklicznego aminokwasu o niskiej masie cząsteczkowej, produkowaną przez drobnoustroje ekstremofilne. Po raz pierwszy została wyizolowana z bakterii *Ectothiorhodospira halochloris* w Wadi Natrun w Egipcie (42), żyjących w ekstremalnych warunkach termicznych. Ektoina stabilizuje i działa ochronnie na cząsteczki białkowe, DNA i błony komórkowe (43). Posiada zdolność ograniczania procesów zapalnych wywołanych czynnikami zewnętrznymi, np. promieniowaniem ultrafioletowym (44–46). Zmniejsza rozmiar uszkodzenia DNA, a także, co ciekawe, chroni komórki Langerhansa, dzięki czemu działa protekcyjnie wobec układu immunologicznego skóry (47). Ektoina zwiększa nawilżenie i płynność warstwy lipidowej oraz przyspiesza komórkowe mechanizmy naprawcze (48). Dzięki swoim właściwościom chroni przed utratą wody z naskórka, co jest szczególnie istotne w leczeniu suchej skóry w przebiegu AZS (49). W badaniu oceniającym wpływ ektoiny na nawilżenie skóry porównano krem zawierający 2% ektoinę z obojętnym podłożem i wykazano przewagę czynnika aktywnego (50). Na podstawie tych doniesień i coraz większych doświadczeń praktycznych wydaje się, że ektoina znajdzie swoje miejsce wśród emolientów oraz w terapii AZS.

Mokre opatrunki (*Wet Wraps*)

Specjalne techniki bandażowania są szczególnie skuteczne w stanach erytrodemii, w ciężkich i nawrotowych przypadkach AZS. W metodzie tej stosowane są dwie warstwy opatrunków: **wewnętrzne** wilgotne nasączone emolientem i/lub substancją leczniczą stosowane bezpośrednio na skórę i **zewewnętrzne** suche. Namoczony bandaż nakładany jest na skórę po kąpieli chorego. Stosowanie podwójnych warstw bandaży wywołuje efekt chłodzący i szybkie ustępowanie stanu zapalnego. Ochłodzenie skóry działa przeciwzapalnie i zmniejsza świąd. Uwodnienie, a także okluzja poprzez opatrunki zwiększa równocześnie absorpcję leku przez skórę. Opatrunki mokre, tworząc barierę mechaniczną, zabezpieczają przed drapaniem i umożliwiają szybsze ustępowanie zmian zapalnych. Ta bezpieczna terapia jest dobrze tolerowana przez dzieci i w istotny sposób podnosi ich jakość życia (51).

Podsumowanie

Rekomendacje EADV z 2012 r. podkreślają zasadność częstego aplikowania emolientów, tak aby ich tygodniowe zużycie wynosiło min. 250 g (3). Nowoczesne emolienty zawierające ceramidy, cholesterol i wolne kwasy tłuszczowe, uzupełniają lipidy międzykomórkowe i regenerują płaszcz hydrolipidowy. Emolienty powinny być dobierane indywidualnie w zależności od suchości naskórka, pogody, dziennej aktywności i obecności alergii kontaktowej. Ważne, aby zastosowane preparaty były skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane przez skórę, bez substancji zapachowych i barwników.

Warunkiem skutecznej terapii emolientowej jest dobra współpraca z pacjentem, wyjaśnienie mu i jego rodzinie konieczności systematycznego i podtrzymującego stosowania emolientów, a także edukacja i motywacja chorych.

Bezpośrednia aplikacja emolientów na stan zapalny jest źle tolerowana, powoduje pieczenie i nasilenie świądu, dlatego najpierw należy zastosować miejscowe leki przeciwzapalne.

Zaleca się kąpiele w olejkach i substytuty mydła, a w okresie zimowym preparaty o zwiększonej zawartości składników lipidowych. Zwrócono uwagę na fakt, że regularne użycie emolientów wpływa na zredukowanie zużycia mGKS, co przenosi się na aspekty ekonomiczne i pozwala na uniknięcie powikłań posterydowych

Biorąc pod uwagę patogenezę choroby, nadal istniejące trudności terapeutyczne oraz potrzebę indywidualizacji leczenia, nie dziwi fakt, że cały czas poszukujemy nowych metod i koncepcji terapeutycznych. Rozważa się zróżnicowanie leczenia pacjentów zależnie od posiadanej mutacji w genie FLG lub jej braku. Prowadzone są badania, których wyniki mają na celu udowodnić zasadność leczenia AZS w oparciu o fenotyp choroby. Pojawiają się coraz nowocześniejsze i efektywniejsze emolienty.

Nadesłano: 26.06.2013 r.

Przyjęto do druku: 12.07.2013 r

Adres do korespondencji:

dr Magdalena Trzeciak

Klinika Dermatologii i Wenerologii i Alergologii GUM

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Tel.: 58 3492580, fax: 58 3492586

e-mail: mtrzeciak@gumed.edu.pl

Comfifast™

Specjalistyczne wyroby medyczne
szeroko stosowane w metodzie
MOKREGO OPATRUNKU

ODZIEŻ oraz BANDAŻE lecznicze
w postaci rękawa

więcej informacji na:

www.comfifast.pl

BestMedicalBrands

Wylączny dystrybutor w Polsce

Infolinia: (22) 468 18 12

sklep@bestmedicalbrands.com



Piśmiennictwo:

1. Wollenberg A., Bieber T.: Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009, 64: 276–278.
2. McKenna S.P., Dowar L.C.: Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, 8: 228–231.
3. Ring J., Alomar A., Bieber T. i wsp.: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J EADV* 2012, 26: 1045–1060.
4. Elias P.M., Steinhoff M.: “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008, 128 (5): 1067–1070.
5. Morar N., Willis-Owen S.A., Moffatt M. i wsp.: The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118: 24–34.
6. Ellinghaus D., Baurecht H., Esparza-Gordillo J. i wsp.: High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2013 Jul, 45 (7): 808–12.
7. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. i wsp.: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118: 3–12.
8. Boguniewicz M., Leung D.Y.: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011, 242 (1): 233–246.
9. van den Oord R.A., Sheikh A.: Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009, 339: b2433.
10. Weidinger S., Illig T., Baurecht H. i wsp.: Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118: 214–219.
11. Kubo A., Nagao K., Amagai M.: Epidermal barrier dysfunction

- and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest* 2012, 122 (2): 440–447.
12. Elias P.M.: Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983, 80: 44–49.
13. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. i wsp.: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118: 3–12.
14. Kurowski M., Kowalski M.: Flagryna i jej rola w patomechanizmie chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15: 95–100.
15. Kowalewski C.: Znaczenie bariery naskórkowej w chorobach alergicznych. *Post Dermatol Alergol* 2009, XXVI, 5: 342–343.
16. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. i wsp.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006, 38: 441–446.
17. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. i wsp.: Clinical severity correlates with impaired barrier in flaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol* 2009, 129: 682–689.
18. Kezic S., Kemperman P.M., Koster E.S. i wsp.: Loss-of-function mutations in the flaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2008, 128: 2117–2119.
19. Jungersted J.M., Scheer H., Mempel M. i wsp.: Stratum corneum lipids, skin barrier function and flaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010, 65: 911–918.
20. Angelova-Fischer I., Mannheimer A.C., Hinder A. i wsp.: Distinct barrier integrity phenotypes in flaggrin-related atopic eczema following sequential tape stripping and lipid profiling. *Exp Dermatol* 2011, 20: 351–356.
21. Wollenberg A., Reiner F., Kroth J. i wsp.: Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7: 117–121.
22. Ying S., Zhang G., Gu S., Zhao J.: How much do we know about atopic asthma: where are we now? *Cell Mol Immunol* 2006, 3: 321–332.
23. Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M.: A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63 (4): 587–593.
24. Catherine Mack Correa M., Nebus J.: Management of Patients with Atopic Dermatitis: The Role of Emollient Therapy. *Dermatol Res Pract* 2012, 2012: 836931. Epub 2012 Sep 13.
25. Kim H., Ban J., Park M.R. i wsp.: Effect of bathing on atopic dermatitis during the summer season. *Asia Pac Allergy* 2012, 2: 269–274.
26. Stamatias G.N., de Sterke J., Hauser M. i wsp.: Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci* 2008, 50 (2): 135–142.
27. Agero A.L., Verallo-Rowell V.M.: A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin coconut oil with mineral oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis. *Dermatitis* 2004, 15 (3): 109–116.
28. Proksch E., Nissen H.P., Bremgartner M., Urquhart C.: Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005, 44 (2): 151–157.
29. Wirén K., Nohlgård C., Nyberg F. i wsp.: Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J EADV* 2009, 23: 1267–1272.
30. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M. i wsp.: Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Prospective Study of a Glycerol-Based Emollient on Eczematous Skin in Atopic Dermatitis: Biophysical and Clinical Evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008, 21: 39–45.
31. Portugal-Cohen M., Oron M., Merrick E. i wsp.: A dead sea water-enriched body cream improves skin severity scores in children with atopic dermatitis. *JCDSA* 2011, 1 (3): 71–78.
32. Nopper A.J., Horii K.A., Sookdeo-Drost S.: Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr* 1996, 128 (5 Pt 1): 660–669.
33. Darmstadt G.L., Saha S.K., Ahmed A.S. i wsp.: Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh: a randomized, controlled, clinical trial. *Pediatrics* 2008, 121 (3): 522–529.
34. Macharia W.M., Anabwani G.M., Owili D.M.: Effects of skin contactants on evolution of atopic dermatitis in children: a case control study. *Trop Doct* 1991, 21 (3): 104–106.
35. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.-W., Ring J.: Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J EADV* 2008, 22: 73–82.
36. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007, 214: 61–67.
37. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C.: Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov, 19 (7): 614–8.
38. Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q. 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 (3): 456–464.
39. Sugarman J.L., Parish L.C.: Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2009 Dec, 8 (12): 1106–1111.
40. Sajji D., Asinuwasi R., Skotnicki-Grant S.: A Look at Epidermal Barrier Function in Atopic Dermatitis: Physiologic Lipid Replacement and the Role of Ceramides. *Skin Therapy Lett* 2012, 17 (7): 6–9.
41. Udompataikul M., Srisatwaja W.: Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J EADV* 2011, 25: 660–665.
42. Galinski E.A., Pfeiffer H.P., Trüper H.G.: 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus *Ectothiorhodospira*. *Eur J Biochem* 1985 May, 149 (1): 135–139.
43. Lentzen G., Schwarz T.: Extremolytes: Natural compounds from extremophiles for versatile applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006 Oct, 72 (4): 623–634.
44. Buenger J., Driller H.: Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004 Sep–Oct, 17 (5): 232–237.
45. Grether-Beck S., Bonizzi G., Schmitt-Brenden H. i wsp.: Non-enzymatic triggering of the ceramide signalling cascade by solar UVA radiation. *EMBO J* 2000 Nov, 19 (21): 5793–5800.
46. Grether-Beck S., Olazola-Horn S., Schmitt H. i wsp.: Activation of transcription factor AP-2 mediates UVA radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule 1 gene. *J Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Dec, 93 (25): 14586–14591.
47. Bunger J., Degwert J., Driller H.: The protective function of compatible solute ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to UV- radiation, immunosuppression and membrane damage. *IFSCC Magazine* 2001, Apr (4): 359–365.
48. Harishchandra R.K., Wulff S., Lentzen G. i wsp.: The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes. *Biophys Chem* 2010 Aug, 150 (1–3): 37–46.
49. Graf R., Anzali S., Buenger J.: The multifunctional role of ectoin as a natural cell protectant. *Clin Dermatol* 2008 Jul–Aug, 26 (4): 326–333.
50. Heinrich U., Garbe B., Tronnier H.: In vivo assessment of Ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2007, 20 (4): 211–218. Epub 2007 May 23.
51. Oranje A.P., Devillers A.C., Kunz B. i wsp.: Treatment of patients with atopic dermatitis. Using wet-wrap-dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert-panel's opinion and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2006, 20: 1277–1286.